

Artículo especial

Este artículo completo solo se encuentra disponible en versión electrónica: www.revespcardiol.org

Guía ESC 2015 sobre el tratamiento de los síndromes coronarios agudos en pacientes sin elevación persistente del segmento ST



Grupo de Trabajo de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) para el tratamiento de los síndromes coronarios agudos en pacientes sin elevación persistente del segmento ST

Autores/Miembros del Grupo de Trabajo: Marco Roffi* (coordinador) (Suiza), Carlo Patrono* (coordinador) (Italia), Jean-Philippe Collet** (Francia), Christian Mueller** (Suiza), Marco Valgimigli** (Países Bajos), Felicita Andreotti (Italia), Jeroen J. Bax (Países Bajos), Michael A. Borger (Alemania), Carlos Brotons (España), Derek P. Chew (Australia), Baris Gencer (Suiza), Gerd Hasenfuss (Alemania), Keld Kjeldsen (Dinamarca), Patrizio Lancellotti (Bélgica), Ulf Landmesser (Alemania), Julinda Mehilli (Alemania), Debabrata Mukherjee (Estados Unidos), Robert F. Storey (Reino Unido) y Stephan Windecker (Suiza)

Revisores del documento: Helmut Baumgartner (coordinador de revisión de GPC) (Alemania), Oliver Gaemperli (coordinador de revisión de GPC) (Suiza), Stephan Achenbach (Alemania), Stefan Agewall (Noruega), Lina Badimon (España), Colin Baigent (Reino Unido), Héctor Bueno (España), Raffaele Bugiardini (Italia), Scipione Carerj (Italia), Filip Casselman (Bélgica), Thomas Cuisset (Francia), Çetin Erol (Turquía), Donna Fitzsimons (Reino Unido), Martin Halle (Alemania), Christian Hamm (Alemania), David Hildick-Smith (Reino Unido), Kurt Huber (Austria), Efsthios Iliodromitis (Grecia), Stefan James (Suecia), Basil S. Lewis (Israel), Gregory Y.H. Lip (Reino Unido), Massimo F. Piepoli (Italia), Dimitrios Richter (Grecia), Thomas Rosemann (Suiza), Udo Sechtem (Alemania), Ph. Gabriel Steg (Francia), Christian Vrints (Bélgica) y José Luis Zamorano (España)

VÉASE CONTENIDO RELACIONADO:

<http://dx.doi.org/10.1016/j.recesp.2015.11.001>, Rev Esp Cardiol. 2015;68:1061-7.

*Autores para correspondencia: Division of Cardiology, University Hospital, Rue Gabrielle Perret-Gentil 4, 1211 Ginebra 14, Suiza.

Correo electrónico: Marco.Roffi@hcuge.ch (M. Roffi).

Istituto di Farmacologia, Università Cattolica del Sacro Cuore, Largo F. Vito 1, IT-00168 Roma, Italia.

Correo electrónico: carlo.patrono@rm.unicatt.it (C. Patrono).

**Se puede consultar las filiaciones de los coordinadores de sección en el apéndice.

Los miembros del Comité de la ESC para la Elaboración de GPC y los revisores del documento representantes de las sociedades nacionales de cardiología aparecen listados en el apéndice.

Entidades de la ESC que han participado en el desarrollo de este documento:

Asociaciones: Asociación de Cuidados Cardiovasculares Agudos (ACCA), Asociación Europea para la Prevención y Rehabilitación Cardiovascular (EACPR), Asociación Europea de Imagen Cardiovascular (EACVI), Asociación Europea de Intervencionismo Coronario Percutáneo (EAPCI), Asociación de Insuficiencia Cardíaca (HFA).

Consejos: Consejo de Enfermería Cardiovascular y Profesiones Afines (CCNAP), Consejo de Práctica Cardiológica (CCP), Consejo de Cuidados Cardiovasculares Primarios (CCPC).

Grupos de Trabajo: Farmacoterapia Cardiovascular, Cirugía Cardiovascular, Fisiopatología y Microcirculación Coronaria, Trombosis.

El contenido de esta Guía de Práctica Clínica de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) se publica exclusivamente para uso personal y educativo. No se autoriza su uso comercial. No se autoriza la traducción o reproducción de ningún fragmento de esta guía sin la autorización escrita de la ESC. La autorización se solicitará por escrito a *Oxford University Press*, editorial de *European Heart Journal* y representante autorizado de la ESC para gestionar tales permisos.

Descargo de responsabilidad. Esta guía recoge la opinión de la ESC y se ha elaborado tras el estudio minucioso de los datos y la evidencia disponibles hasta la fecha. La ESC no es responsable en caso de que haya alguna contradicción, discrepancia o ambigüedad entre la guía de práctica clínica (GPC) de la ESC y cualquier otra recomendación oficial o GPC publicada por autoridades relevantes de la sanidad pública, particularmente en lo que se refiere al buen uso de la atención sanitaria y las estrategias terapéuticas. Se espera que los profesionales de la salud tengan en consideración esta GPC a la hora de tomar decisiones clínicas, así como al implementar estrategias médicas preventivas, diagnósticas o terapéuticas. No obstante, esta guía no anula la responsabilidad individual de cada profesional al tomar las decisiones oportunas relativas a cada paciente, de acuerdo con dicho paciente y, cuando fuera necesario, con su tutor o representante legal. Además, las GPC de la ESC no eximen al profesional médico de su obligación ética y profesional de consultar y considerar atentamente las recomendaciones y las GPC actualizadas emitidas por autoridades sanitarias competentes. Es también responsabilidad del profesional verificar la normativa y la legislación sobre fármacos y dispositivos médicos a la hora de prescribirlos.

Se puede consultar las declaraciones de conflicto de intereses de los expertos participantes en el desarrollo de esta guía en la página web de la ESC: www.escardio.org/guidelines

© The European Society of Cardiology 2015. Reservados todos los derechos. Para la solicitud de autorizaciones, contacte con: journals.permissions@oup.com

Palabras clave:

Cuidados coronarios agudos • Síndromes coronarios agudos • Angioplastia • Anticoagulación • Apixabán • Ácido acetilsalicílico • Aterotrombosis • Bloqueadores beta • Bivalirudina • Cirugía de revascularización coronaria • Cangrelor • Unidad de dolor torácico • Clopidogrel • Dabigatran • Diabetes • Estrategia invasiva precoz • Enoxaparina • Sociedad Europea de Cardiología • Fondaparinux • Inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa • Guía de práctica clínica • Heparina • Troponina de alta sensibilidad • Isquemia miocárdica • Nitratos • Infarto de miocardio sin elevación del ST • Inhibición plaquetaria • Prasugrel • Recomendaciones • Revascularización • Monitorización del ritmo cardíaco • Rivaroxabán • Estatina • Stent • Ticagrelor • Angina inestable • Vorapaxar

TABLA DE CONTENIDOS

Abreviaturas.....	3	5.2.7.2.Tratamiento combinado con inhibidores de P2Y ₁₂ (véase el anexo web)	18
1. Preámbulo.....	4	5.2.7.3.Tratamiento anticoagulante adyuvante (véase el anexo web).....	18
2. Introducción.....	5	5.2.8.Vorapaxar (véase el anexo web)	18
2.1. Definiciones, fisiopatología y epidemiología.....	5	5.2.9.Recomendaciones sobre la inhibición plaquetaria en los síndromes coronarios agudos sin elevación del ST	18
2.1.1. Definición universal de infarto de miocardio.....	5	5.3. Anticoagulación	19
2.1.1.1. Infarto de miocardio de tipo 1.....	5	5.3.1. Anticoagulación durante la fase aguda	19
2.1.1.2. Infarto de miocardio de tipo 2.....	5	5.3.1.1. Heparina no fraccionada	19
2.1.2. Angina inestable en la era de las troponinas cardíacas de alta sensibilidad	5	5.3.1.2. Heparina de bajo peso molecular	20
2.1.3. Fisiopatología y epidemiología (véase el anexo web).....	5	5.3.1.3. Fondaparinux	20
3. Diagnóstico	6	5.3.1.4. Bivalirudina	20
3.1. Presentación clínica	6	5.3.2.Anticoagulación tras la fase aguda	20
3.2. Exploración física	6	5.3.3.Recomendaciones sobre anticoagulación en los síndromes coronarios agudos sin elevación del ST	21
3.3. Herramientas diagnósticas	6	5.4. Manejo del tratamiento antiagregante oral en pacientes que requieren anticoagulación a largo plazo	21
3.3.1. Electrocardiograma	6	5.4.1. Pacientes sometidos a intervención coronaria percutánea	21
3.3.2. Biomarcadores	6	5.4.2.Pacientes en tratamiento médico o que requieren cirugía de revascularización coronaria	23
3.3.3.Algoritmos para confirmar o descartar el diagnóstico	8	5.4.3.Recomendaciones para la combinación de antiagregantes plaquetarios y anticoagulantes en pacientes con síndrome coronario agudo sin elevación del ST que requieren anticoagulación oral crónica	23
3.3.4.Técnicas de imagen no invasivas	9	5.5. Manejo de las complicaciones hemorrágicas agudas (véase el anexo web)	24
3.3.4.1. Evaluación funcional	9	5.5.1. Medidas generales de apoyo (véase el anexo web)	24
3.3.4.2.Evaluación anatómica	10	5.5.2.Complicaciones hemorrágicas en pacientes en tratamiento antiagregante (véase el anexo web)	24
3.4. Diagnóstico diferencial	10	5.5.3.Complicaciones hemorrágicas en pacientes en tratamiento con antagonistas de la vitamina K (véase el anexo web)	24
4. Evaluación del riesgo y resultados	10	5.5.4.Complicaciones hemorrágicas en pacientes en tratamiento con anticoagulantes orales no antagonistas de la vitamina K (véase el anexo web).....	24
4.1. Presentación clínica, electrocardiograma y biomarcadores.....	10	5.5.5.Complicaciones hemorrágicas no relacionadas con el acceso vascular (véase el anexo web)	24
4.1.1. Presentación clínica	10	5.5.6.Complicaciones hemorrágicas relacionadas con las intervenciones coronarias percutáneas (véase el anexo web)	24
4.1.2. Electrocardiograma	10	5.5.7.Complicaciones hemorrágicas relacionadas con la cirugía de revascularización coronaria (véase el anexo web)	24
4.1.3. Biomarcadores	11	5.5.8.Transfusión (véase el anexo web)	24
4.2. Evaluación del riesgo isquémico	11	5.5.9.Recomendaciones sobre el manejo de hemorragias y transfusiones sanguíneas en los síndromes coronarios agudos sin elevación del ST	24
4.2.1. Evaluación del riesgo agudo	11	5.6. Coronariografía invasiva y revascularización.....	24
4.2.2.Monitorización del ritmo cardíaco	11	5.6.1. Coronariografía invasiva	25
4.2.3.Riesgo a largo plazo	12	5.6.1.1. Patrones de enfermedad arterial coronaria	25
4.3. Evaluación del riesgo de hemorragia.....	12	5.6.1.2. Identificación de la lesión culpable	25
4.4. Recomendaciones para diagnóstico, estratificación del riesgo, técnicas de imagen y monitorización del ritmo cardíaco en pacientes con sospecha de síndrome coronario agudo sin elevación del ST	12	5.6.1.3. Reserva fraccional de flujo	25
5. Tratamiento	13	5.6.2.Estrategia invasiva sistemática frente a estrategia invasiva selectiva.....	26
5.1. Tratamiento farmacológico de la isquemia	13	5.6.3. Planificación de la estrategia invasiva	26
5.1.1. Medidas generales de apoyo	13	5.6.3.1. Estrategia invasiva inmediata (< 2 h)	26
5.1.2. Nitratos	13	5.6.3.2.Estrategia invasiva temprana (< 24 h)	26
5.1.3. Bloqueadores beta	13	5.6.3.3.Estrategia invasiva (< 72 h)	27
5.1.4. Otras clases de fármacos (véase el anexo web)	14	5.6.3.4.Estrategia invasiva selectiva	27
5.1.5. Recomendaciones para el uso de fármacos antiisquémicos en la fase aguda de los síndromes coronarios agudos sin elevación del segmento ST	14	5.6.4. Tratamiento conservador	28
5.2. Inhibición plaquetaria	14	5.6.4.1. Pacientes con enfermedad arterial coronaria ...	28
5.2.1. Ácido acetilsalicílico	14		
5.2.2. Inhibidores de P2Y ₁₂	14		
5.2.2.1. Clopidogrel	14		
5.2.2.2.Prasugrel	14		
5.2.2.3.Ticagrelor	14		
5.2.2.4.Cangrelor	16		
5.2.3. Planificación de la administración de inhibidores de P2Y ₁₂	16		
5.2.4. Monitorización del tratamiento con inhibidores de P2Y ₁₂ (véase el anexo web)	17		
5.2.5. Interrupción prematura del tratamiento antiagregante oral	17		
5.2.6. Duración del tratamiento antiagregante doble	17		
5.2.7. Inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa	18		
5.2.7.1. Instauración del tratamiento antes o durante el procedimiento (véase el anexo web)	18		

5.6.4.1.1. Enfermedad arterial coronaria no obstructiva	28	5.8.7.3. Recomendaciones para el manejo de la trombocitopenia en los síndromes coronarios agudos sin elevación del ST	33
5.6.4.1.2. Enfermedad arterial coronaria no apta para revascularización	28	5.8.8. Pacientes que requieren tratamiento analgésico o antiinflamatorio crónico (véase el anexo web)	33
5.6.4.2. Pacientes con coronariografía normal (véase el anexo web)	28	5.8.9. Cirugía no cardíaca (véase el anexo web)	33
5.6.5. Intervención coronaria percutánea	28	5.9. Manejo a largo plazo	33
5.6.5.1. Retos y aspectos técnicos	28	5.9.1. Tratamiento médico para la prevención secundaria ..	33
5.6.5.2. Acceso vascular	29	5.9.1.1. Tratamiento hipolipemiente	34
5.6.5.3. Estrategias de revascularización y resultados ..	29	5.9.1.2. Tratamiento antitrombótico	34
5.6.6. Cirugía de revascularización coronaria	29	5.9.1.3. Inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina	34
5.6.6.1. Planificación de la cirugía y de la interrupción del tratamiento antitrombótico (véase el anexo web)	30	5.9.1.4. Bloqueadores beta	34
5.6.6.2. Recomendaciones sobre el manejo perioperatorio del tratamiento antiagregante en pacientes con síndrome coronario agudo sin elevación del ST que requieren cirugía de revascularización coronaria	30	5.9.1.5. Antagonistas de los receptores de mineralcorticoides	34
5.6.6.3. Aspectos técnicos y resultados (véase el anexo web)	30	5.9.1.6. Tratamiento antihipertensivo	34
5.6.7. Intervencionismo coronario percutáneo frente a cirugía de revascularización	30	5.9.1.7. Tratamiento hipoglucemiante en pacientes diabéticos	34
5.6.8. Manejo de los pacientes en <i>shock</i> cardiogénico	30	5.9.2. Modificaciones del estilo de vida y rehabilitación cardíaca	34
5.6.9. Recomendaciones sobre la coronariografía y la revascularización de la estrategia invasiva en los síndromes coronarios agudos sin elevación del ST	31	5.9.3. Recomendaciones para el manejo a largo plazo tras un síndrome coronario agudo sin elevación del ST	34
5.7. Particularidades de sexo (véase el anexo web)	31	6. Indicadores de actuación	35
5.8. Poblaciones y condiciones especiales (véase el anexo web)	31	7. Resumen de la estrategia de manejo	35
5.8.1. Pacientes ancianos y frágiles (véase el anexo web)	31	8. Lagunas en la evidencia	37
5.8.1.1. Recomendaciones para el manejo de pacientes ancianos con síndrome coronario agudo sin elevación del ST	31	9. Mensajes sobre qué se debe hacer y qué no se debe hacer	37
5.8.2. Diabetes mellitus (véase el anexo web)	31	10. Anexo web	38
5.8.2.1. Recomendaciones para el manejo de pacientes diabéticos con síndrome coronario agudo sin elevación del ST	31	11. Agradecimientos	49
5.8.3. Enfermedad renal crónica (véase el anexo web)	32	12. Apéndice	49
5.8.3.1. Ajuste de la dosis del tratamiento antitrombótico (véase el anexo web)	32	13. Bibliografía	50
5.8.3.2. Recomendaciones para el manejo de pacientes con enfermedad renal crónica y síndrome coronario agudo sin elevación del ST	32		
5.8.4. Disfunción ventricular izquierda e insuficiencia cardíaca (véase el anexo web)	32		
5.8.4.1. Recomendaciones para el manejo de pacientes con insuficiencia cardíaca aguda en el contexto de los síndromes coronarios agudos sin elevación del ST	32		
5.8.4.2. Recomendaciones para el manejo de pacientes con insuficiencia cardíaca tras un síndrome coronario agudo sin elevación del ST	32		
5.8.5. Fibrilación auricular (véase el anexo web)	33		
5.8.5.1. Recomendaciones para el manejo de la fibrilación auricular en pacientes con síndrome coronario agudo sin elevación del ST	33		
5.8.6. Anemia (véase el anexo web)	33		
5.8.7. Trombocitopenia (véase el anexo web)	33		
5.8.7.1. Trombocitopenia relacionada con los inhibidores de la GPIIb/IIIa (véase el anexo web)	33		
5.8.7.2. Trombocitopenia inducida por heparina (véase el anexo web)	33		

Abreviaturas

ACO: anticoagulantes orales
 AHA: American Heart Association
 AINE: antiinflamatorios no esteroideos
 AIT: accidente isquémico transitorio
 ARA-II: antagonistas del receptor de la angiotensina II
 AVK: antagonista de la vitamina K
 CABG: cirugía de revascularización coronaria
 CK: creatinina
 CK-MB: isoenzima MB de la creatinina
 COX: ciclooxigenasa
 CV: cardiovascular
 DM: diabetes mellitus
 EAC: enfermedad arterial coronaria
 ECDA: ensayo clínico con distribución aleatoria
 ECG: electrocardiograma
 ERC: enfermedad renal crónica
 ESC: Sociedad Europea de Cardiología
 FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo
 GPIIb/IIIa: glucoproteína IIb/IIIa
 HBPM: heparina de bajo peso molecular
 HNF: heparina no fraccionada
 HR: *hazard ratio*
 i.v.: intravenoso
 ICP: intervención coronaria percutánea
 IECA: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina
 IM: infarto de miocardio
 IMCEST: infarto de miocardio con elevación del ST
 IMSEST: infarto de miocardio sin elevación del ST
 INR: razón internacional normalizada

MACE: eventos cardiacos adversos mayores
 NACO: nuevos anticoagulantes orales (no antagonistas de la vitamina K)
 OR: *odds ratio*
 RR: riesgo relativo
 RRR: reducción del riesgo relativo
 RVD: revascularización del vaso diana
 s.c.: subcutáneo
 SCA: síndrome coronario agudo
 SCASEST: síndrome coronario agudo sin elevación del ST
 SLF: *stent* liberador de fármaco
 SM: *stent* metálico sin recubrimiento
 TAPD: tratamiento antiagregante plaquetario doble
 TC: tomografía computarizada
 TCa: tiempo de coagulación activado
 TCMD: tomografía computarizada multidetector
 TFGe: tasa de filtrado glomerular estimado
 VI: ventrículo izquierdo

1. PREÁMBULO

Las Guías de Práctica Clínica (GPC) tienen como objetivo reunir y evaluar toda la evidencia relevante disponible durante el proceso de elaboración sobre un tema particular para ayudar a los médicos a seleccionar la mejor estrategia posible de tratamiento para un paciente en particular, que sufre una enfermedad determinada, teniendo en cuenta no solo el resultado final, sino también sopesando los riesgos y los beneficios de un procedimiento diagnóstico o terapéutico concreto. Las GPC y las recomendaciones deben ayudar a los profesionales de la salud en la toma de decisiones clínicas en su ejercicio diario. No obstante, la decisión final sobre un paciente concreto la debe tomar el médico responsable de su cuidado, en consulta con el propio paciente o, cuando proceda, con la persona responsable de sus cuidados.

En los últimos años, la Sociedad Europea de Cardiología (ESC), además de otras sociedades y organizaciones científicas, ha publicado gran número de GPC. Debido al impacto de las GPC, se han establecido criterios de calidad para su elaboración de modo que todas las decisiones se presenten de forma clara y transparente al usuario. Se puede encontrar las recomendaciones de la ESC para la elaboración y publicación de GPC en la sección de guías de la página web de la ESC (<http://www.escardio.org/Guidelines-&Education/Clinical-Practice-Guidelines/Guidelines-development/Writing-ESC-Guidelines>). Las GPC de la ESC representan la postura oficial de la ESC sobre un tema particular y se actualizan con regularidad.

Los miembros de este Grupo de Trabajo fueron seleccionados por la ESC en representación de los profesionales de la salud dedicados a los cuidados médicos de la patología tratada en el presente documento. Los expertos seleccionados realizaron una revisión exhaustiva de la evidencia publicada sobre el manejo de una entidad concreta (incluidos el diagnóstico, el tratamiento, la prevención y la rehabilitación) según las normas establecidas por el Comité de la ESC para la elaboración de GPC. Además, llevaron a cabo la evaluación crítica de los procedimientos diagnósticos y terapéuticos, incluida la valoración de la razón riesgo/beneficio. Cuando se dispone de datos, se incluye también una estimación de los resultados sanitarios para grandes grupos de población. Se valoraron el nivel de evidencia y la fuerza de la recomendación de una opción terapéutica particular de acuerdo con escalas predefinidas, tal como se indica en las tablas 1 y 2.

Los miembros del Grupo de Trabajo y los revisores del documento han declarado por escrito cualquier relación que se pueda considerar conflicto de intereses real o potencial. Estas declaraciones escritas han sido archivadas y están disponibles en la página web de la ESC (<http://www.escardio.org/guidelines>). Durante el periodo de redacción, se notificaron a la ESC y se actualizaron las modificaciones en las relaciones que se pudieran considerar conflictos de intereses. El informe del Grupo de Trabajo fue financiado en su totalidad por la ESC y se desarrolló sin ninguna participación de la industria.

El Comité para la elaboración de GPC de la ESC supervisa y coordina la preparación de nuevas GPC elaboradas por los Grupos de Trabajo, grupos de expertos o paneles de consenso. El Comité es responsable también del proceso de aprobación de las GPC. El Comité de la ESC y expertos externos revisan exhaustivamente el documento, tras lo cual es aprobado por todos los miembros del Grupo de Trabajo. Por último, el documento final es aprobado por el Comité de la ESC para su publicación en *European Heart Journal*. La elaboración de la presente GPC se realizó tras la meticulosa evaluación del conocimiento científico y médico y de la evidencia disponible hasta la fecha de su redacción.

La tarea de elaboración de GPC incluye no solo la integración de la investigación más reciente, sino también la creación de herramientas educativas y programas de implementación de las recomendaciones. Para su implementación, se desarrollan ediciones de bolsillo, resúme-

Tabla 2
Niveles de evidencia

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

Tabla 1
Clases de recomendación

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

nes en diapositivas y tarjetas, folletos con mensajes clave y versiones electrónicas para aplicaciones digitales (*smartphones*, etc.). Estas versiones son resumidas y, por lo tanto, en caso de necesidad, debe consultarse la versión completa que se encuentra disponible gratuitamente en las páginas *web* de la ESC. Se recomienda a las sociedades nacionales que forman parte de la ESC suscribir, traducir e implementar las GPC de la ESC. Los programas de implementación son necesarios porque se ha demostrado que la aplicación de las recomendaciones clínicas influye favorablemente en los resultados clínicos.

Asimismo es necesario realizar encuestas y registros para verificar si la práctica clínica en la vida real se corresponde con las recomendaciones de las guías y de esta forma se completa el ciclo entre la investigación clínica, la elaboración de las guías y su implementación en la práctica clínica.

Se recomienda a los profesionales de la salud que tengan en consideración la presente guía de la ESC en la toma de decisiones clínicas en su ejercicio diario, así como en la determinación y la implementación de estrategias preventivas, diagnósticas y terapéuticas; no obstante, la decisión final sobre el cuidado de un paciente concreto, en consulta con dicho paciente y, si fuera necesario, con su representante legal, debe tomarla el médico responsable de su cuidado. Además, es responsabilidad del profesional de la salud comprobar la normativa aplicable a fármacos y dispositivos médicos antes de su prescripción.

2. INTRODUCCIÓN

2.1. Definiciones, fisiopatología y epidemiología

El síntoma principal que pone en marcha el proceso diagnóstico y terapéutico de los pacientes con sospecha de síndrome coronario agudo (SCA) es el dolor torácico. Basándose en el electrocardiograma (ECG), se puede diferenciar dos grupos de pacientes:

1. Pacientes con dolor torácico agudo y elevación persistente (> 20 min) del segmento ST. Esta entidad se denomina SCA con elevación del segmento ST y generalmente refleja una oclusión coronaria aguda total. La mayoría de estos pacientes sufrirá, en último término, un infarto de miocardio (IM) con elevación del segmento ST (IMCEST). En estos casos, el objetivo del tratamiento es la reperusión inmediata mediante angioplastia primaria o tratamiento fibrinolítico¹.
2. Pacientes con dolor torácico agudo, pero sin elevación persistente del segmento ST. En estos pacientes, los cambios electrocardiográficos pueden incluir una elevación transitoria del segmento ST, una depresión persistente o transitoria del segmento ST, una inversión de las ondas T, ondas T planas o una seudonormalización de las ondas T o el ECG puede ser normal.

El espectro clínico de los SCA sin elevación del segmento ST (SCA-SEST) incluye tanto a pacientes asintomáticos en el momento de la presentación como a pacientes con isquemia activa, inestabilidad eléctrica o hemodinámica, o en parada cardíaca. La correlación patológica a nivel del miocardio es la necrosis de cardiomiocitos (IM sin elevación del ST [IMSEST]) o, menos frecuentemente, la isquemia miocárdica sin pérdida celular (angina inestable). Un pequeño porcentaje de pacientes puede sufrir isquemia miocárdica caracterizada por uno o más de los siguientes síntomas: dolor torácico prolongado o recurrente, depresión significativa del segmento ST en ECG de 12 derivaciones, insuficiencia cardíaca e inestabilidad hemodinámica o eléctrica. Debido a la cantidad de miocardio en riesgo y el riesgo de arritmias ventriculares potencialmente mortales, está indicada la realización inmediata de coronariografía y, si procede, revascularización.

2.1.1. Definición universal de infarto de miocardio

El IM agudo se define como la necrosis de cardiomiocitos en un contexto clínico consistente con isquemia miocárdica aguda². El diagnóstico de IM agudo requiere que se cumpla una combinación de criterios, entre ellos, la detección de un aumento o una disminución de biomarcadores cardíacos (preferiblemente troponina cardíaca de alta sensibilidad), con al menos uno de los valores por encima del percentil 99 del límite superior de referencia y al menos uno de los siguientes parámetros:

1. Síntomas de isquemia.
2. Cambios significativos en el ST-onda T o bloqueo de rama izquierda nuevos o presumiblemente nuevos en ECG de 12 derivaciones.
3. Aparición de ondas Q patológicas en el ECG.
4. Evidencia detectada por imagen de nueva o presumiblemente nueva pérdida de miocardio viable o anomalía regional en la motilidad de la pared.
5. Identificación de un trombo intracoronario mediante angiografía o autopsia.

2.1.1.1. Infarto de miocardio de tipo 1

El IM de tipo 1 se caracteriza por la rotura, ulceración, fisura, erosión o disección de una placa aterosclerótica que produce la formación de un trombo intraluminal en una o más arterias coronarias, con la consiguiente reducción del flujo miocárdico o embolización distal y la ulterior necrosis miocárdica. El paciente puede presentar enfermedad arterial coronaria (EAC) subyacente grave, pero en algunas ocasiones (un 5-20% de los casos) puede tratarse de aterosclerosis coronaria no obstructiva o que no haya evidencia angiográfica de EAC, particularmente en las mujeres²⁻⁵.

2.1.1.2. Infarto de miocardio de tipo 2

El IM de tipo 2 es la necrosis miocárdica producida por una entidad distinta de la inestabilidad de la placa coronaria que contribuye al desajuste entre el aporte y la demanda miocárdica de oxígeno². Entre sus mecanismos se incluyen el espasmo arterial coronario, la disfunción endotelial coronaria, las taquiarritmias, las bradiarritmias, la anemia, la insuficiencia respiratoria, la hipotensión y la hipertensión grave. Además, en pacientes críticos y en pacientes sometidos a cirugía no cardíaca mayor, la necrosis miocárdica puede estar relacionada con los efectos perjudiciales de algunos fármacos y toxinas⁶.

La definición universal de IM incluye, además, el IM de tipo 3 (IM con desenlace mortal cuando no se dispone de biomarcadores) e IM de tipos 4 y 5 (relacionados con intervención coronaria percutánea [ICP] y cirugía de revascularización coronaria [CABG] respectivamente).

2.1.2. Angina inestable en la era de las troponinas cardíacas de alta sensibilidad

La angina inestable se define como la isquemia miocárdica en reposo o con mínimo esfuerzo en ausencia de necrosis de cardiomiocitos. Entre pacientes no seleccionados con sospecha de SCA-SEST ingresados en el servicio de urgencias, la introducción de las determinaciones de troponinas de alta sensibilidad, en lugar de las determinaciones estándar, resultó en un aumento de la detección de IM (aumento absoluto de un ~4%, aumento relativo del 20%) y en una disminución recíproca del diagnóstico de angina inestable⁷⁻¹⁰. Comparados con los pacientes con IMSEST, los pacientes con angina inestable no padecen necrosis miocárdica, tienen un riesgo de muerte sustancialmente menor y obtienen menos beneficios del tratamiento antiagregante intensivo y el tratamiento invasivo precoz^{2-4,6-13}.

2.1.3. Fisiopatología y epidemiología (véase el anexo web)

3. DIAGNÓSTICO

3.1. Presentación clínica

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

- Dolor anginoso prolongado (> 20 min) en reposo
- Angina de nueva aparición (*de novo*) (clase II o III de la clasificación de la *Canadian Cardiovascular Society*)²¹
- Desestabilización reciente de una angina previamente estable con características de angina como mínimo de clase III (angina *in crescendo*) de la *Canadian Cardiovascular Society* o
- Angina post-IM agudo

La angina prolongada y la angina *de novo/in crescendo* se observan, respectivamente, en un 80 y un 20% de los pacientes. El dolor torácico típico se caracteriza por una sensación retroesternal de presión o sádadez («angina») que irradia hacia el brazo izquierdo (menos frecuentemente hacia ambos brazos o a brazo derecho), el cuello o la mandíbula, y que puede ser intermitente (normalmente dura varios minutos) o persistente. También pueden aparecer síntomas adicionales como sudoración, náusea, dolor abdominal, disnea y síncope. Las presentaciones atípicas incluyen el dolor epigástrico, los síntomas similares a la indigestión y la disnea aislada. Estos síntomas atípicos se observan más frecuentemente en pacientes de más edad, en mujeres y en pacientes con diabetes mellitus (DM), enfermedad renal crónica (ERC) o demencia²²⁻²⁴. La exacerbación de los síntomas por el esfuerzo físico y su alivio en reposo aumentan la probabilidad de isquemia miocárdica. El alivio de los síntomas tras la administración de nitratos no es específico del dolor anginoso, ya que se ha observado en otras causas de dolor torácico agudo²⁴. En los pacientes que acuden a urgencias, las características del dolor torácico tienen un valor limitado para el diagnóstico de IM agudo²⁴. La edad avanzada, el sexo masculino, la historia familiar de EAC, la DM, la hiperlipemia, la hipertensión, la insuficiencia renal, la manifestación previa de EAC y enfermedad arterial periférica o carotídea aumentan la probabilidad de SCASEST. Las entidades que pueden exacerbar o precipitar el SCASEST son, entre otras: la anemia, la infección, la inflamación, la fiebre y los trastornos metabólicos o endocrinos (particularmente, los trastornos tiroideos).

3.2. Exploración física

La exploración física suele ser normal en los pacientes con sospecha de SCASEST. En caso de que haya signos de insuficiencia cardíaca o inestabilidad eléctrica, se debe acelerar el diagnóstico y el tratamiento. La auscultación cardíaca puede revelar un soplo sistólico producido por regurgitación mitral isquémica, que se asocia a mal pronóstico, o por estenosis aórtica (que semeja el SCA)²⁵. Rara vez un soplo sistólico indica la presencia de una complicación mecánica (como la rotura de músculo papilar o una comunicación interventricular) de un IM subagudo y probablemente no detectado. La exploración física permite identificar signos de dolor torácico producido por causas no coronarias (como embolia pulmonar, síndromes aórticos agudos, miopericarditis o estenosis aórtica) o enfermedades extracardíacas (como neumotórax, neumonía o enfermedades reumáticas). En este contexto, el dolor torácico que se reproduce cuando se ejerce presión contra el tórax tiene un valor predictivo negativo relativamente alto para el SCASEST^{24,26}. Según la presentación, se puede tener en cuenta los trastornos abdominales (p. ej., espasmo esofágico, esofagitis, úlcera gástrica, colecistitis, pancreatitis) para el diagnóstico diferencial. Las diferencias en la presión arterial entre las extremidades superiores y las inferiores o entre los brazos, el pulso irregular, la distensión yugular venosa, los ruidos cardíacos, el roce pericárdico o el dolor por palpación torácica o abdominal son hallazgos físicos que

apuntan a un diagnóstico alternativo. Otros hallazgos, como la palidez, la sudoración o el temblor, deben orientar hacia condiciones precipitantes, como la anemia y la tirotoxicosis²⁷.

3.3. Herramientas diagnósticas

3.3.1. Electrocardiograma

El ECG de 12 derivaciones en reposo es la principal herramienta diagnóstica para la evaluación de los pacientes con sospecha de SCA (figura 1). Se debe realizar en los primeros 10 min de la llegada del paciente a urgencias o, preferiblemente, durante el primer contacto prehospitalario con los servicios médicos de urgencias y debe interpretarlo inmediatamente un médico cualificado²⁸. Si bien, en el contexto del SCASEST, el ECG puede ser normal en más de un tercio de los pacientes, las alteraciones electrocardiográficas características incluyen la depresión del ST, la elevación transitoria del ST y cambios en la onda T^{1,18}. Si las derivaciones estándar no son concluyentes y el paciente tiene signos o síntomas que indican isquemia miocárdica activa, deben registrarse derivaciones adicionales; la oclusión de la arteria circunfleja izquierda o el IM ventricular derecho solo son detectables en las derivaciones V₇-V₉ y V_{3R} y V_{4R} respectivamente². En pacientes con signos y síntomas sugestivos, la presencia de una elevación persistente del segmento ST indica un diagnóstico de IMCEST que requiere reperusión inmediata¹. La comparación con registros de ECG previos puede tener valor, particularmente en pacientes con alteraciones electrocardiográficas previas. En caso de síntomas persistentes o recurrentes o de diagnóstico incierto, se recomienda obtener registros adicionales de ECG de 12 derivaciones. En los pacientes con bloqueo de rama izquierda o marcapasos, el ECG no sirve de ayuda para el diagnóstico de SCASEST.

3.3.2. Biomarcadores

Los biomarcadores son un complemento a la valoración inicial y el ECG para el diagnóstico, la estratificación del riesgo y el tratamiento de los pacientes con sospecha de SCASEST. La determinación de un biomarcador de daño miocárdico, preferiblemente troponinas cardíacas de alta sensibilidad, es obligatoria en todos los pacientes con sospecha de SCASEST^{2,6,8}. Las troponinas cardíacas son biomarcadores más sensibles y específicos de daño miocárdico que la creatinina (CK), su isoenzima MB (CK-MB) y la mioglobina⁶. Si la presentación clínica es compatible con isquemia miocárdica, la elevación dinámica de troponinas cardíacas por encima del percentil 99 de individuos sanos indica infarto de miocardio². En pacientes con IM, los títulos de troponinas cardíacas aumentan rápidamente tras la aparición de los síntomas (normalmente durante la primera hora si se emplean determinaciones de alta sensibilidad) y permanecen elevados durante un tiempo variable (normalmente varios días)^{2,6}. Los avances tecnológicos en el campo de la determinación de troponinas cardíacas han mejorado la capacidad de detección y cuantificación del daño celular miocárdico^{2,6,8,10,29-37}. En Europa, se emplean mayoritariamente plataformas automatizadas para la determinación de troponinas cardíacas, que pueden ser sensibles (permiten la detección de troponinas cardíacas en un ~20-50% de individuos sanos) o ultrasensibles (detección en un ~50-90% de individuos sanos). Las determinaciones ultrasensibles son más recomendables que las de menor sensibilidad^{2,6,8}. La mayoría de los análisis que se emplean en los puntos de atención de pacientes no pueden considerarse sensibles ni ultrasensibles^{8,35}. Por ello, la ventaja que ofrecen los análisis a pie de cama (*point-of-care*), como la rapidez en la obtención de los resultados, se ve contrarrestada por sus menores sensibilidad, precisión diagnóstica y valor predictivo negativo. En términos generales, los análisis automatizados se han estudiado en más profundidad que los análisis en el punto de atención de pacientes^{2,6,8}. Dado que estas técnicas continúan mejorando y los parámetros de rendimiento dependen tanto del propio

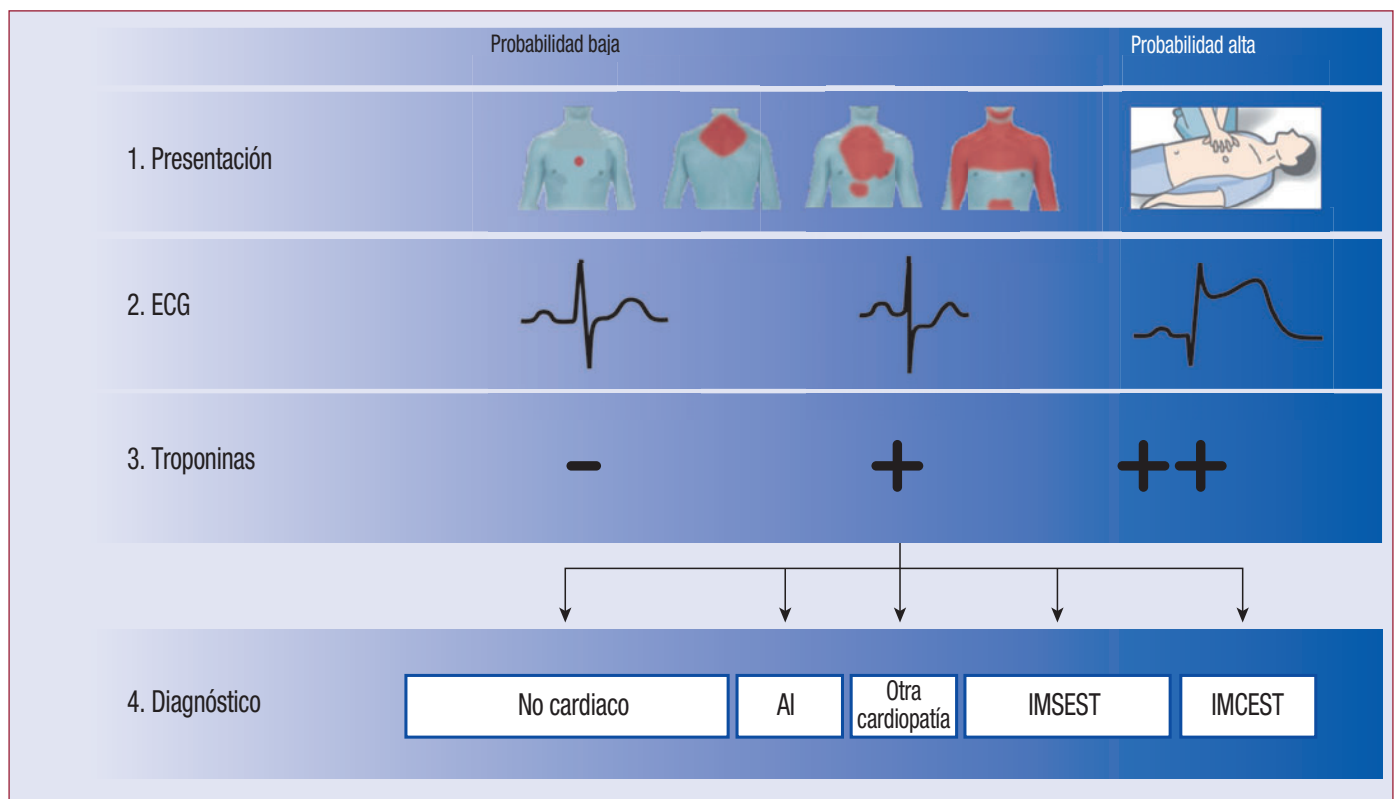


Figura 1. Valoración inicial de pacientes con sospecha de síndrome coronario agudo. Esta valoración se basa en la integración de características de baja o alta probabilidad derivadas de la presentación clínica (como síntomas, signos vitales, etc.), el ECG de 12 derivaciones y las troponinas cardíacas. El porcentaje del diagnóstico final que se deriva de estos parámetros aparece representado por el tamaño de sus respectivas cajas. El campo «Otra cardiopatía» incluye la miocarditis, el síndrome de *tako-tsubo* o las taquiarritmias, entre otros. El campo de diagnóstico «No cardiaco» se refiere a enfermedades torácicas, como la neumonía o el neumotórax. Las troponinas cardíacas deben interpretarse como un marcador cuantitativo: cuanto más alto el valor, mayor probabilidad de infarto de miocardio. En pacientes con parada cardíaca o inestabilidad hemodinámica de origen probablemente cardiovascular, un médico cualificado deberá realizar e interpretar inmediatamente una ecocardiografía tras el ECG. Si en la valoración inicial hay sospecha de disección aórtica o embolia pulmonar, se recomienda realizar un estudio de dímero D y TCMD de acuerdo con algoritmos diagnósticos específicos^{42,43}. AI: angina inestable; IMCEST: infarto de miocardio con elevación del segmento ST; IMSEST: infarto de miocardio sin elevación del segmento ST; TCMD: tomografía computarizada multidetector.

análisis como del hospital, no se puede establecer recomendaciones respecto al lugar en que se realiza la determinación (laboratorio central o a la cabecera del paciente)^{2,6,8,38}. Los datos de grandes estudios multicéntricos coinciden en mostrar que la determinación de troponinas sensibles o ultrasensibles aumenta la precisión diagnóstica de IM en el momento de presentación de los síntomas, comparada con las determinaciones convencionales, especialmente en pacientes atendidos poco después de la aparición de dolor torácico, y permite confirmar o descartar más rápidamente el diagnóstico de IM (véase la sección 3.3.3 y la tabla 3)^{2,6,8,29-34}.

En la mayoría de los pacientes con disfunción renal, no se debe atribuir las elevaciones de troponinas cardíacas primero a un aclaramiento disminuido y considerarlas inofensivas, dado que, en este contexto, algunas cardiopatías, como la EAC crónica y la cardiopatía hipertensiva, suelen ser las causa de la elevación de troponinas⁴¹. Otras entidades potencialmente mortales, como la disección aórtica y la embolia pulmonar, pueden producir aumento de la concentración de troponina y se deben considerar en el diagnóstico diferencial (tabla 4).

Entre los múltiples biomarcadores evaluados para el diagnóstico de los SCASEST, solo la CK-MB y la copeptina parecen tener importancia clínica^{2,6,8,10,44-50}. Comparada con la troponina cardíaca, la CK-MB muestra una disminución más rápida tras el IM y puede ser más útil para determinar el momento en que se produjo daño miocárdico y detectar el reinfarcto precoz^{2,6,8,10}. La determinación de la copeptina (extremo terminal carboxílico de la prohormona vasopresina) per-

Tabla 3

Implicaciones clínicas de las troponinas de alta sensibilidad

Comparadas con las determinaciones convencionales de troponina, las pruebas de alta sensibilidad:

- Tienen mayor valor predictivo negativo de IM agudo
- Reducen el intervalo «ciego a la troponina» y permiten detectar más rápidamente el IM agudo
- Resultan en un aumento absoluto de ~4% y un aumento relativo de ~20% en la detección del IM de tipo 1 y una reducción correspondiente del diagnóstico de angina inestable
- Se asocian a una detección 2 veces superior del infarto de miocardio de tipo 2

Los valores de troponina cardíaca de alta sensibilidad deben interpretarse como marcadores cuantitativos de daño de cardiomiocitos (a mayor valor, mayor posibilidad de IM):

- Las elevaciones 5 veces superiores al LSN tienen un alto valor predictivo positivo de IM agudo de tipo 1
- Las elevaciones 3 veces superiores al LSN tienen un pequeño valor predictivo positivo (50-60%) para el IM agudo y pueden estar asociadas a un amplio espectro de enfermedades
- Es frecuente detectar cierta concentración de troponina cardíaca circulante en individuos sanos

La caída o la subida de la troponina cardíaca diferencian el daño cardiomiocitario agudo del crónico (cuanto más pronunciado es el cambio, mayor es la probabilidad de IM agudo)

IM: infarto de miocardio; LSN: límite superior de la normalidad.

Taquiarritmias
Insuficiencia cardíaca
Urgencias hipertensivas
Enfermedades críticas (p. ej., <i>shock/sepsis/quemaduras</i>)
Miocarditis*
Miocardiopatía de <i>tako-tsubo</i>
Cardiopatía estructural (p. ej., estenosis aórtica)
Disección aórtica
Embolia o hipertensión pulmonar
Disfunción renal y cardiopatías asociadas
Espasmo coronario
Evento neurológico agudo (p. ej., ictus o hemorragia subaracnoidea)
Contusión cardíaca o procedimientos cardíacos (CABG, ICP, ablación, marcapasos, cardioversión o biopsia endomiocárdica)
Hipotiroidismo e hipertiroidismo
Enfermedades infiltrativas (p. ej., amiloidosis, hemocromatosis, sarcoidosis, escleroderma)
Toxicidad farmacológica (doxorubicina, 5-fluorouracilo, herceptina) o por veneno de serpiente
Esfuerzo físico extremo
Rabdomiolisis

*Incluye la extensión miocárdica de la endocarditis o la pericarditis.

comparada con la determinación convencional de troponinas cardíacas (menos sensibles), es considerable⁴⁴⁻⁵⁰. Por lo tanto, se recomienda el uso sistemático de la determinación de coceptina como biomarcador adicional para descartar precozmente el diagnóstico de IM siempre que no sea posible la determinación de troponinas cardíacas sensibles o ultrasensibles. La coceptina puede tener incluso un valor adicional a las troponinas cardíacas de alta sensibilidad para descartar precozmente el infarto de miocardio⁴⁴⁻⁴⁸.

Debido a sus altas sensibilidad y precisión diagnóstica para la detección de IM durante su presentación, las determinaciones de alta sensibilidad permiten acortar el tiempo hasta la realización de la segunda determinación de troponinas cardíacas. Esto reduce sustancialmente el retraso en el diagnóstico, acorta la estancia en urgencias y reduce costes^{2,6,8,10,29-36}. Se recomienda seguir el algoritmo de 0 h/3 h (figura 2). Opcionalmente se puede recomendar el algoritmo de 0 h/1 h, siempre que se disponga de troponinas cardíacas de alta sensibilidad con un algoritmo validado (figura 3). Los algoritmos de 0 h/1 h se basan en dos conceptos: en primer lugar, la troponina cardíaca de alta sensibilidad es una variable continua y la probabilidad de IM aumenta cuanto mayores sean los títulos de troponinas³⁹; en segundo lugar, los cambios absolutos de los títulos durante la primera hora pueden emplearse como sustitutos de los cambios absolutos durante 3 o 6 h y proporcionan un valor diagnóstico añadido a la determinación inicial de troponinas³⁹. Los valores de corte para el algoritmo de 0 h/1 h son específicos para cada prueba^{36,39,51-55}. Estos algoritmos deben integrarse siempre con una valoración clínica detallada y el ECG de 12 derivaciones, y en caso de dolor torácico prolongado o recurrente, es imprescindible tomar nuevas muestras de sangre (tabla 5, en el anexo web).

```
graph TD
    A[Dolor torácico agudo] --> B[hs-cTn < LSN]
    A --> C[hs-cTn > LSN]
    B --> D[Dolor > 6 h]
    B --> E[Dolor < 6 h]
    D --> F[Alta/prueba de estrés]
    E --> G[Repetición de hs-cTn: 3 h]
    G --> H[hs-cTn sin cambios]
    H --> I[Sin dolor, GRACE < 140, excluido diagnóstico diferencial]
    I --> F
    G --> J[Cambio Δ* (Valor I > LSN)]
    J --> K[Tratamiento invasivo]
    C --> L[Repetición de hs-cTn: 3 h]
    L --> M[hs-cTn sin cambios]
    M --> N[Continuar con diagnóstico diferencial]
    L --> O[hs-cTn muy anormal + presentación clínica]
    O --> K
```

The flowchart outlines the management of acute chest pain (Dolor torácico agudo) based on high-sensitivity troponin (hs-cTn) levels and clinical findings. It starts with a decision point for hs-cTn levels relative to the Limit of Sensitivity (LSN). If hs-cTn is less than LSN, the patient is either discharged (Alta/prueba de estrés) if pain is present for more than 6 hours, or has a repeat hs-cTn test in 3 hours if pain is less than 6 hours. If the repeat test shows no change and the patient is pain-free with a GRACE score less than 140 and no differential diagnosis, they can be discharged. If the repeat test shows a significant change (Δ* where the value is greater than LSN), they require invasive treatment. If hs-cTn is greater than LSN, the patient has a repeat test in 3 hours. If the repeat test shows no change, they continue with differential diagnosis. If the repeat test shows a very abnormal result along with clinical presentation, they require invasive treatment.

Figura 2. Algoritmo de 0 h/3 h para descartar el SCAEST empleando pruebas de troponinas cardíacas de alta sensibilidad. GRACE: escala del *Global Registry of Acute Coronary Events*; hs-cTn: troponina cardíaca de alta sensibilidad; LSN: límite superior de la normalidad, percentil 99 de la población normal de referencia. *Cambio Δ , dependiente de la prueba. La hs-cTn muy anormal se refiere a valores 5 veces superiores al LSN.

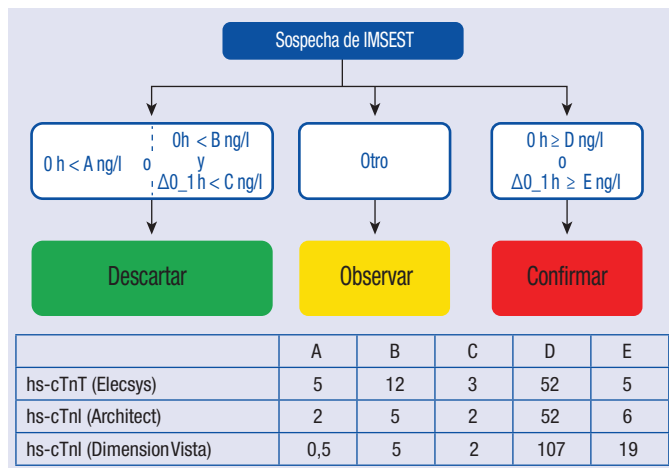


Figura 3. Algoritmos de 0 h/1 h de confirmación o descarte mediante pruebas de troponinas cardíacas de alta sensibilidad (hs-cTn) en pacientes con sospecha de infarto agudo de miocardio sin elevación del segmento ST (IMSEST) atendidos en el servicio de urgencias. Las 0 h y 1 h se refieren al tiempo transcurrido desde el primer análisis de sangre. Se puede descartar inmediatamente un IMSEST si la concentración de hs-cTn es muy baja. El IMSEST también puede descartarse si los títulos basales son bajos y no aumentan significativamente durante la primera hora. La probabilidad de IMSEST es alta si la concentración inicial de hs-cTn es moderadamente alta o si aumenta claramente durante la primera hora. Los puntos de corte son específicos de las pruebas. Se están desarrollando puntos de corte para nuevas determinaciones de hs-cTn.

pacientes candidatos a alta precoz y tratamiento ambulatorio. El valor predictivo positivo para el IM en los pacientes que cumplieron los criterios de confirmación fue de un 75-80%^{30-34,39,53-55}. La mayoría de los pacientes que cumplían estos criterios, pero sus diagnósticos fueron diferentes de IM, sufrían enfermedades que normalmente requieren una coronariografía para un diagnóstico más preciso, como el síndrome de *tako-tsubo* y la miocarditis^{39,53-55}. Los pacientes que no cumplen los criterios de confirmación ni de exclusión representan un grupo heterogéneo que requiere pruebas adicionales si no se encuentran otras razones para la elevación de troponinas cardíacas. Muchos de estos pacientes requieren una nueva determinación de troponinas cardíacas de alta sensibilidad (p. ej., a las 3 h). Debe considerarse la coronariografía en los pacientes con alto grado de sospecha de SCA-SEST, mientras que en los pacientes con una probabilidad baja o media debe considerarse la coronariografía por tomografía computarizada (TC). No están indicadas otras pruebas diagnósticas adicionales en el servicio de urgencias si se han identificado otras entidades alternativas, como la respuesta ventricular rápida a la fibrilación auricular o una emergencia hipertensiva.

Para descartar rápidamente el IM, se puede considerar dos estrategias alternativas a los algoritmos de 0 h/1 h o 0 h/3 h que han sido adecuadamente validadas. La primera es un protocolo de exclusión de 2 h que combina la escala de riesgo TIMI (*Thrombolysis in Myocardial Infarction*) con el ECG y troponinas cardíacas de alta sensibilidad durante la presentación que permitió descartar el IM de manera segura en el 40% de los pacientes⁵⁶⁻⁵⁸. La segunda, una estrategia basada en dos biomarcadores que combina cifras normales de troponina cardíaca y valores bajos de copeptina (< 10 pmol/l) durante la presentación, mostró un valor predictivo negativo muy alto para el IM, lo que hace innecesarias las pruebas seriadas para algunos pacientes seleccionados⁴⁴⁻⁵⁰. Cuando se emplea cualquier algoritmo, hay que tener presentes tres aspectos fundamentales: a) se debe emplear los algoritmos solo en combinación con toda la información clínica disponible, incluida una valoración detallada de las características del dolor torácico y el ECG; b) en pacientes que llegan rápidamente al hospital (p. ej., durante la primera hora tras la aparición del dolor), la segunda determinación de troponina cardíaca debe realizarse a las 3 h, debido a la dependencia temporal de la liberación de troponinas, y

c) dado que la elevación tardía de troponina cardíaca se ha descrito en un ~1% de los pacientes, se debe realizar pruebas seriadas de troponina cardíaca si la sospecha clínica sigue siendo alta o cuando el paciente sufra dolor torácico recurrente^{52,54}. La troponina cardíaca de alta sensibilidad ofrece también una precisión diagnóstica muy alta en pacientes con disfunción renal. Para obtener la mejor aplicación clínica de estas pruebas, es preciso emplear los puntos de corte específicos de la prueba, que son más altos en pacientes con disfunción renal⁵⁹.

3.3.4. Técnicas de imagen no invasivas

3.3.4.1. Evaluación funcional

Los servicios de urgencias y unidades de dolor torácico deben disponer siempre de ecocardiografía transtorácica, que médicos cualificados deben realizar/interpretar en todos los pacientes hospitalizados por SCA-SEST. Esta modalidad de imagen permite identificar alteraciones que indican isquemia miocárdica o necrosis (p. ej., hipocinesia segmentaria o acinesia). En caso de que no haya alteraciones significativas de la movilidad de la pared, la detección de una disminución de la perfusión miocárdica por ecocardiografía de contraste o una reducción de la función regional mediante imágenes de *strain* y *strain rate* puede mejorar el valor diagnóstico y pronóstico de la ecocardiografía convencional^{60,61}. Además, la ecocardiografía permite detectar otras afecciones relacionadas con el dolor torácico, como la disección aórtica aguda, el derrame pericárdico, la estenosis valvular aórtica, la miocardiopatía hipertrófica o la dilatación ventricular derecha compatible con embolia pulmonar aguda. Asimismo, la ecocardiografía es la herramienta diagnóstica de elección para los pacientes con inestabilidad hemodinámica de origen probablemente cardíaco⁶². La evaluación de la función sistólica del ventrículo izquierdo (VI), que se realizará como muy tarde antes del alta hospitalaria, es importante para estimar el pronóstico; la ecocardiografía y también otras modalidades de imagen pueden proporcionar esta información.

A los pacientes sin cambios isquémicos en el ECG de 12 derivaciones y troponinas cardíacas negativas (preferiblemente de alta sensibilidad) que no tienen dolor torácico durante varias horas, se les puede realizar una prueba de imagen con estrés durante el ingreso o poco después del alta. La prueba de imagen con estrés es preferible al ECG de esfuerzo por su mayor precisión diagnóstica⁶³. Varios estudios han mostrado que la ecocardiografía de estrés (con dobutamina o dipiridamol) con resultado normal tiene alto valor predictivo negativo de isquemia y se asocia con una excelente evolución de los pacientes^{64,65}. Asimismo, se ha demostrado que la ecocardiografía de estrés tiene mayor valor pronóstico que el ECG de esfuerzo^{64,66}. El empleo adicional de contraste puede mejorar la detección de bordes endocárdicos y facilitar la detección de isquemia⁶⁷.

La resonancia magnética cardíaca (RMC) permite evaluar al mismo tiempo la perfusión y las alteraciones de la movilidad de la pared, y los pacientes con dolor torácico agudo y una RMC de estrés normal tienen un excelente pronóstico a corto y medio plazo⁶⁸. La RMC también permite identificar tejido cicatricial (mediante realce tardío de gadolinio) y diferenciarlo de un infarto reciente (mediante imágenes potenciadas en T2 para delinear el edema miocárdico)^{69,70}. Además, la RMC facilita el diagnóstico diferencial entre el infarto y la miocarditis o el síndrome de *tako-tsubo*⁷¹. De forma similar, se ha demostrado la utilidad de la técnica de imagen de perfusión miocárdica nuclear para la estratificación de pacientes con dolor torácico agudo que indica SCA. La gammagrafía miocárdica en reposo, mediante la detección de defectos fijos de perfusión que indican necrosis miocárdica, puede ayudar en la clasificación inicial de pacientes con dolor torácico sin cambios electrocardiográficos ni troponinas cardíacas elevadas⁷². La combinación de imagen en estrés-reposo aumenta la capacidad de evaluación de la isquemia; el resultado normal de esta prueba se asocia con una excelente evolución del paciente^{73,74}. Las modalidades de

imagen en estrés-reposo no suelen estar disponibles en servicios de atención las 24 h.

3.3.4.2. Evaluación anatómica

La TC multidetectores (TCMD) permite la visualización de las arterias coronarias, y un resultado normal excluye la presencia de EAC. Un metanálisis de nueve estudios ($n = 1.349$ pacientes) ha demostrado valores predictivos negativos altos para la exclusión del SCA (por la exclusión de la EAC) y excelentes resultados en pacientes de urgencias que presentaban una probabilidad pretest de SCA baja o intermedia y una angio-TC normal⁷⁵. Cuatro estudios con distribución aleatoria (ECDA) estudiaron el papel de la TCMD ($n = 1.869$ pacientes) comparado con la atención convencional ($n = 1.397$ pacientes) en la clasificación de pacientes con riesgo bajo-intermedio que se presentaron en el servicio de urgencias sin signos electrocardiográficos de isquemia o con concentraciones de troponinas cardíacas no concluyentes⁷⁶⁻⁷⁹. En el seguimiento a 1-6 meses, no se contabilizó ninguna muerte y un metanálisis posterior demostró resultados comparables entre las dos estrategias (sin diferencias en la incidencia de IM, reingresos en urgencias tras el alta o rehospitalizaciones), y mostró que la TCMD se asoció a una reducción de los costes del servicio de urgencias y de la duración del ingreso⁸⁰. Sin embargo, en ninguno de estos estudios se emplearon troponinas de alta sensibilidad, que también pueden reducir la estancia en el hospital. También se observó que la TCMD se asoció a un aumento del uso de la angiografía invasiva (el 8,4 frente al 6,3%; *odds ratio* [OR] = 1,36; intervalo de confianza del 95% [IC95%], 1,03-1,80; $p = 0,030$)⁸⁰. Por ello, la coronariografía por TCMD puede emplearse para descartar la presencia de EAC (no es útil en pacientes con EAC conocida). Otros factores que limitan el papel de la coronariografía por TCMD son la presencia de calcificación extensa (puntuación de calcio alta) y la frecuencia cardíaca elevada o irregular; además, se necesita un buen grado de experiencia y esta técnica no está disponible actualmente las 24 h. Por último, no se ha validado el uso de la coronariografía por TCMD en el contexto agudo en pacientes con *stents* o CABG previa. Es importante señalar que la angio-TC permite excluir eficientemente otras causas de dolor torácico que sin tratamiento se asocian a una mortalidad alta, como embolia pulmonar, disección aórtica y neumotórax por tensión⁸¹.

3.4. Diagnóstico diferencial

Entre pacientes no seleccionados que llegan al servicio de urgencias con dolor torácico agudo, cabe esperar las siguientes prevalencias: IMCEST, 5-10%; IMSEST, 15-20%; angina inestable, 10%; otras

cardiopatías, 15%, y enfermedades no cardíacas, 50%^{48,51,52,56-58}. Algunas entidades cardíacas y no cardíacas pueden semejar SCASEST (tabla 6).

Las entidades que siempre se debe considerar en el diagnóstico diferencial del SCASEST, porque son potencialmente mortales pero también tratables, son la disección aórtica, la embolia pulmonar y el neumotórax por tensión. Debe realizarse urgentemente una ecocardiografía a todos los pacientes con inestabilidad hemodinámica de posible origen cardiovascular (CV)⁶².

Se recomienda radiografía de tórax a todos los pacientes con probabilidad baja de SCASEST para detectar neumonía, neumotórax, fractura de costillas u otros trastornos torácicos. El síndrome de *tako-tsubo* y el espasmo arterial coronario se describen brevemente en el epígrafe 5.6.4.2 del anexo web. El ictus puede acompañarse de cambios electrocardiográficos, alteraciones de la movilidad de la pared y un aumento de troponinas cardíacas^{2,6}. La mayoría de los pacientes que llegan a urgencias con dolor torácico agudo tienen alguna afección no cardíaca que lo causa. En muchas ocasiones el dolor es reumático y, por lo tanto, benigno y autolimitado y no requiere hospitalización. Las características del dolor torácico pueden ayudar en cierta medida a la pronta identificación de estos pacientes²⁴.

4. EVALUACIÓN DEL RIESGO Y RESULTADOS

4.1. Presentación clínica, electrocardiograma y biomarcadores

4.1.1. Presentación clínica

Aparte de algunos marcadores clínicos de riesgo considerados universales, como la edad avanzada, la DM y la insuficiencia renal, la manifestación clínica inicial es altamente predictora del pronóstico a corto plazo⁸². El dolor torácico en reposo conlleva un pronóstico más desfavorable que los síntomas que aparecen durante el esfuerzo físico. En pacientes con síntomas intermitentes, el aumento del número de episodios antes del episodio principal también afecta negativamente al pronóstico. La taquicardia, la hipotensión, la insuficiencia cardíaca y la regurgitación mitral nueva durante la presentación predicen un peor pronóstico y requieren un diagnóstico y manejo rápidos^{25,82-84}.

4.1.2. Electrocardiograma

La presentación en el ECG inicial predice el riesgo a corto plazo¹⁸. Los pacientes con depresión del segmento ST tienen un pronóstico peor que los pacientes con un ECG normal^{85,86}. El número de derivaciones que muestran la depresión del ST y la magnitud de la depre-

Tabla 6
Diagnóstico diferencial de los síndromes coronarios agudos en el contexto del dolor torácico agudo

Cardíaco	Pulmonar	Vascular	Gastrointestinal	Ortopédico	Otros
Miopericarditis, miocardiopatías*	Embolia pulmonar	Disección aórtica	Esofagitis, reflujo o espasmo	Trastornos osteomusculares	Trastornos de ansiedad
Taquiarritmias	Neumotórax (por tensión)	Aneurisma aórtico sintomático	Úlcera péptica, gastritis	Traumatismo torácico	Herpes zóster
Insuficiencia cardíaca aguda	Bronquitis, neumonía	Ictus	Pancreatitis	Daño o inflamación muscular	Anemia
Urgencias hipertensivas	Pleuritis		Colecistitis	Costocondritis	
Estenosis valvular aórtica				Afecciones de la columna cervical	
Miocardiopatía de <i>tako-tsubo</i>					
Espasmo coronario					
Traumatismo cardíaco					

En negrita el diagnóstico diferencial más frecuente y/o importante.

*La miocardiopatía dilatada, hipertrófica o restrictiva puede causar angina o malestar torácico.

sión indican la extensión y la gravedad de la isquemia y se correlacionan, por una parte, con el pronóstico y, por otra, con el beneficio del tratamiento invasivo⁸⁷. Una depresión del ST $\geq 0,05$ mV en dos o más derivaciones contiguas, en el contexto clínico adecuado, indica un SCASEST y se asocia a un pronóstico adverso⁸⁵. La depresión del ST combinada con la elevación transitoria del ST identifica a un subgrupo de pacientes de alto riesgo⁸⁸, mientras que la combinación con una inversión de la onda T no altera el valor pronóstico de la depresión del ST. Aunque la inversión aislada de la onda T al ingreso no se relaciona con peor pronóstico que la ausencia de cambios electrocardiográficos, frecuentemente desencadena una respuesta más rápida de diagnóstico y tratamiento⁸⁶.

4.1.3. Biomarcadores

Además de su utilidad diagnóstica, la determinación de troponinas cardíacas aporta información pronóstica adicional a las variables clínicas y electrocardiográficas en términos de mortalidad a corto y largo plazo. Mientras que la troponina T y la troponina I de alta sensibilidad tienen una precisión diagnóstica comparable, la troponina T de alta sensibilidad tiene mayor precisión pronóstica^{89,90}. Cuanto mayor es la cifra de troponina de alta sensibilidad durante la presentación, mayor es el riesgo de muerte^{6,8,10,39}. Se han asociado múltiples biomarcadores con la mortalidad en el SCASEST y algunos de ellos aportan un valor pronóstico adicional al de la troponina cardíaca^{8,48-50}. Se debe determinar la creatinina sérica y la tasa de filtrado glomerular estimado (TFGe) de todos los pacientes con SCASEST porque afectan al pronóstico y son elementos clave del método *Global Registry of Acute Coronary Events* (GRACE 2.0) para la estimación del riesgo (véase el apartado 4.2). Los péptidos natriuréticos (como el péptido natriurético de tipo B, la fracción N-terminal del propéptido natriurético de tipo B y la región media del propéptido natriurético de tipo A) están ampliamente validados y proporcionan información pronóstica adicional a la de la troponina cardíaca⁹¹. En cierta medida, se puede decir lo mismo de la proteína C reactiva de alta sensibilidad y otros biomarcadores nuevos, como la región media de proadrenomedulina, el factor 15 de diferenciación de crecimiento y la copeptina. Sin embargo, no se ha demostrado que determinar estos marcadores mejore el manejo de los pacientes y su valor añadido a la estimación del riesgo mediante el método GRACE 2.0 parece ser marginal. Por lo tanto y hasta la fecha, no se puede recomendar el uso sistemático de estos biomarcadores para la evaluación pronóstica.

4.2. Evaluación del riesgo isquémico

En los SCASEST la evaluación cuantitativa del riesgo isquémico mediante métodos de estimación (escalas de puntuación o *scores*) es superior a la evaluación clínica por sí sola. La clasificación de riesgo GRACE proporciona una estratificación del riesgo más precisa tanto al ingreso como al alta^{92,93}. La calculadora de riesgo GRACE 2.0 (<http://www.gracescore.org/WebSite/default.aspx?ReturnUrl=%2f>), sin necesidad de calcular una puntuación, proporciona una estimación directa de la mortalidad durante la hospitalización, a los 6 meses, a 1 año y a los 3 años. También proporciona la combinación de riesgo de muerte o IM al año⁹⁴. Las variables empleadas por el método GRACE 2.0 para la estimación de riesgo son la edad, la presión arterial sistólica, la frecuencia cardíaca, la creatinina sérica, la clase Killip en la presentación, la parada cardíaca al ingreso, la elevación de biomarcadores cardíacos y la desviación del ST. Si la clase Killip o la concentración de creatinina sérica no están disponibles, se puede calcular una escala modificada añadiendo insuficiencia renal y uso de diuréticos respectivamente. La escala de riesgo TIMI usa 7 variables en un sistema de puntuación aditivo: edad ≥ 65 años, tres o más factores de riesgo de EAC, EAC conocida, uso de ácido acetilsalicílico (AAS) en los últimos 7 días, angina grave (dos o más episodios en 24 h), cambio del ST $\geq 0,5$ mm y un marcador cardíaco positivo (<http://www.timi.org/index>.

<http://www.timi.org/index> php?page=calculators)⁸². Este método es fácil de usar, pero su capacidad discriminativa es inferior a las de la escala de riesgo GRACE y el calculador de riesgo GRACE 2.0. Aunque el valor de las escalas de riesgo como herramienta de evaluación pronóstica es indiscutible, el impacto de su implementación en los resultados de los pacientes no se ha estudiado adecuadamente^{95,96}.

4.2.1. Evaluación del riesgo agudo

Se debe valorar rápidamente a los pacientes con sospecha de SCASEST para identificar a los pacientes con isquemia miocárdica activa que tienen riesgo de arritmias potencialmente mortales y requieren estrecha monitorización y coronariografía inmediata. Estos pacientes deben ser monitorizados en servicios interdisciplinarios de urgencias o en unidades de dolor torácico hasta que se confirme o se descarte el diagnóstico de IM. El mayor reto que se presenta es la integración de la presentación clínica y la información obtenida en el ECG, los análisis de troponinas y las pruebas de imagen en una estrategia estandarizada de manejo⁹⁷. La evaluación del riesgo agudo guía la evaluación inicial, la elección del lugar de atención (p. ej., la unidad de cuidados intensivos o la de cuidados críticos, la unidad de cuidados intermedios, la unidad de monitorización de pacientes hospitalizados o planta) y el tratamiento, incluido el tratamiento antitrombótico y la planificación de la coronariografía. El riesgo es más alto en el momento de la presentación y puede seguir siendo alto durante varios días, aunque disminuye rápidamente, dependiendo de la presentación clínica, las comorbilidades, la anatomía coronaria y la revascularización⁹⁸. Se debe comunicar al paciente y su familia el riesgo estimado.

