

Síndrome coronario agudo sin supradesnivel ST. Diagnóstico y tratamiento inicial

Héctor Ugalde P.

Departamento Cardiovascular, HCUCH.

SUMMARY *Coronary heart disease can manifest as stable or unstable forms, being these variations differentiated mainly by the underlying pathophysiological cause, their clinical presentation and the risk associated to each of these clinical presentations. In the unstable form, nowadays known as acute coronary syndrome, recommendations over its characterization and particularly its management are periodically updated in published international guidelines about this topic. Their epidemiological relevance makes important that these aspects should be known by anyone that sees patients in their practices, motivating this review in which we will summarize aspects of the clinical presentation, initial studies and management of the acute coronary syndrome without ST segment elevation emphasizing novelties from the last few years.*

Fecha recepción: mayo 2018 | Fecha aceptación: julio 2018

INTRODUCCIÓN

La enfermedad coronaria se manifiesta en forma estable o inestable, siendo sus modalidades diferenciadas principalmente por la causa fisiopatológica, su presentación clínica y el riesgo involucrado en cada una de estas formas de presentación. En caso de la forma inestable, actualmente conocida como síndrome coronario agudo (SCA) su presentación clínica, pero especialmente su tratamiento inicial y hospitalario, son revisados periódicamente publicándose guías internacionales que abarcan este tema. Su trascendencia epidemiológica hace relevante que esto sea conocido por

todo aquel que se dedica a atender pacientes y es lo que motiva esta revisión, cuyo objetivo principal es revisar la presentación clínica y el manejo inicial del SCA sin supradesnivel ST (SCASSDST) con especial énfasis en las novedades ocurridas en los últimos años.

DEFINICIÓN

La presencia de un SCA se sospecha en general ante la presentación de un paciente con dolor de tipo anginoso de tipo agudo cuyas características se comentan más adelante y ante el cual debemos en lo inmediato diferenciar dos grupos de pacientes: aquellos

cursando con un SCA con SDST persistente (más de 20 minutos) y que en general evolucionan a un infarto al miocardio (IAM) con SDST; pacientes en los cuales con alto grado de probabilidad existe una oclusión total de alguna arteria coronaria y en cuyo tratamiento debemos no perder tiempo, sometiéndolo en forma precoz a alguna terapia de reperfusión⁽¹⁾ y, por otro lado, aquellos con el mismo dolor anginoso, pero sin SDST persistente. A este grupo lo conocemos en la actualidad como síndrome coronario agudo sin supradesnivel ST (SCASSDST) y es del cual nos referiremos de aquí en adelante⁽²⁾.

FISIOPATOLOGÍA

En la patogenia del SCA pueden estar involucrados 4 procesos: la ruptura de una placa inestable, vasoconstricción arterial, desbalance entre aporte y demanda de oxígeno miocárdico y estrechamiento progresivo arterial coronario por aterosclerosis o reestenosis, procesos no excluyentes entre sí y que pueden coexistir en cualquier combinación⁽³⁾. Dentro de lo más habitual y como elemento central, se describe la ruptura o erosión de una placa lipídica, que lleva a la activación de las plaquetas y la cascada de la coagulación^(3,4), produciendo finalmente la formación de un trombo intraarterial, el cual disminuirá el lumen arterial en grado variable, lo que determina la ocurrencia del cuadro clínico en cuestión.

DIAGNÓSTICO

Sospechamos un SCASSDST ante un paciente que refiere alguna de las siguientes formas de presentación de su angina:

- Angina de reposo prolongada (más de 20 minutos)
- Angina de reciente comienzo que limite marcadamente la capacidad física (al menos capacidad funcional III de la clasificación canadiense)⁽⁵⁾.

- Cambio de carácter de la angina desde una situación estable a al menos capacidad funcional III de la misma clasificación.
- Angina postinfarto reciente

No debemos olvidar que existen formas diferentes de presentación las cuales también pueden corresponder a cuadros isquémicos agudos como, por ejemplo, pacientes con dolor no torácico, sino epigástrico; también otros que no presenten dolor, sino disnea aguda u otros síntomas como debilidad o síncope. Característicamente se describen presentaciones más frecuentemente atípicas en mujeres, diabéticos⁽²⁾ y especialmente adultos mayores^(6,7).

Ante un paciente que se nos presente con alguno de los síntomas allí descritos, debemos sospechar un SCA, sin dejar de tener en mente los otros diagnósticos posibles diferentes al SCA, sea de origen cardíaco (como el síndrome aórtico agudo, el tromboembolismo pulmonar o una miopericarditis como los más frecuentes), como los de origen extracardiaco⁽²⁾. Ante un paciente así lo primero es realizar una rápida y breve historia, buscando la presencia de factores de riesgo cardiovascular u alguna otra patología como enfermedad vascular periférica que pudiera aumentar la probabilidad de enfermedad coronaria y un examen físico dirigido a una rápida evaluación de la situación hemodinámica del paciente, así como buscar otros posibles diagnósticos, por ejemplo, diferencias de pulsos, frotos pericárdicos, signos de neumopatía aguda, colecistitis aguda, etc.⁽²⁾. Lo habitual en el examen físico en el SCA es encontrarlo normal y la presencia o no de factores de riesgo u otras enfermedades asociadas, no nos deben distraer de la clínica y de la sospecha inicial e independiente de su presencia: debemos continuar con el estudio diagnóstico inicial.

Si estamos ante la presencia de un posible SCA, debemos referir al paciente inmediatamente a un

Servicio de Urgencia⁽⁸⁾, en lo posible acompañado y monitorizado en su traslado. Una vez en la Urgencia hay 4 pasos que deben cumplirse (Tabla 1), los cuales iremos desarrollando en el curso del texto, pasos que son la mayoría simultáneos y no deben entenderse como uno tras otro.

El primero es definir el diagnóstico y el tipo de SCA al cual nos estamos enfrentando con una breve historia y examen físico, ya comentado, a lo cual debe agregarse un electrocardiograma (ECG). Este se recomienda sea tomado antes de 10 minutos del contacto con el paciente en Urgencia o en la ambulancia de rescate e informado de inmediato por un médico calificado^(2,8,9) y también de inmediato solicitar marcadores de daño miocárdico, en particular, el día de hoy, troponina⁽⁴⁾. Estos dos elementos nos permiten determinar a qué nos estamos enfrentando. El ECG nos separa de inmediato el grupo de pacientes con supradesnivel ST de los que no lo tienen, y a los que nos vamos a dedicar. En los pacientes con SCASSDST el ECG puede tener varias posibilidades: la primera, ser normal (hasta

en un tercio de los pacientes) hasta el tener manifestaciones de isquemia miocárdica como infradesnivel ST, supradesnivel transitorio del ST o cambios de la onda T^(3,10). En caso de que el ECG inicial sea normal o no diagnóstico (entre 20-40%)⁽¹¹⁾, lo cual puede ocurrir incluso en presencia de dolor y podría conducir a errores de interpretación⁽¹²⁾, debe ser repetido 20-30 minutos después y esto no debe interferir con los siguientes pasos de la estrategia. En relación al uso actual de biomarcadores, estos complementan a la clínica y al ECG y son mandatorios ante la sospecha de SCA y de preferencia deben utilizarse las troponinas, pues estas son más sensibles y específicas para detectar injuria miocárdica que la CK y su isoenzima, la CKMB, así como la mioglobina⁽¹¹⁾. Si la presentación clínica es compatible con isquemia miocárdica y la troponina sube sobre el percentil 99 del valor de referencia de esta, estamos en presencia de un IAMSSDST⁽¹³⁾. Si no ocurre, entonces es una angina inestable (AI) y esta diferencia desde ya nos permite distinguir pacientes de mayor riesgo de muerte, los primeros^(14,15). El ascenso de la troponina se produce relativamente

Tabla 1. 4 pasos esenciales en la evaluación y manejo de pacientes que se presentan con dolor torácico y un posible SCA.

1. Tener un mecanismo de priorización de atención para el diagnóstico de un probable SCA, basado en la historia, el ECG y los biomarcadores de daño miocárdico.
2. Determinar el riesgo de muerte o isquemia recurrente (bajo, intermedio o alto riesgo) basados en la clínica, ECG y biomarcadores, utilizando en lo posible un score de riesgo integrado (TIMI, GRACE).
3. Iniciar cuidados generales y tratamiento basal: limitar actividad, ubicar al paciente en un lugar cómodo y monitorizado e indicar tratamiento inicial.
 - a. Tratamiento analgésico y antiisquémico: administrar nitroglicerina, considerar el uso de oxígeno, b-bloqueadores y eventualmente otras alternativas.
 - b. Tratamiento antiplaquetario: administrar aspirina y escoger un segundo fármaco antiplaquetario (inhibidor de P2Y12 o inhibidor de glicoproteína IIb/IIIa), basado en el riesgo trombótico, tiempo a estrategia invasiva si la hay, probabilidad de requerir revascularización quirúrgica de urgencia y riesgo de sangrado.
 - c. Tratamiento anticoagulante: escoger un fármaco anticoagulante de acuerdo a la estrategia propuesta de manejo, invasivo o no y riesgo de sangrado.
 - d. Estatinas
4. Definir estrategia de estudio, invasiva v/s no invasiva (guiada por test de isquemia).

