



Guía de práctica clínica para pacientes con diagnóstico de síndrome coronario agudo: atención inicial y revascularización

Juan M. Senior, MD.; Luz H. Lugo, MD.; Natalia Acosta, MD.; Clara I. Saldarriaga, MD.; Juan M. Toro, MD.; James Díaz, MD.; Jorge L. Acosta, MD.; Oscar H. Osío, MD.; Jesús A. Plata, MD.; Erik J. Trespalacios, MD. y Equipo de trabajo Guía de práctica clínica síndrome coronario agudo.

Medellín, Colombia.

OBJETIVOS: la Universidad de Antioquia, en conjunto con la Alianza CINETS (Centro Nacional de Investigación en Evaluación de Tecnologías en Salud), la Asociación Colombiana de Medicina Interna y la Sociedad Colombiana de Cardiología y Cirugía Cardiovascular y, gracias al Ministerio de Protección Social y COLCIENCIAS, desarrollaron la primera Guía de práctica clínica para la atención integral, el seguimiento y la rehabilitación de pacientes con síndrome coronario agudo, basada en la mejor evidencia científica disponible y en la racionalización de costos, con el propósito de mejorar la atención en salud de esta población y su calidad de vida por medio de la actualización del Plan Obligatorio de Salud en Colombia.

MÉTODOS: estudio agregativo que involucra revisiones sistemáticas y actualización del estado actual del conocimiento sobre el síndrome coronario agudo, con evaluación explícita de la calidad de los estudios por medio del sistema GRADE y desarrollo de recomendaciones teniendo en cuenta efectividad, daño, costo-beneficio y preferencias de los pacientes.

RESULTADOS: se realizaron recomendaciones que abarcaron el manejo integral del paciente con síndrome coronario agudo con y sin ST. Para esta publicación se hizo hincapié en atención pre-hospitalaria, tratamiento en urgencias, tratamiento hospitalario e intervencionismo, para un total de 39 preguntas con 57 recomendaciones.

CONCLUSIONES: esta guía de práctica clínica ofrece a los profesionales involucrados en el tratamiento de la enfermedad coronaria aguda, recomendaciones desde la medicina basada en la evidencia y la metodología GRADE, con el objetivo de implementarse y aplicarse en el medio y, eventualmente, en el resto de países en Latinoamérica.

INTRODUCTION: the University of Antioquia with the Alliance CINETS (National Research Center for Health Technology Assessment), the Colombian Association of Internal Medicine, the Colombian Society of Cardiology and Cardiovascular Surgery, the Ministry of Social Protection and COLCIENCIAS, were part of the development of the first Clinical Practice Guideline (CPG) for comprehensive care, monitoring and rehabilitation of patients with acute coronary syndrome (ACS), based on the best available scientific evidence and the rationalization of resources, with the purpose of improving health care for this population and their quality of life through updating the Compulsory Health Plan in Colombia.

METHODS: integrative investigation with systematic review and update the current state of knowledge about ACS, with explicit quality assessment of studies and development of recommendations taking into account the effectiveness, harm/benefit balance, cost-effectiveness and patient preferences.

RESULTS: recommendations were made for the management of patients with ST-Elevation Myocardial Infarction (STEMI) and non-ST Segment Elevation Myocardial Infarction (NSTEMI). We emphasized in this publication in pre-hospital care, emergency department care, inpatient treatment, angioplasty and surgery. 39 questions with 57 recommendations were summarized to this publication.

CONCLUSIONS: this CPG offer to professionals involved in the management of acute coronary disease, recommendations from evidence-based medicine and the GRADE methodology with the goal of implementation and application in Colombia and possibly in other countries in Latin America.

Introducción

La prevalencia de la enfermedad coronaria en países en desarrollo se incrementó en las últimas décadas, quizás debido al efecto de la urbanización, el cambio en el estilo de vida, la mayor prevalencia y severidad de los factores de riesgo, la manifestación de la enfermedad arteriosclerótica a edades más tempranas y el rápido crecimiento de la población. Ante este panorama, los países latinoamericanos se enfrentan a una epidemia de enfermedad cardíaca aterosclerótica (1).

En Colombia, por ejemplo, la enfermedad isquémica cardíaca en la última década ha sido la principal causa de muerte en personas mayores de 55 años, por encima del cáncer y la agresión (2). Para el 2015 la población mayor de 45 años se triplicará, aumentando la incidencia y la prevalencia de enfermedad cardíaca aterosclerótica con el consecuente incremento en los costos de atención en salud (3). El estudio de carga de enfermedad en Colombia 2005, reportó la cardiopatía hipertensiva e isquémica entre las primeras diez causas de años de vida saludable perdidos por muerte prematura o con discapacidad, tanto en hombres como en mujeres (4). El Ministerio de Protección Social reportó en los Indicadores de salud 2007-2008 (2), a las enfermedades del aparato circulatorio como la primera causa de muerte, tanto en hombres como en mujeres, por encima de causas externas como agresiones y homicidios.