4.2.2. Monitorización del ritmo cardíaco

La revascularización precoz y el uso de fármacos antitrombóticos y bloqueadores beta han reducido considerablemente la incidencia de arritmias potencialmente mortales en la fase aguda a menos del 3%, y la mayoría de las complicaciones arrítmicas se producen durante las primeras 12 h desde la aparición de los síntomas^{99,100}. Los pacientes con arritmias potencialmente mortales suelen tener antecedentes de insuficiencia cardíaca, fracción de eyección del VI (FEVI) $< 30\%$ y EAC de tres vasos. Los pacientes con SCASEST que llegan al hospital rápidamente tras la aparición de los síntomas, sin elevación o con elevación leve-moderada de biomarcadores cardíacos, función normal del VI y EAC de un vaso tratada eficazmente con ICP pueden recibir el alta al día siguiente. En el otro extremo del espectro están los pacientes con SCASEST y EAC multivaso, en los que quizá no se logre la revascularización completa en una sola sesión (o no sea posible la revascularización). Estos pacientes pueden tener una evolución complicada (p. ej., insuficiencia cardíaca) o enfermedad cardíaca previa, comorbilidades importantes, edad avanzada o necrosis miocárdica extensa reciente^{101,102}. Los pacientes con troponina cardíaca negativa (p. ej., los pacientes con angina inestable), sin síntomas persistentes o recurrentes y un ECG normal no requieren necesariamente monitorización del ritmo cardíaco o ingreso hospitalario.

Los pacientes con IMSEST y riesgo de arritmias bajo requieren monitorización del ritmo cardíaco durante al menos 24 h o hasta la revascularización coronaria (lo que ocurra antes) en una unidad de cuidados intermedios o coronarios, mientras que los pacientes con riesgo de arritmias intermedio-alto pueden requerir monitorización del ritmo cardíaco durante más de 24 h en una unidad de cuidados intensivos o coronarios o intermedios, dependiendo de la presentación clínica, el grado de revascularización y la evolución inmediata tras la revascularización (tabla 7). Se recomienda que personal médico debidamente equipado y entrenado en el manejo de arritmias potencialmente mortales y parada cardíaca acompañe a los pacientes durante su traslado a otras instalaciones y durante el tiempo que requieran monitorización continua del ritmo cardíaco.

Tabla 7

Recomendaciones sobre la unidad de atención y el tiempo de monitorización del ritmo cardiaco según la presentación clínica tras la confirmación del diagnóstico de SCASEST

Presentación clínica	Unidad	Monitorización del ritmo cardiaco
Angina inestable	Planta normal o alta	No
IMSEST con riesgo bajo de arritmias cardíacas ^a	Unidad de cuidados intermedios o unidad de cuidados coronarios	≤ 24 h
IMSEST con riesgo intermedio o alto de arritmias cardíacas ^b	Unidad de cuidados intensivos/ coronarios o unidad de cuidados intermedios	> 24 h

IMSEST: infarto de miocardio sin elevación del segmento ST.

^aSi no se presenta ninguno de estos criterios: inestabilidad hemodinámica, arritmias mayores, fracción de eyección del ventrículo izquierdo < 40%, reperfusión fallida, estenosis coronarias críticas adicionales en vasos importantes o complicaciones relacionadas con la revascularización percutánea.

^bSi no se presentan uno o más de los criterios expuestos anteriormente.

4.2.3. Riesgo a largo plazo

Además de los factores de riesgo a corto plazo, hay una serie de condiciones que influyen en el riesgo a largo plazo, entre ellas un curso clínico complicado, la disfunción sistólica del VI, la fibrilación auricular, la gravedad de la EAC, el estado de la revascularización, la evidencia de isquemia residual en pruebas no invasivas y las comorbilidades no cardíacas. En el seguimiento a 1 año, las tasas de muerte, IM y SCA recurrente en registros contemporáneos sobre SCASEST son > 10%. Mientras que las complicaciones a corto plazo se relacionan con la rotura de placas coronarias y trombosis asociada, la mayor parte de las complicaciones tardías son el resultado de la progresión de la aterosclerosis coronaria y sistémica^{98,103}.

4.3. Evaluación del riesgo de hemorragia

Las complicaciones hemorrágicas mayores se asocian con un aumento de la mortalidad en los SCASEST^{104,105}. Las clasificaciones de riesgo de hemorragia se han desarrollado a partir de cohortes de registros y ensayos clínicos en el contexto de los SCA y las ICP. La clasificación de riesgo de hemorragia *Can Rapid risk stratification of Unstable angina patients Suppress Adverse outcomes with Early implementation* (CRUSADE) de las guías de práctica clínica de ACC/AHA (<http://www.crusadebleedingscore.org>) se desarrolló a partir de una cohorte de 71.277 pacientes con SCASEST (cohorte de derivación) y después se validó en una cohorte de 17.857 pacientes (cohorte de validación) del mismo registro¹⁰⁶. La clasificación de riesgo hemorrágico CRUSADE tiene en cuenta las características basales del paciente (sexo femenino, historia de DM, historia de enfermedad vascular periférica o ictus), las variables clínicas al ingreso (frecuencia cardíaca, presión arterial sistólica, signos de insuficiencia cardíaca) y las pruebas de laboratorio al ingreso (hematocrito, aclaramiento de creatinina) para estimar la probabilidad que tiene el paciente de sufrir una complicación hemorrágica mayor durante su hospitalización. Sin embargo, el rendimiento de este modelo para la clasificación del riesgo fue bajo (estadístico C = 0,68 en pacientes tratados con una estrategia conservadora y C = 0,73 en pacientes sometidos a tratamiento invasivo).

La clasificación de riesgo de hemorragia *Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage strategy* (ACUITY) se derivó de una cohorte conjunta de 17.421 pacientes con SCA (SCASEST e IMCEST) incluidos en los estudios ACUITY y HORIZONS-AMI¹⁰⁴. Se identificaron seis variables predictivas basales independientes (sexo femenino, edad avanzada, creatinina sérica elevada, recuento leucocitario, anemia y presentación como IMSEST o IMCEST) y una variable relacionada con el tratamiento (uso de heparina no fraccionada [HNF] y un inhibidor

de la glucoproteína IIb/IIIa [GPIIb/IIIa] más que la bivalirudina sola). Esta clasificación de riesgo identificó a pacientes con riesgo aumentado de hemorragias mayores no relacionadas con la CABG a los 30 días y la mortalidad a 1 año. Sin embargo, esta clasificación de riesgo no se ha validado en una cohorte independiente, no dispone de calculadora de riesgo y el rendimiento del modelo para la clasificación de riesgo es bajo (estadístico C = 0,74). Los cambios introducidos en la cardiología intervencionista, como el mayor uso del acceso radial, la reducción de las dosis de HNF, el uso de la bivalirudina, el menor uso de inhibidores de la GPIIb/IIIa y la administración de inhibidores más eficaces de los receptores plaquetarios P2Y₁₂ de difosfato de adenosina pueden modificar el valor de predicción de estas clasificaciones de riesgo. El riesgo isquémico y hemorrágico debe valorarse individualmente en cada paciente, aunque muchos de los predictores de complicaciones isquémicas se asocian también a complicaciones hemorrágicas^{104,106}. En términos generales, las clasificaciones de riesgo CRUSADE y ACUITY tienen un valor predictivo razonable para las hemorragias mayores en pacientes con SCA sometidos a coronariografía, aunque la clasificación CRUSADE tiene más capacidad de discriminación¹⁰⁷. Sin embargo, en los pacientes que reciben tratamiento farmacológico o anticoagulantes orales (ACO), el valor predictivo de estas clasificaciones no está establecido. Además, no se ha investigado el impacto de la integración de estas clasificaciones en los resultados de los pacientes. Considerando estas limitaciones, se puede tener en cuenta el uso de la clasificación de riesgo CRUSADE para cuantificar el riesgo hemorrágico de los pacientes sometidos a coronariografía.

4.4. Recomendaciones para diagnóstico, estratificación del riesgo, técnicas de imagen y monitorización del ritmo cardiaco en pacientes con sospecha de síndrome coronario agudo sin elevación del ST

Recomendaciones para el diagnóstico, la estratificación del riesgo, técnicas de imagen y monitorización del ritmo cardiaco en pacientes con sospecha de síndrome coronario agudo sin elevación del ST

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b	Ref ^c
<i>Diagnóstico y estratificación del riesgo</i>			
El diagnóstico y la estratificación del riesgo isquémico/hemorrágico a corto plazo deben basarse en la combinación de la historia clínica, síntomas, signos vitales, otros hallazgos físicos, ECG y resultados de laboratorio	I	A	28, 109-112
Se debe obtener un ECG de 12 derivaciones en un plazo de 10 min desde el primer contacto médico, que debe ser interpretado inmediatamente por un médico con experiencia. En caso de recurrencia de los síntomas o diagnóstico incierto, se repetirá el ECG	I	B	28
Se recomienda obtener otras derivaciones en el ECG (V _{3R} , V _{4R} , V ₇ -V ₉) si se sospecha de isquemia en curso y las derivaciones habituales no son concluyentes	I	C	
Se recomienda determinar la troponina cardíaca con pruebas sensibles o ultrasensibles y obtener los resultados en un plazo de 60 min	I	A	6, 30-36, 39, 51-59, 108
Se recomienda un protocolo rápido de exclusión (0 h y 3 h) si se dispone de pruebas de alta sensibilidad para la determinación de troponina cardíaca	I	B	6, 30-36, 39, 51-59, 108

Recomendaciones para el diagnóstico, la estratificación del riesgo, técnicas de imagen y monitorización del ritmo cardiaco en pacientes con sospecha de síndrome coronario agudo sin elevación del ST (continuación)

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b	Ref ^c
Se recomienda un protocolo rápido de exclusión o confirmación (0 h y 1 h) si se dispone de pruebas de alta sensibilidad para la determinación de troponina cardiaca con un algoritmo validado de 0 h/1 h. Está indicado realizar determinaciones adicionales a las 3-6 h si las primeras dos determinaciones de troponina cardiaca no son concluyentes y el estado clínico aún indica SCA	I	B	30-34, 36,39, 51-55
Se recomienda emplear clasificaciones de riesgo establecidas para estimar el pronóstico	I	B	84,94, 106
Se puede considerar el uso de la clasificación CRUSADE en pacientes referidos a coronariografía para cuantificar el riesgo hemorrágico	IIB	B	106,107
Pruebas de imagen			
En pacientes sin dolor torácico recurrente, con ECG normal y valores de troponina cardiaca (preferiblemente de alta sensibilidad) normales pero con sospecha de SCA, está recomendado realizar una prueba de estrés no invasiva (preferiblemente con imagen) de isquemia inducible antes de decidir sobre la estrategia invasiva	I	A	64,74,1 13,114
Está recomendada la ecocardiografía para evaluar la función ventricular izquierda regional y total y confirmar o descartar un diagnóstico diferencial ^d	I	C	
Se debe considerar la coronariografía por TCMD como alternativa a la angiografía invasiva para excluir el diagnóstico de SCA cuando la probabilidad de EAC sea baja o intermedia y si la troponina cardiaca y/o ECG no son concluyentes	Ila	A	80
Monitorización			
Se recomienda la monitorización continua del ritmo cardiaco hasta que se confirme o se descarte el diagnóstico de IMSEST	I	C	101
Se recomienda ingresar a los pacientes con IMSEST en una unidad con monitorización	I	C	99,100
Se debe considerar la monitorización del ritmo cardiaco hasta 24 h o ICP (lo que ocurra antes) en pacientes con IMSEST y riesgo de arritmias cardíacas bajo ^e	Ila	C	
Se debe considerar la monitorización del ritmo cardiaco > 24 h en pacientes con IMSEST y riesgo de arritmias cardíacas intermedio-alto ^f	Ila	C	
En ausencia de signos o síntomas de isquemia, se puede considerar la monitorización del ritmo cardiaco en algunos pacientes con angina inestable (sospecha de espasmo coronario o síntomas asociados que indiquen eventos arrítmicos)	IIB	C	

0 h: momento del primer análisis de sangre; 1 h, 3 h: 1 o 3 h después del primer análisis de sangre; EAC: enfermedad arterial coronaria; ECG: electrocardiograma; IMSEST: infarto agudo de miocardio sin elevación del segmento ST; ICP: intervención coronaria percutánea; SCA: síndrome coronario agudo; TCMD: tomografía computarizada multidetector.

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

^cReferencias que respaldan las recomendaciones.

^dNo se aplica a pacientes en los que se ha descartado el IMSEST que reciben el alta el mismo día.

^eSi no se presenta ninguno de estos criterios: inestabilidad hemodinámica, arritmias mayores, fracción de eyección del ventrículo izquierdo < 40%, reperfusión fallida, estenosis coronarias críticas adicionales en vasos importantes o complicaciones relacionadas con la revascularización percutánea.

^fSi no se presentan uno o más de los criterios expuestos anteriormente.

5. TRATAMIENTO

5.1. Tratamiento farmacológico de la isquemia

5.1.1. Medidas generales de apoyo

El objetivo del tratamiento farmacológico antiisquémico es disminuir la demanda miocárdica de oxígeno (secundaria a la disminución de la frecuencia cardiaca, presión arterial, precarga o contractilidad miocárdica) o aumentar el aporte de oxígeno al miocardio (mediante la administración de oxígeno o a través de la vasodilatación coronaria). Si después del tratamiento no desaparecen rápidamente los signos o síntomas isquémicos, se recomienda realizar inmediatamente una coronariografía, independientemente de los hallazgos electrocardiográficos y de la concentración de troponina cardiaca. Aunque no hay datos en el contexto de los SCAEST, en un estudio comparativo con distribución aleatoria entre la administración de oxígeno y la administración de aire a 441 pacientes normoxémicos con IMCEST, la administración de oxígeno no se asoció a ningún beneficio y podría estar relacionada con algunos efectos perjudiciales. Debe administrarse oxígeno cuando la saturación arterial de oxígeno es < 90% o si el paciente tiene insuficiencia respiratoria¹¹⁵. A los pacientes cuyos síntomas isquémicos no remiten con nitratos y bloqueadores beta, es razonable administrarles opiáceos mientras se espera a la coronariografía inmediata, con la desventaja de que la morfina podría ralentizar la absorción intestinal de los inhibidores plaquetarios orales.

5.1.2. Nitratos

Los nitratos intravenosos son más eficaces que los nitratos sublinguales para el alivio de los síntomas y la regresión de la depresión del ST. Bajo una estrecha monitorización de la presión arterial, la dosis se aumentará gradualmente hasta que remitan los síntomas y, en pacientes hipertensos, hasta que la presión arterial se normalice, excepto cuando aparezcan efectos secundarios (principalmente dolor de cabeza o hipotensión). Aparte del control de los síntomas, no hay otras indicaciones para el tratamiento con nitratos¹¹⁶. A los pacientes que hayan tomado recientemente un inhibidor de la fosfodiesterasa 5 (en las últimas 24 h si es sildenafil o vardenafil y 48 h si es tadalafil), no se les debe administrar nitratos debido al riesgo de hipotensión grave¹¹⁷.

5.1.3. Bloqueadores beta

Los bloqueadores beta inhiben competitivamente los efectos miocárdicos de las catecolaminas circulantes y reducen el consumo miocárdico de oxígeno al disminuir la frecuencia cardiaca, la presión arterial y la contractilidad miocárdica. La evidencia de los efectos beneficiosos de los bloqueadores beta en los SCAEST se deriva de un metanálisis de 27 estudios realizados hace algún tiempo, que mostró que el tratamiento con bloqueadores beta se asoció a una reducción relativa del riesgo (RRR) del 13% en la mortalidad durante la primera semana tras el infarto de miocardio¹¹⁸. Un metanálisis posterior, que incluyó a 73.396 pacientes con SCA, mostró una RRR de la mortalidad intrahospitalaria del 8% (p = 0,04) asociada al tratamiento con bloqueadores beta y sin aumento de la incidencia de shock cardiogénico¹¹⁹. Un registro de 21.822 pacientes con IMSEST mostró que, en pacientes con riesgo de shock cardiogénico (edad > 70 años, frecuencia cardiaca > 110 lpm, presión arterial sistólica < 120 mmHg), la tasa observada de shock o muerte aumentó significativamente entre los pacientes tratados con bloqueadores beta durante las primeras 24 h tras el ingreso¹²⁰. Por lo tanto, debe evitarse la administración precoz de bloqueadores beta a estos pacientes si se desconoce la función ventricular. No se debe administrar bloqueadores beta a pacientes con síntomas relacionados con vasospasmo coronario o que consuman cocaína, ya que pueden favorecer el espasmo al dejar la vaso-

constricción mediada por la actividad alfa sin oposición por la vasodilatación mediada por la actividad beta.

5.1.4. Otras clases de fármacos (véase el anexo web)

5.1.5. Recomendaciones para el uso de fármacos antiisquémicos en la fase aguda de los síndromes coronarios agudos sin elevación del segmento ST

Recomendaciones para el uso de fármacos antiisquémicos en la fase aguda de los síndromes coronarios agudos sin elevación del segmento ST

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b	Ref ^c
Se recomienda el tratamiento precoz con bloqueadores beta para pacientes con síntomas isquémicos si no hay contraindicaciones	I	B	119
Se recomienda continuar el tratamiento crónico con bloqueadores beta, excepto si el paciente está en clase Killip $\geq$ III	I	B	126
Está indicado el tratamiento oral o intravenoso con nitratos para aliviar la angina ^d ; se recomienda el tratamiento intravenoso con nitratos para pacientes con angina recurrente, hipertensión incontrolada o signos de insuficiencia cardíaca	I	C	
Para pacientes con angina vasospástica sospechada/confirmada, se considerará el tratamiento con bloqueadores de los canales de calcio y nitratos y se evitará el uso de bloqueadores beta	IIa	B	127

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

^cReferencias que respaldan las recomendaciones.

^dNo se debe administrar a pacientes que recientemente hayan tomado una dosis de sildenafil o vardenafil (< 24 h) o tadalafilo (< 48 h).

5.2. Inhibición plaquetaria

5.2.1. Ácido acetilsalicílico

El AAS inhibe de modo irreversible la actividad de la ciclooxigenasa (COX) de la prostaglandina-endoperoxido sintasa 1 (COX-1) y suprime, por lo tanto, la producción de tromboxano A₂ durante toda la vida de las plaquetas¹²⁸. El AAS se ha mostrado efectivo en la angina inestable; la incidencia de IM o muerte se redujo de manera concordante en cuatro ensayos clínicos realizados en la era previa a las ICP¹²⁹⁻¹³². Un metanálisis de esos estudios indica que la administración de AAS (hasta 2 años) se asocia con una importante reducción de las complicaciones vasculares mayores del 46%¹³³. En el estudio CURRENT-OASIS 7, que incluyó a 25.086 pacientes con SCA (SCASEST o IMCEST) tratados con una estrategia invasiva, no se observaron diferencias entre el uso de AAS a dosis más altas (300-325 mg/día) o más bajas (75-100 mg/día)¹³⁴. La dosis de carga recomendada de AAS normal (formulación no entérica) es de 150-300 mg y la dosis intravenosa recomendada es de 150 mg. No es necesario monitorizar sus efectos. Los mecanismos de acción de los fármacos antiagregantes y anticoagulantes se describen en la figura 4.

5.2.2. Inhibidores del P2Y₁₂

5.2.2.1. Clopidogrel

El clopidogrel (dosis de carga de 300-600 mg y dosis de mantenimiento de 75 mg/día) es un profármaco inactivo que requiere oxidación por el citocromo P450 en el hígado para generar un metabolito activo (tabla 8). Aproximadamente el 85% del profármaco se hidroliza por esterazas a una forma inactiva que deja solo el 15% del clopidogrel disponible para su transformación en metabolito activo que, de

manera selectiva e irreversible, inactiva los receptores plaquetarios P2Y₁₂ e inhibe así la agregación plaquetaria inducida por ADP^{135,136}. El tratamiento antiagregante plaquetario doble (TAPD) con AAS y clopidogrel reduce los eventos isquémicos recurrentes en los SCASEST, comparado con el AAS solo^{137,138}. Sin embargo, hasta un 10% de los pacientes tratados con este tratamiento combinado sufrirán un evento isquémico recurrente durante el primer año tras un SCA, con una tasa de trombosis de hasta el 2%¹³⁹. Este riesgo residual puede explicarse en parte por una inhibición plaquetaria subóptima debido a una respuesta inadecuada al clopidogrel. De hecho, en estudios farmacodinámicos y farmacocinéticos se ha descrito una importante variabilidad interindividual en la respuesta de inhibición plaquetaria y un riesgo aumentado de complicaciones isquémicas y hemorrágicas en hiporrespondedores e hiperrespondedores al clopidogrel respectivamente¹⁴⁰⁻¹⁴³. Hay evidencia de la implicación de polimorfismos genéticos clave en la variabilidad de la generación de metabolitos y en la eficacia clínica del clopidogrel¹⁴⁴⁻¹⁴⁷.

5.2.2.2. Prasugrel

El prasugrel (dosis de carga de 60 mg y dosis de mantenimiento de 10 mg/día) es un profármaco que bloquea de manera irreversible los receptores plaquetarios P2Y₁₂ con una acción más rápida y un efecto inhibidor más profundo que el clopidogrel (tabla 8). Este compuesto se comparó con el clopidogrel (dosis de carga de 300 mg y dosis de mantenimiento de 75 mg/día) en el estudio TRITON-TIMI 38, en el que pacientes con SCA (IMCEST o SCASEST) programados para ICP recibieron el fármaco durante o después del procedimiento¹⁴⁸. En los 10.074 pacientes con SCASEST incluidos en el estudio, las complicaciones CV recurrentes se redujeron en el grupo de pacientes tratados con prasugrel en el seguimiento a los 15 meses (del 11,2 al 9,3%; riesgo relativo [RR] = 0,82; IC95%, 0,73-0,93; p = 0,002), debido a una reducción significativa de los IM (del 9,2 al 7,1%; RRR = 23,9%; IC95%, 12,7-33,7; p < 0,001). Las complicaciones hemorrágicas graves fueron más frecuentes en el grupo de prasugrel (hemorragias mayores TIMI no asociadas a CABG, el 2,4 frente al 1,8%; hazard ratio [HR] = 1,40; IC95%, 1,05-1,88; p = 0,02), debido a un aumento de hemorragias espontáneas (el 1,6 frente al 1,1%; HR = 1,51; IC95%, 1,09-2,08; p = 0,01) y hemorragias mortales (el 0,4 frente al 0,1%; HR = 4,19; IC95%, 1,58-11,11; p = 0,002)¹⁴⁹. El aumento de las complicaciones hemorrágicas fue 5 veces mayor en los pacientes tratados con prasugrel referidos a CABG temprana. Basándose en la marcada reducción de la trombosis del *stent* confirmada o probable observada en los resultados totales del estudio TRITON-TIMI 38 (el 1,13% en el grupo de prasugrel frente al 2,35% en el grupo de clopidogrel; HR = 0,48; IC95%, 0,36-0,64; p < 0,0001) y en pacientes con *stents* liberadores de fármacos (SLF) (el 0,84 frente al 2,31%; HR = 0,36; IC95%, 0,22-0,58; p < 0,0001), se debe considerar la administración de prasugrel a los pacientes que presentan trombosis del *stent* a pesar de la adherencia al tratamiento con clopidogrel^{150,151}. El prasugrel está contraindicado para los pacientes con ictus/accidente isquémico transitorio (AIT) previo debido a la evidencia de daño neto en este grupo de pacientes del estudio TRITON-TIMI 38. Además, en este estudio no se observó un beneficio evidente en pacientes mayores de 75 años ni en pacientes con bajo peso corporal (< 60 kg)¹⁴⁸. El estudio TRILOGY ACS se trata en el apartado 5.6.4.1.1.

5.2.2.3. Ticagrelor

El ticagrelor es un inhibidor oral que se une de modo reversible al P2Y₁₂ con una vida media plasmática de 6-12 h. El ticagrelor inhibe la recaptación de adenosina a través de la inhibición del transportador equilibrador de nucleósido-1 (ENT1) (tabla 8). Al igual que el prasugrel, el ticagrelor tiene un inicio de acción más rápido y constante que el clopidogrel, y además tiene un final de acción más rápido, de manera que la función plaquetaria se recupera rápidamente¹⁵².

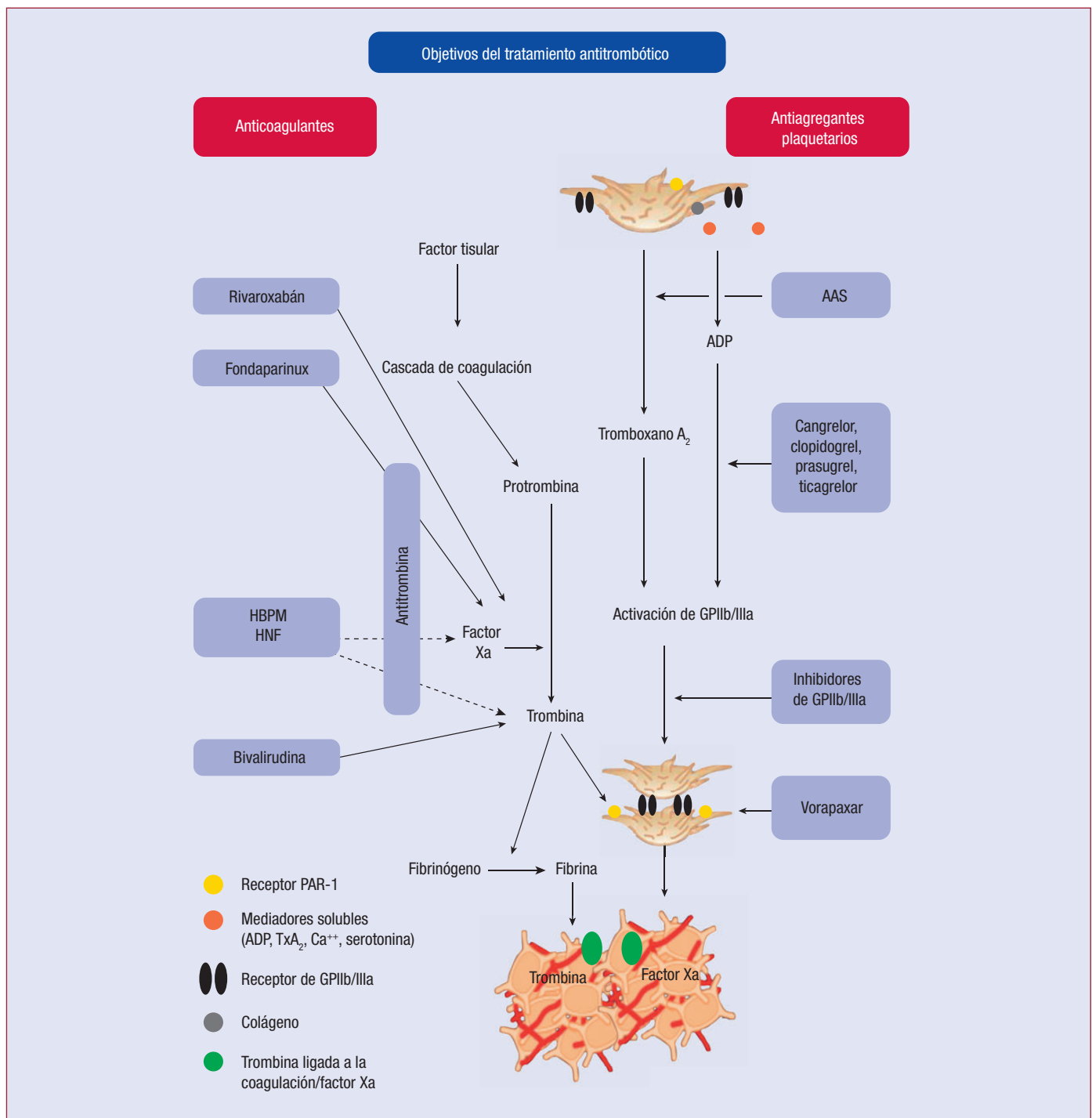


Figura 4. Fármacos antitrombóticos en los síndromes coronarios agudos sin elevación del ST. La figura describe los objetivos del tratamiento antitrombótico con fármacos disponibles que se puede emplear para inhibir la coagulación y la agregación plaquetaria durante y después de la formación de trombos. El vorapaxar es un bloqueador del receptor activado por proteasas tipo 1 (PAR-1). AAS: ácido acetilsalicílico; ADP: adenosindifosfato; AT: antitrombina; GP: glucoproteína; HBPM: heparina de bajo peso molecular; HNF: heparina no fraccionada; Tx: tromboxano.

El ticagrelor aumenta la concentración de fármacos metabolizados a través del CYP3A, como la simvastatina, mientras que los inhibidores moderados del CYP3A, como el diltiazem, aumentan su concentración plasmática y retrasan el final de acción del ticagrelor. En el estudio PLATO, se asignó aleatoriamente a 18.624 pacientes con SCASEST de riesgo moderado-alto (programados para tratamiento conservador o invasivo) o IMCEST a tratamiento con clopidogrel (75 mg/día, con una dosis de carga de 300-600 mg) o con ticagrelor (dosis de carga de 180 mg seguida de 90 mg/12 h)¹⁵³. Se permitió que los pacientes progra-

mados para ICP recibieran de forma enmascarada un bolo adicional de carga de 300 mg de clopidogrel (dosis de carga total, 600 mg) o placebo. El tratamiento se prolongó durante 12 meses, con una duración media de exposición al fármaco de 9 meses¹⁵³. En el subgrupo de SCASEST (n = 11.080), el criterio primario de eficacia compuesto (muerte por causas CV, IM o ictus) se redujo significativamente con ticagrelor comparado con clopidogrel (el 10,0 frente al 12,3%; HR = 0,83; IC95%, 0,74-0,93; p = 0,0013), con reducciones similares en muerte CV (el 3,7 frente al 4,9%; HR = 0,77; IC95%, 0,64-0,93;

Tabla 8
Inhibidores de P2Y₁₂

	Clopidogrel	Prasugrel	Ticagrelor	Cangrelor
<i>Clase</i>	Tienopiridina	Tienopiridina	Ciclopentil-triazolopirimidina	Análogo estabilizado del ATP
<i>Administración</i>	Oral	Oral	Oral	Intravenosa
<i>Dosis</i>	300-600 mg oral, después 75 mg/día	60 mg oral, después 10 mg/día	180 mg oral, después 90 mg dos veces al día	Bolo de 30 µg/kg e infusión de 4 µg/kg/min
<i>Dosis en ERC</i>				
Fase 3 (TFGe 30-59 ml/min/1,73 m ²)	Sin ajuste de dosis	Sin ajuste de dosis	Sin ajuste de dosis	Sin ajuste de dosis
Fase 4 (TFGe 15-29 ml/min/1,73 m ²)	Sin ajuste de dosis	Sin ajuste de dosis	Sin ajuste de dosis	Sin ajuste de dosis
Fase 5 (TFGe < 15 ml/min/1,73 m ²)	Uso solamente para indicaciones seleccionadas (p. ej., prevención de trombosis del <i>stent</i>)	No se recomienda	No se recomienda	No se recomienda
<i>Reversibilidad</i>	Irreversible	Irreversible	Reversible	Reversible
<i>Activación</i>	Profármaco con metabolismo hepático variable	Profármaco con metabolismo hepático predecible	Fármaco activo con metabolito activo adicional	Fármaco activo
<i>Inicio del efecto^a</i>	2-6 h ^b	30 min ^b	30 min ^b	2 min
<i>Duración del efecto</i>	3-10 días	7-10 días	3-5 días	1-2 h
<i>Interrupción antes de la cirugía</i>	5 días ^c	7 días ^c	5 días ^c	1 h
<i>Vida media plasmática del inhibidor activo de P2Y₁₂^d</i>	30-60 min	30-60 min ^e	6-12 h	5-10 min
<i>Inhibición de la recaptación de adenosina</i>	No	No	Sí	Sí (solo metabolito «inactivo»)

ADP: difosfato de adenosina; ATP: trifosfato de adenosina; ERC: enfermedad renal crónica; TFGe: tasa de filtrado glomerular estimado.

^aEl 50% de inhibición de la agregación plaquetaria inducida por ADP.^bEl inicio del efecto puede retrasarse si la absorción intestinal está retrasada (p. ej., por opiáceos).^cPuede acortarse si está indicado por las pruebas de la función plaquetaria o bajo riesgo de sangrado.^dAfecta a la respuesta a la transfusión de plaquetas.^eSe indica la vida media de la fase de distribución, ya que refleja la duración de las concentraciones plasmáticas clínicamente relevantes, mientras que la vida media que corresponde a la fase de eliminación es de aproximadamente 7 h.

p = 0,0070) y mortalidad por cualquier causa (el 4,3 frente al 5,8%; HR = 0,76; IC95%, 0,64-0,90; p = 0,0020)¹⁵⁴. Las diferencias en las tasas de complicaciones hemorrágicas también fueron similares entre el subgrupo de SCASEST y los resultados totales, con un riesgo aumentado de hemorragias mayores definidas en el estudio PLATO no asociadas a CABG en el grupo de ticagrelor comparado con clopidogrel (el 4,8 frente al 3,8%; HR = 1,28; IC95%, 1,05-1,56; p = 0,0139), pero sin diferencias en la incidencia de hemorragias mortales o potencialmente mortales¹⁵⁴. Los beneficios del ticagrelor frente al clopidogrel en el grupo de SCASEST fueron independientes de que la revascularización se realizara o no durante los primeros 10 días tras la asignación de tratamiento aleatorizada¹⁵⁴. La reducción de la trombosis del *stent* confirmada con ticagrelor en el subgrupo de SCASEST (el 1,1 frente al 1,4%; HR = 0,71; IC95%, 0,43-1,17) concordó con lo observado en los resultados totales del estudio (el 1,4 frente al 1,9%; HR = 0,67; IC95%, 0,50-0,90; p = 0,0091)¹⁵⁵. Además del aumento de las tasas de complicaciones hemorrágicas menores o no asociadas a CABG con ticagrelor, los efectos adversos incluyeron disnea (sin broncospasmo), mayor frecuencia de pausas ventriculares asintomáticas y aumento de las concentraciones de ácido úrico^{153,156}.

5.2.2.4. Cangrelor

El cangrelor es un análogo intravenoso (i.v.) del trifosfato de adenosina que se une de modo reversible y con alta afinidad al receptor plaquetario P2Y₁₂, con una vida media plasmática corta (< 10 min) (tabla 8). Produce una inhibición muy efectiva de la agregación plaquetaria inducida por adenosindifosfato inmediatamente después de

la administración del bolo intravenoso (i.v.) y permite restaurar la función plaquetaria 1-2 h después de interrumpir la infusión en pacientes con SCASEST¹⁵⁷. El cangrelor (bolo de 30 µg/kg e infusión de 4 µg/kg/min) administrado al comienzo de la ICP se ha estudiado en tres ensayos clínicos que incluyeron a un total de 24.910 pacientes: en uno con clopidogrel (600 mg) administrado al inicio de la ICP (CHAMPION-PCI), en otro con clopidogrel (600 mg) administrado al final de la ICP (CHAMPION-PLATFORM) y en el tercero con clopidogrel (300 o 600 mg) administrado antes o después de la ICP dependiendo de la práctica habitual del centro (CHAMPION-PHOENIX), en pacientes a los que no se trató previamente con inhibidores de P2Y₁₂ o de la GPIIb/IIIa¹⁵⁸⁻¹⁶⁰. En un metanálisis de estos estudios, en los que se sometió a ICP por SCA al 69% de los pacientes, se observó una RRR del 19% en la mortalidad periprocedimiento, IM, revascularización por isquemia y trombosis del *stent* (cangrelor frente a clopidogrel, el 3,8 frente al 4,7%; OR = 0,81; IC95%, 0,71-0,91; p = 0,007), con una RRR del 39% en la trombosis del *stent* sola (el 0,5 frente al 0,8%; OR = 0,61; IC95%, 0,43-0,80; p = 0,008)¹⁶¹. La variable combinada de hemorragias TIMI mayores y menores aumentó con cangrelor (el 0,9 frente al 0,6%; OR = 1,38; IC95%, 1,03-1,86; p = 0,007), sin un aumento de las tasas de transfusión. La Comisión Europea aprobó la comercialización de este compuesto en marzo de 2015.

5.2.3. Planificación de la administración de inhibidores de P2Y₁₂

Se ha recomendado la administración de inhibidores de P2Y₁₂ poco tiempo después del diagnóstico de SCASEST, independientemente de la estrategia de manejo^{162,163}. Esto implica la necesidad de pretrata-

miento, definido como la administración de un inhibidor de P2Y₁₂ antes de la coronariografía de pacientes programados para tratamiento invasivo. Posteriormente se publicaron los resultados del estudio ACCOAST¹⁶⁴, el único ECDA sobre el pretratamiento con inhibidores de P2Y₁₂ en pacientes con SCASEST. En este estudio se comparó el pretratamiento con 30 mg de prasugrel y una dosis adicional de 30 mg antes de la ICP con un régimen de 60 mg de prasugrel después de la angiografía diagnóstica pero antes de la ICP en 4.033 pacientes con IMSEST programados para tratamiento invasivo precoz. La duración media del pretratamiento fue de 4,3 h. Se sometió a ICP al 69% de los pacientes, el 6% necesitó revascularización quirúrgica y los demás recibieron tratamiento conservador¹⁶⁴. A los 7 días, en los pacientes aleatorizados al grupo de pretratamiento no se observó reducción del objetivo primario de valoración (muerte CV, IM recurrente, ictus, revascularización urgente o tratamiento de rescate con inhibidores de la GPIIb/IIIa) (HR = 1,02; IC95%, 0,84-1,25; p = 0,81) ni se observaron beneficios a los 30 días¹⁶⁴. La incidencia de hemorragias TIMI mayores aumentó significativamente en el grupo de pretratamiento a los 7 días (el 2,6% con pretratamiento frente al 1,4% en el grupo sin pretratamiento; HR = 1,90; IC95%, 1,19-3,02; p = 0,006). Los argumentos a favor y en contra del pretratamiento con inhibidores de P2Y₁₂ se han discutido ampliamente, pero sigue siendo un tema controvertido^{165,166}. Dado que el momento óptimo para la administración de ticagrelor o clopidogrel a pacientes con SCASEST programados para tratamiento invasivo no se ha estudiado adecuadamente, no se puede establecer recomendaciones a favor o en contra del pretratamiento con estos fármacos. Según los resultados del estudio ACCOAST, el pretratamiento con prasugrel no está recomendado. Para los pacientes con SCASEST que van a recibir tratamiento conservador, se recomienda la administración de inhibidores de P2Y₁₂ (preferiblemente ticagrelor) en cuanto se confirme el diagnóstico, si no hay contraindicaciones.

5.2.4. Monitorización del tratamiento con inhibidores de P2Y₁₂ (véase el anexo web)

5.2.5. Interrupción prematura del tratamiento antiagregante oral

La interrupción del tratamiento antiagregante oral conlleva un riesgo mayor de complicaciones recurrentes, especialmente cuando no se ha completado todo el tratamiento recomendado¹⁷⁶⁻¹⁷⁸. La interrupción del TAPD poco después del implante de *stent* aumenta el riesgo de trombosis del *stent*, especialmente durante el primer mes tras la interrupción¹⁷⁸. La interrupción del TAPD antes de la cirugía cardíaca se trata en los apartados 5.6.6.1 del anexo y 5.6.6.2 de esta guía. En caso de un procedimiento quirúrgico no cardíaco que no se puede posponer, puede ser aceptable un TAPD durante un mínimo de 1 mes para *stents* metálicos sin recubrimiento (SM) y 3 meses para SLF de nueva generación¹⁷⁹. En este contexto, la cirugía debe realizarse en hospitales con servicio continuo de cardiología intervencionista de forma que se pueda tratar inmediatamente a los pacientes con IM perioperatorio¹⁷⁹. Si la interrupción del TAPD es inevitable debido a cirugía urgente de alto riesgo (p. ej., neurocirugía) o en caso de hemorragia mayor que no se puede controlar con tratamiento local, no se puede proponer ningún tratamiento alternativo al TAPD para prevenir la trombosis del *stent*. Se ha propuesto el uso de heparina de bajo peso molecular (HBPM), pero faltan pruebas de su eficacia para esta indicación¹⁸⁰. Siempre que sea posible, deberá mantenerse el AAS porque la interrupción prematura de los dos fármacos antiagregantes aumenta aún más el riesgo de trombosis del *stent*.

Para los pacientes que van a someterse a cirugía no cardíaca electiva, el ticagrelor y el clopidogrel deben suspenderse 5 días antes de la cirugía, mientras que el prasugrel se suspenderá 7 días antes, excepto para los pacientes con riesgo alto de trombosis del *stent*¹⁷⁹. En este caso, se debe tomar una decisión multidisciplinaria para determinar la mejor estrategia. Pueden ser necesarios periodos de interrupción

más largos (p. ej., 7 días para el ticagrelor y 10 días para el clopidogrel o el prasugrel) en caso de cirugía con riesgo extremo de hemorragia (como algunos tipos de neurocirugía). Para pacientes con SCASEST, el riesgo de hemorragia relacionada con la cirugía debe sopesarse con el riesgo de episodios recurrentes de isquemia relacionados con la interrupción del tratamiento. El tipo de cirugía, el riesgo isquémico y el grado de EAC, el tiempo transcurrido desde el episodio agudo y, para pacientes tratados con ICP, el tiempo transcurrido desde el procedimiento y el tipo de *stent* implantado son factores clave que hay que tener en cuenta. Algunos pacientes seleccionados que requieren cirugía no cardíaca tras el implante reciente de *stents* pueden beneficiarse del tratamiento puente con inhibidores de la GPIIb/IIIa de molécula pequeña (p. ej., tirofiban o eptifibatida) tras la interrupción de los inhibidores de P2Y₁₂, mientras que, hasta la fecha, el cangrelor se ha probado como tratamiento puente a la CABG^{181,182}. A los pacientes tratados con TAPD tras un episodio de SCASEST a los que se ha tratado de manera conservadora se les puede suspender el tratamiento con inhibidores de P2Y₁₂. En los procedimientos quirúrgicos con riesgo de hemorragia bajo o moderado, los cirujanos deben animarse a operar con el paciente en TAPD. Debe mejorarse la adherencia al TAPD instruyendo al paciente, los familiares y los médicos de modo que se pueda prevenir las complicaciones CV evitables.

5.2.6. Duración del tratamiento antiagregante doble

Según el estudio CURE, se ha recomendado para pacientes con SCASEST el TAPD con AAS y clopidogrel durante 1 año, en lugar del AAS solo, independientemente de la estrategia de revascularización y el tipo de *stent*, mientras que los estudios TRITON-TIMI 38 y PLATO han demostrado la superioridad de los tratamientos basados en prasugrel y ticagrelor, respectivamente, sobre el tratamiento con clopidogrel^{138,148,153}. En el estudio CREDO, que incluyó a 2.116 pacientes, el TAPD con clopidogrel durante 1 año se asoció a una RRR de muerte, IM o ictus del 26,9%, comparado con el TAPD durante 1 mes (el 8,6 frente al 11,8%; IC95%, 3,9-44,4; p = 0,02)¹⁸³. La población del estudio estaba formada por pacientes con EAC estable y SCASEST de bajo riesgo tratados con ICP (el 50% cada uno); no se observó interacción alguna entre el estado del SCA y el TAPD.

La evidencia para apoyar prolongar el TAPD durante más de 1 año tras el implante de SLF en pacientes con SCASEST es escasa (tabla 9, véase el anexo).

El estudio DAPT aleatorizó a pacientes que no sufrieron complicaciones durante el primer año tras una ICP a tratamiento adicional durante 18 meses con una tienopiridina (clopidogrel/prasugrel) o placebo¹⁸⁴. Comparado con placebo, el tratamiento con tienopiridinas redujo las tasas de trombosis del *stent* (el 0,4 frente a 1,4%; HR = 0,29; IC95%, 0,17-0,48; p < 0,001) y las complicaciones CV y cerebrovasculares graves (el 4,3 frente al 5,9%; HR = 0,71; IC95%, 0,59-0,85; p < 0,001), y las tasas de IM fueron también más bajas en el grupo asignado a tienopiridinas (el 2,1 frente al 4,1%; HR = 0,47; p < 0,001). La tasa de muerte por cualquier causa fue del 2,0% en el grupo con tratamiento continuado con tienopiridinas y del 1,5% en el grupo de placebo (HR = 1,36; IC95%, 1,00-1,85; p = 0,05). La tasa de hemorragias moderadas o graves aumentó con el tratamiento continuado con tienopiridinas (el 2,5 frente al 1,6%; HR = 1,61; IC95%, 1,21-2,16; p = 0,001)¹⁸⁴. En un metanálisis que incluyó a 32.287 pacientes de diez ECDA, se compararon distintas duraciones del TAPD¹⁸⁵. Cerca del 50% de los pacientes tenían EAC estable. Los estudios se estratificaron según la duración del TAPD para evitar que el TAPD de 12 meses estuviera en ambos brazos del estudio. Esto permitió comparar los resultados del tratamiento a corto plazo o prolongado (más de 12 meses) frente al tratamiento de 12 meses. Comparado con el tratamiento de 12 meses, el tratamiento más corto se asoció con una reducción significativa de hemorragias mayores (OR = 0,58; IC95%, 0,36-0,92; p = 0,02), mientras que no se observaron diferencias significativas en el riesgo de complicaciones isquémicas o trombosis del *stent*, aunque

no se pudo excluir un aumento bajo o moderado. El tratamiento prolongado de TAPD, comparado con el tratamiento de 12 meses, obtuvo una reducción significativa de los IM (OR = 0,53; IC95%, 0,42-0,66; $p < 0,001$) y las trombosis del *stent* (OR = 0,33; IC95%, 0,21-0,51; $p < 0,001$), pero hubo más hemorragias mayores (OR = 1,62; IC95%, 1,26-2,09; $p < 0,001$). Además, la incidencia de muerte por cualquier causa aumentó en el grupo de TAPD prolongado (OR = 1,30; IC95%, 1,02-1,66; $p = 0,03$), mientras que no hubo diferencias en muerte CV entre ambos grupos¹⁸⁵.

El estudio PEGASUS-TIMI 54 aleatorizó a 21.162 pacientes que habían sufrido un IM 1-3 años antes a ticagrelor 90 mg/12 h o 60 mg/12 h o placebo¹⁸⁶. En el seguimiento medio de 33 meses, el estudio demostró una tasa reducida de muerte CV, IM o ictus con ticagrelor (frente a placebo, ticagrelor 90 mg, HR = 0,85; IC95%, 0,75-0,96; $p = 0,008$; ticagrelor 60 mg, HR = 0,84; IC95%, 0,74-0,95; $p = 0,004$) y tasas aumentadas de complicaciones hemorrágicas mayores (el 2,60% con 90 mg, el 2,30% con 60 mg y el 1,06% con placebo; $p < 0,001$)¹⁸⁶. No hubo diferencias en la mortalidad por cualquier causa entre los tres grupos. Hay que señalar que la mayoría de los pacientes empezaron el tratamiento con ticagrelor tras la interrupción del TAPD y todos ya habían tenido un IM (contexto de prevención secundaria para pacientes de alto riesgo), mientras que se excluyó a los pacientes con antecedente de ictus isquémico. En conclusión, mientras que se puede recomendar el TAPD durante 1 año para pacientes con SCASEST, el tratamiento puede acortarse (3-6 meses) o prolongarse (hasta 30 meses) si fuera necesario para pacientes seleccionados dependiendo de su perfil de riesgo isquémico y hemorrágico.

5.2.7. Inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa

Los inhibidores de la GPIIb/IIIa i.v. bloquean la agregación plaquetaria al inhibir la unión del fibrinógeno a la forma activada del receptor de la GPIIb/IIIa en dos plaquetas adyacentes¹²⁸. En un metanálisis de seis ECDA que incluyeron a 29.570 pacientes con SCASEST en tratamiento médico fundamentalmente, se observó una RRR de muerte e IM no mortal del 9% con los inhibidores de la GPIIb/IIIa (el 10,7 frente al 11,5%; $p = 0,02$) combinados con heparina¹⁹⁶. El mayor beneficio se observó en pacientes sometidos a ICP mientras recibían tratamiento con estos fármacos (el 10,5 frente al 13,6%; OR = 0,74; IC95%, 0,57-0,96; $p = 0,02$). El uso de inhibidores de la GPIIb/IIIa se asoció a un aumento de hemorragias mayores sin un aumento significativo de hemorragias intracraneales. La mayoría de estos estudios son anteriores al uso sistemático de inhibidores de P2Y₁₂. Mientras que en ensayos clínicos la eficacia relativa del prasugrel y el ticagrelor fue uniforme entre pacientes con y sin tratamiento con inhibidores de la GPIIb/IIIa, la eficacia y la seguridad de los inhibidores de la GPIIb/IIIa añadidos a estos inhibidores de P2Y₁₂ no se han estudiado prospectivamente^{153,197}. Para los pacientes tratados con prasugrel o ticagrelor, el uso de inhibidores de la GPIIb/IIIa debe limitarse a situaciones de rescate o complicaciones trombóticas durante la ICP. Las dosis recomendadas para pacientes con afección renal aparecen en la tabla 10. En los apartados 5.2.7.1 a 5.2.7.3 se encuentra información adicional sobre los inhibidores de la GPIIb/IIIa y en el apartado 5.8.7.1 se trata la trombocitopenia relacionada con los inhibidores de la GPIIb/IIIa (todos en el anexo web).

5.2.7.1. *Instauración del tratamiento antes o durante el procedimiento (véase el anexo web)*

5.2.7.2. *Tratamiento combinado con inhibidores de P2Y₁₂ (véase el anexo web)*

5.2.7.3. *Tratamiento anticoagulante adyuvante (véase el anexo web)*

5.2.8. Vorapaxar (véase el anexo web)

5.2.9. Recomendaciones sobre la inhibición plaquetaria en los síndromes coronarios agudos sin elevación del ST

Recomendaciones sobre la inhibición plaquetaria en los síndromes coronarios agudos sin elevación del ST

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b	Ref ^c
Tratamiento antiagregante oral			
Se debe administrar AAS a todo paciente sin contraindicaciones, con una dosis oral de carga ^d de 150-300 mg (para pacientes no pretratados con AAS) y una dosis de mantenimiento de 75-100 mg/día a largo plazo independientemente de la estrategia de tratamiento	I	A	129-132
Se debe añadir al AAS un inhibidor de P2Y ₁₂ y mantenerlo durante 12 meses, excepto cuando haya contraindicaciones como excesivo riesgo de sangrado	I	A	137,148, 153
• Se recomienda ticagrelor (dosis de carga de 180 mg, 90 mg dos veces al día), si no existen contraindicaciones, para todos los pacientes con un riesgo de eventos isquémicos moderado-alto (p. ej., troponinas elevadas), independientemente de la estrategia inicial de tratamiento, incluso para los pretratados con clopidogrel (que se debe interrumpir cuando se inicie el tratamiento con ticagrelor)	I	B	153
• Se recomienda prasugrel (dosis de carga de 60 mg y 10 mg/día) para pacientes que vayan a someterse a ICP si no hay contraindicaciones ^e	I	B	148,164
• Se recomienda clopidogrel (dosis de carga de 300-600 mg y 75 mg/día) para pacientes a los que no se pueda tratar con ticagrelor o prasugrel o que requieran anticoagulación oral	I	B	137
Se puede considerar un régimen de inhibición de P2Y ₁₂ acortado a 3-6 meses tras el implante de SLF en pacientes con alto riesgo hemorrágico	IIb	A	187-189, 192
No se recomienda administrar prasugrel a pacientes cuya anatomía coronaria se desconoce	III	B	164
Tratamiento antiagregante intravenoso			
Se debe considerar el uso de inhibidores de la GPIIb/IIIa durante la ICP en situaciones de rescate o complicaciones trombóticas	IIa	C	
Se puede considerar la administración de cangrelor a pacientes no pretratados con un inhibidor de P2Y ₁₂ que van a someterse a ICP	IIb	A	158-161
No se recomienda administrar inhibidores de la GPIIb/IIIa a pacientes cuya anatomía coronaria se desconoce	III	A	198,199
Inhibición de P2Y₁₂ a largo plazo			
Se puede considerar la administración de un inhibidor de P2Y ₁₂ además de AAS durante más de 1 año tras una cuidadosa evaluación del riesgo isquémico y hemorrágico del paciente	IIb	A	184,186
Recomendaciones generales			
Se recomienda un inhibidor de la bomba de protones en combinación con TAPD para pacientes con un riesgo aumentado de hemorragia intestinal (historia de úlcera/hemorragia gastrointestinal, tratamiento anticoagulante, uso crónico de AINE/ corticoides o dos o más de los siguientes factores: edad ≥ 65 años, dispepsia, enfermedad por reflujo gastroesofágico, infección por <i>Helicobacter pylori</i> , uso crónico de alcohol)	I	B	208,209
Para pacientes en tratamiento con inhibidores de P2Y ₁₂ que requieren cirugía mayor no cardíaca ni urgente ^f , se debe considerar un aplazamiento de la cirugía durante al menos 5 días tras la interrupción de ticagrelor o clopidogrel y 7 días para prasugrel, si es clínicamente viable, excepto cuando el paciente tiene alto riesgo de eventos isquémicos	IIa	C	

Recomendaciones sobre la inhibición plaquetaria en los síndromes coronarios agudos sin elevación del ST (continuación)

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b	Ref ^c
En caso de procedimiento quirúrgico no cardíaco que no se puede aplazar o de complicación hemorrágica, se puede considerar la interrupción de la inhibición de P2Y ₁₂ tras un mínimo de 1 o 3 meses desde la ICP con SM o SLF de nueva generación respectivamente	IIb	C	

AAS: ácido acetilsalicílico; AINE: antiinflamatorios no esteroideos; CABG: cirugía de revascularización coronaria; GPIIb/IIIa: glucoproteína IIb/IIIa; ICP: intervención coronaria percutánea; SLF: *stent* liberador de fármacos; SM: *stent* metálico sin recubrimiento; TAPD: tratamiento antiagregante plaquetario doble.

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

^cReferencias que respaldan las recomendaciones.

^dFormulación no entérica; 75-150 mg por vía intravenosa si la toma oral no es posible.

^eContraindicaciones para el ticagrelor: hemorragia intracraneal previa o hemorragia activa. Contraindicaciones para el prasugrel: hemorragia intracraneal previa, ictus isquémico/accidente isquémico transitorio previo o hemorragia activa; el prasugrel generalmente no está recomendado para pacientes de edad $\geq$ 75 años o con peso corporal $<$ 60 kg.

^fLas recomendaciones para la cirugía cardíaca se encuentran en la sección 5.6.6.2.

5.3. Anticoagulación**5.3.1. Anticoagulación durante la fase aguda**

Los anticoagulantes se utilizan para inhibir la generación o la actividad de trombina, con lo que se reducen las complicaciones trombóticas. Hay evidencia de que la anticoagulación es efectiva para reducir las complicaciones isquémicas en los SCASEST y que la combinación

con inhibidores plaquetarios es más efectiva que cualquiera de los dos tratamientos por separado²¹⁰. Varios anticoagulantes que actúan en diferentes puntos de la cascada de coagulación, están aprobados o en estudio para esta indicación (figura 4). Las dosis de anticoagulantes recomendadas para pacientes con la función renal afectada se encuentran en la tabla 11.

5.3.1.1. Heparina no fraccionada

La HNF tiene un perfil farmacocinético con gran variabilidad interindividual y una ventana terapéutica estrecha. Se recomienda la administración i.v. ajustada al peso con un bolo inicial de 60-70 UI/kg hasta un máximo de 5.000 UI, seguido de infusión de 12-15 UI/kg/h hasta un máximo de 1.000 UI/h. El grado de anticoagulación se monitoriza normalmente en el laboratorio de hemodinámica con el tiempo de coagulación activado (TCA) y en otros servicios con el tiempo de tromboplastina parcial activada; la ventana terapéutica es de 50-75 s, que corresponde a 1,5-2,5 veces el límite superior de la normalidad. La HNF sigue siendo un anticoagulante ampliamente usado en los SCASEST cuando hay un breve retraso hasta la coronariografía o durante hospitalizaciones cortas, a pesar de la evidencia de mayor riesgo hemorrágico si se compara con otras estrategias²¹¹. En el contexto de las ICP, la HNF se administra en bolo i.v. guiado por el TCA (en la banda de 250-350 o 200-250 s si se administra un inhibidor de la GPIIb/IIIa) o ajustado al peso (normalmente 70-100 UI/kg o 50-70 UI/kg si se combina con un inhibidor de la GPIIb/IIIa)^{212,213}. La administración de HNF debe suspenderse después de la ICP excepto cuando exista una indicación establecida relacionada con el procedimiento o el estado del paciente. Para la trombocitopenia inducida por heparina (TIH), véase el apartado 5.8.7.2.

Tabla 10

Dosis de inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa para pacientes con función renal normal o afectada

Fármaco	Recomendaciones			
	Función renal normal o ERC estadio 1-2 (TFGe $\geq$ 60 ml/min/1,73 m ²)	ERC estadio 3 (TFGe 30-59 ml/min/1,73 m ²)	ERC estadio 4 (TFGe 15-29 ml/min/1,73 m ²)	ERC estadio 5 (TFGe $<$ 15 ml/min/1,73 m ²)
Eptifibatida	Bolo de 180 μ g/kg i.v., infusión de 2 μ g/kg/min	Sin ajuste del bolo, reducir la tasa de infusión a 1 μ g/kg/min si TFGe $<$ 50 ml/min/1,73 m ²	No se recomienda	No se recomienda
Tirofiban	Bolo de 25 o 10 μ g/kg i.v., infusión de 0,15 μ g/kg/min	Sin ajuste de dosis	Sin ajuste del bolo, reducir la infusión a 0,05 μ g/kg/min	No se recomienda
Abciximab	Bolo de 0,25 mg/kg i.v., infusión de 0,125 μ g/kg/min (máx. 10 μ g/min)	No hay recomendaciones específicas para el uso de abciximab o para el ajuste de la dosis en caso de insuficiencia renal. Se requiere una atenta evaluación del riesgo hemorrágico		

ERC: enfermedad renal crónica; i.v.: intravenoso; TFGe: tasa de filtrado glomerular estimado.

Las recomendaciones para el uso de los fármacos incluidos en esta tabla pueden variar dependiendo del etiquetado del país en que se usen.

Tabla 11

Dosis de anticoagulantes para pacientes con función renal normal o afectada

Fármaco	Recomendaciones		
	Función renal normal o ERC estadio 1-3 (TFGe $\geq$ 30 ml/min/1,73 m ²)	ERC estadio 4 (TFGe 15-29 ml/min/1,73 m ²)	ERC estadio 5 (TFGe $<$ 15 ml/min/1,73 m ²)
Heparina no fraccionada	• Antes de la angiografía: 60-70 UI/kg i.v. (máx. 5.000 UI) e infusión (12-15 UI/kg/h) (máx. 1.000 UI/h), con un objetivo de TTPa de 1,5-2,5 veces el control • Durante la ICP: 70-100 UI/kg i.v. (50-70 UI/kg en caso de tratamiento concomitante con inhibidores de la GPIIb/IIIa)	Sin ajuste de dosis	Sin ajuste de dosis
Enoxaparina	1 mg/kg s.c. dos veces al día	1 mg/kg s.c. una vez al día	No recomendada
Fondaparinux	2,5 mg s.c. una vez al día	No recomendado si TFGe $<$ 20 ml/min/1,73 m ²	No recomendado
Bivalirudina	Bolo i.v. 0,75 mg/kg, infusión 1,75 mg/kg/h	Sin ajuste del bolo, reducir la tasa de infusión a 1 mg/kg/h	En diálisis, sin ajuste del bolo, reducir la tasa de infusión a 0,25 mg/kg/h

ERC: enfermedad renal crónica; i.v.: intravenoso; s.c.: subcutáneo; TFGe: tasa de filtrado glomerular estimado; TTPa: tiempo de tromboplastina parcial activada; UI: unidades internacionales.

Las recomendaciones para el uso de los fármacos incluidos en esta tabla pueden variar dependiendo del etiquetado del país en que se usen.

5.3.1.2. Heparina de bajo peso molecular

La HBPM tiene una relación dosis-efecto más predecible que la HNF y menos riesgo de trombocitopenia. El fármaco más utilizado en los SCASEST es la enoxaparina, 1 mg/kg dos veces al día por vía subcutánea que se reduce a 1 mg/kg una vez al día si la TFGe es < 30 ml/min/1,73 m². No debe administrarse HBPM a pacientes con una TFGe < 15 ml/min/1,73 m². No es necesario monitorizar la actividad de inhibición del factor Xa, excepto en pacientes con una TFGe de 15-30 ml/min/1,73 m² o con peso corporal > 100 kg. Para pacientes con SCASEST pretratados con enoxaparina, no se recomienda una nueva administración de enoxaparina durante la ICP si la última inyección subcutánea (s.c.) se administró menos de 8 h antes del procedimiento, pero si pasaron al menos 8 h desde la última inyección s.c. antes de la ICP, se recomienda administrar un bolo i.v. adicional de 0,3 mg/kg^{214,215}. El cambio a otro anticoagulante durante la ICP se desaconseja rotundamente²¹⁶. Un metanálisis de todos los estudios que compararon la enoxaparina con la HNF en los SCA mostró una reducción marginalmente significativa de la variable compuesta de muerte o IM a los 30 días a favor de la enoxaparina (el 10,0 frente al 11,0%; OR = 0,90; IC95%, 0,81-0,99; $p = 0,043$), sin diferencias estadísticamente significativas en las hemorragias mayores (el 6,3% con enoxaparina frente al 5,4% con HNF; OR = 1,13; IC95%, 0,84-1,54) a los 7 días²¹⁷. Un metanálisis de 23 estudios clínicos que incluyeron a 30.966 pacientes confirmó el perfil favorable de seguridad y eficacia de la enoxaparina comparada con la HNF durante las ICP, con reducciones significativas en la mortalidad (RR = 0,66; IC95%, 0,57-0,76; $p < 0,001$) en la variable compuesta de muerte o IM (RR = 0,68; IC95%, 0,57-0,81; $p < 0,001$), en complicaciones del IM (RR = 0,75; IC95%, 0,6-0,85; $p < 0,001$) y hemorragias mayores (RR = 0,80; IC95%, 0,68-0,95; $p = 0,009$)²¹¹.

5.3.1.3. Fondaparinux

El fondaparinux, un inhibidor parenteral selectivo del factor Xa, es un pentasacárido sintético que se une de forma reversible y no covalente a la antitrombina con alta afinidad, por lo que previene la generación de trombina (figura 4). La biodisponibilidad del fondaparinux es del 100% después de la inyección s.c., con un tiempo medio de eliminación de 17 h, por lo que puede administrarse una vez al día. No requiere monitorización de la actividad de inhibición del factor Xa ni ajuste de dosis y no induce TIH. En los SCASEST la dosis recomendada es de 2,5 mg/día. Se elimina por vía renal, por lo que el fondaparinux está contraindicado cuando la TFGe es < 20 ml/min/1,73 m². En el estudio OASIS-5, que incluyó a 20.078 pacientes con SCASEST, el fondaparinux (2,5 mg s.c. una vez al día) cumplió los criterios de no inferioridad frente a la enoxaparina con respecto a las complicaciones isquémicas (muerte, IM o isquemia refractaria a los 9 días [HR = 1,01; IC95% 0,90-1,13; $p = 0,007$]), pero redujo las hemorragias mayores durante la hospitalización (HR = 0,52; IC95%, 0,44-0,61; $p < 0,001$) y redujo significativamente la mortalidad a los 30 días (el 2,9 frente al 3,5%; HR = 0,83; IC95%, 0,71-0,97; $p < 0,02$) y a los 6 meses (el 5,8 frente al 6,5%; HR = 0,89; IC95%, 0,80-1,00; $p < 0,05$)²¹⁸. En el subgrupo de pacientes sometidos a ICP ($n = 6.239$), se observó una tasa significativamente menor de complicaciones hemorrágicas mayores (incluidas las complicaciones de la zona de acceso) a los 9 días en el grupo de fondaparinux, comparado con enoxaparina (el 2,3 frente al 5,1%; HR = 0,45; IC95%, 0,34-0,59; $p < 0,001$)²⁰³. El tiempo transcurrido desde la inyección de la última dosis de fondaparinux hasta el procedimiento no influyó en la tasa de hemorragias mayores (< 6 h frente a > 6 h, el 1,6 frente al 1,3%). El trombo por catéter se observó más frecuentemente con fondaparinux (0,9%) que con enoxaparina (0,4%), pero esta complicación se previno con la inyección de un bolo de HNF, determinado empíricamente, en el momento de la ICP. En estudios posteriores se observó que para los pacientes pretratados con fondaparinux es recomendable administrar un bolo estándar del HNF en el momento de la ICP²¹⁹. En un análisis sobre el uso de fondaparinux comparado con HBPM en

40.616 pacientes con IMSEST de un registro escandinavo grande, se observó una reducción de la mortalidad intrahospitalaria (OR = 0,75; IC95%, 0,63-0,89) y de las complicaciones hemorrágicas (OR = 0,54; IC95%, 0,42-0,70) asociadas con el uso de fondaparinux, pero esta ventaja desapareció a los 30 días y a los 6 meses respectivamente²²⁰. En términos generales, el fondaparinux se considera el anticoagulante parenteral con el perfil de eficacia-seguridad más favorable y su uso está recomendado independientemente de la estrategia de manejo, excepto para pacientes que van a someterse inmediatamente a una coronariografía.

5.3.1.4. Bivalirudina

La bivalirudina se une directamente a la trombina e inhibe la conversión inducida por la trombina de fibrinógeno a fibrina. Inactiva la trombina unida a fibrina y la trombina libre (figura 4). Como no se une a proteínas plasmáticas, su efecto anticoagulante es más predecible que el de la HNF. La bivalirudina se elimina por vía renal y tiene una vida media de 25 min tras el cese de la infusión. La actividad anticoagulante de la bivalirudina se correlaciona bien con los valores de tiempo de tromboplastina parcial activada y TCa. El estudio ACUITY probó la bivalirudina (bolo i.v. de 0,1 mg/kg seguido de infusión de 0,25 mg/kg/h) en 13.819 pacientes con SCASEST de riesgo moderado a alto programados para estrategia invasiva²⁰⁵. A los pacientes de ICP se les administró un bolo adicional de 0,5 mg/kg antes de la angiografía, seguido de infusión de 1,75 mg/kg/h antes de la ICP. El tratamiento se interrumpió al final del procedimiento. Se aleatorizó a los pacientes sin enmascaramiento a uno de tres tratamientos: HNF o HBPM y un inhibidor de la GPIIb/IIIa, bivalirudina y un inhibidor de la GPIIb/IIIa o bivalirudina con uso de rescate de un inhibidor de la GPIIb/IIIa. No hubo una diferencia significativa entre la HNF/HBPM y un inhibidor de la GPIIb/IIIa frente a la bivalirudina y un inhibidor de la GPIIb/IIIa en el objetivo compuesto para la isquemia a los 30 días (muerte, IM o revascularización no programada requerida por isquemia [el 7,3 frente al 7,7%; RR = 1,07; IC95%, 0,92-1,23; $p = 0,39$]) ni para las hemorragias mayores (el 5,7 frente al 5,3%; RR = 0,93; IC95%, 0,78-1,10; $p = 0,38$). La bivalirudina con uso de rescate de un inhibidor de la GPIIb/IIIa cumplió los criterios de no inferioridad frente a la HNF/HBPM combinada con un inhibidor de la GPIIb/IIIa con respecto al criterio combinado para la isquemia (el 7,8 frente al 7,3%; RR = 1,08; IC95%, 0,93-1,24; $p = 0,32$), pero tuvo una tasa significativamente menor de hemorragias mayores (el 3,0 frente al 5,7%; RR = 0,53; IC95%, 0,43-0,65; $p < 0,001$). En pacientes no pretratados con clopidogrel antes de la ICP, se observó un exceso significativo de complicaciones isquémicas en los pacientes tratados con bivalirudina frente a los tratados con HNF/HBPM combinada con un inhibidor de la GPIIb/IIIa (el 9,1 frente al 7,1%; RR = 1,29; IC95%, 1,03-1,63)^{221,222}. En un estudio con un diseño similar, el estudio ISAR-REACT 4, se observaron hallazgos comparables²²³. El estudio ISAR-REACT 3, el único estudio comparativo directo entre la bivalirudina y la HNF sola (140 UI/kg) publicado hasta la fecha, incluyó a 4.570 pacientes con EAC estable y pacientes con SCASEST con biomarcadores negativos programados para ICP. En este estudio se encontraron tasas comparables de muerte, IM y revascularización urgente a los 30 días (el 5,9% en el brazo de bivalirudina frente al 5,0% en el brazo de HNF; OR = 1,16; IC95%, 0,91-1,49; $p = 0,23$), pero se observó una reducción de las complicaciones hemorrágicas (el 3,1 frente al 4,6%; OR = 0,66; IC95%, 0,49-0,90; $p = 0,008$)²²⁴.