Tabla 2. Implicaciones clínicas de la medición de troponinas altamente sensibles.

Comparadas con la medición de troponinas cardíacas estándar, las troponinas altamente sensibles

- a. Tienen más alto valor predictivo negativo para IAM.
- b. Reducen el intervalo de tiempo ciego para las troponinas, permitiendo un diagnóstico más precoz para IAM.
- c. Resultan en un aumento absoluto de 4% y relativo de 20% en la detección de IAM tipo 1 con la correspondiente disminución del diagnóstico de AI.
- d. Se asocian a un aumento de 2 veces en la detección de IAM tipo 2.
- e. Los niveles de troponina altamente sensible deben ser interpretados como marcadores cuantitativos de daño miocárdico (o sea, más alto el valor, más necrosis miocárdica).
- f. Niveles sobre 5 veces el valor de referencia tienen alto valor (>90%) predictivo positivo en el diagnóstico de IAM tipo 1.
- g. Elevaciones hasta 3 veces el valor de referencia tienen limitado (50-60%) valor predictivo positivo para IAM y pueden ser asociados a un amplio espectro de condiciones.
- h. Es común detectar niveles circulantes de troponinas en personas sanas.
- i. Curva de aumento y descenso de los niveles de troponina permiten diferenciar daño agudo o crónico de cardiomiocitos (mientras más pronunciada la curva, mayor probabilidad de IAM).

precoz en la evolución del IAM y persiste por varios días habitualmente⁽¹¹⁾, pero en las primeras horas puede aun no estar elevada, lo que no debe hacer dudar del diagnóstico si este es clínicamente claro, y tampoco retrasar el manejo terapéutico inicial que es similar en las dos entidades, ya que comparten la misma fisiopatología. Este punto ha sido parcialmente superado por la existencia actual de la troponina ultra sensible, la cual permite confirmar la presencia de necrosis miocárdica en 1-3 horas desde el inicio de los síntomas⁽¹⁶⁾. En la Tabla 2 podemos ver las diferencias que existen con su uso, destacándose que varios estudios ya han mostrado su capacidad de diagnosticar en forma más precoz el IAM^(17,18), aunque algunos mencionan su menor especificidad en el diagnóstico del mismo⁽⁴⁾, pues tendría muchas causas que la harían aumentar. Esto también es cierto para la troponina habitual. Existen varias otras condiciones en que el paciente se presenta con dolor torácico y se elevan las troponinas, como por ejemplo, la embolia pulmonar, disección aórtica y otras (las podemos ver en la Tabla 3.) En caso de que el primer valor de troponina sea normal, si tenemos menos de 6 horas de evolución en caso de la medida habitual o menos de 3 horas en la ultra sen-

Tabla 3. Otras causas de aumento en los niveles de troponina

a. Más frecuentes:

- Insuficiencia cardíaca, más en casos agudos
- Miocardiopatía de estrés (Tako-Tsubo)
- Disección aórtica
- Miocarditis - miopericarditis
- Disfunción renal con enfermedad cardíaca asociada
- Eventos neurológicos agudos (trombóticos o hemorrágicos)
- Hipo-hipertiroidismo
- Toxicidad miocárdica por drogas o venenos (doxorubicina, 5 fluoracilo, venenos de serpientes)
- Rabdomiolisis

b. Otras:

- Taquiarritmias
- Emergencias hipertensivas
- Enfermedades cardíacas estructurales (estenosis aórtica, otras)
- Embolia pulmonar
- Hipertensión pulmonar
- Espasmo coronario
- Contusión cardíaca
- Procedimientos intervencionales (angioplastia, bypass coronario, biopsia endomiocárdica)
- Enfermedades infiltrativas (amiloidosis, hemocromatosis, otras)
- Esfuerzos de resistencia extremos

Tabla 4. Diagnósticos diferenciales del SCA ante la presencia de dolor torácico

Cardiaco	Pulmonar	Vascular	Gastrointestinal	Ortopédico	Otros
<ul style="list-style-type: none"> • Miocarditis miopericarditis • Miocardiopatía de estrés • Contusión trauma cardiaco • Taquiarritmias • Insuficiencia cardiaca aguda • Emergencias hipertensivas • Espasmo coronario • Estenosis aórtica 	<ul style="list-style-type: none"> • Embolia pulmonar • Neumotórax (a tensión) • Neumonía • Bronquitis • Pleuritis 	<ul style="list-style-type: none"> • Disección aórtica • Aneurisma aórtico sintomático • Accidente vascular 	<ul style="list-style-type: none"> • Esofagitis (reflujo, espasmo) • Úlcera péptica • Gastritis • Pancreatitis • Colecistitis 	<ul style="list-style-type: none"> • Enfermedades músculo-esqueléticas • Trauma Tx. • Costocondritis • Enf. columna cervical • Inflamación/injuria muscular 	<ul style="list-style-type: none"> • Desórdenes de ansiedad • Herpes zóster • Anemia

sible, debemos tomar una segunda medición antes de descartar un IAM.

Diagnóstico diferencial: varias condiciones pueden simular un SCA (Tabla 4) entre todos los pacientes que consultan a Urgencia por dolor torácico agudo: un 50% son de origen no cardiaco, 25-30% son SCASSDST, 10-15% otra condición cardiovascular y entre 5-10%, SCACSDST⁽²⁾. Tres condiciones son particularmente significativas como parte del diagnóstico diferencial, pues son potencialmente fatales y tienen tratamiento probadamente útil. Ellas son la disección aórtica, el tromboembolismo pulmonar y el neumotórax a tensión. En la diferenciación cabe considerar la importancia de la caracterización adecuada del tipo de dolor torácico. Si hay compromiso hemodinámico es particularmente importante efectuar un ecocardiograma⁽¹⁹⁾ para aclarar mejor el probable diagnóstico, así como en caso de dudas de que el cuadro no sea un SCA, efectuar una radiografía de tórax puede ayudar en el diagnóstico. Un tema que es prudente recordar es que en caso de presentar el paciente un dolor atípico, no característico, la probabilidad de que este sea un SCA está entre 7-22% según el tipo de dolor⁽²⁰⁾, por lo cual es igualmente prudente realizar ECG y marcadores

de daño miocárdico en estos casos, así como buscar otras posibles causas de dolor torácico (Tabla 4).

El segundo punto es definir el riesgo cardiovascular del paciente tanto acerca de probabilidad de muerte o isquemia recurrente. Para esto se pueden considerar sus características generales, factores de riesgo cardiovascular, comorbilidades y la forma de presentación y hacerse una idea básica o utilizar alguno de los *scores* que se han desarrollado para esto. Se ha demostrado que la utilización de estos *scores* es mejor que el análisis clínico individual⁽²⁾. Las guías tanto europeas⁽²⁾ como americanas⁽⁸⁾ sugieren la utilización del *score* de GRACE^(21,22) por sobre el *score* de TIMI⁽²³⁾. Ambos son útiles, predicen cosas diferentes, por lo cual comentaremos los dos, teniendo en cuenta la sugerencia de las guías. La importancia de definir el riesgo del paciente está en la certeza de que pacientes con SCA tienen riesgo de morir o de presentar nuevos eventos de tipo isquémicos, por lo cual, debe recordarse que desde el momento en que se sospechó el diagnóstico los pacientes deben quedar en una ubicación monitorizada y vigilada en forma constante hasta definir su destino, el que va a depender también de su nivel de riesgo así como de la forma de estudio y tratamiento⁽²⁾. En la Tabla 5 vemos los parámetros que

Tabla 5. Escalas de riesgo utilizadas en SCA sin SDST

	TIMI	GRACE 2.0
Estimación	Mortalidad RelAM Isquemia severa que requiere revascularización (dentro de los primeros 14 días)	Mortalidad hospitalaria -6 meses -1 y 3 años Re IAM hasta 1 año
Parámetros a considerar	<ul style="list-style-type: none"> • Edad > 65a • Enfermedad coronaria conocida • 3 FRCV o más • Uso de aspirina 7 días previos • Angina severa últimas 24 horas • Infradesnivel st > 0.5mm • Troponina + 	<ul style="list-style-type: none"> • Edad • Frecuencia cardiaca • Presión arterial sistólica • Creatinina • Killip • Paro cardiaco al ingreso • Alteración del ST • Troponina +
Obtención puntaje	Cada parámetro suma un punto	gracescore.org/WebSite/WebVersion.aspx
Nivel de riesgo	<ul style="list-style-type: none"> • Bajo: 0-2 • Intermedio: 3-4 • Alto: 5-7 	<ul style="list-style-type: none"> • Bajo: <110 • Intermedio: ≥ 110 - < 140 • Alto: ≥ 140

se utilizan para el cálculo de ambos *scores*. Para el *score* de GRACE 2.0 se utiliza una calculadora especialmente diseñada para aquello y permite definir el riesgo de muerte desde la estadía hospitalaria, 6 meses, 1 y 3 años, así como la probabilidad de IAM al año. El *score* de TIMI utiliza 7 parámetros, todos con valor de un punto. Es de más fácil cálculo, no requiere internet ni calculadora especial y evalúa la probabilidad de muerte, IAM o revascularización de urgencia hasta los 14 días. Separa a los pacientes en tres categorías de riesgo de acuerdo a su puntaje, similar al GRACE: riesgo bajo, intermedio y alto, riesgos que influyen en la conducta posterior y dónde debería ser hospitalizado el paciente, si en Unidad Coronaria u otro y cómo debería ser estudiado, temas que luego revisaremos.