A pesar de los efectos causados por la enfermedad aterosclerótica y en especial por su manifestación como síndrome coronario agudo, existe evidencia científica suficiente para demostrar que la intervención adecuada, específicamente en la etapa aguda, permite modificar la progresión de la enfermedad y minimizar el daño que se produce en el corazón, con la consecuente disminución en la mortalidad y la mejoría en la calidad de vida del grupo poblacional afectado o en riesgo. La atención de las personas con enfermedad cardiovascular comienza antes de que se haga clínicamente manifiesta, y es posible que este tipo de acercamiento sea el que produzca mejores resultados. La eliminación completa de la enfermedad coronaria, mejoraría la expectativa de vida en 9,8 años, mientras que la eliminación completa de todas las formas de cáncer lo haría en tan sólo 3 años. La asistencia médica temprana, el diagnóstico precoz y la instauración del tratamiento adecuado, de acuerdo con la estratificación del riesgo, permitirán cambiar el impacto en la morbimortalidad causada por el síndrome coronario agudo.

Entendiendo esta necesidad se estableció la prioridad de desarrollar una guía de práctica clínica para pacientes con síndrome coronario agudo, entre otras enfermedades, consideradas de vital importancia para el país. Esta guía se editó en versión completa para todos los usuarios, en versión corta, sólo con las recomendaciones, y en versión para pacientes y cuidadores. Esta edición especial hace énfasis en la atención inicial del paciente con síndrome coronario agudo: atención pre-hospitalaria, tratamiento en urgencias, tratamiento hospitalario e intervencionismo.

Objetivo

Desarrollar, de manera sistemática, una guía de práctica clínica basada en la evidencia para disminuir la mortalidad y la morbilidad, y mejorar la funcionalidad y calidad de vida de las personas con síndrome coronario agudo, por medio de un equipo interdisciplinario y con la participación de pacientes y actores involucrados en la atención de esta situación.

Usuarios

Las recomendaciones de esta guía de atención integral están dirigidas al personal de atención pre-hospitalaria, médicos generales, enfermeras, especialistas en Urgencias, Medicina Interna, Cardiología, Hemodinamia, Cirugía cardiovascular, Cuidado crítico, Medicina física y rehabilitación, Medicina del deporte, así como a rehabilitadores cardíacos y cuidadores.

Población considerada para esta guía

Adultos hombres y mujeres mayores de 18 años con diagnóstico de síndrome coronario agudo con y sin elevación del segmento ST. No se consideraron: angina estable crónica, angina variante o de Prinzmetal, y dolor torácico de origen no coronario.

Metodología

Cada recomendación es la respuesta a una pregunta científica encaminada a reducir la brecha existente en el manejo de un síndrome coronario agudo. Para la respuesta a cada pregunta se llevó a cabo una revisión sistemática de la literatura científica de guías de práctica clínica publicadas y de estudios primarios y revisiones sistemáticas. El proceso incluyó búsqueda, selección, extracción de información, apreciación crítica de la calidad, elaboración de tablas de evidencia y consenso en la formulación de las recomendaciones.

Según las especificidades de algunas preguntas, fue necesario también llevar a cabo revisiones sistemáticas para estudios económicos y evaluaciones económicas (costo-efectividad; costo-utilidad).

1. Composición y formación del grupo de trabajo

El grupo desarrollador de la guía incluyó a expertos clínicos y expertos metodológicos. Fueron parte adicional del grupo de trabajo, economistas con experiencia en evaluaciones económicas en salud y un grupo de expertos temáticos de diferentes partes del país, quienes fueron invitados para validar cada proceso de la guía de práctica clínica, como representantes de sociedades científicas y universidades (tabla 1). En el marco del desarrollo del proyecto Guías de Atención Integral se realizaron diferentes talleres, cursos y seminarios de formación a todo el grupo de trabajo de acuerdo con los tópicos necesarios para la elaboración e implementación de las Guías de Práctica Clínica. Estos cursos fueron realizados en convenio con las Universidades integrantes de la Alianza CINETS y en la mayoría de estos se contó con la participación de diferentes organizaciones mundiales líderes en el desarrollo de metodologías de investigación en guías de práctica clínica como la Universidad McMaster, el *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE), *The New Zealand Guidelines Group* (NZGG) y la Universidad de Miami.

