

3.4 Síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST

L. Rodríguez Padial



CONTENIDOS

OBJETIVOS DE APRENDIZAJE

INTRODUCCIÓN A LA ECOCARDIOGRAFÍA

CONCEPTO

EPIDEMIOLOGÍA

FISIOPATOLOGÍA

EVALUACIÓN CLÍNICA

- Historia clínica
- Exploración física

PRUEBAS DIAGNÓSTICAS

- Electrocardiograma
- Radiografía de tórax
- Ecocardiograma
- Seriación de marcadores de daño miocárdico
- Prueba de esfuerzo
- Ecocardiograma de estrés o estudio de perfusión miocárdica
- TAC coronario con contraste
- Resonancia magnética cardíaca

HISTORIA NATURAL Y PRONÓSTICO

ESTRATIFICACIÓN DEL RIESGO

TRATAMIENTO

- Medidas generales
- Terapia antiisquémica
- Inhibición plaquetaria
- Anticoagulación

CORONARIOGRAFÍA

- Planificación de la estrategia invasiva

TRATAMIENTO PARA REDUCIR LOS LÍPIDOS

ALTA HOSPITALARIA Y CUIDADOS TRAS EL ALTA

POBLACIONES DE ESPECIAL INTERÉS

CONCLUSIONES

BIBLIOGRAFÍA



OBJETIVOS DE APRENDIZAJE

- Conocer la importancia epidemiológica y clínica del SCASEST.
- Comprender los mecanismos patogénicos que pueden intervenir en el desarrollo del SCASEST.
- Aprender a reconocer clínicamente y a diagnosticar de forma adecuada el SCASEST.
- Aprender a tratar correctamente a los pacientes con SCASEST.
- Conocer con detalle algunas formas específicas de SCA y, en especial, el *takotsubo*.

INTRODUCCIÓN

La cardiopatía isquémica (CI), habitualmente la manifestación clínica de la enfermedad arterial coronaria (EAC) aterosclerótica, continúa siendo la causa más frecuente de morbilidad y mortalidad en los países desarrollados y en desarrollo. La CI es de causa multifactorial, pues depende de aspectos genéticos y de diversos factores de riesgo (colesterol, hipertensión arterial, diabetes *mellitus*, tabaco, obesidad, etc.), muchos de ellos, a su vez, con un componente genético, aunque debidos en su mayor parte a estilos de vida inadecuados.

En este tema se revisa uno de los cuadros clínicos más frecuentes en la CI, como es el síndrome coronario agudo (SCA) sin elevación del segmento ST (SCASEST). Se revisará su importancia epidemiológica, mecanismos patogénicos y fisiopatológicos, así como las estrategias actuales de tratamiento.

CONCEPTO

La CI se clasifica según presentación clínica en angina estable crónica y SCA. El SCA puede, a su vez, presentarse como infarto de miocardio con elevación del segmento ST (IAMCEST) y el SCASEST. Este último puede, a su vez, dividirse en infarto de miocardio sin elevación del segmento ST (IAMSEST) y angina inestable (AI), que no pueden distinguirse clínicamente en el momento de su presentación (Fig. 3.4-1).

Los pacientes con síntomas típicos sin elevación persistente (> 20 minutos de forma continuada) del segmento ST en al menos dos derivaciones electrocardiográficas contiguas, pero con elevación (> 99 % percentil normal) de biomarcadores de daño miocárdico son clasificados como IAMSEST. Los pacientes sin síntomas típicos y marcadores de necrosis miocárdica seriados negativos se clasifican como AI.

En el diagnóstico de IM deben seguirse las recomendaciones de la definición universal del infarto agudo de miocardio que, como se ha indicado, define la necrosis de los miocitos como una combinación de criterios que requieren la detección de un aumento o disminución de un marcador de daño miocárdico –preferiblemente Tn de alta sensibilidad– con al menos un valor por encima del percentil 99 del límite superior de la normalidad y, al menos, uno de los siguientes: 1) síntomas de isquemia; 2) cambios del ST-T o bloqueo de rama izquierda nuevos o presumiblemente nuevos; 3) desarrollo de ondas Q patológicas en el ECG; 4) pruebas en técnicas de imagen de nueva, o presumiblemente nueva, pérdida de miocardio viable o alteración de la contractilidad segmentaria; o 5) trombo intracoronario detectado en angiografía o autopsia.

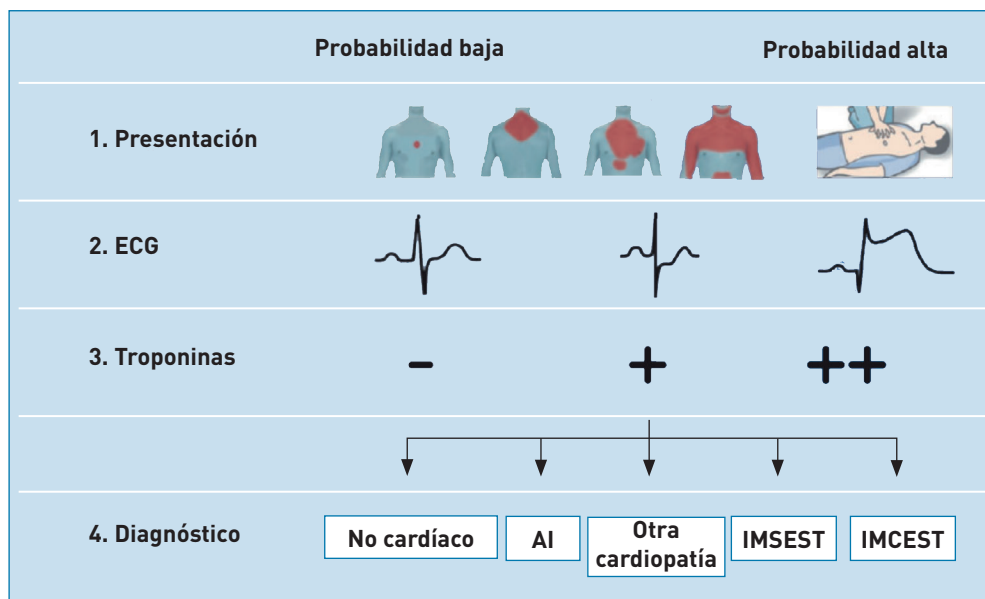


Figura 3.4-1. Clasificación.

EPIDEMIOLOGÍA

En Estados Unidos se estima que más de 1 millón de pacientes presentan un SCA en 2016, el 72 % de los cuales terminarán desarrollando un infarto de miocardio. En España se estima que en 2021 habrá 108.772 pacientes con SCA, el 56 % de los cuales será un SCASEST. La tendencia estimada hasta 2049 será a una estabilización en la población de 25 a 74 años, mientras que aumentará significativamente en la población mayor de 74 años.

La proporción de pacientes con SCA que desarrollan IAMSEST continúa aumentando, debido a varias razones: mayor uso de medidas preventivas, envejecimiento de la población con mayor prevalencia de diabetes *mellitus* e insuficiencia renal, y el uso de la troponina que permite cambiar el diagnóstico de AI a IAMSEST. Se ha estimado que la introducción de las Tn de alta sensibilidad ha supuesto un incremento absoluto del 4 % (relativo del 20 %) en los IM de diagnosticados, con reducción similar en el diagnóstico de AI. A pesar de que el IAMSEST tenga una menor mortalidad inicial, esta acaba por igualarse a los seis meses e, incluso, duplicar a la de SCACEST al cabo de 4 años.

En España, en 2013 se han registrado 115.752 casos de SCA, 85.326 de los cuales fueron hospitalizados y 39.086 fallecieron en los primeros 28 días. Los diagnósticos más comunes al ingreso y al alta fueron SCASEST (56 %) e infarto agudo de miocardio (81 %), respectivamente. Se estima que en 2021 el número de casos con SCA se situará en 109.772. La tendencia en el número de casos de SCA entre 2005 y 2049 tenderá a estabilizarse en la población de 25 a 74 años y aumentará significativamente en la población mayor de 74 años. Los casos de SCA el año 2049 debido al envejecimiento de la población, aunque parece estabilizarse en la población menor de 75 años. La letalidad del SCA entre los pacientes hospitalizados se ha reducido, pero la proporción de muertes súbitas se mantiene sin cambios.

FISIOPATOLOGÍA

En los estudios necrópsicos realizados en la década de 1980 contribuyeron a formular la propuesta de que la ruptura o fisura de la placa era la causa de casi todos los infartos de miocardio fatales; de ello surgió el concepto de «placa vulnerable», que sería la más propensa a la ruptura, y que estaba caracterizada por un gran centro lipídico, elevado número de células inflamatorias, pobreza de células musculares lisas y una cubierta fibrosa delgada; no obstante, estudios posteriores realizados con técnicas de imagen intracoronaria han demostrado que la mayoría de los fibroateromas de cubierta delgada son clínicamente estables, pues menos del 5 % de las placas con estas características producen manifestaciones clínicas en un seguimiento de 3 años; además, la mayoría pasa a adoptar una morfología más estable, lo cual puede deberse a la evolución natural de la placa o al efecto de la adopción de las medidas de prevención. Obviamente, esto cuestiona el concepto de placa vulnerable indicado previamente.

El mecanismo fisiopatológico que provoca la mayoría de los SCASEST es la rotura o erosión de una placa ateromatosa inestable, que puede ser producido en parte por inflamación (SCA tipo 1); sin embargo, existen otras etiologías menos frecuentes como el desequilibrio entre el aporte y demanda de oxígeno que se produce en situaciones de taquicardia o anemia (SCA tipo 2), la vasoconstricción arterial coronaria, o la reestenosis tras el implante de una prótesis intracoronaria o stent, etc.

La disrupción de la placa, que puede producir trombosis intracoronaria, puede deberse a ruptura (o fisura) de la placa, erosión o calcificación nodular disruptiva que protruye en la luz del vaso. El mecanismo más frecuente es la ruptura de la placa; la erosión superficial de la placa, que va aumentando en frecuencia en los últimos años, es más frecuente en mujeres, mientras que el nódulo calcificado se ve con mayor frecuencia en pacientes ancianos.

Aunque la inflamación puede jugar un papel importante en la inestabilización de la placa y desencadenamiento del SCA, esto no es siempre cierto. En la mitad de los casos de SCA no se observa elevación de la PCR y hasta en un tercio de los casos de rupturas de placa no se observa infiltración de células inflamatorias en la cubierta fibrosa fracturada. Así, pueden observarse fisuras de placa con inflamación y sin inflamación. En las primeras, las lesiones son ricas en macrófagos, con trombo «rojo» e inflamación sistémica; en las segundas se observa escasa inflamación sistémica. En los casos con inflamación sistémica se ha observado alteración de la inmunidad adaptativa (mayor cantidad de linfocitos T CD4⁺, alteración de contenidos de linfocitos T-17 facilitadores, menor número y peor función supresora de los linfocitos CD4⁺CD25⁺ reguladores). Es lógico que, en estos casos, la terapia antiinflamatoria pueda tener un papel relevante. En los casos de ruptura sin actividad inflamatoria sistémica, el mecanismo desencadenante puede ser un trastorno emocional extremo con importante estímulo simpático, o el ejercicio físico intenso; en este caso, el cúmulo del colesterol y la formación de cristales activan las vías inmunitarias innatas locales en las placas ateroscleróticas. En este caso, la terapia hipolipemiente puede contribuir a estabilizar la placa de ateroma.

En comparación con la ruptura de la placa, la erosión tiene menos componente inflamatorio, es más pobre en lípidos, con predominio de los triglicéridos en lugar del colesterol, y tiene predominio de neutrófilos, en lugar de los macrófagos. En la erosión no se observa fisura, suele haber neutrófilos y suele hallarse un trombo «blanco». Suelen ser ricas en células musculares y tienen abundancia de proteoglicanos y glucosaminoglicanos. También presentan valores sistémicos de mieloperoxidasa elevados.

Otros mecanismos productores del SCA (sin trombosis) pueden ser la constricción de las arterias epicárdicas (angina de Prinzmetal) o de las pequeñas arterias musculares intramiocárdicas secundarias a

disfunción endotelial (síndrome X), cocaína, amfetamina, frío o estímulo adrenérgico. Varios de estos mecanismos pueden actuar simultáneamente.

La disrupción de la placa promueve la activación y agregación plaquetaria, con la posterior activación del sistema de la coagulación; esto conduce a la formación de un trombo superpuesto, habitualmente no oclusivo en el caso del SCASEST, que disminuye la perfusión miocárdica y puede conducir a necrosis. Los factores que contribuyen a la inestabilización de la placa incluyen la activación de los linfocitos, macrófagos y la cascada inflamatoria. Las placas fisuradas o rotas que inician el proceso, son las que se consideran lesiones culpables, que tienden a progresar más que las lesiones estables, incluso si el paciente logra estabilizarse médicamente.

Suele haber una lesión culpable del SCASEST, pero en ocasiones pueden existir varias lesiones simultáneas, lo que pone en evidencia la naturaleza global de la enfermedad aterosclerótica coronaria.