El tercer elemento a considerar es iniciar el manejo general. Este debe incluir, como ya se comentó, el ubicar al paciente en un lugar monitorizado y cómodo, limitar su actividad e iniciar el tratamiento en forma inmediata. El tratamiento inicial del SCASSDST es igual en ambos tipos y no debe retardarse en la espera de diferenciarlos y consiste

en cuatro subelementos de aplicación simultánea: la terapia antiisquémica y analgésica, la terapia antiplaquetaria, la terapia anticoagulante y el uso de estatinas.

1. Terapia antiisquémica analgésica

El objetivo básico de la terapia antiisquémica es disminuir la demanda de oxígeno miocárdico y aumentar el aporte del mismo, esto con la idea de que el o los vasos que están causando el evento agudo están permeables. Para conseguir estos objetivos se utilizan los siguientes métodos:

- Oxígeno:** el aporte de oxígeno se utilizó por años como un elemento obligatorio hasta que algunos llamaron a la precaución. Su uso de más no es necesariamente inocuo^(24,25), por lo cual en la actualidad las guías^(2,8) lo recomiendan sólo si la saturación sanguínea de oxígeno es menor de 90% o si el paciente está en falla respiratoria.
- Nitratos:** el uso de nitroglicerina endovenosa es más efectiva que el de nitroglicerina sublingual, pero lo que se recomienda si el paciente está con

dolor es el uso inicial de esta, hasta 3 dosis espaciadas cada 5 minutos⁽⁸⁾. Si el dolor no cede, se indica la formulación endovenosa⁽²⁶⁾, titulando la dosis en forma creciente con control estricto de la presión arterial y los síntomas. El uso de nitratos también es útil en caso de hipertensión arterial e insuficiencia cardíaca⁽⁸⁾. El efecto de los nitratos se produce por su acción vasodilatadora tanto a nivel periférico como en las arterias coronarias, tanto en las sanas como en las ateroscleróticas. Por su efecto a nivel venoso disminuyen la precarga y la tensión de la pared ventricular. Por su efecto a nivel arterial periférico disminuyen la post carga y el consumo de oxígeno miocárdico, aunque en menor grado y además pueden mejorar el flujo en los vasos colaterales a nivel coronario⁽⁸⁾. El uso de nitratos es efectivo en reducir la isquemia, pero no en disminuir la mortalidad^(27,28). No se recomienda usarlo en caso de pacientes con hipotensión y no deben usarse en caso de haber utilizado el paciente un inhibidor de la fosfodiesterasa (sildenafil, otros), especialmente en las últimas 24-48 horas^(2,4,8,29).

c) B-Bloqueadores (B-B): el uso de B-B reduce el consumo de oxígeno del miocardio al inhibir competitivamente el efecto de las catecolaminas circulantes en el miocardio, reduciendo la frecuencia cardíaca, presión arterial y contractilidad. Su uso debiera ser iniciado tempranamente en pacientes con síntomas/signos de isquemia activos y sin contraindicaciones (signos de insuficiencia cardíaca, evidencias de bajo gasto cardíaco, riesgo aumentado de *shock* cardiogénico, enfermedad severa del sistema éxito conductor, bronco obstrucción activa)^(8,30). El uso precoz de B-B ha demostrado disminuir la mortalidad intrahospitalaria, disminuir la isquemia miocárdica, el reinfarto, las arritmias ventriculares complejas y la sobrevida a largo plazo⁽³⁰⁻³²⁾. Se utilizan inicialmente B-B sin actividad simpático-mimética intrínseca, cardiosselectivos, como

metoprolol-atenolol⁽⁸⁾, en dosis inicialmente bajas y luego, según la evolución y la función ventricular, se define la dosis y el fármaco a utilizar en el largo plazo. El uso precoz, especialmente endovenoso, en algunos pacientes puede aumentar el riesgo de desarrollar *shock* cardiogénico y mortalidad, por lo que en estos pacientes, su uso debiera evitarse o posponerse. Entre estos se cuentan los > de 70 años, frecuencia cardíaca > 110 por minuto, presión arterial sistólica < 120 mmHg y presentación tardía⁽³³⁾.

d) Morfina: el sulfato de morfina tiene importante efecto analgésico y ansiolítico con potenciales beneficios en un SCA. Además causa venodilatación, reduce la frecuencia cardíaca (a través de incrementar el tono vagal) y disminuye la presión arterial (por ambos mecanismos). La indicación actual aceptada es indicar su uso en pacientes con dolor isquémico persistente a pesar de máximo tratamiento antiisquémico (con las drogas ya comentadas)⁽⁸⁾. Se utiliza de 1 a 5 mgr ev, controlando la presión arterial y puede ser repetida la dosis cada 5-30 minutos si se requiere con el objetivo de aliviar los síntomas y mejorar la comodidad del paciente. Los efectos adversos más comunes son náuseas-vómitos (cerca del 20%), pero la hipotensión y la depresión respiratoria son los más severos. Si ocurren, el uso de naloxona (0.2 a 2 mgr ev) debe ser administrado. Para algunos el uso de morfina debiera ser evitado, dado que existen algunos estudios que sugieren que su uso podría aumentar el riesgo de muerte⁽³⁴⁾, aunque esto no está aun probado en forma definitiva. El por qué esto ocurriría no está claro, pero algunos estudios sugieren que la morfina podría interferir en el uso de los antiagregantes plaquetarios, disminuyendo su efecto^(35,36). La última guía publicada menciona escuetamente el uso de morfina, reservándolo solo para aquellos pacientes en que el resto del tratamiento no ha logrado disminuir los síntomas de isquemia,

mientras se prepara el estudio invasivo⁽²⁾. Siempre debemos tener presente que el dolor de tipo anginoso está reflejando isquemia miocárdica y que el bloqueo de éste a través de un opiáceo, enmascara la posible persistencia de la isquemia y la necesidad de intervención precoz, lo cual reafirma la última posición comentada acerca del uso de morfina y que comparto absolutamente.

- e) Bloqueadores de calcio: a través de su efecto vasodilatador pueden reducir la presión arterial y algunos no dihidropiridínicos como verapamil y diltiazem pueden reducir la contractilidad miocárdica y la frecuencia cardíaca, disminuyendo así el consumo de oxígeno. Su uso ha mostrado ser efectivo en reducir la isquemia en pacientes con SCA con persistencia de la isquemia a pesar de tratamiento pleno con nitratos y b-bloqueadores, así como en aquellos con contraindicación de b-bloqueo y en pacientes con hipertensión arterial^(8,37,38). También son de utilidad en casos de vasoespasma coronario demostrado⁽³⁹⁾, pero deben ser evitados en caso de disfunción ventricular izquierda y bloqueo AV, así como está totalmente proscrito el uso de dihidropiridínicos como nifedipino sin el uso conjunto de b-bloqueo^(8,40,41). Su uso actual en SCA es bastante restringido, tanto así que en la guía más actualizada apenas son mencionados⁽²⁾ como útiles en angina vasoespástica demostrada.
- f) Balón de contrapulsación aórtico: su uso es considerado más bien histórico, pero aun puede tener lugar como puente a intervención en pacientes con isquemia refractaria a tratamiento médico, esto basado en su capacidad de mejorar la presión arterial diastólica aórtica con el consiguiente aumento en el flujo coronario, así como su efecto en disminuir la presión final diastólica del ventrículo izquierdo⁽⁸⁾. Ambos efectos podrían disminuir la isquemia. Esta indicación está avalada solo por la experiencia clínica y estudios

observacionales⁽⁴²⁾ sin que hasta ahora exista algún estudio randomizado que la avale.

2. Terapia antiplaquetaria

Como ya ha sido mencionado, la activación plaquetaria y de la cascada de la coagulación juegan un rol central en el desencadenamiento del SCA, por lo cual el bloqueo de la acción plaquetaria es parte central del manejo de esta patología.

- a) Aspirina (ácido acetilsalicílico): actúa inactivando en forma irreversible la actividad ciclooxigenasa (COX) de la prostaglandina plaquetaria endoperoxido sintetasa 1 (COX 1), suprimiendo la producción de tromboxano A durante toda la vida de la plaqueta⁽⁴³⁾.

Su eficacia fue demostrada en la era preangioplastia, evidenciándose que su uso en pacientes con angina inestable producía un 46% de reducción del punto combinado de infarto al miocardio no fatal, accidente vascular o muerte vascular⁽⁴⁴⁾, estableciéndose desde entonces como un fármaco de primera línea en el manejo del SCA, tal como lo sugieren todas las guías actuales^(2,8).