2. Participación de pacientes y cuidadores

Se tuvo en cuenta la información sobre las experiencias de los pacientes, junto con sus expectativas acerca de la atención sanitaria. Se aplicó una encuesta a 164 personas con el propósito de identificar su percepción sobre la importancia de las actividades que se realizan en cada momento de la atención. Se realizó una prueba piloto con pocos sujetos para determinar los temas prioritarios e identificar errores en el instrumento. Los pacientes que participaron pertenecían a Medellín (42,7%), Cali (38,4%), Duitama (13,4%) y Bogotá (5,5%). Debían ser mayores de edad, haber tenido un evento coronario agudo en el último año y pertenecer a un programa de rehabilitación física en alguno de los centros encuestados.

3. Alcance, formulación de preguntas y calificación de los desenlaces

Después de definir los objetivos y el alcance de la guía, se formularon las preguntas a desarrollar. Posteriormente se identificaron los desenlaces críticos e importantes para tomar las decisiones, teniendo en cuenta la opinión de los pacientes y los clínicos.

Tabla 1.
EQUIPO DE TRABAJO GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA
SÍNDROME CORONARIO AGUDO.

Grupo desarrollador de la guía

- Cinco expertos clínicos.
- Cinco expertos en metodología (Epidemiólogos Clínicos o Maestros en Ciencias Clínicas).
- Tres economistas y dos estudiantes de economía con entrenamiento en evaluaciones económicas en salud.
- Un doctor en Ciencias de la salud pública, experto en implementación, difusión y adopción de guías de salud.

Expertos temáticos representantes de sociedades científicas y/o universidades

- Cinco médicos cardiólogos.
- Un médico de urgencias e intensivista.
- Un especialista en nutrición y dietética.

Grupo de apoyo

- Bibliotecólogo.
- Personal administrativo, comunicador social.
- Médico salubrista.
- Profesional en estadística.

Representantes de la población objetivo y usuarios

- Los pacientes en grupo focal y con encuestas.

Otros actores invitados con voz pero sin voto

Voceros de las EPS e IPS públicas y privadas, proveedores de medicamentos, tecnología médica e insumos; representantes de las Direcciones y Secretarías Seccionales de Salud, del Ministerio de Salud y Protección Social, y de COLCIENCIAS.

Evaluador internacional

Agustín Ciapponi, Coordinador del Centro Cochrane Argentino – IECS, Secretario científico de la Asociación de Argentina de Medicina Familiar.

4. Preparación y resumen de la evidencia

Búsqueda sistemática de guías de práctica clínica y evaluación de la calidad

Las guías de práctica clínica basadas en evidencia para síndrome coronario agudo en el plano nacional e internacional, fueron identificadas mediante búsqueda sistemática para posteriormente calificar su calidad con la herramienta de AGREE II. El grupo desarrollador de la guía decidió realizar las recomendaciones de novo y no adoptar ninguna guía ni recomendaciones de otras guías ya publicadas. Sin embargo, las guías calificadas con alta calidad en el criterio de rigor metodológico (más del 60%) se incluyeron como referencias para búsqueda manual de la evidencia y posterior emisión de recomendaciones.

Búsqueda sistemática para cada pregunta de la guía

Se realizó una búsqueda sistemática de la evidencia para cada pregunta y posterior calificación de la calidad.

Cada una de las preguntas clínicas definidas se asignó a los cinco equipos de trabajo, conformados por un experto clínico y un experto metodológico. Inicialmente se llevó a cabo una búsqueda sistemática de RSL y meta-análisis para cada pregunta hecha con la colaboración Cochrane. También cada equipo de trabajo, desarrolló una búsqueda sistemática y manual adicional de estudios primarios y secundarios, para cada una de las preguntas asignadas. La estrategia de búsqueda de la evidencia y los métodos para incluir cada estudio, se describen en la versión completa de la Guía síndrome coronario agudo versión para usuarios (Anexo 8. *Búsqueda de la Evidencia*).

5. Desarrollo de las recomendaciones

Las recomendaciones se clasificaron de acuerdo con la metodología descrita por GRADE Working Group (5), sistema que involucra dos conceptos: calidad de la evidencia y fuerza con la que se dan las recomendaciones (tabla 2). La primera está relacionada con la confianza en que el efecto verdadero está cerca del efecto estimado. La calidad puede ser “alta”, “moderada”, “baja” y de “muy baja” calidad, con base en las características metodológicas y el riesgo de sesgo de la evidencia disponible. La puntuación de calidad se efectúa calificando cada desenlace. Los aspectos que pueden bajar la calidad son: riesgo de sesgo (6), inconsistencia de los resultados o heterogeneidad (7), evidencia indirecta (8), imprecisión de los resultados (9) y sesgo de publicación (10). La calidad de la evidencia global se calificó de acuerdo con el desenlace que tuvo la menor calidad de la evidencia (pueden verse todas las tablas de evidencia GRADE con la calidad para cada pregunta y para cada desenlace, en *guía de práctica clínica síndrome coronario*

agudo versión para usuario; ver Anexo 9. Calidad de la evidencia). Las recomendaciones se califican en “fuertes” y “débiles”; cada una puede estar a favor o en contra de una intervención. La fortaleza de las recomendaciones se determinó teniendo en cuenta la calidad de la evidencia, el balance entre los beneficios y los riesgos, los valores y las preferencias de los pacientes y usuarios y los recursos necesarios (11). Las implicaciones de una recomendación fuerte o débil se explican en la tabla 2.