5.3.2. Anticoagulación tras la fase aguda

Dos estudios de fase III han comparado los nuevos anticoagulantes orales no antagonistas de la vitamina K (NACO) (para su modo de acción, véase la figura 4) con placebo en pacientes con SCA reciente tratados con AAS y clopidogrel, y que no tuvieron fibrilación auricular ni otra indicación para anticoagulación oral. El estudio APPRAISE 2 evaluó los efectos del tratamiento con 5 mg/12 h del inhibidor oral del factor Xa apixabán frente a placebo, además del tratamiento antiagre-

gante estándar tras un SCA. El estudio terminó prematuramente (media, 8 meses) debido a un aumento considerable del riesgo de hemorragias graves, incluida la hemorragia intracraneal, sin un beneficio aparente en cuanto a las complicaciones isquémicas²²⁵. Tras conocerse los resultados del estudio ATLAS ACS 2-TIMI 51, la Agencia Europea del Medicamento aprobó el uso de rivaroxabán (2,5 mg/12 h) en pacientes con IMSEST o IMCEST tras la fase aguda²²⁶. El estudio comparó el rivaroxabán en dosis de 2,5 mg o 5 mg dos veces al día (a diferencia de los 20 mg/día indicados para la fibrilación auricular) con placebo en 15.526 pacientes con SCA; el 50% de los pacientes tenía SCASEST y el 93% recibía tratamiento con clopidogrel además de AAS en el momento de la aleatorización. Se excluyó a los pacientes con ictus isquémico/AIT previo. En el seguimiento medio a los 13 meses, el objetivo primario de eficacia (muerte CV, IM o ictus) fue del 10,7% con placebo, el 9,1% con 2,5 mg de rivaroxabán (HR = 0,84; IC95%, 0,72-0,97; p = 0,02) y el 8,8% con 5 mg de rivaroxabán (HR = 0,85; IC95%, 0,73-0,98; p = 0,03), sin que se observara ninguna interacción por el subtipo de SCA. Las tasas de trombosis del *stent* confirmada, probable o posible, fueron del 2,2 y el 2,3% con rivaroxabán en dosis de 2,5 y 5 mg, respectivamente, y del 2,9% en el grupo de placebo (p = 0,02 y p = 0,04 respectivamente). Las tasas de muerte CV fueron significativamente más bajas con la dosis de 2,5 mg de rivaroxabán que con placebo (el 2,7 frente al 4,1%; HR = 0,66; IC95%, 0,51-0,86; p = 0,002), pero no con la dosis de 5 mg de rivaroxabán (4,0%). Las hemorragias mayores no asociadas a CABG ocurrieron en el 1,8 y el 2,4% de los pacientes tratados con rivaroxabán en dosis de 2,5 y 5 mg respectivamente, comparado con el 0,6% del grupo de placebo (rivaroxabán 2,5 mg, HR = 3,46; IC95%, 2,08-5,77; p < 0,001; rivaroxabán 5 mg, HR = 4,47; IC95%, 2,71-7,36; p < 0,001). Las tasas de hemorragia intracraneal fueron del 0,4% con rivaroxabán 2,5 mg y el 0,7% con la dosis de 5 mg frente al 0,2% con placebo (dosis de 2,5 mg, HR = 2,83; IC95%, 1,02-7,86; p = 0,04; dosis de 5 mg, HR = 3,74; IC95%, 1,39-10,07; p = 0,005)²²⁶. El uso de rivaroxabán en dosis de 2,5 mg dos veces al día no está recomendado para pacientes tratados con ticagrelor o prasugrel, pero se puede considerar en combinación con AAS y clopidogrel si no están disponibles el ticagrelor y el prasugrel, en pacientes con IMSEST que tienen un riesgo isquémico alto y un riesgo hemorrágico bajo. Está contraindicado para pacientes con historia de ictus isquémico/AIT, y en pacientes mayores de 75 años o con peso corporal < 60 kg, se tomarán precauciones.

5.3.3. Recomendaciones sobre anticoagulación en los síndromes coronarios agudos sin elevación del ST

Recomendaciones sobre anticoagulación en los síndromes coronarios agudos sin elevación del ST

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b	Ref ^c
Se recomienda anticoagulación al momento del diagnóstico acorde con los riesgos tanto isquémico como hemorrágico	I	B	227
Se recomienda fondaparinux (2,5 mg/día s.c.) por tener el perfil más favorable de eficacia-seguridad independientemente de la estrategia de manejo	I	B	218,228, 229
La bivalirudina (bolo de 0,75 mg/kg i.v., seguido de 1,75 mg/kg/h hasta 4 h después del procedimiento) está recomendada como alternativa a la HNF más un inhibidor de la GPIIb/IIIa durante la ICP	I	A	205,222, 223
Se recomienda la HNF (70-100 UI/kg i.v. o 50-70 UI/kg si se combina con inhibidores de la GPIIb/IIIa) para pacientes que van a someterse a ICP y no han recibido anticoagulación previamente	I	B	219,229
Para pacientes tratados con fondaparinux (2,5 mg/día s.c.) que van a someterse a ICP, está recomendado un único bolo i.v. de HNF (70-85 UI/kg o 50-60 UI/kg en caso de uso concomitante de inhibidores de la GPIIb/IIIa) durante el procedimiento	I	B	219

Se recomienda administrar enoxaparina (1 mg/kg dos veces al día, s.c.) o HNF cuando no se disponga de fondaparinux	I	B	218,230
Se debe considerar a la enoxaparina el anticoagulante para ICP en pacientes pretratados con enoxaparina s.c.	IIa	B	211
Se puede considerar la administración adicional de bolos i.v. de HNF guiada por el TCa durante la ICP y tras el tratamiento inicial con HNF	IIb	B	231
Se debe considerar la interrupción de la anticoagulación después de la ICP, excepto si hay otras indicaciones	IIa	C	
No se recomienda el cambio de tratamiento de HNF a HBPM	III	B	216
Para pacientes con IMSEST, sin ictus/AIT previo, con riesgo isquémico alto y riesgo hemorrágico bajo, tratados con AAS y clopidogrel, puede considerarse la administración de dosis bajas de rivaroxabán (2,5 mg dos veces al día durante 1 año aprox.) tras la interrupción de la anticoagulación parenteral	IIb	B	226

AAS: ácido acetilsalicílico; AIT: accidente isquémico transitorio; GPIIb/IIIa: glucoproteína IIb/IIIa; HBPM: heparina de bajo peso molecular; HNF: heparina no fraccionada; IMSEST: infarto de miocardio sin elevación del segmento ST; ICP: intervención coronaria percutánea; i.v.: intravenoso; s.c.: subcutáneo; TCa: tiempo de coagulación activado.

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

^cReferencias que respaldan las recomendaciones.

5.4. Manejo del tratamiento antiagregante oral en pacientes que requieren anticoagulación a largo plazo

5.4.1. Pacientes sometidos a intervención coronaria percutánea

Aproximadamente el 6-8% de los pacientes sometidos a ICP tienen indicación de anticoagulación oral con antagonista de la vitamina K (AVK) o NACO a largo plazo debido a varias afecciones, como fibrilación auricular, válvulas cardíacas mecánicas o tromboembolia venosa. Durante la fase periprocedimiento debe considerarse mantener al paciente con anticoagulación oral cuando se va a realizar la coronariografía, porque el cambio a anticoagulación parenteral como tratamiento puente puede llevar a un aumento de episodios tromboembólicos y de sangrado²³²⁻²³⁴. Se desconoce la seguridad de las ICP en tratamiento con NACO sin anticoagulación parenteral adicional, que no es necesaria en pacientes tratados con AVK si la razón internacional normalizada (INR) es > 2,5²³⁵⁻²³⁷. Las estrategias para minimizar el riesgo de complicaciones relacionadas con las ICP en pacientes tratados con anticoagulantes orales se recogen en la tabla 12.

En cuanto al tratamiento antitrombótico a largo plazo después de las ICP, los resultados de un estudio de cohortes que incluyó a 82.854 pacientes con fibrilación auricular mostraron que la exposición a largo plazo a la terapia triple, definida como la combinación de AAS, clopidogrel y anticoagulantes orales, se asoció a un mayor riesgo de hemorragias mayores (el 14,3 frente al 6,9%; HR = 2,08; IC95%, 1,64-2,65) y hemorragias mortales (el 0,9 frente al 0,3%; HR = 4,8; IC95%, 1,62-14,02) al año, comparada con el TAPD²³⁸. En el contexto de los SCASEST, la evidencia sobre el manejo más adecuado de los pacientes que requieren anticoagulación oral a largo plazo y van a someterse a ICP es escasa^{234,239}. Debe reevaluarse la indicación de anticoagulación oral y solo se mantendrá el tratamiento si existe una indicación imperativa (como fibrilación auricular paroxística, persistente o permanente con una clasificación CHA₂DS₂-VASC —insuficiencia cardíaca, hipertensión, edad ≥ 75 años [2 puntos], DM, ictus [2 puntos] y enfermedad vascular, edad 65-74 años, sexo — ≥ 2; válvula cardíaca mecánica; historia o episodio reciente de trombosis venosa profunda recurrente o embolia pulmonar). La duración de la terapia triple será

Tabla 12

Estrategias para reducir el riesgo hemorrágico relacionado con las ICP

Ajuste de la dosis de anticoagulación según peso y función renal, especialmente en mujeres y pacientes ancianos

Es preferible el acceso radial

Se recomienda un inhibidor de la bomba de protones en combinación con TAPD para pacientes con un riesgo aumentado de hemorragia intestinal (historia de úlcera/hemorragia gastrointestinal, tratamiento anticoagulante, uso crónico de AINE/corticoides o dos o más de los siguientes factores: edad ≥ 65 años, dispepsia, enfermedad por reflujo gastroesofágico, infección por *Helicobacter pylori*, uso crónico de alcohol)

Pacientes con anticoagulación oral:

- La ICP debe realizarse sin interrupción de los AVK o NACO
- A los pacientes tratados con AVK, no administrar HNF si INR $> 2,5$
- A los pacientes tratados con NACO, independientemente de la hora de la última dosis, añadir una dosis baja de anticoagulación parenteral (p. ej., enoxaparina i.v. 0,5 mg/kg o HNF 60 UI/kg)
- Está indicado el AAS, pero se evitará el pretratamiento con inhibidores de P2Y₁₂
- Los inhibidores de la GPIIb/IIIa solo como tratamiento de rescate en caso de complicaciones periprocedimiento

AAS: ácido acetilsalicílico; AINE: antiinflamatorios no esteroideos; AVK: antagonistas de la vitamina K; GPIIb/IIIa: glucoproteína IIb/IIIa; HNF: heparina no fraccionada; ICP: intervención coronaria percutánea; INR: razón internacional normalizada; NACO: nuevos anticoagulantes orales no antagonistas de la vitamina K; TAPD: tratamiento antiagregante plaquetario doble.

lo más corta posible, dependiendo del contexto clínico, el riesgo de tromboembolia (clasificación CHA₂DS₂-VASC) y el riesgo de hemorragia —p. ej., según la clasificación HAS-BLED (hipertensión, afección de la función renal y hepática [1 punto cada una], ictus, historia o predisposición a hemorragias, INR lábil, edad avanzada [> 65 años], drogas y alcohol [1 punto cada uno])— (figura 5)²³⁴. Debido a la falta de datos sobre seguridad y eficacia, se debe evitar el uso de prasugrel o ticagrelor como parte de la terapia triple. Está recomendado el uso de un inhibidor de la bomba de protones para la protección gástrica. Debe monitorizarse estrechamente la intensidad de la dosis de anticoagulación oral, con un objetivo de INR de 2,0-2,5 en pacientes tratados con AVK (a excepción de los individuos con válvula protésica mecánica en posición mitral); a los pacientes tratados con NACO se les debe administrar la dosis más baja probada para la prevención del ictus (dabigatrán 110 mg dos veces al día, rivaroxabán 15 mg una vez al día, apixabán 2,5 mg dos veces al día).

En el contexto de los SCAEST, la elección del tipo de *stent* (SLF de nueva generación o SM) para pacientes que requieren anticoagulación a largo plazo es una cuestión controvertida. Al no haber datos concluyentes, la decisión para cada paciente se debe tomar teniendo en cuenta la probabilidad de revascularización del vaso diana (RVD) debido a la reestenosis. Aunque para pacientes con EAC estable se recomienda el TAPD durante al menos 1 mes tras el implante de SM y

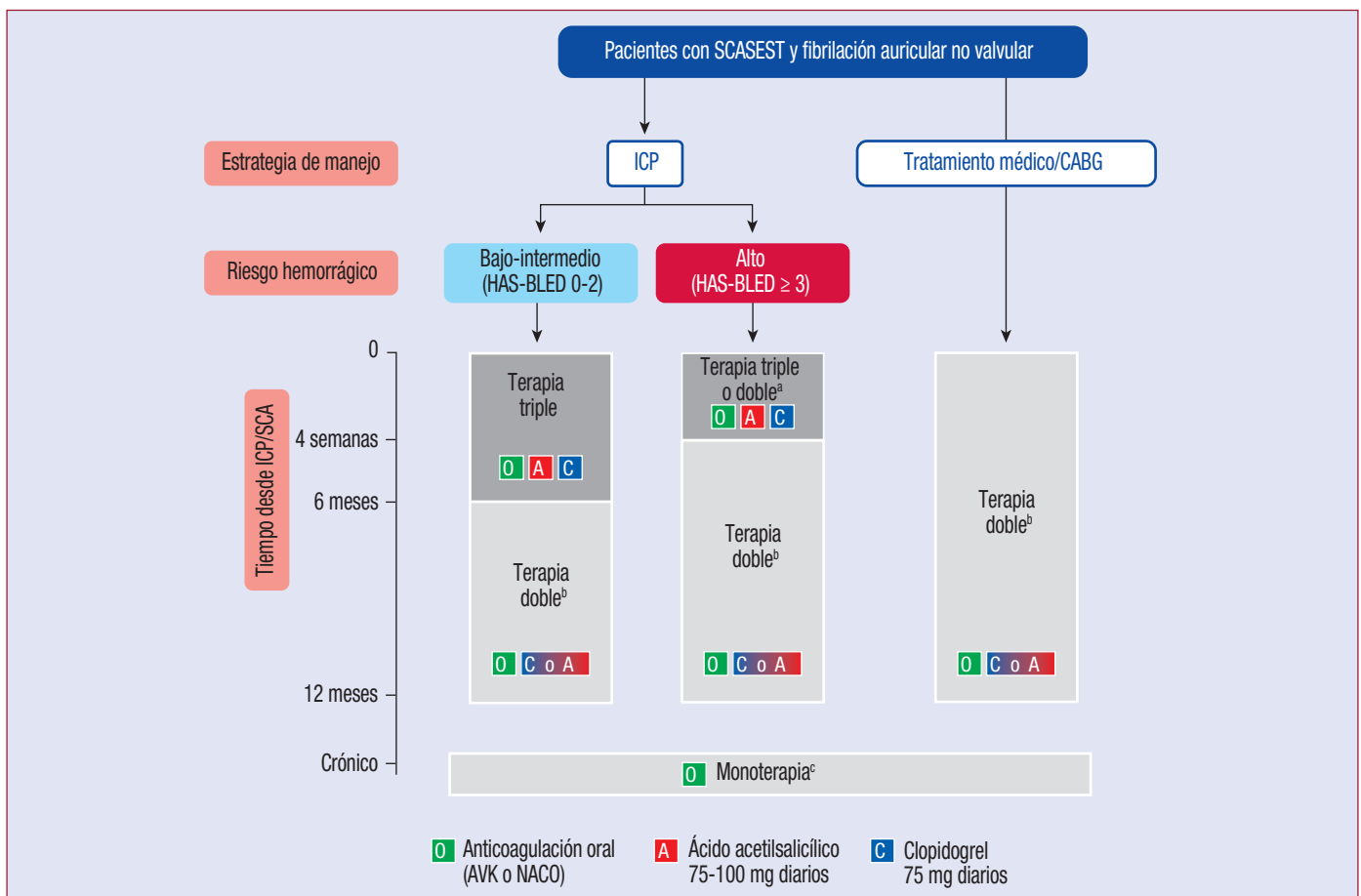


Figura 5. Estrategias antitrombóticas para pacientes con SCAEST y fibrilación auricular no valvular. AVK: antagonistas de la vitamina K; CABG: cirugía de revascularización coronaria; CHA₂DS₂-VASC: insuficiencia cardíaca, hipertensión, edad ≥ 75 (2 puntos), diabetes mellitus, ictus (2 puntos) enfermedad vascular, edad 65-74 y sexo; ICP: intervención coronaria percutánea; NACO: nuevos anticoagulantes orales no antagonistas de la vitamina K; SCA: síndrome coronario agudo; SCAEST: síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST; TAPD: tratamiento antiagregante plaquetario doble. Adaptada de Lip et al²³⁴. ^aSe debe considerar la terapia triple con anticoagulación oral y clopidogrel para pacientes seleccionados (con bajo riesgo isquémico). ^bPuede considerarse el ácido acetilsalicílico como alternativa al clopidogrel para pacientes en terapia triple (p. ej., anticoagulación oral y un antiagregante); la terapia triple puede considerarse con una duración de hasta 12 meses para pacientes con riesgo muy alto de eventos isquémicos. ^cSe puede considerar la terapia triple con anticoagulación oral y un antiagregante (ácido acetilsalicílico o clopidogrel) durante más de 1 año para pacientes con un riesgo muy alto de eventos coronarios. Para los pacientes sometidos a implante de *stents*, pueden ser una alternativa al tratamiento triple el tratamiento antiagregante doble o una combinación de antiagregantes y un antiagregante si la puntuación CHA₂DS₂-VASC es 1 (varones) o 2 (mujeres).

durante 6 meses para los SLF, el riesgo de trombosis del *stent* (y otras complicaciones isquémicas) después de 1 mes y a largo plazo parece ser similar para ambos tipos de *stent*²⁴⁰⁻²⁴². Los datos del estudio DAPT indican que el TAPD prolongado tiene un impacto similar independientemente del tipo de *stent* (SM o SLF)²⁴³. Además, los análisis sobre el riesgo de complicaciones adversas en pacientes que han suspendido el TAPD y pacientes sometidos a cirugía no cardíaca indican que no hay diferencias entre los SM y los SLF^{177,244}. Hasta que se disponga de más datos, se recomienda el uso de SLF de nueva generación frente a SM en pacientes que requieren anticoagulación oral y tienen bajo riesgo hemorrágico (HAS-BLED ≤ 2). Para pacientes con alto riesgo de sangrado (HAS-BLED ≥ 3) que van a someterse a ICP y requieren anticoagulación oral, la elección entre SM y SLF de nueva generación debe decidirse de manera individualizada.

En el estudio ZEUS, se aleatorizó a 1.606 pacientes con riesgo hemorrágico alto (52%), riesgo trombótico alto (17%) o riesgo de reestenosis bajo (31%) a tratamiento con *stent* liberador de zotarolimus (n = 802; Medtronic Vascular, Santa Rosa, California, Estados Unidos) o SM (n = 804)²⁴⁵. En total, el 4,6% de los pacientes no recibieron TAPD, el 43,6 y 62,5% suspendieron el TAPD 1 y 2 meses después respectivamente, y el 24,7% continuó con TAPD durante más de 6 meses. Al año, la incidencia de eventos cardíacos adversos mayores (MACE) fue menor en los pacientes que recibieron un *stent* liberador de zotarolimus que con los SM (el 17,5 frente al 22,1%; HR = 0,76; IC95%, 0,61-0,95; p = 0,011), debido a la reducción de las RVD (el 5,9 frente al 10,7%; HR = 0,53; IC95%, 0,37-0,75; p = 0,001), los IM (el 2,9 frente al 8,1%; HR = 0,35; IC95%, 0,22-0,56; p < 0,001) y las trombosis confirmadas/probables del *stent* (el 2,0 frente al 4,1%; HR = 0,48; IC95%, 0,27-0,88; p = 0,019). El beneficio del *stent* liberador de zotarolimus frente al SM fue constante en todos los subgrupos y, especialmente, en el grupo de pacientes con riesgo alto de sangrado. Aunque no hubo diferencias significativas en las complicaciones hemorrágicas entre los grupos de tratamiento, el tamaño del estudio no permite detectar de manera fiable posibles diferencias en las hemorragias mayores. Otra limitación adicional es que el *stent* liberador de zotarolimus ya no se comercializa en Europa. Los resultados del estudio indican que los SLF de nueva generación son preferibles para los pacientes que no toleran el TAPD a largo plazo, como los que requieren anticoagulación crónica.

El estudio WOEST evaluó la omisión de AAS manteniendo el clopidogrel en 573 pacientes aleatorizados a tratamiento doble con anticoagulación oral y clopidogrel (75 mg/día) o tratamiento triple con anticoagulación oral, clopidogrel y AAS (80 mg/día)²⁴⁶. El tratamiento se mantuvo durante 1 mes tras el implante de SM (el 35% de los pacientes) y durante 1 año tras implantar el SLF (el 65% de los pacientes); el seguimiento duró 1 año²⁴⁶. La ICP se realizó en tratamiento con AVK en la mitad de los pacientes y un tercio de ellos tenían SCASEST. El criterio primario de valoración para cualquier hemorragia TIMI se redujo significativamente en el brazo de tratamiento doble (el 19,5 frente al 44,9%; HR = 0,36; IC95%, 0,26-0,50; p < 0,001), pero no se observaron diferencias significativas en las hemorragias mayores. Las tasas de IM, ictus, RVD o trombosis del *stent* no fueron muy diferentes, pero la mortalidad por todas las causas fue más baja en el grupo de tratamiento doble (el 2,5 frente al 6,4%; p = 0,027) al año. En la mayoría de los pacientes se empleó el acceso femoral (74%). Aunque el estudio era demasiado pequeño para evaluar de modo fiable la incidencia de complicaciones isquémicas y diferencias potenciales en las hemorragias mayores, el tratamiento doble con clopidogrel y anticoagulación oral puede considerarse como alternativa al tratamiento triple en pacientes con alto riesgo de sangrado. En el estudio ISAR-TRIPLE, se asignó aleatoriamente a 614 pacientes (un tercio de ellos con SCA) sometidos a implante de *stents* que requerían anticoagulación oral en tratamiento de 6 semanas o 6 meses con clopidogrel además de AAS y AVK. El criterio primario de muerte, IM, trombosis del *stent*, ictus isquémico o hemorragia TIMI mayor a los 9 meses no fue diferente entre el tratamiento triple de 6 semanas y el de 6 meses

(el 9,8 frente al 8,8%; HR = 1,14; IC95%, 0,68-1,91; p = 0,63), al igual que para la incidencia combinada de muerte, IM, trombosis del *stent* e ictus isquémico (el 4,0 frente al 4,3%; HR = 0,93; IC95%, 0,43-2,05; p = 0,87); tampoco se observaron diferencias en las hemorragias TIMI mayores (el 5,3 frente al 4,0%; HR = 1,35; IC95%, 0,64-2,84; p = 0,44)²⁴⁷. Por último, no hay datos sobre cuál es el momento más adecuado para suspender el tratamiento con cualquier fármaco antiagregante en pacientes con *stents* implantados que requieren anticoagulación oral crónica. Concretamente, se desconoce si existen diferencias entre los anticoagulantes orales (NACO frente a AVK) o los tipos de *stent*. Según un documento conjunto de consenso, se aconseja suspender el tratamiento con cualquier fármaco antiagregante al año en este grupo de población, independientemente del tipo de *stent*, mientras que el tratamiento doble con anticoagulación oral y un antiagregante (AAS o clopidogrel) puede considerarse para pacientes con riesgo muy alto de complicaciones coronarias (figura 5)²³⁴.

5.4.2. Pacientes en tratamiento médico o que requieren cirugía de revascularización coronaria

Con respecto a los pacientes con SCASEST en tratamiento médico, en un análisis del registro danés *A Nationwide Cohort Study*, el riesgo hemorrágico a los 90 días aumentó con el tratamiento triple, comparado con anticoagulación oral y un fármaco antiagregante (HR 1,47; IC95%, 1,04-2,08), con un aumento no significativo a los 360 días (HR = 1,36; IC95%, 0,95-1,95), sin diferencias en las complicaciones isquémicas (HR = 1,15; IC95%, 0,95-1,40)²⁴⁸. El mismo registro indica que la combinación de warfarina y clopidogrel resultó en una reducción no significativa de las hemorragias mayores (HR = 0,78; IC95%, 0,55-1,12), comparado con el tratamiento triple, y en una reducción no significativa de los IM y las muertes CV (HR = 0,69; IC95%, 0,55-1,12)²⁴⁹.

La cirugía coronaria en pacientes anticoagulados se asocia a un riesgo aumentado de hemorragia y, por lo tanto, se recomienda la interrupción de los AVK antes de la CABG cuando esta no sea urgente. En los casos de cirugía urgente, es necesario administrar un concentrado de complejo de protrombina de cuatro factores inactivados (25 UI/kg) y vitamina K oral para lograr rápidamente una hemostasia adecuada en el momento de la cirugía¹⁸⁰. Aunque la experiencia con cirugía mayor urgente en pacientes tratados con NACO es escasa, para estos casos se ha propuesto el uso de un concentrado de complejo de protrombina con factores activados para restaurar la hemostasia²⁵⁰. En el contexto de la CABG programada, se recomienda la interrupción del tratamiento con NACO durante 48 h. En pacientes con SCA e indicación de anticoagulación oral, el fármaco antiagregante (normalmente AAS) y después la anticoagulación deberán reanudarse tras la CABG en cuanto se controle el sangrado, mientras que el tratamiento triple debe evitarse. Para el tratamiento antitrombótico y CABG, véanse las secciones 5.6.6.1 y 5.6.6.2.

5.4.3. Recomendaciones para la combinación de antiagregantes plaquetarios y anticoagulantes en pacientes con síndrome coronario agudo sin elevación del ST que requieren anticoagulación oral crónica

Recomendaciones para la combinación de antiagregantes plaquetarios y anticoagulantes en pacientes con síndrome coronario agudo sin elevación del ST que requieren anticoagulación oral crónica

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b	Ref ^c
Para pacientes con una indicación firme de ACO (como fibrilación auricular con CHA ₂ DS ₂ -VASc ≥ 2 , tromboembolia venosa reciente, trombo en el VI o válvula mecánica), se recomienda la anticoagulación combinada con tratamiento antiagregante	I	C	

Recomendaciones para la combinación de antiagregantes plaquetarios y anticoagulantes en pacientes con síndrome coronario agudo sin elevación del ST que requieren anticoagulación oral crónica (continuación)

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b	Ref ^c
Se debe considerar la coronariografía invasiva precoz (primeras 24 h) para pacientes con riesgo moderado-alto ^d , independientemente de la exposición a anticoagulación oral, para acelerar la asignación de tratamiento (médico o ICP o CABG) y determinar el tratamiento antitrombótico óptimo	Ila	C	
No se recomienda el tratamiento antiagregante doble con AAS + un inhibidor de P2Y ₁₂ además de ACO antes de la coronariografía	III	C	
Pacientes que van a someterse a ICP			
<i>Anticoagulación</i>			
Se recomienda la administración adicional de anticoagulación parenteral durante la ICP, independientemente de la hora de la última dosis de cualquier NACO y en caso de INR < 2,5 en pacientes tratados con AVK	I	C	
Se debe considerar la continuación del tratamiento anticoagulante con AVK o NACO durante la fase periprocedimiento	Ila	C	
<i>Tratamiento antiagregante</i>			
Después del implante de stents coronarios, se debe considerar el TAPD con nuevos inhibidores de P2Y ₁₂ como alternativa al tratamiento triple para pacientes con SCASEST y fibrilación auricular con CHA ₂ DS ₂ -VASc 1 (varones) y 2 (mujeres)	Ila	C	
Para los pacientes con riesgo hemorrágico bajo (HAS-BLED ≤ 2), debe considerarse el tratamiento triple con ACO, AAS (75-100 mg/día) y clopidogrel (75 mg/día) durante 6 meses, seguido de ACO y AAS 75-100 mg/día o clopidogrel 75 mg/día, hasta los 12 meses	Ila	C	
Para los pacientes con riesgo hemorrágico alto (HAS-BLED ≥ 3), debe considerarse el tratamiento triple con ACO, AAS 75-100 mg/día y clopidogrel 75 mg/día durante 1 mes, seguido de ACO y AAS 75-100 mg/día o clopidogrel 75 mg/día hasta los 12 meses, independientemente del tipo de stent implantado (SM o SLF de nueva generación)	Ila	C	
Se puede considerar el tratamiento doble con ACO y clopidogrel (75 mg/día) como alternativa al tratamiento antitrombótico triple para pacientes seleccionados (HAS-BLED ≥ 3 y riesgo bajo de trombosis del stent)	Ilb	B	246, 248
No se recomienda el uso de ticagrelor o prasugrel como parte del tratamiento triple	III	C	
<i>Acceso vascular y tipo de stent</i>			
Se recomienda el acceso radial sobre el femoral para la coronariografía y la ICP	I	A	251
Se debe considerar el uso de SLF de nueva generación, frente a SM, para pacientes que requieran anticoagulación oral	Ila	B	245, 252
<i>Pacientes en tratamiento médico</i>			
Se debe considerar la administración de un fármaco antiagregante combinado con ACO durante 1 año como máximo	Ila	C	

AAS: ácido acetilsalicílico; ACO: anticoagulación oral (se refiere tanto a AVK como no AVK); AVK: antagonistas de la vitamina K; CHA₂DS₂-VASc: insuficiencia cardiaca, hipertensión, edad ≥ 75 (2 puntos), diabetes mellitus, ictus (2 puntos)-enfermedad vascular, edad 65-74 y sexo; ICP: intervención coronaria percutánea; INR: razón internacional normalizada; NACO: nuevos anticoagulantes orales no antagonistas de la vitamina K; SCASEST: síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST; SLF: stent liberador de fármacos; SM: stent metálico sin recubrimiento; TAPD: tratamiento antiagregante plaquetario doble; VI: ventrículo izquierdo.

El tratamiento triple se refiere a AAS, clopidogrel y ACO. La clasificación de riesgo hemorrágico HAS-BLED incluye hipertensión, función renal y hepática anormal, ictus, historia o predisposición a hemorragias, INR lábil, edad > 65 años y fármacos que aumentan el riesgo de sangrado o abuso del consumo de alcohol. Cuando se combina un NACO con fármacos antiagregantes, se debe emplear la dosis más baja aprobada (dabigatrán 2 × 110 mg, rivaroxabán 1 × 15 mg y apixabán 2 × 2,5 mg). Cuando se combina un AVK con un fármaco antiagregante, la INR no debe exceder de 2,5.

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

^cReferencias que respaldan las recomendaciones.

^dLos criterios de riesgo se resumen en la tabla 13.

5.5. Manejo de las complicaciones hemorrágicas agudas (véase el anexo web)

5.5.1. Medidas generales de apoyo (véase el anexo web)

5.5.2. Complicaciones hemorrágicas en pacientes en tratamiento antiagregante (véase el anexo web)

5.5.3. Complicaciones hemorrágicas en pacientes en tratamiento con antagonistas de la vitamina K (véase el anexo web)

5.5.4. Complicaciones hemorrágicas en pacientes en tratamiento con anticoagulantes orales no antagonistas de la vitamina K (véase el anexo web)

5.5.5. Complicaciones hemorrágicas no relacionadas con el acceso vascular (véase el anexo web)

5.5.6. Complicaciones hemorrágicas relacionadas con las intervenciones coronarias percutáneas (véase el anexo web)

5.5.7. Complicaciones hemorrágicas relacionadas con la cirugía de revascularización coronaria (véase el anexo web)

5.5.8. Transfusión (véase el anexo web)

5.5.9. Recomendaciones sobre el manejo de hemorragias y transfusiones sanguíneas en los síndromes coronarios agudos sin elevación del ST

Recomendaciones sobre el manejo de hemorragias y transfusiones sanguíneas en los síndromes coronarios agudos sin elevación del ST

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b	Ref ^c
Para pacientes con hemorragia mayor con riesgo vital asociada a AVK, se debe considerar la rápida reversión de la anticoagulación con un concentrado de complejo de protrombina de cuatro factores (en lugar de plasma fresco congelado) o factor VII recombinante activado. Además, se debe administrar repetidamente inyecciones i.v. lentas de 10 mg de vitamina K	Ila	C	
Para pacientes con hemorragia mayor con riesgo vital asociada a NACO, se debe considerar la administración de concentrados de complejo de protrombina o complejo de protrombina activado	Ila	C	
Para pacientes con anemia y sin evidencia de hemorragia activa, se puede considerar la transfusión sanguínea en caso de deterioro hemodinámico o hematocrito < 25% o concentración de hemoglobina < 7 g/dl	Ilb	C	

AVK: antagonistas de la vitamina K; i.v.: intravenoso; NACO: nuevos anticoagulantes orales no antagonistas de la vitamina K; SCASEST: síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST.

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

^cReferencias que respaldan las recomendaciones.

5.6. Coronariografía invasiva y revascularización

A la mayoría de los pacientes hospitalizados con SCASEST se les realiza coronariografía y, cuando está indicado, revascularización coronaria en los países que tienen un sistema de salud bien desarrollado. En la elección de una estrategia invasiva, se debe sopesar los riesgos del diagnóstico invasivo y los beneficios en cuanto a la precisión diagnóstica, la estratificación del riesgo y la evaluación de los riesgos relacionados con la revascularización. En cuanto a la revascularización, hay que tener en cuenta el riesgo de morbilidad asociado a la modalidad de revascularización (intervención percutánea o

Tabla 13

Criterios de riesgo que indican la necesidad de una estrategia invasiva en los SCA/SEST

<i>Criterios de riesgo muy alto</i>
Inestabilidad hemodinámica o <i>shock</i> cardiogénico
Dolor torácico recurrente o persistente refractario a tratamiento médico
Arritmias con riesgo vital o parada cardíaca
Complicaciones mecánicas del IM
Insuficiencia cardíaca aguda
Cambios dinámicos recurrentes en la onda ST-T, especialmente con elevación intermitente del ST
<i>Criterios de riesgo alto</i>
Subida o caída de troponina cardíaca compatible con IM
Cambios dinámicos de las ondas ST o T (síntomáticas o silentes)
Puntuación GRACE > 140
<i>Criterios de riesgo intermedio</i>
Diabetes mellitus
Insuficiencia renal (TFGe < 60 ml/min/1,73 m ²)
FEVI < 40% o insuficiencia cardíaca congestiva
Angina precoz tras infarto
ICP previa
CABG previa
Puntuación GRACE > 109 y < 140
<i>Criterios de riesgo bajo</i>
Cualquier característica no mencionada anteriormente

CABG: cirugía de revascularización coronaria; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; GRACE: *Global Registry of Acute Coronary Events*; ICP: intervención coronaria percutánea; IM: infarto de miocardio; TFGe: tasa de filtrado glomerular estimado.

cirugía) y los beneficios en términos de pronóstico a corto y largo plazo, el alivio de los síntomas, la calidad de vida y la duración de la hospitalización. La indicación de estrategia invasiva, el momento para la revascularización miocárdica y la elección de la modalidad de revascularización dependen de muchos factores, como la presentación clínica, las comorbilidades, la estratificación del riesgo (descrita en la sección 4), la presencia de características de riesgo específicas para cada modalidad de revascularización, la fragilidad del paciente y su estado cognitivo, la esperanza de vida y la gravedad funcional, las características anatómicas y el tipo de EAC.

5.6.1. Coronariografía invasiva

La coronariografía invasiva sigue siendo la herramienta diagnóstica principal para el manejo de los SCA/SEST. En la gran mayoría de los casos, la coronariografía permite:

- Confirmar el diagnóstico de SCA relacionado con EAC epicárdica obstructiva (o descartar el origen coronario del dolor torácico) y, consecuentemente, guiar el tratamiento antitrombótico y evitar el uso innecesario de fármacos antitrombóticos.
- Identificar la lesión o las lesiones culpables.
- Establecer la indicación de revascularización coronaria y evaluar la viabilidad de la anatomía coronaria para ICP y CABG.
- Estratificar el riesgo del paciente a corto y largo plazo.

5.6.1.1. Patrones de enfermedad arterial coronaria

Los patrones angiográficos de la EAC en los pacientes con SCA/SEST son diversos e incluyen desde arterias coronarias epicárdicas normales a enfermedad extensa y difusa en todo el árbol coronario. Alrededor del 20% de los pacientes con SCA/SEST no tienen lesiones en las

arterias coronarias epicárdicas, o las lesiones no son obstructivas, mientras que el 40-80% de los pacientes con EAC obstructiva tienen enfermedad multivascular^{164,224,303,304}. El fracaso de injertos coronarios y la enfermedad en tronco común izquierdo son las entidades subyacentes en el 5% y hasta el 10% de los pacientes con SCA/SEST, respectivamente. La arteria descendente anterior izquierda es el vaso culpable más frecuente tanto en el IM/SEST como en el SCA-IM/SEST (en aproximadamente el 40% de los pacientes)^{164,224,303-306}. En cuanto a la distribución dentro de la arteria relacionada con el infarto, en los SCA/SEST las lesiones culpables se encuentran localizadas más frecuentemente en los segmentos proximal y medio, con prácticamente la misma frecuencia en ambos segmentos^{305,306}.

5.6.1.2. Identificación de la lesión culpable

Para caracterizar una lesión coronaria como lesión culpable mediante angiografía deben estar presentes al menos dos de las siguientes características morfológicas que indican rotura aguda de la placa³⁰⁶⁻³⁰⁸: defectos de llenado que indican la existencia de trombo intraluminal (oclusión aguda que termina abruptamente de forma roma o convexa o defectos de llenado en un vaso permeable, dentro de o adyacente a una región estenótica opacificada de forma homogénea por el contraste); ulceración de la placa (presencia de contraste y contorno difuso que se extiende fuera de la luz del vaso); irregularidad de la placa (márgenes irregulares o bordes protuberantes), y disección o flujo disminuido. En estudios patológicos y de imagen intracoronaria, se ha documentado la presencia simultánea de múltiples placas vulnerables, que se caracterizan fundamentalmente por una cápsula fina de fibroateroma³⁰⁹⁻³¹¹. Estos hallazgos se han confirmado en estudios angiográficos que muestran que, en hasta el 40% de los pacientes con SCA-IM/SEST con EAC obstructiva, se puede detectar múltiples placas que cumplen los criterios de lesión culpable^{306,308,312,313}. Cerca del 25% de los pacientes con IM/SEST presentan oclusión aguda y dos tercios de las oclusiones tienen ya soporte colateral en el momento de la angiografía^{223,310}. Como consecuencia de ello, en algunos casos resulta difícil diferenciar entre oclusión aguda, subaguda o crónica y no es posible identificar la lesión culpable en base únicamente a la angiografía.

Una depresión precordial difusa del ST más pronunciada en las derivaciones V₄-V₆ puede indicar la existencia de una lesión culpable en el segmento medio de la descendente anterior izquierda, mientras que los cambios más marcados en las derivaciones V₂-V₃ apuntan a una lesión culpable en la arteria circunfleja izquierda³¹⁴. La depresión difusa del ST, tanto en derivaciones precordiales como de extremidades, asociada a una elevación del ST ≥ 1 mm en la derivación aVR puede indicar la presencia de una lesión culpable en el tronco coronario izquierdo o una oclusión proximal en la descendente anterior izquierda en presencia de enfermedad de tres vasos grave^{315,316}. La correlación de los cambios electrocardiográficos con la lesión culpable se debilita si existe dominancia izquierda o enfermedad multivascular o si la lesión culpable se encuentra en posición distal³¹⁷. La ecocardiografía o la ventriculografía izquierda pueden ayudar a identificar la lesión culpable mediante las alteraciones de la movilidad regional de la pared. Por último, aproximadamente un 25% de los pacientes con IM/SEST tienen arterias coronarias epicárdicas angiográficamente normales o EAC no obstructiva^{164,303,304}. En algunos casos, un test de provocación con acetilcolina o ergonovina, o el uso de nuevas técnicas de imagen intracoronaria (como la tomografía de coherencia óptica), pueden ayudar a identificar la lesión culpable o la enfermedad subyacente, como engrosamiento de la media debido a contracción anormal en el espasmo coronario o erosiones superficiales en fibroateromas de cápsula fina no obstructivos³¹⁸⁻³²⁰.

5.6.1.3. Reserva fraccional de flujo

En pacientes con IM/SEST, alcanzar un estado de hiperemia máxima puede ser impredecible debido a la naturaleza dinámica de las lesión-

nes coronarias y la disfunción microvascular aguda asociada a ellas. Como resultado, la reserva fraccional de flujo puede estar sobrestimada y la relevancia de una estenosis coronaria, subestimada³²⁰. Hasta la fecha y en este contexto, la ICP guiada por reserva fraccional de flujo no se ha estudiado debidamente.

5.6.2. Estrategia invasiva sistemática frente a estrategia invasiva selectiva

Mientras que la ICP combinada con tratamiento antitrombótico permite estabilizar la lesión culpable y reducir el riesgo de reinfarto asociado a ella, la CABG proporciona protección contra complicaciones (como oclusión o suboclusión, pero posiblemente no contra la embolización distal) que se originan en la lesión culpable o están causadas por la progresión de la enfermedad en los segmentos próximos a la zona de anastomosis³²¹. Comparada con una estrategia invasiva selectiva, se ha demostrado que la estrategia invasiva sistemática en el contexto de los SCASEST mejora los resultados clínicos y reduce la incidencia de episodios recurrentes de SCA, rehospitalizaciones posteriores y nuevas revascularizaciones. Un metanálisis de 7 ECDA que incluyeron a 8.375 pacientes con SCASEST y uso frecuente de tienopiridinas, inhibidores de la GPIIb/IIIa e implante de *stents* mostró que la estrategia invasiva sistemática se asoció a menor riesgo de muerte (el 4,9 frente al 6,5%; RR = 0,75; IC95%, 0,63-0,90; p = 0,001), IM (el 7,6 frente al 9,1%; RR = 0,83; IC95%, 0,72-0,96; p = 0,012) y rehospitalizaciones por SCA recurrente (el 19,9 frente al 28,7%; RR = 0,69; IC95%, 0,65-0,74; p < 0,0001) en un seguimiento medio de 2 años³²². Un metanálisis de ocho ECDA en 10.150 pacientes con SCASEST mostró que el beneficio a favor de la estrategia invasiva sistemática para la variable compuesta de muerte o IM se limitó a los pacientes con biomarcadores positivos (OR = 0,68; IC95%, 0,56-0,82), frente a pacientes con biomarcadores negativos (OR = 1,01; IC95%, 0,79-1,28; interacción, p = 0,03)³²³. Un metanálisis de datos individuales de pacientes de tres ECDA con datos de 5 años de seguimiento de 5.467 pacientes con SCASEST mostró menor riesgo de muerte CV o IM (el 14,7 frente al 17,9%; HR = 0,81; IC95%, 0,71-0,93; p = 0,002) a favor de la estrategia invasiva sistemática comparada con la estrategia selectiva; la diferencia más marcada se observó en pacientes de alto riesgo (según una clasificación de riesgo desarrollada por los autores basándose en las características clínicas), con una reducción absoluta del riesgo del 2,0, el 3,8 y el 11,1% en pacientes de riesgo bajo, intermedio y alto respectivamente³²⁴. Hay que señalar que probablemente se subestimó el beneficio de la revascularización en estos estudios debido a que la revascularización solo estaba permitida cuando los pacientes se deterioraban en tratamiento médico (*crossover*), no se incluía a pacientes consecutivos y se excluía a los pacientes de riesgo muy alto; además, algunos avances del tratamiento percutáneo, como la estrategia de *stent* único para lesiones en bifurcación, el acceso radial, SLF de nueva generación e inhibidores de P2Y₁₂ más eficaces, no estaban disponibles o no se utilizaron ampliamente en estos estudios. A pesar de estas limitaciones, los resultados de estudios y metanálisis apoyan la implementación de la estrategia invasiva sistemática y señalan la importancia de la estratificación de riesgo en el proceso de toma de decisiones. Los subgrupos específicos de pacientes de alto riesgo que, aunque se benefician del manejo invasivo precoz, presentan mayores dificultades en cuanto al tratamiento (p. ej., pacientes diabéticos, ancianos, pacientes frágiles o pacientes con insuficiencia renal) se tratan en sus respectivas secciones.

5.6.3. Planificación de la estrategia invasiva

5.6.3.1. Estrategia invasiva inmediata (< 2 h)

Normalmente se ha excluido de los ensayos clínicos a los pacientes con SCASEST y riesgo muy alto (con al menos uno de los factores de riesgo de la tabla 13 muy alto). Debido al mal pronóstico a corto y

largo plazo si se los deja sin tratamiento, se recomienda seguir una estrategia invasiva inmediata (< 2 h desde la llegada al hospital, similar al IMCEST) con intención de revascularización independientemente del ECG o los resultados de biomarcadores. Los centros sin programa de atención del IMCEST deben trasladar al paciente de inmediato (figura 6). El manejo de los pacientes con parada cardíaca extrahospitalaria y sin elevación del ST debe ser individualizado tras consulta interdisciplinaria en el servicio de urgencias. Se debe someter de inmediato a coronariografía a los supervivientes a una parada cardíaca que están conscientes, mientras que, ante pacientes comatosos y cuando proceda, primero se investigan otras causas no cardíacas y la coronariografía se realiza una vez descartadas otras causas obviamente no cardíacas³²⁵.

5.6.3.2. Estrategia invasiva temprana (< 24 h)

La estrategia invasiva temprana se define como la coronariografía que se realiza durante las primeras 24 h del ingreso en el hospital. El mejor momento para realizar la coronariografía invasiva y la revascularización a los pacientes con SCASEST se ha investigado en numerosos ensayos clínicos y metanálisis. Un metanálisis de cuatro ECDA con 4.013 pacientes con SCASEST comparó una estrategia invasiva temprana (tiempo hasta la angiografía, 1,16-14 h) con una estrategia invasiva tardía (tiempo hasta la angiografía, 20,8-86 h). Mientras que no hubo diferencias significativas en muerte o IM, la estrategia invasiva temprana se asoció a un riesgo de isquemia recurrente significativamente menor (RR = 0,59; IC95%, 0,38-0,92; p = 0,02) y a una hospitalización más corta (el 28%; IC95%, 22%-35%; p < 0,001) y tendencia a menos hemorragias mayores (RR = 0,78; IC95%, 0,57-1,07; p = 0,13) y menos MACE (RR = 0,91; IC95%, 0,82-1,01; p = 0,09)³²⁶. Un metanálisis actualizado de siete ECDA con 5.370 pacientes con SCASEST y cuatro estudios observacionales con 77.499 pacientes comparó una estrategia invasiva temprana (< 24 h) con una estrategia tardía³²⁷. Los resultados del análisis conjunto de los ECDA no mostraron un beneficio significativo en cuanto a muerte (el 3,9 frente al 4,7%; OR = 0,83; IC95%, 0,64-1,09; p = 0,18), IM (el 7,5 frente al 7,8%; OR = 1,15; IC95%, 0,65-2,01; p = 0,63) o hemorragias mayores (el 2,8 frente al 3,7%; OR = 0,76; IC95%, 0,56-1,04; p = 0,09), con resultados similares para los estudios observacionales, aunque la estrategia invasiva temprana se asoció con menor riesgo de isquemia refractaria (el 3,8 frente al 7,3%; OR = 0,55; IC95%, 0,35-0,86; p = 0,008).

Tres de los estudios incluidos en el metanálisis previamente mencionado compararon una estrategia de intervención inmediata (similar a la ICP primaria) frente a una estrategia temprana o tardía en pacientes con SCASEST^{304,328,329}. No se observaron diferencias en los criterios primarios basándose en la elevación de biomarcadores tras la intervención ni en los resultados clínicos secundarios (excepto mayor tasa de IM en el grupo de estrategia invasiva inmediata en uno de los estudios)³²⁸. Sin embargo, desde un punto de vista metodológico, la interpretación de los resultados de estos estudios es compleja porque en los casos de intervención temprana los biomarcadores no habían vuelto a valores normales o se encontraban todavía en la fase ascendente de la curva. Por lo tanto, es difícil, si no imposible, diferenciar entre la evolución del IM inicial y una complicación isquémica del procedimiento de revascularización.

Hay evidencia de un posible beneficio de la estrategia invasiva temprana en pacientes con perfil de alto riesgo. En el estudio más grande realizado hasta la fecha, TIMACS, se aleatorizó a 3.031 pacientes con SCASEST a una estrategia temprana (< 24 h; media, 14 h) o tardía (media, 50 h). A los 6 meses no había diferencia en el criterio combinado de muerte, IM o ictus entre la estrategia temprana y la tardía (el 9,6 frente al 11,3%; HR = 0,85; IC95%, 0,68-1,06; p = 0,15). El criterio secundario de muerte, IM, ictus o isquemia refractaria se redujo un 28% a favor de la estrategia invasiva temprana (el 9,5 frente

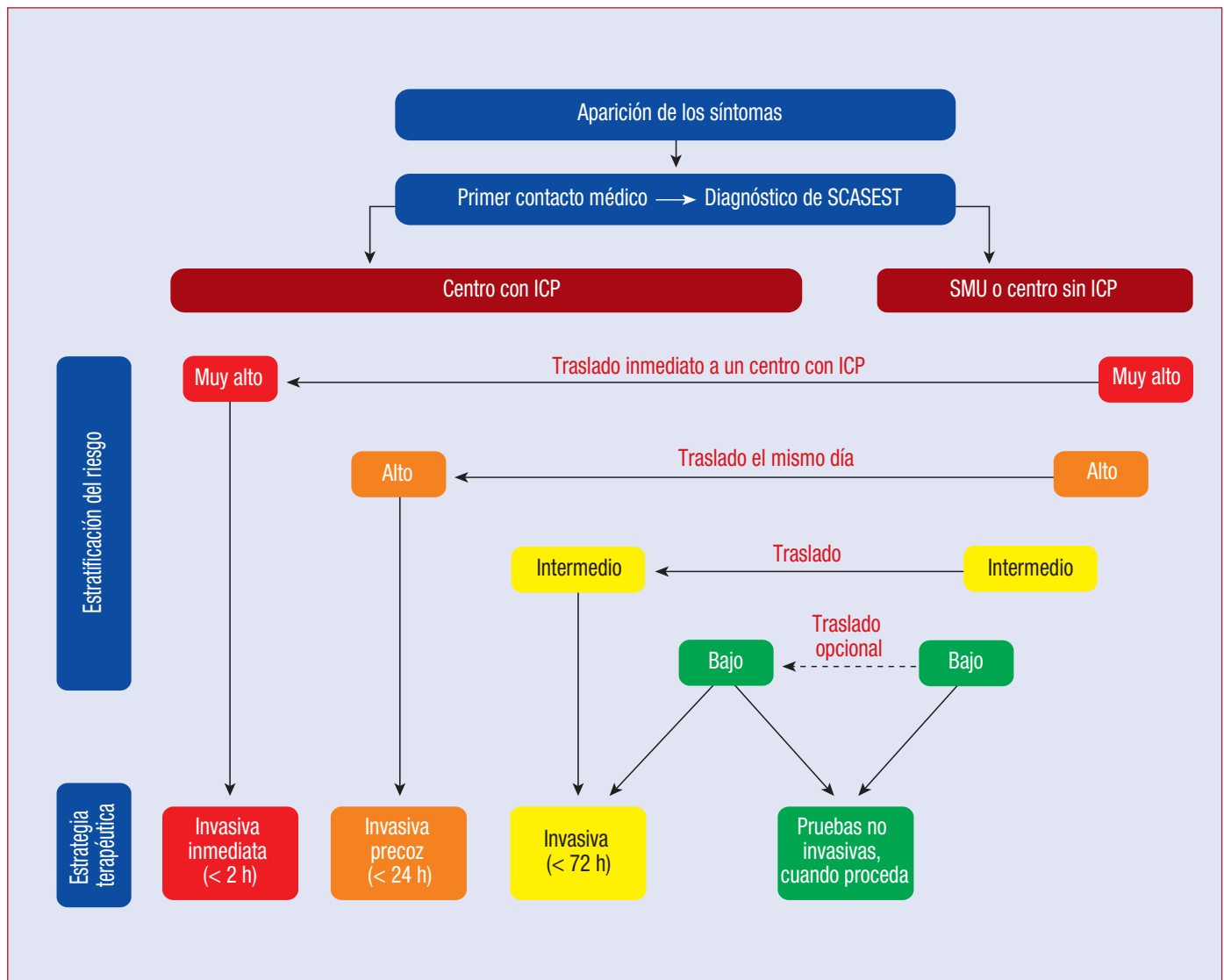


Figura 6. Selección y planificación de la estrategia de tratamiento en los síndromes coronarios agudos sin elevación del ST de acuerdo a la estratificación inicial del riesgo. ICP: intervención coronaria percutánea; SMU: servicio médico de urgencias.

al 12,9%; HR = 0,72; IC95%, 0,58-0,89; $p = 0,003$). En el análisis preespecificado de los pacientes de alto riesgo (un tercio de los pacientes con una puntuación de riesgo GRACE > 140), la estrategia invasiva redujo el riesgo de muerte, IM o ictus (el 13,9 frente al 21,0%; HR = 0,65; IC95%, 0,48-0,89; $p = 0,006$), mientras que la diferencia no fue significativa en los pacientes con una puntuación GRACE ≤ 140 (el 7,6 frente al 6,7%; HR = 1,12; IC95%, 0,81-1,56; $p = 0,48$; $p = 0,01$ para la heterogeneidad)³⁰³. Hay que destacar que la estrategia invasiva temprana no se asoció a ningún problema de seguridad en este estudio. En un análisis *post-hoc* del estudio ACUITY, un retraso de la ICP > 24 h fue un predictor independiente de la mortalidad a los 30 días y al año³³⁰. El exceso de complicaciones isquémicas asociado a la estrategia de ICP > 24 h fue más evidente entre los pacientes de riesgo moderado o alto (según la clasificación TIMI). En términos generales, la estrategia invasiva temprana está recomendada para pacientes con al menos un criterio de alto riesgo (tabla 13). Esto implica el traslado rápido de pacientes que ingresan en hospitales sin servicio de cardiología intervencionista (figura 6).

5.6.3.3. Estrategia invasiva (< 72 h)

Este es el retraso máximo recomendado para realizar la angiografía a pacientes con al menos un criterio de riesgo intermedio, síntomas recurrentes o isquemia confirmada en pruebas no invasivas^{324,327}. Incluso en los casos que requieran el traslado del paciente, debe respetarse la ventana de 72 h para realizar la angiografía.

5.6.3.4. Estrategia invasiva selectiva

A los pacientes sin síntomas recurrentes o sin ninguno de los criterios de riesgo de la tabla 13 se los considera con riesgo bajo de complicaciones isquémicas. Para estos pacientes, se recomienda realizar una prueba no invasiva de estrés (preferiblemente con imagen) de isquemia inducible antes de tomar una decisión sobre la estrategia invasiva³³¹.

En resumen, los datos disponibles indican que una estrategia invasiva temprana, comparada con una estrategia tardía, es segura y se

asocia a menor riesgo de isquemia refractaria y hospitalizaciones más cortas. La decisión sobre el mejor momento para realizar la coronariografía invasiva y la revascularización debe estar guiada por una estratificación del riesgo individualizada. Se recomienda la estrategia invasiva inmediata (< 2 h) para los pacientes con riesgo muy alto (con al menos un criterio de riesgo muy alto). Para pacientes con riesgo alto (con al menos un criterio de riesgo alto) se recomienda la estrategia invasiva temprana (< 24 h). Para pacientes con al menos un criterio de riesgo intermedio o alto, la estrategia invasiva puede retrasarse un máximo de 72 h desde el ingreso hasta la coronariografía. Para pacientes de riesgo bajo, se recomienda realizar una prueba de estrés no invasiva (preferiblemente con imagen) de isquemia inducible antes de tomar una decisión sobre la estrategia invasiva.

5.6.4. Tratamiento conservador

5.6.4.1. Pacientes con enfermedad arterial coronaria

5.6.4.1.1. Enfermedad arterial coronaria no obstructiva

Un análisis conjunto de datos de ocho ECDA en pacientes con SCASEST mostró que el 9,6% de los pacientes tenían EAC no obstructiva. Comparados con pacientes con EAC obstructiva, aquellos eran más jóvenes y más frecuentemente mujeres, pocos tenían DM, IM previo o ICP previa. La muerte o el IM a los 30 días fueron menos frecuentes en los pacientes con EAC no obstructiva (2,2%) que en la EAC obstructiva (13,3%) (OR ajustada [ORa] = 0,15; IC95%, 0,11-0,20). También fueron menores en los pacientes con EAC no obstructiva la muerte o el IM a los 30 días (ORa = 0,19; IC95%, 0,14-0,25) y la mortalidad a los 6 meses (ORa = 0,37; IC95%, 0,28-0,49)³³². Mientras que la evaluación invasiva y, cuando proceda y sea viable, la revascularización están indicadas para pacientes con riesgo isquémico alto, se desestima para esta estrategia a un porcentaje de estos pacientes debido a la percepción de que pueden no obtener beneficio en cuanto a reducción de complicaciones (por el aumento estimado del riesgo relacionado con la coronariografía y con la revascularización) o calidad de vida. El tipo de pacientes para los que los médicos responsables suelen desestimar la estrategia invasiva pueden ser muy ancianos o frágiles (sección 5.8.1), con comorbilidades como demencia, insuficiencia renal crónica grave (sección 5.8.3) o cáncer y pacientes con riesgo alto de complicaciones hemorrágicas (sección 4.3). Normalmente se ha excluido de los estudios clínicos aleatorizados a este tipo de pacientes.

Con respecto al tratamiento antiagregante oral en el contexto de los SCASEST en tratamiento médico, en el estudio CURE se aleatorizó a 12.562 pacientes a clopidogrel o placebo además de AAS durante 3-12 meses (duración media del tratamiento, 9 meses). La mayoría de los pacientes recibieron tratamiento conservador y menos del 40% se sometió a revascularización coronaria durante el periodo del estudio. El resultado primario, la variable combinada de muerte por causas CV, IM no mortal o ictus al año ocurrió en el 9,3% de los pacientes del grupo de clopidogrel y el 11,4% del grupo de placebo (RR = 0,80; IC95%, 0,72-0,90; $p < 0,001$). Hubo un número significativamente mayor de pacientes con hemorragias mayores en el grupo de clopidogrel que en el grupo de placebo (el 3,7 frente al 2,7%; RR = 1,38; IC95%, 1,13-1,67; $p = 0,001$)¹³⁷. En un registro se comparó la eficacia del clopidogrel frente a no clopidogrel en 16.365 pacientes con angina inestable e IMSEST en tratamiento médico³³³. Al 36% de los pacientes se les prescribió clopidogrel en los primeros 7 días después del alta. Entre los 8.562 pacientes apareados por el método de *propensity score*, los que recibieron clopidogrel tuvieron tasas más bajas de mortalidad por todas las causas (el 8,3 frente al 13,0%; HR ajustado = 0,63; IC95%, 0,54-0,72; $p < 0,01$) y del criterio compuesto de muerte o IM (el 13,5 frente al 17,4%; HR = 0,74; IC95%, 0,66-0,84; $p < 0,01$), pero no para el IM por separado (el 6,7 frente al 7,2%; HR = 0,93; IC95%, 0,78-1,11; $p = 0,30$), comparado con los pacientes que no recibieron clopidogrel.

La asociación entre el uso de clopidogrel y el criterio compuesto de muerte o IM fue significativa en los pacientes con IMSEST (HR = 0,67; IC95%, 0,59-0,76), comparados con los pacientes que presentaban angina inestable (HR = 1,25; IC95%, 0,94-1,67; para la interacción, $p < 0,01$).

El estudio TRILOGY ACS aleatorizó a tratamiento con clopidogrel o prasugrel durante una media de 17 meses a 7.243 pacientes con SCASEST menores de 75 años seleccionados para tratamiento médico³³⁴. El tratamiento con prasugrel no se asoció a una reducción estadísticamente significativa del criterio primario compuesto de muerte por causas CV, IM o ictus (el 13,9% del grupo de prasugrel y el 16,0% del grupo de clopidogrel; HR = 0,91; IC95%, 0,79-1,05; $p = 0,21$). Aunque no hubo diferencias entre los grupos en las tasas de hemorragia TIMI mayor no asociada a CABG, las complicaciones hemorrágicas mayores y menores fueron más frecuentes en el grupo de prasugrel (el 1,9 frente al 1,3%; HR = 1,54; IC95%, 1,06-2,23; $p = 0,02$). En el estudio PLATO, se programó específicamente para tratamiento no invasivo a 5.216 pacientes (el 28% de la población total del estudio) ingresados por SCA, aunque al final del seguimiento solo 3.143 pacientes (60,3%) tuvieron un manejo no invasivo. En el grupo asignado a manejo no invasivo, la incidencia del criterio primario compuesto de muerte CV, IM e ictus fue menor con ticagrelor que con clopidogrel (el 12,0 frente al 14,3%; HR = 0,85; IC95%, 0,73-1,00; $p = 0,04$). La mortalidad total también fue menor (el 6,1 frente al 8,2%; HR = 0,75; IC95%, 0,61-0,93; $p = 0,01$). La incidencia de hemorragias TIMI mayores no asociadas a CABG fue numéricamente más alta entre los pacientes tratados con ticagrelor (el 2,8 frente al 2,2%; HR = 1,33; IC95%, 0,91-1,94; $p = 0,142$)³³⁵.

5.6.4.1.2. Enfermedad arterial coronaria no apta para revascularización

Son escasos los datos sobre pacientes con SCA no tratable con revascularización debido a la presencia de EAC difusa o extensa. Los estudios observacionales disponibles incluyeron fundamentalmente a pacientes con EAC estable y angina refractaria^{336,337}. Aunque el pronóstico es distinto según las características del paciente (edad, CABG o ICP previa, disfunción del VI, insuficiencia cardiaca congestiva), en términos generales los pacientes que no son candidatos para revascularización tienen más mortalidad que los pacientes revascularizables³³⁶. El objetivo principal del tratamiento farmacológico es el alivio de los síntomas, como se describe en la guía de la ESC (2013) sobre el manejo de la EAC estable⁶³.

5.6.4.2. Pacientes con coronariografía normal (véase el anexo web)

La miocardiopatía de *tako-tsubo*, la tromboembolia coronaria no asociada a EAC, el vasospasmo y la enfermedad microvascular pueden causar un SCASEST. La guía de la ESC (2013) sobre el manejo de la EAC estable ha tratado extensamente estas patologías; sus características más relevantes aparecen resumidas en el anexo web⁶³.

5.6.5. Intervención coronaria percutánea

5.6.5.1. Retos y aspectos técnicos

Aunque la sospecha o la confirmación de SCASEST es la indicación más frecuente para coronariografía e ICP en todo el mundo, pocos estudios se han centrado en los aspectos técnicos de las intervenciones percutáneas en este contexto. De ahí que la información sobre técnicas de ICP y sus resultados derive en gran medida de estudios sobre ICP y de estudios y registros que incluyeron a pacientes con SCA. Para el resto de las manifestaciones de la EAC, el implante de *stents* en el contexto de los SCASEST ayuda a reducir el riesgo de oclusión abrupta del vaso y reestenosis asociada a la angioplastia con balón, y debe considerarse la estrategia estándar de tratamiento. Basándose en la seguridad comparable y la eficacia superior (prevención de la reestenosis y necesidad de nueva revascularización) de los

SLF de nueva generación, estos son más recomendables que los SM en el contexto de los SCASEST³⁴⁵⁻³⁴⁷. El TAPD está recomendado durante 12 meses independientemente del tipo de *stent* empleado, mientras que en los pacientes con riesgo isquémico alto que no tienen complicaciones de sangrado el TAPD puede prolongarse (véase la sección 5.2.6). No se ha estudiado prospectivamente en los SCASEST los beneficios de la trombectomía pero, teniendo en cuenta que no se observaron beneficios en pacientes con IMCEST, no se puede recomendar esta técnica³⁴⁸. Aunque la reserva fraccional de flujo se considera la técnica invasiva de referencia para la evaluación funcional de la lesión en la EAC estable, su papel en los SCASEST no está bien establecido. Las estrategias para reducir el riesgo de sangrado relacionado con la ICP se encuentran en la tabla 12.

5.6.5.2. Acceso vascular

En el estudio RIVAL, se asignó aleatoriamente a un total de 7.021 pacientes con SCA (IMCEST y SCASEST) a acceso radial o femoral³⁴⁹. El objetivo primario compuesto de muerte, IM, ictus o hemorragia mayor no asociada a CABG a los 30 días ocurrió en el 3,7% de los pacientes del grupo de acceso radial, comparado con el 4,0% del grupo de acceso femoral (HR = 0,92; IC95%, 0,72-1,17; p = 0,50). El estudio SAFE-PCI incluyó a mujeres referidas a coronariografía, e ICP en caso necesario, aleatorizadas a acceso radial o femoral. El estudio se interrumpió prematuramente debido a una tasa de eventos más baja que la esperada. Entre las 1.787 pacientes incluidas (más del 50% presentaron SCASEST), 691 se sometieron a ICP. No se observó una diferencia significativa en el criterio primario de eficacia (sangrado o complicaciones vasculares) en las mujeres tratadas con ICP entre el acceso radial y el femoral (el 1,2 frente al 2,9%; OR = 0,39; IC95%, 0,12-1,27; p = 0,12), mientras que en la cohorte total de mujeres sometidas a coronariografía se observó beneficio (el 0,6% frente al 1,7%; OR = 0,32; IC95%, 0,12-0,90; p = 0,03)³⁵⁰. En el estudio MATRIX, se aleatorizó a acceso radial o femoral a 8.404 pacientes con SCA. El primer criterio principal de MACE a los 30 días, definido como muerte, IM o ictus, ocurrió en el 8,8% de los pacientes con acceso radial y el 10,3% de los pacientes con acceso femoral (RR = 0,85; IC95%, 0,74-0,99; p de dos colas = 0,031, formalmente no significativo, con $\alpha = 0,025$ preespecificado)²⁵¹. El segundo criterio principal de complicaciones clínicas adversas netas a los 30 días (MACE o hemorragia mayor no asociada a CABG según la clasificación del *Bleeding Academic Research Consortium* [BARC]) ocurrió en el 9,8 y el 11,7% de los pacientes (RR = 0,83; IC95%, 0,73-0,96; p = 0,009). El acceso radial se asoció a menor riesgo de muerte por todas las causas (el 1,6 frente al 2,2%; RR = 0,72; IC95%, 0,53-0,99; p = 0,045), mientras que las tasas de mortalidad cardiaca, IM e ictus no fueron significativamente diferentes. Los dos grupos tuvieron tasas similares de RVD urgente y trombosis del *stent*. Las hemorragias mayores BARC 3 o 5 se redujeron significativamente en el grupo de acceso radial (el 1,6 frente al 2,3%; RR = 0,67; IC95%, 0,49-0,92; p = 0,013). El acceso radial se asoció con tasas significativamente más bajas de reparación quirúrgica de la zona de acceso o transfusión de derivados sanguíneos. Un metanálisis actualizado que incluyó el estudio MATRIX mostró una reducción significativa de hemorragias mayores, muertes, IM o ictus y mortalidad por todas las causas asociada al acceso radial, comparado con el acceso femoral²⁵¹. El acceso radial realizado por operadores experimentados es más recomendable que el acceso transfemoral en los SCA. Se recomienda que los centros que tratan a pacientes con SCA implementen un programa de transición del acceso transfemoral al acceso transradial. No obstante, debe mantenerse la experiencia con el acceso transfemoral, ya que este tipo de acceso es indispensable para una serie de procedimientos, como implante de balón de con-trapulsación intraaórtico, intervenciones de cardiopatías estructurales y procedimientos de revascularización periférica. En un documento de consenso se ha propuesto una estrategia gradual para facilitar la transición del acceso femoral al acceso radial³⁵¹.

5.6.5.3. Estrategias de revascularización y resultados

No existen estudios prospectivos aleatorizados sobre el tipo de revascularización (completa o incompleta) y su planificación (simultánea o en varias sesiones) en el contexto de los SCASEST. La estrategia de revascularización completa de las lesiones significativas es aconsejable para pacientes con enfermedad multivascular y SCASEST según dos consideraciones. En primer lugar, en varios estudios que mostraron un beneficio de la intervención precoz frente a una estrategia conservadora en pacientes con SCASEST, la revascularización completa era obligada, independientemente de si era posible identificar o tratar la lesión culpable³⁵²⁻³⁵⁴. En segundo lugar, varios estudios sobre ICP y SCASEST mostraron un efecto pronóstico perjudicial asociado a la revascularización incompleta. Asimismo, según la clasificación del estudio SYNTAX, una puntuación > 8 se asocia de manera independiente a un pronóstico desfavorable a los 30 días y al año, incluida una tasa de mortalidad tras la ICP más alta en pacientes con SCA de riesgo moderado o alto^{355,356}. Sin embargo, no se puede excluir importantes factores de confusión que no se ha medido en estudios retrospectivos que mostraron peores resultados en los pacientes en los que no se logró una revascularización completa. Dado que intentar la revascularización completa en algunos pacientes con anatomía coronaria compleja puede aumentar el riesgo de la ICP (p. ej., en presencia de oclusiones totales crónicas complejas) o que requieran CABG, y dada la falta de datos concluyentes, es razonable tener en cuenta la edad, el estado general del paciente y la comorbilidad antes de considerar necesaria la revascularización completa. La decisión de tratar todas las lesiones significativas en el mismo procedimiento o en procedimientos separados debe estar basada en la presentación clínica, las comorbilidades, la complejidad de la anatomía coronaria, la función ventricular, la modalidad de revascularización y las preferencias del paciente.

Con respecto a los resultados, las complicaciones periprocedimiento de la ICP, así como el riesgo isquémico a largo plazo, siguen siendo mayores en los pacientes con SCASEST que en pacientes estables, a pesar del manejo contemporáneo. El riesgo de muerte CV, IM o ictus de los pacientes con SCASEST incluidos en estudios recientes fue de aproximadamente el 10 y el 15% en el seguimiento a 1 y 2 años respectivamente^{154,206}. Para los pacientes con SCA que se han sometido a ICP, los procedimientos de revascularización representan la causa de rehospitalización más frecuente, más costosa y más temprana^{357,358}. Esto incluye tanto los procedimientos de revascularización planificados (en varias sesiones) como los no planificados requeridos por la aparición de síntomas o la recurrencia de complicaciones CV^{357,358}.