Se recomienda dar en forma inmediata una dosis de carga de 150-325 mgr vía oral de aspirina no recubierta, la cual debiera ser masticada o molida a fin de alcanzar más rápido su nivel sanguíneo^(2,8) y continuar posteriormente una dosis de 75-162 mgr indefinidamente. No se ha demostrado que utilizar dosis más altas mejore los resultados; sí, las complicaciones, especialmente sangramientos^(2,8,45,46). En caso de contraindicación al uso de aspirina o alergia conocida, no está claro qué es lo mejor. Se sugiere usar un bloqueador de P2Y12 solo^(8,47) o adicionar a éste cilostazol sin que esto haya probado eficacia comparable y si el problema es de alergia conocida a aspirina, intentar posteriormente un tratamiento de desensibilización⁽⁸⁾. El uso de cilostazol ha demostrado disminuir la reactividad plaquetaria y mejorar

el pronóstico de pacientes sometidos a angioplastia coronaria que además reciben terapia dual⁽⁴⁸⁾. No se ha probado su utilidad como remplazo de aspirina o bloqueadores P2Y12, pero a falta de algo mejor es una opción a tener en cuenta.

b) Bloqueadores del receptor plaquetario P2Y12: actúan bloqueando la unión de adenosina difosfato al receptor plaquetario mencionado. Con esto se inhibe la activación plaquetaria. La suma del efecto de estos fármacos con aspirina inhibe la adhesión y agregación plaquetaria, ambos pasos fundamentales en la formación del trombo. Su uso conjunto se conoce como antiagregación dual y esta ha probado obtener mejores resultados que el uso aislado de alguno de ellos^(49,50), por lo cual en la actualidad se preconiza la antiagregación dual como esencial en el tratamiento inicial de SCA^(2,8). Se dispone de 4 fármacos de esta clase: clopidogrel, prasugrel, ticagrelor (uso oral) y cangrelor (uso endovenoso)⁽²⁾, aunque en el país hay en uso solo ticagrelor y clopidogrel, por lo que limitaremos la discusión solo a ambos. Varios estudios han demostrado la superioridad de ticagrelor sobre clopidogrel^(51,52), por lo cual, las guías actuales recomiendan como primera elección a este fármaco^(2,8), salvo si el paciente requiere utilizar terapia anticoagulante asociada, pues los estudios muestran también una mayor frecuencia de sangramiento con él^(2,51).

- Ticagrelor: se debe administrar 180 mgr (2 comprimidos) oral como dosis de carga y luego continuar con 90 mgr cada 12 horas^(2,8). Su efecto es reversible y se alcanza en forma más rápida y consistente que clopidogrel. Su vida media está entre 6-12 horas, por lo cual requiere dos dosis diarias para su mantención, pero también esto significa que su efecto desaparece más rápido en caso de requerir su suspensión⁽⁵³⁾.

- Clopidogrel: 300-600 mgr oral como dosis de carga, luego 75 mgr día. Se utilizan 600 mgr de dosis de carga en caso de ir en forma inmediata a estudio angiográfico, pues con esta dosis se demostró tener efecto más precoz y más potente que la de 300 mgr, evidenciándose disminución no significativa de eventos en pacientes sometidos a intervención percutánea y disminución significativa de la trombosis de Stent. En este estudio se utilizó durante 6 días además 150 mgr/día de mantención, dosis que no recomiendan las guías actuales^(2,8), pues produciría mayores tasas de sangramiento, lo cual, en nuestra acción diaria no hemos visto. Varios de nuestros intervencionistas utilizan esta dosis en la primera semana, dado que este mismo estudio demostró que este grupo de pacientes además disminuían la trombosis de Stent⁽⁵⁴⁾. El efecto de clopidogrel es irreversible, igual que aspirina; se requiere solo una dosis diaria en su mantención a largo plazo y su suspensión demora en tener efecto⁽⁵⁵⁾.

En ambos casos se mantiene la terapia conjunta con aspirina por al menos 1 año desde el inicio^(2,8,50,52,56). Esta duración es independiente de la estrategia de revascularización, si la hay, así como del tipo de Stent que se utilice. Si hubo revascularización percutánea, los estudios mencionados han demostrado disminución de muerte, infarto al miocardio y accidente vascular en este grupo de pacientes. Luego de este periodo de 1 año se debe mantener la aspirina en forma indefinida^(2,8).

En nuestro grupo, lo habitualmente usado es aspirina-clopidogrel, con lo cual hemos tenido buenos resultados y en general, creemos que el uso de clopidogrel nos da más seguridad en cuanto a la adherencia del paciente, así como a la seguridad en el sentido del olvido de una o dos dosis (sea voluntario, por costo o involuntario). Existe una diferencia de costo también, así como varias for-

mas de clopidogrel que aseguran bioequivalencia. En cuanto a ticagrelor, por ahora solo está presente su formulación original, no estando disponible para la mayor parte de la población aun debido a su alto costo.

c) Inhibidores de glicoproteína IIb/IIIa (IGP IIb/IIIa): actúan bloqueando la agregación plaquetaria al impedir la unión del fibrinogeno al receptor GP IIb/IIIa⁽⁴³⁾. Tenemos 3 tipos disponibles: de uso endovenoso; abciximab, de acción más corta y parcialmente reversible con infusión de plaquetas y tirofiban y eptifibatide, de acción más prolongada y no reversibles con uso de plaquetas⁽⁸⁾. Varios estudios previo al uso rutinario de clopidogrel-ticagrelor junto a aspirina demostraron alguna disminución leve en eventos, especialmente en pacientes sometidos a angioplastia coronaria con una clara mayor incidencia de sangramientos⁽⁵⁷⁾. Son considerados aun una alternativa en las guías americanas para pacientes de moderado/alto riesgo⁽⁸⁾, pero dado lo poco estudiada de su asociación con el esquema dual antiplaquetario de uso actual⁽⁵⁸⁾, la guía europea más reciente solo los recomienda en caso de complicaciones tromboticas dentro de la intervención percutánea y alguna situación puntual cuya decisión de uso sea efectuada por el cardiólogo intervencional en el momento del procedimiento mismo, proscribiendo su uso antes de conocer su anatomía coronaria^(2,59,60). En nuestro accionar hemos utilizado esta última recomendación desde un largo tiempo, considerando el peor perfil de sangramientos y no olvidando el aumento significativo del costo asociado al procedimiento.

3. Tratamiento anticoagulante

Los fármacos anticoagulantes se usan para inhibir la generación y la actividad de la trombina, con lo que se reducen eventos relacionados a trombosis. Como se ha comentado, el desencadenamiento de

un SCA ocurre por la ruptura de una placa inestable con la consiguiente activación de la agregación plaquetaria y de la cascada de la coagulación. Es aquí donde trabajan estos fármacos y desde largo tiempo han demostrado ser efectivos en reducir los eventos en estos síndromes⁽⁶¹⁾. Su utilización en conjunto con inhibidores de la agregación plaquetaria mejora la efectividad del uso por separado de estos dos grupos terapéuticos⁽⁶¹⁾. En la actualidad su indicación está en todo paciente en que diagnostique un SCA, independiente de otras estrategias terapéuticas que se adopten^(2,8). Varios anti-coagulantes existen actuando en diferentes niveles de la cascada de la coagulación. Nos referiremos a los más usados y disponibles para uso en el país:

a) Heparina no fraccionada o estándar: es la más conocida, de uso endovenoso, con un perfil farmacocinético variable entre diferentes pacientes y una estrecha ventana terapéutica, por lo cual no es en la actualidad de primera línea, especialmente si se va a utilizar por varios días donde aumentan sus complicaciones. Su utilidad en SCA se demostró hace largo tiempo en varios estudios⁽⁶²⁻⁶⁵⁾, así como también la necesidad de ajustar su dosis según el peso, lo que ha demostrado un efecto más predecible⁽⁶⁶⁾. Su dosificación implica iniciar con un bolus endovenoso como dosis de carga de 60-70 UI/ Kg, con un máximo de 5000 UI y luego continuar con una infusión continua de 10-15 UI por Kg/hora, con un máximo de 1000 UI hora. Su efecto debe controlarse midiendo TTPK (debe lograrse entre 1.5-2 veces lo basal). Su utilización aun es amplia, dada su disponibilidad y bajo costo, en comparación a las otras alternativas existentes, pero ha mostrado mayores complicaciones y mayor tasa de sangrado⁽⁶⁷⁾. La dosis no cambia en caso de falla renal⁽²⁾.

b) Heparinas de bajo peso molecular: este tipo de fármacos tiene un peso molecular de 1/3 de la heparina estándar y tienen un efecto balancea-

do anti Xa y IIa. Son rápidamente absorbidas después de uso subcutáneo y su efecto es más predecible que la heparina estándar⁽⁶⁷⁻⁶⁸⁾. No se requiere monitorear su efecto. La más utilizada de este grupo (y de uso en Chile) es enoxaparina, cuya dosis de administración es de 1 mgr/Kg, subcutánea dos veces al día. Si el paciente tuviera insuficiencia renal con un *clearance* < de 30 ml/min y > 15ml/min, se debe reducir la dosis a una vez al día. Si el *clearance* es < de 15ml/min, no debe usarse⁽²⁾. En caso de que el paciente requiera ser sometido a una angioplastia coronaria y esté utilizando este fármaco, si la dosis antes de la angioplastia tiene menos de 8 horas, no se requiere dosis adicional. Si es de 8 horas o más, se debe indicar 0.3 mg/Kg en bolus endovenoso antes de la angioplastia^(69,70). No se recomienda utilizar otro tipo diferente de heparina en este caso^(2,71). La enoxaparina ha demostrado reducir eventos combinados en SCA comparada a heparina estándar⁽⁷²⁾ en particular en pacientes sometidos a angioplastia coronaria, donde además disminuyó en forma significativa los sangramientos mayores^(71,73).