6. Reuniones de socialización y consenso

Se realizaron tres reuniones de consenso; se presentó la evidencia a los siete expertos temáticos, que sin ser parte del grupo desarrollador de la guía, estuvieron revisando la evidencia y validaron las recomendaciones.

Posteriormente, cada fase se puso a disposición de las asociaciones científicas, universidades, estudiantes, representantes de profesionales de salud, empresas e instituciones promotoras de salud (EPS o IPS), pacientes, cuidadores y otros grupos de interés mediante comunicación en la página web del Ministerio de Salud y la Protección Social y en la Alianza CINETS, congresos, eventos académicos, al igual que con comunicaciones a redes sociales. Los aportes y preguntas recibidas fueron contestados por el grupo desarrollador de la guía y el Ministerio. El documento se hizo público y se mantuvo disponible hasta que se presentó la guía de atención integral final.

7. Evaluación final externa

El manuscrito final fue revisado y calificado mediante la herramienta AGREE II, por un experto metodológico

Tabla 2.
SISTEMA DE CLASIFICACIÓN GRADE.

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

internacional antes de su publicación. Se revisó y aceptó cada sugerencia del evaluador.

8. Actualización y aplicabilidad de esta guía de práctica clínica

La actualización de esta guía requiere llevarse a cabo teniendo en cuenta la misma metodología utilizada para su realización y se recomienda el inicio del proceso de revisión de la evidencia cuatro años después de su publicación; según convocatoria y recursos asignados por el Ministerio de Salud y la Protección Social.

Las sugerencias para la estrategia de difusión, diseminación y adopción de las recomendaciones fueron discutidas con el panel de expertos y son incluidas en el documento completo versión para usuarios. Se elaboró además una versión de esta guía para los pacientes y cuidadores, herramienta que facilita que las recomendaciones puedan llevarse a la práctica. Se consideraron implicaciones económicas sobre los presupuestos del sistema de salud, por lo que se efectuó una evaluación económica de novo para los anti-agregantes, revisiones sistemáticas de evaluaciones económicas para stent medicados, anticoagulantes y medicamentos fibrinolíticos. Tanto la implementación como la actualización de esta guía de práctica clínica, es responsabilidad del Ministerio de Salud y la Protección Social.

Resultados

Resumen de recomendaciones

Se resumen todas las recomendaciones con observaciones de la evidencia encontrada y se adicionan las tablas de evidencia para algunas preguntas. Se puede obtener acceso a la versión completa de la guía para usuarios en la página del Ministerio de Salud, *Guía de práctica clínica para síndrome coronario agudo: guía para usuarios*.

Tratamiento pre-hospitalario

En el primer contacto médico de un paciente que consulte con dolor precordial y angina típica, es necesario determinar el diagnóstico de síndrome coronario agudo y clasificarlo en síndrome coronario agudo con o sin elevación del segmento ST, mediante electrocardiograma y enzimas cardíacas. Los pacientes con síntomas atípicos y sospecha de síndrome coronario agudo que se presenten al servicio de urgencias y cuyos estudios iniciales sean negativos, podrían beneficiarse de otras pruebas como: angiografía tomográfica, imagen de perfusión miocárdica o ecocardiografía de estrés. De igual manera, el seguimiento clínico, electrocardiográfico y enzimático en periodos cortos (6-8 horas) en unidades de dolor de pecho, aporta datos importantes para establecer el diagnóstico (figura 1).