EVALUACIÓN CLÍNICA

Historia clínica

Existen algunos datos clínicos que permiten distinguir el SCA de la angina crónica estable, especialmente el cambio en el curso clínico de la enfermedad. Suele aparecer un dolor torácico con 1) dolor anginoso prolongado (> 20 minutos) en reposo; 2) angina de inicio reciente (angina *de novo* o de reciente comienzo) de, al menos, clase II o III de la clasificación de la Sociedad Cardiovascular Canadiense; 3) desestabilización reciente de una angina estable previa (angina creciente o progresiva), que se desarrolla con mayor frecuencia o gravedad o que despierta al paciente durante el sueño, con, al menos, una clase funcional de Clase III de la Sociedad Cardiovascular Canadiense; y 4) angina posinfarto de miocardio. El 80 % de los SCASEST se presentan como angina prolongada y el 20 % lo hacen como angina de reciente comienzo.

Como todo dolor isquémico, puede irradiarse a espalda, hombros, cuello o mandíbula, así como puede acompañarse de cortejo vegetativo. En muchos casos, predominantemente en mujeres, ancianos, diabéticos y pacientes previamente revascularizados, se presenta de forma atípica con dolor epigástrico o indigestión, dolor pleurítico, astenia marcada, disnea creciente, etc. Estos síntomas se denominan «equivalentes anginosos». La desaparición del dolor con el reposo, comenzando de nuevo al iniciar el ejercicio es muy típico de angina.

El electrocardiograma (ECG) y los marcadores de daño miocárdico son esenciales para distinguir entre los tres tipos de SCA.

Exploración física

La exploración física puede ser normal. No obstante, en los pacientes con isquemia más extensa pueden detectarse signos que indican mayor gravedad de enfermedad coronaria significativa, como la sudoración profusa, la palidez, taquicardia o signos de insuficiencia cardíaca (crepitantes, tercer ruido, presión venosa yugular elevada); el *shock* cardiogénico es menos frecuente que en el IAMCEST.

También pueden detectarse signos de enfermedad vascular periférica (soplos en grandes vasos, ausencia o disminución de pulsos en miembros inferiores). Permite detectar la presencia de valvulopatías que también pueden presentarse como dolor torácico (estenosis aórtica, miocardiopatía hipertrófica, etc.), así como detectar patología acompañante, como neumopatía crónica, que puede condicionar el tratamiento. Algunos signos (déficit de pulso, taquipnea con campos pulmonares normales, elevación de la presión venosa central, etc.) permiten orientar el diagnóstico a otros cuadros graves con los que hay que hacer diagnóstico diferencial (disección aórtica, neumotórax, tromboembolismo pulmonar o taponamiento cardíaco) (Tabla 3.4-1).

TABLA 3.4-1. Diagnóstico diferencial del dolor torácico

Cardíacas	Pulmonares	Vasculares	Gastrointestinales	Osteomusculares	Otras
Miocardiopatías	Embolia pulmonar	Disección aórtica	Reflujo GE	Traumatismo	Ansiedad
Taquiarritmias	Neumotórax	Aneurisma	Úlcus	Osteocondritis	Herpes
Insuficiencia cardíaca	Neumonía		Pancreatitis		Anemia
Estenosis aórtica	Pleuritis		Colecistitis		
<i>Takotsubo</i>					
Espasmo coronario					
Trauma cardíaco					
Emergencia hipertensiva					
Taponamiento					

PRUEBAS DIAGNÓSTICAS

Electrocardiograma

En todo paciente que consulta por dolor torácico, se recomienda la realización de un electrocardiograma en los primeros 10 minutos tras el primer contacto médico, con una interpretación inmediata (IB), y debe repetirse en cada episodio de dolor torácico que presente el paciente; si los primeros son normales, también es recomendable repetirlo cada 20-30 minutos hasta que se haya establecido el diagnóstico. Los cambios que se hallan con más frecuencia son descenso del segmento ST ($\geq 0,05$ mV en dos o más derivaciones contiguas) o inversión en la onda T, aunque el ECG puede ser normal si el territorio isquémico es pequeño o está localizado en alguna zona de más difícil visualización por el ECG (posterior, lateral alta). Es importante comparar el registro con otros previos, porque en este caso incluso pequeños cambios del ST pueden tener valor. Los mayores descensos del ST conllevan peor pronóstico. Una inversión profunda de la onda T ($> 0,2$ mV) es compatible con SCASEST, aunque no necesariamente diagnóstica; por el contrario, las pequeñas inversiones

del ST no suelen tener mucho valor diagnóstico. Puede observarse elevación transitoria del ST en un 10 % de los pacientes. Un ECG normal no descarta un SCA en pacientes con dolor torácico.

En aquellos pacientes con ECG no concluyente y síntomas sugerentes de isquemia persistente, se debe ampliar con un electrocardiograma que muestre derivaciones derechas (V_{3R} y V_{4R}) y posteriores (V7-V9) (IC). Esto se debe a que la arteria circunfleja está afectada en el 30 % de los casos, y se sabe que los cambios que produce se observan mejor en V_7 - V_9 (con ganancia aumentada a 20 mm/mV); de igual forma, cuando se afecta una marginal aguda de la coronaria derecha, los cambios pueden observarse mejor en V_{3R} y V_{4R} .

Radiografía de tórax

Se recomienda realizar una radiografía de tórax a los pacientes con sospecha de SCASEST para detectar otras posibles causas de dolor torácico: neumonías, neumotórax o fracturas costales. También es muy útil en el diagnóstico y evaluación de complicaciones como la insuficiencia cardíaca. No obstante, su realización no debe retrasar la adopción de medidas terapéuticas urgentes indicadas por otros criterios diagnósticos.

Ecocardiograma

Resulta muy útil para valorar la función ventricular y demostrar la existencia de anomalías de la contracción segmentaria del ventrículo izquierdo (VI), que se correlacionen con áreas isquémicas. Pueden ser transitorias y detectarse únicamente durante el momento de isquemia aguda. Si existen alteraciones de la contractilidad por enfermedad coronaria previa ya conocida o función ventricular muy deprimida, no es posible identificar las áreas isquémicas recientes de las antiguas salvo cuando las antiguas están adelgazadas y fibrosas. Es importante la realización de un ecocardiograma previo al alta hospitalaria para estimar el pronóstico.

Seriación de marcadores de daño miocárdico

Existen diversos biomarcadores que permiten estudiar las distintas causas del SCASEST y que son útiles para establecer el pronóstico. Entre estos se encuentran marcadores de necrosis miocárdica (troponina), estrés hemodinámico (BNP, nT-proBNP), daño vascular y renal (microalbuminuria, CrCl, cistatina C), inflamación (hsPCR, CD40L) o aterosclerosis acelerada (HbA1C, glucemia).

Las troponinas (Tn) cardíacas (I y T) son proteínas contráctiles intracelulares que difunden hacia el intersticio cardíaco cuando los miocitos se necrosan y pierden la integridad de su membrana celular. En la práctica clínica son útiles tanto para el diagnóstico como en el pronóstico, y permiten diferenciar entre IAMSEST y AI, como se ha comentado previamente. Son más específicas y sensibles que las clásicas enzimas cardíacas CK, CK-MB y mioglobina. La CK-MB presenta una disminución más rápida que las Tn, por lo que puede ser útil para detectar el reinfarto precoz.

Aunque la elevación de Tn en un contexto clínico sugestivo de SCA suele indicar necrosis miocárdica, es bueno recordar que puede elevarse por otros mecanismos celulares, como la apoptosis, aumento de la permeabilidad de la pared celular, liberación celular de productos de degradación de la Tn y reciclado normal de miocitos, lo que explica que la Tn pueda elevarse en otros contextos clínicos con problemas cardiológicos y sistémicos (Tabla 3.4-2). Por ello, es conveniente ser cuidadoso, pues un porcentaje significativo de los pacientes con dolor torácico puede presentar una mínima elevación de Tn sin que luego se confirme el diagnóstico de infarto. Por tanto, es importante tener en cuenta el cuadro clínico y la cinética de la Tn a la hora de tomar las decisiones.

TABLA 3.4-2. Patologías que pueden cursar con elevación de troponinas

Elevación de Tn
<ul style="list-style-type: none"> • Síndrome coronario agudo • Taquiarritmias • Crisis hipertensiva • Miocarditis • Disección aórtica • Estenosis aórtica • Insuficiencia cardíaca • Miocardiopatía • Embolismo pulmonar • Hipertensión pulmonar • <i>Shock</i> • Hemorragia subaracnoidea • Disfunción renal • Quemaduras • Sepsis • Hipo/hipertiroidismo • Enfermedades infiltrativas (p. ej., sarcoidosis, amiloidosis, esclerodermia, hemocromatosis, etc.) • Toxicidad cardíaca por fármacos (quimioterapia, etc.) • Deportes extremos • Rhabdomiolisis

El ascenso de la Tn se produce en las primeras 4 horas desde el inicio del dolor, incluso en la primera hora si se utilizan determinaciones de alta sensibilidad, y se mantienen elevadas hasta 10-14 días. Dos determinaciones negativas realizadas con una diferencia de 6 horas son suficientes para excluir el IAM con las técnicas de determinación más antiguas; con las técnicas más sensibles y modernas puede descartarse el IAM con una sola determinación. En este caso, los cambios absolutos en la concentración de la Tn son más importantes que los cambios relativos entre dos mediciones.

Desde la introducción de la Tn de alta sensibilidad, ha disminuido el número de diagnósticos de angina inestable, con aumento del diagnóstico de IAMSEST. Gracias a su elevada sensibilidad y precisión diagnóstica para detectar necrosis cardíaca, permiten acortar el tiempo hasta la realización de la segunda determinación. Las últimas guías de la ESC aconsejan utilizar el algoritmo 0 h/3 h (IB) (Fig. 3.4-2), incluso plantean utilizar el algoritmo 0 h/1 hora para centros que utilicen la Tn de alta sensibilidad (hs-cTn).

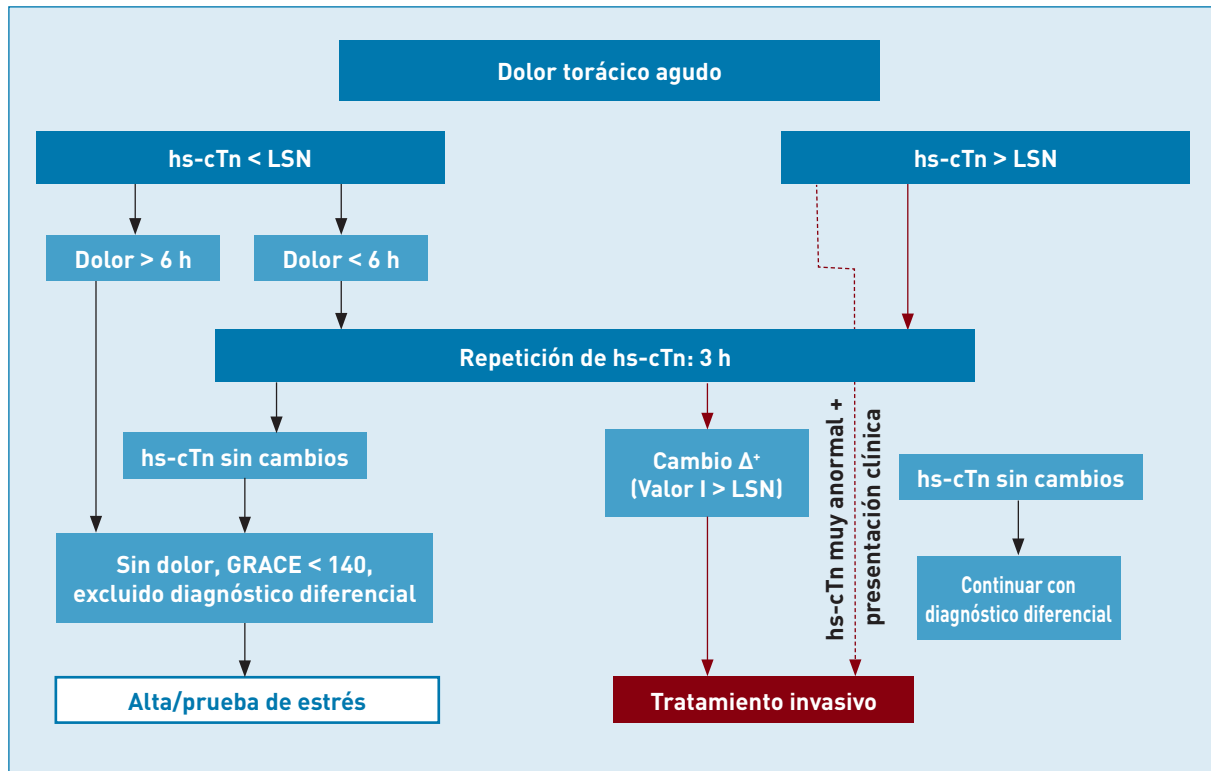


Figura 3.4-2. Algoritmo de 0 h/3 horas propuesto para diagnosticar/descartar SCASEST en pacientes con dolor torácico agudo, a través del uso de troponinas cardíacas de alta sensibilidad (hs-cTn). LSN: límite superior de la normalidad. Hs-cTn muy anormal se refiere a valores 5 veces superiores a LSN. Adaptada de las Guías ESC SCASEST (2015).

Prueba de esfuerzo

Está contraindicada en el SCA. Únicamente aquellos pacientes considerados de bajo riesgo, asintomáticos y estables con medicación durante al menos 24-48 horas, sin alteraciones de la repolarización en el ECG y sin elevación de marcadores de necrosis miocárdica, pueden ser sometidos a una prueba de esfuerzo y, según el resultado, decidir la necesidad de realizar una coronariografía, o seguimiento con tratamiento médico. En los pacientes con criterios de riesgo (descenso del ST ≥ 2 mm antes del estadio 3 o que afecte ≥ 5 derivaciones, hipotensión con el ejercicio, taquiarritmias ventriculares, etc.), debe realizarse una coronariografía con vistas a llevar a cabo revascularización.