- c) Fondaparinux: es un pentasacárido sintético que actúa en forma selectiva inhibiendo la actividad del factor Xa. Es bien absorbido cuando se utiliza en forma subcutánea y por su vida media de 17 horas solo requiere una dosis diaria. Es excretado por el riñón, por lo cual no debiera usarse en caso de *clearance* < 30ml/min. Su efecto no requiere monitorización. La dosis a utilizar es de 2.5 mgr subcutáneo/día^(2,8). Esta dosis demostró en SCA efectividad similar intrahospitalaria a enoxaparina, pero significativamente menos sangramientos mayores^(74,75) y menor mortalidad a 30 días y 6 meses⁽⁷⁵⁾. En el grupo de pacientes sometidos a angioplastia, la disminución de los sangramientos fue aun más importante, pero se evidenció más aparición de trombos en los catéteres⁽⁷⁴⁾, por lo que se recomienda en caso de intervención percu-

tánea, adicionar una dosis en bolo de heparina estándar⁽⁷⁶⁾. Otro estudio escandinavo en SCASSDST registró los resultados de fondaparinux vs enoxaparina en más de 40.000 pacientes y demostró menor mortalidad hospitalaria y menos sangramientos, aunque la ventaja en mortalidad no era tal a 30 días y 6 meses⁽⁷⁷⁾. En base a estos últimos estudios y a su perfil eficacia/seguridad, es que hoy la guía europea la considera como terapia de elección en estos pacientes, con la excepción de aquellos que requieran inmediatamente la angiografía⁽²⁾. La guía americana la menciona como a las demás, no define predilección determinada⁽⁸⁾ y nuestra experiencia ha sido hecha mayoritariamente con enoxaparina, aunque estamos iniciando el uso de fondaparinux dado los datos aquí presentados.

La duración del tratamiento anticoagulante ha sido definida por las guías actuales como durante la hospitalización en caso de no intervención o hasta la realización del tratamiento percútaneo, salvo que se requiera mantener por 24-48 horas más, dada características específicas del procedimiento o anatomía coronaria encontrada y bajo decisión del cardiólogo intervencional^(2,8).

Otros fármacos anticoagulantes, tanto en uso como en investigación, escapan del alcance de esta revisión.

4. Uso de estatinas

El cuarto elemento en la terapia inicial es el uso de estatinas. Se recomienda iniciar en forma precoz la terapia con estatinas en altas dosis (atorvastatina 80 mgr o equivalente) en todo paciente que ingrese por un SCA^(2,8) en ausencia de contraindicación. Este esquema de uso de estatinas ha demostrado reducir mortalidad, necesidad de revascularización, isquemia recurrente y accidente vascular cerebral⁽⁷⁸⁻⁸⁰⁾. El objetivo terapéutico es alcanzar LDL < 70 mgr/dl⁽⁸¹⁾. En pacientes recibiendo pre-

viamente estatinas se aumenta la dosis al mismo nivel, salvo problemas de tolerancia o efectos adversos conocidos⁽²⁾. Si con este esquema de dosis no se logra el objetivo, se podría adicionar ezetimibe a la estatina en uso⁽⁸²⁾. Nuestro esquema habitual es iniciar atorvastatina 80 en todos los pacientes desde el primer día.

El cuarto punto que revisaremos en esta patología es definir la estrategia de estudio y aquí se presentan dos alternativas:

La estrategia invasiva básicamente consiste en ir a efectuar un estudio angiográfico como parte esencial en el manejo del paciente. Esta tiene varias modalidades que comentaremos más adelante. Y la estrategia conservadora que consiste en evaluar al paciente a través de una prueba de isquemia y según el resultado de ésta, se define o no estudio angiográfico.

La pregunta fundamental que surge ante estas dos alternativas de estudio, es cuál es la más adecuada para cada paciente. Existen muchos estudios que han tratado de responder esta pregunta y la respuesta final no es aun totalmente clara, pero existen tendencias que se manifiestan en las guías clínicas y que pasaremos a revisar.

Estrategia invasiva: se refiere a ir directamente a un estudio coronariográfico percutáneo (AC) y eventualmente seguido de revascularización también percutánea si así está indicado. Este camino de acción es lo habitual en la mayoría de los pacientes con SCA en países con adecuada implementación de sus sistemas de salud⁽²⁾. La decisión de llevar a cabo una estrategia invasiva debe considerar los riesgos-beneficios de la intervención así como la presentación clínica, comorbilidades, estratificación de riesgo y expectativas de vida del paciente en sí⁽²⁾.

La AC permite confirmar el diagnóstico de SCA (o descartar el origen coronario del dolor torácico),

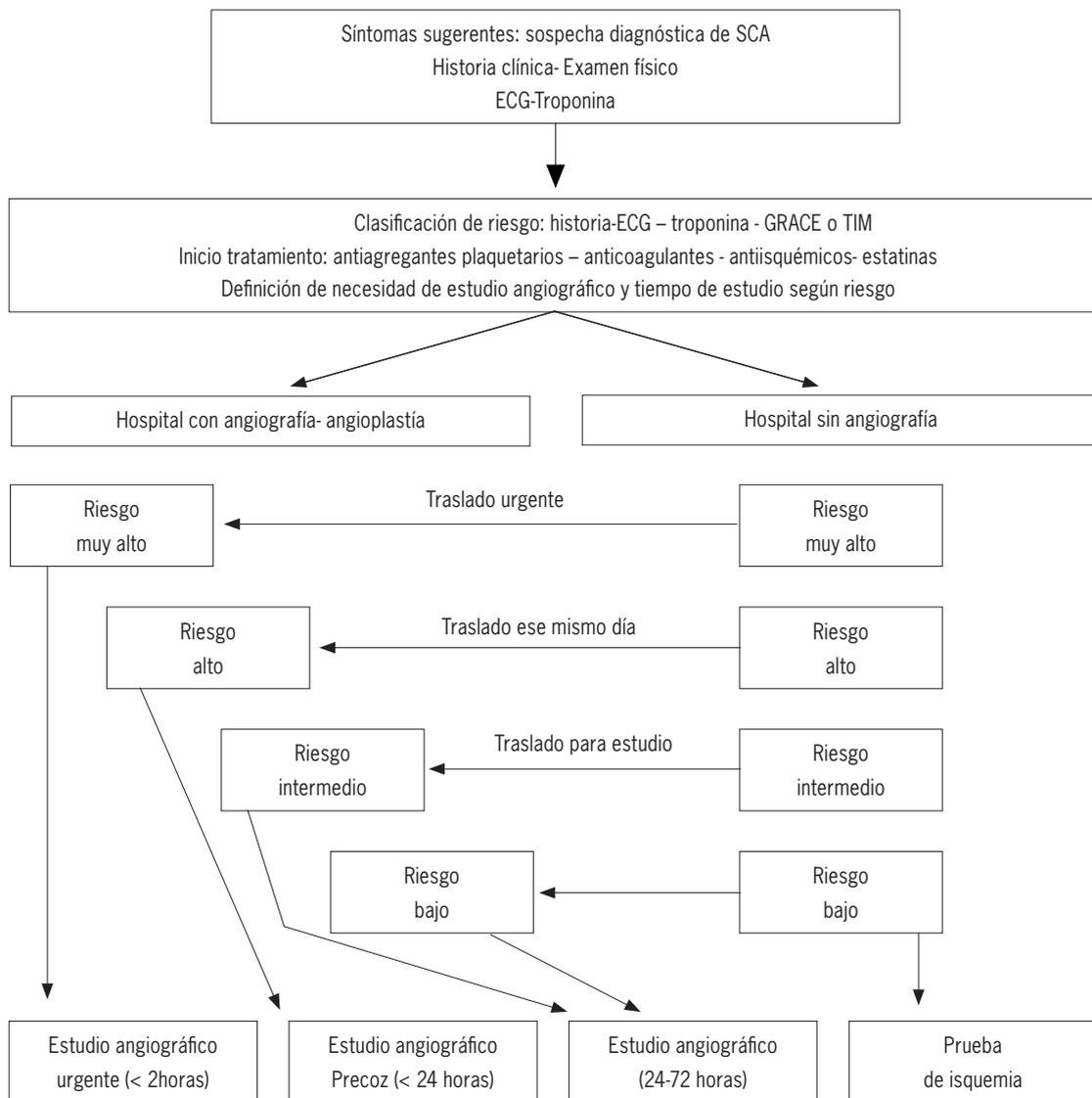
identificar la arteria culpable, establecer el tipo de tratamiento requerido y aportar en la estratificación del riesgo a corto y largo plazo del paciente.