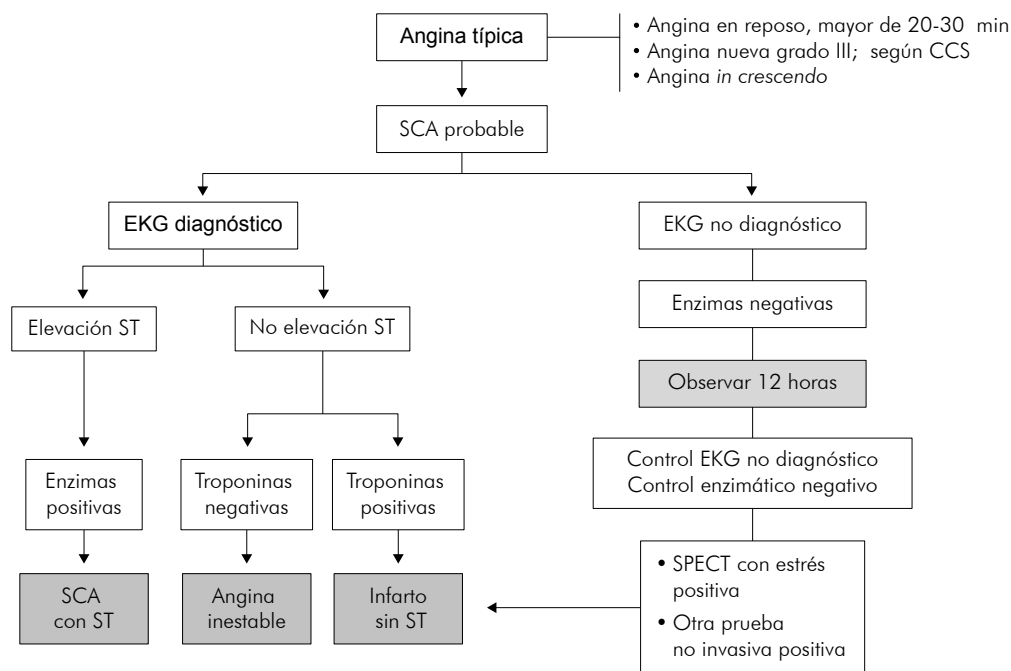


Figura 1. Diagnóstico inicial en síndrome coronario agudo probable.

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

1. Tratamiento farmacológico pre-hospitalario

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

RECOMENDACIÓN

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

El manejo pre-hospitalario es una de las estrategias que se ha propuesto como potencialmente efectivas en el abordaje de los pacientes con síndrome coronario agudo. Sin embargo, pocos estudios publicados han evaluado el uso de terapia farmacológica pre-hospitalaria, por lo que las recomendaciones se han generado a partir de los resultados de estudios en el escenario de urgencias, de los cuales se deriva el beneficio del uso del ácido acetil salicílico y los nitratos (12-29).

2. Fibrinólisis pre-hospitalaria

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

RECOMENDACIÓN

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

Recomendación fuerte a favor. Calidad de la evidencia muy baja.

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

Recomendación fuerte a favor. Calidad de la evidencia muy baja.

↑↑

⊕○○○

El uso de terapia fibrinolítica demostró una reducción de riesgo de muerte y re-infarto del 20% (30), pero también se encontró que este efecto positivo en los desenlaces es dependiente del tiempo; cuanto más rápido se administra la terapia fibrinolítica mayor es el beneficio. Es así como algunos estudios intentaron definir la utilidad de la terapia fibrinolítica en el escenario pre-hospitalario. En las recomendaciones de las guías evaluadas, todas coinciden en recomendar la fibrinólisis pre-hospitalaria para los pacientes con síndrome coronario agudo con ST. Todas basan los resultados en una revisión sistemática de la literatura (31) que compara terapia fibrinolítica pre-hospitalaria vs. terapia fibrinolítica hospitalaria, que incluye seis estudios clínicos controlados con 6.434 pacientes en total. La mayoría utilizó medicamentos trombolíticos fibrino-específicos (rt-PA, anistreplase) y solo un estudio utilizó urokinasa. Los estudios primarios incluidos en el meta-análisis son seis estudios clínicos controlados (32-37) de baja calidad.

Los estudios primarios del meta-análisis incluían paramédicos, médicos generales y ambulancias con cuidado intensivo móvil. Las guías coinciden, además, en que el equipo a cargo de la atención y aplicación de la terapia pre-hospitalaria debe tener un protocolo de

aplicación del trombolítico, entrenamiento en soporte vital avanzado, comunicación con la institución de salud receptora y programas de mejoramiento continuo de calidad, por lo que no se recomienda su utilización en forma indiscriminada.

Atención de urgencias y hospitalización

3. Clasificación del riesgo

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

RECOMENDACIÓN

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

Recomendación fuerte a favor.
Calidad de la evidencia moderada.



Los pacientes que se presentan con síndrome coronario agudo sin ST constituyen un grupo con características clínicas heterogéneas, y con riesgo de muerte y eventos cardiovasculares variable (38, 39). En éstos la estratificación de riesgo temprana se ha convertido en una estrategia fundamental para definir el momento y la intervención que se debe practicar (40-42). Hasta la fecha se han propuesto y validado múltiples puntajes de riesgo como TIMI, PURSUIT y GRACE (43-45), entre otros. El puntaje de riesgo TIMI se desarrolló a partir de la base de datos de dos estudios clínicos grandes (3.564 pacientes en total) e incluyó sólo pacientes con síndrome coronario agudo sin ST (43), mientras que el puntaje de riesgo GRACE se desarrolló a partir de un gran registro que incluyó 11.543 pacientes con síndrome coronario agudo con y sin elevación del segmento ST.