Ecocardiograma de estrés o estudio de perfusión miocárdica

Estas pruebas tienen mayor sensibilidad que la prueba de esfuerzo convencional. También son seguras si se realizan en el paciente estable tras 24-48 horas de tratamiento, y están especialmente indicadas en los que tienen alteraciones basales del ECG o son incapaces de realizar ejercicio. Estas técnicas pueden ser especialmente útiles en pacientes con enfermedad

La selección de la técnica no invasiva a realizar depende de la disponibilidad, experiencia del centro y características del paciente. Si el ECG basal es normal, puede realizarse la prueba de esfuerzo convencional en la mayoría de los pacientes.

TAC coronario con contraste

En los pacientes en los que se sospecha SCASEST, el TAC coronario con contraste puede ser bastante útil, dado que permite comprobar o descartar la presencia de enfermedad coronaria epicárdica, de existir esta puede localizar el o los vasos afectados, y permite evaluar el riesgo y establecer el pronóstico del paciente. Varios estudios han demostrado que el uso del TAC en los pacientes que acuden a urgencias con dolor torácico permite realizar una evaluación más rápida de los pacientes, reduciendo el coste de la evaluación y disminuyendo las visitas posteriores a urgencias por el mismo motivo. Se ha comprobado que su uso reduce el uso de pruebas no invasivas, pero, por el contrario, incrementa la indicación de coronariografía. En la actualidad se recomienda el uso de esta exploración en los pacientes que acuden con dolor torácico a urgencias y tienen bajo riesgo, pues en estos la rentabilidad de la técnica es mayor.

Aunque su utilidad puede ser menor cuanto la hs-Tn está disponible, también en este contexto ha demostrado que puede mejorar la estratificación del riesgo cuando este biomarcador no diagnostica o excluye definitivamente la presencia de IM. También puede ser útil permitiendo una estratificación más rápida de los pacientes de alto riesgo que pueden beneficiarse de una estrategia invasiva.

Resonancia magnética cardíaca

Permite evaluar perfusión y alteraciones de la contractilidad segmentaria; así como también identificar tejido cicatricial y diferenciarlo de un infarto reciente o de tejido hibernado. La información obtenida puede ser de ayuda en algunas situaciones clínicas, como con lesiones de gravedad dudosa o cuando existan dudas sobre la viabilidad del miocardio. No obstante, no se encuentra disponible de manera urgente en la mayoría de centros hospitalarios.

HISTORIA NATURAL Y PRONÓSTICO

El riesgo es más elevado en el momento del diagnóstico, pero permanece elevado tras la fase aguda. Las complicaciones precoces suelen estar relacionados con la ruptura y trombosis de la placa, mientras que las complicaciones tardías suelen deberse a la progresión de la aterosclerosis crónica y la disfunción ventricular izquierda.

Tras un episodio de SCA, el riesgo de presentar nuevas complicaciones isquémicas depende tanto de la lesión responsable del cuadro clínico como de la presencia y estabilidad de otras lesiones coronarias en diferentes áreas coronarias. El porcentaje de pacientes que presentan más de una placa activa en la coronariografía se correlaciona con el nivel de PCR-as, lo que sugiere un cierto papel para la inflamación en el pronóstico de la enfermedad. Un tratamiento médico agresivo de las placas inestables, y la prevención de la aparición de otras nuevas puede mejorar el pronóstico al prevenir eventos posteriores.

Los pacientes con AI tienen un mejor pronóstico a corto plazo que los que presentan un IAMSEST o un IAMCEST, dado que tienen una mortalidad < 2 % en los primeros 30 días, lo que hace que se beneficien menos de estrategias terapéuticas agresivas e invasivas precoces. No obstante, desde la introducción de la Tn, el número de pacientes con AI va disminuyendo progresivamente, al mismo tiempo que se incrementa el de IAMSEST, como se ha comentado previamente.

El riesgo de mortalidad precoz tras un IAMSEST, que depende del daño miocárdico y del compromiso hemodinámico derivado del mismo, suele ser menor que el del IAMCEST, dado que este último habitualmente conlleva un mayor daño miocárdico. A los 6 meses, las tasas de mortalidad del SCASEST se igualan con las del IAMSET. Al año, las tasas de muerte, infarto de miocardio o nuevo episodio de inestabilidad en los registros actuales son > 10 %. Por el contrario, el pronóstico a medio y largo plazo, en lo que respecta a la mortalidad y otras complicaciones, es peor en los pacientes con IAMSEST, probablemente debido a las características de estos pacientes (mayor edad, diabetes, insuficiencia renal, etc.), que incrementan el riesgo de nuevos episodios de SCA y, como consecuencia, incrementan la mortalidad.

ESTRATIFICACIÓN DEL RIESGO

Se debe realizar una estimación del riesgo durante la fase aguda y a largo plazo. En la fase aguda, se recomienda realizar una evaluación cuantitativa de los riesgos isquémico y hemorrágico mediante escalas o sistemas de puntuación para desarrollar la estrategia terapéutica más apropiada en cada paciente.

En cuanto al riesgo isquémico, la estratificación del riesgo mediante escalas es superior a la evaluación clínica por sí sola. Existen varias calculadoras y *scores* de riesgo isquémico, que se basan en datos clínicos, alteraciones electrocardiográficas y biomarcadores. Las escalas GRACE/calculadora GRACE 2.0 y TIMI son las más usadas. Se ha observado que la escala TIMI es menos sensible.

En la escala TIMI se tienen en cuenta los siguientes factores: edad ≥ 65 años, ≥ 3 factores de riesgo cardiovascular, enfermedad coronaria (estenosis > 50 %) conocida, uso previo de aspirina, 2 episodios de angina en las 24 horas previas, elevación del ST ($\geq 0,5$ mm) en el ECG inicial o elevación de marcadores miocárdicos. El número de estos factores de riesgo determina la probabilidad de presentar una complicación (muerte, infarto de miocardio o revascularización urgente) en los siguientes 14 días: 4,7 % si 0/1 factor de riesgo, 8,3 % si 2 factores, 13,2 % si 3 factores o 40,9 % si 6/7 factores. Los pacientes con un *score* mayor de uno presentan un riesgo significativo de complicaciones, por lo que requieren un tratamiento más agresivo y coronariografía. Conviene recordar que un *score* de 0 no supone un riesgo de 0, y que estos pacientes pueden requerir una estratificación complementaria.

La calculadora de riesgo GRACE (Tabla 3.4-3) es la que mayor información aporta: proporciona estimación directa de la mortalidad durante la hospitalización, a los 6 meses, a 1 año y a los 3 años, así como la combinación de riesgo de muerte o IAM al año. Una puntuación GRACE > 140 indica muy alto riesgo y necesidad de ingreso en una unidad coronaria. No obstante, es más compleja de utilizar.

Existe otro sistema de puntuación TIMI que permite predecir el riesgo de complicaciones isquémicas (muerte cardiovascular, infarto de miocardio o ictus isquémico) a largo plazo (3 años) (Fig. 3.4-3). Es el sistema de estratificación a largo plazo TIMI, que utiliza nueve factores de riesgo: insuficiencia cardíaca, hipertensión arterial, edad ≥ 75 años, diabetes *mellitus*, ictus previo, cirugía de revascularización previa, enfermedad vascular periférica, insuficiencia renal crónica (TFGe ≤ 60 mL/min) o tabaquismo. El riesgo va del 3,5 % para una puntuación de 0, al 14,5 % para una puntuación de 3 o al 58,6 % para una puntuación ≥ 7 .

Las complicaciones hemorrágicas mayores se asocian con peor pronóstico, con aumento de mortalidad en SCASEST. Las escalas de riesgo hemorrágico más ampliamente utilizadas son la clasificación

TABLA 3.4-3. Escala GRACE (0-258)

Edad (años)		Frecuencia cardíaca		TA sistólica (mmHg)		Creatinina (mg/dL)		Clase de Killip	
Rango	Puntos	Rango	Puntos	Rango	Puntos	Rango	Puntos	Rango	Puntos
40-49	18	< 70	0	< 80	63	≤ 0,39	2	Clase I	0
50-59	36	70-89	7	80-99	58	0,4-0,79	5	Clase II	21
60-69	55	90-109	13	100-119	47	0,8-1,19	8	Clase III	43
70-79	73	110-149	23	120-139	37	1,2-1,59	11	Clase IV	64
≥ 80	91	150-199	36	140-159	26	1,6-1,99	14		
		≥ 200	46	160-199	11	2-3,99	23		
				≥ 200	0	≥ 4	31		
Paro cardiorrespiratorio al ingreso: 43									
Elevación de las enzimas cardíacas: 15									
Desviación del segmento: 30									

Riesgo	Puntuación	% de mortalidad hospitalaria
Bajo	≤ 108	< 1 %
Intermedio	109-140	1-3 %
Alto	> 140	> 3 %
Riesgo	Puntuación	% de mortalidad a los 6 meses
Bajo	≤ 88	< 3 %
Intermedio	88-118	3-8 %
Alto	> 118	> 8 %

CRUSADE y la clasificación ACUITY; ambas tienen un valor predictivo razonable para las hemorragias mayores en pacientes con SCA sometidos a coronariografía, aunque la clasificación CRUSADE tiene mayor capacidad de discriminación.

El riesgo a largo plazo del paciente depende de una serie de condiciones como 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 detectada mediante pruebas no invasivas y las comorbilidades no cardíacas, todas ellas indicando la progresión de la aterosclerosis coronaria y sistémica. En registros actuales con seguimiento a un año, el riesgo de IM o SCA recurrentes es > 10 %.

Durante el ingreso hospitalario, aquellos pacientes diagnosticados de IAMSEST deben mantener monitorización del ritmo cardíaco, ante la posibilidad de desarrollar arritmias malignas, durante las primeras 24 horas o hasta revascularización. Se recomienda el ingreso en unidades de cuidados críticos en pacientes de alto riesgo para una monitorización más prolongada. Los pacientes diagnosticados de angina inestable que no presenten síntomas persistentes, con ECG normal, no requieren necesariamente de monitorización del ritmo cardíaco, pudiendo ingresar en planta de hospitalización.

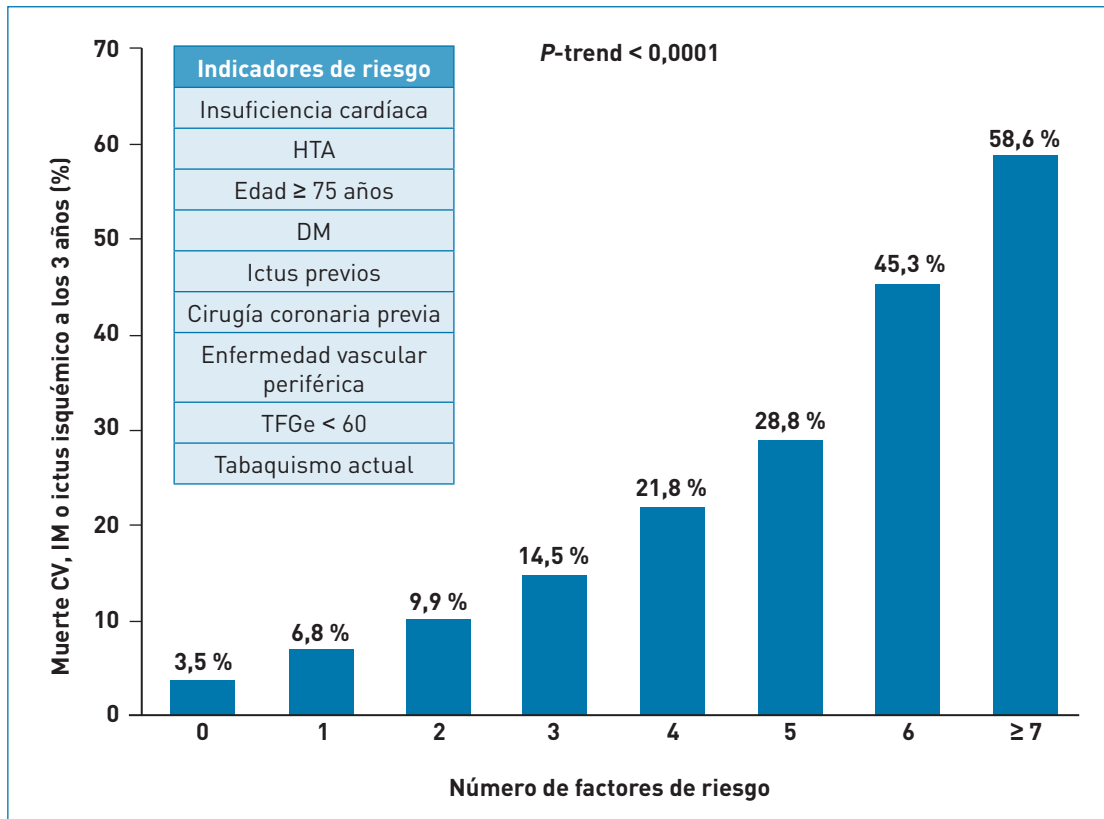


Figura 3.4-3. TIMI *Stable Ischemic CAD Risk Score*.