5.6.6. Cirugía de revascularización coronaria

Aproximadamente el 10% de los pacientes con SCASEST necesitan cirugía de revascularización durante la primera hospitalización³⁵⁹. Un estudio de cohortes danés mostró que el porcentaje de pacientes tratados con CABG por SCASEST disminuyó entre 2001 y 2009, mientras que el porcentaje de pacientes sometidos a coronariografía e ICP aumentó considerablemente³⁶⁰. Los pacientes con SCASEST que requieren CABG son un grupo complejo debido fundamentalmente a la dificultad de encontrar un equilibrio entre los riesgos isquémico y hemorrágico relacionados con el momento en que se realiza la cirugía y el tratamiento antitrombótico perioperatorio. Además, estos pacientes suelen tener más características de riesgo quirúrgico alto, como edad avanzada, sexo femenino, enfermedad de tronco común izquierdo y disfunción del VI, que los pacientes de cirugía electiva³⁶¹. Debido a la ausencia de datos de estudios aleatorizados, el mejor momento para la CABG no urgente se determinará de manera individualizada, como se detalla en la sección 5.6.6.1 del anexo web.

5.6.6.1. Planificación de la cirugía y de la interrupción del tratamiento antitrombótico (véase el anexo web)

5.6.6.2. Recomendaciones sobre el manejo perioperatorio del tratamiento antiagregante en pacientes con síndrome coronario agudo sin elevación del ST que requieren cirugía de revascularización coronaria

Recomendaciones sobre el manejo perioperatorio del tratamiento antiagregante en pacientes con síndrome coronario agudo sin elevación del ST que requieren cirugía de revascularización coronaria

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b	Ref ^c
Independientemente de la estrategia de revascularización, se recomienda administrar un inhibidor del P2Y ₁₂ combinado con AAS durante 12 meses, excepto si existen contraindicaciones, como un riesgo excesivo de episodios hemorrágicos	I	A	137,148, 153
Se recomienda que el equipo cardiológico (<i>Heart Team</i>) valore el riesgo isquémico y hemorrágico del paciente y aconseje sobre el mejor momento para realizar la CABG y el manejo del TAPD	I	C	
Se recomienda realizar la CABG sin demora a los pacientes con inestabilidad hemodinámica, isquemia miocárdica o anatomía coronaria de alto riesgo, independientemente del tratamiento antiagregante	I	C	
Se recomienda administrar AAS 6-24 h después de la CABG en ausencia de eventos hemorrágicos activos	I	A	365,366
Se recomienda mantener el AAS a dosis bajas hasta la CABG	I	B	367-369
En pacientes estabilizados que requieran CABG y estén tratados con TAPD, se debe considerar la interrupción de ticagrelor y clopidogrel 5 días antes de la cirugía (7 días en el caso de prasugrel)	IIa	B	285,370, 371
Después de la CABG debe reanudarse el tratamiento con un inhibidor de P2Y ₁₂ tan pronto como se considere seguro	IIa	C	
Se puede considerar la realización de una prueba de la función plaquetaria para acortar la ventana de tiempo hasta la cirugía tras la interrupción de la inhibición de P2Y ₁₂	IIb	B	372

AAS: ácido acetilsalicílico; CABG: cirugía de revascularización coronaria; SCA: síndrome coronario agudo; TAPD: tratamiento antiagregante plaquetario doble (oral).

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

^cReferencias que respaldan las recomendaciones.

5.6.6.3. Aspectos técnicos y resultados (véase el anexo web)

5.6.7. Intervencionismo coronario percutáneo frente a cirugía de revascularización

Mientras que las ventajas principales de la ICP en el contexto de los SCASEST es revascularizar más rápidamente la lesión culpable, el menor riesgo de ictus y la ausencia de los efectos perjudiciales del *bypass* cardiopulmonar en el miocardio isquémico, la CABG logra más frecuentemente la revascularización completa en la EAC multivaso avanzada. Sin embargo, no existen ECDA contemporáneos que comparen la ICP con CABG en pacientes con SCASEST y EAC multivaso avanzada. En prácticamente todos los estudios que compararon una estrategia invasiva precoz con una estrategia tardía, o una estrategia invasiva sistemática frente a una estrategia selectiva, la decisión de realizar ICP o CABG quedó a discreción del investigador. Un análisis *a posteriori* de 5.627 pacientes con SCASEST y EAC multivaso incluidos

en el estudio AUCITY mostró que se sometió a ICP al 78% de los pacientes, mientras que se trató quirúrgicamente a los demás³⁷⁴. Tras el apareamiento de pacientes por el método de *propensity score*, no se observaron diferencias entre los 1.056 pacientes en cuanto a mortalidad a 1 mes (CABG frente a ICP, el 2,5 y el 2,1%; $p = 0,69$) y a 1 año (el 4,4 frente al 5,7%; $p = 0,58$). Los pacientes tratados con ICP tuvieron tasas más bajas de ictus (0 frente al 1,1%; $p = 0,03$), IM (el 8,8 frente al 13,3%; $p = 0,03$), hemorragias mayores (el 9,1 frente al 45,5%; $p < 0,001$) y daño renal (el 14,2 frente al 31,7%; $p < 0,001$), pero tuvieron tasas de revascularización no programada significativamente más altas que los pacientes de CABG (el 3,1 frente al 0,2%; $p < 0,001$) durante el periodo periprocedimiento. Al año, el riesgo de ictus se mantuvo más bajo en los pacientes de ICP (0 frente al 1,1%; $p = 0,03$), mientras que la revascularización no programada (el 12 frente al 0,2%; $p < 0,001$) y los MACE tuvieron tendencia a ser más frecuentes (el 25,0 frente al 19,2%; $p = 0,053$). Un análisis de subgrupos de un metanálisis de datos de pacientes individuales de diez ECDA que compararon CABG con ICP mostró una tasa de mortalidad similar tras un seguimiento medio de 5,9 años de 2.653 pacientes estabilizados con SCASEST y EAC multivaso (el 9,6% en el grupo de CABG frente al 11,1% en el grupo de ICP; HR = 0,95; IC95%, 0,80-1,12)³⁷⁷.

Como los estudios SYNERGY y FREEDOM compararon la ICP y la CABG en pacientes con EAC multivaso e incluyeron hasta un tercio de pacientes con angina inestable o SCASEST, es razonable emplear los criterios aplicados a los pacientes con EAC estable para guiar la decisión sobre la modalidad de revascularización para los pacientes estabilizados con SCASEST³⁷⁸⁻³⁸⁰. Mientras que a la mayoría de los pacientes con EAC de un vaso se los debe tratar con ICP *ad-hoc* de la lesión culpable, la estrategia de revascularización en un paciente individual con SCASEST y EAC multivaso debe ser discutida por el equipo cardiológico multidisciplinario (*Heart Team*) teniendo en cuenta el estado clínico del paciente, además de la extensión y la distribución de la EAC y las características de la lesión. La clasificación SYNTAX fue útil para la predicción de muerte, IM y revascularización en pacientes con SCASEST tratados con ICP y podría ayudar a seleccionar la mejor estrategia de revascularización³⁸¹. La ICP de la lesión culpable no requiere una revisión caso a caso del equipo cardiológico si existe una indicación de intervención *ad-hoc* por la presencia de isquemia persistente, inestabilidad hemodinámica, edema pulmonar, arritmias ventriculares recurrentes o una oclusión total de la arteria coronaria culpable que requiere revascularización urgente. Tras la ICP de la lesión culpable, los pacientes estabilizados con SCASEST y EAC multivaso deben ser valorados por el equipo cardiológico para decidir si la CABG de vasos no culpables es una buena opción.

5.6.8. Manejo de los pacientes en shock cardiogénico

El shock cardiogénico puede aparecer en hasta un 3% de los pacientes con SCASEST durante la hospitalización y es la causa más frecuente de mortalidad intrahospitalaria en este contexto³⁸²⁻³⁸⁴. La oclusión parcial o completa de uno o más vasos coronarios puede producir insuficiencia cardíaca grave, especialmente en los pacientes con disfunción del VI preexistente, gasto cardíaco disminuido y perfusión de órganos periféricos insuficiente. Más de dos tercios de estos pacientes tienen EAC de tres vasos. El shock cardiogénico también puede estar relacionado con complicaciones mecánicas del IMSEST, como regurgitación mitral relacionada con la disfunción o rotura de músculo papilar y la rotura del septo ventricular o de la pared libre. Para pacientes en shock cardiogénico está indicada la coronariografía inmediata y la ICP es la modalidad de revascularización más frecuente. Si la anatomía coronaria no es apta para ICP, está indicada la CABG urgente. Se ha puesto en cuestión la utilidad del balón de contrapulsación intraaórtico en el IM complicado por shock cardiogénico³⁸⁵. Para pacientes seleccionados, se puede considerar el uso de oxigenador extracorpóreo de membrana o dispositivos implantables de asistencia ventricular izquierda.

5.6.9. Recomendaciones sobre la coronariografía y la revascularización sobre la coronariografía invasiva y la revascularización en los síndromes coronarios agudos sin elevación del ST

Recomendaciones sobre la coronariografía y la revascularización de la estrategia invasiva en los síndromes coronarios agudos sin elevación del ST

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b	Ref ^c
Se recomienda una estrategia invasiva inmediata (< 2 h) para pacientes con al menos uno de los siguientes criterios de riesgo muy alto: • Inestabilidad hemodinámica o <i>shock</i> cardiogénico • Dolor torácico recurrente o persistente refractario a tratamiento médico • Arritmias con riesgo vital o parada cardíaca • Complicaciones mecánicas del IM • Insuficiencia cardíaca aguda con angina refractaria o desviación del ST • Cambios dinámicos recurrentes en la onda ST-T, especialmente con elevación intermitente del ST	I	C	
Se recomienda una estrategia invasiva temprana (< 24 h) para pacientes con al menos uno de los siguientes criterios de riesgo alto: • Elevación o descenso de troponina cardíaca compatible con IM • Cambios dinámicos de las ondas ST o T (síntomáticos o silentes) • Puntuación GRACE > 140	I	A	303,326, 327
Se recomienda una estrategia invasiva (< 72 h) para pacientes con al menos uno de los siguientes criterios de riesgo intermedio: • Diabetes mellitus • Insuficiencia renal (TFGe < 60 ml/min/1,73 m²) • FEVI < 40% o insuficiencia cardíaca congestiva • Angina precoz tras infarto • ICP reciente • CABG previa • Puntuación GRACE > 109 y < 140 o síntomas recurrentes o isquemia documentada en pruebas no invasivas	I	A	322,324
Para pacientes sin ninguno de los criterios de riesgo mencionados y sin síntomas recurrentes, se recomienda realizar una prueba no invasiva de isquemia (preferiblemente con imagen) antes de decidir una evaluación invasiva	I	A	113,114
En centros con experiencia en acceso radial, este es el acceso recomendado para coronariografía e ICP	I	A	251
Se recomienda el uso de SLF de nueva generación en pacientes a los que se va a tratar con ICP	I	A	242,252, 386-390
Para pacientes con EAC multivaso, la estrategia de revascularización (ICP <i>ad-hoc</i> de la lesión culpable, ICP multivaso, CABG) debe estar basada en el estado clínico del paciente, las comorbilidades y la extensión de la enfermedad (distribución, características angiográficas de la lesión, puntuación SYNTAX), según el protocolo establecido por el equipo cardiológico (<i>Heart Team</i>)	I	C	
Para los pacientes cuyo TAPD se prevé corto (30 días) debido a un riesgo hemorrágico aumentado, puede considerarse la implantación de un SLF de nueva generación en lugar de un SM	IIB	B	245

CABG: cirugía de revascularización coronaria; EAC: enfermedad arterial coronaria; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; GRACE: *Global Registry of Acute Coronary Events*; ICP: intervención coronaria percutánea; IM: infarto de miocardio; SCASEST: síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST; SLF: *stent* liberador de fármacos; SM: *stent* metálico sin recubrimiento; SYNTAX: *Synergy between percutaneous coronary intervention with Taxus and cardiac surgery*; TAPD: tratamiento antiagregante plaquetario doble (oral); TFGe: tasa de filtrado glomerular estimado.

El tiempo hasta la coronariografía se calcula desde el ingreso hospitalario.

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

^cReferencias que respaldan las recomendaciones.

5.7. Particularidades de sexo (véase el anexo web)

5.8. Poblaciones y condiciones especiales (véase el anexo web)

5.8.1. Pacientes ancianos y frágiles (véase el anexo web)

5.8.1.1. Recomendaciones para el manejo de pacientes ancianos con síndrome coronario agudo sin elevación del ST

Recomendaciones para el manejo de pacientes ancianos con síndrome coronario agudo sin elevación del ST

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b	Ref ^c
Se recomienda ajustar el tratamiento antitrombótico al peso corporal y la función renal	I	C	
Se debe considerar para los pacientes ancianos una estrategia invasiva con opción de revascularización, si procede, después de haber sopesado cuidadosamente los riesgos y los beneficios potenciales, la esperanza de vida previsible, las comorbilidades y la fragilidad, además de los propios deseos y preferencias del paciente	Ila	A	408, 414-418
Se debe ajustar el régimen de tratamiento con bloqueadores beta, IECA, ARA-II y estatinas para prevenir efectos secundarios	Ila	C	

ARA-II: antagonistas del receptor de la angiotensina II; IECA: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina.

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

^cReferencias que respaldan las recomendaciones.

5.8.2. Diabetes mellitus (véase el anexo web)

5.8.2.1. Recomendaciones para el manejo de pacientes diabéticos con síndrome coronario agudo sin elevación del ST

Recomendaciones para el manejo de pacientes diabéticos con síndrome coronario agudo sin elevación del ST

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b	Ref ^c
<i>Control de la glucemia</i>			
Se debe investigar una posible DM en todo paciente con SCASEST, y en pacientes con DM diagnosticada o hiperglucemia en el momento del ingreso, se debe monitorizar con frecuencia la concentración sanguínea de glucosa	I	C	
Se debe considerar el tratamiento hipoglucemiante para pacientes con SCA y glucemia > 10 mmol/l (> 180 mg/dl) con un objetivo de tratamiento adaptado a las comorbilidades, y se debe evitar los episodios de hipoglucemia	Ila	C	
Se debe considerar un control menos estricto de la glucosa tanto en la fase aguda como durante el seguimiento de los pacientes con enfermedad cardiovascular más avanzada, edad avanzada, mayor duración de la DM y más comorbilidades	Ila	C	
<i>Tratamiento antitrombótico y estrategia invasiva</i>			
El tratamiento antitrombótico de los pacientes diabéticos es similar al de los no diabéticos	I	C	
La estrategia invasiva es más recomendable que el manejo no invasivo	I	A	352,441, 442
Se recomienda monitorizar la función renal durante los 2-3 días posteriores a la coronariografía o ICP en pacientes con afección renal basal o tratados con metformina	I	C	

Recomendaciones para el manejo de pacientes diabéticos con síndrome coronario agudo sin elevación del ST (continuación)

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b	Ref ^c
En pacientes tratados con ICP, se recomienda implantar SLF de nueva generación más que SM	I	A	240,241, 443
Para pacientes con EAC multivaso estabilizada y riesgo quirúrgico aceptable, la CABG es más recomendable que la ICP	I	A	379,436, 444
Para pacientes con EAC multivaso estabilizada y puntuación SYNTAX ≤ 22, se debe considerar la ICP como alternativa a la CABG	Ila	B	435,445

CABG: cirugía de revascularización coronaria; EAC: enfermedad arterial coronaria; ICP: intervención coronaria percutánea; SCA: síndrome coronario agudo; SCASEST: síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST; SLF: *stent* liberador de fármacos; SM: *stent* metálico sin recubrimiento; SYNTAX: *Synergy between percutaneous coronary intervention with Taxus*.

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

^cReferencias que respaldan las recomendaciones.

5.8.3. Enfermedad renal crónica (véase el anexo web)**5.8.3.1. Ajuste de la dosis del tratamiento antitrombótico (véase el anexo web)****5.8.3.2. Recomendaciones para el manejo de pacientes con enfermedad renal crónica y síndrome coronario agudo sin elevación del ST****Recomendaciones para el manejo de pacientes con enfermedad renal crónica y síndrome coronario agudo sin elevación del ST**

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b	Ref ^c
Se recomienda evaluar la función renal de todos los pacientes mediante la TFGe	I	C	
Se recomienda administrar el mismo tratamiento antitrombótico de primera línea que el de pacientes con función renal normal, con el adecuado ajuste de la dosis si está indicado	I	B	453,454
Dependiendo del grado de afectación renal, se recomienda cambiar la anticoagulación parenteral por HNF o ajustar las dosis de fondaparinux, enoxaparina y bivalirudina y de los inhibidores de la GPIIb/IIIa de molécula pequeña	I	B	453,454
Se recomienda cambiar la anticoagulación s.c. o i.v. por HNF en infusión ajustada al TTPa con TFGe < 30 ml/min/1,73 m ² (en caso de fondaparinux, TFGe < 20 ml/min/1,73 m ²)	I	C	
Para pacientes considerados para estrategia invasiva, se recomienda la hidratación con salino isotónico y el uso de contraste hipoosmolar o isoosmolar (al volumen más bajo posible)	I	A	455-460
Se recomienda la coronariografía, con opción a revascularización cuando proceda, después de una evaluación cuidadosa del cociente riesgo/beneficio, especialmente en relación con la gravedad de la disfunción renal	I	B	448
En pacientes tratados con ICP, los SLF de nueva generación son más recomendables que los SM	I	B	461,462
La CABG puede ser más recomendable que la ICP para pacientes con EAC multivaso cuyo perfil de riesgo quirúrgico sea aceptable y la esperanza de vida, > 1 año	Ila	B	463,464
La ICP puede ser más recomendable que la CABG para pacientes con EAC multivaso cuyo perfil de riesgo quirúrgico sea alto y la esperanza de vida, < 1 año	Ila	B	465,466

CABG: cirugía de revascularización coronaria; EAC: enfermedad arterial coronaria; GP: glucoproteína; HNF: heparina no fraccionada; ICP: intervención coronaria percutánea; i.v.: intravenoso; s.c.: subcutáneo; SLF: *stent* liberador de fármacos; SM: *stent* metálico sin recubrimiento; TFGe: tasa de filtrado glomerular estimado; TTPa: tiempo de tromboplastina parcial activado.

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

^cReferencias que respaldan las recomendaciones.

5.8.4. Disfunción ventricular izquierda e insuficiencia cardiaca (véase el anexo web)**5.8.4.1. Recomendaciones para el manejo de pacientes con insuficiencia cardiaca aguda en el contexto de los síndromes coronarios agudos sin elevación del ST****Recomendaciones para el manejo de pacientes con insuficiencia cardiaca aguda en el contexto de los síndromes coronarios agudos sin elevación del ST**

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b	Ref ^c
Se recomienda la ecocardiografía urgente para evaluar la función del VI y la función valvular y descartar complicaciones mecánicas	I	C	
Se recomienda la coronariografía inmediata a pacientes con insuficiencia cardiaca aguda y angina refractaria, desviación del ST o <i>shock</i> cardiogénico	I	B	1,475, 476
Se recomienda la ICP inmediata para los pacientes con <i>shock</i> cardiogénico si la anatomía coronaria es adecuada	I	B	475
Se recomienda la CABG urgente para los pacientes con <i>shock</i> cardiogénico si la anatomía coronaria no es adecuada para ICP	I	B	475
Se recomienda que los pacientes con complicaciones mecánicas del SCASEST sean valorados inmediatamente por el equipo cardiológico (<i>Heart Team</i>)	I	C	
Se debe considerar el implante de BCIA en pacientes con inestabilidad hemodinámica/ <i>shock</i> cardiogénico debido a complicaciones mecánicas	Ila	C	
Se puede considerar la asistencia mecánica circulatoria a corto plazo para pacientes en <i>shock</i> cardiogénico	Ilb	C	
No se recomienda el uso sistemático de BCIA para pacientes en <i>shock</i> cardiogénico	III	B	477

BCIA: balón de contrapulsación intraaórtico; CABG: cirugía de revascularización coronaria; ICP: intervención coronaria percutánea; SCASEST: síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST; VI: ventrículo izquierdo.

Con respecto al tratamiento médico de la insuficiencia cardiaca aguda, se refiere al lector a las guías específicas⁴⁶⁹.

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

^cReferencias que respaldan las recomendaciones.

5.8.4.2. Recomendaciones para el manejo de pacientes con insuficiencia cardiaca tras un síndrome coronario agudo sin elevación del ST**Recomendaciones para el manejo de pacientes con insuficiencia cardiaca tras un síndrome coronario agudo sin elevación del ST**

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b	Ref ^c
Se recomienda la administración de IECA (o ARA-II en caso de intolerancia a IECA) para pacientes con FEVI ≤ 40% tras la estabilización, para reducir el riesgo de muerte, IM recurrente y hospitalización por insuficiencia cardiaca	I	A	469, 478-481
Se recomienda la administración de un bloqueador beta a pacientes con FEVI ≤ 40% tras la estabilización, para reducir el riesgo de muerte, IM recurrente y hospitalización por insuficiencia cardiaca	I	A	469, 482-486
Se recomiendan los antagonistas del receptor de mineralocorticoides para reducir el riesgo de hospitalización por insuficiencia cardiaca y muerte para todos los pacientes con síntomas persistentes (NYHA II-IV) y FEVI ≤ 35% pese al tratamiento con IECA (o ARA-II en caso de intolerancia a IECA) y un bloqueador beta	I	A	487,488

Recomendaciones para el manejo de pacientes con insuficiencia cardiaca tras un síndrome coronario agudo sin elevación del ST (continuación)

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b	Ref ^c
Se recomiendan los antagonistas del receptor de mineralocorticoides, preferiblemente eplerenona, para reducir el riesgo de hospitalización por complicaciones cardiovasculares y muerte de los pacientes con FEVI $\leq$ 40%	I	B	469,525
Se recomienda la terapia con dispositivos (TRC-D o DAI, dependiendo de la duración del QRS) para pacientes sintomáticos con disfunción del VI grave (FEVI $\leq$ 35%) a pesar del tratamiento óptimo > 40 días tras el evento agudo si no existen opciones de revascularización. Los pacientes candidatos deben tener una esperanza de vida > 1 año y buen estado funcional	I	A	489,490
Para pacientes con EAC y FEVI $\leq$ 35%, se debe considerar una prueba de isquemia residual y la posterior revascularización antes de decidir el implante primario profiláctico de DAI/TRC-D. Después de la revascularización y hasta los 6 meses, se evaluará el remodelado inverso del VI antes de decidir implante primario profiláctico de DAI/TRC-D	Ila	B	491,492

ARA-II: antagonistas del receptor de la angiotensina II; DAI: desfibrilador automático implantable; EAC: enfermedad arterial coronaria; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; IECA: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina; IM: infarto de miocardio; NYHA: clase funcional de la New York Heart Association; TRC-D: terapia de resincronización cardiaca con desfibrilador; VI: ventrículo izquierdo.

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

^cReferencias que respaldan las recomendaciones.

5.8.5. Fibrilación auricular (véase el anexo web)**5.8.5.1. Recomendaciones para el manejo de la fibrilación auricular en pacientes con síndrome coronario agudo sin elevación del ST****Recomendaciones para el manejo de la fibrilación auricular en pacientes con síndrome coronario agudo sin elevación del ST**

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b	Ref ^c
Se recomienda administrar anticoagulantes a todos los pacientes durante la presentación si no existen contraindicaciones	I	A	497
Se debe considerar las pruebas de detección de isquemia para pacientes con fibrilación auricular y concentraciones de troponina cardiaca altas	Ila	C	
<i>Pacientes con frecuencia ventricular rápida</i>			
Para pacientes con inestabilidad hemodinámica, se recomienda la cardioversión eléctrica	I	C	
Se recomienda la cardioversión eléctrica o farmacológica con amiodarona cuando se decida restaurar el ritmo sinusal de manera no urgente (estrategia de control del ritmo cardiaco). Esta estrategia solo se debe emplear en pacientes con un primer evento de fibrilación auricular de menos de 48 h de duración (o pacientes sin evidencia de trombo en la orejuela auricular izquierda por ETE) o si el paciente estuvo anticoagulado en el rango terapéutico durante al menos 3 semanas	I	C	
Se recomiendan los bloqueadores beta intravenosos para reducir la respuesta ventricular rápida a la fibrilación auricular en pacientes hemodinámicamente estables	I	C	
Se puede considerar la administración intravenosa de glucósidos cardiacos para el control de la frecuencia ventricular si la respuesta al tratamiento con bloqueadores beta es insuficiente	Ilb	C	

Se puede considerar la administración intravenosa de antagonistas del calcio no dihidropiridínicos (verapamilo, diltiazem) para reducir la respuesta ventricular rápida a la fibrilación auricular en pacientes que no están tratados con bloqueadores beta ni tienen signos de insuficiencia cardiaca	Ilb	C	
No se recomienda la administración de fármacos antiarrítmicos de clase I (encainida, flecainida)	III	B	498
No se recomienda la administración de vernakalant	III	C	493

ETE: ecocardiografía transesofágica.

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

^cReferencias que respaldan las recomendaciones.

5.8.6. Anemia (véase el anexo web)**5.8.7. Trombocitopenia (véase el anexo web)****5.8.7.1. Trombocitopenia relacionada con los inhibidores de la GPIIb/IIIa (véase el anexo web)****5.8.7.2. Trombocitopenia inducida por heparina (véase el anexo web)****5.8.7.3. Recomendaciones para el manejo de la trombocitopenia en los síndromes coronarios agudos sin elevación del ST****Recomendaciones para el manejo de la trombocitopenia en los síndromes coronarios agudos sin elevación del ST**

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b	Ref ^c
Se recomienda la interrupción inmediata de los inhibidores de la GPIIb/IIIa y/o la heparina (HNF, HBPM u otras) en caso de trombocitopenia < 100.000/ μ l (o una caída relativa > 50% del recuento plaquetario basal) que ocurre durante el tratamiento	I	C	
Para pacientes tratados con inhibidores de la GP IIb/IIIa, se recomienda la transfusión de plaquetas en caso de eventos hemorrágicos mayores activos o de trombocitopenia asintomática grave (< 10.000/ μ l)	I	C	
Se recomienda el tratamiento con un anticoagulante distinto de heparina en caso de sospecha o confirmación de TIH	I	C	
Se recomienda el uso de anticoagulantes con riesgo bajo o sin riesgo de TIH o la administración corta de HNF o HBPM (cuando estos sean los fármacos elegidos) para prevenir la TIH	I	C	

GP: glucoproteína; HBPM: heparina de bajo peso molecular; HNF: heparina no fraccionada; TIH: trombocitopenia inducida por heparina.

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

^cReferencias que respaldan las recomendaciones.

5.8.8. Pacientes que requieren tratamiento analgésico o antiinflamatorio crónico (véase el anexo web)**5.8.9. Cirugía no cardiaca (véase el anexo web)****5.9. Manejo a largo plazo****5.9.1. Tratamiento médico para la prevención secundaria**

La prevención secundaria de las complicaciones CV, que incluye tratamiento médico óptimo, otras estrategias de modificación de fac-

tores de riesgo y cambios en el estilo de vida, como la dieta, el ejercicio y dejar de fumar, es de importancia capital, ya que después de un SCA los pacientes siguen teniendo un riesgo alto de sufrir episodios isquémicos recurrentes⁵²¹. Se ha demostrado que la prevención secundaria tiene un impacto importante en los resultados a largo plazo de estos pacientes^{478,479,482,521-526}.

5.9.1.1. Tratamiento hipolipemiente

El tratamiento de alta intensidad con estatinas (para reducir el colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad [cLDL] en un ~50%) está recomendado para todos los pacientes con SCASEST (si no existen contraindicaciones) tras el ingreso y tan pronto como sea posible. Se aumentará la intensidad del tratamiento con estatinas de los pacientes que reciben dosis bajas o intermedias durante la presentación, si no tienen historia de intolerancia a dosis más altas y otras características que afecten a la seguridad del paciente^{522,527,528}. El estudio IMPROVE-IT incluyó a un total de 18.144 pacientes con SCA reciente (IMSEST, 47%; IMCEST, 29%; angina inestable, 24%) y concentraciones de cLDL < 125 mg/dl (< 2,5 mmol/l), a los que se aleatorizó a tratamiento con 10 mg de ezetimiba/40 mg de simvastatina o 40 mg de simvastatina sola (la dosis de simvastatina se aumentó gradualmente hasta 80 mg si el cLDL era > 79 mg/dl o 2,04 mmol/l). En un periodo de seguimiento de 7 años, el objetivo primario combinado de muerte CV, IM, ingreso por angina inestable, revascularización coronaria o ictus fue significativamente más bajo en el grupo asignado a tratamiento combinado que en el grupo tratado solo con estatinas (el 32,7 frente al 34,7%; HR = 0,94; IC95%, 0,89-0,99; p = 0,016)⁵²⁹. El estudio IMPROVE-IT fue el primer estudio con potencia estadística para los resultados clínicos capaz de demostrar un beneficio moderado del tratamiento combinado con estatinas y otro fármaco diferente. Una limitación del estudio fue que no se trató a todos los pacientes del grupo de control con un régimen de estatinas de alta intensidad. Según los resultados de este estudio, se debe considerar la reducción adicional del cLDL con un fármaco diferente de las estatinas en pacientes que presentan concentraciones de cLDL ≥ 70 mg/dl (≥ 1,8 mmol/l) tras un SCASEST pese a recibir la dosis máxima tolerada de estatinas. En el momento de finalizar la guía, esta recomendación solo es aplicable a la ezetimiba.

5.9.1.2. Tratamiento antitrombótico

La duración del tratamiento antitrombótico y la anticoagulación durante la fase crónica se tratan en las secciones 5.2.6 y 5.3.2 respectivamente.

5.9.1.3. Inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina

Los inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA) están recomendados para pacientes con disfunción del VI o insuficiencia cardiaca, hipertensión o DM (se debe emplear fármacos y dosis de eficacia probada). Los antagonistas del receptor de la angiotensina II (ARA-II) están indicados para pacientes con intolerancia a los IECA^{478-480,530,531}.

5.9.1.4. Bloqueadores beta

Si no existen contraindicaciones, los bloqueadores beta están recomendados para pacientes con función sistólica del VI disminuida (FEVI ≤ 40%). Se debe emplear fármacos y dosis de eficacia probada⁴⁸²⁻⁴⁸⁶. El tratamiento con bloqueadores no se ha investigado en ECDA contemporáneos en pacientes con SCASEST sin función del VI disminuida ni insuficiencia cardiaca. Según el análisis por el método de *propensity score* de un estudio observacional a gran escala en pacientes con IM previo conocido, el uso de bloqueadores beta no se asoció a menor riesgo de complicaciones CV o menor mortalidad⁵³².

5.9.1.5. Antagonistas de los receptores de mineralocorticoides

El tratamiento con antagonistas de la aldosterona está recomendado para pacientes con disfunción del VI (FEVI ≤ 40%) e insuficiencia cardiaca o DM tras un SCASEST. Se ha observado que el tratamiento con eplerenona reduce la morbilidad de estos pacientes tras un SCA^{487,488,525}.

5.9.1.6. Tratamiento antihipertensivo

El tratamiento antihipertensivo (con un objetivo de presión arterial < 140/90 mmHg) está recomendado según la guía de la Sociedad Europea de Hipertensión/ESC sobre el manejo de la hipertensión arterial⁵³³.

5.9.1.7. Tratamiento hipoglucemiante en pacientes diabéticos

Este tema está fuera del alcance del presente documento y se ha tratado en una guía reciente⁴³³. Como norma general, cuanto más avanzada sea la enfermedad CV, más avanzada la edad del paciente, más larga la duración de la DM y mayor la presencia de comorbilidades, menos riguroso debe ser el control de la glucosa.

Los elementos y objetivos principales de la rehabilitación cardiaca (consejos sobre la actividad física y la dieta/nutrición, dejar de fumar, control del peso y objetivos para el manejo de lípidos y presión arterial) deben estar incluidos en el informe de alta⁵³⁴.

5.9.2. Modificaciones del estilo de vida y rehabilitación cardiaca

Tras un SCASEST debe considerarse la inclusión del paciente en un programa bien estructurado de rehabilitación cardiaca/prevención secundaria, ya que le puede ayudar a cumplir el tratamiento médico y promover cambios en el estilo de vida, como la actividad física regular y dejar de fumar, además de consejos sobre la dieta^{521,535}. A estos pacientes se les debe ofrecer la posibilidad de realizar ejercicio aeróbico dentro de un programa de rehabilitación cardiaca, para lo que es necesario evaluar la capacidad de ejercicio y el riesgo asociado al ejercicio. Siempre que sea posible, se recomienda el ejercicio regular tres o más veces a la semana en sesiones de 30 min. Se animará a los pacientes sedentarios a empezar un programa de ejercicio de baja intensidad tras la adecuada estratificación del riesgo asociado al ejercicio. El abandono del tabaquismo es una medida muy efectiva para reducir la morbilidad de los pacientes tras un SCA^{521,536}.

5.9.3. Recomendaciones para el manejo a largo plazo tras un síndrome coronario agudo sin elevación del ST

Recomendaciones para el manejo a largo plazo tras un síndrome coronario agudo sin elevación del ST (para las recomendaciones sobre el tratamiento antitrombótico, véase las secciones 5.2.9 y 5.3.3)

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b	Ref ^c
Es recomendable aconsejar al paciente sobre la modificación del estilo de vida (que incluya dejar de fumar, actividad física regular y dieta saludable)	I	A	536,537
Se recomienda instaurar tan pronto como sea posible un tratamiento de alta intensidad con estatinas y mantenerlo a largo plazo, excepto cuando haya contraindicaciones	I	A	522,527, 528
Se recomienda la administración de IECA a pacientes con FEVI ≤ 40% o insuficiencia cardiaca, hipertensión o DM, siempre que no haya contraindicaciones. Los ARA-II pueden ser una alternativa, especialmente en caso de intolerancia a IECA	I	A	478-481, 530,531, 538
Se recomienda el tratamiento con bloqueadores beta para pacientes con FEVI ≤ 40%, excepto cuando haya contraindicaciones	I	A	482-486

Recomendaciones para el manejo a largo plazo tras un síndrome coronario agudo sin elevación del ST (para las recomendaciones sobre el tratamiento antitrombótico, véase las secciones 5.2.9 y 5.3.3) (continuación)

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b	Ref ^c
Se recomiendan los antagonistas del receptor de mineralocorticoides, preferiblemente eplerenona, para pacientes con FEVI $\leq$ 35% e insuficiencia cardíaca o DM tras un SCAEST, pero no para pacientes con disfunción renal importante o hiperpotasemia ^d	I	A	487,488, 525
Se recomienda un objetivo de presión arterial diastólica < 90 mmHg (< 85 mmHg en pacientes diabéticos)	I	A	539,540
Se debe considerar la participación del paciente en un programa bien estructurado de rehabilitación cardíaca para modificar los hábitos de vida y aumentar la adherencia al tratamiento	IIa	A	535, 541-546
Para pacientes con concentraciones de cLDL $\geq$ 70 mg/dl ($\geq$ 1,8 mmol/l) a pesar de tratamiento con dosis máximas toleradas de estatinas, se debe considerar la reducción adicional del cLDL con un fármaco distinto de las estatinas	IIa	B	529
Se debe considerar un objetivo de presión arterial sistólica < 140 mmHg	IIa	B	547-549

ARA-II: antagonistas del receptor de la angiotensina II; cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; DM: diabetes mellitus; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; IECA: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina; SCAEST: síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST.

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

^cReferencias que respaldan las recomendaciones.

^dCreatinina sérica < 221 μ mol/l (2,5 mg/dl) los varones y < 177 μ mol/l (2,0 mg/dl) las mujeres; concentración sérica de potasio < 5,0 mmol/l.

6. INDICADORES DE ACTUACIÓN

Las variaciones en la aplicación de las estrategias basadas en la evidencia se asocian a diferencias en los resultados. Varios registros de gran tamaño han mostrado deficiencias en el tratamiento de los pacientes con SCAEST cuando se lo compara con las recomendaciones de las guías actuales. Es frecuente la infrautilización de los tratamientos basados en la evidencia. La adherencia a las guías se ha correlacionado con una mejora de los resultados clínicos de los pacientes con SCA, incluida una reducción de la mortalidad^{550,551}. Por lo tanto, se debe dar prioridad a mejorar la aplicación de las guías basadas en la evidencia. Es muy aconsejable la monitorización continua de los indicadores de implantación para aumentar la calidad del tratamiento y minimizar las variaciones no justificadas en el manejo basado en la evidencia. La aplicación constante de tratamientos basados en evidencias robustas puede tener un efecto mayor en la salud CV en la vida real que el observado en poblaciones seleccionadas para estudios clínicos, especialmente con la implementación combinada de varias modalidades de tratamiento efectivas. Este tipo de programas se ha implementado con éxito en varios países, como Suecia (SWEDHEART), Reino Unido (MINAP Registry), Alemania, Italia e Israel a escala regional, o en programas intermitentes en muchos otros países. La ESC también ha propuesto y desarrollado programas de indicadores de implantación a través del registro continuo de los SCA dentro del programa *Euro Heart Survey*. Los indicadores de implantación más útiles para la monitorización y la mejora de la atención estándar del IMSEST se encuentran en la tabla 14.

7. RESUMEN DE LA ESTRATEGIA DE MANEJO

En esta sección se resumen los pasos diagnósticos y terapéuticos que se han tratado en detalle en las secciones previas. El objetivo es subrayar los pasos más importantes para el manejo de los pacientes con SCAEST. En las decisiones para cada paciente individual se debe

Tabla 14

Indicadores de implantación en pacientes con SCAEST

Uso de AAS
Uso de ticagrelor/prasugrel/clopidogrel
Uso de fondaparinux/bivalirudina/HNF/enoxaparina
Uso de bloqueadores beta al alta en pacientes con disfunción del VI
Uso de estatinas
Uso de IECA o ARA-II en pacientes con disfunción sistólica del VI o insuficiencia cardíaca, hipertensión o DM
Uso de procedimientos invasivos en pacientes de riesgo intermedio o alto
Consejos y orientación para dejar de fumar
Inclusión en un programa de prevención secundaria/rehabilitación cardíaca
Desarrollo de programas regionales y/o nacionales para medir sistemáticamente los indicadores de implantación e informar posteriormente a los hospitales sobre los resultados

ARA-II: antagonistas del receptor de la angiotensina II; DM: diabetes mellitus; HNF: heparina no fraccionada; IECA: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina; SCAEST: síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST; VI: ventrículo izquierdo.

tener en cuenta la historia médica del paciente (edad, comorbilidades, etc.), la presentación clínica (isquemia miocárdica persistente, inestabilidad hemodinámica o eléctrica, etc.), los hallazgos de la evaluación inicial (ECG, troponina cardíaca), la planificación y la razón estimada de riesgo-beneficio de las terapias disponibles (tratamiento farmacológico, evaluación invasiva, revascularización).

Paso 1: evaluación inicial y proceso diagnóstico

El dolor torácico y otros síntomas atípicos llevan al paciente a buscar atención médica. Todos los pacientes con sospecha de SCAEST deben ingresar en el servicio de urgencias y los debe evaluar un médico cualificado. El intervalo entre el primer contacto médico y el ECG debe ser $\leq$ 10 min. Debe monitorizarse el ritmo cardíaco (tabla 7).

El proceso diagnóstico de los SCAEST y el manejo inicial están basados en los siguientes parámetros:

- Características, duración y persistencia del dolor torácico y exploración física orientada por los síntomas (presión arterial sistólica, frecuencia cardíaca, auscultación cardiopulmonar, clasificación Killip).
- Valoración de la probabilidad de EAC basándose en las características del dolor torácico, edad, sexo, factores de riesgo CV, EAC conocida y manifestaciones de aterosclerosis no cardíaca.
- ECG de 12 derivaciones (para detectar una desviación del segmento ST u otras anomalías que indiquen isquemia miocárdica o necrosis).

Según estos hallazgos, se puede asignar al paciente a uno de los cuatro procesos diagnósticos siguientes:

- IMCEST.
- SCAEST con isquemia persistente o inestabilidad hemodinámica.
- SCAEST sin isquemia persistente o inestabilidad hemodinámica.
- SCAEST improbable.

El tratamiento de los pacientes con IMCEST se trata en la guía respectiva¹. La asignación a la categoría «improbable» debe hacerse con precaución, particularmente de los pacientes con una condición especial, como edad avanzada o DM, y solo cuando haya otra explicación obvia. Las medidas terapéuticas iniciales incluyen la administración de nitratos (por vía sublingual o i.v.) si hay dolor torácico persistente, hipertensión o insuficiencia cardíaca. Debe aplicarse terapia con oxígeno en presencia de una saturación arterial de oxígeno < 90% o insuficiencia respiratoria. La morfina (i.v. o s.c.) o derivados opiáceos

alternativos se reservan para los pacientes con dolor torácico persistente e intenso. En pacientes con dolor torácico y ECG no concluyente, hay que considerar la realización inmediata de una ecocardiografía para excluir otro diagnóstico alternativo (combinada con angio-TC cuando proceda), como embolia pulmonar, pericarditis o disección aórtica y, al mismo tiempo, reforzar la sospecha de SCASEST (si se identifican anomalías focales de la movilidad de la pared). En caso de isquemia miocárdica en desarrollo o deterioro hemodinámico (la sospecha clínica debe confirmarse por el hallazgo ecocardiográfico de anomalías de la movilidad regional de la pared), se debe realizar al paciente una coronariografía de inmediato, independientemente de los hallazgos electrocardiográficos o biomarcadores, para prevenir arritmias ventriculares potencialmente mortales y limitar la necrosis miocárdica. El análisis sanguíneo al ingreso debe incluir la determinación de troponinas cardíacas T o I (preferiblemente de alta sensibilidad), creatinina sérica, hemoglobina, hematocrito, recuento plaquetario, glucosa sanguínea e INR en pacientes tratados con AVK. El resultado del análisis de troponina debe estar disponible en los primeros 60 min y la determinación deberá repetirse pasadas 1-3 h si se emplean troponinas de alta sensibilidad. Se debe valorar regularmente los signos vitales. En caso de ingreso hospitalario, las recomendaciones sobre el tipo de unidad se encuentran en la tabla 7. Se debe observar a los pacientes con sospecha de SCASEST en un servicio de urgencias interdisciplinario o en una unidad de dolor torácico hasta que se confirme o se descarte el diagnóstico de IM. Si se confirma el diagnóstico de SCASEST, se valorará el perfil lipídico en la fase inicial del ingreso. En caso de isquemia, se colocarán parches de desfibrilación hasta que tenga lugar la revascularización urgente. Se recomienda que el personal médico y paramédico a cargo de pacientes con sospecha de SCASEST tenga acceso al equipo de desfibrilación y estén entrenados en reanimación cardíaca avanzada.

Paso 2: validación del diagnóstico, evaluación del riesgo y monitorización del ritmo cardíaco

Una vez confirmado el diagnóstico de SCASEST por la evaluación clínica inicial, el ECG de 12 derivaciones y la primera determinación de troponina cardíaca, debe iniciarse el tratamiento antitrombótico (como se describe en el paso 3) y antianginoso (bloqueadores beta y nitratos). El manejo posterior del paciente depende de la respuesta al tratamiento antianginoso y de la evaluación del riesgo, como se cuantifica mediante la clasificación de riesgo GRACE 2.0 (<http://www.gracescore.org/WebSite/default.aspx?ReturnUrl=%2f>), además de los posteriores resultados de la determinación de troponina (tras 1-3 h si se emplea troponina de alta sensibilidad). La ecocardiografía es útil para identificar anomalías que indiquen isquemia miocárdica o necrosis (hipocinesia segmentaria o acinesia) y debe realizarse inmediatamente en pacientes con inestabilidad hemodinámica de origen probablemente cardíaco. Si se sospecha de disección aórtica o embolia pulmonar, la ecocardiografía, el dímero D y la angio-TC se implementarán de acuerdo con las respectivas guías de la ESC^{42,43}. Se considerará la monitorización del ritmo cardíaco hasta 24 h o ICP (lo que ocurra antes) en pacientes con IMSEST y riesgo bajo de arritmias cardíacas (ausencia de los siguientes criterios: inestabilidad hemodinámica, arritmias mayores, FEVI < 40%, reperfusión fallida, estenosis coronaria crítica adicional o complicaciones relacionadas con la ICP). Se considerará la monitorización del ritmo cardíaco durante > 24 h en pacientes con IMSEST y riesgo intermedio o alto de arritmias cardíacas (presencia de uno o más de los criterios antes expuestos).

Paso 3: tratamiento antitrombótico

La elección de tratamiento antitrombótico en el SCASEST se basa en la estrategia de manejo (conservador o invasivo) y en la modalidad de revascularización (ICP o CABG) que se hayan elegido. Para las dosis de fármacos antitrombóticos (tablas 8, 10 y 11) se tendrá en cuenta la

edad del paciente y la función renal. Está recomendada la administración de AAS y anticoagulación parenteral. Para pacientes asignados a tratamiento conservador que no tengan un riesgo hemorrágico alto, se recomienda la administración de ticagrelor (preferido al clopidogrel) cuando se haya establecido el diagnóstico de IMSEST. Para los pacientes asignados a manejo invasivo, no se ha estudiado adecuadamente el momento óptimo para administrar ticagrelor (preferido al clopidogrel), mientras que el prasugrel se recomienda solo después de la coronariografía y antes de la ICP.

Paso 4: estrategia invasiva

Está recomendado el acceso radial para la coronariografía y, cuando sea necesaria, la revascularización. Las estrategias para reducir el riesgo de complicaciones hemorrágicas relacionadas con la ICP se resumen en la tabla 12. El mejor momento para realizar la coronariografía (calculado desde el primer contacto médico) puede clasificarse en cuatro categorías basadas en el perfil de riesgo de cada paciente, como se muestra en la tabla 13 y la figura 6.

- *Estrategia invasiva inmediata (< 2 h).* Al igual que en el IMCEST, esta es la estrategia indicada para los pacientes con isquemia caracterizados por al menos un criterio de riesgo muy alto. Los centros sin programa de atención del IMCEST deben trasladar inmediatamente a estos pacientes.
- *Estrategia invasiva temprana (< 24 h).* La mayoría de los pacientes de esta categoría responden al tratamiento farmacológico inicial, pero tienen un riesgo aumentado y requieren angiografía precoz seguida de revascularización. Los pacientes de esta categoría tienen al menos un criterio de riesgo alto. Esto implica el traslado a tiempo de los pacientes ingresados en centros sin servicio de cardiología intervencionista.
- *Estrategia invasiva (< 72 h).* Este es el máximo periodo de espera para la coronariografía de pacientes sin síntomas recurrentes pero con al menos un criterio de riesgo intermedio. No es necesario el traslado urgente del paciente a un hospital con servicio de cardiología intervencionista, pero no se debe sobrepasar la ventana de 72 h.
- *Estrategia invasiva selectiva.* Los pacientes sin síntomas recurrentes ni signos de insuficiencia cardíaca, alteraciones electrocardiográficas en el ECG inicial o posteriores ni elevación de la troponina cardíaca (preferiblemente de alta sensibilidad) tienen un riesgo bajo de complicaciones CV posteriores. En este contexto, se recomienda realizar una prueba de estrés no invasiva (preferiblemente con imagen) para la isquemia inducible antes de tomar una decisión sobre la estrategia invasiva.

Paso 5: modalidades de revascularización

Debido a la falta de estudios específicos, las recomendaciones sobre la ICP y CABG para pacientes estabilizados con SCASEST son similares a las de los pacientes con EAC estable. Para pacientes con enfermedad de un vaso, la ICP con implante de *stents* en la lesión culpable es el tratamiento de primera elección. Para pacientes con enfermedad multivascular, se tomará una decisión individualizada en consulta con el equipo cardiológico para la indicación de ICP o CABG. Una estrategia secuencial, que consiste en el tratamiento de la lesión culpable con ICP seguida de CABG electiva si hay prueba de isquemia o reserva fraccional de flujo de lesiones no culpables, puede ser ventajosa para algunos pacientes seleccionados. Para los pacientes tratados con un antiagregante (AAS) sometidos a ICP, está recomendada la adición de un inhibidor de P2Y₁₂ (prasugrel o ticagrelor preferidos a clopidogrel). El tratamiento anticoagulante debe estar basado en el riesgo isquémico y hemorrágico, y no debe cambiarse durante la ICP. Para los pacientes pretratados con fondaparinux, se añadirá HNF antes de la ICP. Para pacientes no tratados con anticoagulantes, se puede considerar la administración de bivalirudina. Si una CABG

está programada y el paciente está en tratamiento con un inhibidor de P2Y₁₂, hay que interrumpir este tratamiento y aplazar la cirugía, siempre que el estado clínico y los hallazgos angiográficos lo permitan. En caso de que la coronariografía no muestre ninguna opción de revascularización, debido a la extensión de las lesiones o a un flujo distal pobre, se intentará resolver la angina mediante tratamiento médico intensivo.

Paso 6: alta hospitalaria y manejo después del alta

Aunque en los SCASEST la mayoría de los eventos adversos ocurren en la fase temprana, el riesgo de IM o muerte sigue siendo alto durante varios meses. Es necesario realizar una modificación intensiva de los factores de riesgo y cambios en el estilo de vida de todos los pacientes con diagnóstico de SCASEST. La inclusión de los pacientes en un programa de rehabilitación cardíaca tras el alta hospitalaria puede mejorar la adherencia al régimen de tratamiento y ayudar a modificar los factores de riesgo y se asocia a mejores resultados clínicos.

8. LAGUNAS EN LA EVIDENCIA

- No se ha establecido la utilidad de las pruebas genéticas para individualizar el tratamiento y mejorar los resultados.
- Mientras que las troponinas sensibles y ultrasensibles tienen más precisión diagnóstica que las determinaciones convencionales, se desconoce si las determinaciones de alta sensibilidad ofrecen mayores ventajas clínicas que las determinaciones sensibles y si existen diferencias clínicamente relevantes entre distintas pruebas de alta sensibilidad. El valor incremental de la copeptina sobre las pruebas de alta sensibilidad de troponinas cardíacas todavía no se ha establecido claramente.
- La utilidad del algoritmo de 1 h para confirmar o descartar el IM agudo en pacientes que se presentan en el servicio de urgencias con dolor torácico no se ha estudiado en ningún ECDA. Está por definir el mejor manejo de los pacientes asignados a la «zona de observación» de acuerdo con el algoritmo de 1 h.
- Se debe reevaluar el papel de la angio-TC como herramienta diagnóstica para descartar el IM agudo en el servicio de urgencias en el contexto de las determinaciones de troponina cardíaca de alta sensibilidad.
- Sería deseable desarrollar una única clasificación clínica de riesgo que permita evaluar el riesgo isquémico y el riesgo hemorrágico.
- Se debe estudiar el papel de los bloqueadores beta durante y después de un episodio de SCASEST en pacientes con función del VI normal o levemente disminuida.
- Es preciso definir el momento óptimo para la administración de ticagrelor a pacientes asignados a una estrategia invasiva.
- Son necesarios más datos para establecer la duración óptima del tratamiento antiagregante doble tras implante de *stents*.
- Es necesario acelerar el desarrollo de antídotos para normalizar la hemostasia en pacientes que sufren episodios de hemorragia mayor mientras están tratados con inhibidores de P2Y₁₂ o NACO.
- La seguridad, la eficacia y la duración óptima del tratamiento anti-coagulante oral combinado con tratamiento antiagregante en pacientes que necesitan anticoagulación oral crónica requieren más estudio.
- Mientras que en varios ECDA se ha comparado la CABG con ICP en poblaciones formadas fundamentalmente por pacientes con EAC estable y enfermedad multivascular, faltan estudios comparativos contemporáneos en el contexto de los SCASEST.
- El valor de la ICP guiada por reserva fraccional de flujo en los SCASEST requiere adecuado estudio.
- La incidencia de complicaciones CV tardías a pesar del tratamiento farmacológico óptimo que incluya inhibidores de P2Y₁₂ y estatinas exige reevaluar la fisiopatología de estos resultados adversos y estrategias preventivas innovadoras.

- Se están desarrollando estudios clínicos para investigar si la reducción profunda del cLDL o la terapia de modulación de la respuesta inmunitaria (inhibición de la PCSK-9, inhibición intensa de la CETP, metotrexato o anticuerpos monoclonales contra la interleucina 1B) añadidas al tratamiento con la dosis máxima tolerada de estatinas pueden mejorar el pronóstico a largo plazo.
- Es preciso determinar el umbral óptimo de hemoglobina/hematocrito que indique la necesidad de una transfusión sanguínea en pacientes con anemia y SCASEST.

9. MENSAJES SOBRE QUÉ SE DEBE HACER Y QUÉ NO SE DEBE HACER

Recomendaciones		Clase ^a	Nivel ^b
<i>Diagnóstico</i>			
1	De modo similar al protocolo de 0 h y 3 h, se recomienda seguir un protocolo rápido de confirmación o exclusión a las 0 h y 1 h si se dispone de troponina cardíaca de alta sensibilidad y un algoritmo validado. Las determinaciones adicionales a las 3-6 h están indicadas si las dos primeras determinaciones no son concluyentes y el estado clínico apunta a un SCA	I	B
2	Se recomienda la ecocardiografía para evaluar la función del VI regional y general y descartar o confirmar un diagnóstico diferencial	I	C
<i>Tratamiento antiagregante</i>			
3	Se recomienda administrar un inhibidor de P2Y ₁₂ además de AAS durante 12 meses, excepto si hay contraindicaciones como un riesgo excesivo de hemorragia	I	A
	Se recomienda la administración de ticagrelor (dosis de carga de 180 mg y 90 mg dos veces al día) si no hay contraindicaciones ^c , para todos los pacientes con riesgo isquémico moderado o alto (p. ej., troponinas cardíacas elevadas), independientemente de la estrategia inicial de tratamiento e incluidos los pacientes pretratados con clopidogrel (que se debe interrumpir cuando se inicie el tratamiento con ticagrelor)	I	B
	Se recomienda la administración de prasugrel (dosis de carga de 60 mg y 10 mg una vez al día) para pacientes que van a someterse a ICP si no hay contraindicaciones ^c	I	B
	Se recomienda la administración de clopidogrel (dosis de carga de 300-600 mg y 75 mg una vez al día) para pacientes no tratables con ticagrelor o prasugrel o que requieran anticoagulación oral	I	B
4	No se recomienda administrar prasugrel a pacientes cuya anatomía coronaria se desconoce	III	B
5	Se recomienda una estrategia invasiva inmediata (< 2 h) para pacientes con al menos uno de los siguientes criterios de riesgo muy alto: inestabilidad hemodinámica o <i>shock</i> cardiogénico; dolor torácico recurrente o persistente refractario a tratamiento médico; arritmias con riesgo vital o parada cardíaca; complicaciones mecánicas del IM; insuficiencia cardíaca aguda con angina refractaria o desviación del ST; cambios dinámicos recurrentes en la onda ST-T, especialmente con elevación intermitente del ST	I	C
6	Se recomienda una estrategia invasiva temprana (< 24 h) para pacientes con al menos uno de los siguientes criterios de riesgo alto: ascenso o descenso de troponina cardíaca compatible con IM; cambios dinámicos de las ondas ST o T (sintomáticas o silentes); puntuación GRACE > 140	I	A
7	Se recomienda una estrategia invasiva (< 72 h) para pacientes con al menos uno de los siguientes criterios de riesgo intermedio: DM, insuficiencia renal (TFGe < 60 ml/min/1,73 m ²), FEVI < 40% o insuficiencia cardíaca congestiva, angina precoz tras infarto, ICP reciente, CABG previa, puntuación GRACE > 109 y < 140, o síntomas recurrentes o isquemia documentada en pruebas no invasivas	I	A

Mensajes sobre qué se debe hacer y qué no se debe hacer (continuación)

Recomendaciones		Clase ^a	Nivel ^b
<i>Revascularización coronaria</i>			
8	En centros con experiencia en acceso radial, este es el acceso recomendado para coronariografía e ICP	I	A
9	Para pacientes con EAC multivaso, la estrategia de revascularización (ICP <i>ad-hoc</i> de la lesión culpable, ICP multivaso, CABG) debe estar basada en el estado clínico del paciente, las comorbilidades y en la extensión de la enfermedad (distribución, características angiográficas de la lesión, puntuación SYNTAX), de acuerdo con el protocolo establecido por el equipo cardiológico (<i>Heart Team</i>)	I	C
<i>Prevención cardiovascular secundaria</i>			
10	Se recomienda instaurar tan pronto como sea posible un tratamiento de alta intensidad con estatinas y mantenerlo a largo plazo, excepto cuando haya contraindicaciones	I	A

AAS: ácido acetilsalicílico; CABG: cirugía de revascularización coronaria; DM: diabetes mellitus; EAC: enfermedad arterial coronaria; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; GRACE: *Global Registry of Acute Coronary Events*; ICP: intervención coronaria percutánea; IM: infarto de miocardio; SCA: síndrome coronario agudo; SYNTAX: *Synergy between percutaneous coronary intervention with Taxus*; TFG: tasa de filtrado glomerular estimado; VI: ventricular izquierdo.

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

^cContraindicaciones para el ticagrelor: hemorragia intracraneal previa o hemorragia activa. Contraindicaciones para el prasugrel: hemorragia intracraneal previa, ictus isquémico/accidente isquémico transitorio previo o hemorragia activa; el prasugrel generalmente no se recomienda para pacientes de edad ≥ 75 años o con peso corporal < 60 kg.

10. ANEXO WEB

En este epígrafe se recoge el anexo *web*, cuyo original está disponible en: <http://www.escardio.org/Guidelines-&Education/Clinical-Practice-Guidelines/Acute-Coronary-Syndromes-ACS-in-patients-presenting-without-persistent-ST-segm>.

2.1. Definiciones, fisiopatología y epidemiología

2.1.3. Fisiopatología y epidemiología

Se considera que la rotura o la erosión de la placa con trombosis subyacente son el mecanismo desencadenante de los SCA. La inflamación tiene un papel importante en la rotura de la placa, pero los estímulos que inician el proceso infamatorio agudo siguen siendo inciertos^{14,15}. La activación y la agregación plaquetaria en la superficie trombogénica que queda expuesta tras la rotura de la placa es un evento precoz importante en la patogenia de los SCA^{15,16}. Las plaquetas activadas liberan en ese microentorno sustancias inflamatorias y mitogénicas que alteran las propiedades quimiotácticas, adhesivas y proteolíticas del endotelio¹⁶. El endotelio vascular sano libera prostaciclina y óxido nítrico, que inhiben la activación y la agregación plaquetarias. Es probable que, mientras el endotelio está intacto, los mecanismos de tromborresistencia endotelial limiten la extensión y la duración de la activación plaquetaria como respuesta al daño vascular¹⁶. Esta hipótesis explicaría por qué la rotura de la placa solo produce síntomas en un pequeño porcentaje de los casos, mientras que la mayoría se reparan de manera silente. La naturaleza episódica de la activación plaquetaria, apoyada por aumentos transitorios en la biosíntesis de tromboxano, es coherente con el concepto de aterosclerosis coronaria como proceso dinámico en el que ocurren episodios repetidos de formación y fragmentación de trombos en una placa rota¹⁶. Por último, el espasmo focal o difuso de arterias coronarias normales o ateroscleróticas, causado fundamentalmente por estímulos vasoconstrictores que actúan sobre células vasculares de músculo liso hiperreactivas, podría ser también una causa de SCA.

Mientras que la incidencia del IMCEST ha disminuido de manera apreciable en la última década, la tasa de IMSEST ha aumentado lige-

ramente¹⁷. En términos generales, los pacientes con IMSEST tienen menos mortalidad a corto plazo, comparados con los pacientes con IMCEST, aunque en el seguimiento a 1 y 2 años las tasas de mortalidad se hacen comparables, probablemente por diferencias en las características basales de los pacientes, como edad más avanzada y mayor prevalencia de comorbilidades en la población con IMSEST¹⁸⁻²⁰.

3.3. Herramientas diagnósticas

3.3.3. Algoritmos para confirmar o descartar el diagnóstico

Tabla 5

Características de los algoritmos de 0 h/3 h y 0 h/1 h

	Algoritmo de 0 h/3 h	Algoritmo de 0 h/1 h
Valor predictivo negativo para el IM agudo	98-100%	98-100%
Valor predictivo positivo para el IM agudo	Se desconoce, depende de la amplitud del cambio y de cada prueba específica	75-80%
Eficacia*	++	+++
Viabilidad	++ requiere la clasificación GRACE	+++
Limitaciones	En muchos pacientes no se puede cuantificar adecuadamente la aparición del dolor torácico	Los valores de corte son específicos para cada prueba y difieren del percentil 99
Validación en estudios aleatorizados grandes	+	+++
Ventajas adicionales	Se emplea actualmente en la práctica clínica	Decisiones más rápidas

IM: infarto de miocardio; GRACE: *Global Registry of Acute Coronary Events*.

* La eficacia se cuantifica por el porcentaje de pacientes consecutivos con dolor torácico en los que se descarta o se confirma el IM agudo (aproximadamente, el 60% para el algoritmo de 0 h/3 h y el 75% para el algoritmo de 0 h/1 h).

5.1. Tratamiento farmacológico de la isquemia

5.1.4. Otras clases de fármacos

El diltiazem y el verapamilo tienen una eficacia similar para el alivio de los síntomas y, en este sentido, parecen ser equivalentes a los bloqueadores beta^{121,122}. En la década de los años ochenta, un estudio que comparaba el tratamiento con nifedipino o metoprolol en la angina inestable se interrumpió prematuramente debido a un exceso de reinfaros en el brazo de nifedipino, mientras que los estudios que compararon verapamilo con placebo mostraron reducciones significativas de muerte súbita, infarto y mortalidad total, especialmente en pacientes con función del VI conservada^{123,124}. La ranolazina, un fármaco que previene la sobrecarga de calcio en la isquemia, no redujo la incidencia de MACE comparada con placebo en el estudio MERLIN, que incluyó a 3.279 pacientes con SCASEST, pero redujo la tasa de isquemia recurrente¹²⁵. Se puede considerar la administración de bloqueadores de los canales del calcio y ranolazina para pacientes a los que no se pueda revascularizar adecuadamente y que tengan isquemia residual a pesar del tratamiento con bloqueadores beta. Se puede emplear todos los tipos de bloqueadores de los canales del calcio en la angina vasospástica⁶³.

5.2. Inhibición plaquetaria

5.2.4. Monitorización del tratamiento con inhibidores de P2Y₁₂

En el estudio ADAPT-DES, un estudio grande sobre la función plaquetaria, cerca del 50% de las trombosis del *stent* a los 30 días de la ICP

se atribuyó a una alta reactividad plaquetaria¹⁶⁷. Aunque la reactividad plaquetaria en tratamiento se ha identificado como un predictor independiente de posteriores eventos isquémicos, el ajuste del tratamiento antiagregante basado en pruebas de la función plaquetaria no se asoció a mejores resultados tras la ICP¹⁶⁸⁻¹⁷⁰. El uso de pruebas de la función plaquetaria se está investigando para la indicación de tratamiento con inhibidores de P2Y₁₂ para pacientes ancianos con riesgo isquémico y hemorrágico (estudio NCT01538446). La variabilidad genética en la absorción y el metabolismo del clopidogrel es un factor clave de la alta variabilidad en la generación de su metabolito activo. El metabolismo oxidativo del profármaco, que se realiza por vía hepática en dos fases y es dependiente del CYP, parece tener especial importancia. En estudios farmacogenómicos se han identificado alelos variantes del CYP 2C19 con pérdida de función (específicamente el alelo 2C19*2) como los determinantes genéticos predominantes de la variabilidad del efecto antiagregante del clopidogrel. En portadores de esta variante se han observado menores concentraciones del metabolito activo, mayor reactividad plaquetaria y tasas más altas de complicaciones CV^{145,171-173}. Actualmente se dispone de pruebas genéticas rápidas y precisas que se pueden realizar a la cabecera del paciente para identificar estos alelos. Pero quedan preguntas pendientes sobre el papel de estas pruebas, como la selección de pacientes y si el tratamiento individualizado con base en el genotipo tiene un impacto positivo en los resultados clínicos y los costes¹⁷⁴. La Agencia Europea del Medicamento y la *Food and Drug Administration* han advertido sobre la disminución de la acción del clopidogrel cuando se combina con inhibidores de la bomba de protones, especialmente omeprazol y esomeprazol, que reducen la activación metabólica del clopidogrel. Estudios farmacodinámicos, pero no estudios de resultados clínicos, respaldan el uso de nuevos inhibidores de la bomba de protones, como pantoprazol en lugar de omeprazol, para evitar esta interacción negativa fármaco-fármaco¹⁷⁵. Por el momento no se puede recomendar las pruebas genéticas en la práctica clínica cotidiana debido a la falta de datos prospectivos. En conclusión, se puede considerar la realización de pruebas genéticas o de la función plaquetaria a pacientes seleccionados tratados con clopidogrel, como los pacientes con antecedentes de trombosis del *stent*, con sospecha de falta de adherencia y alta reactividad plaquetaria en tratamiento o riesgo hemorrágico alto en presencia de *stents* en segmentos coronarios críticos (como el tronco común izquierdo).

5.2.6. Duración del tratamiento antiagregante doble

Véase la tabla 9.

5.2.7. Inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa

5.2.7.1. Instauración del tratamiento antes o durante el procedimiento

El estudio ACUTY probó la administración selectiva durante la ICP frente a la administración sistemática antes de la ICP de cualquier inhibidor de la GPIIb/IIIa en 9.207 pacientes con SCASEST¹⁹⁸. La estrategia selectiva se asoció a una tasa significativamente más baja de hemorragia mayor no asociada a CABG a los 30 días (el 4,9 frente al 6,1%; RR = 0,80; IC95%, 0,67-0,95; p = 0,009), sin diferencias significativas en muerte, IM o revascularización no programada (el 7,9 frente al 7,1%; RR = 1,12; IC95%, 0,97-1,29; p = 0,13). El estudio EARLY-ACS aleatorizó a 9.492 pacientes programados para tratamiento invasivo a tratamiento precoz con eptifibatida o placebo con uso condicional de eptifibatida para la ICP tras la angiografía¹⁹⁹. El objetivo primario de valoración fue la combinación de muerte, IM, isquemia recurrente que requiere revascularización urgente y «rescate trombótico» (complicación trombótica durante la ICP que requiere el uso de material de rescate) a las 96 h. Entre los pacientes de ICP asignados al grupo de eptifibatida condicional, el 39% recibió tratamiento con un inhibidor de la GPIIb/IIIa durante el procedimiento. No se observó una reduc-

ción significativa del resultado primario entre los grupos de tratamiento con eptifibatida antes o durante la ICP (el 9,3 frente al 10,0%; OR = 0,92; IC95%, 0,80-1,06; p = 0,23). La incidencia de muerte o IM a los 30 días también fue similar (el 11,2% antes de la ICP frente al 12,3% durante la ICP; OR = 0,89; IC95%, 0,79-1,01; p = 0,08). La tasa de hemorragia mayor fue más alta en el grupo de eptifibatida antes de la ICP de acuerdo con distintas clasificaciones de hemorragia (p. ej., hemorragia TIMI mayor a las 120 h, el 2,6 frente al 1,8%; OR = 1,42; IC95%, 1,07-1,89; p = 0,015). Ante la falta de ventajas demostradas con el uso sistemático de inhibidores de la GPIIb/IIIa antes de la estrategia invasiva, parece razonable reservar su empleo para después de la angiografía. En pacientes de ICP tratados con prasugrel o ticagrelor, solo se debe emplear los inhibidores de la GPIIb/IIIa para situaciones de rescate de complicaciones trombóticas.

5.2.7.2. Tratamiento combinado con inhibidores de P2Y₁₂

La combinación de inhibidores de P2Y₁₂ y de la GPIIb/IIIa produce una mayor inhibición de la activación y la agregación plaquetarias^{200,201}. Hay pocos datos sobre los beneficios de añadir un inhibidor de la GPIIb/IIIa a la combinación de AAS y un inhibidor de P2Y₁₂ en el contexto de los SCASEST. El estudio ISAR-REACT 2 aleatorizó a 2.022 pacientes de alto riesgo con SCASEST pretratados con AAS y 600 mg de clopidogrel a tratamiento con abiximab o placebo durante la ICP²⁰². El criterio compuesto de muerte, IM o RVD urgente a los 30 días fue menos frecuente en el grupo de abiximab que en el de placebo (el 8,9 frente al 11,9%; RR = 0,75; IC95%, 0,58-0,97; p = 0,03). En el estudio EARLY-ACS, la asignación a eptifibatida antes del tratamiento invasivo comparada con eptifibatida durante la ICP entre pacientes pretratados con clopidogrel se asoció a una reducción de las muertes en los IM a los 30 días (el 10,1 frente al 11,8%; OR = 0,85; IC95%, 0,73-0,99), pero con un incremento de las hemorragias TIMI mayores intrahospitalarias (el 2,2 frente al 1,4%; OR = 1,54; IC95%, 1,07-2,24)²⁰⁰.

En los estudios TRITON y PLATO, se emplearon inhibidores de la GPIIb/IIIa en el 55 y el 27% de los pacientes respectivamente. Mientras que la eficacia relativa del prasugrel y el ticagrelor parece evidente entre pacientes tratados y no tratados con inhibidores de la GPIIb/IIIa, ningún estudio ha investigado el papel de estos inhibidores en pacientes tratados con dichos fármacos^{153,197}.