En la búsqueda sistemática de la literatura se encontraron seis estudios que compararon directamente los puntajes de riesgo TIMI y GRACE. Cuatro (46-49) evaluaron el desenlace combinado de muerte y re-infarto no fatal dentro del hospital. En todos los que hicieron una comparación directa de los puntajes de riesgo TIMI vs. GRACE se observaron resultados consecuentes a favor del puntaje de riesgo GRACE para una mejor predicción del desenlace primario de muerte intrahospitalaria y/o a los 30 días. El puntaje de riesgo TIMI fue el primero

en ser validado; tiene a favor que su aplicación es más simple. El puntaje de riesgo GRACE es menos utilizado que el puntaje de riesgo TIMI (47), probablemente porque su aplicación es más compleja que la del TIMI en el escenario de urgencias. Se considera que ambos puntajes de riesgo ofrecen una predicción pronóstica adecuada, pero debido a la mayor precisión del puntaje de riesgo GRACE, se recomienda su utilización en aquellos centros con acceso a sistemas computacionales, que faciliten el cálculo del riesgo (figura 2).



Figura 2. Escala de riesgo GRACE.

Es importante determinar el riesgo para elegir el mejor tratamiento. Esta escala se puede descargar directamente del siguiente link: http://www.outcomesumassmed.org/grace/acs_risk/acs_risk_content.html.

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

4. Ecocardiografía basal comparada con angiografía coronaria

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

RECOMENDACIÓN

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

Recomendación fuerte en contra.
Calidad de la evidencia baja.



Los pacientes que se presentan con dolor torácico, electrocardiograma no diagnóstico y biomarcadores de necrosis miocárdica negativos y sin antecedentes de riesgo, tienen una probabilidad menor al 6% de tener un infarto agudo del miocardio (52).

La búsqueda sistemática de estudios que evaluaron la utilidad diagnóstica de la ecocardiografía basal en pacientes con dolor torácico, electrocardiograma no diagnóstico y biomarcadores de lesión miocárdica negativos, logró identificar tres estudios (53-55); en conjunto reclutaron 165 pacientes y se les calculó un LR⁺ 3,92 y LR⁻ 0,56.

El meta-análisis (56) publicado en 2001 encontró once estudios heterogéneos y de difícil aplicabilidad que evaluaron la utilidad de las pruebas imaginológicas en pacientes con dolor torácico. Un sub-análisis de tres estudios que reportaron la realización de ecocardiografía basal en la sala de urgencias, mostró que ésta tendría 93% (IC 95% 81-97) de sensibilidad y 66% (IC 95% 43-83) de especificidad para detectar síndrome coronario agudo (57-59). Con los datos de esos tres estudios se calculó un LR⁺ de 2,7 y un LR⁻ de 0,1.

Con estos resultados concluimos que la ecocardiografía es de poca utilidad para el diagnóstico de síndrome coronario agudo. La ecocardiografía basal es útil en la determinación de la presencia de factores que afectan el pronóstico y el manejo de los pacientes con síndrome coronario agudo tales como fracción de eyección, compromiso valvular, lesiones de aorta, presencia de complicaciones mecánicas y compromiso de ventrículo derecho, entre otros (60).

5. SPECT vs. angiografía coronaria

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

RECOMENDACIÓN

Se recomienda el uso de perfusión miocárdica por SPECT con estrés en pacientes con sospecha de síndrome coronario agudo con electrocardiograma no diagnóstico y biomarcadores de necrosis miocárdica negativos.

Recomendación fuerte a favor.
Calidad de la evidencia baja.



Se encontraron 10 estudios, de los cuales se excluyeron 5 por haber realizado una técnica de perfusión miocárdica por SPECT en reposo. Se practicó un meta-análisis de los 5 estudios incluidos (61-65), con una población total de 2.434 pacientes, y se encontró una sensibilidad de 0,719 (IC de 95%; 0,559 a 0,838), especificidad de 0,862 (IC de 95%; 0,763 a 0,924), LR⁺ 5,427 (IC de 95%; 3,241 a 9,085) y LR⁻ 0,338 (IC de 95%; 0,210 a 0,543). Con lo anterior se espera que en una población con una prevalencia estimada del 5%, para enfermedad coronaria, se tenga un total de 14 falsos negativos por cada 1.000 pacientes evaluados y una frecuencia de 131 falsos positivos. Lo anterior significa que la perfusión miocárdica con estrés por SPECT es útil en la evaluación de pacientes con dolor torácico, electrocardiograma no diagnóstico y biomarcadores de necrosis miocárdica negativos.

Terapia farmacológica en síndrome coronario agudo con y sin elevación del segmento ST

Ácido acetil salicílico (ASA)

6. Dosis de mantenimiento de ASA

¿En pacientes que se presentan al servicio de urgencias con síndrome coronario agudo, la administración de ASA a dosis altas de mantenimiento (>150 mg/día) comparada con dosis bajas (<150 mg/día) reduce la incidencia de muerte, evento cerebro-vascular, re-infarto no fatal y sangrado mayor a 30 días?