Muchos estudios han explorado cuál debiera ser la estrategia utilizada en este cuadro, comparando si una estrategia invasiva directa para todos los pacientes es mejor o peor que una estrategia selectiva.

Algunos estudios afirman que la estrategia invasiva directa mejoraría el pronóstico clínico, reduciría recurrencias de SCA, rehospitalización y nueva revascularización, datos evidenciados por un metaanálisis sobre más de 8.000 pacientes⁽⁸³⁾. Otro metaanálisis en más de 10.000 pacientes muestra ventajas en mortalidad e infarto al miocardio, solo limitado al grupo de pacientes con biomarcadores positivos⁽⁸⁴⁾, así como otros estudios sugieren que la estrategia invasiva es mucho mejor mientras mayor el riesgo del paciente⁽⁸⁵⁾. Estos estudios son basados en evidencia ya algo antigua que no considera las mejorías que han ocurrido en la revascularización percutánea, Stents de nueva generación, etc. Han aparecido estudios más recientes que muestran resultados discordantes. Un metaanálisis muy reciente sugiere que la estrategia invasiva reduce el punto combinado de mortalidad de cualquier causa y reinfarto al miocardio en pacientes con angina inestable y no evidencia mejorías significativas en pacientes con IAM sin supradesnivel ST⁽⁸⁶⁾. Y otro estudio individual muestra que a 10 años plazo no se evidencian diferencias significativas en un grupo de pacientes con SCASSDST y troponina positiva en cuanto a mortalidad y reinfarto⁽⁸⁷⁾.

Definitivamente, la respuesta a la pregunta inicial no está aclarada. Las guías clínicas actuales sugieren que lo hasta ahora conocido permite sugerir que la estrategia invasiva asociada a la estratificación del riesgo individual del paciente sería la mejor opción hoy^(2,8).

Figura 1. Esquema de trabajo en SCASSDS



En nuestro Departamento no compartimos plenamente estas recomendaciones y hemos optado por una estrategia invasiva en la mayoría de los pacientes con SCA, si mantenemos la temporalidad sugerida por las guías, lo cual comentaremos más adelante. Esta opción está basada en la gran información que obtenemos de la angiografía, la facilidad que tenemos para realizarla y más importante, la baja morbilidad y mínima mortalidad que tenemos en el grupo de trabajo⁽⁸⁸⁾. Creemos que la estrategia invasiva además reduce nuestros tiempos

de hospitalización y estadía de los pacientes en unidades críticas de alto costo.

Ya definida la estrategia, una pregunta que está claramente respondida por la literatura y las guías^(2,8), es cuando llevarla a efecto. Se han definido tres tipos de estrategia invasiva que pasaremos a revisar:

Estrategia invasiva inmediata o urgente: definida como aquella que la AC se realiza con < de 2 horas

Tabla 6: Criterios de clasificación del riesgo según guías clínicas

Nivel de riesgo	Parámetro a considerar
Muy alto	Inestabilidad hemodinámica-shock cardiogénico Angina recurrente o permanente refractaria a tratamiento médico Arritmias que comprometan la vida o paro cardíaco Insuficiencia cardíaca aguda Cambios dinámicos recurrentes del ST-T a pesar del tratamiento
Alto	Cambios dinámicos del ST-T sintomáticos o silentes Aumento de troponina en rango de IAM GRACE > 140 o TIMI >4
Intermedio	Diabetes mellitus Insuficiencia renal (CC<60 ml/min) FE< 40% Insuficiencia cardíaca congestiva Angina precoz post IAM Angioplastia coronaria reciente (< 6 meses) Bypass coronario previo GRACE score entre 110-139 o TIMI 3-4
Bajo	Otro parámetro diferente a los anteriores

desde el diagnóstico del paciente. Esta se debe aplicar a los pacientes con criterios de muy alto riesgo (Tabla 6), pacientes que habitualmente son excluidos de los estudios randomizados dado el mal pronóstico que tienen, si es que no son prontamente estudiados y revascularizados. Si estos pacientes ingresan a un centro sin capacidad de estudio invasivo deben ser inmediatamente trasladados para aquello (Figura 1).

Estrategia invasiva precoz o temprana: definida como aquella en que la AC se realiza antes de 24 horas del ingreso hospitalario. Según las guías actuales esta estrategia se recomienda para los pacientes considerados de alto riesgo (Tabla 6),

existiendo evidencia clara que favorece esta postura^(89,90). Nuevamente se debe aclarar que en centros sin angiografía coronaria, estos pacientes se deben trasladar dentro del día y coordinar el pronto estudio angiográfico (Figura 1).

Estrategia invasiva no precoz: nominada en las guías como estrategia invasiva sin apellido, la denominación de no precoz se agrega para entender que es una diferente a las demás y significa realizar la AC después de las 24 horas y antes de las 72 horas desde la admisión. Se aplica a los pacientes con al menos una de las características consideradas como de riesgo intermedio (Tabla 6)^(2,8,91). Los pacientes en un centro sin AC deben ser trasladados dentro de este periodo para completar su estudio y eventual revascularización (Figura 1).

Estrategia conservadora: también conocida como estrategia invasiva selectiva, pues consiste en seleccionar de los pacientes sin ninguno de los factores mostrados en la Tabla 6, pacientes que se consideran de bajo riesgo de eventos isquémicos a aquellos en que una estrategia invasiva mejoraría su pronóstico. Estos pacientes deben ser sometidos a un estudio no invasivo de estrés, buscando isquemia inducible (idealmente estudio con imágenes) y en aquellos en que este estudio muestra isquemia, ir a un estudio invasivo^(2,8,92). En la Figura 1, procedente de la última guía europea del año 2015⁽²⁾, queda evidenciado que una opción posible es ir directamente a estudio invasivo, opción que nosotros asumimos hace bastante tiempo, por lo ya comentado.

En cualquiera de los casos en que se lleve a efecto una opción invasiva, en la actualidad se recomienda utilizar en forma primaria la opción percutánea por la vía radial, vía que ha demostrado disminuir sangramiento mayor, muerte, infarto al miocardio y accidente vascular encefálico^(93,94).

De aquí en adelante, lo que ocurra con el paciente dependerá de la estrategia definida y del resultado del estudio angiográfico, si es que este ocurre. Comentarle esta fuera de la intención de esta revisión, la cual fue enfocada en revisar el diagnóstico-tratamiento y estudio inicial del SCASSDST en base a las últimas guías clínicas publicadas y los aportes que puedan haber ocurrido en la literatura internacional posterior a la publicación de estas.

Como conclusión, podemos decir que hemos revisado la presentación clínica y el manejo inicial del SCA sin supradesnivel ST con especial énfasis en las novedades ocurridas en los últimos años, especialmente en cuanto a definición de riesgos en el paciente y la conducta a seguir según esta definición, así como nuestras prácticas habituales y su razón de ser. Todo esto con la idea de acercar a los médicos y estudiantes de Medicina a esta patología, tan prevalente y relevante tanto en nuestro país como en el mundo y que creo debe ser conocida por todos.

REFERENCIAS

1. Steg P, James S, Atar D, Badano L, Blomstrom-Lundqvist C, Borger M *et al.* ESC guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2012;33:2569–619.
2. Roffi M, Patrono C, Collet J, Mueller C, Valgimigli M, Andreotti F *et al.* 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2016;37:267-315.
3. Giugliano R, Cannon C, Braunwald E. Non-ST elevation acute coronary syndromes. En: Libby PP, Bonow RO, Mann DL, Zipes DP. Braunwald's heart disease: a textbook of cardiovascular medicine. Philadelphia: Elsevier Science, 2007:115-77.
4. Anderson J, Morrow D. Acute Myocardial Infarction. *N Engl J Med* 2017;376:2053-64.
5. Campeau L. Letter: grading of angina pectoris. *Circulation* 1976;54:522–3.
6. Alexander K, Newby L, Cannon C, Armstrong P, Gibler W, Rich M *et al.* 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.
7. Bayer A, Chadha J, Farag R, Pathy M. Changing presentation of myocardial infarction with increasing old age. *J Am Geriatr Soc* 1986;34:263.
8. Amsterdam E, Wenger N, Brindis R, Casey D, Ganiats T, Holmes D *et al.* 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2014;64:e139-e228.
9. Diercks D, Peacock W, Hiestand B, Chen A, Pollack C, Kirk J *et al.* 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.
10. Savonitto S, Ardissino D, Granger C, Morando G, Prando M, Mafri A *et al.* Prognostic value of the admission electrocardiogram in acute coronary syndromes. *JAMA* 1999;281:707–13.