5.2.7.3. Tratamiento anticoagulante adyuvante

Varios estudios sobre SCASEST e ICP han mostrado que la HBPM, principalmente la enoxaparina, puede emplearse con seguridad combinada con inhibidores de la GPIIb/IIIa. En un análisis de subgrupos del estudio OASIS-5, se emplearon inhibidores de la GPIIb/IIIa combinados con AAS, clopidogrel y fondaparinux (en 1.308 pacientes) o enoxaparina (en 1.273 pacientes)²⁰³. En total, las complicaciones hemorrágicas fueron menos frecuentes en el grupo de fondaparinux que en el de enoxaparina. La bivalirudina y la HNF/HBPM mostraron un perfil equivalente de seguridad y eficacia cuando se combinaron con AAS, clopidogrel y un inhibidor de la GPIIb/IIIa en el estudio ACUTY²⁰⁴. La combinación de bivalirudina y un inhibidor de la GPIIb/IIIa tuvo una tasa similar de episodios isquémicos que la bivalirudina sola y una tasa más alta de hemorragias mayores, y no está recomendado su uso sistemático²⁰⁵.

5.2.8. Vorapaxar

El vorapaxar es un inhibidor selectivo, oral y activo de los receptores PAR-1 de la trombina plaquetaria. El estudio TRACER incluyó a 12.944 pacientes con SCASEST, aleatorizados a tratamiento con vorapaxar (dosis de carga de 40 mg y 2,5 mg/día) o con placebo. Al 97 y el 87% de los pacientes se les administró AAS y clopidogrel respectivamente. Después de un seguimiento medio de 502 días, el criterio pri-

Tabla 9

Características principales de los estudios clínicos sobre diversas duraciones del tratamiento antiagregante doble tras intervención coronaria percutánea (ICP)

Estudio (año)	N (% SCA)	Duración del TAPD (meses)	Momento de la aleatorización	Tipo de <i>stent</i>	Objetivo primario	Episodios hemorrágicos
RESET (2012) ¹⁸⁷	2.117 (55)	3 frente a 12	ICP	SLZ en el brazo asignado a TAPD durante 3 meses; SLS en el brazo asignado a TAPD durante 12 meses	Muerte CV, IM, TS, RVD, hemorragia mayor o menor: el 4,7% en el grupo de AAS frente al 4,7% en el grupo de TAPD (diferencia, 0; IC95%, -2,5 a 2,5; p = 0,84; no inferioridad, p < 0,001) (1 año tras el implante)	Hemorragia TIMI mayor: el 0,2% con AAS frente al 0,6% con TAPD (diferencia, -0,4%; IC95%, -0,9 a 0,2; p = 0,18)
OPTIMIZE (2013) ¹⁸⁸	3.119 (32)	3 frente a 12	ICP	E-ZES (100%)	Muerte, IM, ictus, hemorragia mayor: el 6% en el grupo de AAS frente al 5,8% en el grupo de TAPD (HR = 1,03; IC95%, 0,77-1,38; <i>log-rank test</i> , p = 0,84; no inferioridad, p = 0,002) (1 año tras el implante)	Hemorragia TIMI mayor: el 0,6% con AAS frente al 0,9% con TAPD (HR = 0,71; IC95%, 0,32-1,60; p = 0,41)
EXCELLENT (2012) ¹⁸⁹	1.443 (52)	6 frente a 12	ICP	Aleatorización 1:1 SLE (75%); SLS (25%)	Fracaso del vaso diana: el 4,8% en el grupo de AAS y el 4,3% en el grupo de TAPD (HR = 1,14; IC95%, 0,70-1,86; p = 0,60; diferencia de riesgo absoluto, 0,5% puntos; límite superior del IC95% de una cola, 2,4%; no inferioridad, p < 0,001) (1 año tras el implante)	Hemorragia TIMI mayor: el 0,3% con AAS frente al 0,6% con TAPD (HR = 0,50; IC95%, 0,09-2,73; p = 0,42)
PRODIGY (2012) ¹⁹⁰	1.970 (75)	6 frente a 24	1 mes después de la ICP	Aleatorización 1:1:1:1; SM (25%); SLZ-E (25%); SLP (25%); SLE (25%)	Muerte, IM, ictus: el 10% en el grupo de AAS frente al 10,1% en el grupo de TAPD (HR = 0,98; IC95%, 0,74-1,29; p = 0,91) (2 años tras el implante)	Hemorragia BARC tipo 5, 3 o 2: el 3,5% con AAS frente al 7,4% con TAPD (HR = 0,46; IC95%, 0,31-0,69; p < 0,001)
SECURITY (2014) ¹⁹¹	1.399 (38)	6 frente a 12	NC	SLZ-E (41%); SLE (20%); otros (33%)	Muerte cardíaca, IM, ictus, TS confirmada/probable o hemorragia BARC de tipo 3 o 5 a los 12 meses: el 4,5% en el grupo de AAS frente al 3,7% en el grupo de TAPD (diferencia de riesgo, 0,8%; IC95%, -2,4 a 1,7; p = 0,469; no inferioridad, p < 0,05) (1 año tras el implante)	Hemorragia BARC de tipo 3 o 5: el 0,6% con AAS frente al 1,1% con TAPD (diferencia de riesgo, -0,5%; IC95%, -1,4 a 0,4; p = 0,283)
ISAR-SAFE (2015) ¹⁹²	4.000 (40)	6 frente a 12	6 meses después de la ICP	SLP (2%); SLS (8%); SLE (48%); SLZ (15%); SLB (8%); SM (0,3%)	Muerte, IM, TS, ictus y hemorragia TIMI mayor a los 9 meses de la aleatorización: el 1,5% en el grupo de AAS frente al 1,6% en el grupo de TAPD (HR = 0,91; IC95%, 0,55-1,50; p = 0,70; no inferioridad, p < 0,001) (2 años tras el implante)	Hemorragia TIMI mayor: el 0,2% con AAS frente al 0,3% con TAPD (HR = 0,80; IC95%, 0,21-2,98; p = 0,74)
ITALIC/ITALIC + (2015) ¹⁹³	1.850 (23)	6 frente a 24	ICP	SLE (100%)	Muerte, IM, RVD urgente, ictus y hemorragia mayor: el 1,6% en el grupo de AAS frente al 1,5% en el grupo de TAPD (diferencia de riesgo, 0,11%; IC95%, -1,04 a 1,26; p = 0,85; no inferioridad, p = 0,0002) (2 años tras el implante)	Hemorragias menores: el 0,4% con TAPD frente al 0,5% con AAS (HR = 1,247; IC95%, 0,335-4,643; p = 0,74)
DES LATE (2014) ¹⁹⁴	5.045 (61)	12 frente a 24	12 meses después de la ICP	SLS (44%); SLP (20%); SLZ (19%); SLE (11%); otros (6%)	Muerte CV, IM o ictus: el 2,4% en el grupo de AAS frente al 2,6% en el grupo de TAPD (HR = 0,94; IC95%, 0,66-1,35; p = 0,75) (2 años tras el implante)	Hemorragia TIMI mayor: el 1,1% con AAS frente al 1,4% con TAPD (HR = 0,71; IC95%, 0,42 a -1,20; p = 0,20)
ARTIC-INTERRUPTION (2014) ¹⁹⁵	1.259 (30)	12 frente a 24	12 meses después de la ICP	SLF de primera generación (4,3%)	Muerte, IM, TS, ictus o revascularización urgente: el 4% en el grupo de TAPD comparado con el 4% en el grupo de AAS solo (HR = 1,17; IC95%, 0,68-2,03; p = 0,58) (2 años tras el implante)	Hemorragia mayor según la clasificación STEEPLE: el 1% con TAPD frente a < 0,5% con AAS (HR = 0,15; IC95%, 0,02-1,20; p = 0,07)
DAPT (2014) ¹⁸⁴	9.961 (43)	12 frente a 30	12 meses después de la ICP	SLP (26%); SLS (11%); SLE (47%); SLZ (12%)	Muerte, IM o ictus: el 4,3% con TAPD frente al 5,9% con AAS (HR = 0,71; IC95%, 0,59-0,85; p < 0,001) (33 meses tras el implante)	Hemorragia moderada o grave según la clasificación GUSTO: el 2,5% con TAPD frente al 1,6% con AAS (HR = 1,61; IC95%, 1,21-2,16; p = 0,001)

AAS: ácido acetilsalicílico; BARC: *Bleeding Academic Research Consortium*; CV: cardiovascular; GUSTO: *Global Utilization of Streptokinase and t-PA for Occluded Arteries*; HR: *hazard ratio*; IC95%: intervalo de confianza del 95%; ICP: intervención coronaria percutánea; IM: infarto de miocardio; NC: no comunicado; RVD: revascularización del vaso diana; SLB: *stent* liberador de biolimus; SLE: *stent* liberador de everolimus; SLP: *stent* liberador de paclitaxel; SLS: *stent* liberador de sirolimus; SLZ: *stent* liberador de zotarolimus; SLZ-E: *stent* liberador de zotarolimus modelo Endeavor; SM: *stent* metálico sin recubrimiento; STEEPLE: *Safety and Efficacy of Enoxaparin in PCI patients, an International Randomized Evaluation*; TAPD: tratamiento antiagregante plaquetario doble (oral); TIMI: *Thrombolysis in Myocardial Infarction*; TS: trombosis del *stent*.

mario compuesto de muerte CV, IM, ictus, isquemia recurrente y revascularización urgente no fue significativamente distinto entre los grupos (vorapaxar frente a placebo, el 18,5 y el 19,9%; HR = 0,92; IC95%, 0,85-1,01; p = 0,07), mientras que las complicaciones hemorrágicas graves fueron más frecuentes en el grupo de vorapaxar (el 7,2 frente al 5,2%; HR = 1,35; IC95%, 1,16-1,58; p < 0,001), con un marcado

incremento de las hemorragias intracraneales (HR = 3,39; IC95%, 1,78-6,45; p < 0,001)²⁰⁶. En el estudio TRA 2P-TIMI 50, que incluyó a 26.449 pacientes con antecedentes de IM, ictus o enfermedad vascular periférica, el tratamiento con vorapaxar se asoció con una reducción pequeña de muerte CV, IM e ictus a lo largo de 3 años (el 9,3 frente al 10,5%; HR = 0,87; IC95%, 0,80-0,94; p < 0,001)²⁰⁷. La administración de

vorapaxar se asoció además con un aumento de hemorragias intracraneales, y el incremento absoluto de las hemorragias TIMI clínicamente significativas (el 15,8 frente al 11,1%; HR = 1,46; IC95%, 1,36-1,57; $p < 0,001$) fue mayor que la reducción absoluta de eventos isquémicos. En el subgrupo de 17.779 pacientes con IM previo, las tasas del objetivo primario a los 3 años fueron del 8,1% en el grupo de vorapaxar y el 9,7% en el grupo de placebo (HR = 0,80; IC95%, 0,72-0,89; $p < 0,0001$). La incidencia de hemorragias TIMI clínicamente significativas fue del 15,1 y el 10,4% respectivamente (HR = 1,49; IC95%, 1,36-1,63; $p < 0,0001$). Aunque su uso ha sido aprobado por la *Food and Drug Administration* y la Agencia Europea del Medicamento para la reducción de complicaciones isquémicas en pacientes con antecedentes de IM, el beneficio del vorapaxar combinado con AAS y clopidogrel es moderado y se debe valorar cuidadosamente frente al riesgo de complicaciones hemorrágicas, incluidas las hemorragias intracraneales. Está contraindicado para pacientes con historia de enfermedad cerebrovascular.

5.5. Manejo de las complicaciones hemorrágicas agudas

5.5.1. Medidas generales de apoyo

Las recomendaciones sobre la reanimación de los pacientes en *shock* hemorrágico o con hemorragia activa han evolucionado con el paso del tiempo²⁵³. El manejo de las hemorragias activas se ha alejado del tratamiento tradicional que incluía la administración rápida de un bolo de fluidos, en un intento de normalizar la presión arterial, hacia la aceptación de una presión arterial más baja de lo normal (hipotensión deliberada). Las ventajas de esta nueva estrategia son la reducción de los episodios hemorrágicos, una hemostasia más rápida y una mejor conservación de la coagulación nativa²⁵³, y las desventajas incluyen un retraso en la perfusión de tejido isquémico y una prolongación del estado de *shock*. Sin embargo, quedan cuestiones sin resolver sobre la duración y la seguridad de la hipotensión deliberada y la relación riesgo/beneficio en pacientes de alto riesgo, especialmente en pacientes con afección cardíaca o vascular subyacente, que son más vulnerables al daño isquémico relacionado con la hipotensión²⁵³.

5.5.2. Complicaciones hemorrágicas en pacientes en tratamiento antiagregante

Dado que no existen antídotos para los inhibidores plaquetarios orales, las opciones de tratamiento para los pacientes con episodios activos de sangrado que están tratados con antiagregantes son escasas. Aunque en este contexto la transfusión de plaquetas para mejorar la función plaquetaria se ha empleado ampliamente, la eficacia de esta estrategia se ha evaluado en un escaso número de estudios^{254,255}, ninguno llevado a cabo en pacientes con EAC. Mientras que la inhibición de la agregación plaquetaria con AAS puede restaurarse después de la transfusión de 2-5 unidades de plaquetas, resulta más complicado restaurar la función plaquetaria dependiente de ADP²⁵⁶. Para los pacientes tratados con prasugrel o clopidogrel, la transfusión de plaquetas puede ser efectiva para restaurar la función plaquetaria 4-6 h después de la última toma²⁵⁷. En pacientes tratados con ticagrelor, la eliminación del fármaco y que las plaquetas transfundidas restauren la competencia hemostática puede requerir ≥ 24 h.

5.5.3. Complicaciones hemorrágicas en pacientes en tratamiento con antagonistas de la vitamina K

El efecto antitrombótico de los AVK requiere una reducción de la protrombina (factor II), que tiene una vida media relativamente larga (aproximadamente 60-72 h), comparada con las 6-24 h de otros factores dependientes de la vitamina K. El tratamiento con warfarina requiere aproximadamente 2,5 días para que una INR 6,0-10,0 dismi-

nuya a 4,0²⁵⁸. Mientras que el acenocumarol tiene una vida media corta y el tiempo requerido para una disminución efectiva de la INR puede ser < 1 día en la mayoría de los pacientes, la vida media de la fenprocumona, más larga que la de warfarina, resulta en una disminución mucho más lenta de la INR^{259,260}. Por último, la vida media de la fluindiona es similar a la de la warfarina y, por lo tanto, cabe esperar una disminución similar de los valores de la INR. El riesgo de episodios hemorrágicos aumenta significativamente cuando la INR es $> 4,5$. Cuatro ECDA compararon la vitamina K1 con placebo en pacientes con INR 4,5-10 y ausencia de hemorragia activa²⁶⁰⁻²⁶³. Aunque los pacientes tratados con vitamina K1 revirtieron más rápidamente los valores elevados de INR, no se observaron beneficios evidentes en los resultados clínicos, incluidas las hemorragias mayores y las tromboembolias. Si no hay hemorragia activa, se puede considerar la administración de vitamina K1 a pacientes con INR > 10 , ya que el riesgo hemorrágico puede ser considerable. En caso de hemorragia mayor o potencialmente mortal en pacientes tratados con AVK, se debe considerar la administración de vitamina K1 y un agente de reversión rápida (concentrado de complejo de protrombina, plasma fresco congelado o factor VII recombinante activado). El plasma fresco congelado sigue siendo el factor de coagulación más empleado para la reversión urgente de la anticoagulación producida por cumarina²⁶⁴. Sin embargo, los concentrados de complejo de protrombina no activados posiblemente sean más efectivos para corregir el INR, no requieren pruebas cruzadas (*crossmatch*), no contienen virus activos, no tienen riesgo de sobrecarga de volumen y la infusión se puede realizar en 15-30 min²⁶⁵. Además, en general, los concentrados de complejo de protrombina se asocian con menos riesgo trombótico que el factor VII recombinante activado, que solo debe emplearse en caso de que los primeros no estén disponibles²⁶⁵. La vitamina K1 debe añadirse al agente de conversión rápida en infusión lenta de 5-10 mg por vía i.v., ya que su acción es más rápida que por vía oral²⁶⁵. Para minimizar el riesgo de reacciones anafilactoides, se debe mezclar la vitamina K1 con un mínimo de 50 ml de fluido i.v. y administrarla durante un mínimo de 20 min mediante bomba de infusión.

5.5.4. Complicaciones hemorrágicas en pacientes en tratamiento con anticoagulantes orales no antagonistas de la vitamina K

No existen antídotos específicos para los NACO ni pruebas cuantitativas rápidas (de aplicación sistemática) para determinar sus propiedades anticoagulantes. Tras la interrupción del tratamiento con NACO, cabe esperar una mejoría de la hemostasia en 12-24 h. Para los pacientes con función renal disminuida, puede ser necesario un periodo de eliminación más largo, especialmente después de la administración de dabigatrán. En pacientes con hemorragia activa grave asociada a dabigatrán y especialmente en pacientes con la función renal disminuida, se debe mantener una diuresis adecuada y valorar la indicación de diálisis, aunque en este contexto la diálisis puede resultar compleja y no hay suficiente experiencia²⁶⁶. La hemorragia o el sangrado intracerebral que afecta a algún órgano crítico, como los ojos, requiere que se intente neutralizar inmediatamente el efecto anticoagulante de los NACO administrando concentrados de complejo de protrombina o complejo de protrombina activado (con la adición de factor VII)²⁶⁷. Según estudios con concentrados de complejo de protrombina en modelos preclínicos y en voluntarios sanos, se ha propuesto una dosis inicial de 25 UI/kg, con repetición de la dosis si está clínicamente indicado. Se puede considerar la administración de concentrados de complejo de protrombina activados (50 UI/kg, hasta un máximo de 200 UI/kg/día) si están disponibles. Aunque la información del producto en algunos NACO menciona el uso de plasma fresco congelado para controlar la hemorragia, parece poco probable que este tratamiento pueda contrarrestar los efectos del fármaco²⁶⁵. Por lo tanto, solo se debe administrar plasma en caso de hemorragia mayor o potencialmente mortal con coagulopatía dilucional asociada. La vitamina K1 y la protamina no tienen ningún papel en el manejo de

las hemorragias asociadas a NACO. Se ha propuesto un factor Xa recombinante reconstruido como antídoto para los inhibidores del factor Xa, y otros compuestos se encuentran en la primera fase de desarrollo²⁶⁸.

5.5.5. Complicaciones hemorrágicas no relacionadas con el acceso vascular

Las complicaciones hemorrágicas no relacionadas con el acceso vascular en pacientes con SCA sometidos a ICP representan aproximadamente el 40-60% de todas las hemorragias²⁶⁹⁻²⁷². Un análisis conjunto de los estudios *Randomized Evaluation of PCI Linking Angiomax to Reduced Clinical Events 2* (REPLACE-2), ACUTY y HORIZONS-AMI, que incluyó a 17.393 pacientes de ICP, mostró que la HR de mortalidad a 1 año de las complicaciones hemorrágicas no relacionadas con el acceso vascular fue 2 veces superior al de las complicaciones hemorrágicas del acceso vascular (HR = 3,94; IC95%, 3,07-5,15; $p < 0,001$, frente a HR = 1,82; IC95%, 1,17-2,83; $p = 0,008$)^{269,270}. Según los datos del estudio PLATO, la localización más común de las hemorragias mayores no relacionadas con el acceso vascular, en orden decreciente de frecuencia, son el tracto gastrointestinal, la nariz, el tracto urinario, el tejido subcutáneo y la región intracraneal, que en conjunto representan las tres cuartas partes de todas las complicaciones hemorrágicas de este tipo²⁷². En términos generales, las complicaciones hemorrágicas no relacionadas con el acceso vascular se asocian de forma clara y significativa con la mortalidad por todas las causas o con el criterio compuesto de muerte o IM, y con mayor riesgo de mortalidad comparado con las complicaciones hemorrágicas del acceso vascular.

5.5.6. Complicaciones hemorrágicas relacionadas con las intervenciones coronarias percutáneas

Dependiendo de la complejidad de la población tratada y de la definición empleada para clasificar las hemorragias, la incidencia de las complicaciones hemorrágicas periprocedimiento oscila entre el 1,3 y el 12,4%^{148,164,202,221,223,273}. Entre las diferentes definiciones empleadas para clasificar la gravedad de las complicaciones hemorrágicas, la clasificación BARC ofrece una combinación equilibrada de parámetros clínicos y de laboratorio, además de un sistema jerárquico detallado para la cuantificación de la gravedad de los episodios hemorrágicos que se correlaciona fuertemente con el riesgo de muerte^{274,275}. Un análisis conjunto de siete ECDA que incluyó un total de 14.180 pacientes (con EAC estable o SCASEST) mostró que las hemorragias periprocedimiento se asociaron con un incremento de 5 veces de la mortalidad a los 30 días^{276,277}. La hemorragia fue el predictor más fuerte de la mortalidad temprana, mientras que el aumento de riesgo de mortalidad tardía se asoció fundamentalmente con los factores de riesgo CV de los pacientes que sufrieron una complicación hemorrágica²⁷⁶. A diferencia del IM periprocedimiento, las complicaciones hemorrágicas periprocedimiento aumentan el riesgo de muerte y de complicaciones isquémicas incluso 3 años después de la ICP en pacientes con IMSEST^{273,276}.

Estos hallazgos, junto a la identificación de una serie de predictores independientes no modificables de las complicaciones hemorrágicas periprocedimiento, como sexo femenino, edad avanzada, insuficiencia renal e historia de hemorragia, indican que las hemorragias mayores periprocedimiento pueden ser un marcador de los pacientes con mayor riesgo de muerte, más que un factor desencadenante de complicaciones adversas^{273,278,279}. Las complicaciones hemorrágicas del acceso vascular representan aproximadamente el 40-60% de las hemorragias periprocedimiento^{269,280,281}. En un análisis conjunto a nivel de paciente de siete ECDA, la mortalidad a 1 año de los pacientes con complicaciones hemorrágicas en la zona de acceso vascular fue significativamente más alta que la de los pacientes sin estas complicaciones (el 4,5 y el 2,5% respectivamente; OR = 2,03; IC95%, 1,49-

2,77)²⁸¹. Las modificaciones del régimen antitrombótico periprocedimiento han sido eficaces para la reducción de las hemorragias periprocedimiento^{223,282}. El acceso radial para la coronariografía y la ICP se ha demostrado superior al acceso femoral en pacientes con SCA. En este sentido, el estudio a gran escala MATRIX mostró una reducción significativa de las hemorragias mayores, y también de la mortalidad por todas las causas, en pacientes asignados al grupo de acceso radial, comparados con los pacientes de acceso femoral (véase la sección 5.6.5.2)²⁵¹. En el estudio aleatorizado ISAR-CLOSURE, que incluyó a 4.524 pacientes sometidos a cateterismo diagnóstico, la incidencia de complicaciones de la zona de acceso (incluidas las hemorrágicas) fue del 6,9% tras el uso de dispositivos de cierre vascular y del 7,9% tras la compresión manual. Excepto por una reducción del tiempo necesario para la hemostasia, no se observaron beneficios asociados al uso de dispositivos de cierre vascular²⁸³, y en el contexto de los SCA con tratamiento antitrombótico intensivo, el uso de estos dispositivos tampoco se asoció a una reducción de las complicaciones hemorrágicas²⁸⁰. Por lo tanto, no se puede recomendar el uso sistemático de dispositivos de cierre vascular con el objetivo de reducir complicaciones hemorrágicas periprocedimiento. Las estrategias para reducir el riesgo de complicaciones hemorrágicas relacionadas con la ICP se resumen en la tabla 12 (sección 5.4.1 del texto principal).

5.5.7. Complicaciones hemorrágicas relacionadas con la cirugía de revascularización coronaria

Las tasas publicadas de hemorragia durante la CABG en pacientes con SCASEST se sitúan entre el 64 y el 80%, dependiendo de la definición empleada y del tiempo transcurrido desde la interrupción del TAPD hasta la cirugía^{284,285}. Las complicaciones hemorrágicas y las transfusiones sanguíneas durante CABG se han asociado con un aumento de la morbilidad^{286,287}.

Se ha identificado una serie de factores de riesgo de complicaciones hemorrágicas relacionadas con la CABG, como tratamiento antitrombótico, anemia preoperatoria, sexo femenino, edad, tamaño corporal pequeño, disfunción renal o hepática, procedimientos urgentes o emergentes, repetición de la cirugía y disfunción plaquetaria hereditaria o adquirida^{288,289}. El mejor momento para la interrupción del TAPD en pacientes con SCASEST que van a someterse a CABG se trata con más detalle en las secciones 5.6.6.1. y 5.6.6.2. Las hemorragias graves relacionadas con la CABG en pacientes con TAPD requieren la administración de concentrados plaquetarios. Debido al riesgo de trombosis del injerto, el factor VIIa recombinante solo se debe emplear como tratamiento de rescate en pacientes con hemorragia incontrolada a los que ya se ha tratado otras causas corregibles (como hipotermia y déficit de factores de coagulación o de fibrinógeno, etc.)²⁹⁰. Se han propuesto varias estrategias para minimizar el riesgo hemorrágico en pacientes de CABG, como la cirugía sin circulación extracorpórea, la administración de antifibrinolíticos, la hemoconcentración, minicircuitos de derivación cardiopulmonar y recuperadores celulares (*cell-savers*), pero pocas han sido probadas en el contexto de los SCASEST. En un ECDA a gran escala ($n = 4.752$ pacientes, de los que el 39% pasó a cirugía urgente por SCA), la CABG sin CEC se asoció a una tasa reducida de transfusión de productos sanguíneos y reoperación por complicaciones hemorrágicas, comparada con la cirugía con CEC, pero con un aumento del riesgo de repetición temprana de la revascularización y sin diferencias en mortalidad²⁹¹.

5.5.8. Transfusión

La transfusión de glóbulos rojos se emplea en aproximadamente el 10% de los pacientes que se presentan con SCA²⁹². En un estudio retrospectivo de 2.258.711 consultas de pacientes del registro CathPCI (todos pacientes de ICP) la tasa total de transfusiones fue del 2,14%²⁹³. Es más probable que reciban transfusiones sanguíneas las mujeres,

los ancianos, además de los pacientes con anemia basal, DM, disfunción renal avanzada, historia de IM o de insuficiencia cardíaca y EAC multivaso²⁹²⁻²⁹⁴. Independientemente de las complicaciones hemorrágicas, la necesidad de transfusión sanguínea se asocia con un aumento de 4 veces de la mortalidad temprana y de 3 veces de la muerte o el IM en pacientes con SCA²⁹²⁻²⁹⁴. El aumento de la reactividad plaquetaria podría ser causa del exceso de episodios isquémicos²⁹⁵.

El valor de corte del nadir de hemoglobina que indicaría la necesidad de una transfusión no está estandarizado y varía entre hospitales^{293,296-298}. En la mayoría de los estudios que investigaron distintos protocolos de transfusión, una estrategia liberal de transfusión se definió como cualquier transfusión de glóbulos rojos cuando la concentración de hemoglobina fuera < 9,0 g/dl, mientras que en la estrategia restrictiva la concentración de hemoglobina era < 7,0 g/dl²⁹⁶⁻²⁹⁹. Un metanálisis de diez estudios que incluyeron un total de 203.665 pacientes (nueve estudios observacionales y un ECDA con 45 pacientes) con SCA (IMCEST o SCA-IMSEST) mostró que la transfusión sanguínea o la estrategia liberal de transfusión se asociaron a un aumento de la mortalidad por todas las causas (el 18,2 frente al 10,2%; RR = 2,91; IC95%, 2,46-3,44; $p < 0,001$), comparado con la ausencia de transfusión o con la estrategia restrictiva²⁹⁸. Sin embargo, parece que la transfusión o la estrategia liberal de transfusión se asocian a un riesgo significativamente más alto de mortalidad a los 30 días solo cuando el hematocrito nadir es > 25%^{293,298}. Las observaciones de la iniciativa CRUSADE, que incluyó a 44.242 pacientes con SCASEST, mostraron que, entre los pacientes con hematocrito $\leq 24\%$, las transfusiones se asociaron con una tendencia a reducción de la mortalidad intrahospitalaria, comparadas con la ausencia de transfusión (el 11,8 frente al 15,0%; ORa = 0,68; IC95%, 0,45-1,02). En pacientes con hematocrito entre el 25 y el 30%, las transfusiones tuvieron un efecto neutral, y en pacientes con hematocrito > 30% se observó un aumento significativo de la mortalidad³⁰⁰. En un metanálisis de 31 ECDA (en su mayoría con enmascaramiento), que incluyeron un total de 9.813 pacientes (solo una pequeña minoría con SCASEST), no se encontraron diferencias significativas en el criterio clínico primario entre la estrategia liberal y la estrategia restrictiva de transfusión sanguínea³⁰¹.

El ECDA más reciente incluyó a 2.007 pacientes, en su mayoría estables, sometidos a cirugía cardíaca³⁰². En este estudio no se observó una diferencia significativa entre una estrategia liberal y una estrategia restrictiva de transfusión sanguínea en el criterio primario de morbilidad a los 90 días, pero el criterio secundario de mortalidad total aumentó significativamente en el grupo de estrategia restrictiva. Debido a la inconsistencia de los resultados obtenidos y la falta de ECDA con suficiente poder estadístico en el contexto de los SCASEST, para los pacientes anémicos se puede considerar una estrategia restrictiva de transfusión. No se ha investigado el efecto de fármacos que estimulan la eritropoyesis en pacientes con SCA y anemia. Sin embargo, la evidencia disponible sobre estos compuestos en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva indica claramente que no tienen efectos beneficiosos en las tasas de mortalidad y pueden ser perjudiciales debido a un mayor riesgo de tromboembolias e hipertensión²⁹⁷.

5.6. Coronariografía invasiva y revascularización

5.6.4. Tratamiento conservador

5.6.4.2. Pacientes con coronariografía normal

El síndrome de *tako-tsubo* (deformación apical) es una miocardiopatía relacionada con el estrés, de etiología indeterminada y caracterizada por dolor torácico, enzimas cardíacas elevadas, coronariografía normal y disfunción del VI aguda y transitoria (frecuentemente apical) que semeja un IM. Aunque normalmente las alteraciones de la movilidad de la pared no se corresponden con un territorio de perfu-

sión coronaria, se debe excluir la etiología coronaria mediante coronariografía. Aunque se ha publicado una incidencia del 2% en pacientes con SCA, la incidencia real podría estar subestimada^{338,339}. En mujeres posmenopáusicas ingresadas por sospecha de SCA, se ha comunicado una incidencia del 5,9%³⁴⁰. Las tres cuartas partes de los pacientes con síndrome de *tako-tsubo* presentan mayores concentraciones de catecolaminas, y se cree que una disfunción vascular que desencadena un espasmo microvascular podría ser el mecanismo subyacente³⁴¹. No hay consenso sobre los criterios diagnósticos y terapéuticos³⁴².

En casos raros, la tromboembolia coronaria está implicada en los SCASEST con angiografía coronaria normal o casi normal. En muchas ocasiones la diferenciación angiográfica de la aterotrombosis coronaria es difícil, si no imposible. Entre las enfermedades subyacentes, se hallan afecciones sistémicas que llevan a trombosis arterial y cardioembolia (especialmente las asociadas con fibrilación auricular o *flutter* auricular) o a embolia sistémica relacionada con foramen oval permeable.

El espasmo coronario es una causa de dolor torácico no precipitado por esfuerzo físico o estrés emocional que suele pasar inadvertida. El espasmo coronario oclusivo focal lleva a la elevación transitoria del ST en el ECG, mientras que el vasospasmo subtotal difuso y también el espasmo microvascular se asocian a depresión del ST y angina en reposo³⁴³. Los espasmos pueden ocurrir en zonas de estenosis focal mínima o extensa. Los pacientes suelen ser más jóvenes y, frecuentemente, fumadores intensos. Los síntomas suelen ser graves e ir acompañados de síncope o elevación de troponina. Los episodios de espasmo tienden a aparecer por la noche. El espasmo puede ser espontáneo o provocado por acetilcolina, una prueba de frío o hiperventilación. Los antagonistas del calcio, solos o en combinación con nitratos, se han demostrado efectivos para la prevención del espasmo coronario¹²⁷. Esta afección se trata extensamente en la Guía de la ESC 2013 sobre el manejo de la EAC estable⁶³.

La enfermedad microvascular coronaria es un síndrome caracterizado por síntomas típicos de angina precipitados por el ejercicio, depresión del ST en la prueba de estrés compatible con isquemia subendocárdica y arterias coronarias no obstruidas en la angiografía. La angina en reposo, con o sin elevación de troponina, puede aparecer debido a un espasmo de la microvasculatura extenso o prolongado³⁴⁴. El dolor torácico puede aumentar en frecuencia o intensidad con el tiempo o puede ocurrir en reposo con signos típicos de angina inestable. Aunque se desconoce la fisiopatología subyacente, se suele asociar a disfunción de la vasodilatación arterial dependiente del endotelio, disminución de la producción de óxido nítrico y aumento de la sensibilidad a la estimulación simpática. Hay cada vez más evidencia de que los pacientes que sufren angina microvascular tienen una respuesta al dolor aumentada. El tratamiento fundamental consiste en tranquilizar al paciente y aliviar los síntomas, para lo cual los nitratos, los bloqueadores beta y los antagonistas del calcio se han demostrado efectivos. Esta enfermedad se trata extensamente en la Guía de la ESC 2013 sobre el manejo de la EAC estable⁶³.

5.6.6. Cirugía de revascularización coronaria

5.6.6.1. Planificación de la cirugía y de la interrupción del tratamiento antitrombótico

La revascularización miocárdica precoz para el IM agudo se asocia a una reducción de la necrosis y el edema miocárdicos y del fenómeno de no reflujo. Debido al inevitable retraso de la cirugía de revascularización y los efectos adversos de la derivación cardiopulmonar y la parada cardiopléjica, la ICP es el procedimiento de elección para los pacientes con SCASEST que requieren revascularización miocárdica inmediata (por presencia de isquemia, inestabilidad hemodinámica, edema pulmonar o arritmias ventriculares recurrentes). En este contexto, la CABG emergente solo se realiza a pacientes en los que la ICP

ha sido fallida o no es viable. Debido a la falta de datos de estudios aleatorizados, el mejor momento para la CABG no emergente en pacientes estabilizados con SCASEST se debe determinar de forma individual. El riesgo de eventos isquémicos mientras se espera la cirugía, relacionados posiblemente con un tratamiento antiagregante subóptimo, se debe sopesar con el riesgo de complicaciones hemorrágicas perioperatorias asociadas a los inhibidores plaquetarios y los efectos perjudiciales de la derivación cardiopulmonar y la parada cardiopléjica en el miocardio isquémico. A los pacientes con riesgo alto de episodios isquémicos recurrentes (con anatomía coronaria crítica o isquemia recurrente) se los debe operar tan pronto como sea posible, sin esperar a la recuperación completa de la función plaquetaria tras la interrupción del TAPD. Para el resto de los pacientes, la CABG parece ser más beneficiosa cuando la cirugía se realiza después de unos días de estabilización médica e interrupción del TAPD.

Una revisión de los datos de altas hospitalarias de California comparó la CABG temprana (< 3 días; n = 4.676) frente a la CABG aplazada ($\geq$ 3 días; n = 4.800) en pacientes que habían sufrido un IM³⁶². La CABG temprana tuvo una tasa de mortalidad más alta que la CABG aplazada (mortalidad sin ajustar, el 5,6 frente al 3,8%; ORa por tendencia = 1,40; IC95%, 1,12-1,74; p < 0,001), con la tasa de mortalidad más alta en los pacientes operados el mismo día del IM (8,2%). Sin embargo, no hubo diferenciación entre los pacientes con IMCEST o IMSEST, y los pacientes de alto riesgo recibieron tratamiento más rápidamente. En cambio, un estudio retrospectivo de pacientes con SCASEST (n = 1.454) sometidos a CABG no encontró ninguna relación importante entre la mortalidad a los 30 días y el tiempo transcurrido hasta la cirugía³⁶³, pero se excluyó del análisis a los pacientes operados durante los primeros 2 días tras el ingreso. La planificación de la cirugía en el contexto de los SCASEST también se evaluó en el estudio ACTION Registry-GWTG³⁶⁴. Se incluyó a los pacientes en un grupo de cirugía temprana ($\leq$ 48 h del ingreso; n = 825) o a cirugía más tardía (> 48 h; n = 1.822) tras el ingreso por IMSEST. A pesar del perfil de riesgo más alto de los pacientes operados más tardíamente, no se identificaron diferencias significativas entre los dos grupos en cuanto a la mortalidad intrahospitalaria (cirugía temprana frente a cirugía tardía, el 3,6 frente al 3,8%; p = 0,56) o el criterio compuesto de muerte, IM, insuficiencia cardíaca congestiva o *shock* cardiogénico (el 12,6 frente al 12,4%; p = 0,42).

En pacientes sin signos de isquemia en desarrollo o recurrente, la CABG se debe aplazar durante 5 días tras la interrupción del tratamiento con ticagrelor o clopidogrel y durante 7 días con prasugrel (véase la sección 5.6.6.1). El tratamiento con AAS se debe mantener durante la cirugía, excepto para pacientes con un riesgo hemorrágico especialmente alto (p. ej., en caso de repetición de la CABG o procedimientos combinados complejos) o que rechazan la transfusión sanguínea; para estos puede ser aconsejable interrumpir la administración de AAS 3-5 días antes de la cirugía. Los pacientes con SCASEST que están estables pero tienen un riesgo aumentado de episodios isquémicos en ausencia de TAPD (p. ej., tras el implante reciente de SLF) pueden recibir tratamiento puente con inhibidores de la GPIIb/IIIa de molécula pequeña (eptifibatida o tirofiban) tras la interrupción de los inhibidores de P2Y₁₂, aunque esta estrategia se ha estudiado fundamentalmente para la prevención de la trombosis del *stent* relacionada con la cirugía no cardíaca¹⁸¹. También se puede administrar cangrelor como tratamiento puente alternativo. La administración de AAS (75-100 mg/día) se debe reanudar a las 6 h de la cirugía en todos los pacientes; en caso de intolerancia a AAS, se puede emplear clopidogrel (dosis de carga de 300 mg seguida de 75 mg/día)¹⁸². En pacientes con implante reciente de SLF, se debe reanudar la administración de inhibidores de P2Y₁₂ tan pronto como lo permita el sangrado posoperatorio.

En resumen, en los pacientes con SCASEST e isquemia o inestabilidad hemodinámica y una indicación de CABG, se debe realizar cirugía de emergencia independientemente del tratamiento antiagregante, mientras que la cirugía de urgencia (normalmente a las 24 h) se debe

reservar para pacientes estables con anatomía coronaria crítica o perfil de alto riesgo. Para los demás pacientes estables que requieren CABG, se debe planificar la cirugía tras un periodo adecuado de interrupción del TAPD.

5.6.6.3. Aspectos técnicos y resultados

En todos los pacientes con SCASEST es necesaria la evaluación del estado de anticoagulación, que incluya la hora y la dosis de los fármacos antitrombóticos administrados más recientemente. La estrategia de manejo perioperatorio de los pacientes estabilizados con SCASEST es similar a la de los pacientes sometidos a CABG por enfermedad coronaria estable. La CABG de emergencia en pacientes con SCASEST puede requerir algunos cambios en el manejo quirúrgico debido a un aumento de riesgo de isquemia miocárdica y complicaciones hemorrágicas. Más concretamente, los pacientes deben ser monitorizados estrechamente durante la inducción de la anestesia por el riesgo de inestabilidad hemodinámica. Los pacientes con inestabilidad hemodinámica pueden requerir la instauración de circulación extracorpórea (CEC) antes de proceder a la obtención de conductos quirúrgicos. En estos pacientes se debe revascularizar el miocardio afectado por la lesión culpable lo antes posible. La cirugía con corazón latente, con o sin CEC, se asocia a una reperusión más rápida de la lesión culpable y puede ser la opción preferible para pacientes de alto riesgo³⁷³. En presencia de inestabilidad hemodinámica, no se aconsejan largos procedimientos de obtención de conductos quirúrgicos (p. ej., injertos arteriales bilaterales internos). Del mismo modo, para pacientes que requieren vasopresores, no se recomienda el uso de injertos de arteria radial por el riesgo de espasmo perioperatorio. La CABG sin CEC puede minimizar el riesgo de sangrado excesivo porque requiere menos heparina, pero la inestabilidad hemodinámica podría excluir esta opción. Entre otras opciones para reducir el riesgo de complicaciones hemorrágicas, están el uso de minicircuitos de derivación pulmonar para limitar la hemodilución, las técnicas de ahorro de sangre y la transfusión de plaquetas.

La CABG sin circulación extracorpórea puede realizarse en pacientes con SCASEST hemodinámicamente estables, aunque los beneficios para esta población no están bien definidos. Un subestudio del estudio ACUTY comparó los resultados de pacientes con SCA y riesgo moderado-alto tratados con CABG convencional (n = 1.154) o con cirugía sin circulación extracorpórea (n = 221)³⁷⁴. Los pacientes del grupo de CABG sin CEC tuvieron una tasa de complicaciones hemorrágicas e IM perioperatorio más baja, pero una tasa de reintervención coronaria temprana más alta. Al año de seguimiento, se observó una tasa similar de morbilidad, con la excepción de una tasa de IMSEST más baja en el grupo de CABG sin CEC. Un metanálisis de ocho estudios (uno de ellos con distribución aleatoria) que comparó la CABG sin CEC (n = 817) con la cirugía convencional (n = 2.184) no demostró un beneficio claro para la CABG sin CEC en pacientes con SCASEST³⁷⁵. La CABG sin CEC se asoció con mayor tasa de revascularización incompleta y no se observaron diferencias en la mortalidad a corto o medio plazo entre los grupos.

En pacientes con isquemia persistente a pesar del tratamiento médico óptimo y pacientes con complicaciones mecánicas del IM (comunicación interventricular o regurgitación mitral por rotura de músculo papilar), se puede implantar un balón de contrapulsación intraaórtico antes de la cirugía. También se puede considerar el implante durante o después de la cirugía en pacientes que requieren soporte inotrópico intensivo. Se debe valorar de forma individualizada el manejo de los pacientes a los que no se puede desconectar adecuadamente de la derivación cardiopulmonar. El uso de oxigenador extracorpóreo de membrana permite evaluar el estado neurológico de los pacientes que requirieron resucitación cardiopulmonar, y además permite determinar si es necesario y adecuado implantar un dispositivo de asistencia del VI o el trasplante cardíaco.

Es difícil estimar con precisión las tasas de morbimortalidad peri-procedimiento, ya que en la mayoría de las series quirúrgicas de pacientes con SCA no se diferencia el SCASEST del IMCEST. Un estudio multicéntrico retrospectivo comunicó una tasa de mortalidad perioperatoria del 3,2% en 6.260 pacientes (no se comunicó el porcentaje de SCASEST) sometidos a CABG urgente o emergente³⁷⁶. En una comparación por *propensity match* de un estudio monocéntrico en pacientes sometidos a CABG urgente por SCASEST frente a CABG electiva por EAC estable (n = 342 en cada grupo), los pacientes con SCASEST tuvieron un riesgo de mortalidad intrahospitalaria más alto (mortalidad ajustada, el 2,6 frente al 0,3%; p = 0,026)³⁶¹.

5.7. Particularidades de sexo

Comparadas con los varones, las mujeres que se presentan con SCASEST tienen un 30% menos probabilidades de ser referidas a pruebas cardíacas y cateterismo³⁹¹⁻³⁹³. Existen varios factores que podrían explicar esta observación. En primer lugar, las mujeres con SCASEST suelen ser de más edad y tienen más frecuentemente entidades asociadas, como obesidad, ERC, enfermedad cerebrovascular y DM^{23,392,394,395}. En segundo lugar, suelen presentar disnea, fatiga o malestar de mandíbula o cuello, pero menos frecuentemente dolor torácico típico^{23,24,393}. Además, los médicos tienen la percepción de que el riesgo de las mujeres es menor³⁹⁶. Por otra parte, en el contexto de los SCASEST, en las mujeres es menos probable la elevación de troponina cardíaca y el ECG no es concluyente con más frecuencia que en los varones³⁹⁷⁻⁴⁰⁰. Estos factores pueden llevar a que las mujeres con sospecha de SCASEST sean referidas preferentemente a hospitales sin servicio de cardiología intervencionista, con el consiguiente retraso en el diagnóstico y el tratamiento⁴⁰¹.

No hay evidencia convincente de que existan diferencias entre los sexos en lo que se refiere a la seguridad y la eficacia de los tratamientos antitrombóticos disponibles en la actualidad. Además, las mujeres obtienen de la estrategia invasiva temprana el mismo beneficio que los varones^{323,395}. Comparadas con los varones, las mujeres con SCASEST (particularmente las menores de 60 años) tienen el doble de riesgo de muerte intrahospitalaria; esta diferencia se atenúa gradualmente hasta llegar a resultados sin ajustar a 1 año prácticamente idénticos para ambos sexos^{324,402-404}. Estos resultados se confirmaron en el análisis de un registro de 46.455 pacientes consecutivos con SCASEST (el 32% mujeres) en el que no se observaron diferencias en la mortalidad a 1 año entre mujeres y varones en el análisis sin ajustar y ajustado por *propensity score* y medicación al alta³⁹⁵. Además, el estudio MATRIX mostró una ventaja similar del acceso radial, comparado con el acceso femoral, para mujeres y varones²⁵¹. Parece que las mujeres tienen menos riesgo de reestenosis que los varones tras implante de SM o SLF⁴⁰⁵. Los datos de diferentes registros sobre SCA, como el CRUSADE y el *Get With the Guidelines* (GWTG) en Estados Unidos y el MINAP en Reino Unido, indican que el riesgo temprano de las mujeres se relaciona con el uso menos frecuente de la atención médica basada en la evidencia^{403,406,407}. Por lo tanto, se debe promover estrategias para implementar las recomendaciones basadas en la evidencia en mujeres con SCASEST y tomar conciencia de que los riesgos cardiovasculares son equiparables para ambos sexos.

5.8. Poblaciones y condiciones especiales

5.8.1. Pacientes ancianos y frágiles

Los pacientes ancianos constituyen un segmento creciente de la población con SCASEST. Aunque se ha aplicado normalmente una edad de corte de 65 años para definir a este grupo de población, se han propuesto edades más avanzadas de corte como los 75 años o incluso 80^{408,409}. Aunque en los registros europeos sobre SCASEST el porcentaje de pacientes mayores de 75 años era del 27-34%^{408,410}, estos pacientes están infrarrepresentados en los ECDA (el 13% en el estudio

TRITON-TIMI 38 y el 15% en el estudio PLATO)^{148,153}. Además, debido a los sesgos en la selección, los pacientes ancianos incluidos en los ECDA pueden no ser representativos de la población tratada en la práctica clínica cotidiana⁴⁰⁹. A menudo, la presentación clínica de los SCASEST en los pacientes ancianos es atípica, comparado con pacientes más jóvenes. En la presentación atípica de un SCASEST, el síntoma principal es la disnea, mientras que el síncope, el malestar y la confusión son menos frecuentes⁴¹¹. En el ECG, la desviación del segmento ST es menos frecuente en pacientes ancianos que en pacientes más jóvenes⁴¹⁰. La determinación de troponina cardíaca de alta sensibilidad es una herramienta excelente para el diagnóstico temprano del IM en los pacientes ancianos. Sin embargo, la especificidad de la prueba es menor que en pacientes más jóvenes y la elevación de troponina se puede asociar más a menudo a otras enfermedades distintas del SCA⁴¹². La edad es uno de los más importantes predictores de mortalidad intrahospitalaria y a los 6 meses en pacientes con SCASEST^{410,413}. En el contexto de la revascularización mediante ICP o CABG, las complicaciones relacionadas con el procedimiento, como IM, insuficiencia cardíaca, ictus, insuficiencia renal y sangrado, son más frecuentes en los ancianos^{410,414}.

Los pacientes ancianos tienen menos probabilidades de recibir un tratamiento basado en la evidencia y de ser referidos a una estrategia invasiva que los pacientes más jóvenes. En el registro GRACE, la coronariografía se realizó en el 67% de pacientes menores de 70 años, comparado con el 33% de los pacientes mayores de 80 años⁴¹⁵. En el registro australiano de SCA, la angiografía diagnóstica se realizó en el 70% de los pacientes menores de 75 años, frente al 49% de los mayores de 75⁴¹⁶. En la iniciativa CRUSADE, la revascularización coronaria tuvo lugar en el 40,1% de los pacientes de 75-89 años, frente al 12,6% de los de 90 o más⁴¹⁴. En la *Euroheart Survey* sobre SCA (n = 10.253), la tasa de ICP durante el ingreso inicial disminuyó progresivamente del 71% de los varones menores de 55 años al 61% de los de 75-84 años⁴¹⁰. A pesar de la tasa más baja de revascularización en los ancianos, sus beneficios parecen mantenerse a edades avanzadas, como indica un análisis de subgrupos del estudio TACTICS-TIMI 18⁴¹⁷. En este mismo sentido, un análisis ajustado por *propensity score* del registro alemán sobre SCA indica que, entre los pacientes de edad ≥ 75 años, la estrategia invasiva redujo las tasas de mortalidad intrahospitalaria (el 6,0 frente al 12,5%; ORa = 0,55; IC95%, 0,35-0,86; p < 0,001) e IM no mortal (el 9,6 frente al 17,3%; ORa = 0,51; IC95%, 0,35-0,75; p < 0,001), además de la tasa de mortalidad a 1 año (OR = 0,56; IC95%, 0,38-0,81)⁴⁰⁸. Los datos disponibles sobre el impacto de una estrategia invasiva temprana en los ancianos derivan fundamentalmente de análisis de subgrupos de registros o ECDA. El estudio *Italian Elderly ACS* incluyó a 313 pacientes de edad ≥ 75 años hospitalizados por SCA, aleatorizados a una estrategia invasiva temprana con coronariografía y opción de revascularización en las primeras 72 h o una estrategia inicialmente conservadora (angiografía solo para isquemia recurrente)⁴¹⁸. El criterio primario compuesto de muerte, IM, ictus, rehospitalización por causas CV o hemorragia grave a 1 año no fue significativamente diferente entre el grupo de estrategia invasiva y el de estrategia conservadora (el 27,9 frente al 34,6%; HR = 0,87; IC95%, 0,49-1,56), aunque de una forma u otra estos resultados no pueden excluir una diferencia clínicamente importante.

Una de las razones de que los ancianos reciban una medicación subóptima de los tratamientos basados en la evidencia es que estos pacientes suelen tener contraindicaciones a numerosos fármacos. Así, en un análisis de pacientes nonagenarios con SCASEST, el 10-15% tenía contraindicaciones para AAS, bloqueadores beta y estatinas, cifra que ascendía al 20% con los IECA⁴¹⁴. No obstante, los datos de registros indican que incluso en los pacientes muy ancianos la adherencia a los tratamientos recomendados en las primeras 24 h tras el ingreso por SCASEST reduce la mortalidad intrahospitalaria (adherencia frente a falta de adherencia, el 11,1 frente al 18,9% para pacientes mayores de 90 años y el 6,0 frente al 14,7% para pacientes de 75-89 años; p < 0,001)⁴¹⁴. Este beneficio se observó a pesar del aumento de riesgo

de efectos secundarios relacionados con el tratamiento farmacológico, y especialmente al aumento de riesgo de complicaciones hemorrágicas asociadas al tratamiento antitrombótico en los ancianos^{414,419}. Hay que destacar que la elección del fármaco y la dosis de antitrombóticos se debe adaptar con especial atención a la función renal, además de tener en cuenta las contraindicaciones específicas. Las decisiones sobre el manejo del paciente anciano individual deben estar basadas en la evaluación del riesgo isquémico y hemorrágico, la esperanza de vida estimada, las comorbilidades, la calidad de vida, los propios deseos y preferencias del paciente y la valoración del riesgo-beneficio de la revascularización⁴⁰⁹. Aparte de la edad biológica, en la evaluación de los pacientes con SCASEST se debe considerar otros aspectos, como el deterioro cognitivo y funcional, la dependencia física y la fragilidad, de modo similar a las recomendaciones propuestas para los candidatos a implante de válvula aórtica⁴²⁰. La fragilidad se ha identificado como un potente predictor independiente de la mortalidad intrahospitalaria y a los 30 días en los pacientes ancianos con SCASEST⁴²¹.

5.8.2. Diabetes mellitus

Mientras que el 20-30% de los pacientes europeos con SCASEST tiene DM conocida, un porcentaje similar puede tener DM no diagnosticada o una alteración de la tolerancia a la glucosa⁴²²⁻⁴²⁵. En el contexto de los SCASEST, los pacientes diabéticos tienen más edad, más incidencia de enfermedad CV preexistente, hipertensión e insuficiencia renal, además de presentar síntomas atípicos con más frecuencia^{411,426}. Durante la hospitalización, los pacientes diabéticos son más propensos a sufrir complicaciones relacionadas con el SCA, como insuficiencia cardíaca, ictus, reinfarto, insuficiencia renal y hemorragia^{106,426}. Un análisis conjunto de 15.459 pacientes con SCASEST mostró que la DM se asoció de manera independiente con un aumento de riesgo de muerte a los 30 días (el 2,1 frente al 1,1%; OR = 1,78; IC95%, 1,24-2,56; $p < 0,001$) y la mortalidad a 1 año (el 7,2 frente al 3,1%; HRa = 1,65; IC95%, 1,30-2,10; $p < 0,001$)⁴²⁷. Comparados con los no diabéticos, los diabéticos tienen menor respuesta plaquetaria a las dosis convencionales del tratamiento con clopidogrel y AAS y resultados menos favorables después de la ICP y la CABG^{428,429}.

En el contexto de los SCA, tanto los pacientes con DM no diagnosticada como los que tienen intolerancia a la glucosa recientemente detectada tienen mayor riesgo de muerte a los 30 días que los pacientes no diabéticos^{422,430}. Existen controversias sobre la intensidad del control glucémico que sería recomendable para los pacientes diabéticos con SCASEST, ya que se reconoce cada vez más que la hipoglucemia tiene un impacto negativo en los resultados CV⁴³¹. Por ello, la guía de la ESC y la Asociación Europea para el Estudio de la Diabetes de 2013 recomienda que se debe considerar el tratamiento hipoglucemiante para pacientes con SCASEST e hiperglucemia significativa (glucemia > 10 mmol/l [> 180 -200 mg/dl]) y que los objetivos de glucosa se adapten a las posibles comorbilidades para evitar la hipoglucemia grave (< 5 mmol/l [< 90 mg/dl])⁴³²⁻⁴³⁴. Como norma general, cuanto más avanzada sea la enfermedad CV, más avanzada la edad del paciente, más larga la duración de la DM y mayor la presencia de comorbilidades, menos riguroso debe ser el control de la glucosa en la fase aguda y en el seguimiento.

Para los pacientes diabéticos con enfermedad multivascular que se presentan con SCASEST no se ha establecido la modalidad óptima de revascularización porque ningún ECDA ha comparado distintas estrategias en este contexto. La evidencia disponible deriva de estudios comparativos de ICP y CABG en pacientes con EAC multivascular y síntomas estables^{379,435,436}. La elección de la modalidad de revascularización para el paciente diabético individual se debe basar en varios parámetros, como la presentación clínica (isquemia persistente, inestabilidad hemodinámica o eléctrica), el tipo y la complejidad de la enfermedad coronaria, la accesibilidad de las lesiones coronarias para ICP, la viabilidad de los segmentos distales para CABG, la carga isquémica, la fun-

ción del VI y las comorbilidades. Por último, en el proceso de toma de decisiones se debe integrar alguna clasificación clínica para evaluar la complejidad de la lesión coronaria (como la clasificación SYNTAX) y estimar la mortalidad quirúrgica (p. ej., con la clasificación EuroSCORE II o la de la Sociedad de Cirujanos Torácicos [STS])⁴³⁷. Todos los pacientes con DM y enfermedad multivascular compleja deben ser valorados por el *Heart Team*³⁸⁰. En general, el umbral para CABG debe ser más bajo en los pacientes diabéticos que en los no diabéticos, y en pacientes con EAC multivascular y bajo riesgo quirúrgico, es preferible la opción de CABG en lugar de ICP, especialmente cuando haya enfermedad compleja^{379,435,436}. Para pacientes diabéticos con isquemia o inestabilidad hemodinámica, está indicada la coronariografía inmediata, tras lo cual el equipo cardiológico discutirá caso a caso la mejor opción de revascularización, teniendo en cuenta el riesgo de la cirugía cardíaca en presencia de isquemia. Los SLF han reducido drásticamente la necesidad de repetir la revascularización en pacientes diabéticos y están recomendados como primera opción^{240,241}.

En cuanto al tratamiento antitrombótico, el régimen de tratamiento es similar para los pacientes diabéticos y no diabéticos. En los estudios TRITON-TIMI 38 y PLATO se demostró que los nuevos inhibidores de P2Y₁₂ prasugrel y ticagrelor son superiores al clopidogrel en pacientes diabéticos con SCA^{438,439}. Los inhibidores de la GPIIb/IIIa se asociaron con una reducción de la mortalidad en pacientes diabéticos con SCASEST en la era anterior al uso del clopidogrel, pero se debe estudiar aún su papel en el contexto del tratamiento antiagregante doble⁴⁴⁰. La prevención de la nefropatía inducida por contraste es especialmente importante en los pacientes diabéticos sometidos a ICP (véase la sección 5.8.3). No hay datos suficientes para apoyar la práctica ampliamente utilizada de interrupción de la metformina 24-48 h antes de la angiografía o ICP, ya que el riesgo de acidosis láctica es insignificante. Se debe monitorizar estrechamente la función renal tras la ICP en todos los pacientes tratados con metformina. En caso de deterioro de la función renal de los pacientes tratados con metformina sometidos a coronariografía o ICP, se debe interrumpir el tratamiento durante 48 h o hasta que se recupere la función renal inicial.

5.8.3. Enfermedad renal crónica

Está recomendado evaluar la función renal de todos los pacientes con SCASEST mediante la tasa de filtrado glomerular estimado (TFGe), con especial atención en los ancianos, las mujeres y los pacientes con peso corporal bajo. En el contexto de los SCASEST, los pacientes con ERC tienen peor pronóstico que los pacientes con función renal normal; sin embargo, en ellos se emplean con menos frecuencia tratamientos basados en la evidencia, especialmente en lo que se refiere al tratamiento antitrombótico y la estrategia invasiva temprana^{446,447}. El diagnóstico de SCASEST en pacientes con ERC puede ser más difícil, ya que suelen presentar leves elevaciones de troponina cardíaca y cambios en el ECG asociados a alteraciones de los electrolitos o cardiopatía hipertensiva. Por lo tanto, se debe diferenciar los cambios nuevos en el ECG de alteraciones preexistentes y se debe evaluar los cambios absolutos de troponina cardíaca (aumento o descenso) para diferenciar el IM de otras cardiopatías asociadas con el daño crónico de cardiomiocitos.

En la mayoría de los casos, la elevación de troponina cardíaca no se debe atribuir en principio a un aclaramiento disminuido y considerarla inofensiva, ya que algunas entidades cardíacas, como la enfermedad coronaria crónica o la cardiopatía hipertensiva, son las principales causas de la elevación de troponina cardíaca en este contexto⁴¹. Solo en pacientes con disfunción renal grave (TFGe < 30 ml/min/1,73 m²) se puede atribuir la elevación de troponina cardíaca únicamente a un aclaramiento renal disminuido. La determinación de troponina de alta sensibilidad tiene una precisión diagnóstica alta y, por lo tanto, utilidad clínica en pacientes con disfunción renal. En los pacientes con disfunción renal y concentraciones basales de troponina

nina altas ($\geq$ percentil 99), el IM agudo será el diagnóstico más común (en un 45-80%, dependiendo de la prueba empleada)⁵⁹.

El impacto de una estrategia invasiva temprana o del tratamiento antitrombótico en pacientes con SCASEST e insuficiencia renal no se ha estudiado prospectivamente. El registro SWEDEHEART examinó la utilización y el impacto de una estrategia invasiva en los primeros 14 días tras el ingreso en 23.262 pacientes con IMSEST, y observó que a mayor alteración de la función renal, menor era el porcentaje de pacientes sometidos a estrategia invasiva: TFG ≥ 90 ml/min/1,73 m², el 62%; 60-89 ml/min/1,73 m², el 55%; 30-59 ml/min/1,73 m², el 36%; 15-29 ml/min/1,73 m², el 14%, y < 15 ml/min/1,73 m² o diálisis, el 15% ($p < 0,001$)⁴⁴⁸. Se empleó un modelo de regresión de Cox con ajuste por *propensity score* para la probabilidad de tratamiento invasivo y medicación al alta para evaluar la asociación entre la revascularización temprana y la mortalidad a 1 año en las diferentes fases de disfunción renal. Tras el ajuste, la mortalidad total a 1 año fue el 36% más baja con la estrategia invasiva (HR = 0,64; IC95%, 0,56-0,73; $p < 0,001$); sin embargo, el beneficio disminuyó a la vez que aumentó el grado de disfunción renal, sin observarse un impacto en la mortalidad de los pacientes con TFG < 15 ml/min/1,73 m² o en diálisis (HR = 1,61; IC95%, 0,84-3,09; $p = 0,15$). Para pacientes que van a someterse a coronariografía, está recomendada la hidratación con salino isotónico (12 h antes y 24 h después del procedimiento), además de minimizar la carga total de contraste (< 4 ml de contraste/kg de peso corporal y $< 3,7$ veces el valor de la TFG en mililitros)³⁸⁰.

Se debe prestar especial atención a la elección de los fármacos y dosis de antitrombóticos para pacientes con ERC. Mientras que la mayoría de los anticoagulantes requieren un ajuste de las dosis en presencia de insuficiencia renal, esto no es necesario en el caso de los antiagregantes orales⁴⁴⁹. Los datos sobre la seguridad y la eficacia del uso de inhibidores de P2Y₁₂ en pacientes con ERC de fase 5 (TFG < 15 ml/min/1,73 m²) son insuficientes. Por lo tanto, en este contexto se debe reservar los inhibidores de P2Y₁₂ para pacientes seleccionados con indicaciones de alto riesgo (prevención de trombosis del *stent*), prestando especial atención al riesgo hemorrágico. En este contexto hay más datos sobre seguridad con el uso de clopidogrel que con ticagrelor o prasugrel.

Existen numerosos fármacos antitrombóticos para uso parenteral, como eptifibatida, tirofiban, bivalirudina, enoxaparina y fondaparinux, que requieren distintos grados de ajuste de las dosis dependiendo de la función renal (tablas 8, 10 y 11 del texto principal y la sección 5.8.3.1). No es necesario el ajuste de dosis de abiciximab. Sin embargo, debido a que el riesgo potencial de complicaciones hemorrágicas aumenta en los pacientes con ERC de fase 4 (TFG 15-29 ml/min/1,73 m²), se debe evaluar detenidamente la relación riesgo/beneficio antes del uso de abiciximab en los pacientes con ERC. Asimismo, se considerará la reducción de las dosis de NACO en estos pacientes.

5.8.3.1. Ajuste de la dosis del tratamiento antitrombótico

En pacientes con ERC de fase 3 o 4 (TFG 15-59 ml/min/1,73 m²), el aclaramiento de eptifibatida se reduce en un 50% y la concentración plasmática estable es dos veces mayor. Por ello, la dosis de mantenimiento de eptifibatida se debe reducir de 2,0 a 1,0 mg/kg/min en pacientes con TFG < 50 ml/min/1,73 m²; la eptifibatida está contraindicada para pacientes con insuficiencia renal grave. Para los pacientes con ERC de fase 4 (TFG 15-29 ml/min/1,73 m²), la tasa de infusión de tirofiban se debe reducir de 0,1 a 0,05 mg/kg/min. La HNF no requiere ajuste de dosis en pacientes con ERC de fase 4 o 5 (TFG < 29 ml/min/1,73 m²). En cambio, debido a que la enoxaparina se elimina fundamentalmente por vía renal, se recomienda aumentar el intervalo de administración de la dosis de mantenimiento (1,0 mg/kg) de 12 a 24 h en pacientes con ERC de fase 4 (TFG 15-29 ml/min/1,73 m²). En el caso de fondaparinux, no es necesario ajustar la dosis para los pacientes con ERC de fase 2 o 3 (TFG 30-89 ml/min/1,73 m²), pero se debe evitar su empleo en pacientes con TFG < 20 ml/min/1,73 m². Puede

ser necesario reducir la dosis de infusión de bivalirudina a los pacientes con ERC avanzada. En caso de ERC de fase 4 o 5, se debe considerar una reducción de 1,75 a 1,0 o 0,25 mg/kg/h respectivamente. La anticoagulación a largo plazo con warfarina requiere una dosificación cuidadosa y una monitorización más frecuente de la INR en pacientes con ERC⁴⁵⁰.

En cuanto al tratamiento con NACO, se aconseja evaluar la función renal antes de la administración de dabigatrán y monitorizar regularmente la función renal de los pacientes mayores de 75 años o con TFG < 50 ml/min/1,73 m². Dado que el dabigatrán se elimina fundamentalmente por vía renal, lo que puede dar lugar a acumulación y mayor riesgo de complicaciones hemorrágicas, teóricamente los pacientes con ERC podrían beneficiarse de dosis más bajas. Se debe evitar el uso concomitante de dabigatrán e inhibidores de la GPIIb/IIIa en pacientes con ERC de fase 4⁴⁵¹. Es preciso reducir la dosis de rivaroxabán de 20 a 15 mg/día en los pacientes con TFG < 50 ml/min/1,73 m², mientras que su uso no está recomendado para pacientes con ERC de fase 5⁴⁵². Con respecto al apixabán, los pacientes con insuficiencia renal grave (TFG 15-29 ml/min/1,73 m²) o con dos o más de los siguientes criterios: creatinina sérica ≥ 133 mmol/l (1,5 mg/dl), edad ≥ 80 años o peso corporal ≤ 60 kg, deben recibir dosis de apixabán reducidas (2,5 mg dos veces al día). A los pacientes con ERC de fase 5 o en diálisis no se les debe administrar apixabán.

5.8.4. Disfunción ventricular izquierda e insuficiencia cardiaca

La insuficiencia cardiaca es una de las complicaciones más frecuentes y mortales de los SCASEST, especialmente en pacientes ancianos, aunque su incidencia puede estar disminuyendo^{84,467}. Tanto la disminución de la FEVI como la insuficiencia cardiaca clínica son predictores independientes de la mortalidad y otras complicaciones cardíacas mayores graves en los SCASEST. Dado que la EAC es la causa más frecuente de insuficiencia cardiaca con FEVI disminuida y que las hospitalizaciones por insuficiencia cardiaca están aumentando, se espera también un aumento del número de pacientes con disfunción del VI/insuficiencia cardiaca preexistente que se presentan con SCASEST⁴⁶⁸. En el contexto de los SCASEST, la insuficiencia cardiaca en la presentación o durante la hospitalización se asocian a peor pronóstico⁸⁴. El diagnóstico de SCASEST puede ser difícil en pacientes con insuficiencia cardiaca, ya que una descompensación cardiaca aguda puede causar dolor torácico y elevación de troponina cardiaca incluso en ausencia de EAC obstructiva. Además, el ECG en los pacientes con insuficiencia cardiaca puede no ser interpretable (bloqueo completo de rama o ritmo de marcapasos), por lo que en algunas ocasiones es necesaria la coronariografía para establecer el diagnóstico de SCASEST. La estrategia de revascularización debe estar basada en la anatomía coronaria, la función del VI, las comorbilidades y la estimación del riesgo quirúrgico, según el consenso del equipo cardiológico y las recomendaciones de las guías actuales³⁸⁰. Se debe realizar una ecocardiografía antes del cateterismo cardiaco para obtener información sobre la FEVI, alteraciones de la movilidad de la pared, valvulopatía asociada y llenado ventricular. En pacientes con FEVI disminuida, cualquier tipo de revascularización tiene más riesgo; este riesgo también aumenta por la frecuente asociación con disfunción renal. Sin embargo, no se debe excluir a estos pacientes de una evaluación invasiva. En ausencia de isquemia o inestabilidad hemodinámica que requieran angiografía urgente, el mejor momento para realizar la evaluación invasiva se debe valorar caso a caso.

Con respecto al tratamiento farmacológico de la insuficiencia cardiaca aguda, se remite al lector a la guía específica⁴⁶⁹. El estudio IABP-Shock II, realizado en pacientes con IM agudo y *shock* cardiogénico, revascularizados o programados para revascularización pero sin complicaciones mecánicas o de más de 12 h de duración, mostró que el uso de balón de contrapulsación intraaórtico no redujo la mortalidad a los 30 días o a los 12 meses, comparado con el tratamiento estándar. Sin embargo, se puede considerar el uso de balón de contrapulsación

intraaórtico en pacientes con complicaciones mecánicas del infarto de miocardio⁴⁷⁰. En pacientes seleccionados sin contraindicación es para trasplante cardíaco, se puede considerar el uso de un dispositivo percutáneo de asistencia ventricular izquierda como tratamiento puente al trasplante. En pacientes que no son candidatos a trasplante cardíaco, se puede emplear este dispositivo de apoyo como tratamiento puente hasta la recuperación del paciente o como apoyo a largo plazo (tratamiento de destino o permanente)⁴⁷¹⁻⁴⁷³. En la guía de la ESC y de la Asociación Europea de Cirugía Cardiorrástica sobre revascularización miocárdica (2014), se puede encontrar más información sobre dispositivos de apoyo ventricular³⁸⁰.