RECOMENDACIÓN

Se recomienda utilizar una dosis de mantenimiento de ASA entre 75 mg y 100 mg diarios después de la dosis de carga de 300 mg en síndrome coronario agudo.

Recomendación fuerte a favor.
Calidad de la evidencia alta.



El estudio CURRENT-OASIS 7 (66), ensayo con 70% de los participantes ingresados por síndrome coronario agudo sin ST, comparó la dosis diaria de mantenimiento de ASA, de 300 mg a 325 mg vs. 75 mg a 100 mg, suministrados durante un mes después del evento coronario. No se demostró mayor beneficio con una dosis alta de mantenimiento de ASA después de un síndrome coronario agudo sin diferencias a los 30 días en la incidencia del desenlace compuesto de muerte, enfermedad cerebrovascular y re-infarto (4,1% vs. 4,2%; OR 0,98,

IC 95% 0,84–1,13, $p=0,76$) ni diferencias en la tasa de sangrado mayor (1,5% vs. 1,3%; OR 1,18, IC 95% 0,92–1,53, $p=0,20$).

Un análisis post hoc del estudio CURE (67) demostró incremento en el riesgo de sangrado dosis dependiente en los pacientes que recibieron ASA más placebo así: 1,9% en el grupo de menos de 100 mg, 2,8% en el grupo de 100 mg a 200 mg y 3,7% en el grupo de más de 200 mg.

En vista de que no se ha demostrado mayor beneficio con una dosis alta de mantenimiento de ASA después de un síndrome coronario agudo y por el contrario se podría aumentar el riesgo de sangrado, especialmente con el uso de nuevos anti-agregantes en terapia dual, se recomienda utilizar dosis menores a 150 mg día.

Terapia anti-agregante dual

Ticagrelor

7. ASA y clopidogrel versus ASA y ticagrelor

¿En pacientes que se presentan al servicio de urgencias con síndrome coronario agudo, reduce el inicio temprano de ASA más clopidogrel versus ASA más ticagrelor la incidencia de infarto no fatal, muerte, evento cerebrovascular y sangrado mayor a un año?

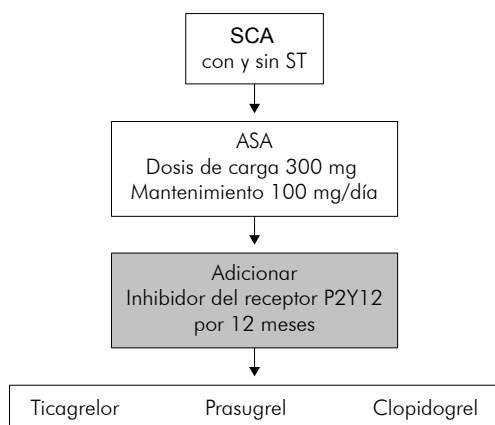


Figura 3. Terapia dual.

RECOMENDACIÓN

Se recomienda el uso de ticagrelor más ASA, en pacientes con síndrome coronario agudo sin ST de riesgo intermedio o alto, independiente de la estrategia de tratamiento inicial, incluyendo aquellos que recibieron previamente clopidogrel, el cual debe suspenderse una vez se inicie ticagrelor.

Recomendación fuerte a favor.
Calidad de la evidencia alta.



Se recomienda el uso de ticagrelor más ASA en pacientes con síndrome coronario agudo con ST que no hayan recibido terapia fibrinolítica en las 24 horas previas y se planea intervención coronaria percutánea primaria.

Recomendación fuerte a favor.
Calidad de la evidencia alta.