TRATAMIENTO

El tratamiento del SCASEST tiene dos fases. Durante la fase aguda, el objetivo del tratamiento es controlar los síntomas, evitar las posibles complicaciones y estabilizar las placas que se han inestabilizado. En la fase crónica, el objetivo del tratamiento médico es realizar prevención secundaria para evitar la progresión de la enfermedad y prevenir la inestabilización de nuevas placas de ateroma. En la fase aguda, uno de los aspectos fundamentales de la estrategia del tratamiento es disminuir la demanda miocárdica de oxígeno o aumentar la llegada de oxígeno al miocardio con el objetivo de evitar la isquemia.

Medidas generales

Los pacientes con sospecha de un SCA deben ser trasladado urgentemente en ambulancia a un servicio de urgencias. Allí se debe realizar una historia clínica y exploración física dirigidas, al mismo tiempo que debe realizarse e interpretarse un ECG en los primeros diez minutos de contacto con el paciente. Si el ECG inicial no es diagnóstico y los síntomas sugieren SCA, debe repetirse éste cada 15-30 minutos durante la primera hora.

Se debe determinar la Tn inmediatamente (junto con una determinación analítica básica) y, de ser necesario, repetir la Tn a las 3-6 horas (según el resultado de la primera determinación). La Tn puede repetirse más allá de las 6 horas en pacientes con cambios en el ECG y datos clínicos sugerentes, pero en los que las primeras determinaciones hayan sido normales.

Los pacientes con elevación de Tn, desviación nueva del ST o datos de alto riesgo deben ingresarse en una Unidad de Cuidados Intensivos Cardiológicos (UCIC), con monitorización ECG continua. Los pacientes con AI que no tengan cambios electrocardiográficos significativos pueden ingresarse en unidades de cuidados intermedios o planta de hospitalización con monitorización del ECG.

Los pacientes deben mantener reposo en cama. Se debe administrar oxígeno cuando haya saturación arterial $\leq 90\%$ o signos de insuficiencia cardíaca. Los pacientes pueden caminar tras 12-24 horas de estabilidad clínica (no dolor ni alteraciones del ST).

En los pacientes con dolores atípicos debe realizarse una nueva determinación de Tn en 3-6 horas; estos enfermos pueden permanecer en una unidad de dolor torácico en urgencias y, si la Tn es negativa, pueden ser sometidos a evaluación no invasiva para descartar enfermedad coronaria.

Terapia antiisquémica

- **Nitratos:** indicados en pacientes con dolor isquémico. Más efectivos por vía i.v. que por la vía sublingual. Están contraindicados en pacientes que hayan tomado inhibidores de enzima fosfodiesterasa 5 en las 24 horas previas. Dosis máxima de 3 comprimidos de nitroglicerina sublingual (0,3-0,6 mg), tras los cuales, de no ceder la clínica, puede iniciarse la perfusión intravenosa (5-10 $\mu\text{g}/\text{min}$). Es obligado tener precaución para evitar caídas de presión arterial sistólica $< 90\text{ mmHg}$.

Una vez estabilizado el paciente, y para el control de las crisis de angina recurrente, se puede administrar nitroglicerina tópica (parches de nitroglicerina transdérmicos), o nitratos orales (mononitrato o dinitrato de isosorbide). Los pacientes pueden desarrollar tolerancia, por lo que se recomienda dejar intervalos libres de fármaco de unas 12 horas.

- **Bloqueadores beta:** su mecanismo de acción consiste en bloquear los efectos miocárdicos de las catecolaminas, disminuyendo el consumo miocárdico de oxígeno al disminuir la frecuencia cardíaca, la presión arterial y la contractilidad cardíaca. No existen estudios aleatorizados que hayan estudiado el uso de betabloqueantes en pacientes con SCASEST, aunque sí estudios que han demostrado beneficio en pacientes con infarto agudo de miocardio.

Las guías recomiendan no iniciar bloqueadores beta en pacientes cuya función ventricular sea desconocida, así como pacientes con síntomas relacionados con vasoespasmos coronarios o Killip \geq III. No se deben iniciar en las primeras 24 horas en pacientes con alto riesgo de *shock* cardiogénico (> 70 años, PAS $< 120\text{ mmHg}$ o frecuencias cardíacas $> 110\text{ lpm}$). Por el contrario, es recomendable utilizar un agente selectivo (metoprolol o atenolol) i.v. en pacientes con dolor torácico, hipertensión o taquicardia no debida a insuficiencia cardíaca.

A largo plazo se recomiendan en pacientes con FEVI $\leq 40\%$ siempre que no existan contraindicaciones (IA).

- **Mórficos:** su administración intravenosa debe reservarse para pacientes con dolor resistente a otras terapias, pues se ha demostrado que en pacientes con infarto su administración i.v. puede asociarse un peor pronóstico. Puede utilizarse como tratamiento sintomático en pacientes refractarios a nitratos o bloqueantes beta y pacientes con congestión pulmonar. Los opiáceos pueden enlentecer la absorción de fármacos antiplaquetarios, lo que puede contribuir al aumento de la mortalidad

observado con su uso. La dosis recomendada es de 2-4 mg i.v. repetidos cada 5-15 min si fuera necesario. Puede ser necesario asociar un tratamiento antiemético.

- **Antagonistas del calcio:** son especialmente útiles en aquellos pacientes con sospecha de angina vasoespástica. También pueden ser útiles en el tratamiento de la hipertensión arterial, especialmente los no dihidropiridínicos. En los pacientes en los que exista contraindicación para tomar betabloqueantes, que tengan una función ventricular normal, diltiazem puede ser de utilidad para prevenir complicaciones isquémicas y reinfartos, especialmente en los que presenten hipertensión arterial.
-
-

Inhibición plaquetaria

Salvo que exista contraindicación absoluta, todos los pacientes con SCASEST deben recibir tratamiento con AAS y un inhibidor de P₂Y₁₂. (Tabla 3.4-4).

TABLA 3.4-4. Fármacos antiagregantes

Fármaco	Dosis de carga	Dosis de mantenimiento	Inicio de efecto	Detalles y contraindicaciones
AAS	300 mg	100 mg/día		Todos los pacientes con SCASEST salvo contraindicación
Ticagrelor (Brilique®)	180 mg	90 mg/12 horas	30 min	<ul style="list-style-type: none"> • Pacientes con riesgo isquémico moderado-alto. Incluso pretratados con clopidogrel (dar dosis de carga). • Único con efecto reversible. Contraindicados en ACV hemorrágicos previos y hepatopatías
Clopidogrel (Plavix®)	300-600 mg	75 mg/día	2-4 horas	<ul style="list-style-type: none"> • Único compatible con ACO. • Indicado en pacientes que no toleren ticagrelor ni Prasugrel
Prasugrel (Efient®)	60 mg	10 mg/día	30 min	<ul style="list-style-type: none"> • Pacientes con anatomía coronaria conocida Contraindicado en AIT/ACV previo, > 75 años, < 60 kg

ACO: Anticoagulación oral; AIT: Accidente isquémico transitorio; ACV: Accidente cerebrovascular.

- **Ácido acetil salicílico.** Es un inhibidor irreversible de la COX-1, que evita la formación de tromboxano A₂. Inhibe, por tanto, esta enzima durante la vida de la plaqueta (7-10 días). Ha demostrado reducir la incidencia de infarto recurrente y muerte. Está indicado en todos los pacientes con SCASEST, salvo contraindicación, como parte de la terapia de doble antiagregación. Las dosis bajas han demostrado la misma potencia antiagregante con menor número de efectos secundarios a nivel digestivo. Cuando se asocia a clopidogrel, el uso de omeprazol (20 mg) ha demostrado reducir significativamente el riesgo de sangrado gastrointestinal sin incremento de las complicaciones isquémicas. Los pacientes con SCASEST que no estuvieran tomando AAS deben recibir una dosis de carga de preparación masticable sin cubierta entérica (162-320 mg), seguido de una dosis de mantenimiento (100-300 mg/24 h) durante toda la vida. Los que tengan intolerancia a AAS deben recibir clopidogrel (dosis de carga de 300-600 mg) seguida de una dosis de mantenimiento de 75 mg/24 h.
- **Inhibidores del P₂Y₁₂**
Las guías recomiendan la administración de inhibidores de P₂Y₁₂ tras el diagnóstico de SCASEST, independientemente de la estrategia de manejo. Aspirina, clopidogrel y ticagrelor pueden admi-

nistrarse antes de conocer la anatomía coronaria, mientras que prasugrel debe administrarse tras conocer la anatomía coronaria y cuando se haya establecido la indicación de ICP. Con los estudios presentes, en la actualidad no se pueden establecer recomendaciones a favor o en contra del pretratamiento previo a la coronariografía. El tratamiento con doble antiagregación debe mantenerse durante al menos un año independientemente del manejo y del tipo de endoprótesis coronaria, salvo aquellos pacientes con alto riesgo hemorrágico, en los cuales podría plantearse acortar el periodo.

- **Clopidogrel.** Es un profármaco inactivo que presenta una gran variabilidad en la respuesta farmacodinámica, debida a varias razones, entre las que se incluyen polimorfismos genéticos. El tratamiento junto al AAS reduce los eventos isquémicos recurrentes, aunque el tratamiento combinado con AAS presenta hasta en 10 % de eventos isquémicos recurrentes, con un 2 % de trombosis.
- **Prasugrel.** Es un profármaco que bloquea de forma irreversible los receptores P2Y₁₂ con un inicio más rápido y un efecto inhibitorio más profundo que clopidogrel. Requiere dos pasos metabólicos antes de dar lugar al metabolismo activo, químicamente similar al metabolito activo de clopidogrel. En el estudio TRITON-TIMI 38 se incluyeron pacientes con SCA, con o sin elevación del ST, programados para ICP, que recibieron prasugrel durante o tras el procedimiento. En los pacientes con SCASEST incluidos ($n = 10.074$) se observó una reducción significativa de las complicaciones cardiovasculares, especialmente del infarto de miocardio, con respecto a clopidogrel (9,2 % vs. 7,1 %; reducción relativa del riesgo 23,9 %; $p < 0,001$); también se objetivó incremento del sangrado, especialmente del sangrado no relacionado con cirugía coronaria (2,4 % vs. 1,8 %; $p = 0,03$). Ha demostrado reducir de forma significativa la trombosis de la endoprótesis coronaria con respecto al clopidogrel. Se observó aumento del riesgo en pacientes con antecedentes de ictus, sin que se observara beneficio clínico neto aparente en pacientes ≥ 75 años de edad y en los que tienen bajo peso (< 60 kg). En el estudio TRILOGY ACS, en el que se comparó prasugrel con clopidogrel en pacientes tratados de forma conservadora, no se observó reducción de los parámetros de eficacia primaria con prasugrel (13,9 % vs. 16,0 %; $p = 0,21$). Por ello, prasugrel no se considera indicado en pacientes con SCA que sean tratados médicamente. En el estudio ACCOAST se incluyeron 4033 pacientes con SCASEST que estaban programados para la realización de ICP en 2-48 horas, los cuales fueron aleatorizados a recibir prasugrel (dosis de carga de 30 mg) o placebo antes de la angiografía. Cuando se indicó la realización de ICP se dio una dosis adicional de 30 mg (60 mg en el grupo placebo). Se observó un incremento en las hemorragias en el grupo tratado con prasugrel sin que hubiera diferencias significativas en el parámetro de eficacia primaria (muerte CV, infarto, ictus, revascularización urgente o uso de inhibidores de GP IIb/IIIa). Por ello, prasugrel no está indicado en los pacientes con SCA en los que no se conozca la anatomía coronaria y en los que no exista una indicación clara de ICP, con la excepción de SCACEST en los que se va a realizar coronariografía e ICP si indicado.
- **Ticagrelor.** Inhibidor reversible de los receptores P2Y₁₂. Tiene, al igual que prasugrel, un inicio de acción más rápido y consistente que clopidogrel; también presenta una recuperación más rápida de la acción de las plaquetas. También inicia la recaptación de adenosina, lo que puede dar lugar a algunos efectos secundarios (disnea). En el estudio PLATO, en el que se incluyeron pacientes con SCA ($n = 18.624$), bien con SCASEST ($n = 11.080$) de riesgo moderado o alto,

programados tanto para tratamiento conservador o invasivo, y con SCASEST, se compararon clopidogrel (dosis de carga de 300-600 mg; mantenimiento 75 mg/día) con ticagrelor (carga 180 mg; mantenimiento 90 mg/12 h). Tras el año de seguimiento, se observó una reducción significativa del parámetro de eficacia primario (muerte CV, IM o ictus) en los pacientes tratados con ticagrelor (10,0 % vs. 12,3 %; $p = 0,0013$). Los resultados son independientes de que el paciente haya sido sometido a revascularización o, por el contrario, se haya tratado de forma conservadora. Globalmente, no se observaron diferencias de sangrado entre los dos fármacos. No se ha estudiado específicamente el valor añadido de tratar a los pacientes con SCASEST antes o después de la realización de la coronariografía.

En ocasiones, es necesario cambiar un inhibidor del P2Y₁₂ por otro. Cuando ocurre en la fase aguda del SCASEST, siempre hay que volver a dar una dosis de carga del nuevo antiagregante (600 mg de clopidogrel, 180 mg de ticagrelor o 60 mg de prasugrel). La dosis de carga de clopidogrel debe darse 24 horas después de la última dosis de prasugrel o ticagrelor, mientras que las dosis de los otros antiagregantes pueden darse en cualquier momento tras el clopidogrel. Cuando se cambia de ticagrelor a prasugrel, o viceversa, las respectivas dosis de carga deben darse 24 horas después de la última dosis del fármaco que estuviera tomando.