11. Fesmire F, Percy R, Bardoner J, Wharton D, Calhoun F. Usefulness of automated serial 12-lead ECG monitoring during the initial emergency department evaluation of patients with chest pain. *Ann Emerg Med* 1998;31:3.
12. Turnipseed S, Trythall W, Diercks D, Laurin E, Kirk J, Smith D *et al.* Frequency of acute coronary syndrome in patients with normal electrocardiogram performed during presence or absence of chest pain. *Acad Emerg Med* 2009;16:495.
13. Thygesen K, Alpert J, Jaffe A, Simoons M, Chaitman B, White H *et al.* Third universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J* 2012;33:2551–67.
14. Reichlin T, Twerenbold R, Maushart C, Reiter M, Moehring B, Schaub N *et al.* Risk stratification in patients with unstable angina using absolute serial changes of 3 high-sensitive troponin assays. *Am Heart J* 2013;165:371–8.
15. Reichlin T, Twerenbold R, Reiter M, Steuer S, Bassetti S, Balmelli C *et al.* Introduction of high-sensitivity troponin assays: impact on myocardial infarction incidence and prognosis. *Am J Med* 2012;125:1205–13.
16. Morrow D. Evidence-based algorithms using high-sensitivity Cardiac troponina in the emergency department. *JAMA Cardiol* 2016;1:379-81.
17. Keller T, Zeller T, Ojeda F, Tzikas S, Lillpopp L, Sinning C *et al.* Serial changes in highly sensitive troponin I assay and early diagnosis of myocardial infarction. *JAMA* 2011;306:2684–93.
18. Haaf P, Drexler B, Reichlin T, Twerenbold R, Reiter M, Meissner J *et al.* High sensitivity cardiac troponin in the distinction of acute myocardial infarction from acute cardiac noncoronary artery disease. *Circulation* 2012;126:31–40.
19. Lancellotti P, Price S, Edvardsen T, Cosyns B, Neskovic A, Dulgheru R *et al.* 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.
20. Lee T, Cook E, Weisberg M, Sargent R, Wilson C, Goldman L. Acute chest pain in the emergency room. Identification and examination of low-risk patients. *Arch Intern Med* 1985;145:65.
21. Fox K, Dabbous O, Goldberg R, Pieper K, Eagle K, Van de Werf F *et al.* Prediction of risk of death and myocardial infarction in the six months after presentation with acute coronary syndrome: prospective multinational observational study (GRACE). *BMJ* 2006;333:1091.
22. De Araujo Goncalves P, Ferreira J, Aguiar C, Seabra-Gomes R. TIMI, PURSUIT, and GRACE risk scores: sustained prognostic value and interaction with revascularization in NSTEMI-ACS. *Eur Heart J* 2005;26:865–72.
23. Antman E, Cohen M, Bernink P, McCabe C, Horacek T, Papuchis G *et al.* The TIMI risk score for unstable angina/non-ST elevation MI: a method for prognostication and therapeutic decision making. *JAMA* 2000;284:835–42.
24. Stub D, Smith K, Bernard S, Nehme Z, Stephenson M, Bray J *et al.* Air versus oxygen in ST-segment-elevation myocardial infarction. *Circulation* 2015;131:214350.
25. Shuvy M, Atar D, Steg G, Halvorsen S, Jolly S, Yusuf S *et al.* Oxygen therapy in acute coronary syndrome: are the benefits worth the risk? *Eur Heart J* 2013;34:1630.
26. Kaplan K, Davison R, Parker M, Przyblek J, Teagarden J, Lesch M. Intravenous nitroglycerin for the treatment of angina at rest unresponsive to standard nitrate therapy. *Am J Cardiol* 1983;51:694-8.

27. Yusuf S, Collins R, MacMahon S, Peto R. Effect of intravenous nitrates on mortality in acute myocardial infarction: an overview of the randomised trials. *Lancet* 1988;1:1088-92.
28. Karlberg K, Saldeen T, Wallin R, Henriksson P, Nyquist O, Sylven C. Intravenous nitroglycerin reduces ischaemia in unstable angina pectoris: a double-blind placebo-controlled study. *J Intern Med* 1998;243:25-31.
29. Schwartz B, Kloner R. Drug interactions with phosphodiesterase-5 inhibitors used for the treatment of erectile dysfunction or pulmonary hypertension. *Circulation* 2010;122:88-95.
30. Kontos M, Diercks D, Ho P, Wang T, Chen A, Roe M. Treatment and outcomes in patients with myocardial infarction treated with acute beta-blocker therapy: results from the American College of Cardiology's NCDR((R)). *Am Heart J* 2011;161:864-70.
31. 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.
32. Chatterjee S, Chaudhuri D, Vedanthan R, Fuster V, Ibanez B, Bangalore S *et al.* Early intravenous beta-blockers in patients with acute coronary syndrome-a meta-analysis of randomized trials. *Int J Cardiol* 2013;168:915-21.
33. Chen Z, Pan H, Chen Y, Peto R, Collins R, Jiang L *et al.* Early intravenous then oral metoprolol in 45,852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo controlled trial. *Lancet* 2005;366:1622-32.
34. Meine T, Roe M, Chen A, Patel M, Washam J, Ohman E *et al.* Association of intravenous morphine use and outcomes in acute coronary syndromes: results from the CRUSADE Quality Improvement Initiative. *Am Heart J* 2005;149:1043-9.
35. Kubica J, Adamski P, Ostrowska M, Sikora J, Kubica JM, Sroka W *et al.* Morphine delays and attenuates ticagrelor exposure and action in patients with myocardial infarction: the randomized, double-blind, placebo-controlled IMPRESSION trial. *Eur Heart J* 2016;37:245.
36. Hobl E, Stimpfl T, Ebner J, Schoergenhofer C, Derhaschinq U, Sunder-Plassmann R *et al.* Morphine decreases clopidogrel concentrations and effects: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:630.
37. Effect of verapamil on mortality and major events after acute myocardial infarction (the Danish Verapamil Infarction Trial II--DAVIT II). *Am J Cardiol* 1990;66:779-85.
38. Moss A, Oakes D, Rubison M, McDermott M, Carleen E, Eberly S *et al.* Effects of diltiazem on long-term outcome after acute myocardial infarction in patients with and without a history of systemic hypertension. The Multi-center Diltiazem Postinfarction Trial Research Group. *Am J Cardiol* 1991;68:429-33.
39. Ogawa H, Akasaka T, Hattori R, Kawashima S, Kawasuji M, Kimura K *et al.* Guidelines for diagnosis and treatment of patients with vasospastic angina (coronary spastic angina) (JCS 2008): digest version. *Circ J* 2010;74:1745-62.
40. Furberg C, Psaty B, Meyer J. Nifedipine. Dose-related increase in mortality in patients with coronary heart disease. *Circulation* 1995;92:1326-31.
41. Early treatment of unstable angina in the coronary care unit: a randomised, double blind, placebo controlled comparison of recurrent ischaemia in patients treated with nifedipine or metoprolol or both. Report of the Holland Inter-university Nifedipine/Metoprolol Trial (HINT) Research Group. *Br Heart J* 1986;56:400-13.

42. Stone G, Ohman E, Miller M, Joseph D, Christenson J, Cohen M *et al.* Contemporary utilization and outcomes of intra-aortic balloon counterpulsation in acute myocardial infarction: the benchmark registry. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:1940-5.
43. Patrono C, Andreotti F, Arnesen H, Badimon L, Baigent C, Collet J *et al.* Antiplatelet agents for the treatment and prevention of atherothrombosis. *Eur Heart J* 2011;32:2922-32.
44. 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.
45. CURRENT-OASIS 7 Investigators, Mehta S, Bassand J, Chrolavidus S, Diaz R, Eikelboom J, Fox K, Granger C, Jolly S, et al. Dose comparisons of clopidogrel and aspirin in acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2010;363:930.
46. Xian Y, Wang T, McCoy L, Effron M, Henry T, Bach R *et al.* Association of Discharge Aspirin Dose With Outcomes After Acute Myocardial Infarction: Insights From the Treatment with ADP Receptor Inhibitors: Longitudinal Assessment of Treatment Patterns and Events after Acute Coronary Syndrome (TRANSLATE-ACS) Study. *Circulation* 2015;132:174.
47. CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet* 1996;348:1329-39.
48. Bangalore S, Singh A, Toklu B, Dinicolantonio J, Croce K, Feit F *et al.* Efficacy of cilostazol on platelet reactivity and cardiovascular outcomes in patients undergoing percutaneous coronary intervention: insights from a meta-analysis of randomised trials. *Open Heart* 2014;1:e000068.
49. Yusuf S, Zhao F, Mehta S, Chrolavicius S, Tognoni G, Fox K. 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.
50. Mehta S, Yusuf S, Peters R, Bertrand M, Lewis B, Natarajan M *et al.* Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI-CURE study. *Lancet* 2001;358:527-33.
51. Wallentin L, Becker R, Budaj A, Cannon C, Emanuelsson H, Held C *et al.* Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2009;361:1045-57.
52. James S, Roe M, Cannon C, Cornel J, Horrow J, Husted S *et al.* Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes intended for non-invasive management: sub-study from prospective randomised PLATelet inhibition and patient Outcomes (PLATO) trial. *BMJ* 2011;342:d3527.
53. Gurbel P, Bliden K, Butler K, Tantry U, Gesheff T, Wei C *et al.* Randomized double-blind assessment of the onset and offset of the antiplatelet effects of ticagrelor versus clopidogrel in patients with stable coronary artery disease: the Onset/Offset study. *Circulation* 2009;120:2577-85.
54. CURRENT-OASIS 7 Investigators: Mehta S, Bassand J, Chrolavicius S, Diaz R, Eikelboom J, Fox K, Granger C, Jolly S et al. Dose comparisons of clopidogrel and aspirin in acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2010;363:930-42.
55. Savi P, Herbert J. Clopidogrel and ticlopidine: P2Y12 Adenosine diphosphate-receptor antagonists for the prevention of atherothrombosis. *Semin Thromb Hemost* 2005;31:174-83.