Los pacientes con SCASEST e insuficiencia cardíaca reciben con menos frecuencia los tratamientos basados en la evidencia, incluidos bloqueadores beta e IECA o antagonistas del receptor de la angiotensina II (ARA-II), coronariografía y revascularización^{84,467}. Las recomendaciones derivadas de los estudios tras IM se pueden extrapolar a los pacientes con SCASEST e insuficiencia cardíaca y se encuentran en las guías respectivas⁴⁶⁹. Se comparó el inhibidor del receptor de la angiotensina y neprilisina LCZ696, que consiste en un inhibidor de la neprilisina (sacubitril) y un ARA-II (valsartán), con un IECA (enalapril) en el estudio PARADIGM-HF, que incluyó a 8.442 pacientes con insuficiencia cardíaca en clase funcional de la *New York Heart Association* II-IV y FEVI $\leq 40\%$ ⁴⁷⁴. Del total de pacientes, el 60% tenía miocardiopatía isquémica y el 43%, IM previo. El criterio primario compuesto de muerte por causas CV u hospitalización por insuficiencia cardíaca se redujo significativamente en un 20% en el grupo de LCZ696 (el 21,8 frente al 26,5%; HR = 0,80; IC95%, 0,73-0,87; $p < 0,001$)⁴⁷⁴. Los prometedores resultados de este estudio deben confirmarse en el contexto posterior al SCASEST para poder recomendar el tratamiento con LCZ696, en lugar de un IECA o un ARA-II, en pacientes que han sufrido un SCASEST y presentan insuficiencia cardíaca grave y FEVI $\leq 40\%$.

5.8.5. Fibrilación auricular

La fibrilación auricular en su forma permanente o paroxística es frecuente en los pacientes con SCASEST y la isquemia rara vez es la causa, mientras que el aumento de las presiones de llenado ventricular y la sobrecarga auricular suelen ser los desencadenantes más comunes en este contexto. La aparición de este tipo de arritmia ocurre en el 2-21% de los pacientes con SCASEST. Para más información, véase las guías actuales sobre insuficiencia cardíaca y fibrilación auricular^{469,493}. La fibrilación auricular aumenta el riesgo de empeoramiento de la isquemia, aparición de insuficiencia cardíaca y complicaciones tromboembólicas.

Los SCA complicados con fibrilación auricular se asocian a un aumento de la mortalidad intrahospitalaria y a largo plazo^{493,494}. Dependiendo de la duración de la fibrilación auricular, la frecuencia cardíaca y el estado hemodinámico y funcional del paciente, se requieren distintas medidas terapéuticas, desde el control de la frecuencia cardíaca a la cardioversión eléctrica urgente. Un reto especialmente complejo para el diagnóstico es que los pacientes con fibrilación auricular y respuesta ventricular rápida pueden presentar concentraciones elevadas de troponina y dolor torácico⁴⁹⁵. En un estudio a gran escala sobre fibrilación auricular, el 9,2% de los pacientes tenían concentraciones de troponina I de alta sensibilidad altas (> percentil 99), y este porcentaje podría ser más alto durante los episodios agudos de fibrilación auricular^{495,496}. La dinámica de la troponina cardíaca en pacientes con fibrilación auricular y ritmo ventricular rápido puede semejar la del IM de tipo 1. Mientras que cifras de troponina muy altas se relacionan con una probabilidad alta de IM de tipo 1 y, por lo tanto, la coronariografía estaría justificada, en la gran mayoría de los casos de fibrilación auricular y elevación de troponina se debe considerar primero la detección de isquemia. El manejo de la anticoagulación y el tratamiento antiagregante se detallan en la sección 5.4 del texto principal.

5.8.6. Anemia

La anemia es frecuente en los pacientes hospitalizados por SCA, y su prevalencia oscila entre el 6,4 y el 45%⁴⁹⁹. La anemia persistente o que empeora en pacientes con SCA tiene fuerte relación con el aumento de mortalidad, IM recurrente y hemorragias mayores⁵⁰⁰. No obstante, se desconoce si la anemia en sí misma es el determinante de resultados más adversos o si es un marcador de comorbilidades, como insuficiencia renal, mala nutrición, sangrado intestinal inducido por fármacos o enfermedad maligna. En el contexto de los SCA, es crítico identificar la causa de la anemia, sobre todo si se debe a una hemorragia oculta, debido a la necesidad de tratamiento antitrombótico. Se debe valorar con especial cuidado la indicación de coronariografía, la vía de acceso (preferiblemente radial) y la necesidad de revascularización, para evitar posteriores pérdidas de sangre^{501,502}. En la elección del tratamiento antitrombótico se debe sopesar el riesgo isquémico y hemorrágico favoreciendo el uso de fármacos con vida media corta o reversibles. En caso de anemia por una causa desconocida o no tratable, se debe restringir el uso de SLF debido a la necesidad de TAPD prolongado. La transfusión sanguínea se trata en la sección 5.5.8.

5.8.7. Trombocitopenia

La trombocitopenia es un predictor independiente de resultados adversos, como muerte, hemorragias mayores y estados protrombóticos potencialmente mortales⁵⁰³⁻⁵⁰⁶. La trombocitopenia significativa se define como un recuento plaquetario $< 100.000/\mu\text{l}$ o una caída relativa $> 50\%$ del recuento basal. Entre las causas de trombocitopenia están la hemodilución y los artefactos *in vitro* de un aumento del consumo, secuestro o destrucción de plaquetas o una disminución de la producción de plaquetas⁵⁰⁷. No se debe extraer las muestras de sangre en tubos con ácido etilendiaminotetraacético (EDTA), ya que este puede llevar a agregación plaquetaria y pseudotrombocitopenia^{507,508}.

5.8.7.1. Trombocitopenia relacionada con los inhibidores de la GPIIb/IIIa

En un análisis conjunto de pacientes sometidos a ICP, se observó trombocitopenia leve (definida como un recuento plaquetario de $50.000-100.000/\mu\text{l}$) en el 4,2% de los pacientes tratados con abciximab frente al 2,0% de los pacientes del grupo de placebo (OR = 2,13; IC95%, 1,52-3,04; $p < 0,001$), mientras que la trombocitopenia grave (definida como un recuento plaquetario de $20.000-50.000/\mu\text{l}$) se produjo en el 1,0% del grupo de abciximab y el 0,4% del grupo de placebo (OR = 2,48; IC95%, 1,18-5,85; $p < 0,01$)⁵⁰⁹. En un metanálisis de 23 ECDA, se observó un incremento proporcional del 51% en la incidencia de trombocitopenia de cualquier grado asociado al tratamiento con tirofiban frente a placebo (OR = 1,51; IC95%, 1,06-2,16; $p = 0,02$)⁵¹⁰. En un ECDA a gran escala, en el grupo tratado con eptifibatida no se encontró una incidencia de trombocitopenia ($< 100.000/\mu\text{l}$) mayor que con placebo (el 4,9 frente al 4,9%; $p = 0,98$)⁵⁰³, pero algunas series de casos indican que hay relación entre ambos^{511,512}. En una comparación directa entre abciximab y tirofiban, se observó trombocitopenia en el 2,4 y el 0,5% de los pacientes ($p < 0,001$)⁵⁰⁴; en un posterior metanálisis de nueve ECDA, la incidencia de trombocitopenia fue del 0,3% con tirofiban y el 2,4% con abciximab (OR = 0,28; IC95%, 0,08-0,94; $p = 0,04$)⁵¹⁰. En pacientes tratados con inhibidores de la GPIIb/IIIa se debe realizar un recuento plaquetario a las 8-12 h de la primera administración del fármaco o en caso de complicaciones hemorrágicas, y repetir el recuento a las 24 h; si se administra abciximab, es conveniente realizar un recuento plaquetario adicional en las primeras 4 h después de la administración. La infusión de inhibidores de la GPIIb/IIIa se debe interrumpir en caso de una caída del recuento plaquetario a $< 100.000/\mu\text{l}$ o $> 50\%$ del recuento basal. La transfusión de plaquetas está recomendada si hay hemorragia activa asociada a trombocitopenia profunda, pero puede ser ineficaz si siguen en circu-

lación inhibidores reversibles (eptifibatida o tirofiban; $t_{1/2}$ ~2 h para ambos fármacos)⁵⁰⁷. Se puede considerar la transfusión profiláctica de plaquetas en caso de recuentos plaquetarios < 5.000-10.000/ μ l⁵¹³. Para pacientes con hemorragia mayor activa, se puede considerar la suplementación de fibrinógeno con plasma fresco congelado o crioprecipitado. Las medidas de apoyo en caso de trombocitopenia profunda incluyen la administración intravenosa de inmunoglobulina y corticoides⁵¹¹. Los pacientes que contraen trombocitopenia tras la administración de un inhibidor de la GPIIb/IIIa deben ser informados para que eviten nuevas exposiciones al fármaco.

5.8.7.2. Trombocitopenia inducida por heparina

A diferencia de la trombocitopenia leve no inmunitaria (recuento plaquetario > 100.000/ μ l), que se presenta a las 48-72 h de la administración del tratamiento en el 10-20% de los pacientes tratados con HNF y generalmente se resuelve sin complicaciones a pesar del uso continuo de HNF, la trombocitopenia inducida por heparina es un trastorno protrombótico potencialmente mortal que se produce en aproximadamente el 0,5-3% de los pacientes tratados con este fármaco⁵⁰⁵. Se debe sospechar de trombocitopenia inducida por heparina ante una caída del recuento plaquetario a < 100.000/ μ l (aunque normalmente no a < 10.000-20.000/ μ l)^{508,512,514}. La trombocitopenia inducida por heparina típicamente aparece a los 5-10 días de la primera exposición a HNF o antes (en unas horas) tras una nueva exposición al fármaco los primeros 100 días tras el diagnóstico⁵¹⁵. En ausencia de anticuerpos dependientes de heparina, las reexposiciones que ocurran después no causan necesariamente la reaparición del síndrome⁵¹⁵. El mecanismo subyacente implica la formación de anticuerpos IgG contra el complejo heparina-factor plaquetario 4, que produce una activación plaquetaria intensa, la liberación de micropartículas procoagulantes y un aumento del riesgo de trombosis venosa y arterial potencialmente mortal (aproximadamente en el 50% de los pacientes sin tratar)⁵¹⁴. En caso de sospecha de trombocitopenia inducida por heparina, se debe interrumpir inmediatamente la administración de HNF, HBPM u otros productos de heparina (incluidos enjuagues, catéteres impregnados, etc.) e introducir un tratamiento antitrombótico alternativo con anticoagulación no heparínica. El argatroban, un inhibidor intravenoso directo de la trombina, está aprobado para esta indicación. El danaparoid intravenoso está aprobado en Europa, Canadá, Japón y Australia. El fondaparinux y la bivalirudina podrían ser útiles, pero no están aprobados para la trombocitopenia inducida por heparina. La transfusión de plaquetas puede agravar el proceso, dada la activación plaquetaria subyacente.

5.8.8. Pacientes que requieren tratamiento analgésico o antiinflamatorio crónico

Los antiinflamatorios no esteroideos (AINE), incluidos los inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa 2 (COX-2) (celecoxib y etoricoxib en Europa), se emplean con frecuencia para el tratamiento sintomático de los trastornos osteoarticulares como la osteoartritis. Todos los AINE son inhibidores de la COX-2, con un grado de inhibición de la COX-1 variable que depende de la selectividad individual de la isoenzima COX⁵¹⁶. Además de la toxicidad gastrointestinal (debida en gran medida a la inhibición de la COX-1), los AINE también producen efectos CV adversos dependientes de la COX-2⁵¹⁷. Entre ellos se incluyen: a) aumento de la presión arterial e interferencia con el efecto reductor de la presión de los fármacos antihipertensivos; b) aumento del riesgo de MACE, derivado fundamentalmente de la duplicación del riesgo de IM, y c) aumento del riesgo de hospitalización por insuficiencia cardíaca⁵¹⁸. Mientras que todos los AINE comparten los efectos a y c, el aumento del riesgo de eventos coronarios se ha asociado claramente con el uso de diclofenaco e ibuprofeno, pero no con naproxeno a dosis altas⁵¹⁸. El aumento de este riesgo es proporcional al riesgo basal del paciente y parece que tiene relación con la dosis diaria del inhibidor

de la COX-2. La evidencia de este aumento de riesgo aparece pronto, como indican los estudios sobre el tratamiento a corto plazo con inhibidores de la COX-2 para pacientes sometidos a CABG, y no se atenúa con el uso concomitante de AAS⁵¹⁷. Con base en estos hallazgos, la Agencia Europea del Medicamento ha declarado contraindicado el uso de diclofenaco e ibuprofeno a dosis altas en pacientes con riesgo CV alto. Otros AINE, como el naproxeno, deben usarse con precaución en pacientes de riesgo alto, ya que pueden compartir los mismos mecanismos asociados a efectos adversos. Además, tanto el ibuprofeno como el naproxeno pueden interferir con el efecto antiagregante del AAS a dosis bajas⁵¹⁷.

5.8.9. Cirugía no cardíaca

La evaluación y el manejo CV óptimo de los pacientes que van a someterse a cirugía no cardíaca se tratan en una guía reciente y la interrupción del tratamiento antiagregante de pacientes con *stents* coronarios se trata en la sección 5.2.6 del texto principal de esta guía¹⁷⁹. El SCASEST perioperatorio puede ocurrir en un 5-11% de los pacientes^{519,520}. El IM de tipo 1 (relacionado con una causa coronaria, como rotura de placa u oclusión trombótica) causa la elevación posoperatoria de troponina en una minoría de los casos, mientras que la causa principal de mionecrosis perioperatoria es el IM de tipo 2 (secundario a un desajuste entre el aporte y la demanda de oxígeno)⁵¹⁹. Debido a que la mayoría de los pacientes con IM perioperatorio no sufren síntomas isquémicos y que los episodios sintomáticos y asintomáticos tienen un pronóstico igualmente adverso, se debe considerar la monitorización sistemática de la troponina cardíaca después de la cirugía en pacientes con riesgo^{519,520}. La mortalidad intrahospitalaria asociada al IM perioperatorio oscila entre el 12 y el 25%⁵¹⁹. En el estudio POISE, la mortalidad a los 30 días fue del 11,6% de los pacientes con IM perioperatorio, comparado con el 2,2% de los pacientes sin infarto de miocardio⁵¹⁹. Si no existen contraindicaciones relacionadas con la enfermedad que requiere la cirugía o con el procedimiento quirúrgico en sí mismo, los pacientes con SCASEST sometidos a cirugía no cardíaca deben recibir el manejo estándar, además del tratamiento específico de la etiología (p. ej., corrección de la anemia, hipovolemia, infección). Dado que puede haber limitaciones para el tratamiento antiagregante y anticoagulante impuestas por la cirugía o por la enfermedad subyacente, el tratamiento antitrombótico debe ser individualizado de acuerdo con el equipo quirúrgico y teniendo en cuenta la estimación del riesgo-beneficio. Para los pacientes con IMSEST y riesgo hemorrágico del tratamiento antitrombótico superior a los beneficios, el tratamiento farmacológico consiste en bloqueadores beta y nitratos. Para pacientes con inestabilidad hemodinámica de origen probablemente isquémico, está indicada la coronariografía inmediata. La coronariografía puede ser útil incluso en pacientes con una contraindicación (temporal) al tratamiento antiagregante o anticoagulante para estimar el riesgo isquémico y evaluar cuál es el mejor momento para realizar la revascularización y también la modalidad de revascularización.

11. AGRADECIMIENTOS

Deseamos expresar nuestro agradecimiento a Veronica Dean, Nathalie Cameron, Catherine Despres y a todo el equipo de la ESC dedicado a las GPC por su inestimable apoyo durante el desarrollo del proyecto.

12. APÉNDICE

Comité de la ESC para las Guías de Práctica Clínica (CPG)

José Luis Zamorano (coordinador) (España), Victor Aboyans (Francia), Stephan Achenbach (Alemania), Stefan Agewall (Noruega), Lina Badimon (España), Gonzalo Barón-Esquivias (España), Helmut Baumgartner (Alemania), Jeroen J. Bax (Países Bajos), Héctor Bueno

(España), Scipione Carerj (Italia), Veronica Dean (Francia), Çetin Erol (Turquía), Donna Fitzsimons (Reino Unido), Oliver Gaemperli (Suiza), Paulus Kirchhof (Reino Unido/Alemania), Philippe Kolh (Bélgica), Patrizio Lancellotti (Bélgica), Gregory Y.H. Lip (Reino Unido), Petros Nihoyannopoulos (Reino Unido), Massimo F. Piepoli (Italia), Piotr Ponikowski (Polonia), Marco Roffi (Suiza), Adam Torbicki (Polonia), Antonio Vaz Carneiro (Portugal) y Stephan Windecker (Suiza).

Sociedades Nacionales de Cardiología de la ESC que han colaborado activamente en el proceso de revisión de la Guía ESC 2015 sobre el diagnóstico y tratamiento de los síndromes coronarios agudos en pacientes sin elevación persistente del segmento ST

Alemania: Sociedad Alemana de Cardiología, Franz-Josef Neumann; **Antigua República Yugoslava de Macedonia:** Sociedad Macedonia de Cardiología, Sasko Kedev; **Armenia:** Asociación Armenia de Cardiólogos, Aram Chilingaryan; **Austria:** Sociedad Austriaca de Cardiología, Franz Weidinger; **Azerbaiyán:** Sociedad Azerbaiyana de Cardiología, Ruslan Najafov; **Bélgica:** Sociedad Belga de Cardiología, Peter R. Sinnaeve; **Bosnia-Herzegovina:** Asociación de Cardiólogos de Bosnia-Herzegovina, Ibrahim Terzić; **Bulgaria:** Sociedad Búlgara de Cardiología, Arman Postadzhiyan; **Croacia:** Sociedad Croata de Cardiología, Davor Miličić; **Chipre:** Sociedad Chippriota de Cardiología, Christos Eftychiou; **Dinamarca:** Sociedad Danesa de Cardiología, Lia Bang; **Egipto:** Sociedad Egipcia de Cardiología, Adel El Etriby; **Eslovaquia:** Sociedad Eslovaca de Cardiología, Martin Studenčan; **España:** Sociedad Española de Cardiología, José A. Barrabés; **Estonia:** Sociedad Estonia de Cardiología, Toomas Marandi; **Finlandia:** Sociedad Finlandesa de Cardiología, Mikko Pietilä; **Francia:** Sociedad Francesa de Cardiología, René Koning; **Georgia:** Sociedad Georgiana de Cardiología, Alexander Aladashvili; **Grecia:** Sociedad Cardiológica Helena, Kostantinos Tsioufis; **Hungría:** Sociedad Húngara de Cardiología, Dávid Becker; **Islandia:** Sociedad Islandesa de Cardiología, Thorarinn Guðnason; **Israel:** Sociedad del Corazón del Israel, Shlomi Matetzky; **Italia:** Federación Italiana de

Cardiología, Leonardo Bolognese; **Kazajstán:** Asociación de Cardiólogos de Kazajstán, Aisulu Mussagaliyeva; **Kirguistán:** Sociedad de Cardiología de Kirguistán, Medet Beishenkulov; **Letonia:** Sociedad Letona de Cardiología, Gustavs Latkovskis; **Lituania:** Sociedad Lituaniana de Cardiología, Pranas Serpytis; **Luxemburgo:** Sociedad de Cardiología de Luxemburgo, Bruno Pereira; **Malta:** Sociedad Maltesa de Cardiología, Caroline Jane Magri; **Moldavia:** Sociedad Moldava de Cardiología, Aurel Grosu; **Marruecos:** Sociedad Marroquí de Cardiología, Saadia Abir-Khalil; **Noruega:** Sociedad Noruega de Cardiología, Alf Inge Larsen; **Países Bajos:** Sociedad Holandesa de Cardiología, Ron J.G. Peters; **Polonia:** Sociedad Polaca de Cardiología, Andrzej Budaj; **Portugal:** Sociedad Portuguesa de Cardiología, Jorge M. Vieira Mimoso; **Reino Unido:** Sociedad Cardiovascular Británica, Neil Swanson; **República Checa:** Sociedad Checa de Cardiología, Petr Widimsky; **Rumanía:** Sociedad Rumana de Cardiología, Carmen Ginhina; **Rusia:** Sociedad Rusa de Cardiología, Oleg Averkov; **Serbia:** Sociedad de Cardiología de Serbia, Milan A. Nedeljkovic; **Suecia:** Sociedad Sueca de Cardiología, Claes Held; **Suiza:** Sociedad Suiza de Cardiología, Hans Rickli; **Túnez:** Sociedad Tunecina de Cardiología y Cirugía Cardiovascular, Mohamed Sami Mourali; **Turquía:** Sociedad Turca de Cardiología, Enver Atalar; **Ucrania:** Asociación Ucraniana de Cardiología, Alexander Parkhomenko.

**Filiaciones de los coordinadores de sección:

Jean-Philippe Collet, ACTION study Group, Institut de Cardiologie, INSERM-UMRS 1166, Pitié-Salpêtrière Hospital (AP-HP), Sorbonne Universités UPMC (Paris 6), F-75013 París, Francia, Tel: +33 1 42 16 30 13, Fax: +33 1 42 16 29 31. *Correo electrónico:* jean-philippe.collet@psl.aphp.fr

Christian Mueller, Department of Cardiology, University Hospital Basel, Petersgraben 4, CH-4031 Basilea, Suiza, Tel: +41 61 265 25 25, Fax: +41 61 265 53 53. *Correo electrónico:* christian.mueller@usb.ch

Marco Valgimigli: Thoraxcenter, Erasmus MC, s Gravendijkwal 230, 3015 CE Rotterdam, Países Bajos, Tel: +31 10 7033938, Fax: +31 10 7035258. *Correo electrónico:* m.valgimigli@erasmusmc.nl

El texto CME de la Guía ESC 2015 sobre el tratamiento de los síndromes coronarios agudos en pacientes sin elevación persistente del segmento ST está acreditado por el *European Board for Accreditation in Cardiology* (EBAC). El EBAC trabaja de acuerdo con los estándares de calidad del *European Accreditation Council for Continuing Medical Education* (EACCME), institución dependiente de la *European Union of Medical Specialists* (UEMS). En cumplimiento con las guías EBAC/EACCME, todos los autores participantes en este programa han declarado sus potenciales conflictos de intereses que pudieran afectar a este documento. El Comité Organizador es responsable de asegurar que todos los potenciales conflictos de intereses relevantes al programa sean declarados a los participantes antes de iniciar las actividades CME.

Las preguntas sobre esta CME para este artículo están disponibles en *European Heart Journal* (<http://www.oxforde-learning.com/eurheartj>) y en la página web de la Sociedad Europea de Cardiología (<http://www.escardio.org/guidelines>).

13. BIBLIOGRAFÍA

1. Steg PG, James SK, Atar D, Badano LP, Blomstrom-Lundqvist C, Borger MA, Di Mario C, Dickstein K, Ducrocq G, Fernandez-Aviles F, Gershlick AH, Giannuzzi P, Halvorsen S, Huber K, Juni P, Kastrati A, Knuuti J, Lenzen MJ, Mahaffey KW, Valgimigli M, van 't Hof A, Widimsky P, Zahger D. ESC guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J*. 2012;33:2569–619.
2. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Simoons ML, Chaitman BR, White HD, Katus HA, Apple FS, Lindahl B, Morrow DA, Chaitman BA, Clemmensen PM, Johanson P, Hod H, Underwood R, Bax JJ, Bonow RO, Pinto F, Gibbons RJ, Fox KA, Atar D, Newby LK, Galvani M, Hamm CW, Uretsky BF, Steg PG, Wijns W, Bassand JP, Menasche P, Ravkilde J, Ohman EM, Antman EM, Wallentin LC, Armstrong PW, Januzzi JL, Nieminen MS, Gheorghiade M, Filippatos G, Luepker RV, Fortmann SP, Rosamond WD, Levy D, Wood D, Smith SC, Hu D, Lopez-Sendon JL, Robertson RM, Weaver D, Tendera M, Bove AA, Parkhomenko AN, Vasilieva EJ, Mendis S. Third universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2012;33:2551–67.
3. Roe MT, Harrington RA, Prosper DM, Pieper KS, Bhatt DL, Lincoff AM, Simoons ML, Akkerhuis M, Ohman EM, Kitt MM, Vahanian A, Ruzyllo W, Karsch K, Califf RM, Topol EJ. Clinical and therapeutic profile of patients presenting with

acute coronary syndromes who do not have significant coronary artery disease. The Platelet Glycoprotein IIb/IIIa in Unstable Angina: Receptor Suppression Using Integrilin Therapy (PURSUIT) trial investigators. *Circulation*. 2000;102:1101–6.

4. Reynolds HR, Srichai MB, Iqbal SN, Slater JN, Mancini GB, Feit F, Pena-Sing I, Axel L, Attubato MJ, Yatskar L, Kalhorn RT, Wood DA, Lobach IV, Hochman JS. Mechanisms of myocardial infarction in women without angiographically obstructive coronary artery disease. *Circulation*. 2011;124:1414–25.
5. Larsen AI, Galbraith PD, GhaliWA, Norris CM, Graham MM, Knudtson ML. Characteristics and outcomes of patients with acute myocardial infarction and angiographically normal coronary arteries. *Am J Cardiol*. 2005;95:261–3.
6. Thygesen K, Mair J, Giannitsis E, Mueller C, Lindahl B, Blankenberg S, Huber K, Plebani M, Biasucci LM, Tubaro M, Collinson P, Venge P, Hasin Y, Galvani M, Koenig W, Hamm C, Alpert JS, Katus H, Jaffe AS. How to use high-sensitivity cardiac troponins in acute cardiac care. *Eur Heart J*. 2012;33:2252–7.
7. Braunwald E, Morrow DA. Unstable angina: is it time for a requiem? *Circulation*. 2013;127:2452–7.
8. Mueller C. Biomarkers and acute coronary syndromes: an update. *Eur Heart J*. 2014;35:552–6.
9. Reichlin T, Twerenbold R, Maushart C, Reiter M, Moehring B, Schaub N, Balmelli C, Rubini Gimenez M, Hoeller R, Sakarikos K, Drexler B, Haaf P, Osswald S, Mueller C.

- Risk stratification in patients with unstable angina using absolute serial changes of 3 high-sensitive troponin assays. *Am Heart J*. 2013;165:371–8, e373.
10. Reichlin T, Twerenbold R, Reiter M, Steuer S, Bassetti S, Balmelli C, Winkler K, Kurz S, Stelzig C, Freese M, Drexler B, Haaf P, Zellweger C, Osswald S, Mueller C. Introduction of high-sensitivity troponin assays: impact on myocardial infarction incidence and prognosis. *Am J Med*. 2012;125:1205–13, e1201.
 11. Morrow DA, Cannon CP, Rifai N, Frey MJ, Vicari R, Lakkis N, Robertson DH, Hille DA, DeLuca PT, DiBattiste PM, Demopoulos LA, Weintraub WS, Braunwald E. Ability of minor elevations of troponins I and T to predict benefit from an early invasive strategy in patients with unstable angina and non-ST elevation myocardial infarction: results from a randomized trial. *JAMA*. 2001;286:2405–12.
 12. Bugiardini R, Manfrini O, De Ferrari GM. Unanswered questions for management of acute coronary syndrome: risk stratification of patients with minimal disease or normal findings on coronary angiography. *Arch Intern Med*. 2006;166:1391–5.
 13. Wallentin L, Lindholm D, Siegbahn A, Wernroth L, Becker RC, Cannon CP, Cornel JH, Himmelmann A, Giannitsis E, Harrington RA, Held C, Husted S, Katus HA, Mahaffey KW, Steg PG, Storey RF, James SK. Biomarkers in relation to the effects of ticagrelor in comparison with clopidogrel in non-ST-elevation acute coronary syndrome patients managed with or without in-hospital revascularization: a substudy from the Prospective Randomized Platelet Inhibition and Patient Outcomes (PLATO) trial. *Circulation*. 2014;129:293–303.
 14. Libby P. Mechanisms of acute coronary syndromes and their implications for therapy. *N Engl J Med*. 2013;368:2004–13.
 15. Badimon L, Padro T, Vilahur G. Atherosclerosis, platelets and thrombosis in acute ischaemic heart disease. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2012;1:60–74.
 16. Davi G, Patrono C. Platelet activation and atherothrombosis. *N Engl J Med*. 2007;357:2482–94.
 17. McManus DD, Gore J, Yarzebski J, Spencer F, Lessard D, Goldberg RJ. Recent trends in the incidence, treatment, and outcomes of patients with STEMI and NSTEMI. *Am J Med*. 2011;124:40–7.
 18. Savonitto S, Ardissino D, Granger CB, Morando G, Prando MD, Maftrici A, Cavallini C, Melandri G, Thompson TD, Vahanian A, Ohman EM, Califf RM, Van de Werf F, Topol EJ. Prognostic value of the admission electrocardiogram in acute coronary syndromes. *JAMA*. 1999;281:707–13.
 19. Mandelzweig L, Battler A, Boyko V, Bueno H, Danchin N, Filippatos G, Gitt A, Hasdai D, Hasin Y, Marrugat J, Van de Werf F, Wallentin L, Behar S. The Second Euro Heart Survey on Acute Coronary Syndromes: characteristics, treatment, and outcome of patients with ACS in Europe and the Mediterranean basin in 2004. *Eur Heart J*. 2006;27:2285–93.
 20. Terkelsen CJ, Lassen JF, Norgaard BL, Gerdes JC, Jensen T, Gotzsche LB, Nielsen TT, Andersen HR. Mortality rates in patients with ST-elevation vs. non-ST-elevation acute myocardial infarction: observations from an unselected cohort. *Eur Heart J*. 2005;26:18–26.
 21. Campeau L. Letter: grading of angina pectoris. *Circulation*. 1976;54:522–3.
 22. Canto JG, Fincher C, Kiefe CI, Allison JJ, Li Q, Funkhouser E, Centor RM, Selker HP, Weissman NW. Atypical presentations among Medicare beneficiaries with unstable angina pectoris. *Am J Cardiol*. 2002;90:248–53.
 23. Mackay MH, Ratner PA, Johnson JL, Humphries KH, Buller CE. Gender differences in symptoms of myocardial ischaemia. *Eur Heart J*. 2011;32:3107–14.
 24. Rubini Gimenez M, Reiter M, Twerenbold R, Reichlin T, Wildi K, Haaf P, Wicki K, Zellweger C, Hoeller R, Moehring B, Sou SM, Mueller M, Denhaerynck K, Meller B, Stallone F, Henseler S, Bassetti S, Geigy N, Osswald S, Mueller C. Sex-specific chest pain characteristics in the early diagnosis of acute myocardial infarction. *JAMA Intern Med*. 2014;174:241–9.
 25. Persson A, Hartford M, Herlitz J, Karlsson T, Omland T, Caidahl K. Long-term prognostic value of mitral regurgitation in acute coronary syndromes. *Heart*. 2010;96:1803–8.
 26. Grani C, Senn O, Bischof M, Cippa PE, Hauffe T, Zimmerli L, Battagay E, Franzen D. Diagnostic performance of reproducible chest wall tenderness to rule out acute coronary syndrome in acute chest pain: a prospective diagnostic study. *BMJ Open*. 2015;5:e007442.
 27. Devon HA, Rosenfeld A, Steffen AD, Daya M. Sensitivity, specificity, and sex differences in symptoms reported on the 13-item acute coronary syndrome checklist. *J Am Heart Assoc*. 2014;3:e000586.
 28. Diercks DB, Peacock WF, Hiestand BC, Chen AY, Pollack CV Jr, Kirk JD, Smith SC Jr, Gibler WB, Ohman EM, Blomkalns AL, Newby LK, Hochman JS, Peterson ED, Roe MT. Frequency and consequences of recording an electrocardiogram > 10 minutes after arrival in an emergency room in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes (from the CRUSADE initiative). *Am J Cardiol*. 2006;97:437–42.
 29. Okamoto K, Takano M, Sakai S, Ishibashi F, Uemura R, Takano T, Mizuno K. Elevated troponin T levels and lesion characteristics in non-ST-elevation acute coronary syndromes. *Circulation*. 2004;109:465–70.
 30. Reichlin T, Hochholzer W, Bassetti S, Steuer S, Stelzig C, Hartwiger S, Biedert S, Schaub N, Buerge C, Potocki M, Noveanu M, Breidhardt T, Twerenbold R, Winkler K, Bingisser R, Mueller C. Early diagnosis of myocardial infarction with sensitive cardiac troponin assays. *N Engl J Med*. 2009;361:858–67.
 31. Keller T, Zeller T, Peetz D, Tzikas S, Roth A, Czyz E, Bickel C, Baldus S, Warnholtz A, Frohlich M, Sinning CR, Eleftheriadis MS, Wild PS, Schnabel RB, Lubos E, Jachmann N, Genth-Zotz S, Post F, Nicaud V, Tired L, Lackner KJ, Munzel TF, Blankenberg S. Sensitive troponin I assay in early diagnosis of acute myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2009;361:868–77.
 32. Keller T, Zeller T, Ojeda F, Tzikas S, Lillpopp L, Sinning C, Wild P, Genth-Zotz S, Warnholtz A, Giannitsis E, Mockel M, Bickel C, Peetz D, Lackner K, Baldus S, Munzel T, Blankenberg S. Serial changes in highly sensitive troponin I assay and early diagnosis of myocardial infarction. *JAMA*. 2011;306:2684–93.
 33. Giannitsis E, Becker M, Kurz K, Hess G, Zdunek D, Katus HA. High-sensitivity cardiac troponin T for early prediction of evolving non-ST-segment elevation myocardial infarction in patients with suspected acute coronary syndrome and negative troponin results on admission. *Clin Chem*. 2010;56:642–50.
 34. Haaf P, Drexler B, Reichlin T, Twerenbold R, Reiter M, Meissner J, Schaub N, Stelzig C, Freese M, Heinzelmann A, Meune C, Balmelli C, Freidank H, Winkler K, Denhaerynck K, Hochholzer W, Osswald S, Mueller C. High-sensitivity cardiac troponin in the distinction of acute myocardial infarction from acute cardiac noncoronary artery disease. *Circulation*. 2012;126:31–40.
 35. Apple FS. A new season for cardiac troponin assays: it's time to keep a scorecard. *Clin Chem*. 2009;55:1303–6.
 36. Rubini Gimenez M, Hoeller R, Reichlin T, Zellweger C, Twerenbold R, Reiter M, Moehring B, Wildi K, Mosimann T, Mueller M, Meller B, Hochgruber T, Ziller R, Sou SM, Murray K, Sakarikos K, Ernst S, Gea J, Campodarve I, Vilaplana C, Haaf P, Steuer S, Minners J, Osswald S, Mueller C. Rapid rule out of acute myocardial infarction using undetectable levels of high-sensitivity cardiac troponin. *Int J Cardiol*. 2013;168:3896–901.
 37. Agewall S, Giannitsis E, Jernberg T, Katus H. Troponin elevation in coronary vs. non-coronary disease. *Eur Heart J*. 2011;32:404–11.
 38. Goodacre SW, Bradburn M, Cross E, Collinson P, Gray A, Hall AS. The Randomised Assessment of Treatment Using Panel Assay of Cardiac Markers (RATPAC) trial: a randomised controlled trial of point-of-care cardiac markers in the emergency department. *Heart*. 2011;97:190–6.
 39. Reichlin T, Schindler C, Drexler B, Twerenbold R, Reiter M, Zellweger C, Moehring B, Ziller R, Hoeller R, Rubini Gimenez M, Haaf P, Potocki M, Wildi K, Balmelli C, Freese M, Stelzig C, Freidank H, Osswald S, Mueller C. One-hour rule-out and rule-in of acute myocardial infarction using high-sensitivity cardiac troponin T. *Arch Intern Med*. 2012;172:1211–8.
 40. Reichlin T, Irfan A, Twerenbold R, Reiter M, Hochholzer W, Burkhalter H, Bassetti S, Steuer S, Winkler K, Peter F, Meissner J, Haaf P, Potocki M, Drexler B, Osswald S, Mueller C. Utility of absolute and relative changes in cardiac troponin concentrations in the early diagnosis of acute myocardial infarction. *Circulation*. 2011;124:136–45.
 41. Irfan A, Twerenbold R, Reiter M, Reichlin T, Stelzig C, Freese M, Haaf P, Hochholzer W, Steuer S, Bassetti S, Zellweger C, Freidank H, Peter F, Campodarve I, Meune C, Mueller C. Determinants of high-sensitivity troponin T among patients with a noncardiac cause of chest pain. *Am J Med*. 2012;125:491–8, e491.
 42. Konstantinides SV, Torbicki A, Agnelli G, Danchin N, Fitzmaurice D, Galie N, Gibbs JS, Huisman MV, Humbert M, Kucher N, Lang I, Lankeit M, Lekakis J, Maack C, Mayer E, Meneveau N, Perrier A, Pruszczyk P, Rasmussen LH, Schindler TH, Svitil P, Vonk Noordegraaf A, Zamorano JL, Zompatori M. 2014 ESC guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Eur Heart J*. 2014;35:3033–69, 3069a–3069k.
 43. Erbel R, Aboyans V, Boileau C, Bossone E, Bartolomeo RD, Eggebrecht H, Evangelista A, Falk V, Frank H, Gaemperli O, Grabenwoger M, Haverich A, Jung B, Manolis AJ, Meijboom F, Nienaber CA, Roffi M, Rousseau H, Sechtem U, Sirnes PA, Allmen RS, Vrints CJ. 2014 ESC guidelines on the diagnosis and treatment of aortic diseases: document covering acute and chronic aortic diseases of the thoracic and abdominal aorta of the adult. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Aortic Diseases of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2014;35:2873–926.
 44. Reichlin T, Hochholzer W, Stelzig C, Laule K, Freidank H, Morgenthaler NG, Bergmann A, Potocki M, Noveanu M, Breidhardt T, Christ A, Boldanova T, Merki R, Schaub N, Bingisser R, Christ M, Mueller C. Incremental value of copeptin for rapid rule out of acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54:60–8.
 45. Keller T, Tzikas S, Zeller T, Czyz E, Lillpopp L, Ojeda FM, Roth A, Bickel C, Baldus S, Sinning CR, Wild PS, Lubos E, Peetz D, Kunde J, Hartmann O, Bergmann A, Post F, Lackner KJ, Genth-Zotz S, Nicaud V, Tired L, Munzel TF, Blankenberg S. Copeptin improves early diagnosis of acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55:2096–106.
 46. Raskovalova T, Twerenbold R, Collinson PO, Keller T, Bouvaist H, Folli C, Giavarina D, Lotze U, Eggers KM, Dupuy AM, Chenevier-Gobeaux C, Meune C, Maisel A, Mueller C, Labarere J. Diagnostic accuracy of combined cardiac troponin and copeptin assessment for early rule-out of myocardial infarction: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2014;3:18–27.
 47. Lipinski MJ, Escarcega RO, D'Ascenzo F, Magalhaes MA, Baker NC, Torgerson R, Chen F, Epstein SE, Miro O, Llorens P, Giannitsis E, Lotze U, Lefebvre S, Sebbane M, Cristol JP, Chenevier-Gobeaux C, Meune C, Eggers KM, Charpentier S, Twerenbold R, Mueller C, Biondi-Zoccai G, Waksman R. A systematic review and collaborative meta-analysis to determine the incremental value of copeptin for rapid rule-out of acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 2014;113:1581–91.
 48. Mockel M, Searle J, Hamm C, Slagman A, Blankenberg S, Huber K, Katus H, Liebetrau C, Muller C, Muller R, Peitsmeyer P, von Recum J, Tajic M, Vollert JO, Giannitsis E. Early discharge using single cardiac troponin and copeptin testing in patients with suspected acute coronary syndrome (ACS): a randomized, controlled clinical process study. *Eur Heart J*. 2015;36:369–76.
 49. Maisel A, Mueller C, Neath SX, Christenson RH, Morgenthaler NG, McCord J, Nowak RM, Vilke G, Daniels LB, Hollander JE, Apple FS, Cannon C, Nagurney JT, Schreiber D, DeFilippi C, Hogan C, Diercks DB, Stein JC, Headden G, Limkakeng AT Jr, Anand I, Wu AH, Papassotiropoulos J, Hartmann O, Ebmeyer S, Clopton P, Jaffe AS, Peacock WF. Copeptin helps in the early detection of patients with acute myocardial infarction: primary results of the CHOPIN trial (Copeptin Helps in the early detection Of Patients with acute myocardial INfarction). *J Am Coll Cardiol*. 2013;62:150–60.
 50. Balmelli C, Meune C, Twerenbold R, Reichlin T, Rieder S, Drexler B, Rubini MG, Mosimann T, Reiter M, Haaf P, Mueller M, Ernst S, Ballarino P, Alafify AA,

- Zellweger C, Wildi K, Moehring B, Vilaplana C, Bernhard D, Merk S, Ebmeier S, Freidank H, Osswald S, Mueller C. Comparison of the performances of cardiac troponins, including sensitive assays, and copeptin in the diagnostic of acute myocardial infarction and long-term prognosis between women and men. *Am Heart J*. 2013;166:30–7.
51. Body R, Carley S, McDowell G, Jaffe AS, France M, Cruickshank K, Wibberley C, Nuttall M, Mackway-Jones K. Rapid exclusion of acute myocardial infarction in patients with undetectable troponin using a high-sensitivity assay. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58:1332–9.
 52. Bandstein N, Ljung R, Johansson M, Holzmann MJ. Undetectable high-sensitivity cardiac troponin T level in the emergency department and risk of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63:2569–78.
 53. Zhelev Z, Hyde C, Youngman E, Rogers M, Fleming S, Slade T, Coelho H, Jones-Hughes T, Nikolaou V. Diagnostic accuracy of single baseline measurement of Elecsys troponin T high-sensitive assay for diagnosis of acute myocardial infarction in emergency department: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2015;350:h15.
 54. Reichlin T, Twerenbold R, Wildi K, Gimenez MR, Bergsma N, Haaf P, Druey S, Puelacher C, Moehring B, Freese M, Stelzig C, Krivoshei L, Hillinger J, Jager C, Herrmann T, Kreutzinger P, Radosavac M, Weidmann ZM, Pershyna K, Honegger U, Wagener M, Vuillomenet T, Campodarve I, Bingisser R, Miro O, Rentsch K, Bassetti S, Osswald S, Mueller C. Prospective validation of a 1-hour algorithm to rule-out and rule-in acute myocardial infarction using a high-sensitivity cardiac troponin T assay. *CMAJ*. 2015;187:E243–52.
 55. Rubini Gimenez M, Twerenbold R, Jaeger C, Schindler C, Puelacher C, Wildi K, Reichlin T, Haaf P, Merk S, Honegger U, Wagener M, Druey S, Schumacher C, Krivoshei L, Hillinger J, Herrmann T, Campodarve I, Rentsch K, Bassetti S, Osswald S, Mueller C. One-hour rule-in and rule-out of acute myocardial infarction using high-sensitivity cardiac troponin I. *Am J Med*. 2015;128:861–70.e4.
 56. Than M, Cullen L, Reid CM, Lim SH, Aldous S, Ardagh MW, Peacock WF, Parsonage WA, Ho HF, Ko HF, Kasliwal RR, Bansal M, Soerianata S, Hu D, Ding R, Hua Q, Seok-Min K, Sritara P, Sae-Lee R, Chiu TF, Tsai KC, Chu FY, Chen WK, Chang WH, Flaws DF, George PM, Richards AM. A 2-h diagnostic protocol to assess patients with chest pain symptoms in the Asia-Pacific region (ASPECT): a prospective observational validation study. *Lancet*. 2011;377:1077–84.
 57. Than M, Cullen L, Aldous S, Parsonage WA, Reid CM, Greenslade J, Flaws D, Hammett CJ, Beam DM, Ardagh MW, Troughton R, Brown AF, George P, Florkowski CM, Kline JA, Peacock WF, Maisel AS, Lim SH, Lamanna A, Richards AM. 2-hour accelerated diagnostic protocol to assess patients with chest pain symptoms using contemporary troponins as the only biomarker: the ADAPT trial. *J Am Coll Cardiol*. 2012;59:2091–8.
 58. Cullen L, Mueller C, Parsonage WA, Wildi K, Greenslade JH, Twerenbold R, Aldous S, Meller B, Tate JR, Reichlin T, Hammett CJ, Zellweger C, Ungerer JP, Rubini Gimenez M, Troughton R, Murray K, Brown AF, Mueller M, George P, Mosimann T, Flaws DF, Reiter M, Lamanna A, Haaf P, Pemberton CJ, Richards AM, Chu K, Reid CM, Peacock WF, Jaffe AS, Florkowski C, Deely JM, Than M. Validation of high-sensitivity troponin I in a 2-hour diagnostic strategy to assess 30-day outcomes in emergency department patients with possible acute coronary syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62:1242–9.
 59. Twerenbold R, Wildi K, Jaeger C, Gimenez MR, Reiter M, Reichlin T, Walukiewicz A, Gugala M, Krivoshei L, Marti N, Moreno Weidmann Z, Hillinger J, Puelacher C, Rentsch K, Honegger U, Schumacher C, Zurbriggen F, Freese M, Stelzig C, Campodarve I, Bassetti S, Osswald S, Mueller C. Optimal cutoff levels of more sensitive cardiac troponin assays for the early diagnosis of myocardial infarction in patients with renal dysfunction. *Circulation*. 2015;131:2041–50.
 60. Tong KL, Kaul S, Wang XQ, Rinkevich D, Kalvaitis S, Belcik T, Lepper W, Foster WA, Wei K. Myocardial contrast echocardiography versus thrombolysis in myocardial infarction score in patients presenting to the emergency department with chest pain and a nondiagnostic electrocardiogram. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46:920–7.
 61. Grenne B, Eek C, Sjöli B, Dahlslett T, Uchto M, Hol PK, Skulstad H, Smiseth OA, Edvardsen T, Brunvand H. Acute coronary occlusion in non-ST-elevation acute coronary syndrome: outcome and early identification by strain echocardiography. *Heart*. 2010;96:1550–6.
 62. Lancellotti P, Price S, Edvardsen T, Cosyns B, Neskovic AN, Dulgheru R, Flachskampf FA, Hassager C, Pasquet A, Gargani L, Galderisi M, Cardim N, Haugaa KH, Ancion A, Zamorano JL, Donal E, Bueno H, Habib G. The use of echocardiography in acute cardiovascular care: recommendations of the European Association of Cardiovascular Imaging and the Acute Cardiovascular Care Association. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2015;4:3–5.
 63. Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, Andreotti F, Arden C, Budaj A, Bugiardini R, Crea F, Cuisset T, Di Mario C, Ferreira JR, Gersh BJ, Gitt AK, Hulot JS, Marx N, Opie LH, Pfisterer M, Prescott E, Ruschitzka F, Sabate M, Senior R, Taggart DP, van der Wall EE, Vrints CJ, Zamorano JL, Baumgartner H, Bax JJ, Bueno H, Dean V, Deaton C, Erol C, Fagard R, Ferrari R, Hasdai D, Hoes AW, Kirchhof P, Knuuti J, Kolh P, Lancellotti P, Linhart A, Nihoyannopoulos P, Piepoli MF, Ponikowski P, Sirnes PA, Tamargo JL, Tendera M, Torbicki A, Wijns W, Windecker S, Valgimigli M, Claeys MJ, Donner-Banzhoff N, Frank H, Funck-Brentano C, Gaemperli O, Gonzalez-Juanatey JR, Hamilos M, Husted S, James SK, Kervinen K, Kristensen SD, Maggioni AP, Pries AR, Romeo F, Ryden L, Simoons ML, Steg PG, Timmis A, Yildirim A. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the Management of Stable Coronary Artery Disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2013;34:2949–3003.
 64. Shah BN, Balaji G, Alhajiri A, Ramzy IS, Ahmadvazir S, Senior R. Incremental diagnostic and prognostic value of contemporary stress echocardiography in a chest pain unit: mortality and morbidity outcomes from a real-world setting. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2013;6:202–9.
 65. Sicari R, Nihoyannopoulos P, Evangelista A, Kasprzak J, Lancellotti P, Poldermans D, Voigt JU, Zamorano JL. Stress echocardiography expert consensus statement—executive summary: European Association of Echocardiography (EAE) (a registered branch of the ESC). *Eur Heart J*. 2009;30:278–89.
 66. Gaibazzi N, Reverberi C, Badano L. Usefulness of contrast stress-echocardiography or exercise-electrocardiography to predict long-term acute coronary syndromes in patients presenting with chest pain without electrocardiographic abnormalities or 12-hour troponin elevation. *Am J Cardiol*. 2011;107:161–7.
 67. Gaibazzi N, Squeri A, Reverberi C, Molinaro S, Lorenzoni V, Sartorio D, Senior R. Contrast stress-echocardiography predicts cardiac events in patients with suspected acute coronary syndrome but nondiagnostic electrocardiogram and normal 12-hour troponin. *J Am Soc Echocardiogr*. 2011;24:1333–41.
 68. Ingkanisorn WP, Kwong RY, Bohme NS, Geller NL, Rhoads KL, Dyke CK, Paterson DI, Syed MA, Aletas AH, Arai AE. Prognosis of negative adenosine stress magnetic resonance in patients presenting to an emergency department with chest pain. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47:1427–32.
 69. Kwong RY, Schussheim AE, Rekhraj S, Aletas AH, Geller N, Davis J, Christian TF, Balaban RS, Arai AE. Detecting acute coronary syndrome in the emergency department with cardiac magnetic resonance imaging. *Circulation*. 2003;107:531–7.
 70. Cury RC, Shash K, Nagurney JT, Rosito G, Shapiro MD, Nomura CH, Abbata S, Bamberg F, Ferencik M, Schmidt EJ, Brown DF, Hoffmann U, Brady TJ. Cardiac magnetic resonance with T2-weighted imaging improves detection of patients with acute coronary syndrome in the emergency department. *Circulation*. 2008;118:837–44.
 71. Lockie T, Nagel E, Redwood S, Plein S. Use of cardiovascular magnetic resonance imaging in acute coronary syndromes. *Circulation*. 2009;119:1671–81.
 72. Udelson JE, Beshansky JR, Ballin DS, Feldman JA, Griffith JL, Handler J, Heller GV, Hendel RC, Pope JH, Ruthazer R, Spiegler EJ, Woolard RH, Selker HP. Myocardial perfusion imaging for evaluation and triage of patients with suspected acute cardiac ischemia: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2002;288:2693–700.
 73. Lim SH, Anantharaman V, Sundram F, Chan ES, Ang ES, Yo SL, Jacob E, Goh A, Tan SB, Chua T. Stress myocardial perfusion imaging for the evaluation and triage of chest pain in the emergency department: a randomized controlled trial. *J Nucl Cardiol*. 2013;20:1002–12.
 74. Nabi F, Chang SM, Xu J, Gigliotti E, Mahmarian JJ. Assessing risk in acute chest pain: the value of stress myocardial perfusion imaging in patients admitted through the emergency department. *J Nucl Cardiol*. 2012;19:233–43.
 75. Samad Z, Hakeem A, Mahmood SS, Pieper K, Patel MR, Simel DL, Douglas PS. A meta-analysis and systematic review of computed tomography angiography as a diagnostic triage tool for patients with chest pain presenting to the emergency department. *J Nucl Cardiol*. 2012;19:364–76.
 76. Goldstein JA, Gallagher MJ, O'Neill WW, Ross MA, O'Neil BJ, Raff GL. A randomized controlled trial of multi-slice coronary computed tomography for evaluation of acute chest pain. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49:863–71.
 77. Goldstein JA, Chinnaiyan KM, Abidov A, Achenbach S, Berman DS, Hayes SW, Hoffmann U, Lesser JR, Mikati IA, O'Neil BJ, Shen MY, Valeti US, Raff GL. The CT-STAT (coronary computed tomographic angiography for systematic triage of acute chest pain patients to treatment) trial. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58:1414–22.
 78. Hoffmann U, Truong QA, Schoenfeld DA, Chou ET, Woodard PK, Nagurney JT, Pope JH, Hauser TH, White CS, Weiner SG, Kalanjan S, Mullins ME, Mikati I, Peacock WF, Zakrofsky P, Hayden D, Goehler A, Lee H, Gazelle GS, Wiwiot SD, Fleg JL, Udelson JE. Coronary CT angiography versus standard evaluation in acute chest pain. *N Engl J Med*. 2012;367:299–308.
 79. Litt HI, Gatsonis C, Snyder B, Singh H, Miller CD, Entrikin DW, Leaming JM, Gavin LJ, Pacella CB, Hollander JE. CT angiography for safe discharge of patients with possible acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2012;366:1393–403.
 80. Hulten E, Pickett C, Bittencourt MS, Villines CT, Petrillo S, Di Carli MF, Blankstein R. Outcomes after coronary computed tomography angiography in the emergency department: a systematic review and meta-analysis of randomized, controlled trials. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61:880–92.
 81. Ayaram D, Bellolio MF, Murad MH, Laack TA, Sadosty AT, Erwin PJ, Hollander JE, Montori VM, Stiell IG, Hess EP. Triple rule-out computed tomographic angiography for chest pain: a diagnostic systematic review and meta-analysis. *Acad Emerg Med*. 2013;20:861–71.
 82. Antman EM, Cohen M, Bernink PJ, McCabe CH, Horacek T, Papuchis G, Mautner B, Corbalan R, Radley D, Braunwald E. The TIMI risk score for unstable angina/non-ST elevation MI: a method for prognostication and therapeutic decision making. *JAMA*. 2000;284:835–42.
 83. Granger CB, Goldberg RJ, Dabbous O, Pieper KS, Eagle KA, Cannon CP, Van de Werf F, Avezum A, Goodman SG, Flather MD, Fox KA. Predictors of hospital mortality in the global registry of acute coronary events. *Arch Intern Med*. 2003;163:2345–53.
 84. Fox KA, Dabbous OH, Goldberg RJ, Pieper KS, Eagle KA, Van de Werf F, Avezum A, Goodman SG, Flather MD, Anderson FA Jr, Granger CB. Prediction of risk of death and myocardial infarction in the six months after presentation with acute coronary syndrome: prospective multinational observational study (GRACE). *BMJ*. 2006;333:1091.
 85. Kaul P, Fu Y, Chang WC, Harrington RA, Wagner GS, Goodman SG, Granger CB, Moliterno DJ, Van de Werf F, Califf RM, Topol EJ, Armstrong PW. Prognostic value of ST segment depression in acute coronary syndromes: insights from PARAGON-A applied to GUSTO-IIb. PARAGON-A and GUSTO IIB Investigators. Platelet IIB/IIIA antagonism for the reduction of acute global organization network. *J Am Coll Cardiol*. 2001;38:64–71.
 86. Mueller C, Neumann FJ, Perach W, Perruchoud AP, Buettner HJ. Prognostic value of the admission electrocardiogram in patients with unstable angina/non-ST-segment elevation myocardial infarction treated with very early revascularization. *Am J Med*. 2004;117:145–50.

87. Holmvang L, Clemmensen P, Lindahl B, Lagerqvist B, Venge P, Wagner G, Wallentin L, Grande P. Quantitative analysis of the admission electrocardiogram identifies patients with unstable coronary artery disease who benefit the most from early invasive treatment. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41:905–15.
88. Tan NS, Goodman SG, Yan RT, Elbarouni B, Budaj A, Fox KA, Gore JM, Brieger D, Lopez-Sendon J, Langer A, van de Werf F, Steg PG, Yan AT. Comparative prognostic value of T-wave inversion and ST-segment depression on the admission electrocardiogram in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Am Heart J*. 2013;166:290–7.
89. Rubini Gimenez M, Twerenbold R, Reichlin T, Wildi K, Haaf P, Schaefer M, Zellweger C, Moehring B, Stallone F, Sou SM, Mueller M, Denhaerynck K, Mosimann T, Reiter M, Meller B, Freese M, Stelzig C, Klimmeck I, Voegelé J, Hartmann B, Rentsch K, Osswald S, Mueller C. Direct comparison of high-sensitivity-cardiac troponin I vs. T for the early diagnosis of acute myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2014;35:2303–11.
90. Haaf P, Reichlin T, Twerenbold R, Hoeller R, Rubini Gimenez M, Zellweger C, Moehring B, Fischer C, Meller B, Wildi K, Freese M, Stelzig C, Mosimann T, Reiter M, Mueller M, Hochgruber T, Sou SM, Murray K, Minners J, Freidank H, Osswald S, Mueller C. Risk stratification in patients with acute chest pain using three high-sensitivity cardiac troponin assays. *Eur Heart J*. 2014;35:365–75.
91. Thygesen K, Mair J, Mueller C, Huber K, Weber M, Plebani M, Hasin Y, Biasucci LM, Giannitsis E, Lindahl B, Koenig W, Tubaro R, Collinson P, Katus H, Galvani M, Venge P, Alpert JS, Hamm C, Jaffe AS. Recommendations for the use of natriuretic peptides in acute cardiac care: a position statement from the study group on biomarkers in cardiology of the ESC working group on acute cardiac care. *Eur Heart J*. 2012;33:2001–6.
92. Aragam KG, Tamhane UU, Kline-Rogers E, Li J, Fox KA, Goodman SG, Eagle KA, Gurm HS. Does simplicity compromise accuracy in ACS risk prediction? A retrospective analysis of the TIMI and GRACE risk scores. *PLoS One*. 2009;4:e7947.
93. de Araujo Gonçalves P, Ferreira J, Aguiar C, Seabra-Gomes R. TIMI, PURSUIT, and GRACE risk scores: sustained prognostic value and interaction with revascularization in NSTEMI-ACS. *Eur Heart J*. 2005;26:865–72.
94. Fox KA, Fitzgerald G, Puymirat E, Huang W, Carruthers K, Simon T, Coste P, Monsegu J, Gabriel Steg P, Danchin N, Anderson F. Should patients with acute coronary disease be stratified for management according to their risk? Derivation, external validation and outcomes using the updated GRACE risk score. *BMJ Open*. 2014;4:e004425.
95. Fox KA, Anderson FA Jr, Dabbous OH, Steg PG, Lopez-Sendon J, Van deWerf F, Budaj A, Gurfinkel EP, Goodman SG, Brieger D. Intervention in acute coronary syndromes: do patients undergo intervention on the basis of their risk characteristics? The Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Heart*. 2007;93:177–82.
96. Bawamia B, Mehran R, Qiu W, Kunadian V. Risk scores in acute coronary syndrome and percutaneous coronary intervention: a review. *Am Heart J*. 2013;165:441–50.
97. Scirica BM. Acute coronary syndrome: emerging tools for diagnosis and risk assessment. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55:1403–15.
98. Chang WC, Boersma E, Granger CB, Harrington RA, Califf RM, Simoons ML, Kleiman NS, Armstrong PW. Dynamic prognostication in non-ST-elevation acute coronary syndromes: insights from GUSTO-IIb and PURSUIT. *Am Heart J*. 2004;148:62–71.
99. Rahimi K, Watzlawek S, Thiele H, Secknus MA, Hayerizadeh BF, Niebauer J, Schuler G. Incidence, time course, and predictors of early malignant ventricular arrhythmias after non-ST-segment elevation myocardial infarction in patients with early invasive treatment. *Eur Heart J*. 2006;27:1706–11.
100. Piccini JP, White JA, Mehta RH, Lokhnygina Y, Al-Khatib SM, Tricoci P, Pollack CV Jr, Montalescot G, Van de Werf F, Gibson CM, Giugliano RP, Califf RM, Harrington RA, Newby LK. Sustained ventricular tachycardia and ventricular fibrillation complicating non-ST-segment-elevation acute coronary syndromes. *Circulation*. 2012;126:41–9.
101. Drew BJ, Califf RM, Funk M, Kaufman ES, Krucoff MW, Laks MM, Macfarlane PW, Sommargren C, Swiryn S, Van Hare GF. Practice standards for electrocardiographic monitoring in hospital settings: an American Heart Association scientific statement from the councils on cardiovascular nursing, clinical cardiology, and cardiovascular disease in the young: endorsed by the International Society of Computerized Electrocardiology and the American Association of Critical-Care Nurses. *Circulation*. 2004;110:2721–46.
102. Dressler R, Dryer MM, Coletti C, Mahoney D, Doorey AJ. Altering overuse of cardiac telemetry in non-intensive care unit settings by hardwiring the use of American Heart Association guidelines. *JAMA Intern Med*. 2014;174:1852–4.
103. Fox KA, Anderson FA Jr, Goodman SG, Steg PG, Pieper K, Quill A, Gore JM. Time course of events in acute coronary syndromes: implications for clinical practice from the grace registry. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med*. 2008;5:580–9.
104. Mehran R, Pocock SJ, Nikolsky E, Clayton T, Dangas GD, Kirtane AJ, Parise H, Fahy M, Manoukian SV, Feit F, Ohman ME, Witzenbichler B, Guagliumi G, Lansky AJ, Stone GW. A risk score to predict bleeding in patients with acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55:2556–66.
105. Steg PG, Huber K, Andreotti F, Arnesen H, Atar D, Badimon L, Bassand JP, De Caterina R, Eikelboom JA, Gulba D, Hamon M, Helft G, Fox KA, Kristensen SD, Rao SV, Verheugt FW, Widimsky P, Zeymer U, Collet JP. Bleeding in acute coronary syndromes and percutaneous coronary interventions: position paper by the working group on thrombosis of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2011;32:1854–64.
106. Subherwal S, Bach RG, Chen AY, Gage BF, Rao SV, Newby LK, Wang TY, Gibler WB, Ohman EM, Roe MT, Pollack CV Jr, Peterson ED, Alexander KP. Baseline risk of major bleeding in non-ST-segment-elevation myocardial infarction: the CRUSADE (Can Rapid risk stratification of Unstable angina patients Suppress ADverse outcomes with Early implementation of the ACC/AHA guidelines) bleeding score. *Circulation*. 2009;119:1873–82.
107. Abu-Assi E, Raposeiras-Roubin S, Lear P, Cabanas-Grandio P, Gironde M, Rodriguez-Cordero M, Pereira-Lopez E, Romani SG, Gonzalez-Cambeiro C, Alvarez-Alvarez B, Garcia-Acuna JM, Gonzalez-Juanatey JR. Comparing the predictive validity of three contemporary bleeding risk scores in acute coronary syndrome. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2012;1:222–31.
108. Weber M, Bazzino O, Navarro Estrada JL, de Miguel R, Salzberg S, Fuselli JJ, Liebetau C, Woelken M, Moellmann H, Nef H, Hamm C. Improved diagnostic and prognostic performance of a new high-sensitive troponin T assay in patients with acute coronary syndrome. *Am Heart J*. 2011;162:81–8.
109. Akkerhuis KM, Klootwijk PA, Lindeboom W, Umans VA, Meij S, Kint PP, Simoons ML. Recurrent ischaemia during continuous multilead ST-segment monitoring identifies patients with acute coronary syndromes at high risk of adverse cardiac events: meta-analysis of three studies involving 995 patients. *Eur Heart J*. 2001;22:1997–2006.
110. Hamm CW, Goldmann BU, Heeschen C, Kreyman G, Berger J, Meinertz T. Emergency room triage of patients with acute chest pain by means of rapid testing for cardiac troponin T or troponin I. *N Engl J Med*. 1997;337:1648–53.
111. Antman EM, Tanasijevic MJ, Thompson B, Schactman M, McCabe CH, Cannon CP, Fischer GA, Fung AY, Thompson C, Wybenga D, Braunwald E. Cardiac-specific troponin I levels to predict the risk of mortality in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 1996;335:1342–9.
112. Scirica BM, Morrow DA, Budaj A, Dalby AJ, Mohanavelu S, Qin J, Aroesty J, Hedgepeth CM, Stone PH, Braunwald E. Ischemia detected on continuous electrocardiography after acute coronary syndrome: observations from the MERLIN-TIMI 36 (metabolic efficiency with ranolazine for less ischemia in non-ST-elevation acute coronary syndrome-thrombolysis in myocardial infarction 36) trial. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53:1411–21.
113. Nyman I, Wallentin L, Areskog M, Areskog NH, Swahn E. Risk stratification by early exercise testing after an episode of unstable coronary artery disease. The RISC study group. *Int J Cardiol*. 1993;39:131–42.
114. Amsterdam EA, Kirk JD, Diercks DB, Lewis WR, Turnipseed SD. Immediate exercise testing to evaluate low-risk patients presenting to the emergency department with chest pain. *J Am Coll Cardiol*. 2002;40:251–6.
115. Stub D, Smith K, Bernard S, Nehme Z, Stephenson M, Bray JE, Cameron P, Barger B, Ellims AH, Taylor AJ, Meredith IT, Kaye DM. Air versus oxygen in ST-segment-elevation myocardial infarction. *Circulation*. 2015;131:2143–50.
116. Borzak S, Cannon CP, Kraft PL, Douthat L, Becker RC, Palmeri ST, Henry T, Hochman JS, Fuchs J, Antman EM, McCabe C, Braunwald E. Effects of prior aspirin and anti-ischemic therapy on outcome of patients with unstable angina. TIMI 7 Investigators. Thrombin inhibition in myocardial ischemia. *Am J Cardiol*. 1998;81:678–81.
117. Schwartz BG, Kloner RA. Drug interactions with phosphodiesterase-5 inhibitors used for the treatment of erectile dysfunction or pulmonary hypertension. *Circulation*. 2010;122:88–95.
118. Yusuf S, Wittes J, Friedman L. Overview of results of randomized clinical trials in heart disease. I. Treatments following myocardial infarction. *JAMA*. 1988;260:2088–93.
119. Chatterjee S, Chaudhuri D, Vedanthan R, Fuster V, Ibanez B, Bangalore S, Mukherjee D. Early intravenous beta-blockers in patients with acute coronary syndrome—a meta-analysis of randomized trials. *Int J Cardiol*. 2013;168:915–21.
120. Kontos MC, Diercks DB, Ho PM, Wang TY, Chen AY, Roe MT. Treatment and outcomes in patients with myocardial infarction treated with acute beta-blocker therapy: results from the American College of Cardiology's NCDRW. *Am Heart J*. 2011;161:864–70.
121. Theroux P, Teymans Y, Morissette D, Bosch X, Pelletier GB, Waters DD. A randomized study comparing propranolol and diltiazem in the treatment of unstable angina. *J Am Coll Cardiol*. 1985;5:717–22.
122. Parodi O, Simonetti I, Michelassi C, Carpeggiani C, Biagini A, L'Abbate A, Maseri A. Comparison of verapamil and propranolol therapy for angina pectoris at rest: a randomized, multiple-crossover, controlled trial in the coronary care unit. *Am J Cardiol*. 1986;57:899–906.
123. Lubsen J, Tijssen JG. Efficacy of nifedipine and metoprolol in the early treatment of unstable angina in the coronary care unit: findings from the Holland Interuniversity Nifedipine/Metoprolol Trial (HINT). *Am J Cardiol*. 1987;60:18A–25A.
124. Hansen JF. Treatment with verapamil after an acute myocardial infarction. Review of the Danish Studies on Verapamil in Myocardial Infarction (DAVIT I and II). *Drugs*. 1991;42(Suppl 2):43–53.
125. Morrow DA, Scirica BM, Karwatowska-Prokopczuk E, Murphy SA, Budaj A, Varshavsky S, Wolff AA, Skene A, McCabe CH, Braunwald E. Effects of ranolazine on recurrent cardiovascular events in patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes: the MERLIN-TIMI 36 randomized trial. *JAMA*. 2007;297:1775–83.
126. Miller CD, Roe MT, Mulgund J, Hoekstra JW, Santos R, Pollack CV Jr, Ohman EM, Gibler WB, Peterson ED. Impact of acute beta-blocker therapy for patients with non-ST-segment elevation myocardial infarction. *Am J Med*. 2007;120:685–92.
127. Yasue H, Takizawa A, Nagao M, Nishida S, Horie M, Kubota J, Omote S, Takaoka K, Okumura K. Long-term prognosis for patients with variant angina and influential factors. *Circulation*. 1988;78:1–9.
128. Patrono C, Andreotti F, Arnesen H, Badimon L, Baigent C, Collet JP, De Caterina R, Gulba D, Huber K, Husted S, Kristensen SD, Morais J, Neumann FJ, Rasmussen LH, Siegbahn A, Steg PG, Storey RF, Van deWerf F, Verheugt F. Antiplatelet agents for the treatment and prevention of atherothrombosis. *Eur Heart J*. 2011;32:2922–32.