En fase crónica, habitualmente no es necesaria dosis de carga, salvo cuando de cambie de ticagrelor a clopidogrel, cuando deben darse 600 mg 24 horas después de la última dosis de ticagrelor. El resto de los antiagregantes se inician con dosis de mantenimiento (75 mg/24 h clopidogrel, 90 mg/12 h ticagrelor y 10 mg/24 h prasugrel) 24 horas después de la última dosis del antiagregante que va a ser sustituido.

Existe cierta controversia sobre el momento de iniciar la doble antiagregación en los pacientes con SCASEST. El estudio ATLANTIC, realizado con ticagrelor, no ha demostrado beneficio al administrar el fármaco en la ambulancia o en la sala de hemodinámica. Se defiende comenzar con simple antiagregación junto a anticoagulación parenteral al diagnóstico, retrasando el inicio del segundo antiagregante según los resultados y comenzándose en la sala de hemodinámica únicamente si la ICP estuviese indicada.

- **Vorapaxar.** Es un antagonista oral del receptor 1 de la proteasa activada (PAR-1), capaz de inhibir la activación plaquetaria mediada por la trombina, que no ha demostrado ser eficaz en los pacientes con SCASEST en el estudio TRA-2P-TIMI 50. En este estudio, realizado en 26449 pacientes estables con historia de infarto, ictus o enfermedad vascular periférica, la adición de vorapaxar redujo complicaciones isquémicas, pero incrementó de forma significativa el sangrado con respecto a placebo. En los pacientes posinfarto, incluido de 2 semanas a un año tras el mismo, se objetivó una reducción del 20 % en muerte cardiovascular, infarto de miocardio o ictus, de forma independiente a la asociación con tienopiridínicos. Por ello, este fármaco podría tener un papel en la prevención secundaria en algunos pacientes tras un SCASEST.
- **Antiagregantes por vía intravenosa**
 - **Inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa.** Su uso se ha relacionado con un aumento de las complicaciones hemorrágicas, aunque no del sangrado intracraneal. Existen tres preparados (abciximab, eptifibatida y tirofiban), que han demostrado cierto beneficio en pacientes de alto riesgo, con el coste de un incremento del riesgo de sangrado. En la actualidad no se recomienda su uso rutinario en los pacientes tratados con doble antiagregación, aunque sí puede utilizarse en pacientes de

alto riesgo (diabéticos, cambios marcados en ECG, mayor carga trombótica en coronariografía). El abciximab se reserva para el uso en la sala de hemodinámica en complicaciones trombóticas durante la angioplastia.

- **Cangrelor.** Es un inhibidor directo de los receptores P2Y₁₂ que bloquea la activación y agregación plaquetaria inducida por ADP actuando por vía IV. Tiene un inicio y finalización de su acción muy rápido (vida media 3-6 minutos), lo que le confiere características clínicas muy útiles en algunos escenarios clínicos, como los pacientes que van a ser sometidos a cirugía de revascularización o cuando se va a realizar ICP y no han recibido antiagregación previa. Ha demostrado reducir un 18 % ($p = 0,04$) las complicaciones (muerte, infarto, revascularización y trombosis del stent) a las 48 % en pacientes con SCASEST en los que se realizó ICP.
- **Antiagregación a largo plazo**

Algunos estudios han demostrado que el uso de antiagregación a largo plazo (más de 12 meses) en pacientes que han sufrido un SCA puede disminuir las complicaciones isquémicas, aunque a costa de un incremento en el riesgo de sangrado.

El estudio PEGASUS-TIMI 54 ha demostrado que el uso extendido de antiagregación (ticagrelor a dosis de 90 o 60 mg cada 12 horas) en 21 162 pacientes con infarto de miocardio previo en los años previos (1 a 3 años; media 1,7 años), sometidos a un seguimiento medio de 33 meses. El 41 % de estos pacientes tenía IAMSEST. Aunque se observó un incremento en hemorragias en los grupos tratados con ticagrelor, también se objetivó una reducción significativa del 15 % en el parámetro de eficacia primaria (muerte cardiovascular, infarto de miocardio o ictus). Datos similares se han observado en el estudio DAPT, en pacientes con ICP y prótesis endovascular tratados con clopidogrel o prasugrel en comparación con aspirina (32 % con IAMSEST). Estos datos indican que puede estar indicado el tratamiento a largo plazo en los pacientes con mayor riesgo isquémico y menor riesgo de sangrado. De hecho, las recomendaciones de doble antiagregación en el SCA (ACC/AHA y ESC) es que en los pacientes tratados con ICP e implantación de endoprótesis que hayan tolerado la doble antiagregación sin complicaciones hemorrágicas y que no tengan alto riesgo de sangrado (sangrado previo con la doble antiagregación, coagulopatía, uso de anticoagulantes orales) puede ser razonable mantener la doble antiagregación durante más de 12 meses (IIb). Las recomendaciones de la ESC también lo recomiendan en pacientes que hayan sufrido un infarto de miocardio, aunque no se hayan sometido a ICP.

Anticoagulación

Todos los pacientes con SCASEST deben recibir tratamiento anticoagulante tan pronto como se establezca el diagnóstico. Existe evidencia de la efectividad de la anticoagulación reduciendo complicaciones isquémicas en SCASEST; su combinación con antiagregantes es más efectiva que el uso de éstos de manera aislada. Se deben mantener durante 7 días o hasta revascularización, lo primero que ocurra.

- **Heparina sódica no fraccionada (HNF) (IB).** Posee gran variabilidad interindividual con estrecha ventana terapéutica. Se recomienda su administración intravenosa ajustada al peso (bolo inicial de 60-70 UI/kg hasta un máximo de 5000 UI), seguido de infusión de 12-15 UI/kg/h hasta un máximo de 1000 UI/hora. Su administración debe suspenderse tras la ICP, excepto cuando exista una indicación establecida. No precisa de ajuste de dosis en insuficiencia renal.

- **Heparina de bajo peso molecular (HBPM) (IB).** La redacción dosis-efecto es más predecible que la HNF, con menor riesgo de trombocitopenia. El más utilizado es la enoxaparina a 1mg/kg/12 horas vía subcutánea (se reduce a 1mg/kg/24 horas en $FG < 30 \text{ mL/min/1,73 m}^2$, estando contraindicada sin $< 15 \text{ mL/min/1,73 m}^2$). En pacientes pretratados con enoxaparina, no se recomienda una nueva administración de enoxaparina durante la ICP si ha pasado < 8 horas. El cambio a otro anticoagulante durante la ICP está desaconsejado. No se recomienda el cambio de HNF a HBPM.
- **Bivalirudina (IA).** Los inhibidores directos de la trombina, grupo al que pertenece este fármaco, tienen las potenciales ventajas de que no requieren antitrombina y pueden, a diferencia de la HNF y la HBPM, inhibir la trombina unida al trombo. Los inhibidores directos de la trombina no interaccionan con las proteínas plasmáticas, producen un estado de anticoagulación muy estable y no causan trombocitopenia, lo que les hace especialmente útiles. Bivalirudina, que tiene una vida media de 25 minutos, se une reversiblemente a la trombina. Ha demostrado ser útil como alternativa a la HNF más inhibidores GPIIb/IIIa durante el ICP en el estudio ACUITY, con menores tasas de sangrado (estudio MATRIX). Se administra un bolo i.v. de 0,75 mg/kg seguido de 1,75 mg/kg/h durante hasta 4 h tras el procedimiento.
- **Fondaparinux (IB).** Es un inhibidor selectivo del factor Xa, reversible. Se administra una vez al día, sin precisar de ajuste de dosis según función renal. Dosis de 2,5 mg subcutáneos al día (está contraindicado en $FG < 20 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ al eliminarse por vía renal). En el estudio OASIS-5 demostró no inferioridad frente a enoxaparina en complicaciones isquémicas, reduciendo las hemorragias mayores durante la hospitalización, reduciendo la mortalidad a 30 días y 6 meses. Se considera el anticoagulante parenteral con perfil eficacia-seguridad más favorable.
En cuanto a la anticoagulación tras la fase aguda, se han estudiado dos inhibidores directos del factor Xa oral. El estudio APPRAISE 2 evaluó apixaban junto a la doble antiagregación frente a placebo tras un SCA, concluyendo el estudio de manera prematura por aumento del riesgo de sangrados, incluida la hemorragia intracraneal. El estudio ATLAS estudió el uso de rivaroxaban a dosis bajas (2,5 mg/12 horas) en pacientes con SCASEST tras la fase aguda, demostrando una disminución de la mortalidad frente a placebo. Podría estar indicado en pacientes con doble antiagregación con clopidogrel que tengan riesgo isquémico alto y riesgo hemorrágico bajo durante, aproximadamente, 1 año (IIb). Sin embargo, no está recomendado en pacientes antiagregados con prasugrel o ticagrelor; estando contraindicado en pacientes con ACV/AIT, > 75 años o < 60 kg.
En aquellos pacientes con indicación de anticoagulación oral a largo plazo que precisen iniciar doble terapia antiagregante, lo que ocurre en un 10 % de los casos, se recomienda mantener la triple terapia durante el menor tiempo posible, dependiendo del contexto clínico, y valorando el riesgo isquémico (escala DAPT) y el riesgo hemorrágico (escala Precise). Los pacientes que han recibido sólo terapia médica son tratados con anticoagulación y un antiagregante (aspirina o clopidogrel) durante 12 meses, tras los cuales se continúa sólo con la anticoagulación. Por el contrario, los pacientes sometidos a ICP requieren anticoagulación y doble antiagregación durante un tiempo variable, tras el que se pasa a doble terapia durante un año. Si los pacientes tienen un alto riesgo hemorrágico ($HAS-BLED \leq 2$), la triple terapia se mantiene durante un mes, mientras que si el riesgo hemorrágico es bajo ($HAS-BLED \geq 3$) la triple terapia se mantiene durante 6 meses. En todos los casos, pasado el año de tratamiento se mantiene sólo la anticoagulación (Fig. 3.4-4).

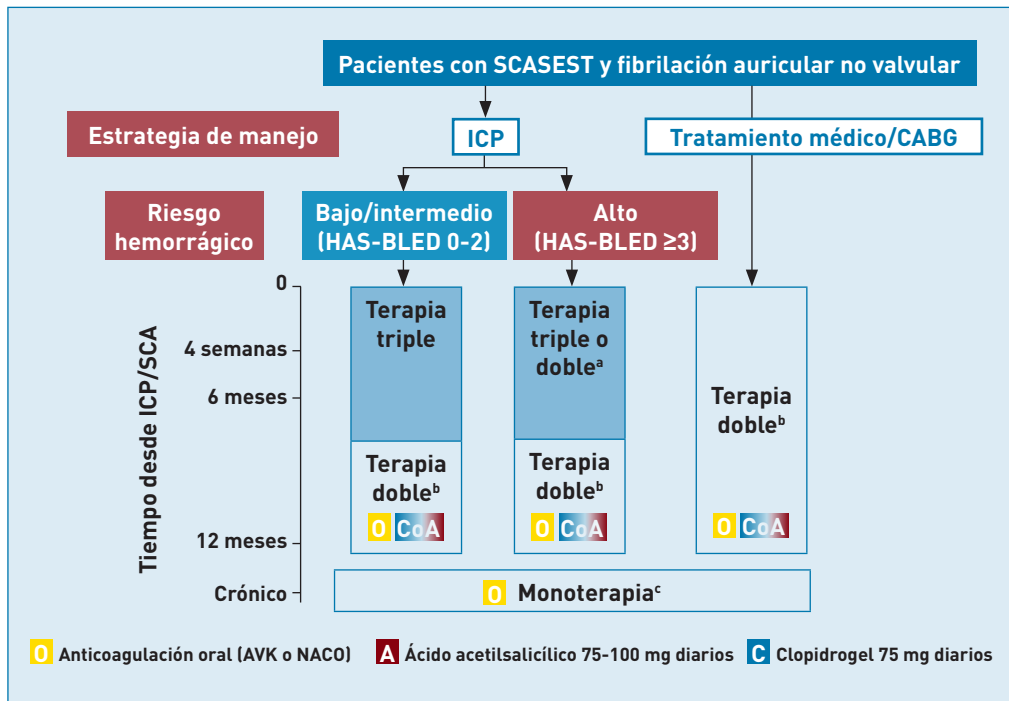


Figura 3.4-4. Esquema de la duración de la triple terapia (anticoagulación y doble antiagregación) en pacientes con SCASEST y fibrilación auricular. Como puede verse, depende de la estrategia de manejo utilizada y del riesgo hemorrágico del paciente. Adaptada de las guías de SCASEST de la ESC (2015).

CORONARIOGRAFÍA

La coronariografía invasiva sigue siendo la herramienta diagnóstica principal para el manejo del SCASEST, ya que permite confirmar el diagnóstico de síndrome coronario agudo relacionado con EAC obstructiva; identificar lesiones culpables, establecer la indicación de revascularización y estratificar el riesgo del paciente a corto y largo plazo.

Para identificar una lesión como culpable, deben estar presentes, al menos, dos de las siguientes características: defectos de llenado que indican la existencia de un trombo intraluminal, ulceración de la placa, irregularidad de la placa y disección o flujo disminuido. Hasta en un 40 % de los pacientes se pueden detectar múltiples placas que cumplen criterios de lesión inestable. Cerca del 25 % de los pacientes con IAMSEST tienen oclusión aguda y dos tercios de las oclusiones tienen circulación colateral, por lo que en algunos casos resulta difícil diferenciar entre oclusión aguda, subaguda y crónica. Hasta un 25 % de los IAMSEST tienen arterias coronarias epicárdicas sin lesiones angiográficamente significativas.