56. Steinhubl S, Berger P, Mann J, Fry E, de Lago A, Wilmer C *et al.* Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. *JAMA* 2002;288:2411–20.
57. Roffi M, Chew D, Mukherjee D, Bhatt D, White J, Moliterno D *et al.* Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibition in acute coronary syndromes. Gradient of benefit related to the revascularization strategy. *Eur Heart J* 2002;23:1441–8.
58. O'Donoghue M, Antman E, Braunwald E, Murphy S, Steg PG, Finkelstein A *et al.* The efficacy and safety of prasugrel with and without a glycoprotein IIb/IIIa inhibitor in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous intervention: a TRITON-TIMI 38 (Trial to Assess Improvement in Therapeutic Outcomes by Optimizing Platelet Inhibition with Prasugrel–Thrombolysis in Myocardial Infarction 38) analysis. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:678–85.
59. Stone G, Bertrand M, Moses J, Ohman E, Lincoff A, Ware J *et al.* Routine upstream initiation vs deferred selective use of glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in acute coronary syndromes: the ACUITY timing trial. *JAMA* 2007;297:591–602.
60. Giugliano R, White J, Bode C, Armstrong P, Montalescot G, Lewis B *et al.* Early versus delayed, provisional eptifibatid in acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2009;360:2176–90.
61. Eikelboom J, Anand S, Malmberg K, Weitz J, Ginsberg J, Yusuf S. Unfractionated heparin and low-molecular-weight heparin in acute coronary syndrome without ST elevation: a meta-analysis. *Lancet* 2000;355:1936–42.
62. Oler A, Whooley MA, Oler J, Grady D. Adding heparin to aspirin reduces the incidence of myocardial infarction and death in patients with unstable angina. A meta-analysis. *JAMA* 1996;276:811–5.
63. Theroux P, Ouimet H, McCans J, Latour J, Joly P, Levy G *et al.* Aspirin, heparin, or both to treat acute unstable angina. *N Engl J Med* 1988;319:1105–11.
64. Cohen M, Adams P, Parry G, Xiong J, Chamberlain D, Wiecek I *et al.* Combination antithrombotic therapy in unstable rest angina and non-Q-wave infarction in non prior aspirin users. Primary end points analysis from the ATACS trial. Antithrombotic Therapy in Acute Coronary Syndromes Research Group. *Circulation* 1994;89:81–8.
65. Gurfinkel E, Manos E, Mejail R, Cerda M, Duronto E, Gracia C *et al.* Low molecular weight heparin versus regular heparin or aspirin in the treatment of unstable angina and silent ischemia. *J Am Coll Cardiol* 1995;26:313–8.
66. Hochman J, Wali A, Gavrila D, Sim M, Malhotra S, Palazzo A *et al.* A new regimen for heparin use in acute coronary syndromes. *Am Heart J* 1999;138:313–8.
67. Silvain J, Beygui F, Barthelemy O, Pollack C Jr, Cohen M, Zeymer U *et al.* Efficacy and safety of enoxaparin versus unfractionated heparin during percutaneous coronary intervention: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2012;344:e553.
68. Garcia D, Baglin T, Weitz J, Samama M. Parenteral anticoagulants: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012;141:e24S–e43S.
69. Collet J, Montalescot G, Lison L, Choussat R, Ancri A, Drobinski G *et al.* Percutaneous coronary intervention after subcutaneous enoxaparin pretreatment in patients with unstable angina pectoris. *Circulation* 2001;103:658–63.

70. Martin J, Fry E, Sanderink G, Atherley T, Guimart C, Chevalier P *et al.* 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.
71. Ferguson J, Califf R, Antman E, Cohen M, Grines C, Goodman S *et al.* Enoxaparin vs unfractionated heparin in high-risk patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes managed with an intended early invasive strategy: primary results of the SYNERGY randomized trial. *JAMA* 2004;292:45–54.
72. Murphy S, Gibson C, Morrow D, Van de Werf F, Menown I, Goodman S *et al.* Efficacy and safety of the low-molecular weight heparin enoxaparin compared with unfractionated heparin across the acute coronary syndrome spectrum: a meta-analysis. *Eur Heart J* 2007;28:2077–86.
73. Silvain J, Beygui F, Barthelemy O, Pollack C Jr, Cohen M, Zeymer U *et al.* Efficacy and safety of enoxaparin versus unfractionated heparin during percutaneous coronary intervention: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2012;344:e553.
74. Mehta S, Granger C, Eikelboom J, Bassand J, Wallentin L, Faxon D *et al.* Efficacy and safety of fondaparinux versus enoxaparin in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention: results from the OASIS-5 trial. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:1742–51.
75. Yusuf S, Mehta S, Chrolavicius S, Afzal R, Pogue J, Granger C *et al.* Comparison of fondaparinux and enoxaparin in acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2006;354:1464–76.
76. Steg P, Jolly S, Mehta S, Afzal R, Xavier D, Rupprecht H *et al.* Low-dose vs standard-dose unfractionated heparin for percutaneous coronary intervention in acute coronary syndromes treated with fondaparinux: the FUTURA/OASIS-8 randomized trial. *JAMA* 2010;304:1339–49.
77. Szummer K, Oldgren J, Lindhagen L, Carrero J, Evans M, Spaak J *et al.* 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.
78. Cannon C, Braunwald E, McCabe C, Rader D, Rouleau J, Belder R *et al.* Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2004;350:1495–504.
79. Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland L, Reith C, Bhalra N *et al.* Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 2010;376:1670–81.
80. Schwartz G, Olsson A, Ezekowitz M, Ganz P, Oliver M, Waters D *et al.* Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes: the MIRACL study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001;285:1711–8.
81. Stone N, Robinson J, Lichtenstein A, Bairey C, Blum C, Eckel R *et al.* 2014 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2014;129 (suppl 2):S1–45.
82. Cannon C, Blazing M, Giugliano R, McCagg A, White J, Theroux P *et al.* Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2015;372:2387–97.

83. Bavry A, Kumbhani D, Rassi A, Bhatt D, Askari A. 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.
84. O'Donoghue M, Boden W, Braunwald E, Cannon C, Clayton T, de Winter R *et al.* Early invasive vs conservative treatment strategies in women and men with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction: a meta-analysis. *JAMA* 2008;300:71–80.
85. Fox K, Clayton T, Damman P, Pocock S, de Winter R, Tijssen J *et al.* Long-term outcome of a routine versus selective invasive strategy in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome a meta-analysis of individual patient data. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:2435–45.
86. Manfrini, O, Ricci B, Dormi A, Puddu P, Cenko E, Bugiardini R. Early invasive strategy for unstable angina: a new meta-analysis of old clinical trials. *Sci Rep* 6, 27345.
87. Hoedemaker N, Damman P, Woudstra P, Hirsch A, Windhausen F, Tijssen J *et al.* Early invasive versus selective strategy for non-st-segment elevation acute coronary syndrome. The ICTUS Trial *J Am Coll Cardiol* 2017;69:1883–93.
88. Ugalde H, Ramírez A, Dussaillant G, Ayala F, García S, Silva A *et al.* Angiografía coronaria: indicación, resultados y complicaciones en 5.000 pacientes consecutivos. *Rev Méd Chile* 2007;135:829-38.
89. Mehta S, Granger C, Boden W, Steg P, Bassand J, Faxon D *et al.* Early versus delayed invasive intervention in acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2009;360:2165–75.
90. Sorajja P, Gersh B, Cox D, McLaughlin M, Zimetbaum P, Costantini C *et al.* Impact of delay to angioplasty in patients with acute coronary syndromes undergoing invasive management: analysis from the ACUITY (Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage Strategy) trial. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:1416–24.
91. Navarese E, Gurbel P, Andreotti F, Tantry U, Jeong Y, Kozinski M *et al.* Optimal timing of coronary invasive strategy in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2013;158:261–70.
92. Amsterdam E, Kirk J, Bluemke D, Diercks D, Farkouh M, Garvey J *et al.* 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.
93. Jolly S, Yusuf S, Cairns J, Niemela K, Xavier D, Widimsky P *et al.* 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.
94. Valgimigli M, Gagnor A, Calabro P, Frigoli E, Leonardi S, Zaro T *et al.* Radial versus femoral access in patients with acute coronary syndromes undergoing invasive management: a randomised multicentre trial. *Lancet* 2015;385:2465–76.

CORRESPONDENCIA

Dr. Héctor Ugalde Prieto
 Departamento Cardiovascular
 Hospital clínico Universidad de Chile
 Santos Dumont 999, Independencia, Santiago
 Fono: 569 2978 8355
 E-mail: ugaldehector@gmail.com