129. Risk of myocardial infarction and death during treatment with low dose aspirin and intravenous heparin in men with unstable coronary artery disease. The RISC group. *Lancet*. 1990;336:827–30.
130. Lewis HD Jr, Davis JW, Archibald DG, Steinke WE, Smitherman TC, Doherty JE 3rd, SchnaperHW, LeWinterMM, Linares E, Pouget JM, Sabharwal SC, Chesler E, DeMots H. Protective effects of aspirin against acute myocardial infarction and death in men with unstable angina. Results of a Veterans Administration cooperative study. *N Engl J Med*. 1983;309:396–403.
131. Theroux P, Ouimet H, McCans J, Latour JG, Joly P, Levy G, Pelletier E, Juneau M, Stasiak J, deGuise P, Pelletier GB, Rinzler D, Waters DD. Aspirin, heparin, or both to treat acute unstable angina. *N Engl J Med*. 1988;319:1105–11.
132. Cairns JA, Gent M, Singer J, Finnie KJ, Froggatt GM, Holder DA, Jablonsky G, Kostuk WJ, Melendez LJ, Myers MG, Sackett DL, Sealey BJ, Tanzer PH. Aspirin, sulfipyrazole, or both in unstable angina. Results of a Canadian multicenter trial. *N Engl J Med*. 1985;313:1369–75.
133. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ*. 2002;324:71–86.
134. Mehta SR, Bassand JP, Chrolavicius S, Diaz R, Eikelboom JW, Fox KA, Granger CB, Jolly S, Joyner CD, Rupprecht HJ, Widimsky P, Afzal R, Pogue J, Yusuf S. Dose comparisons of clopidogrel and aspirin in acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2010;363:930–42.
135. Savi P, Labouret C, Delesque N, Guette F, Lupker J, Herbert JM. P2Y₁₂, a new platelet ADP receptor, target of clopidogrel. *Biochem Biophys Res Commun*. 2001;283:379–83.
136. Savi P, Herbert JM. Clopidogrel and ticlopidine: P2Y₁₂ adenosine diphosphate-receptor antagonists for the prevention of atherothrombosis. *Semin Thromb Hemost*. 2005;31:174–83.
137. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, Chrolavicius S, Tognoni G, Fox KK. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med*. 2001;345:494–502.
138. Mehta SR, Yusuf S, Peters RJ, Bertrand ME, Lewis BS, Natarajan MK, Malmberg K, Rupprecht H, Zhao F, Chrolavicius S, Copland I, Fox KA. Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI-CURE study. *Lancet*. 2001;358:527–33.
139. Parodi G, Marcucci R, Valenti R, Gori AM, Migliorini A, Giusti B, Buonamici P, Gensini GF, Abbate R, Antoniucci D. High residual platelet reactivity after clopidogrel loading and long-term cardiovascular events among patients with acute coronary syndromes undergoing PCI. *JAMA*. 2011;306:1215–23.
140. Matetzky S, Shenkman B, Guetta V, Shechter M, Beinart R, Goldenberg I, Novikov I, Pres H, Savion N, Varon D, Hod H. Clopidogrel resistance is associated with increased risk of recurrent atherothrombotic events in patients with acute myocardial infarction. *Circulation*. 2004;109:3171–5.
141. HochholzerW, Trenk D, Bestehorn HP, Fischer B, Valina CM, Gick M, Caputo A, Buttner HJ, Neumann FJ. Impact of the degree of peri-interventional platelet inhibition after loading with clopidogrel on early clinical outcome of elective coronary stent placement. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48:1742–50.
142. Sibbing D, Braun S, Morath T, Mehili J, Vogt W, Schomig A, Kastrati A, von Beckerath N. Platelet reactivity after clopidogrel treatment assessed with point-of-care analysis and early drug-eluting stent thrombosis. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53:849–56.
143. Aradi D, Storey RF, Komocsi A, Trenk D, Gulba D, Kiss RG, Husted S, Bonello L, Sibbing D, Collet JP, Huber K. Expert position paper on the role of platelet function testing in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Eur Heart J*. 2014;35:209–15.
144. Simon T, Verstuyft C, Mary-Krause M, Quteineh L, Drouet E, Meneveau N, Steg PG, Ferrieres J, Danchin N, Becquemont L. Genetic determinants of response to clopidogrel and cardiovascular events. *N Engl J Med*. 2009;360:363–75.
145. Collet JP, Hulot JS, Pena A, Villard E, Esteve JB, Silvain J, Payot L, Brugier D, Cayla G, Beygui F, Bensimon G, Funck-Brentano C, Montalescot G. Cytochrome P450 2C19 polymorphism in young patients treated with clopidogrel after myocardial infarction: a cohort study. *Lancet*. 2009;373:309–17.
146. Gurbel PA, Tantry US, Shuldiner AR, Kereiakes DJ. Genotyping: one piece of the puzzle to personalize antiplatelet therapy. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56:112–6.
147. Cayla G, Hulot JS, O'Connor SA, Pathak A, Scott SA, Gruel Y, Silvain J, Vignalou JB, Huerre Y, de la Briolle A, Allan F, Beygui F, Barthelemy O, Montalescot G, Collet JP. Clinical, angiographic, and genetic factors associated with early coronary stent thrombosis. *JAMA*. 2011;306:1765–74.
148. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, Montalescot G, Ruzyllo W, Gottlieb S, Neumann FJ, Ardissino D, De Servi S, Murphy SA, Riesmeyer J, Weerakkody G, Gibson CM, Antman EM. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2007;357:2001–15.
149. De Servi S, Goedicke J, Schirmer A, Widimsky P. Clinical outcomes for prasugrel versus clopidogrel in patients with unstable angina or non-ST-elevation myocardial infarction: an analysis from the TRITON-TIMI 38 trial. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2014;3:363–72.
150. Pena A, Collet JP, Hulot JS, Silvain J, Barthelemy O, Beygui F, Funck-Brentano C, Montalescot G. Can we override clopidogrel resistance? *Circulation*. 2009;119:2854–7.
151. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, Horvath I, Keltai M, Herrman JP, Van de Werf F, Downey WE, Scirica BM, Murphy SA, Antman EM. Intensive oral antiplatelet therapy for reduction of ischaemic events including stent thrombosis in patients with acute coronary syndromes treated with percutaneous coronary intervention and stenting in the TRITON-TIMI 38 trial: a subanalysis of a randomised trial. *Lancet*. 2008;371:1353–63.
152. Gurbel PA, Bliden KP, Butler K, Tantry US, Gesheff T, Wei C, Teng R, Antonino MJ, Patil SB, Karunakaran A, Kereiakes DJ, Parris C, Purdy D, Wilson V, Ledley GS, Storey RF. Randomized double-blind assessment of the onset and offset of the antiplatelet effects of ticagrelor versus clopidogrel in patients with stable coronary artery disease: the Onset/Offset study. *Circulation*. 2009;120:2577–85.
153. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, Cannon CP, Emanuelsson H, Held C, Horrow J, Husted S, James S, Katus H, MahaffeyKW, Scirica BM, Skene A, Steg PG, Storey RF, Harrington RA, Freij A, Thorsen M. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2009;361:1045–57.
154. Lindholm D, Varenhorst C, Cannon CP, Harrington RA, Himmelman A, Maya J, Husted S, Steg PG, Cornel JH, Storey RF, Stevens SR, Wallentin L, James SK. Ticagrelor vs. clopidogrel in patients with non-ST-elevation acute coronary syndrome with or without revascularization: results from the PLATO trial. *Eur Heart J*. 2014;35:2083–93.
155. Steg PG, Harrington RA, Emanuelsson H, Katus HA, Mahaffey KW, Meier B, Storey RF, Wojdyla DM, Lewis BS, Maurer G, Wallentin L, James SK. Stent thrombosis with ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes: an analysis from the prospective, randomized PLATO trial. *Circulation*. 2013;128:1055–65.
156. Storey RF, Becker RC, Harrington RA, Husted S, James SK, Cools F, Steg PG, Khurmi NS, Emanuelsson H, Cooper A, Cairns R, Cannon CP, Wallentin L. Characterization of dyspnoea in PLATO study patients treated with ticagrelor or clopidogrel and its association with clinical outcomes. *Eur Heart J*. 2011;32:2945–53.
157. Storey RF, Oldroyd KG, Wilcox RG. Open multicentre study of the P2 T receptor antagonist AR-C69931MX assessing safety, tolerability and activity in patients with acute coronary syndromes. *Thromb Haemost*. 2001;85:401–7.
158. Harrington RA, Stone GW, McNulty S, White HD, Lincoff AM, Gibson CM, Pollack CV Jr, Montalescot G, Mahaffey KW, Kleiman NS, Goodman SG, Amine M, Angiolillo DJ, Becker RC, Chew DP, French WJ, Leisch F, Parikh KH, Skerjanec S, Bhatt DL. Platelet inhibition with cangrelor in patients undergoing PCI. *N Engl J Med*. 2009;361:2318–29.
159. Bhatt DL, Lincoff AM, Gibson CM, Stone GW, McNulty S, Montalescot G, Kleiman NS, Goodman SG, White HD, Mahaffey KW, Pollack CV Jr, Manoukian SV, Widimsky P, Chew DP, Cura F, Manukov I, Tousek F, Jafar MZ, Arneja J, Skerjanec S, Harrington RA. Intravenous platelet blockade with cangrelor during PCI. *N Engl J Med*. 2009;361:2330–41.
160. Bhatt DL, Stone GW, Mahaffey KW, Gibson CM, Steg PG, Hamm CW, Price MJ, Leonardi S, Gallup D, Bramucci E, Radke PW, Widimsky P, Tousek F, Tauth J, Spriggs D, McLaurin BT, Angiolillo DJ, Genereux P, Liu T, Prats J, Todd M, Skerjanec S, White HD, Harrington RA. Effect of platelet inhibition with cangrelor during PCI on ischemic events. *N Engl J Med*. 2013;368:1303–13.
161. Steg PG, Bhatt DL, HammCW, StoneGW, Gibson CM, MahaffeyKW, Leonardi S, Liu T, Skerjanec S, Day JR, Iwaoka RS, Stuckey TD, Gogia HS, Gruberg L, French WJ, White HD, Harrington RA. Effect of cangrelor on periprocedural outcomes in percutaneous coronary interventions: a pooled analysis of patient-level data. *Lancet*. 2013;382:1981–92.
162. Hamm CW, Bassand JP, Agewall S, Bax J, Boersma E, Bueno H, Caso P, Dudek D, Gielen S, Huber K, Ohman M, Petrie MC, Sonntag F, Uva MS, Storey RF, WijnsW, Zahger D. ESC guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: the Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2011;32:2999–3054.
163. Bellemain-Appaix A, Brieger D, Beygui F, Silvain J, Pena A, Cayla G, Barthelemy O, Collet JP, Montalescot G. New P2Y₁₂ inhibitors versus clopidogrel in percutaneous coronary intervention: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56:1542–51.
164. Montalescot G, Bolognese L, Dudek D, Goldstein P, Hamm C, Tanguay JF, ten Berg JM, Miller DL, Costigan TM, Goedicke J, Silvain J, Angiolillo P, Legutko J, Niethammer M, Motovska Z, Jakubowski JA, Cayla G, Visconti LO, Vicaut E, Widimsky P. Pretreatment with prasugrel in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2013;369:999–1010.
165. Collet JP, Silvain J, Bellemain-Appaix A, Montalescot G. Pretreatment with P2Y₁₂ inhibitors in non-ST-segment-elevation acute coronary syndrome: an outdated and harmful strategy. *Circulation*. 2014;130:1904–14.
166. Valgimigli M. Pretreatment with P2Y₁₂ inhibitors in non-ST-segment-elevation acute coronary syndrome is clinically justified. *Circulation*. 2014;130:1891–903.
167. Stone GW, Witzenbichler B, Weisz G, Rinaldi MJ, Neumann FJ, Metzger DC, Henry TD, Cox DA, Duffy PL, Mazzaferri E, Gurbel PA, Xu K, Parise H, Kirtane AJ, Brodie BR, Mehran R, Stuckey TD. Platelet reactivity and clinical outcomes after coronary artery implantation of drug-eluting stents (ADAPT-DES): a prospective multicentre registry study. *Lancet*. 2013;382:614–23.
168. Price MJ, Berger PB, Teirstein PS, Tanguay JF, Angiolillo DJ, Spriggs D, Puri S, Robbins M, Garratt KN, Bertrand OF, Stillabower ME, Aragon JR, Kandzari DE, Stinis CT, Lee MS, Manoukian SV, Cannon CP, Schork NJ, Topol EJ. Standardvs high-dose clopidogrel based on platelet function testing after percutaneous coronary intervention: the GRAVITAS randomized trial. *JAMA*. 2011;305:1097–105.
169. Trenk D, Stone GW, Gawaz M, Kastrati A, Angiolillo DJ, Muller U, Richardt G, Jakubowski JA, Neumann FJ. A randomized trial of prasugrel versus clopidogrel in patients with high platelet reactivity on clopidogrel after elective percutaneous coronary intervention with implantation of drug-eluting stents: results of the TRIGGER-PCI (Testing Platelet Reactivity In Patients Undergoing Elective Stent Placement on Clopidogrel to Guide Alternative Therapy With Prasugrel) study. *J Am Coll Cardiol*. 2012;59:2159–64.
170. Collet JP, Cuisset T, Range G, Cayla G, Elhadad S, Pouillot C, Henry P, Motreff P, Carrie D, Boueri Z, Belle L, Van Belle E, Rousseau H, Aubry P, Monsegu J, Sabouret

- P, O'Connor SA, Abtan J, Kerneis M, Saint-Etienne C, Barthelemy O, Beygui F, Silvain J, Vicaute E, Montalescot G. Bedside monitoring to adjust antiplatelet therapy for coronary stenting. *N Engl J Med*. 2012;367:2100-9.
171. Mega JL, Close SL, Wiviott SD, Shen L, Walker JR, Simon T, Antman EM, Braunwald E, Sabatine MS. Genetic variants in ABCB1 and CYP2C19 and cardiovascular outcomes after treatment with clopidogrel and prasugrel in the TRITON-TIMI 38 trial: a pharmacogenetic analysis. *Lancet*. 2010;376:1312-9.
 172. Trenk D, Hochholzer W, Fromm MF, Chialda LE, Pahl A, Valina CM, Stratz C, Schmiebusch P, Bestehorn HP, Buttner HJ, Neumann FJ. Cytochrome P450 2C19 681G.A polymorphism and high on-clopidogrel platelet reactivity associated with adverse 1-year clinical outcome of elective percutaneous coronary intervention with drug-eluting or bare-metal stents. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51:1925-34.
 173. Mega JL, Close SL, Wiviott SD, Shen L, Hockett RD, Brandt JT, Walker JR, Antman EM, Macias WL, Braunwald E, Sabatine MS. Cytochrome P450 genetic polymorphisms and the response to prasugrel: relationship to pharmacokinetic, pharmacodynamic, and clinical outcomes. *Circulation*. 2009;119:2553-60.
 174. Roberts JD, Wells GA, Le May MR, Labinaz M, Glover C, Froeschl M, Dick A, Marquis JF, O'Brien E, Gonçalves S, Druce I, Stewart A, Gollob MH, So DY. Point-of-care genetic testing for personalisation of antiplatelet treatment (RAPID GENE): a prospective, randomised, proof-of-concept trial. *Lancet*. 2012;379:1705-11.
 175. Agewall S, Cattaneo M, Collet JP, Andreotti F, Lip GY, Verheugt FW, Huber K, Grove EL, Morais J, Husted S, Wassmann S, Rosano G, Atar D, Pathak A, Kjeldsen K, Storey RF. Expert position paper on the use of proton pump inhibitors in patients with cardiovascular disease and antithrombotic therapy. *Eur Heart J*. 2013;34:1708-13, 1713a-1713b.
 176. Ho PM, Spertus JA, Masoudi FA, Reid KJ, Peterson ED, Magid DJ, Krumholz HM, Rumsfeld JS. Impact of medication therapy discontinuation on mortality after myocardial infarction. *Arch Intern Med*. 2006;166:1842-7.
 177. Mehran R, Baber U, Steg PG, Ariti C, Weisz G, Witzencblich B, Henry TD, Kini AS, Stuckey T, Cohen DJ, Berger PB, Iakovou I, Dangas G, Waksman R, Antoniucci D, Sartori S, Krucoff MW, Hermiller JB, Shawl F, Gibson CM, Chieffo A, Alu M, Moliterno DJ, Colombo A, Pocock S. Cessation of dual antiplatelet treatment and cardiac events after percutaneous coronary intervention (PARIS): 2 year results from a prospective observational study. *Lancet*. 2013;382:1714-22.
 178. Grines CL, Bonow RO, Casey DE Jr, Gardner TJ, Lockhart PB, Moliterno DJ, O'Gara P, Whitlow P. Prevention of premature discontinuation of dual antiplatelet therapy in patients with coronary artery stents: a science advisory from the American Heart Association, American College of Cardiology, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, American College of Surgeons, and American Dental Association, with representation from the American College of Physicians. *Circulation*. 2007;115:813-8.
 179. Kristensen SD, Knuuti J, Saraste A, Anker S, Botker HE, Hert SD, Ford I, Gonzalez-Juanatey JR, Gorenek B, Heyndrickx GR, Høft A, Huber K, Iung B, Kjeldsen KP, Longrois D, Lüscher TF, Pierard L, Pocock S, Price S, Roffi M, Sirnes PA, Sousa-Uva M, Voudris V, Funck-Brentano C. 2014 ESC/ESA guidelines on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management. *Eur Heart J*. 2014;35:2383-431.
 180. Dunning J, Versteegh M, Fabbri A, Pavie A, Kolh P, Lockowandt U, Nashef SA. Guideline on antiplatelet and anticoagulation management in cardiac surgery. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2008;34:73-92.
 181. Savonitto S, D'Urbano M, Caracciolo M, Barlocco F, Mariani G, Nichelatti M, Klugmann S, De Servi S. Urgent surgery in patients with a recently implanted coronary drug-eluting stent: a phase II study of 'bridging' antiplatelet therapy with tirofiban during temporary withdrawal of clopidogrel. *Br J Anaesth*. 2010;104:285-91.
 182. Angiolillo DJ, Firstenberg MS, Price MJ, Tummala PE, Hutrya M, Welsby JJ, Voeltz MD, Chandna H, Ramaiah C, Btrko M, Cannon L, Dyke C, Liu T, Montalescot G, Manoukian SV, Prats J, Topol EJ. Bridging antiplatelet therapy with cangrelor in patients undergoing cardiac surgery: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2012;307:265-74.
 183. Steinhubl SR, Berger PB, Mann JT 3rd, Fry ET, DeLago A, Wilmer C, Topol EJ. Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2002;288:2411-20.
 184. Mauri L, Kereiakes DJ, Yeh RW, Driscoll-Shempp P, Cutlip DE, Steg PG, Normand SL, Braunwald E, Wiviott SD, Cohen DJ, Holmes DR Jr, Krucoff MW, Hermiller J, Dauerman HL, Simon DI, Kandzari DE, Garratt KN, Lee DP, Pow TK, Ver Lee P, Rinaldi MJ, Massaro JM. Twelve or 30 months of dual antiplatelet therapy after drug-eluting stents. *N Engl J Med*. 2014;371:2155-66.
 185. Navarese EP, Andreotti F, Schulze V, Kolodziejczak M, Buffon A, Brouwer M, Costa F, Kowalewski M, Parati G, Lip GY, Kelm M, Valgimigli M. Optimal duration of dual antiplatelet therapy after percutaneous coronary intervention with drug eluting stents: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ*. 2015;350:h1618.
 186. Bonaca MP, Bhatt DL, Cohen M, Steg PG, Storey RF, Jensen EC, Magnani G, Bansilal S, Fish MP, Im K, Bengtsson O, Oude Ophuis T, Budaj A, Theroux P, Ruda M, Hamm C, Goto S, Spinar J, Nicolau JC, Kiss RG, Murphy SA, Wiviott SD, Held P, Braunwald E, Sabatine MS. Long-term use of ticagrelor in patients with prior myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2015;372:1791-800.
 187. Kim BK, Hong MK, Shin DH, Nam CM, Kim JS, Ko YG, Choi D, Kang TS, Park BE, Kang WC, Lee SH, Yoon JH, Hong BK, Kwon HM, Jang Y. A new strategy for discontinuation of dual antiplatelet therapy: the RESET trial (real safety and efficacy of 3-month dual antiplatelet therapy following endovascular zotarolimus-eluting stent implantation). *J Am Coll Cardiol*. 2012;60:1340-8.
 188. Feres F, Costa RA, Abizaid A, Leon MB, Marin-Neto JA, Botelho RV, King SB 3rd, Negoita M, Liu M, de Paula JE, Mangione JA, Meireles GX, Castello HJ Jr, Nicoletta EL Jr, Perin MA, Devito FS, Labrunie A, Salvadori D Jr, Gusmao M, Staico R, Costa JR Jr, de Castro JP, Abizaid AS, Bhatt DL. Three vs twelve months of dual antiplatelet therapy after zotarolimus-eluting stents: the OPTIMIZE randomized trial. *JAMA*. 2013;310:2510-22.
 189. Gwon HC, Hahn JY, Park KW, Song YB, Chae IH, Lim DS, Han KR, Choi JH, Choi SH, Kang HJ, Koo BK, Ahn T, Yoon JH, Jeong MH, Hong TJ, Chung WY, Choi YJ, Hur SH, Kwon HM, Jeon DW, Kim BO, Park SH, Lee NH, Jeon HK, Jang Y, Kim HS. Six-month versus 12-month dual antiplatelet therapy after implantation of drug-eluting stents: the efficacy of xience/promus versus cypher to reduce late loss after stenting (EXCELLENT) randomized, multicenter study. *Circulation*. 2012;125:505-13.
 190. Valgimigli M, Campo G, Monti M, Vranckx P, Percoco G, Tumscitz C, Castriota F, Colombo F, Tebaldi M, Fuca G, Kubbajeh M, Cangiano E, Minarelli M, Scalone A, Cavazza C, Frangione A, Borghesi M, Marchesini J, Parrinello G, Ferrari R. Short-term versus long-term duration of dual-antiplatelet therapy after coronary stenting: a randomized multicenter trial. *Circulation*. 2012;125:2015-26.
 191. Colombo A, Chieffo A, Frasier A, Garbo R, Masotti-Centol M, Salvatella N, Oteo Dominguez JF, Steffanon L, Tarantini G, Presbitero P, Menozzi A, Pucci E, Mauri J, Cesana BM, Giustino G, Sardella G. Second-generation drug-eluting stent implantation followed by 6- versus 12-month dual antiplatelet therapy: the SECURITY randomized clinical trial. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64:2086-97.
 192. Schulz-Schupke S, Byrne RA, ten Berg JM, Neumann FJ, Han Y, Adriaenssens T, Tolg R, Seyfarth M, Maeng M, Zrenner B, Jacobshagen C, Mudra H, von Hodenberg E, Wohrle J, Angiolillo DJ, von Merzljak B, Rifatov N, Kufner S, Morath T, Feuchtenberger A, Ibrahim T, Janssen PW, Valina C, Li Y, Desmet W, Abdel-Wahab M, Tiroch K, Hengstenberg C, Bernlochner I, Fischer M, Schunkert H, Laugwitz KL, Schomig A, Mehilli J, Kastrati A. ISAR-SAFE: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial of 6 vs. 12 months of clopidogrel therapy after drug-eluting stenting. *Eur Heart J*. 2015;36:1252-63.
 193. Gilard M, Barragan P, Noryani AA, Noor HA, Majwal T, Hovasse T, Castellant P, Schneeberger M, Maillard L, Bressollette E, Wojcik J, Delarche N, Blanchard D, Jouve B, Ormezzano O, Paganelli F, Levy G, Sainsous J, Carrie D, Furber A, Berland J, Darremont O, Le Breton H, Lyuyx-Bore A, Gommeaux A, Cassat C, Kermarrec A, Cazaux P, Druelles P, Dauphin R, Armengaud J, Dupouy P, Champagnac D, Ohlmann P, Endresen K, Benamer H, Kiss RG, Ungi I, Bosch J, Morice MC. 6-versus 24-month dual antiplatelet therapy after implantation of drug-eluting stents in patients nonresistant to aspirin: the randomized, multicenter ITALIC trial. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65:777-86.
 194. Lee CW, Ahn JM, Park DW, Kang SJ, Lee SW, Kim YH, Park SW, Han S, Lee SG, Seong IW, Rha SW, Jeong MH, Lim DS, Yoon JH, Hur SH, Choi YS, Yang JY, Lee NH, Kim HS, Lee BK, Kim KS, Lee SU, Chae JK, Cheong SS, Suh IW, Park HS, Nah DY, Jeon DS, Seung KB, Lee K, Jang JS, Park SJ. Optimal duration of dual antiplatelet therapy after drug-eluting stent implantation: a randomized, controlled trial. *Circulation*. 2014;129:304-12.
 195. Collet JP, Silvain J, Barthelemy O, Range G, Cayla G, Van Belle E, Cuisset T, Elhadad S, Schiele F, Lhoest N, Ohlmann P, Carrie D, Rousseau H, Aubry P, Monsegu J, Sabouret P, O'Connor SA, Abtan J, Kerneis M, Saint-Etienne C, Beygui F, Vicaute E, Montalescot G. Dual-antiplatelet treatment beyond 1 year after drug-eluting stent implantation (ARCTIC-INTERRUPTION): a randomised trial. *Lancet*. 2014;384:1577-85.
 196. Roffi M, Chew DP, Mukherjee D, Bhatt DL, White JA, Moliterno DJ, Heesch C, Hamm CW, Robbins MA, Kleiman NS, Theroux P, White HD, Topol EJ. Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibition in acute coronary syndromes. Gradient of benefit related to the revascularization strategy. *Eur Heart J*. 2002;23:1441-8.
 197. O'Donoghue M, Antman EM, Braunwald E, Murphy SA, Steg PG, Finkelstein A, Penny WF, Fridrich V, McCabe CH, Sabatine MS, Wiviott SD. The efficacy and safety of prasugrel with and without a glycoprotein IIb/IIIa inhibitor in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous intervention: a TRITON-TIMI 38 (Trial to Assess Improvement in Therapeutic Outcomes by Optimizing Platelet Inhibition with Prasugrel-Thrombolysis in Myocardial Infarction 38) analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54:678-85.
 198. Stone GW, Bertrand ME, Moses JW, Ohman EM, Lincoff AM, Ware JH, Pocock SJ, McLaurin BT, Cox DA, Jafar MZ, Chandna H, Hartmann F, Leisch F, Strasser RH, Desaga M, Stuckey TD, Zelman RB, Lieber IH, Cohen DJ, Mehran R, White HD. Routine upstream initiation vs deferred selective use of glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in acute coronary syndromes: the ACUITY timing trial. *JAMA*. 2007;297:591-602.
 199. Giugliano RP, White JA, Bode C, Armstrong PW, Montalescot G, Lewis BS, van 't Hof A, Berdan LG, Lee KL, Strony JT, Hildemann S, Veltri E, Van de Werf F, Braunwald E, Harrington RA, Califf RM, Newby LK. Early versus delayed, provisional eptifibatide in acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2009;360:2176-90.
 200. Wang TY, White JA, Tricoci P, Giugliano RP, Zeymer U, Harrington RA, Montalescot G, James SK, Van de Werf F, Armstrong PW, Braunwald E, Califf RM, Newby LK. Upstream clopidogrel use and the efficacy and safety of early eptifibatide treatment in patients with acute coronary syndrome: an analysis from the early glycoprotein IIb/IIIa inhibition in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome (early ACS) trial. *Circulation*. 2011;123:722-30.
 201. Judge HM, Buckland RJ, Holgate CE, Storey RF. Glycoprotein IIb/IIIa and P2Y₁₂ receptor antagonists yield additive inhibition of platelet aggregation, granule secretion, soluble CD40 l release and procoagulant responses. *Platelets*. 2005;16:398-407.
 202. Kastrati A, Mehilli J, Neumann FJ, Dotzer F, ten Berg J, Bollwein H, Graf I, Ibrahim M, Pache J, Seyfarth M, Schühlen H, Dirschinger J, Berger PB, Schomig A. Abciximab in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention after clopidogrel pretreatment: the ISARREACT 2 randomized trial. *JAMA*. 2006;295:1531-8.

203. Jolly SS, Faxon DP, Fox KA, Afzal R, Boden WE, Widimsky P, Steg PG, Valentin V, Budaj A, Granger CB, Joyner CD, Chrolavicius S, Yusuf S, Mehta SR. Efficacy and safety of fondaparinux versus enoxaparin in patients with acute coronary syndromes treated with glycoprotein IIb/IIIa inhibitors or thienopyridines: results from the OASIS 5 (Fifth Organization to Assess Strategies in Ischemic Syndromes) trial. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54:468–76.
204. White HD, Chew DP, Hoekstra JW, Miller CD, Pollack CV Jr, Feit F, Lincoff AM, Bertrand M, Pocock S, Ware J, Ohman EM, Mehran R, Stone GW. Safety and efficacy of switching from either unfractionated heparin or enoxaparin to bivalirudin in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes managed with an invasive strategy: results from the ACUTY (Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage strategy) trial. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51:1734–41.
205. Stone GW, McLaurin BT, Cox DA, Bertrand ME, Lincoff AM, Moses JW, White HD, Pocock SJ, Ware JH, Feit F, Colombo A, Aylward PE, Cequier AR, Darius H, Desmet W, Ebrahimi R, Hamon M, Rasmussen LH, Rupprecht HJ, Hoekstra J, Mehran R, Ohman EM. Bivalirudin for patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2006;355:2203–16.
206. Tricoci P, Huang Z, Held C, Moliterno DJ, Armstrong PW, Van de Werf F, White HD, Aylward PE, Wallentin L, Chen E, Lokhnygina Y, Pei J, Leonardi S, Rorick TL, Kilian AM, Jennings LH, Ambrosio G, Bode C, Cequier A, Cornel JH, Diaz R, Erkan A, Huber K, Hudson MP, Jiang L, Jukema JW, Lewis BS, Lincoff AM, Montalescot G, Nicolau JC, Ogawa H, Pfisterer M, Prieto JC, Ruzyllo W, Sinnaeve PR, Storey RF, Valgimigli M, Whellan DJ, Widimsky P, Strony J, Harrington RA, Mahaffey KW. Thrombin-receptor antagonist vorapaxar in acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2012;366:20–33.
207. Morrow DA, Braunwald E, Bonaca MP, Ameriso SF, Dalby AJ, Fish MP, Fox KA, Lipka LJ, Liu X, Nicolau JC, Ophuis AJ, Paolasso E, Scirica BM, Spinler J, Theroux P, Wiviott SD, Strony J, Murphy SA. Vorapaxar in the secondary prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med*. 2012;366:1404–13.
208. Bhatt DL, Cryer BL, Contant CF, Cohen M, Lanas A, Schnitzer TJ, Shook TL, Lapuerta P, Goldsmith MA, Laine L, Scirica BM, Murphy SA, Cannon CP. Clopidogrel with or without omeprazole in coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2010;363:1909–17.
209. Moukharbel GV, Bhatt DL. Antiplatelet therapy and proton pump inhibition: clinician update. *Circulation*. 2012;125:375–80.
210. Eikelboom JW, Anand SS, Malmberg K, Weitz JI, Ginsberg JS, Yusuf S. Unfractionated heparin and low-molecular-weight heparin in acute coronary syndrome without ST elevation: a meta-analysis. *Lancet*. 2000;355:1936–42.
211. Silvain J, Beygui F, Barthelemy O, Pollack C Jr, Cohen M, Zeymer U, Huber K, Goldstein P, Cayla G, Collet JP, Vicaire E, Montalescot G. Efficacy and safety of enoxaparin versus unfractionated heparin during percutaneous coronary intervention: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2012;344:e553.
212. Lee MS, Wali AU, Menon V, Berkowitz SD, Thompson TD, Califf RM, Topol EJ, Granger CB, Hochman JS. The determinants of activated partial thromboplastin time, relation of activated partial thromboplastin time to clinical outcomes, and optimal dosing regimens for heparin treated patients with acute coronary syndromes: a review of GUSTO-IIb. *J Thromb Thrombolysis*. 2002;14:91–101.
213. Hassan WM, Flaker GC, Feutz C, Petroski GF, Smith D. Improved anticoagulation with a weight-adjusted heparin nomogram in patients with acute coronary syndromes: a randomized trial. *J Thromb Thrombolysis*. 1995;2:245–9.
214. Collet JP, Montalescot G, Lison L, Choussat R, Ankri A, Drobinski G, Sotirov I, Thomas D. Percutaneous coronary intervention after subcutaneous enoxaparin pretreatment in patients with unstable angina pectoris. *Circulation*. 2001;103:658–63.
215. Martin JL, Fry ET, Sanderink GJ, Atherley TH, Guimart CM, Chevalier PJ, Ozoux ML, Pensyl CE, Bigonzi F. Reliable anticoagulation with enoxaparin in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the pharmacokinetics of enoxaparin in PCI (PEPCI) study. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2004;61:163–70.
216. Ferguson JJ, Califf RM, Antman EM, Cohen M, Grines CL, Goodman S, Kereiakes DJ, Langer A, Mahaffey KW, Nessel CC, Armstrong PW, Avezum A, Aylward P, Becker RC, Biasucci L, Borzak S, Col J, Frey MJ, Fry E, Gulba DC, Guneri S, Gurfinkel E, Harrington R, Hochman JS, Kleiman NS, Leon MB, Lopez-Sendon JL, Pepine CJ, Ruzyllo W, Steinhilb SR, Teirstein PS, Toro-Figueroa L, White H. Enoxaparin vs unfractionated heparin in high-risk patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes managed with an intended early invasive strategy: primary results of the SYNERGY randomized trial. *JAMA*. 2004;292:45–54.
217. Murphy SA, Gibson CM, Morrow DA, Van de Werf F, Menown IB, Goodman SG, Mahaffey KW, Cohen M, McCabe CH, Antman EM, Braunwald E. Efficacy and safety of the low-molecular weight heparin enoxaparin compared with unfractionated heparin across the acute coronary syndrome spectrum: a meta-analysis. *Eur Heart J*. 2007;28:2077–86.
218. Yusuf S, Mehta SR, Chrolavicius S, Afzal R, Pogue J, Granger CB, Budaj A, Peters RJ, Bassand JP, Wallentin L, Joyner C, Fox KA. Comparison of fondaparinux and enoxaparin in acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2006;354:1464–76.
219. Steg PG, Jolly SS, Mehta SR, Afzal R, Xavier D, Rupprecht HJ, Lopez-Sendon JL, Budaj A, Diaz R, Avezum A, Widimsky P, Rao SV, Chrolavicius S, Meeks B, Joyner C, Pogue J, Yusuf S. Low-dose vs standard-dose unfractionated heparin for percutaneous coronary intervention in acute coronary syndromes treated with fondaparinux: the FUTURA/OASIS-8 randomized trial. *JAMA*. 2010;304:1339–49.
220. Szummer K, Oldgren J, Lindhagen L, Carrero JJ, Evans M, Spaak J, Edfors R, Jacobson SH, Andell P, Wallentin L, Jernberg T. Association between the use of fondaparinux vs low-molecular-weight heparin and clinical outcomes in patients with non-ST-segment elevation myocardial infarction. *JAMA*. 2015;313:707–16.
221. Stone GW, White HD, Ohman EM, Bertrand ME, Lincoff AM, McLaurin BT, Cox DA, Pocock SJ, Ware JH, Feit F, Colombo A, Manoukian SV, Lansky AJ, Mehran R, Moses JW. Bivalirudin in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention: a subgroup analysis from the Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage strategy (ACUTY) trial. *Lancet*. 2007;369:907–19.
222. Stone GW, Ware JH, Bertrand ME, Lincoff AM, Moses JW, Ohman EM, White HD, Feit F, Colombo A, McLaurin BT, Cox DA, Manoukian SV, Fahy M, Clayton TC, Mehran R, Pocock SJ. Antithrombotic strategies in patients with acute coronary syndromes undergoing early invasive management: one-year results from the ACUTY trial. *JAMA*. 2007;298:2497–506.
223. Kastrati A, Neumann FJ, Schulz S, Massberg S, Byrne RA, Ferenc M, Laugwitz KL, Pache J, Ott I, Hausleiter J, Seyfarth M, Gick M, Antoniucci D, Schomig A, Berger PB, Mehili J. Abciximab and heparin versus bivalirudin for non-ST-elevation myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2011;365:1980–9.
224. Kastrati A, Neumann FJ, Mehili J, Byrne RA, Ilijima R, Buttner HJ, Khattab AA, Schulz S, Blankenship JC, Pache J, Minners J, Seyfarth M, Graf I, Skelding KA, Dirschinger J, Richardt G, Berger PB, Schomig A. Bivalirudin versus unfractionated heparin during percutaneous coronary intervention. *N Engl J Med*. 2008;359:688–96.
225. Alexander JH, Lopes RD, James S, Kilaru R, He Y, Mohan P, Bhatt DL, Goodman S, Verheugt FW, Flather M, Huber K, Liaw D, Husted SE, Lopez-Sendon J, De Caterina R, Jansky P, Darius H, Vinereanu D, Cornel JH, Cools F, Atar D, Leiva-Pons JL, Keltai M, Ogawa H, Pais P, Parkhomenko A, Ruzyllo W, Diaz R, White H, Ruda M, Galdes M, Lawrence J, Harrington RA, Wallentin L. Apixaban with antiplatelet therapy after acute coronary syndrome. *N Engl J Med*. 2011;365:699–708.
226. Mega JL, Braunwald E, Wiviott SD, Bassand JP, Bhatt DL, Bode C, Cohen M, Cook-Bruno N, Fox KA, Goto S, Murphy SA, Plotnikov AN, Schneider D, Sun X, Verheugt FW, Gibson CM. Rivaroxaban in patients with a recent acute coronary syndrome. *N Engl J Med*. 2012;366:9–19.
227. Oler A, Whoolley MA, Oler J, Grady D. Adding heparin to aspirin reduces the incidence of myocardial infarction and death in patients with unstable angina. A meta-analysis. *JAMA*. 1996;276:811–5.
228. Simoons ML, Bobbink IW, Boland J, Gardien M, Klootwijk P, Lensing AW, Ruzyllo W, Umans VA, Vahanian A, Van De Werf F, Zeymer U. A dose-finding study of fondaparinux in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: the pentasaccharide in unstable angina (PENTUA) study. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43:2183–90.
229. Mehta SR, Steg PG, Granger CB, Bassand JP, Faxon DP, Weitz JI, Afzal R, Rush B, Peters RJ, Natarajan MK, Velianou JL, Goodhart DM, Labina M, Tanguay JF, Fox KA, Yusuf S. Randomized, blinded trial comparing fondaparinux with unfractionated heparin in patients undergoing contemporary percutaneous coronary intervention: Arixtra Study in Percutaneous coronary Intervention: a Randomized Evaluation (ASPIRE) pilot trial. *Circulation*. 2005;111:1390–7.
230. Petersen JL, Mahaffey KW, Hasselblad V, Antman EM, Cohen M, Goodman SG, Langer A, Blazing MA, Le-Moigne-Amrani A, de Lemos JA, Nessel CC, Harrington RA, Ferguson JJ, Braunwald E, Califf RM. Efficacy and bleeding complications among patients randomized to enoxaparin or unfractionated heparin for antithrombin therapy in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: a systematic overview. *JAMA*. 2004;292:89–96.
231. Brenner SJ, Moliterno DJ, Lincoff AM, Steinhilb SR, Wolski KE, Topol EJ. Relationship between activated clotting time and ischemic or hemorrhagic complications: analysis of 4 recent randomized clinical trials of percutaneous coronary intervention. *Circulation*. 2004;110:994–8.
232. Gilard M, Blanchard D, Helft G, Carrier D, Elchaninoff H, Belle L, Finet G, Le Breton H, Bosch A. Antiplatelet therapy in patients with anticoagulants undergoing percutaneous coronary stenting (from STENTing and oral antiCOagulants [STENTICO]). *Am J Cardiol*. 2009;104:338–42.
233. Ruiz-Nodar JM, Marin F, Hurtado JA, Valencia J, Pinar E, Pineda J, Gimeno JR, Sogorb F, Valdes M, Lip GY. Anticoagulant and antiplatelet therapy use in 426 patients with atrial fibrillation undergoing percutaneous coronary intervention and stent implantation implications for bleeding risk and prognosis. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51:818–25.
234. Lip GY, Windecker S, Huber K, Kirchhof P, Marin F, ten Berg JM, Haeusler KG, Boriani G, Capodanno D, Gilard M, Zeymer U, Lane D, Storey RF, Bueno H, Collet JP, Fauchier L, Halvorsen S, Lettino M, Morais J, Mueller C, Potpara TS, Rasmussen LH, Rubboli A, Tamargo J, Valgimigli M, Zamorano JL. Management of antithrombotic therapy in atrial fibrillation patients presenting with acute coronary syndrome and/or undergoing percutaneous coronary or valve interventions: a joint consensus document of the European Society of Cardiology working group on thrombosis, European Heart Rhythm Association (EHRA), European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI) and European Association of Acute Cardiac Care (ACCA) endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS) and Asia-Pacific Heart Rhythm Society (APHRS). *Eur Heart J*. 2014;35:3155–79.
235. Beyer-Westendorf J, Gelbrich V, Forster K, Ebertz F, Kohler C, Werth S, Kuhlisch E, Stange T, Thieme C, Daschkow K, Weiss N. Peri-interventional management of novel oral anticoagulants in daily care: results from the prospective Dresden NOAC registry. *Eur Heart J*. 2014;35:1888–96.
236. Dewilde WJ, Janssen PW, Kelder JC, Verheugt FW, De Smet BJ, Adriaenssens T, Vrolix M, Brueren GB, Vandendriessche T, Van Mieghem C, Cornelis K, Vos J, Breet NJ, ten Berg JM. Uninterrupted oral anticoagulation versus bridging in patients with long-term oral anticoagulation during percutaneous coronary intervention: subgroup analysis from the WOEST trial. *EuroIntervention*. 2015;10. pii: 20140202-08. doi:10.4244/EIJY14M06_07. [Epub ahead of print]
237. Kiviniemi T, Karjalainen P, Pietila M, Ylitalo A, Niemela M, Vikman S, Puurunen M, Biancarfi F, Airaksinen KE. Comparison of additional versus no additional heparin during therapeutic oral anticoagulation in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol*. 2012;110:30–5.

238. Hansen ML, Sorensen R, Clausen MT, Fog-Petersen ML, Raunso J, Gadsboll N, Gislason GH, Folke F, Andersen SS, Schramm TK, Abildstrom SZ, Poulsen HE, Kober L, Torp-Pedersen C. Risk of bleeding with single, dual, or triple therapy with warfarin, aspirin, and clopidogrel in patients with atrial fibrillation. *Arch Intern Med*. 2010;170:1433-41.
239. Faxon DP, Eikelboom JW, Berger PB, Holmes DR Jr, Bhatt DL, Moliterno DJ, Becker RC, Angiolillo DJ. Antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation undergoing coronary stenting: a North American perspective: executive summary. *Circ Cardiovasc Interv*. 2011;4:522-34.
240. Stettler C, Allemann S, Wandel S, Kastrati A, Morice MC, Schomig A, Pfisterer ME, Stone GW, Leon MB, de Lezo JS, Goy JJ, Park SJ, Sabate M, Suttrop MJ, Kelbaek H, Spaulding C, Menichelli M, Vermeersch P, Dirksen MT, Cervinka P, De Carlo M, Erglis A, Chechi T, Ortolani P, Schallig MJ, Diem P, Meier B, Windecker S, Juni P. Drug eluting and bare metal stents in people with and without diabetes: collaborative network meta-analysis. *BMJ*. 2008;337:a1331.
241. Bangalore S, Kumar S, Fusaro M, Amoroso N, Kirtane AJ, Byrne RA, Williams DO, Slater J, Cutlip DE, Feit F. Outcomes with various drug eluting or bare metal stents in patients with diabetes mellitus: mixed treatment comparison analysis of 22,844 patient years of follow-up from randomised trials. *BMJ*. 2012;345:e5170.
242. Bangalore S, Kumar S, Fusaro M, Amoroso N, Attubato MJ, Feit F, Bhatt DL, Slater J. Short- and long-term outcomes with drug-eluting and bare-metal coronary stents: a mixed-treatment comparison analysis of 117 762 patient-years of follow-up from randomized trials. *Circulation*. 2012;125:2873-91.
243. Kereiakes DJ, Yeh RW, Massaro JM, Driscoll-Shempp P, Cutlip DE, Steg PG, Gershlick AH, Darius H, Meredith JT, Ormiston J, Tanguay JF, Windecker S, Garratt KN, Kandzari DE, Lee DP, Simon DI, Iancu AC, Trebacz J, Mauri L. Antiplatelet therapy duration following bare metal or drug-eluting coronary stents: the dual antiplatelet therapy randomized clinical trial. *JAMA*. 2015;313:1113-21.
244. Hawn MT, Graham LA, Richman JS, Itani KM, Henderson WG, Maddox TM. Risk of major adverse cardiac events following noncardiac surgery in patients with coronary stents. *JAMA*. 2013;310:1462-72.
245. Valgimigli M, Patialiakas A, Thury A, McFadden E, Colangelo S, Campo G, Tebaldi M, Ungi I, Tondi S, Roffi M, Menozzi A, de Cesare N, Garbo R, Meliga E, Testa L, Gabriel HM, Airoldi F, Ferlini M, Liistro F, Dellavalle A, Vranckx P, Briguori C, ZEUS Investigators. Zotarolimus-eluting versus bare-metal stents in uncertain drug-eluting stent candidates. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65:805-15.
246. Dewilde WJ, Oirbans T, Verheugt FW, Kelder JC, De Smet BJ, Herrman JP, Adriaenssens T, Vrolix M, Heestermaas AA, Vis MM, Tijssen JC, van 't Hof AW, ten Berg JM. Use of clopidogrel with or without aspirin in patients taking oral anticoagulant therapy and undergoing percutaneous coronary intervention: an openlabel, randomised, controlled trial. *Lancet*. 2013;381:1107-15.
247. Fiedler KA, Maeng M, Mehili J, Schulz-Schu'pke S, Byrne RA, Sibbing D, Hoppmann P, Schneider S, Fusaro M, Ott I, Kristensen SD, Ibrahim T, Massberg S, Schunkert H, Laugwitz K-L, Kastrati A, Sarafoff N. Duration of triple therapy in patients requiring oral anticoagulation after drug-eluting stent implantation: the ISAR-TRIPLE trial. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65:1619-29.
248. Lamberts M, Olesen JB, Ruwald MH, Hansen CM, Karasoy D, Kristensen SL, Kober L, Torp-Pedersen C, Gislason GH, Hansen ML. Bleeding after initiation of multiple antithrombotic drugs, including triple therapy, in atrial fibrillation patients following myocardial infarction and coronary intervention: a nationwide cohort study. *Circulation*. 2012;126:1185-93.
249. Lamberts M, Gislason GH, Olesen JB, Kristensen SL, Schjerning Olsen AM, Mikkelsen A, Christensen CB, Lip GY, Kober L, Torp-Pedersen C, Hansen ML. Oral anticoagulation and antiplatelets in atrial fibrillation patients after myocardial infarction and coronary intervention. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62:981-9.
250. Sie P, Samama CM, Godier A, Rosencher N, Steib A, Llaou JV, Van der Linden P, Pernod G, Lecompte T, Gouin-Thibault I, Albaladejo P. Surgery and invasive procedures in patients on long-term treatment with direct oral anticoagulants: thrombin or factor-Xa inhibitors. Recommendations of the Working Group on Perioperative Haemostasis and the French Study Group on Thrombosis and Haemostasis. *Arch Cardiovasc Dis*. 2011;104:669-76.
251. Valgimigli M, Gagnor A, Calabro P, Frigoli E, Leonardi S, Zaro T, Rubattelli P, Briguori C, Ando G, Repetto A, Limbruno U, Cortese B, Sganzerla P, Lupi A, Galli M, Colangelo S, Ierna S, Ausiello A, Presbitero P, Sardella G, Varbella F, Esposito G, Santarelli A, Tresoldi S, Nazzaro M, Zingarelli A, de Cesare N, Rigattieri S, Tosi P, Palmieri C, Brugaletta S, Rao SV, Heg D, Rothenbuehler M, Vranckx P, Juni P. Radial versus femoral access in patients with acute coronary syndromes undergoing invasive management: a randomised multicentre trial. *Lancet*. 2015;385:2465-76.
252. Bangalore S, Toklu B, Amoroso N, Fusaro M, Kumar S, Hannan EL, Faxon DP, Feit F. Bare metal stents, durable polymer drug eluting stents, and biodegradable polymer drug eluting stents for coronary artery disease: mixed treatment comparison meta-analysis. *BMJ*. 2013;347:f6625.
253. Dutton RP. Haemostatic resuscitation. *Br J Anaesth*. 2012;109(Suppl 1):i39-i46.
254. Di Minno G, Silver MJ, Murphy S. Monitoring the entry of new platelets into the circulation after ingestion of aspirin. *Blood*. 1983;61:1081-5.
255. Vilahur G, Choi BG, Zafar MU, Viles-Gonzalez JF, Vorchheimer DA, Fuster V, Badimon JJ. Normalization of platelet reactivity in clopidogrel-treated subjects. *J Thromb Haemost*. 2007;7:82-90.
256. Hansson EC, Shams Hakim C, Astrom-Olsson K, Hesse C, Wallen H, Dellborg M, Albertsson P, Jeppsson A. Effects of ex vivo platelet supplementation on platelet aggregability in blood samples from patients treated with acetylsalicylic acid, clopidogrel, or ticagrelor. *Br J Anaesth*. 2014;112:570-5.
257. Zafar MU, Santos-Gallego C, Vorchheimer DA, Viles-Gonzalez JF, Elmariah S, Giannarelli C, Sartori S, Small DS, Jakubowski JA, Fuster V, Badimon JJ. Platelet function normalization after a prasugrel loading-dose: time-dependent effect of platelet supplementation. *J Thromb Haemost*. 2013;11:100-6.
258. Patel RJ, Witt DM, Saseen JJ, Tillman DJ, Wilkinson DS. Randomized, placebo-controlled trial of oral phytonadione for excessive anticoagulation. *Pharmacotherapy*. 2000;20:1159-66.
259. Fondevila CG, Grosso SH, Santarelli MT, Pinto MD. Reversal of excessive oral anticoagulation with a low oral dose of vitamin K1 compared with acenocoumarin discontinuation. A prospective, randomized, open study. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2001;12:9-16.
260. Ageno W, Crowther M, Steidl L, Ulltari C, Mera V, Dentali F, Squizzato A, Marchesi C, Venco A. Low dose oral vitamin K to reverse acenocoumarol-induced coagulopathy: a randomized controlled trial. *Thromb Haemost*. 2002;88:48-51.
261. Ageno W, Garcia D, Silingardi M, Galli M, Crowther M. A randomized trial comparing 1 mg of oral vitamin K with no treatment in the management of warfarin-associated coagulopathy in patients with mechanical heart valves. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46:732-3.
262. Crowther MA, Ageno W, Garcia D, Wang L, Witt DM, Clark NP, Blostein MD, Kahn SR, Vesely SK, Schulman S, Kovacs MJ, Rodger MA, Wells P, Anderson D, Ginsberg J, Selby R, Siragusa S, Silingardi M, Dowd MB, Kearon C. Oral vitamin K versus placebo to correct excessive anticoagulation in patients receiving warfarin: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2009;150:293-300.
263. Crowther MA, Julian J, McCarty D, Douketis J, Kovacs M, Biagioni L, Schnurr T, McGinnis J, Gent M, Hirsh J, Ginsberg J. Treatment of warfarin-associated coagulopathy with oral vitamin K: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2000;356:1551-3.
264. Ageno W, Garcia D, Aguilar MI, Douketis J, Finazzi G, Imberti D, Iorio A, Key NS, Lim W, Marietta M, Prisco D, Sarode R, Testa S, Tosetto A, Crowther M. Prevention and treatment of bleeding complications in patients receiving vitamin K antagonists, part 2: treatment. *Am J Hematol*. 2009;84:584-8.
265. Ageno W, Gallus AS, Wittkowsky A, Crowther M, Hylek EM, Palareti G. Oral anticoagulant therapy: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2012;141:e445-88S.
266. Liesenfeld KH, Staab A, Hartter S, Formella S, Clemens A, Lehr T. Pharmacometric characterization of dabigatran hemodialysis. *Clin Pharmacokinet*. 2013;52:453-62.
267. Erenberg ES, KamphuisenPW, Sijpkens MK, Meijers JC, Buller HR, Levi M. Reversal of rivaroxaban and dabigatran by prothrombin complex concentrate: a randomized, placebo-controlled, crossover study in healthy subjects. *Circulation*. 2011;124:1573-9.
268. Lu G, DeGuzman FR, Hollenbach SJ, Karbarz MJ, Abe K, Lee G, Luan P, Hutchaleelaha A, Inagaki M, Conley PB, Phillips DR, Sinha U. A specific antidote for reversal of anticoagulation by direct and indirect inhibitors of coagulation factor Xa. *Nat Med*. 2013;19:446-51.
269. Verheugt FW, Steinhubl SR, Hamon M, Darius H, Steg PG, Valgimigli M, Marso SP, Rao SV, Gershlick AH, Lincoff AM, Mehran R, Stone GW. Incidence, prognostic impact, and influence of antithrombotic therapy on access and nonaccess site bleeding in percutaneous coronary intervention. *JACC Cardiovasc Interv*. 2011;4:191-7.
270. Ndrepepa G, Schulz S, Neumann FJ, Byrne RA, Hoppmann P, Cassese S, Ott I, Fusaro M, Ibrahim T, Tada T, Richardt G, Laugwitz KL, Schunkert H, Kastrati A. Bleeding after percutaneous coronary intervention in women and men matched for age, body mass index, and type of antithrombotic therapy. *Am Heart J*. 2013;166:534-40.
271. Vranckx P, Campo G, Anselmi M, Bolognese L, Colangelo S, Biondi-Zoccai G, Moreno R, Piva T, Favero L, Prati F, Nazzaro M, Diaz Fernandez JF, Ferrari R, Valgimigli M. Does the site of bleeding matter? A stratified analysis on location of TIMI-graded bleedings and their impact on 12-month outcome in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *EuroIntervention*. 2012;8:71-8.
272. Becker RC, Bassand JP, Budaj A, Wojdyla DM, James SK, Cornel JH, French J, Held C, Horrow J, Husted S, Lopez-Sendon J, Lassila R, Mahaffey KW, Storey RF, Harrington RA, Wallentin L. Bleeding complications with the P2Y₁₂ receptor antagonists clopidogrel and ticagrelor in the PLATElet inhibition and patient Outcomes (PLATO) trial. *Eur Heart J*. 2011;32:2933-44.
273. Lopes RD, Subherwal S, Holmes DN, Thomas L, Wang TY, Rao SV, Magnus Ohman E, Roe MT, Peterson ED, Alexander KP. The association of in-hospital major bleeding with short-, intermediate-, and long-term mortality among older patients with non-ST-segment elevation myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2012;33:244-53.
274. Mehran R, Rao SV, Bhatt DL, Gibson CM, Caixeta A, Eikelboom J, Kaul S, Wiviott SD, Menon V, Nikolsky E, Serebruany V, Valgimigli M, Vranckx P, Taggart D, Sabik JF, Cutlip DE, KrucoffMW, Ohman EM, Steg PG, White H. Standardized bleeding definitions for cardiovascular clinical trials: a consensus report from the bleeding academic research consortium. *Circulation*. 2011;123:2736-47.
275. Ndrepepa G, Schuster T, Hadamitzky M, Byrne RA, Mehili J, Neumann FJ, Richardt G, Schulz S, Laugwitz KL, Massberg S, Schomig A, Kastrati A. Validation of the bleeding academic research consortium definition of bleeding in patients with coronary artery disease undergoing percutaneous coronary intervention. *Circulation*. 2012;125:1424-31.
276. Ndrepepa G, Guerra E, Schulz S, Fusaro M, Cassese S, Kastrati A. Weight of the bleeding impact on early and late mortality after percutaneous coronary intervention. *J Thromb Thrombolysis*. 2015;39:35-42.
277. Baber U, Kovacic J, Kini AS, Sharma SK, Dangas G, Mehran R. How serious a problem is bleeding in patients with acute coronary syndromes? *Curr Cardiol Rep*. 2011;13:312-9.
278. Ndrepepa G, Berger PB, Mehili J, Seyfarth M, Neumann FJ, Schomig A, Kastrati A. Periprocedural bleeding and 1-year outcome after percutaneous coronary interventions: appropriateness of including bleeding as a component of a quadruple end point. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51:690-7.

279. Moscucci M, Fox KA, Cannon CP, Klein W, Lopez-Sendon J, Montalescot G, White K, Goldberg RJ. Predictors of major bleeding in acute coronary syndromes: the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Eur Heart J*. 2003;24:1815–23.
280. Leibundgut G, Pache J, Schulz S, Berger PB, Ferenc M, Gick M, Mehilli J, Kastrati A, Neumann FJ. Collagen plug vascular closure devices and reduced risk of bleeding with bivalirudin versus heparin plus abciximab in patients undergoing percutaneous coronary intervention for non ST-segment elevation myocardial infarction. *J Interv Cardiol*. 2013;26:623–9.
281. Ndrepepa G, Neumann FJ, Richardt G, Schulz S, Tolg R, Stoyanov KM, Gick M, Ibrahim T, Fiedler KA, Berger PB, Laugwitz KL, Kastrati A. Prognostic value of access and non-access sites bleeding after percutaneous coronary intervention. *Circ Cardiovasc Interv*. 2013;6:354–61.
282. Marso SP, Amin AP, House JA, Kennedy KF, Spertus JA, Rao SV, Cohen DJ, Messenger JC, Rumsfeld JS. Association between use of bleeding avoidance strategies and risk of periprocedural bleeding among patients undergoing percutaneous coronary intervention. *JAMA*. 2010;303:2156–64.
283. Schulz-Schupke S, Helde S, Gewalt S, Ibrahim T, Linhardt M, Haas K, Hoppe K, Bottiger C, Groha P, Bradaric C, Schmidt R, Bott-Flugel L, Ott I, Goedel J, Byrne RA, Schneider S, Burgdorf C, Morath T, Kufner S, Joner M, Cassese S, Hoppmann P, Hengstenberg C, Pache J, Fusaro M, Massberg S, Mehilli J, Schunkert H, Laugwitz KL, Kastrati A. Comparison of vascular closure devices vs manual compression after femoral artery puncture: the ISAR-CLOSURE randomized clinical trial. *JAMA*. 2014;312:1981–7.
284. Shi J, Ji H, Ren F, Wang G, Xu M, Xue Y, Chen M, Qi J, Li L. Protective effects of tranexamic acid on clopidogrel before coronary artery bypass grafting: a multicenter randomized trial. *JAMA Surg*. 2013;148:538–47.
285. Held C, Asenblad N, Bassand JP, Becker RC, Cannon CP, Claeys MJ, Harrington RA, Morrow J, Husted S, James SK, Mahaffey KW, Nicolau JC, Scirica BM, Storey RF, Vintila M, Ycas J, Wallentin L. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes undergoing coronary artery bypass surgery: results from the PLATO (PLAtelet inhibition and patient Outcomes) trial. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57:672–84.
286. Mehta RH, Sheng S, O'Brien SM, Grover FL, Gammie JS, Ferguson TB, Peterson ED. Reoperation for bleeding in patients undergoing coronary artery bypass surgery: incidence, risk factors, time trends, and outcomes. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2009;2:583–90.
287. Paone G, Likosky DS, Brewer R, Theurer PF, Bell GF, Cogan CM, Prager RL. Transfusion of 1 and 2 units of red blood cells is associated with increased morbidity and mortality. *Ann Thorac Surg*. 2014;97:87–93; discussion 93–84.
288. Ferraris VA, Saha SP, Oestreich JH, Song HK, Rosengart T, Reece TB, Mazer CD, Bridges CR, Despotis GJ, Joiner K, Clough ER. 2012 update to the Society of Thoracic Surgeons guideline on use of antiplatelet drugs in patients having cardiac and noncardiac operations. *Ann Thorac Surg*. 2012;94:1761–81.
289. Vivacqua A, Koch CG, Yousuf AM, Nowicki ER, Houghtaling PL, Blackstone EH, Sabik JF 3rd. Morbidity of bleeding after cardiac surgery: is it blood transfusion, reoperation for bleeding, or both? *Ann Thorac Surg*. 2011;91:1780–90.
290. Hardy JF, Belisle S, Van der Linden P. Efficacy and safety of activated recombinant factor VII in cardiac surgical patients. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2009;22:95–9.
291. Lamy A, Devereaux PJ, Prabhakaran D, Taggart DP, Hu S, Paolasso E, Straka Z, Piegas LS, Akar AR, Jain AR, Noiseux N, Padmanabhan C, Bahamondes JC, Novick RJ, Vajjyanath P, Reddy S, Tao L, Olavegeascoechea PA, Airan B, Sulling TA, Whitlock RP, Ou Y, Ng J, Chrolavicius S, Yusuf S. Off-pump or onpump coronary-artery bypass grafting at 30 days. *N Engl J Med*. 2012;366:1489–97.
292. Rao SV, Jollis JG, Harrington RA, Granger CB, Newby LK, Armstrong PW, Moliterno DJ, Lindblad L, Pieper K, Topol EJ, Stamler JS, Califf RM. Relationship of blood transfusion and clinical outcomes in patients with acute coronary syndromes. *JAMA*. 2004;292:1555–62.
293. Sherwood MW, Wang Y, Curtis JP, Peterson ED, Rao SV. Patterns and outcomes of red blood cell transfusion in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *JAMA*. 2014;311:836–43.
294. Nikolsky E, Mehran R, Sadeghi HM, Grines CL, Cox DA, Garcia E, Tchong JE, Griffin JJ, Guagliumi G, Stuckey T, Turco M, Fahy M, Lansky AJ, Stone GW. Prognostic impact of blood transfusion after primary angioplasty for acute myocardial infarction: analysis from the CADILLAC (Controlled Abciximab and Device Investigation to Lower Late Angioplasty Complications) trial. *JACC Cardiovasc Interv*. 2009;2:624–32.
295. Silvain J, Abtan J, Kerneis M, Martin R, Finzi J, Vignallou JB, Barthelemy O, O'Connor SA, Luyt CE, Brechot N, Mercadier A, Brugier D, Galier S, Collet JP, Chastre J, Montalescot G. Impact of red blood cell transfusion on platelet aggregation and inflammatory response in anemic coronary and noncoronary patients: the TRANSFUSION-2 study (impact of transfusion of red blood cell on platelet activation and aggregation studied with flow cytometry use and light transmission aggregometry). *J Am Coll Cardiol*. 2014;63:1289–96.
296. Carson JL, Carless PA, Hebert PC. Transfusion thresholds and other strategies for guiding allogeneic red blood cell transfusion. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;4:CD002042.
297. Kansagara D, Dyer E, Englander H, Fu R, Freeman M, Kagen D. Treatment of anemia in patients with heart disease: a systematic review. *Ann Intern Med*. 2013;159:746–57.
298. Chatterjee S, Wetterslev J, Sharma A, Lichstein E, Mukherjee D. Association of blood transfusion with increased mortality in myocardial infarction: a meta-analysis and diversity-adjusted study sequential analysis. *JAMA Intern Med*. 2013;173:132–9.
299. Cooper HA, Rao SV, Greenberg MD, Rumsey MP, McKenzie M, Alcorn KW, Panza JA. Conservative versus liberal red cell transfusion in acute myocardial infarction (the CRIT randomized pilot study). *Am J Cardiol*. 2011;108:1108–11.
300. Alexander KP, Chen AY, Wang TY, Rao SV, Newby LK, LaPointe NM, Ohman EM, Roe MT, Boden WE, Harrington RA, Peterson ED. Transfusion practice and outcomes in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Am Heart J*. 2008;155:1047–53.
301. Holst LB, Petersen MW, Haase N, Perner A, Wetterslev J. Restrictive versus liberal transfusion strategy for red blood cell transfusion: systematic review of randomised trials with meta-analysis and trial sequential analysis. *BMJ*. 2015;350:h1354.
302. Murphy GJ, Pike K, Rogers CA, Wordsworth S, Stokes EA, Angelini GD, Reeves BC. Liberal or restrictive transfusion after cardiac surgery. *N Engl J Med*. 2015;372:997–1008.
303. Mehta SR, Granger CB, Boden WE, Steg PG, Bassand JP, Faxon DP, Afzal R, Chrolavicius S, Jolly SS, Widimsky P, Avezum A, Rupprecht HJ, Zhu J, Col J, Natarajan MK, Horsman C, Fox KA, Yusuf S. Early versus delayed invasive intervention in acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2009;360:2165–75.
304. Thiele H, Rach J, Klein N, Pfeiffer D, Hartmann A, Hambrecht R, Sick P, Eitel I, Desch S, Schuler G. Optimal timing of invasive angiography in stable non-ST-elevation myocardial infarction: the Leipzig immediate versus early and late Percutaneous coronary intervention trial in NSTEMI (LIPSIA-NSTEMI trial). *Eur Heart J*. 2012;33:2035–43.
305. Ndrepepa G, Mehilli J, Schulz S, Iijima R, Keta D, Byrne RA, Pache J, Seyfarth M, Schomig A, Kastrati A. Patterns of presentation and outcomes of patients with acute coronary syndromes. *Cardiology*. 2009;113:198–206.
306. Kerensky RA, Wade ME, Deedwania P, Boden WE, Pepine CJ. Revisiting the culprit lesion in non-Q-wave myocardial infarction. Results from the VANQWISH trial angiographic core laboratory. *J Am Coll Cardiol*. 2002;39:1456–63.
307. Ambrose JA, Winters SL, Stern A, Eng A, Teichholz LE, Gorlin R, Fuster V. Angiographic morphology and the pathogenesis of unstable angina pectoris. *J Am Coll Cardiol*. 1985;5:609–16.
308. Goldstein JA, Demetriou D, Grines CL, Pica M, Shoukfeh M, O'Neill WW. Multiple complex coronary plaques in patients with acute myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2000;343:915–22.
309. Libby P. Inflammation in atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2012;32:2045–51.
310. Virmani R, Burke AP, Farb A, Kolodgie FD. Pathology of the vulnerable plaque. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47:C13–8.
311. Vergallo R, Ren X, Yonetsu T, Kato K, Uemura S, Yu B, Jia H, Abtahian F, Aguirre AD, Tian J, Hu S, Soeda T, Lee H, McNulty I, Park SJ, Jang Y, Prasad A, Lee S, Zhang S, Porto I, Biasucci LM, Crea F, Jang IK. Pancoronary plaque vulnerability in patients with acute coronary syndrome and ruptured culprit plaque: a 3-vessel optical coherence tomography study. *Am Heart J*. 2014;167:59–67.
312. Cheruvu PK, Finn AV, Gardner C, Caplan J, Goldstein J, Stone GW, Virmani R, Muller JE. Frequency and distribution of thin-cap fibroatheroma and ruptured plaques in human coronary arteries: a pathologic study. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50:940–9.
313. Shishehbor MH, Lauer MS, Singh IM, Chew DP, Karha J, Brenner SJ, Moliterno DJ, Ellis SG, Topol EJ, Bhatt DL. In unstable angina or non-ST-segment acute coronary syndrome, should patients with multivessel coronary artery disease undergo multivessel or culprit-only stenting? *J Am Coll Cardiol*. 2007;49:849–54.
314. Sgarbossa EB, Birnbaum Y, Parrillo JE. Electrocardiographic diagnosis of acute myocardial infarction: current concepts for the clinician. *Am Heart J*. 2001;141:507–17.
315. Kurisu S, Inoue I, Kawagoe T, Ishihara M, Shimatani Y, Nakamura S, Yoshida M, Mitsuba N, Hata T. Electrocardiographic features in patients with acute myocardial infarction associated with left main coronary artery occlusion. *Heart*. 2004;90:1059–60.
316. de Winter RJ, Verouden NJ, Wellens HJ, Wilde AA. A new ECG sign of proximal LAD occlusion. *N Engl J Med*. 2008;359:2071–3.
317. Tahvanainen M, Nikus KC, Holmvang L, Clemmensen P, Sclarovsky S, Birnbaum Y, Kelbaek H, Huhtala H, Tilsted HH, Eskola MJ. Factors associated with failure to identify the culprit artery by the electrocardiogram in inferior ST-elevation myocardial infarction. *J Electrocardiol*. 2011;44:495–501.
318. Tanaka A, Shimada K, Tearney GJ, Kitabata H, Taguchi H, Fukuda S, Kashiwagi M, Kubo T, Takarada S, Hirata K, Mizukoshi M, Yoshikawa J, Bouma BE, Akasaka T. Conformational change in coronary artery structure assessed by optical coherence tomography in patients with vasospastic angina. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58:1608–13.
319. Kato M, Dote K, Sasaki S, Kagawa E, Nakano Y, Watanabe Y, Higashi A, Itakura K, Ochiuni Y, Takiguchi Y. Presentations of acute coronary syndrome related to coronary lesion morphologies as assessed by intravascular ultrasound and optical coherence tomography. *Int J Cardiol*. 2013;165:506–11.
320. Pijls NH, Tanaka N, Fearon WF. Functional assessment of coronary stenoses: can we live without it? *Eur Heart J*. 2013;34:1335–44.
321. Gersh BJ, Frye RL. Methods of coronary revascularization—things may not be as they seem. *N Engl J Med*. 2005;352:2235–7.
322. Bavry AA, Kumbhani DJ, Rassi AN, Bhatt DL, Askari AT. Benefit of early invasive therapy in acute coronary syndromes: a meta-analysis of contemporary randomized clinical trials. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48:1319–25.
323. O'Donoghue M, Boden WE, Braunwald E, Cannon CP, Clayton TC, de Winter RJ, Fox KA, Lagerqvist B, McCullough PA, Murphy SA, Spacek R, Swahn E, Wallentin L, Windhausen F, Sabatine MS. Early invasive vs conservative treatment strategies in women and men with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction: a meta-analysis. *JAMA*. 2008;300:71–80.
324. Fox KA, Clayton TC, Damman P, Pocock SJ, de Winter RJ, Tijssen JG, Lagerqvist B, Wallentin L. Long-term outcome of a routine versus selective invasive strategy in

- patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome a meta-analysis of individual patient data. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55:2435-45.
325. Noc M, Fajadet J, Lassen JF, Kala P, MacCarthy P, Olivecrona GK, Windecker S, Spaulding C. Invasive coronary treatment strategies for out-of-hospital cardiac arrest: a consensus statement from the European Association for Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI)/Stent For Life (SFL) groups. *EuroIntervention*. 2014;10:31-7.
 326. Katritsis DG, Siontis GC, Kastrati A, van't Hof AW, Neumann FJ, Siontis KC, Ioannidis JP. Optimal timing of coronary angiography and potential intervention in non-ST-elevation acute coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2011;32:32-40.
 327. Navarese EP, Gurbel PA, Andreotti F, Tantry U, Jeong YH, Kozinski M, Engstrom T, Di Pasquale G, Kochman W, Ardissino D, Kedhi E, Stone GW, Kubica J. Optimal timing of coronary invasive strategy in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2013;158:261-70.
 328. Riezebos RK, Ronner E, Ter Bals E, Slagboom T, Smits PC, ten Berg JM, Kiemeneij F, Amoroso G, Patterson MS, Suttorp MJ, Tijssen JG, Laarman GJ. Immediate versus deferred coronary angioplasty in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Heart*. 2009;95:807-12.
 329. Montalescot G, Cayla G, Collet JP, Elhadad S, Beygui F, Le Breton H, Choussat R, Leclercq F, Silvain J, Duclos F, Aout M, Dubois-Randé JL, Barthelemy O, Ducrocq G, Bellemain-Appaix A, Payot L, Steg PG, Henry P, Spaulding C, Vicaut E. Immediate vs delayed intervention for acute coronary syndromes: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2009;302:947-54.
 330. Sorajja P, Gersh BJ, Cox DA, McLaughlin MG, Zimetbaum P, Costantini C, Stuckey T, Tchong JE, Mehran R, Lansky AJ, Grines CL, Stone GW. Impact of delay to angioplasty in patients with acute coronary syndromes undergoing invasive management: analysis from the ACUTY (Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage strategy) trial. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55:1416-24.
 331. Amsterdam EA, Kirk JD, Blumke DA, Dieckers D, Farkouh ME, Garvey JL, Kontos MC, McCord J, Miller TD, Morise A, Newby LK, Ruberg FL, Scordo KA, Thompson PD. Testing of low-risk patients presenting to the emergency department with chest pain: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2010;122:1756-76.
 332. De Ferrari GM, Fox KA, White JA, Giugliano RP, Tricoci P, Reynolds HR, Hochman JS, Gibson CM, Theroux P, Harrington RA, Van de Werf F, White HD, Califf RM, Newby LK. Outcomes among non-ST-segment elevation acute coronary syndromes patients with no angiographically obstructive coronary artery disease: observations from 37,101 patients. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2014;3:37-45.
 333. Solomon MD, Go AS, Shilane D, Boothroyd DB, Leong TK, Kazi DS, Chang TI, Hlatky MA. Comparative effectiveness of clopidogrel in medically managed patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63:2249-57.
 334. Roe MT, Armstrong PW, Fox KA, White HD, Prabhakaran D, Goodman SG, Cornel JH, Bhatt DL, Clemmensen P, Martinez F, Ardissino D, Nicolau JC, Boden WE, Gurbel PA, Ruzyllo W, Dalby AJ, McGuire DK, Leiva-Pons JL, Parkhomenko A, Gottlieb S, Topacio GO, Hamm C, Pavlides G, Goudev AR, Oto A, Tseng CD, Merkely B, Gasparovic V, Corbalan R, Cinteș M, McLendon RC, Winters KJ, Brown EB, Lokhnygina Y, Aylward PE, Huber K, Hochman JS, Ohman EM; TRILOGY ACS Investigators. Prasugrel versus clopidogrel for acute coronary syndromes without revascularization. *N Engl J Med*. 2012;367:1297-309.
 335. James SK, Roe MT, Cannon CP, Cornel JH, Morrow J, Husted S, Katus H, Morais J, Steg PG, Storey RF, Stevens S, Wallentin L, Harrington RA. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes intended for non-invasive management: substudy from prospective randomised PLATelet inhibition and patient Outcomes (PLATO) trial. *BMJ*. 2011;342:d3527.
 336. Williams B, Menon M, Satran D, Hayward D, Hodges JS, Burke MN, Johnson RK, Poulouse AK, Traverse JH, Henry TD. Patients with coronary artery disease not amenable to traditional revascularization: prevalence and 3-year mortality. *Cathet Cardiovasc Interv*. 2010;75:886-91.
 337. Henry TD, Satran D, Hodges JS, Johnson RK, Poulouse AK, Campbell AR, Garberich RF, Bart BA, Olson RE, Boisjolie CR, Harvey KL, Arndt TL, Traverse JH. Long-term survival in patients with refractory angina. *Eur Heart J*. 2013;34:2683-8.
 338. Dorfman TA, Iskandrian AE. Takotsubo cardiomyopathy: state-of-the-art review. *J Nucl Cardiol*. 2009;16:122-34.
 339. Bellandi B, Salvadori C, Parodi G, Ebert AG, Petix N, Del Pace S, Boni A, Pestelli F, Fineschi M, Gioni A, Cresti A, Giuliani G, Venditti F, Querceto L, Gensini GF, Bolognese L, Bovenzi F. [Epidemiology of Tako-Tsubo cardiomyopathy: the Tuscany registry for Tako-Tsubo cardiomyopathy]. *G Ital Cardiol (Rome)*. 2012;13:59-66.
 340. Sy F, Basraon J, Zheng H, Singh M, Richina J, Ambrose JA. Frequency of takotsubo cardiomyopathy in postmenopausal women presenting with an acute coronary syndrome. *Am J Cardiol*. 2013;112:479-82.
 341. Jaguszewski M, Osipova J, Ghadri JR, Napp LC, Wiedera C, Franke J, Fijalkowski M, Nowak R, Fijalkowska M, Volkmann I, Katus HA, Wollert KC, Bauersachs J, Erne P, Luscher TF, Thum T, Templin C. A signature of circulating microRNAs differentiates takotsubo cardiomyopathy from acute myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2014;35:999-1006.
 342. Madhavan M, Prasad A. Proposed Mayo Clinic criteria for the diagnosis of Tako-Tsubo cardiomyopathy and long-term prognosis. *Herz*. 2010;35:240-3.
 343. Ong P, Athanasiadis A, Hill S, Vogelsberg H, Voehringer M, Sechtem U. Coronary artery spasm as a frequent cause of acute coronary syndrome: the CASPAR (Coronary Artery Spasm in Patients with Acute coRONary syndrome) study. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52:523-7.
 344. Mohri M, Koyanagi M, Egashira K, Tagawa H, Ichiki T, Shimokawa H, Takeshita A. Angina pectoris caused by coronary microvascular spasm. *Lancet*. 1998;351:1165-9.
 345. Raber L, Kelbaek H, Ostojic M, Baumbach A, Heg D, Tuller D, von Birgelen C, Roffi M, Moschovitis A, Khattab AA, Wenaweser P, Bonvini R, Pedrazzini G, Kornowski R, Weber K, Trelle S, Luscher TF, Taniwaki M, Matter CM, Meier B, Juni P, Windecker S. Effect of biolimus-eluting stents with biodegradable polymer vs bare-metal stents on cardiovascular events among patients with acute myocardial infarction: the COMFORTABLE AMI randomized trial. *JAMA*. 2012;308:777-87.
 346. Sabate M, Cequier A, Iniguez A, Serra A, Hernandez-Antolin R, Mainar V, Valgimigli M, Tespili M, den Heijer P, Bethencourt A, Vazquez N, Gomez-Hospital JA, Baz JA, Martin-Yuste V, van Geuns RJ, Alfonso F, Bordes P, Tebaldi M, Masotti M, Silvestro A, Backx B, Brugaletta S, van Es GA, Serruys PW. Everolimus-eluting stent versus bare-metal stent in ST-segment elevation myocardial infarction (examination): 1 year results of a randomised controlled trial. *Lancet*. 2012;380:1482-90.
 347. Valgimigli M, Tebaldi M, Borghesi M, Vranckx P, Campo G, Tumscitz C, Cangiano E, Minarelli M, Scalone A, Cavazza C, Marchesini J, Parrinello G. Two-year outcomes after first- or second-generation drug-eluting or bare-metal stent implantation in all-comer patients undergoing percutaneous coronary intervention: a pre-specified analysis from the PRODIGY study (prolonging dual antiplatelet treatment after grading stent-induced intimal hyperplasia study). *JACC Cardiovasc Interv*. 2014;7:20-8.
 348. Lagerqvist B, Frobert O, Olivecrona GK, Gudnason T, Maeng M, Alstrom P, Andersson J, Calais F, Carlsson J, Collste O, Gotberg M, Hardhammar P, Ioanes D, Kallryd A, Linder R, Lundin A, Odenstedt J, Omerovic E, Puskas V, Todt T, Zellerroth E, Ostlund O, James SK. Outcomes 1 year after thrombus aspiration for myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2014;371:1111-20.
 349. Jolly SS, Yusuf S, Cairns J, Niemela K, Xavier D, Widimsky P, Budaj A, Niemela M, Valentin V, Lewis BS, Avezum A, Steg PG, Rao SV, Gao P, Afzal R, Joyner CD, Chrolavicius S, Mehta SR. Radial versus femoral access for coronary angiography and intervention in patients with acute coronary syndromes (RIVAL): a randomised, parallel group, multicentre trial. *Lancet*. 2011;377:1409-20.
 350. Rao SV, Hess CN, Barham B, Aberle LH, Anstrom KJ, Patel TB, Jorgensen JP, Mazzaferri EL Jr., Jolly SS, Jacobs A, Newby LK, Gibson CM, Kong DF, Mehran R, Waksman R, Gilchrist IC, McCourt BJ, Messenger JC, Peterson ED, Harrington RA, Krucoff MW. A registry-based randomized trial comparing radial and femoral approaches in women undergoing percutaneous coronary intervention: the SAFE-PCI for Women (Study of Access Site for Enhancement of PCI for Women) trial. *JACC Cardiovasc Interv*. 2014;7:857-67.
 351. Hamon M, Pristipino C, Di Mario C, Nolan J, Ludwig J, Tubaro M, Sabate M, Mauri-Ferre J, Huber K, Niemela K, Haude M, Wijns W, Dudek D, Fajadet J, Kiemeneij F. Consensus document on the radial approach in percutaneous cardiovascular interventions: position paper by the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions and working groups on Acute Cardiac Care and Thrombosis of the European Society of Cardiology. *EuroIntervention*. 2013;8:1242-51.
 352. Cannon CP, Weintraub WS, Demopoulos LA, Vicari R, Frey MJ, Lakkis N, Neumann FJ, Robertson DH, DeLuca PT, DiBattiste PM, Gibson CM, Braunwald E. Comparison of early invasive and conservative strategies in patients with unstable coronary syndromes treated with the glycoprotein IIb/IIIa inhibitor tirofiban. *N Engl J Med*. 2001;344:1879-87.
 353. Fox KA, Poole-Wilson PA, Henderson RA, Clayton TC, Chamberlain DA, Shaw TR, Wheatley DJ, Pocock SJ. Randomized Intervention Trial of unstable Angina I. Interventional versus conservative treatment for patients with unstable angina or non-ST-elevation myocardial infarction: the British Heart Foundation RITA 3 randomised trial. *Randomized intervention trial of unstable angina*. *Lancet*. 2002;360:743-51.
 354. Wallentin L, Lagerqvist B, Husted S, Kontny F, Stahle E, Swahn E. Outcome at 1 year after an invasive compared with a non-invasive strategy in unstable coronary-artery disease: the FRISC II invasive randomised trial. *Lancet*. 2000;356:9-16.
 355. Farooq V, Serruys PW, Bourantas CV, Zhang Y, Muramatsu T, Feldman T, Holmes DR, Mack M, Morice MC, Stahle E, Colombo A, de Vries T, Morel MA, Dawkins KD, Kappetein AP, Mohr FW. Quantification of incomplete revascularization and its association with five-year mortality in the SYNERGY between percutaneous coronary intervention with TAXUS and cardiac surgery (SYNTAX) trial validation of the residual SYNTAX score. *Circulation*. 2013;128:141-51.
 356. Genereux P, Palmerini T, Caixeta A, Rosner G, Green P, Dressler O, Xu K, Parise H, Mehran R, Serruys PW, Stone GW. Quantification and impact of untreated coronary artery disease after percutaneous coronary intervention: the residual SYNTAX (SYNERGY between PCI with TAXUS and cardiac surgery) score. *J Am Coll Cardiol*. 2012;59:2165-74.
 357. Curtis JP, Schreiner G, Wang Y, Chen J, Spertus JA, Rumsfeld JS, Brindis RG, Krumholz HM. All-cause readmission and repeat revascularization after percutaneous coronary intervention in a cohort of Medicare patients. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54:903-7.
 358. Meadows ES, Bae JP, Zagar A, Sugihara T, Ramaswamy K, McCracken R, Heiselman D. Rehospitalization following percutaneous coronary intervention for commercially insured patients with acute coronary syndrome: a retrospective analysis. *BMC Res Notes*. 2012;5:342.
 359. Ranasinghe I, Alprandi-Costa B, Chow V, Elliott JM, Waites J, Counsell JT, Lopez-Sendon J, Avezum A, Goodman SG, Granger CB, Brieger D. Risk stratification in the setting of non-ST elevation acute coronary syndromes 1999-2007. *Am J Cardiol*. 2011;108:617-24.
 360. Martensson S, Gyrð-Hansen D, Prescott E, Andersen PK, Zwisler AD, Osler M. Trends in time to invasive examination and treatment from 2001 to 2009 in patients admitted first time with non-ST elevation myocardial infarction or unstable angina in Denmark. *BMJ Open*. 2014;4:e004052.

361. Fukui T, Tabata M, Morita S, Takanashi S. Early and long-term outcomes of coronary artery bypass grafting in patients with acute coronary syndrome versus stable angina pectoris. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2013;145:1577–83, e1571.
362. Weiss ES, Chang DD, Joyce DL, Nwakanma LU, Yuh DD. Optimal timing of coronary artery bypass after acute myocardial infarction: a review of California discharge data. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2008;135:503–11, e501–3.
363. Deyell MW, Ghali WA, Ross DB, Zhang J, Hemmelgarn BR. Timing of nonemergent coronary artery bypass grafting and mortality after non-ST elevation acute coronary syndrome. *Am Heart J.* 2010;159:490–6.
364. Parikh SV, de Lemos JA, Jessen ME, Brilakis ES, Ohman EM, Chen AY, Wang TY, Peterson ED, Roe MT, Holper EM. Timing of in-hospital coronary artery bypass graft surgery for non-ST-segment elevation myocardial infarction patients results from the National Cardiovascular Data Registry ACTION Registry-GWTG (Acute Coronary Treatment and Intervention Outcomes Network Registry-Get With The Guidelines). *JACC Cardiovasc Interv.* 2010;3:419–27.
365. Lim E, Ali Z, Ali A, Routledge T, Edmonds L, Altman DG, Large S. Indirect comparison meta-analysis of aspirin therapy after coronary surgery. *BMJ.* 2003;327:1309.
366. Gavaghan TP, Gebiski V, Baron DW. Immediate postoperative aspirin improves vein graft patency early and late after coronary artery bypass graft surgery. A placebo-controlled, randomized study. *Circulation.* 1991;83:1526–33.
367. Biondi-Zoccai GG, Lotrionte M, Agostoni P, Abbate A, Fusaro M, Burzotta F, Testa L, Sheiban I, Sangiorgi G. A systematic review and meta-analysis on the hazards of discontinuing or not adhering to aspirin among 50,279 patients at risk for coronary artery disease. *Eur Heart J.* 2006;27:2667–74.
368. Sun JC, Whitlock R, Cheng J, Eikelboom JW, Thabane L, Crowther MA, Teoh KH. The effect of pre-operative aspirin on bleeding, transfusion, myocardial infarction, and mortality in coronary artery bypass surgery: a systematic review of randomized and observational studies. *Eur Heart J.* 2008;29:1057–71.
369. Deja MA, Kargul T, Domaradzki W, Stacel T, Mazur W, Wojakowski W, Gocol R, Gaszewska-Zurek E, Zurek P, Pytel A, Wos S. Effects of preoperative aspirin in coronary artery bypass grafting: a double-blind, placebo-controlled, randomized trial. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2012;144:204–9.
370. Biancarli F, Airaksinen KE, Lip GY. Benefits and risks of using clopidogrel before coronary artery bypass surgery: systematic review and meta-analysis of randomized trials and observational studies. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2012;143:665–75, e664.
371. Nijjer SS, Watson G, Athanasiou T, Malik IS. Safety of clopidogrel being continued until the time of coronary artery bypass grafting in patients with acute coronary syndrome: a meta-analysis of 34 studies. *Eur Heart J.* 2011;32:2970–88.
372. Mahla E, Suarez TA, Bliden KP, Rehak P, Metzler H, Sequeira AJ, Cho P, Sell J, Fan J, Antonino MJ, Tantry US, Gurbel PA. Platelet function measurement-based strategy to reduce bleeding and waiting time in clopidogrel-treated patients undergoing coronary artery bypass graft surgery: the timing based on platelet function strategy to reduce clopidogrel-associated bleeding related to CABG (TARGETCABG) study. *Circulation Cardiovasc Interv.* 2012;5:261–9.
373. Rastan AJ, Eckenstein JL, Hentschel B, Funkat AK, Gummert JF, Doll N, Walther T, Falk V, Mohr FW. Emergency coronary artery bypass graft surgery for acute coronary syndrome: beating heart versus conventional cardioplegic cardiac arrest strategies. *Circulation.* 2006;114:1477–85.
374. Ben-Gal Y, Moses JW, Mehran R, Lansky AJ, Weisz G, Nikolsky E, Argenziano M, Williams MR, Colombo A, Aylward PE, Stone GW. Surgical versus percutaneous revascularization for multivessel disease in patients with acute coronary syndromes: analysis from the ACUITY (Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage strategY) trial. *JACC Cardiovasc Interv.* 2010;3:1059–67.
375. Harling L, Moscarelli M, Kidher E, Fattouch K, Ashrafian H, Athanasios T. The effect of off-pump coronary artery bypass on mortality after acute coronary syndrome: a meta-analysis. *Int J Cardiol.* 2013;169:339–48.
376. Stamou SC, Hill PC, Haile E, Prince S, Mack MJ, Corso PJ. Clinical outcomes of nonelective coronary revascularization with and without cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2006;131:28–33.
377. Hlatky MA, Boothroyd DB, Bravata DM, Boersma E, Booth J, Brooks MM, Carrie D, Clayton TC, Danchin N, Flather M, Hamm CW, Hueb WA, Kahler J, Kelsey SF, King SB, Kosinski AS, Lopes N, McDonald KM, Rodriguez A, Serruys P, Sigwart U, Stables RH, Owens DK, Pocock SJ. Coronary artery bypass surgery compared with percutaneous coronary interventions for multivessel disease: a collaborative analysis of individual patient data from ten randomised trials. *Lancet.* 2009;373:1190–7.
378. Mohr FW, Morice MC, Kappetein AP, Feldman TE, Stahle E, Colombo A, Mack MJ, Holmes DR Jr, Morel MA, Van Dyck N, Houle VM, Dawkins KD, Serruys PW. Coronary artery bypass graft surgery versus percutaneous coronary intervention in patients with three-vessel disease and left main coronary disease: 5-year followup of the randomised, clinical SYNTAX trial. *Lancet.* 2013;381:629–38.
379. Farkouh ME, Domanski M, Sleeper LA, Siami FS, Dangas G, Mack M, Yang M, Cohen DJ, Rosenberg Y, Solomon SD, Desai AS, Gersh BJ, Magnuson EA, Lansky A, Boineau R, Weinberger J, Ramanathan K, Sousa JE, Rankin J, Bhargava B, Buse J, Hueb W, Smith CR, Muratov V, Bansilal S, King S 3rd, Bertrand M, Fuster V. Strategies for multivessel revascularization in patients with diabetes. *N Engl J Med.* 2012;367:2375–84.
380. Windecker S, Kolh P, Alfonso F, Collet JP, Cremer J, Falk V, Filippatos G, Hamm C, Head SJ, Juni P, Kappetein AP, Kastrati A, Knuuti J, Landmesser U, Lauder G, Neumann FJ, Richter DJ, Schauerte K, Sousa Uva M, Stefanini GG, Taggart DP, Torracca L, Valgimigli M, Wijns W, Witkowski A. 2014 ESC/EACTS guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J.* 2014;35:2541–619.
381. Palmerini T, Genereux P, Caixeta A, Cristea E, Lansky A, Mehran R, Dangas G, Lazar D, Sanchez R, Fahy M, Xu K, Stone GW. Prognostic value of the SYNTAX score in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention: analysis from the ACUITY (Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage strategY) trial. *J Am Coll Cardiol.* 2011;57:2389–97.
382. Hasdai D, Harrington RA, Hochman JS, Califf RM, Battler A, Box JW, Simoons ML, Deckers J, Topol EJ, Holmes DR Jr. Platelet glycoprotein IIb/IIIa blockade and outcome of cardiogenic shock complicating acute coronary syndromes without persistent ST-segment elevation. *J Am Coll Cardiol.* 2000;36:685–92.
383. Holmes DR Jr, Berger PB, Hochman JS, Granger CB, Thompson TD, Califf RM, Vahanian A, Bates ER, Topol EJ. Cardiogenic shock in patients with acute ischemic syndromes with and without ST-segment elevation. *Circulation.* 1999;100:2067–73.
384. Hollenberg SM, Kavinsky CJ, Parrillo JE. Cardiogenic shock. *Ann Intern Med.* 1999;131:47–59.
385. Thiele H, Zeymer U, Neumann FJ, Ferenc M, Olbrich HG, Hausleiter J, Richardt G, Hennersdorf M, Empen K, Fuernau G, Desch S, Eitel I, Hambrecht R, Fuhrmann J, Bohm M, Ebelt H, Schneider S, Schuler G, Werdan K. Intraaortic balloon support for myocardial infarction with cardiogenic shock. *N Engl J Med.* 2012;367:1287–96.
386. Stefanini GG, Baber U, Windecker S, Morice MC, Sartori S, Leon MB, Stone GW, Serruys PW, Wijns W, Weisz G, Camenzind E, Steg PG, Smits PC, Kandzari D, Von Birgelen C, Galatius S, Jeger RV, Kimura T, Mikhail GW, Itchhaporia D, Mehta L, Ortega R, Kim HS, Valgimigli M, Kastrati A, Chieffo A, Mehran R. Safety and efficacy of drug-eluting stents in women: a patient-level pooled analysis of randomised trials. *Lancet.* 2013;382:1879–88.
387. Kaiser C, Galatius S, Erne P, Eberli F, Alber H, Rickli H, Pedrazzini G, Hornig B, Bertel O, Bonetti P, De Servi S, Brunner-L Rocca HP, Ricard I, Pfisterer M. Drug-eluting versus bare-metal stents in large coronary arteries. *N Engl J Med.* 2010;363:2310–9.
388. Greenhalgh J, Hockenhull J, Rao N, Dundar Y, Dickson RC, Bagust A. Drug-eluting stents versus bare metal stents for angina or acute coronary syndromes. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;5:CD004587.
389. Kirtane AJ, Gupta A, Iyengar S, Moses JW, Leon MB, Applegate R, Brodie B, Hannan E, Harjai K, Jensen LO, Park SJ, Perry R, Racz M, Saia F, Tu JV, Waksman R, Lansky AJ, Mehran R, Stone GW. Safety and efficacy of drug-eluting and bare metal stents: comprehensive meta-analysis of randomized trials and observational studies. *Circulation.* 2009;119:3198–206.
390. Moses JW, Mehran R, Nikolsky E, Lasala JM, Corey W, Albin G, Hirsch C, Leon MB, Russell ME, Ellis SG, Stone GW. Outcomes with the paclitaxel-eluting stent in patients with acute coronary syndromes: analysis from the TAXUS-IV trial. *J Am Coll Cardiol.* 2005;45:1165–71.
391. Yan AT, Yan RT, Tan M, Fung A, Cohen EA, Fitchett DH, Langer A, Goodman SG, Canadian Acute Coronary Syndromes 1 and 2 Registry Investigators. Management patterns in relation to risk stratification among patients with non-ST elevation acute coronary syndromes. *Arch Intern Med.* 2007;167:1009–16.
392. Poon S, Goodman SG, Yan RT, Bugiardini R, Bierman AS, Eagle KA, Johnston N, Huynh T, Grondin FR, Schenck-Gustafsson K, Yan AT. Bridging the gender gap: insights from a contemporary analysis of sex-related differences in the treatment and outcomes of patients with acute coronary syndromes. *Am Heart J.* 2012;163:66–73.
393. Canto JG, Rogers WJ, Goldberg RJ, Peterson ED, Wenger NK, Vaccarino V, Kiefe CI, Frederick PD, Sopko G, Zheng ZJ, Investigators N. Association of age and sex with myocardial infarction symptom presentation and in-hospital mortality. *JAMA.* 2012;307:813–22.
394. Mehilli J, Kastrati A, Dirschinger J, Pache J, Seyfarth M, Blasini R, Hall D, Neumann FJ, Schomig A. Sex-based analysis of outcome in patients with acute myocardial infarction treated predominantly with percutaneous coronary intervention. *JAMA.* 2002;287:210–5.
395. Alfredsson J, Lindback J, Wallentin L, Swahn E. Similar outcome with an invasive strategy in men and women with non-ST-elevation acute coronary syndromes: from the Swedish Web-system for Enhancement and Development of Evidencebased care in Heart disease Evaluated according to Recommended Therapies (SWEDEHEART). *Eur Heart J.* 2011;32:3128–36.
396. Chew DP, Juergens C, French J, Parsonage W, Horsfall M, Brieger D, Quinn S. An examination of clinical intuition in risk assessment among acute coronary syndromes patients: observations from a prospective multi-center international observational registry. *Int J Cardiol.* 2014;171:209–16.
397. Gore MO, Seliger SL, Defilippi CR, Nambi V, Christenson RH, Hashim IA, Hoogeveen RC, Ayers CR, Sun W, McGuire DK, Ballantyne CM, de Lemos JA. Age- and sex-dependent upper reference limits for the high-sensitivity cardiac troponin T assay. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63:1441–8.
398. Dey S, Flather MD, Devlin G, Brieger D, Gurfinkel EP, Steg PG, Fitzgerald G, Jackson EA, Eagle KA, Global Registry of Acute Coronary Events Investigators. Sex-related differences in the presentation, treatment and outcomes among patients with acute coronary syndromes: the Global Registry of Acute Coronary Events. *Heart.* 2009;95:20–6.
399. Hochman JS, Tamis JE, Thompson TD, Weaver WD, White HD, Van de Werf F, Aylward P, Topol EJ, Califf RM. Sex, clinical presentation, and outcome in patients with acute coronary syndromes. Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries in Acute Coronary Syndromes IIb Investigators. *N Engl J Med.* 1999;341:226–32.
400. Wiviott SD, Cannon CP, Morrow DA, Murphy SA, Gibson CM, McCabe CH, Sabatine MS, Rifai N, Giugliano RP, DiBattiste PM, Demopoulos LA, Antman EM, Braunwald E. Differential expression of cardiac biomarkers by gender in patients with unstable angina/non-ST-elevation myocardial infarction: a TACTICS-TIMI 18 (Treat Angina with Aggrastat and determine Cost of Therapy with an Invasive or Conservative Strategy-Thrombolysis In Myocardial Infarction 18) substudy. *Circulation.* 2004;109:580–6.

401. Terkelsen CJ, Sorensen JT, Maeng M, Jensen LO, Tilsted HH, Trautner S, VachW, Johnsen SP, Thuesen L, Lassen JF. System delay and mortality among patients with STEMI treated with primary percutaneous coronary intervention. *JAMA*. 2010;304:763–71.
402. Alexander KP, Chen AY, Newby LK, Schwartz JB, Redberg RF, Hochman JS, Roe MT, Gibler WB, Ohman EM, Peterson ED. Sex differences in major bleeding with glycoprotein IIb/IIIa inhibitors: results from the CRUSADE (Can Rapid risk stratification of Unstable angina patients Suppress ADverse outcomes with Early implementation of the ACC/AHA guidelines) initiative. *Circulation*. 2006;114:1380–7.
403. Jneid H, Fonarow GC, Cannon CP, Hernandez AF, Palacios IF, Maree AO, Wells Q, Bozkurt B, Labresh KA, Liang L, Hong Y, Newby LK, Fletcher G, Peterson E, Wexler L. Sex differences in medical care and early death after acute myocardial infarction. *Circulation*. 2008;118:2803–10.
404. Vaccarino V, Parsons L, Peterson ED, Rogers WJ, Kiefe CI, Canto J. Sex differences in mortality after acute myocardial infarction: changes from 1994 to 2006. *Arch Intern Med*. 2009;169:1767–74.
405. Mehilli J, Kastrati A, Bollwein H, Dibra A, Schuhlen H, Dirschinger J, Schomig A. Gender and restenosis after coronary artery stenting. *Eur Heart J*. 2003;24:1523–30.
406. Blomkalns AL, Chen AY, Hochman JS, Peterson ED, Trynosky K, Diercks DB, Brogan GX Jr, Boden WE, Roe MT, Ohman EM, Gibler WB, Newby LK. Gender disparities in the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: large-scale observations from the CRUSADE (Can Rapid risk stratification of Unstable angina patients Suppress ADverse outcomes with Early implementation of the American College of Cardiology/American Heart Association guidelines) national quality improvement initiative. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45:832–7.
407. Gale CP, Cattle BA, Woolston A, Baxter PD, West TH, Simms AD, Blaxill J, Greenwood DC, Fox KA, West RM. Resolving inequalities in care? Reduced mortality in the elderly after acute coronary syndromes. The myocardial ischaemia national audit project 2003–2010. *Eur Heart J*. 2012;33:630–9.
408. Bauer T, Koeth O, Junger C, Heer T, Wienbergen H, Gitt A, Zahn R, Senges J, Zeymer U. Effect of an invasive strategy on in-hospital outcome in elderly patients with non-ST-elevation myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2007;28:2873–8.
409. Alexander KP, Newby LK, Cannon CP, Armstrong PW, Gibler WB, Rich MW, Van de Werf F, White HD, Weaver WD, Naylor MD, Gore JM, Krumholz HM, Ohman EM. Acute coronary care in the elderly, part I: non-ST-segment-elevation acute coronary syndromes: a scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association Council on Clinical Cardiology: in collaboration with the Society of Geriatric Cardiology. *Circulation*. 2007;115:2549–69.
410. Rosengren A, Wallentin L, Simoons M, Gitt AK, Behar S, Battler A, Hasdai D. Age, clinical presentation, and outcome of acute coronary syndromes in the Euroheart acute coronary syndrome survey. *Eur Heart J*. 2006;27:789–95.
411. Brieger D, Eagle KA, Goodman SG, Steg PG, Budaj A, White K, Montalescot G. Acute coronary syndromes without chest pain, an underdiagnosed and undertreated high-risk group: insights from the global registry of acute coronary events. *Chest*. 2004;126:461–9.
412. Reiter M, Twerenbold R, Reichlin T, Haaf P, Peter F, Meissner J, Hochholzer W, Stelzig C, Freese M, Heinisch C, Breidhardt T, Freidank H, Winkler K, Campodarve I, Gea J, Mueller C. Early diagnosis of acute myocardial infarction in the elderly using more sensitive cardiac troponin assays. *Eur Heart J*. 2011;32:1379–89.
413. Fox KA, Eagle KA, Gore JM, Steg PG, Anderson FA. The global registry of acute coronary events, 1999 to 2009—GRACE. *Heart*. 2010;96:1095–101.
414. Skolnick AH, Alexander KP, Chen AY, Roe MT, Pollack CV Jr, Ohman EM, Rumsfeld JS, Gibler WB, Peterson ED, Cohen DJ. Characteristics, management, and outcomes of 5,557 patients age ≥ 90 years with acute coronary syndromes: results from the CRUSADE initiative. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49:1790–7.
415. Devlin G, Gore JM, Elliott J, Wijesinghe N, Eagle KA, Avezum A, Huang W, Brieger D. Management and 6-month outcomes in elderly and very elderly patients with high-risk non-ST-elevation acute coronary syndromes: the Global Registry of Acute Coronary Events. *Eur Heart J*. 2008;29:1275–82.
416. Malkin CJ, Prakash R, Chew DP. The impact of increased age on outcome from a strategy of early invasive management and revascularisation in patients with acute coronary syndromes: retrospective analysis study from the ACACIA registry. *BMJ Open*. 2012;2:e000540.
417. Bach RG, Cannon CP, Weintraub WS, DiBattiste PM, Demopoulos LA, Anderson HV, DeLucca PT, Mahoney EM, Murphy SA, Braunwald E. The effect of routine, early invasive management on outcome for elderly patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Ann Intern Med*. 2004;141:186–95.
418. Savonitto S, Cavallini C, Petronio AS, Murena E, Antonicelli R, Sacco A, Steffenino G, Bonechi F, Mossuti E, Manari A, Tolaro S, Toso A, Daniotti A, Pisciotta F, Morici N, Cesana BM, Jori MC, De Servi S. Early aggressive versus initially conservative treatment in elderly patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome: a randomized controlled trial. *JACC Cardiovasc Interv*. 2012;5:906–16.
419. Andreotti F, Rocca B, Husted S, Aijian RA, Ten Berg J, Cattaneo M, Collet JP, De Caterina R, Fox KA, Halvorsen S, Huber K, Hylek EM, Lip GY, Montalescot G, Morais J, Patrono C, Verheugt FW, Wallentin L, Weiss TW, Storey RF. Antithrombotic therapy in the elderly: expert position paper of the European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis. *Eur Heart J*. 2015; doi: 10.1093/eurheartj/ehv304 [Epub ahead of print].
420. Afialo J, Alexander KP, Mack MJ, Maurer MS, Green P, Allen LA, Popma JJ, Ferrucci L, Forman DE. Frailty assessment in the cardiovascular care of older adults. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63:747–62.
421. Ekerstad N, Swahn E, Janzon M, Alfredsson J, Lofmark R, Lindenberger M, Carlsson P. Frailty is independently associated with short-term outcomes for elderly patients with non-ST-segment elevation myocardial infarction. *Circulation*. 2011;124:2397–404.
422. Giraldez RR, Clare RM, Lopes RD, Dalby AJ, Prabhakaran D, Brogan GX Jr, Giugliano RP, James SK, Tanguay JF, Pollack CV Jr, Harrington RA, Braunwald E, Newby LK. Prevalence and clinical outcomes of undiagnosed diabetes mellitus and prediabetes among patients with high-risk non-ST-segment elevation acute coronary syndrome. *Am Heart J*. 2013;165:918–25, e912.
423. Conaway DG, O'Keefe JH, Reid KJ, Spertus J. Frequency of undiagnosed diabetes mellitus in patients with acute coronary syndrome. *Am J Cardiol*. 2005;96:363–5.
424. Norhammar A, Tenerz A, Nilsson G, Hamsten A, Efendic S, Ryden L, Malmberg K. Glucose metabolism in patients with acute myocardial infarction and no previous diagnosis of diabetes mellitus: a prospective study. *Lancet*. 2002;359:2140–4.
425. Bartnik M, Ryden L, Malmberg K, Ohrvik J, Pyorala K, Standl E, Ferrari R, Simoons M, Soler-Soler J. Oral glucose tolerance test is needed for appropriate classification of glucose regulation in patients with coronary artery disease: a report from the Euro Heart Survey on Diabetes and the Heart. *Heart*. 2007;93:72–7.
426. Dotevall A, Hasdai D, Wallentin L, Battler A, Rosengren A. Diabetes mellitus: clinical presentation and outcome in men and women with acute coronary syndromes. Data from the Euro Heart Survey ACS. *Diabet Med*. 2005;22:1542–50.
427. Donahoe SM, Stewart GC, McCabe CH, Mohanavelu S, Murphy SA, Cannon CP, Antman EM. Diabetes and mortality following acute coronary syndromes. *JAMA*. 2007;298:765–75.
428. Angiolillo DJ. Antiplatelet therapy in diabetes: efficacy and limitations of current treatment strategies and future directions. *Diabetes Care*. 2009;32:531–40.
429. Ferreiro JL, Angiolillo DJ. Diabetes and antiplatelet therapy in acute coronary syndrome. *Circulation*. 2011;123:798–813.
430. Bartnik M, Malmberg K, Norhammar A, Tenerz A, Ohrvik J, Ryden L. Newly detected abnormal glucose tolerance: an important predictor of long-term outcome after myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2004;25:1990–7.
431. De Caterina R, Madonna R, Sourij H, Wascher T. Glycaemic control in acute coronary syndromes: prognostic value and therapeutic options. *Eur Heart J*. 2010;31:1557–64.
432. Svensson AM, McGuire DK, Abrahamsson P, Dellborg M. Association between hyper- and hypoglycaemia and 2-year all-cause mortality risk in diabetic patients with acute coronary events. *Eur Heart J*. 2005;26:1255–61.
433. Ryden L, Grant PJ, Anker SD, Berne C, Cosentino F, Danchin N, Deaton C, Escaned J, Hammes HP, Huikuri H, Marre M, Marx N, Mellbin L, Ostergren J, Patrono C, Seferovic P, Uva MS, Taskinen MR, Tendera M, Tuomilehto J, Valensi P, Zamorano JL, Achenbach S, Baumgartner H, Bax JJ, Bueno H, Dean V, Erol C, Fagard R, Ferrari R, Hasdai D, Hoes AW, Kirchhof P, Knuuti J, Kolh P, Lancellotti P, Linhart A, Nihoyannopoulos P, Piepoli MF, Ponikowski P, Sirnes PA, Tamargo JL, Torbicki A, Wijns W, Windecker S, De Backer G, Ezquerro EA, Avogaro A, Badimon L, Baranova E, Betteridge J, Ceriello A, Funck-Brentano C, Gulba DC, Kjekshus JK, Lev E, Mueller C, Neyses L, Nilsson PM, Perk J, Reiner Z, Sattar N, Schachinger V, Scheen A, Schirmer H, Stromberg A, Sudzhaeva S, Viigimaa M, Vlachopoulos C, Xuereb RG. ESC guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J*. 2013;34:3035–87.
434. Verges B, Avignon A, Bonnet F, Catargi B, Cattan S, Cosson E, Ducrocq G, Elbaz M, Frederich A, Gourdry P, Henry P, Lairez O, Leguerrier AM, Monpere C, Moulin P, Verges-Patois B, Roussel R, Steg G, Valensi P. Consensus statement on the care of the hyperglycaemic/diabetic patient during and in the immediate follow-up of acute coronary syndrome. *Diabetes Metab*. 2012;38:113–27.
435. Kappetein AP, Head SJ, Morice MC, Banning AP, Serruys PW, Mohr FW, Dawkins KD, Mack MJ. Treatment of complex coronary artery disease in patients with diabetes: 5-year results comparing outcomes of bypass surgery and percutaneous coronary intervention in the SYNTAX trial. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2013;43:1006–13.
436. Kapur A, Hall RJ, Malik IS, Qureshi AC, Butts J, de Belder M, Baumbach A, Angelini G, de Belder A, Oldroyd KG, Flather M, Roughton M, Nihoyannopoulos P, Bagger JP, Morgan K, Beatt KJ. Randomized comparison of percutaneous coronary intervention with coronary artery bypass grafting in diabetic patients. 1-year results of the CARDIA (Coronary Artery Revascularization in DIabetes) trial. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55:432–40.
437. Roffi M, Angiolillo DJ, Kappetein AP. Current concepts on coronary revascularization in diabetic patients. *Eur Heart J*. 2011;32:2748–57.
438. Wiviott SD, Braunwald E, Angiolillo DJ, Meisel S, Dalby AJ, Verheugt FW, Goodman SG, Corbalan R, Purdy DA, Murphy SA, McCabe CH, Antman EM. Greater clinical benefit of more intensive oral antiplatelet therapy with prasugrel in patients with diabetes mellitus in the trial to assess improvement in therapeutic outcomes by optimizing platelet inhibition with prasugrel-Thrombolysis In Myocardial Infarction 38. *Circulation*. 2008;118:1626–36.
439. James S, Angiolillo DJ, Cornel JH, Erlinge D, Husted S, Kontny F, Maya J, Nicolau JC, Spinar J, Storey RF, Stevens SR, Wallentin L. Ticagrelor vs. clopidogrel in patients with acute coronary syndromes and diabetes: a substudy from the PLATelet inhibition and patient Outcomes (PLATO) trial. *Eur Heart J*. 2010;31:3006–16.
440. Roffi M, Chew DP, Mukherjee D, Bhatt DL, White JA, Heeschen C, Hamm CW, Moliterno DJ, Califf RM, White HD, Kleiman N, Theroux P, Topol EJ. Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitors reduce mortality in diabetic patients with non-ST-segment-elevation acute coronary syndromes. *Circulation*. 2001;104:2767–71.
441. O'Donoghue ML, Vaidya A, Afsal R, Alfredsson J, Boden WE, Braunwald E, Cannon CP, Clayton TC, de Winter RJ, Fox KA, Lagerqvist B, McCullough PA, Murphy SA, Spacek R, Swahn E, Windhausen F, Sabatine MS. An invasive or conservative strategy in patients with diabetes mellitus and non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: a collaborative meta-analysis of randomized trials. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60:106–11.
442. Roffi M, Topol EJ. Percutaneous coronary intervention in diabetic patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2004;25:190–8.

443. Daemen J, Garcia-Garcia HM, Kukreja N, Imani F, de Jaegere PP, Sianos G, van Domburg RT, Serruys PW. The long-term value of sirolimus- and paclitaxel-eluting stents over bare metal stents in patients with diabetes mellitus. *Eur Heart J*. 2007;28:26–32.
444. Verma S, Farkouh ME, Yanagawa B, Fitchett DH, Ahsan MR, Ruel M, Sud S, Gupta M, Singh S, Gupta N, Cheema AN, Leiter LA, Fedak PW, Teoh H, Latter DA, Fuster V, Friedrich JO. Comparison of coronary artery bypass surgery and percutaneous coronary intervention in patients with diabetes: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2013;1:317–28.
445. Hakeem A, Garg N, Bhatti S, Rajpurohit N, Ahmed Z, Uretsky BF. Effectiveness of percutaneous coronary intervention with drug-eluting stents compared with bypass surgery in diabetics with multivessel coronary disease: comprehensive systematic review and meta-analysis of randomized clinical data. *J Am Heart Assoc*. 2013;2:e000354.
446. Ezekowitz J, McAlister FA, Humphries KH, Norris CM, Tonelli M, Ghali WA, Knudtsen ML. The association among renal insufficiency, pharmacotherapy, and outcomes in 6,427 patients with heart failure and coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*. 2004;44:1587–92.
447. Szummer K, Lundman P, Jacobson SH, Schon S, Lindback J, Stenestrand U, Wallentin L, Jernberg T. Relation between renal function, presentation, use of therapies and in-hospital complications in acute coronary syndrome: data from the SWEDEHEART register. *J Intern Med*. 2010;268:40–9.
448. Szummer K, Lundman P, Jacobson SH, Schon S, Lindback J, Stenestrand U, Wallentin L, Jernberg T. Influence of renal function on the effects of early revascularization in non-ST-elevation myocardial infarction: data from the Swedish Web-system for Enhancement and Development of Evidence-based care in Heart disease Evaluated According to Recommended Therapies (SWEDEHEART). *Circulation*. 2009;120:851–8.
449. James S, Budaj A, Aylward P, Buck KK, Cannon CP, Cornel JH, Harrington RA, Horrow J, Katus H, Keltai M, Lewis BS, Parikh K, Storey RF, Szummer K, Wojdyla D, Wallentin L. Ticagrelor versus clopidogrel in acute coronary syndromes in relation to renal function: results from the PLATelet inhibition and patient Outcomes (PLATO) trial. *Circulation*. 2010;122:1056–67.
450. Grand'Maison A, Charest AF, Geerts WH. Anticoagulant use in patients with chronic renal impairment. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2005;5:291–305.
451. Capodanno D, Angiolillo DJ. Antithrombotic therapy in patients with chronic kidney disease. *Circulation*. 2012;125:2649–61.
452. Kubitz D, Becka M, MueckW, Halabi A, Maatouk H, Klause N, Lufft V, Wand DD, Philipp T, Bruck H. Effects of renal impairment on the pharmacokinetics, pharmacodynamics and safety of rivaroxaban, an oral, direct factor Xa inhibitor. *Br J Clin Pharmacol*. 2010;70:703–12.
453. Collet JP, Montalescot G, Agnelli G, Van de Werf F, Gurfinkel EP, Lopez-Sendon J, Laufenberg CV, Klutman M, Gowda N, Gulba D. Non-ST-segment elevation acute coronary syndrome in patients with renal dysfunction: benefit of low-molecular-weight heparin alone or with glycoprotein IIb/IIIa inhibitors on outcomes. The Global Registry of Acute Coronary Events. *Eur Heart J*. 2005;26:2285–93.
454. Fox KA, Bassand JP, Mehta SR, Wallentin L, Theroux P, Piegas LS, Valentin V, Moccetti T, Chrolavicius S, Afzal R, Yusuf S. Influence of renal function on the efficacy and safety of fondaparinux relative to enoxaparin in non ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Ann Intern Med*. 2007;147:304–10.
455. Brar SS, Shen AY, Jorgensen MB, Kotlewski A, Aharonian VJ, Desai N, Ree M, Shah AI, Burchette RJ. Sodium bicarbonate vs sodium chloride for the prevention of contrast medium-induced nephropathy in patients undergoing coronary angiography: a randomized trial. *JAMA*. 2008;300:1038–46.
456. Merten GJ, Burgess WP, Gray LV, Holleman JH, Roush TS, Kowalchuk GJ, Bersin RM, Van Moore A, Simonton CA 3rd, Riittase RA, Norton HJ, Kennedy TP. Prevention of contrast-induced nephropathy with sodium bicarbonate: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2004;291:2328–34.
457. Jo SH, Youn TJ, Koo BK, Park JS, Kang HJ, Cho YS, Chung WY, Joo GW, Chae IH, Choi DJ, Oh BH, Lee MM, Park YB, Kim HS. Renal toxicity evaluation and comparison between Visipaque (iodixanol) and Hexabrix (ioxaglate) in patients with renal insufficiency undergoing coronary angiography: the RECOVER study: a randomized controlled trial. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48:924–30.
458. Maioli M, Toso A, Leoncini M, Micheletti C, Bellandi F. Effects of hydration in contrast-induced acute kidney injury after primary angioplasty: a randomized, controlled trial. *Circ Cardiovasc Interv*. 2011;4:456–62.
459. Asplund P, Aubry P, Fransson SG, Strasser R, Willenbrock R, Berg KJ. Nephrotoxic effects in high-risk patients undergoing angiography. *N Engl J Med*. 2003;348:491–9.
460. Solomon RJ, Natarajan MK, Doucet S, Sharma SK, Staniloae CS, Katholi RE, Gelormini JL, Labinaz M, Moreyra AE. Cardiac Angiography in Renally Impaired Patients (CARE) study: a randomized double-blind trial of contrast-induced nephropathy in patients with chronic kidney disease. *Circulation*. 2007;115:3189–96.
461. Tsai TT, Messenger JC, Brennan JM, Patel UD, Dai D, Piana RN, Anstrom KJ, Eisenstein EL, Dokholyan RS, Peterson ED, Douglas PS. Safety and efficacy of drug-eluting stents in older patients with chronic kidney disease: a report from the linked CathPCI Registry-CMS claims database. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58:1859–69.
462. Shenoy C, Boura J, Orshaw P, Harjai KJ. Drug-eluting stents in patients with chronic kidney disease: a prospective registry study. *PLoS One*. 2010;5:e15070.
463. Chang TI, Shilane D, Kazi DS, Montez-Rath ME, Hlatky MA, Winkelmayer WC. Multivessel coronary artery bypass grafting versus percutaneous coronary intervention in ESRD. *J Am Soc Nephrol*. 2012;23:2042–9.
464. Zheng H, Xue S, Lian F, Huang RT, Hu ZL, Wang YY. Meta-analysis of clinical studies comparing coronary artery bypass grafting with percutaneous coronary intervention in patients with end-stage renal disease. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2013;43:459–67.
465. Fox CS, Muntner P, Chen AY, Alexander KP, Roe MT, Cannon CP, Saucedo JF, Kontos MC, Wiviott SD. Use of evidence-based therapies in short-term outcomes of ST-segment elevation myocardial infarction and non-ST-segment elevation myocardial infarction in patients with chronic kidney disease: a report from the National Cardiovascular Data Acute Coronary Treatment and Intervention Outcomes Network registry. *Circulation*. 2010;121:357–65.
466. Yan LQ, Guo LJ, Zhang FC, Gao W. The relationship between kidney function and angiographically-derived SYNTAX score. *Can J Cardiol*. 2011;27:768–72.
467. Steg PG, Dabbous OH, Feldman LJ, Cohen-Solal A, Aumont MC, Lopez-Sendon J, Budaj A, Goldberg RJ, Klein W, Anderson FA Jr. Determinants and prognostic impact of heart failure complicating acute coronary syndromes: observations from the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Circulation*. 2004;109:494–9.
468. Roger VL. Epidemiology of heart failure. *Circ Res*. 2013;113:646–59.
469. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Bohm M, Dickstein K, Falk V, Filippatos G, Fonseca C, Gomez-Sanchez MA, Jaarsma T, Kober L, Lip GY, Maggioni AP, Parkhomenko A, Pieske BM, Popescu BA, Ronnevik PK, Rutten FH, Schwitzer J, Seferovic P, Stepinska J, Trindade PT, Voors AA, Zannad F, Zeiher A. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012. *Eur Heart J*. 2012;33:1787–847.
470. Thiele H, Zeymer U, Neumann FJ, Ferenc M, Olbrich HG, Hausleiter J, de Waha A, Richardt G, Hennersdorf M, Empen K, Fuernau G, Desch S, Eitel I, Hambrecht R, Lauer B, Bohm M, Ebelt H, Schneider S, Werdan K, Schuler G. Intra-aortic balloon counterpulsation in acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock (IABP-SHOCK II): final 12 month results of a randomised, open-label trial. *Lancet*. 2012;382:1638–45.
471. Kirklin JK, Naftel DC, Kormos RL, Stevenson LW, Pagani FD, Miller MA, Baldwin JT, Young JB. The Fourth INTERMACS Annual Report: 4,000 implants and counting. *J Heart Lung Transplant*. 2012;31:117–26.
472. Kirklin JK. Long-term mechanical circulatory support: could it really have a public health impact? *Eur J Cardiothorac Surg*. 2013;44:198–200.
473. Kirklin JK, Naftel DC, Pagani FD, Kormos RL, Stevenson L, Miller M, Young JB. Long-term mechanical circulatory support (destination therapy): on track to compete with heart transplantation? *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2012;144:584–603; discussion 597–588.
474. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, Rouleau JL, Shi VC, Solomon SD, Swedberg K, Zile MR. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med*. 2014;371:993–1004.
475. Hochman JS, Sleeper LA, Webb JG, Sanborn TA, White HD, Talley JD, Buller CE, Jacobs AK, Slater JN, Col J, McKinlay SM, Lejemtel TH. Early revascularization in acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. SHOCK investigators. Should we emergently revascularize occluded coronaries for cardiogenic shock. *N Engl J Med*. 1999;341:625–34.
476. Hochman JS, Sleeper LA, Webb JG, Dzavik V, Buller CE, Aylward P, Col J, White HD. Early revascularization and long-term survival in cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction. *JAMA*. 2006;295:2511–5.
477. Buerke M, Prondzinsky R, Lemm H, Dietz S, Buerke U, Ebelt H, Bushnaq H, Silber RE, Werdan K. Intra-aortic balloon counterpulsation in the treatment of infarction-related cardiogenic shock—review of the current evidence. *Artif Organs*. 2012;36:505–11.
478. Pfeffer MA, Braunwald E, Moye LA, Basta L, Brown EJ Jr, Cuddy TE, Davis BR, Geltman EM, Goldman S, Flaker GC, Klein M, Lamas GA, Packer M, Rouleau J, Rouleau JL, Rutherford J, Wertheimer JH, Hawkins CM. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Results of the survival and ventricular enlargement trial. The SAVE investigators. *N Engl J Med*. 1992;327:669–77.
479. Pfeffer MA, McMurray JJ, Velazquez EJ, Rouleau JL, Kober L, Maggioni AP, Solomon SD, Swedberg K, Van de Werf F, White H, Leimberger JD, Henis M, Edwards S, Zelenkofske S, Sellers MA, Califf RM. Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both. *N Engl J Med*. 2003;349:1893–906.
480. Granger CB, McMurray JJ, Yusuf S, Held P, Michelson EL, Olofsson B, Ostergren J, Pfeffer MA, Swedberg K. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function intolerant to angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Alternative trial. *Lancet*. 2003;362:772–6.
481. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. The SOLVD investigators. *N Engl J Med*. 1991;325:293–302.
482. Dargie HJ. Effect of carvedilol on outcome after myocardial infarction in patients with left-ventricular dysfunction: the CAPRICORN randomised trial. *Lancet*. 2001;357:1385–90.
483. CIBIS-II Investigators. The cardiac insufficiency bisoprolol study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet*. 1999;353:9–13.
484. Packer M, Coats AJ, Fowler MB, Katus HA, Krum H, Mohacs P, Rouleau JL, Tendera M, Castaigne A, Roecker EB, Schultz MK, DeMets DL. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *N Engl J Med*. 2001;344:1651–8.
485. MERIT-HF Investigators. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: metoprolol CR/XL randomised intervention trial in congestive heart failure (MERIT-HF). *Lancet*. 1999;353:2001–7.
486. Flather MD, Shibata MC, Coats AJ, Van Veldhuisen DJ, Parkhomenko A, Borbola J, Cohen-Solal A, Dumitrascu D, Ferrari R, Lechat P, Soler-Soler J, Tavazzi L, Spinarova L, Toman J, Bohm M, Anker SD, Thompson SG, Poole-Wilson PA. Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital

- admission in elderly patients with heart failure (SENIORS). *Eur Heart J*. 2005;26:215–25.
487. Zannad F, McMurray JJ, Krum H, van Veldhuisen DJ, Swedberg K, Shi H, Vincent J, Pocock SJ, Pitt B, Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *N Engl J Med*. 2011;364:11–21.
 488. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, Palensky J, Wittes J. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized aldactone evaluation study investigators. *N Engl J Med*. 1999;341:709–17.
 489. Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, Klein H, Wilber DJ, Cannom DS, Daubert JP, Higgins SL, Brown MW, Andrews ML. Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. *N Engl J Med*. 2002;346:877–83.
 490. Bardy GH, Lee KL, Mark DB, Poole JE, Packer DL, Boineau R, Domanski M, Troutman C, Anderson J, Johnson G, McNulty SE, Clapp-Channing N, Davidson-Ray LD, Fraulo ES, Fishbein DP, Luceri RM, Ip JH. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. *N Engl J Med*. 2005;352:225–37.
 491. Al-Khatib SM, Hellkamp AS, Lee KL, Anderson J, Poole JE, Mark DB, Bardy GH. Implantable cardioverter defibrillator therapy in patients with prior coronary revascularization in the Sudden Cardiac Death in HEart Failure Trial (SCD-HEFT). *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2008;19:1059–65.
 492. Barsheshet A, Goldenberg I, Moss AJ, Huang DT, Zareba W, McNitt S, Klein HU, Guetta V. Effect of elapsed time from coronary revascularization to implantation of a cardioverter defibrillator on long-term survival in the MADIT-II trial. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2011;22:1237–42.
 493. Camm AJ, Lip GY, De Caterina R, Savelieva I, Atar D, Hohnloser SH, Hindricks G, Kirchhof P. 2012 focused update of the ESC guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC guidelines for the management of atrial fibrillation—developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *Eur Heart J*. 2012;33:2719–47.
 494. Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, Schotten U, Savelieva I, Ernst S, Van Gelder IC, Al-Attar N, Hindricks G, Prendergast B, Heidbuchel H, Alfieri O, Angelini A, Atar D, Colonna P, De Caterina R, De Sutter J, Goette A, Gorenk B, Heldal M, Hohloser SH, Kolh P, Le Heuzey JY, Ponikowski P, Rutten FH. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the task force for the management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2010;31:2369–429.
 495. Lippi G, Picanza A, Formentini A, Bonfanti L, Cervellin G. The concentration of troponin I is increased in patients with acute-onset atrial fibrillation. *Int J Cardiol*. 2014;173:579–80.
 496. Hijazi Z, Siegbahn A, Andersson U, Granger CB, Alexander JH, Atar D, Gersh BJ, Mohan P, Harjola VP, Horowitz J, Husted S, Hylek EM, Lopes RD, McMurray JJ, Wallentin L. High-sensitivity troponin I for risk assessment in patients with atrial fibrillation: insights from the Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation (ARISTOTLE) trial. *Circulation*. 2014;129:625–34.
 497. Hart RG, Benavente O, McBride R, Pearce LA. Antithrombotic therapy to prevent stroke in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis. *Ann Intern Med*. 1999;131:492–501.
 498. Echt DS, Liebson PR, Mitchell LB, Peters RW, Obias-Manno D, Barker AH, Arensberg D, Baker A, Friedman L, Greene HL, Huthier ML, Richardson DW, and the CAST Investigators. Mortality and morbidity in patients receiving encainide, flecainide, or placebo. The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial. *N Engl J Med*. 1991;324:781–8.
 499. Younger JO, Nauta ST, Akkerhuis KM, Deckers JW, van Domburg RT. Effect of anemia on short- and long-term outcome in patients hospitalized for acute coronary syndromes. *Am J Cardiol*. 2012;109:506–10.
 500. Bassand JP, Afzal R, Eikelboom J, Wallentin L, Peters R, Budaj A, Fox KA, Joyner CD, Chrolavicius S, Granger CB, Mehta S, Yusuf S. Relationship between baseline haemoglobin and major bleeding complications in acute coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2010;31:50–8.
 501. Chase AJ, Fretz EB, Warburton WP, Klink WP, Carere RG, Pi D, Berry B, Hilton JD. Association of the arterial access site at angioplasty with transfusion and mortality: the M.O.R.T.A.L. study (Mortality benefit Of Reduced Transfusion after percutaneous coronary intervention via the Arm or Leg). *Heart*. 2008;94:1019–25.
 502. Agostoni P, Biondi-Zoccai GG, de Benedictis ML, Rigattieri S, Turri M, Anselmi M, Vassanelli C, Zardini P, Louvard Y, Hamon M. Radial versus femoral approach for percutaneous coronary diagnostic and interventional procedures; systematic overview and meta-analysis of randomized trials. *J Am Coll Cardiol*. 2004;44:349–56.
 503. McClure MW, Berkowitz SD, Sparapani R, Tuttle R, Kleiman NS, Berdan LG, Lincoff AM, Deckers J, Diaz R, Karsch KR, Gretler D, Kitt M, Simoons M, Topol EJ, Califf RM, Harrington RA. Clinical significance of thrombocytopenia during a non-ST-elevation acute coronary syndrome. The Platelet Glycoprotein IIb/IIIa in Unstable Angina: Receptor Suppression Using Integrilin Therapy (PURSUIT) trial experience. *Circulation*. 1999;99:2892–900.
 504. Merlini PA, Rossi M, Menozzi A, Buratti S, Brennan DM, Moliterno DJ, Topol EJ, Ardissino D. Thrombocytopenia caused by abciximab or tirofiban and its association with clinical outcome in patients undergoing coronary stenting. *Circulation*. 2004;109:2203–6.
 505. Gore JM, Spencer FA, Gurfinkel EP, Lopez-Sendon J, Steg PG, Granger CB, FitzGerald G, Agnelli G. Thrombocytopenia in patients with an acute coronary syndrome (from the Global Registry of Acute Coronary Events [GRACE]). *Am J Cardiol*. 2009;103:175–80.
 506. Vora AN, Chenier M, Schulte PJ, Goodman S, Peterson ED, Pieper K, Jolicœur ME, Mahaffey KW, White H, Wang TY. Long-term outcomes associated with hospital acquired thrombocytopenia among patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome. *Am Heart J*. 2014;168:189–96, e181.
 507. Greinacher A, Selleng K. Thrombocytopenia in the intensive care unit patient. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2010;2010:135–43.
 508. Warkentin TE. Drug-induced immune-mediated thrombocytopenia—from purpura to thrombosis. *N Engl J Med*. 2007;356:891–3.
 509. Dasgupta H, Blankenship JC, Wood GC, Frey CM, Demko SL, Menapace FJ. Thrombocytopenia complicating treatment with intravenous glycoprotein IIb/IIIa receptor inhibitors: a pooled analysis. *Am Heart J*. 2000;140:206–11.
 510. Valgimigli M, Biondi-Zoccai G, Tebaldi M, van't Hof AW, Campo G, Hamm C, ten Berg J, Bolognese L, Saia F, Danzi GB, Briguori C, Okmen E, King SB, Moliterno DJ, Topol EJ. Tirofiban as adjunctive therapy for acute coronary syndromes and percutaneous coronary intervention: a meta-analysis of randomized trials. *Eur Heart J*. 2010;31:35–49.
 511. Tempelhof MW, Benzuly KH, Fintel D, Krichavsky MZ. Eptifibatide-induced thrombocytopenia: with thrombosis and disseminated intravascular coagulation immediately after left main coronary artery percutaneous coronary angioplasty. *Tex Heart Inst J*. 2012;39:86–91.
 512. Arnold DM, Nazi I, Warkentin TE, Smith JW, Tolt LJ, George JN, Kelton JG. Approach to the diagnosis and management of drug-induced immune thrombocytopenia. *Transfus Med Rev*. 2013;27:137–45.
 513. McCullough J. Overview of platelet transfusion. *Semin Hematol*. 2010;47:235–42.
 514. Kelton JG, Arnold DM, Bates SM. Nonheparin anticoagulants for heparin-induced thrombocytopenia. *N Engl J Med*. 2013;368:737–44.
 515. Warkentin TE, Kelton JG. Temporal aspects of heparin-induced thrombocytopenia. *N Engl J Med*. 2001;344:1286–92.
 516. Patrignani P, Patrono C. Cyclooxygenase inhibitors: from pharmacology to clinical read-outs. *Biochim Biophys Acta*. 2015;1851:422–32.
 517. Patrono C, Baigent C. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and the heart. *Circulation*. 2014;129:907–16.
 518. Bhalra N, Emberson J, Merhi A, Abramson S, Arber N, Baron JA, Bombardier C, Cannon C, Farkouh ME, FitzGerald GA, Goss P, Halls H, Hawk E, Hawkey C, Hennekens C, Hochberg M, Holland LE, Kearney PM, Laine L, Lanasa A, Lance P, Laupacis A, Oates J, Patrono C, Schnitzer TJ, Solomon S, Tugwell P, Wilson K, Wittes J, Baigent C. Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: meta-analyses of individual participant data from randomised trials. *Lancet*. 2013;382:769–79.
 519. Devereaux PJ, Xavier D, Pogue J, Guyatt G, Sigamani A, Garutti I, Leslie K, Rao-Melacini P, Chrolavicius S, Yang H, Macdonald C, Avezum A, Lanthier L, Hu W, Yusuf S. Characteristics and short-term prognosis of perioperative myocardial infarction in patients undergoing noncardiac surgery: a cohort study. *Ann Intern Med*. 2011;154:523–8.
 520. Devereaux PJ, Chan MT, Alonso-Coello P, Walsh M, Berwanger O, Villar JC, Wang CY, Garutti RI, Jacka MJ, Sigamani A, Srinathan S, Biccari BM, Chow CK, Abraham V, Tiboni M, Pettit S, Szczeklik W, Lurati Buse G, Botto F, Guyatt G, Heels-Ansell D, Sessler DI, Thorlund K, Garg AX, Mrkobrada M, Thomas S, Rodseth RN, Pearce RM, Thabane L, McQueen MJ, VanHelder T, Bhandari M, Bosch J, Kurz A, Polanczyk C, Malaga G, Nagele P, Le Manach Y, Leuwier M, Yusuf S. Association between postoperative troponin levels and 30-day mortality among patients undergoing noncardiac surgery. *JAMA*. 2012;307:2295–304.
 521. Chow CK, Jolly S, Rao-Melacini P, Fox KA, Anand SS, Yusuf S. Association of diet, exercise, and smoking modification with risk of early cardiovascular events after acute coronary syndromes. *Circulation*. 2010;121:750–8.
 522. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, Rader DJ, Rouleau JL, Belder R, Joyal SV, Hill KA, Pfeffer MA, Skene AM. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2004;350:1495–504.
 523. A randomized trial of propranolol in patients with acute myocardial infarction. I. Mortality results. *JAMA*. 1982;247:1707–14.
 524. Vantrimpont P, Rouleau JL, Wun CC, Ciampi A, Klein M, Sussex B, Arnold JM, Moye L, Pfeffer M. Additive beneficial effects of beta-blockers to angiotensin-converting enzyme inhibitors in the Survival and Ventricular Enlargement (SAVE) study. *J Am Coll Cardiol*. 1997;29:229–36.
 525. Pitt B, Remme W, Zannad F, Neaton J, Martinez F, Roniker B, Bittman R, Hurley S, Kleiman J, Gattlin M. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2003;348:1309–21.
 526. Gottlieb SS, McCarter RJ, Vogel RA. Effect of beta-blockade on mortality among high-risk and low-risk patients after myocardial infarction. *N Engl J Med*. 1998;339:489–97.
 527. Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, Bhalra N, Peto R, Barnes EH, Keech A, Simes J, Collins R. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet*. 2010;376:1670–81.
 528. LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, Shear C, Barter P, Fruchart JC, Gotto AM, GretenH, Kastelein JJ, Shepherd J, Wenger NK. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med*. 2005;352:1425–35.
 529. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, McCagg A, White JA, Theroux P, Darius H, Lewis BS, Ophuis TO, Jukema JW, De Ferrari GM, Ruzyllo W, De Luca P, Im K, Bohula EA, Reist C, Wiviott SD, Tershakovec AM, Musliner TA, Braunwald E, Califf RM. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2015;372:2387–97.
 530. Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davies R, Dagenais G. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med*. 2000;342:145–53.

531. Yusuf S, Teo KK, Pogue J, Dyal L, Copland I, Schumacher H, Dagenais G, Sleight P, Anderson C. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med*. 2008;358:1547–59.
532. Bangalore S, Steg G, Deedwania P, Crowley K, Eagle KA, Goto S, Ohman EM, Cannon CP, Smith SC, Zeymer U, Hoffman EB, Messerli FH, Bhatt DL; Reach Registry Investigators. Beta-blocker use and clinical outcomes in stable outpatients with and without coronary artery disease. *JAMA*. 2012;308:1340–9.
533. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Bo'hm M, Christiaens T, Cifkova R, De Backer G, Dominiczak A, Galderisi M, Grobbee DE, Jaarsma T, Kirchhof P, Kjeldsen SE, Laurent S, Manolis AJ, Nilsson PM, Ruilope LM, Schmieder RE, Sirnes PA, Sleight P, Viigimaa M, Waeber B, Zannad F. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2013;34:2159–219.
534. Piepoli MF, Corra U, Abreu A, Cupples M, Davos C, Doherty P, Hofer S, Garcia-Porrero E, Rauch B, Vigorito C, Voller H, Schmid JP. Challenges in secondary prevention of cardiovascular diseases: a review of the current practice. *Int J Cardiol*. 2015;180:114–9.
535. Clark AM, Hartling L, Vandermeer B, McAlister FA. Meta-analysis: secondary prevention programs for patients with coronary artery disease. *Ann Intern Med*. 2005;143:659–72.
536. Critchley JA, Capewell S. Mortality risk reduction associated with smoking cessation in patients with coronary heart disease: a systematic review. *JAMA*. 2003;290:86–97.
537. Iestra JA, Kromhout D, van der Schouw YT, Grobbee DE, Boshuizen HC, van Staveren WA. Effect size estimates of lifestyle and dietary changes on all-cause mortality in coronary artery disease patients: a systematic review. *Circulation*. 2005;112:924–34.
538. Fox KM; EUROpean trial On reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease Investigators. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). *Lancet*. 2003;362:782–8.
539. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, Dahlöf B, Elmfeldt D, Julius S, Menard J, Rahn KH, Wedel H, Westerling S. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. *Lancet*. 1998;351:1755–62.
540. UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *BMJ*. 1998;317:703–13.
541. Taylor RS, Brown A, Ebrahim S, Jolliffe J, Noorani H, Rees K, Skidmore B, Stone JA, Thompson DR, Oldridge N. Exercise-based rehabilitation for patients with coronary heart disease: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Med*. 2004;116:682–92.
542. Taylor RS, Unal B, Critchley JA, Capewell S. Mortality reductions in patients receiving exercise-based cardiac rehabilitation: how much can be attributed to cardiovascular risk factor improvements? *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2006;13:369–74.
543. Hammill BG, Curtis LH, Schulman KA, Whellan DJ. Relationship between cardiac rehabilitation and long-term risks of death and myocardial infarction among elderly Medicare beneficiaries. *Circulation*. 2010;121:63–70.
544. Perk J, De Backer G, Gohlke H, Graham I, Reiner Z, Verschuren M, Albus C, Benlian P, Boysen G, Cifkova R, Deaton C, Ebrahim S, Fisher M, Germano G, Hobbs R, Hoes A, Karadeniz S, Mezzani A, Prescott E, Ryden L, Scherer M, Syvanne M, Scholte op Reimer WJ, Vrints C, Wood D, Zamorano JL, Zannad F. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur Heart J*. 2012;33:1635–701.
545. Heran BS, Chen JM, Ebrahim S, Moxham T, Oldridge N, Rees K, Thompson DR, Taylor RS. Exercise-based cardiac rehabilitation for coronary heart disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;1:CD001800.
546. Janssen V, De Gucht V, Dusseldorp E, Maes S. Lifestyle modification programmes for patients with coronary heart disease: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Prev Cardiol*. 2013;20:620–40.
547. Zhang Y, Zhang X, Liu L, Zanchetti A. Is a systolic blood pressure target, 140 mmHg indicated in all hypertensives? Subgroup analyses of findings from the randomized fever trial. *Eur Heart J*. 2011;32:1500–8.
548. Poole-Wilson PA, Lubsen J, Kirwan BA, van Dalen FJ, Wagener G, Danchin N, Just H, Fox KA, Pocock SJ, Clayton TC, Motro M, Parker JD, Bourassa MG, Dart AM, Hildebrandt P, Hjalmarson A, Kragten JA, Molhoek GP, Otterstad JE, Seabra-Gomes R, Soler-Soler J, Weber S. Effect of long-acting nifedipine on mortality and cardiovascular morbidity in patients with stable angina requiring treatment (ACTION trial): randomised controlled trial. *Lancet*. 2004;364:849–57.
549. Zanchetti A, Grassi G, Mancia G. When should antihypertensive drug treatment be initiated and to what levels should systolic blood pressure be lowered? A critical reappraisal. *J Hypertens*. 2009;27:923–34.
550. Nallamothu B, Fox KA, Kennelly BM, Van deWerf F, Gore JM, Steg PG, Granger CB, Dabbous OH, Kline-Rogers E, Eagle KA. Relationship of treatment delays and mortality in patients undergoing fibrinolysis and primary percutaneous coronary intervention. The Global Registry of Acute Coronary Events. *Heart*. 2007;93:1552–5.
551. Mukherjee D, Fang J, Chetcuti S, Moscucci M, Kline-Rogers E, Eagle KA. Impact of combination evidence-based medical therapy on mortality in patients with acute coronary syndromes. *Circulation*. 2004;109:745–9.