Los resultados de los estudios y metaanálisis apoyan la estrategia invasiva sistemática frente a la selectiva, y señalan la importancia de la estratificación del riesgo para la toma de decisiones.

En pacientes sometidos a coronariografía, se recomienda la vía radial frente a la femoral en centros con experiencia (IA), así como el uso de endoprótesis coronarias farmacoactivas de nueva generación frente a las endoprótesis coronarias metálicas convencionales.

Planificación de la estrategia invasiva

El momento más adecuado para la realización de la estrategia invasiva se decide en función de las características clínicas del paciente, que son las que determinan el riesgo del mismo (Fig. 3.4-5 y Tabla 3.4-5).

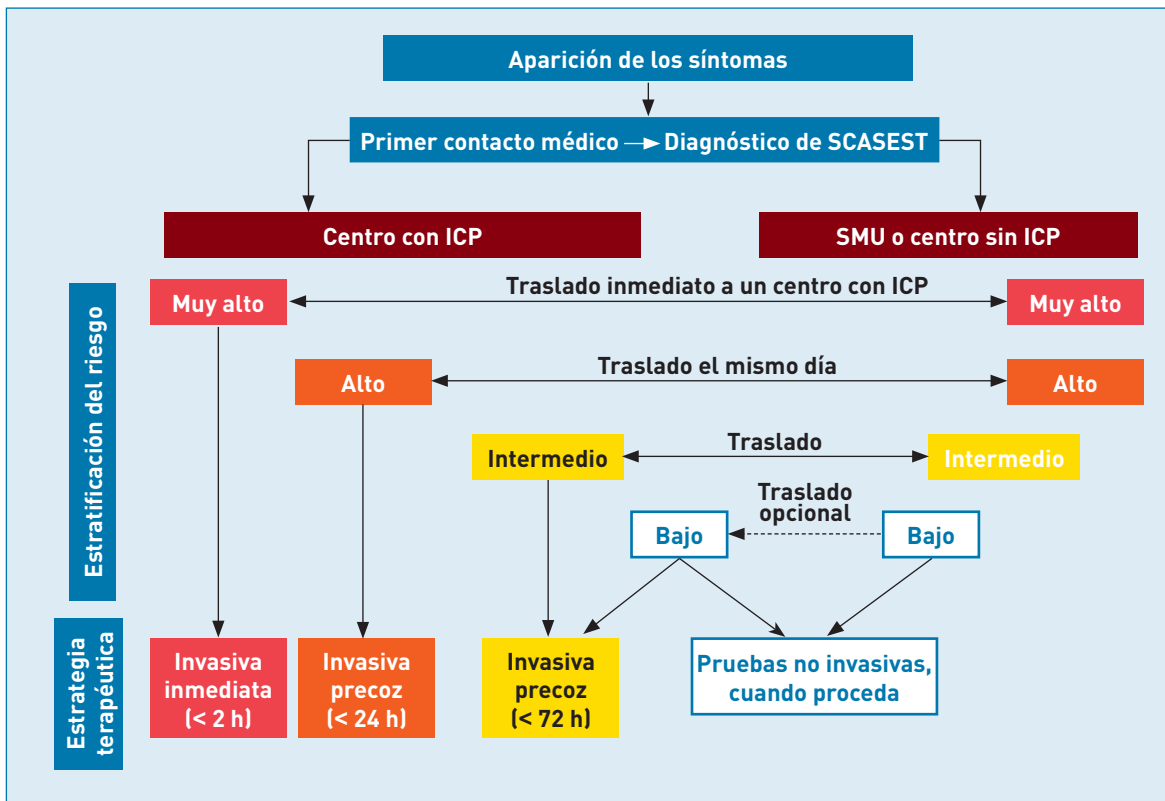


Figura 3.4-5. Selección y planificación de la estrategia de tratamiento en los síndromes coronarios agudos sin elevación del ST de acuerdo con la estrategia de intervención coronaria percutánea. SMU: servicio médico de urgencias. Adaptada de las Guías ESC SCASEST (2015).

En una comparación de estrategias invasivas precoces (1,2-14 horas) vs. tardías (21-86 horas) se ha observado que, aunque no había diferencias en mortalidad ni tasa de infarto de miocardio, sí se objetivó una reducción de eventos isquémicos y estancia hospitalaria en los que se realizó el ICP más precozmente. De igual forma, otros autores han hallado reducción de la mortalidad y del infarto de miocardio a los 30 días cuando se realiza la ICP precozmente en pacientes con SCASEST (1,4 horas vs. 64 horas). Puede decirse, por tanto, que cuanto mayor sea el riesgo del paciente, con mayor urgencia debe realizarse la coronariografía para valorar las posibilidades de revascularización y optimizar el pronóstico.

- **Estrategia invasiva inmediata (< 2 horas).** Incluye a aquellos pacientes con algún criterio de muy alto riesgo (inestabilidad hemodinámica o *shock*, angina recurrente o refractaria al tratamiento médico, arritmias que amenazan la vida o parada cardíaca, complicaciones mecánicas del IAM, insuficiencia cardíaca aguda con angina refractaria o alteraciones del ST, cambios dinámicos recu-

TABLA 3.4-5. Estratificación del riesgo

Muy alto riesgo (< 2 h)	Alto riesgo (< 24 h)	Riesgo intermedio (< 72 h)	Riesgo bajo
Inestabilidad hemodinámica o <i>shock</i> cardiogénico	Inestabilidad hemodinámica o <i>shock</i> cardiogénico	Diabetes <i>mellitus</i>	Pacientes sin recurrencia de la clínica y sin ninguno de los criterios previos
Dolor torácico recurrente/persistente pese a tratamiento médico	Ascenso o descenso de la troponina (compatible con IM)	Enfermedad renal crónica (FG < 60 mL/min/1,73 m ²)	
Arritmias con riesgo vital o PCR	GRACE > 140	FEVI < 40 % o insuficiencia cardíaca congestiva	
Insuficiencia cardíaca aguda o complicaciones mecánicas		Angina precoz post-IAM	
Cambios dinámicos recurrentes en el ST-T, especialmente con elevación intermitente del ST		ICP o CABG previa	
		GRACE 109-140	
		Síntomas recurrentes o test de isquemia no invasivos +	

rrerentes del ST o de la onda T, particularmente con elevación intermitente del ST). Se recomienda realizar una estrategia invasiva en < 2 horas de la llegada al hospital para revascularización, independientemente de los hallazgos analíticos y electrocardiográficos. Se recomienda coronariografía inmediata a los pacientes con parada cardíaca extrahospitalaria sin elevación del segmento ST que se mantengan conscientes, mientras que en pacientes comatosos se recomienda investigar otras causas no cardiogénicas y posteriormente, valorar la necesidad de una coronariografía.

- **Estrategia invasiva temprana (< 24 horas).** El estudio más grande realizado hasta la fecha (TIMACS) se aleatorizaron más de 3000 pacientes con SCASEST a una estrategia invasiva temprana (< 24 horas) o tardía (media de 50 horas). A los 6 meses no existían diferencias en el criterio combinado de muerte, IAM o ictus. El criterio secundario de muerte, IAM o isquemia refractaria se redujo un 28 % a favor de la estrategia invasiva temprana. En el subanálisis de los pacientes de alto riesgo (GRACE > 140), la estrategia invasiva redujo el riesgo de muerte, IAM o ictus en más de un 7 %, mientras que la diferencia no fue significativa en pacientes con puntuación de GRACE ≤ 140. En un análisis *post hoc* del estudio ACUITY, un retraso en la ICP > 24 horas fue un predictor independiente de la mortalidad a los 30 días y al año. A modo práctico, la estrategia invasiva temprana está recomendada para pacientes con al menos uno de los siguientes criterios de alto riesgo: aumento o disminución de la Tn compatible con infarto, cambios dinámicos del ST o de la onda T (sintomáticos o silentes) o *score* de GRACE > 140.
- **Estrategia invasiva tardía (< 72 horas).** Se trata del 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. Estos criterios son: diabetes *mellitus*, insuficiencia renal (TFGe < 60 mL/min/1,73 m²), FEVI < 40 % o insuficiencia cardíaca, angina posinfarto precoz, ICP reciente, cirugía de revascularización coronaria previa, *score* de GRACE > 109 y < 140.

- **Estrategia intensiva selectiva.** En pacientes con bajo riesgo de complicaciones isquémicas, es decir, que no presente ninguno de los factores de riesgo indicados previamente, se recomienda realizar una prueba de estrés no invasiva (preferiblemente con imagen) antes de tomar la decisión en cuanto a la indicación de coronariografía.
- **Tratamiento conservador.** El tipo de paciente para los que se suelen desestimar las medidas invasivas son ancianos frágiles, con comorbilidades como demencia, insuficiencia renal crónica grave o cáncer activo; así como aquellos con alto riesgo de complicaciones hemorrágicas. También los que tienen EAC no revascularizable, cuyo pronóstico está ligado a mayor mortalidad que los pacientes revascularizables; en todos estos casos, en los que el pronóstico no depende en gran medida de su patología cardíaca, el principal objetivo del tratamiento es el alivio de los síntomas.
- **Cirugía de revascularización coronaria.** Aproximadamente el 10 % de los pacientes con SCASEST precisan de cirugía durante la primera hospitalización. El score SYNTAX ha demostrado ser útil en la predicción de la muerte, infarto de miocardio y revascularización en los pacientes con SCASEST que son sometidos a ICP y puede ser utilizado para seleccionar la estrategia de revascularización más adecuada en cada caso.

Las guías recomiendan que un equipo cardiovascular –*Heart Team*– valore el riesgo isquémico y hemorrágico del paciente y aconseje sobre el mejor momento para realizar la CABG.

En pacientes que requieran CABG se recomienda mantener tratamiento con AAS, así como suspender el ticagrelor y el clopidogrel 5 días antes de la cirugía, y 7 días en el caso del prasugrel. Tras la cirugía debe reiniciarse este tratamiento en cuando se considere seguro.

Hasta un 3 % de los pacientes con SCASEST presentan criterios clínicos de *shock* cardiogénico, de forma que esta es la causa más frecuente de mortalidad en este cuadro clínico. Habitualmente son pacientes con disfunción cardíaca preexistente, y más de dos tercios de los pacientes tienen EAC de tres vasos. El *shock* cardiogénico puede ser secundario a complicaciones mecánicas como insuficiencia mitral secundaria a rotura de un músculo papilar o por rotura del septo interventricular o pared libre. En los pacientes con *shock* cardiogénico, está indicada la coronariografía inmediata, seguida de la ICP si la anatomía coronaria es favorable; sin embargo, si la anatomía coronaria no es apta para ICP, estaría indicado realizar cirugía de revascularización urgente. Existen dudas sobre la utilidad del balón de contrapulsación intraaórtico en este contexto, aunque en determinadas situaciones clínicas puede ser un puente, para el uso de dispositivos de asistencia ventricular izquierda, cuando se consideren clínicamente indicados.

TRATAMIENTO PARA REDUCIR LOS LÍPIDOS

Los inhibidores de la 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A (HMG CoA) reductasa, o estatinas, han demostrado su eficacia en la prevención primaria y secundaria de la enfermedad coronaria. El tratamiento con estatinas de alta intensidad (atorvastatina 80 mg, rosuvastatina 20 o 40 mg) está recomendado para todos los pacientes, tan pronto como sea posible, para conseguir reducción del LDL del 50 % o < 70 mg/dl tras el SCA (IA). Diversos estudios, como el LiPID, PROVE IT y, más recientemente, el estudio IMPROVE-IT han demostrado los beneficios de reducir de forma significativa el LDL a largo plazo, con un objetivo de < 70 mg/dl. El estudio IMPROVE-IT fue el primero con una potencia estadística capaz de demostrar un beneficio moderado del tratamiento combinado con estatinas y ezetimiba. Se debe considerar añadir ezetimiba a aquellos pacientes que presenten cifras

de LDL ≥ 70 mg/dl pese a dosis máxima tolerada de estatinas. De ser necesario, pueden utilizarse los iPCSK9 (alirocumab, evolocumab) para conseguir obtener objetivos terapéuticos a largo plazo.

ALTA HOSPITALARIA Y CUIDADOS TRAS EL ALTA

La prevención secundaria de las complicaciones cardiovasculares incluye un adecuado tratamiento médico, así como dieta saludable, ejercicio físico y abandonar el hábito tabáquico para disminuir episodios isquémicos recurrentes.

Tras un SCASEST debe considerarse la inclusión del paciente en un programa de rehabilitación cardíaca que, además de la educación sanitaria y la prevención secundaria, se completa con la realización de ejercicio físico. Además, es fundamental instruir a los pacientes para que sigan este programa de prevención secundaria y entrenamiento físico a largo plazo. Siempre que sea posible se recomienda el ejercicio regular tres veces en semana en sesiones de 30 minutos.

Se debe planificar un seguimiento adecuado por los médicos de atención primaria y los cardiólogos, según la situación clínica y el riesgo del paciente. El éxito del tratamiento a largo plazo depende de un control estricto de los factores de riesgo cardiovascular.

POBLACIONES DE ESPECIAL INTERÉS

- **Mujeres:** comparadas con los varones, las mujeres tienen hasta un 30 % menos de probabilidades de ser derivadas a pruebas cardíacas y a cateterismo. Las principales hipótesis lo relacionan a ser pacientes de mayor edad y por tanto con más comorbilidades como obesidad, enfermedad renal crónica o enfermedad cerebrovascular. Suelen presentar dolor torácico atípico o debutar con equivalentes anginosos como disnea o fatiga, lo que enlentece su diagnóstico precoz y tratamiento correcto. No obstante, otro aspecto importante es la falsa percepción médica de que el sexo femenino tiene, en general, menor riesgo cardiovascular.

Las mujeres pueden presentarse con mayor frecuencia con IAM sin dolor torácico (42 % vs. 31 %; $p < 0,001$), especialmente las mujeres jóvenes, que tienen una mayor mortalidad hospitalaria. El estudio WISE también ha confirmado la frecuente presentación atípica de la cardiopatía isquémica en mujeres, lo que dificulta la evaluación del riesgo de enfermedad coronaria en ellas. Además, las mujeres tienen con menor frecuencia obstrucciones coronarias (ausencia de obstrucciones coronarias en 10-25 % de las mujeres vs. 6-10 % en los hombres) y una función ventricular más preservada, a pesar de lo cual suelen tener una mayor mortalidad coronaria que los hombres. Esto hace que en las mujeres tengan más protagonismo otros mecanismos patogénicos como la disfunción endotelial, la reactividad coronaria anormal y la erosión de la placa con microembolización distal. Por ello, se recomienda utilizar el término cardiopatía isquémica más que EAC en las mujeres.

El tratamiento óptimo del SCASEST en la mujer no difiere del que se debe realizar en el hombre, aunque, por desgracia, con frecuencia las mujeres reciben un tratamiento menos intensivo y menos consejo conductual, lo que redundará en un peor pronóstico. También se observan dife-

rencias en la tasa de uso del ICP, que es menor, así como en el momento de realizarlo, lo que también tiene impacto pronóstico. Se ha observado que una estrategia invasiva es incluso más eficaz en las mujeres con elevación de biomarcadores (reducción relativa del 33 % en mortalidad, IAM o nuevo SCA), a diferencia de las mujeres que no presentan elevación de biomarcadores, en los que no se observó diferencia. El uso de inhibidores de la GP IIb/IIIa se asocia con mayor tasa de sangrado en mujeres, aunque la diferencia desaparece al ajustar por la función renal y la superficie corporal.

Las mujeres suelen seguir con bastante menor frecuencia los programas de rehabilitación cardíaca, aunque se ha demostrado que, cuando los completan adecuadamente, obtienen un mayor beneficio pronóstico que los hombres. Por ello, deben realizarse esfuerzos tanto para incorporar a las mujeres a estos programas como para facilitar su asistencia a los mismos.

- **Síndrome X cardíaco:** aproximadamente el 15 % de los pacientes con SCASEST tienen las arterias coronarias normales, a pesar de presentar alteraciones del ST y síntomas compatibles con isquemia. La disfunción coronaria microvascular puede causar CI sin EAC, lo cual ocurre con mayor frecuencia en las mujeres que en los hombres. Esto puede ser debido a la agrupación de factores de riesgo con alteraciones hormonales, lo que puede contribuir también a la frecuente presentación atípica de la CI, la evidencia de isquemia y el mal pronóstico observado, y ya comentado, en las mujeres. En el estudio WISE se ha observado que al menos la mitad de las mujeres con síndromes X cardíacos tienen disfunción coronaria microvascular, lo que se relaciona con una evolución adversa.

La disfunción coronaria microvascular suele dar lugar a síntomas atípicos, entre los que se encuentran un patrón frecuente de síntomas prolongados en reposo, disnea o fatiga inusual y excesiva. En las pruebas de estudio de detección puede observarse isquemia subendocárdica o subepicárdica que no sigue el patrón segmentario de la EAC epicárdica.

La reactividad coronaria anormal suele ocurrir en el contexto de ateroma subyacente vulnerable a la inestabilidad clínica y a la mayor progresión de la enfermedad. Quizás esto explica el hecho de que las técnicas utilizadas para detectar aterosclerosis obstructiva sean menos eficaces para el diagnóstico de EAC en las mujeres que en los hombres, y abre la posibilidad de que la detección de aterosclerosis no obstructiva sea de mayor utilidad diagnóstica en las mujeres.

Aunque no se conoce bien la relación existente entre la EAC epicárdica y la disfunción microvascular, existe la hipótesis de que representan un mismo proceso patológico en el que la respuesta al daño de la íntima endotelial puede variar en función de las diferencias entre sexos en el remodelado y la reactividad vasculares.

- **Diabéticos:** hasta un 30 % de los pacientes que presentan SCASEST están diagnosticados de diabetes; además, existe un porcentaje similar que cumple criterios aunque aún no hayan sido diagnosticados. Son pacientes más propensos a sufrir complicaciones relacionadas con el SCA como insuficiencia cardíaca, reinfarto e insuficiencia renal. En los pacientes diabéticos, la estrategia invasiva es más recomendable que la no invasiva. En estos pacientes se debe monitorizar estrechamente la función renal después de la coronariografía para detectar la aparición de insuficiencia renal inducida por contraste. En los que requieran implantación de endoprótesis coronaria, son más

recomendables las farmacoactivas. El umbral para cirugía de revascularización debe ser más bajo para pacientes diabéticos con enfermedad multivaso y bajo riesgo quirúrgico, dado que ha demostrado mejores resultados que el ICP en este contexto clínico. El tratamiento antitrombótico de los pacientes diabéticos debe ser similar al de los no diabéticos, aunque los estudios TRITON-TIMI 38 y PLATO demostraron que prasugrel y ticagrelor son superiores al clopidogrel en pacientes diabéticos con síndrome coronario agudo.

- **Enfermedad renal crónica:** los pacientes con enfermedad renal crónica y SCASEST tienen peor pronóstico. En la mayoría de los casos la elevación de troponina no se debe atribuir a un aclaramiento renal reducido si el paciente presenta $\text{TFGe} > 30 \text{ mL/min/1,73 m}^2$. Para pacientes que van a someterse a coronariografía, está recomendada la hidratación con suero salino isotónico 12 horas antes del procedimiento y 24 horas después, además de utilizar contraste isoosmolar y minimizar la carga total de contraste a $< 4 \text{ mL/kg}$. La mayoría de los anticoagulantes precisan de ajuste de dosis según función renal, lo que debe hacerse para evitar hemorragias; no lo precisan, en cambio, los tratamientos antiagregantes. Los datos de seguridad y eficacia de los inhibidores P2Y_{12} en pacientes con $\text{FG} < 15 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ son insuficientes, por lo que su uso se debe reservar a pacientes con alto riesgo isquémico, prefiriendo el uso de clopidogrel. Dado el elevado riesgo de estos pacientes, es recomendable la utilización de una estrategia invasiva y, de ser necesario, el uso de endoprótesis farmacoactivas.
- **Insuficiencia cardíaca:** como se ha comentado previamente, en los pacientes con insuficiencia cardíaca debe realizarse una coronariografía con urgencia y realizar el procedimiento de revascularización más adecuado según la anatomía coronaria. El ecocardiograma puede realizarse antes de la coronariografía para definir con más detalle la función ventricular y las alteraciones de la contractilidad segmentaria.
- Según la situación clínica de los pacientes, y especialmente la función ventricular, puede ser necesario adoptar otras medidas terapéuticas a largo plazo. Entre ellas destacan:
 - Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IA): están recomendados para aquellos pacientes con disfunción del VI ($\text{FEVI} \leq 40 \%$), insuficiencia cardíaca, hipertensión o DM tras la estabilización para reducir el riesgo de muerte, IAM recurrente y hospitalización por insuficiencia cardíaca. Los ARA-II están indicados en pacientes con intolerancia a IECA.
 - Inhibidores de receptor de mineralocorticoides (IA): preferiblemente la eplerrenona, está recomendada para pacientes con $\text{FEVI} \leq 40 \%$ e insuficiencia cardíaca o DM tras un SCASEST.
 - En pacientes con síntomas de insuficiencia cardíaca a pesar del tratamiento médico puede estar indicado el uso de otros fármacos como sacubitrilo/valsartán o ivabradina, según indican las guías de práctica clínica.
 - Se recomienda la terapia con dispositivos (TRC-D o DAI), dependiendo de la duración del QRS, para pacientes sintomáticos con disfunción del VI grave ($\text{FEVI} \leq 35 \%$), a pesar del tratamiento óptimo pasados 40 días tras el evento agudo, si no existen opciones de revascularización, siempre que los pacientes tengan una esperanza de vida > 1 año y buen estado funcional (IA).
 - En casos seleccionados puede ser necesario un dispositivo de asistencia ventricular como puente al trasplante cardíaco.
- **Angina de Prinzmetal:** es un cuadro de isquemia caracterizado por dolor en reposo y elevación transitoria del segmento ST en el ECG. El mecanismo patogénico subyacente suele ser el espasmo coronario, asociado o no a placas ateroscleróticas. Este cuadro se asocia a la aparición de infarto

de miocardio, arritmias ventriculares graves y muerte súbita. Los pacientes suelen ser más jóvenes y tienen menor número de factores de riesgo, salvo el tabaco, pues, con frecuencia, los que padecen angina de Prinzmetal son fumadores importantes.

El dolor suele ser intenso y aparece con mayor frecuencia durante la noche y a primera hora de la mañana. Con frecuencia se observa elevación asintomática del ST cuando se realiza monitorización del ECG. En un tercio de los casos se observa lesión severa en alguna arteria coronaria. Las claves del tratamiento son el uso de los calcioantagonistas, asociados o no a nitratos de duración prolongada. En algunos casos con lesiones severas pueden utilizarse betabloqueantes, aunque este grupo farmacológico puede empeorar el vasoespasmio. Las estatinas pueden estabilizar el endotelio, bien por la reducción de la progresión de la placa de ateroma o por efecto pleiotrópico. En casos con lesiones severa puede estar indicada la realización de ICP con implantación de endoprótesis.

- **Cocaína y anfetaminas:** existe un uso creciente de estas drogas en los pacientes jóvenes, lo que da lugar a algunas complicaciones. La cocaína produce un incremento del tono simpático al bloquear la recaptación de noradrenalina en las sinapsis de las neuronas pregangliónicas, lo que produce un marcado estímulo de la demanda de oxígeno del miocardio junto con una disminución del aporte. Como consecuencia, puede producirse isquemia miocárdica o SCA. Un cuadro similar puede observarse en los que abusan de anfetaminas.

Los pacientes suelen ser jóvenes, especialmente varones. En los que desarrollan SCASEST, el tratamiento es igual al resto de los que los pacientes; no obstante, en los que tienen signos de uso reciente de estas drogas deben evitarse los betabloqueantes, pues pueden producir vasoespasmio. Los calcioantagonistas y los vasodilatadores son los fármacos de elección, de igual forma que la nitroglicerina puede ser utilizada, junto con benzodicepinas, para el tratamiento de la hipertensión arterial.

- **Síndrome de Takotsubo:** la miocardiopatía de *takotsubo*, miocardiopatía aguda por estrés o abombamiento apical transitorio del VI debe considerarse en el diagnóstico diferencial del SCA. Es definido como un síndrome coronario agudo con arterias coronarias angiográficamente sin lesiones significativas o con obstrucciones que no justifican los trastornos de la motilidad ventricular, de carácter transitorio, por la posterior recuperación completa de la contractilidad y función ventricular izquierda. Está caracterizada por una disfunción sistólica severa transitoria del ventrículo izquierdo. El 1-2 % de los pacientes con SCA suelen presentar una miocardiopatía de *takotsubo*, siendo las mujeres (especialmente las posmenopáusicas) responsables del 90 % de los casos. Se estima que presenta una incidencia de 100 nuevos casos por millón de habitantes y año.

La miocardiopatía de *takotsubo* puede simular un IAMCEST, aunque también puede simular un SCASEST. Puesto que el cuadro no es fácilmente distinguible de los SCA sólo por la presentación clínica y el ECG, no debe retrasarse el acceso del paciente a la coronariografía que, en el *takotsubo* mostrará unas arterias angiográficamente normales; no obstante, hasta el 15 % de los pacientes puede mostrar aterosclerosis obstructiva.

Habitualmente, el cuadro suele estar precedido por una situación de estrés significativo, aunque en algunos casos no se observa ningún precipitante. Aproximadamente la mitad de los casos tiene una historia pasada o reciente de patología neurológica o psiquiátrica, lo que puede sugerir la presencia de vasoconstricción desencadenada por el problema neuropsiquiátrico. Se sospecha de un estrés emocional agudo induce activación cerebral y aumenta la biodisponibilidad de cortisol, adrenalina y noradrenalina.

En el ECG puede aparecer elevación del ST, aunque no es excepcional observar descenso del ST o alteraciones no significativas del mismo; también puede verse inversión de la onda T. Con frecuencia, se observa alargamiento transitorio del intervalo QTc. Suele observarse una elevación moderada de la CPK-MB y de la Tn, habitualmente menores que las que presentan los pacientes con IAMCEST.

La disfunción ventricular transitoria suele afectar al ápex del VI (clásica variante apical), aunque se han descrito otras localizaciones, como la medioventricular, la basal o invertida y las regionales. Se piensa que esta distribución puede deberse a la distribución de la inervación simpática del corazón. La etiología no está claramente establecida, aunque se sospecha que la responsable es una disfunción microvascular inducida por la activación neurológica o por el exceso de catecolaminas circulantes. De hecho, el cuadro es similar al observado en la miocardiopatía catecolaminérgica. En modelos experimentales y estudios en pacientes, se ha comprobado que existe una elevación tanto de las catecolaminas circulantes como de las que se localizan en el miocardio, situación similar a la observada en otros cuadros con aumento de catecolaminas. El aumento de la actividad catecolaminérgica puede producir toxicidad de los miocitos por sobrecarga de calcio mediada por el AMP cíclico, lo que se manifiesta como necrosis con bandas de contracción, con infiltrado de neutrófilos, un patrón distinto a la respuesta inflamatoria por polimorfonucleares observada en el infarto de miocardio. También se ha observado disfunción endotelial en estos pacientes, lo que explicaría el aumento de la propensión al espasmo de las arterias epicárdicas y de la microvasculatura, dos mecanismos patogénicos que también pueden presentarse en este síndrome. La isquemia miocárdica transitoria seguida de aturdimiento miocárdico podría explicar también la disfunción miocárdica característica de este cuadro clínico. El déficit estrogénico propio de la menopausia también facilita, como se ha comentado previamente, la disfunción endotelial y puede ayudar a comprender la mayor frecuencia de este cuadro clínico en mujeres posmenopáusicas.

En la mayoría de los casos, la función ventricular se recupera rápidamente, aunque el 20 % de los pacientes pueden presentar complicaciones (muerte, arritmia, insuficiencia cardíaca) durante el ingreso, una tasa similar al SCA. La mortalidad durante el ingreso es del 4,5 %, similar a la de los IAMCEST con ICP primario. En la fase aguda se han observado signos de hiperactividad simpática en el miocardio, la cual había mejorado sustancialmente en un estudio seriado repetido a los 3 meses de seguimiento, cuando la función ventricular se había normalizado. La ausencia de daño miocárdico a largo plazo, analizado con resonancia magnética, sugiere que pueden existir mecanismos protectores del miocardio, quizás puestos en marcha simultáneamente a los de daño cuando se incrementan los niveles de catecolaminas.

El síndrome de Takotsubo puede recidivar. En un seguimiento a 4 años de 100 pacientes (66 ± 13 años; 95 % mujeres) se ha observado una tasa de recidiva del cuadro en 11,4 %, al mismo tiempo que aproximadamente un 30 % de los pacientes tienen episodios de dolor torácico; no obstante, la mortalidad a largo plazo es similar a la población general de la misma edad y sexo. En una serie de 1.750 pacientes (66,4 ± 13,1 años; 89,8 % mujeres), en el seguimiento a largo plazo la tasa de complicaciones mayores cardíacas y cerebrovasculares fue del 9,9 % por paciente-año, y la mortalidad fue del 5,6 % por paciente-año. Es de destacar que los hombres presentan peor pronóstico, con una mayor mortalidad por cualquier causa (12,9 % vs. 5,0 % por paciente-año, $P < 0,001$) y complicaciones mayores cardíacas y cerebrovasculares (16,0 % vs. 8,7 % por pacien-

te-año, $P = 0,002$) durante el seguimiento a largo plazo. Es esta amplia serie, la tasa de recurrencia fue del 1,8 % por paciente-año, con un rango de aparición de la recidiva entre 25 días y 9,2 años tras el primer episodio.



CONCLUSIONES

- El SCASEST es una de las formas de presentación clínica de la cardiopatía isquémica.
- Tiene una elevada mortalidad y puede conllevar un riesgo significativo de recidiva y muerte.
- Es importante el reconocimiento clínico precoz del SCASEST para establecer el tratamiento adecuado.
- Diversas escalas permiten establecer el perfil de riesgo del paciente.
- La antiagregación y la anticoagulación deben aplicarse en todos los pacientes en la fase aguda de la enfermedad.
- Debe realizarse una coronariografía para evaluar las posibilidades de revascularización.
- Es esencial establecer estrategias de prevención secundaria –antiagregación, reducción del colesterol, etcétera– a largo plazo para prevenir la progresión de la enfermedad y el desarrollo de nuevas complicaciones.



BIBLIOGRAFÍA

- Abu-Assi E, Raposeiras-Roubin S, Lear P, et al. Comparing the predictive validity of three contemporary bleeding risk scores in acute coronary syndrome. *Eur Hear Journal Acute Cardiovasc Care*. 2012; 1: 222-31.
- Alexander JH, Lopes RD, James S, et al. Apixaban with antiplatelet therapy after acute coronary syndrome. *N Engl J Med*. 2011; 365: 699-708.
- Bangalore S, Toklu B, Amoroso N, et al. 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.
- 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.
- Bhatt DL, Cryer BL, Contant CF, et al. Clopidogrel with or without omeprazole in coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2010; 363: 1909-17.
- Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, et al. Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med*. 2015; 372: 2387-97.
- Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, et al. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2004; 350: 1495-504.
- Canto JG, Fincher C, Kiefe CI, et al. Atypical presentations among Medicare beneficiaries with unstable angina pectoris. *Am J Cardiol*. 2002; 90: 248-53.
- Collet JP, Montalescot G, Lison L, et al. Percutaneous coronary intervention after subcutaneous enoxaparin pretreatment in patients with unstable angina pectoris. *Circulation*. 2001; 103: 658-63.
- 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.

Tema 4: Síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST

- Dégano IR, Elosua R, Marrugat J. Epidemiología del síndrome coronario agudo en España: estimación del número de casos y la tendencia de 2005 a 2049. *Rev Española Cardiol* [Internet]. 2013; 66: 472-81.
- Degano IR, Elosua R, Marrugat J. Epidemiology of acute coronary syndromes in Spain: estimation of the number of cases and trends from 2005 to 2049. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2013 Jun; 66: 472-81.
- Diercks DB, Peacock WF, Hiestand BC, 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.
- 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.
- Elesber AA, Prasad A, Lennon RJ, Wright RS, Lerman A, Rihal CS. Four-Year Recurrence Rate and Prognosis of the Apical Ballooning Syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2007; 50: 448-52.
- Ferguson JJ, Califf RM, Antman EM, et al. Enoxaparin vs unfractionated heparin in high-risk patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes managed with an intended early invasive strategy: primary results of the SYNERGY randomized trial. *JAMA*. 2004; 292: 45-54.
- Giugliano RP, Braunwald E. Non-ST elevation acute coronary syndromes. In: Zipes DP, Libby P, Bonow RO, Mann DL, Tomaselli GF, editors. *Braunwald's Heart Disease A textbook of cardiovascular medicine*. Eleventh. Philadelphia: Elsevier. 2019; p. 1181-201.
- Gulati M, Merz NB. Cardiovascular disease in women. In: Zipes DP, Libby P, Bonow R, Mann DL, Tomaselli GF, editors. *Braunwald's Heart Disease A textbook of cardiovascular medicine*. Eleventh. Philadelphia: Elsevier. 2019; p. 1767-79.
- Gurbel PA, Bliden KP, Butler K, 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.
- Hollander JE, Than M, Mueller C. State-of-the-Art Evaluation of Emergency Department Patients Presenting With Potential Acute Coronary Syndromes. *Circulation*. 2016; 134: 547-64.
- James S, Angiolillo DJ, Cornel JH, et al. Ticagrelor vs. clopidogrel in patients with acute coronary syndromes and diabetes: a substudy from the PLATelet inhibition and patient Outcomes (PLATO) trial. *Eur Heart J*. 2010; 31: 3006-16.
- Kerensky RA, Wade M, 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.
- Kontos MC, Diercks DB, Ho PM, Wang TY, Chen AY, Roe MT. Treatment and outcomes in patients with myocardial infarction treated with acute beta-blocker therapy: results from the American College of Cardiology's NCDR((R)). *Am Heart J*. 2011; 161: 864-70.
- Kristensen SD, Knuuti J, Saraste A, et al. 2014 ESC/ESA Guidelines on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management: The Joint Task Force on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Anaesth. *Eur Heart J*. 2014; 35: 2383-431.
- Kubica J, Adamski P, Ostrowska M, 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: 245-52.
- Levine GN, Bates ER, Bittl JA, et al. 2016 ACC/AHA Guideline Focused Update on Duration of Dual Antiplatelet Therapy in Patients With Coronary Artery Disease. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2016; 68: 1082-1115.
- Lindholm D, Varenhorst C, Cannon CP, et al. 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.

Tema 4: Síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST

- McMurray JJ V, Adamopoulos S, Anker SD, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart. *Eur Heart J*. 2012; 33: 1787-847.
- Mega JL, Braunwald E, Wiviott SD, et al. Rivaroxaban in patients with a recent acute coronary syndrome. *N Engl J Med*. 2012; 366: 9-19.
- Mehta SR, Bassand J-P, Chrolavicius S, et al. Dose comparisons of clopidogrel and aspirin in acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2010; 363: 930-42.
- Mehta SR, Granger CB, Boden WE, et al. Early versus delayed invasive intervention in acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2009; 360: 2165-75.
- Meine TJ, Roe MT, Chen AY, et al. Association of intravenous morphine use and outcomes in acute coronary syndromes: results from the CRUSADE Quality Improvement Initiative. *Am Heart J*. 2005; 149: 1043-9.
- Montalescot G, Bolognese L, Dudek D, et al. Pretreatment with prasugrel in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2013; 369: 999-1010.
- Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, et al. Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. *N Engl J Med*. 2002; 346: 877-83.
- Noc M, Fajadet J, Lassen JF, et al. 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 J Eur Collab with Work Gr Interv Cardiol Eur Soc Cardiol*. 2014; 10: 31-7.
- Parodi G, Marcucci R, Valenti R, et al. 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.
- Pelliccia F, Kaski JC, Crea F, Camici PG. Pathophysiology of Takotsubo Syndrome. *Circulation*. 2017; 135: 2426-41.
- Roe MT, Armstrong PW, Fox KAA, et al. Prasugrel versus clopidogrel for acute coronary syndromes without revascularization. *N Engl J Med*. 2012; 367: 1297-309.
- Roffi M, Patrono C, Collet J-P, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation. *Eur Heart J*. 2016; 37: 267-315.
- Rubini Gimenez M, Hoeller R, Reichlin T, et al. Rapid rule out of acute myocardial infarction using undetectable levels of high-sensitivity cardiac troponin. *Int J Cardiol*. 2013; 168: 3896-901.
- Rubini Gimenez M, Reiter M, Twerenbold R, Reichlin T, Wildi K, Haaf P, et al. Sex-specific chest pain characteristics in the early diagnosis of acute myocardial infarction. *JAMA Intern Med*. 2014 Feb; 174: 241-9.
- Rybicki FJ, Udelson JE, Peacock WF, et al. 2015 ACR/ACC/AHA/AATS/ACEP/ASNC/NASCI/SAEM/SCCT/SCMR/SCPC/SNMMI/STR/STS Appropriate Utilization of Cardiovascular Imaging in Emergency Department Patients With Chest Pain: A Joint Document of the American College of Radiology Appropriateness Criteria Comm. *J Am Coll Cardiol*. 2016; 67: 853-79.
- 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.
- Sorajja P, Gersh BJ, Cox DA, 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.
- Stub D, Smith K, Bernard S, et al. Air Versus Oxygen in ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction. *Circulation*. 2015; 131: 2143-50.

Tema 4: Síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST

- Templin C, Ghadri JR, Diekmann J, et al. Clinical Features and Outcomes of Takotsubo (Stress) Cardiomyopathy. *N Engl J Med* [Internet]. 2015; 373: 929-38.
- The RISC Group. Risk of myocardial infarction and death during treatment with low dose aspirin and intravenous heparin in men with unstable coronary artery disease. *Lancet* (London, England). 1990; 336: 827-30.
- Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al. Third universal definition of myocardial infarction. *Eur Hear J*. 2018; 33(February): 2551-67.
- Valgimigli M, Bueno H, Byrne RA, et al. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS The Task Force for dual antiplatelet therapy in coronary artery disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European As. *Eur Heart J*. 2018; 39: 213-60.
- Valgimigli M, Gagnor A, Calabro P, et al. Radial versus femoral access in patients with acute coronary syndromes undergoing invasive management: a randomised multicentre trial. *Lancet* (London, England). 2015; 385: 2465-76.
- Valgimigli M. Pretreatment with P2Y12 inhibitors in non-ST-segment-elevation acute coronary syndrome is clinically justified. *Circulation*. 2014; 130: 1891-903..
- Wallentin L, Becker RC, Budaj A, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2009; 361: 1045-57.
- Windecker S, Kolh P, Alfonso F, et al. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) Developed with the special contribution o. *Eur Heart J*. 2014; 35: 2541-619.
- Wiviott SD, Braunwald E, Angiolillo DJ, et al. 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 I. *Circulation*. 2008; 118: 1626-36.
- Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, et al. 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 randomi. *Lancet* (London, England). 2008; 371: 1353-63.
- Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2007; 357: 2001-15.
- Wong SC, Greenberg H, Hager WD, Dwyer EMJ. Effects of diltiazem on recurrent myocardial infarction in patients with non-Q wave myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 1992; 19: 1421-5.
- Yusuf S, Mehta SR, Chrolavicius S, et al. Comparison of fondaparinux and enoxaparin in acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2006; 354: 1464-76.
- Zannad F, McMurray JJ V, Krum H, et al. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *N Engl J Med*. 2011; 364: 11-21.