La eficacia y seguridad del ticagrelor en pacientes con síndrome coronario agudo se evaluó en el estudio PLATO (68) que incluyó 18.624 pacientes de los cuales el 59,5% tenían como diagnóstico final síndrome coronario agudo sin ST o angina inestable y 40,5% síndrome coronario agudo con ST. Los investigadores compararon la administración de clopidogrel con una dosis de carga de 300 mg a 600 mg y una dosis de 75 mg/día por 6 a 12 meses contra la administración de ticagrelor con una dosis de carga de 180 mg y 90 mg cada 12 horas. El desenlace de eficacia fue favorable para el grupo de pacientes que recibió ticagrelor, al demostrar una disminución en el desenlace compuesto de muerte por causas cardiovasculares, infarto o evento cerebrovascular (9,8 vs. 11,7% HR 0,84 IC 0,77-0,92). También mostró una disminución en la mortalidad general (4,5%, vs. 5,9%, $p<0,001$) y por causas cardiovasculares (4,0% vs. 5,1%, $p=0,001$) y del infarto (5,8% vs. 6,9%, $p=0,005$), como desenlaces individuales. La frecuencia de enfermedad cerebrovascular fue igual en los dos grupos; sin embargo, hubo tendencia a más eventos hemorrágicos cerebrales con ticagrelor (0,2% vs. 0,1%, $p=0,1$). Al evaluar el efecto en quienes se planeó intervención coronaria percutánea, como desenlace secundario, se replicaron los resultados, con menor frecuencia del desenlace primario compuesto en el grupo asignado a ticagrelor (8,9%, vs. 10,6%; $p=0,003$) y menores tasas de trombosis del *stent* (1,3% vs. 1,9%, $p=0,009$). No se demostró aumento en el sangrado mayor según la definición TIMI, aunque sí un incremento en el sangrado mayor no relacionado con puentes coronarios (4,5% vs. 3,8%, $p=0,03$) (68). Los resultados respecto a los 33 subgrupos evaluados no demostraron heterogeneidad; no obstante, se encontró atenuación del efecto en pacientes con peso por debajo de la media, quienes no venían tomando hipolipemiantes antes de la aleatorización y los enrolados en Norteamérica (tabla 3. Calidad de la evidencia GRADE, figura 3. Terapia dual).

Es importante resaltar que en Norteamérica es frecuente la utilización de dosis altas de sostenimiento de ácido acetil salicílico, como lo han demostrado varios estudios, incluido el mismo estudio PLATO, y que en un análisis posterior fue la única variable determinada para explicar esta diferencia (69). Por lo anterior, la *Food and drug Administration* (FDA), incluyó una advertencia

Tabla 3.
CALIDAD DE LA EVIDENCIA GRADE.
ASA + clopidogrel vs. ASA + ticagrelor

Bibliografía: Wallentin L, Becker RC, Budaj A, Cannon CP, Emanuelsson H, Held C, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med.* 2009; 361 (11): 1045-57.

Número de estudios	Diseño	Medición de calidad					Número de pacientes		Efecto Riesgo relativo (IC 95%)	Efecto Riesgo absoluto	Calidad	Importancia
		Riesgo de sesgos	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Impresión	Otras consideraciones	Ticagrelor	Clopidogrel				
Desenlace compuesto: muerte vascular-infarto-ECV (seguimiento 12 meses)												
1	Ensayos clínicos controlados	No serio	No seria	Seria ¹	No seria	Ninguna	864/9333 (9,3%)	1014/9291 (10,9%)	HR 0,84 (0,77 -0,92)	17 fewer per 1000 (from 8 fewer to 24 fewer)	⊕⊕⊕⊕ Alta	Crítica
								30%		41 fewer per 1000 (from 20 fewer to 60 fewer)		
1	Ensayos aleatorizados	No serio	No seria	Seria ¹	No seria	Ninguna	901/9333 (9,7%)	1065/9291 (11,5%)	HR 0,844 (0,77 - 0,92)	17 fewer per 1000 (from 9 fewer to 25 fewer)	⊕⊕⊕⊕ Alta	Crítica
								30%		40 fewer per 1000 (from 20 fewer o 60 fewer)		
1	Ensayos aleatorizados	No serio	No seria	Seria ¹	No seria	Ninguna	1290/9333 (13,8%)	1456/9291 (15,7%)	HR 0,88 (0,81 - 0,95)	17 fewer per 1000 (from 7 fewer to 28 fewer)	⊕⊕⊕⊕ Alta	Crítica
								30%		31 fewer per 1000 (from 13 fewer o 49 fewer)		
1	Ensayos aleatorizados	No serio	No seria	Seria ¹	No seria	Ninguna	125/9333 (1,3%)	106/9291 (1,1%)	HR 1,17 (0,91 - 1,52)	2 more per 1000 (from 1 fewer to 6 more)	⊕⊕⊕⊕ Alta	Crítica
								0%		-		
1	Ensayos aleatorizados	No serio	No seria	Seria ¹	No seria	Ninguna	961/9235 (10,4%)	929/9186 (10,1%)	HR 1,04 (0,95 - 1,13)	4 more per 1000 (from 5 fewer to 12 more)	⊕⊕⊕⊕ Alta	Crítica
								30%		10 more per 1000 (from 13 fewer to 32 more)		
1	Ensayos aleatorizados	No serio	No seria	Seria ¹	No seria	Ninguna	-	-	HR 0,83 (0,73 - 0,94)	-	⊕⊕⊕⊕ Alta	Crítica
								0%		-		
1	Ensayos aleatorizados	No serio	No seria	Seria ¹	No seria	Ninguna	-	-	HR 0,96 (0,75 - 1,22)	-	⊕⊕⊕⊕ Alta	Crítica
								0%		-		
1	Ensayos aleatorizados	No serio	No seria	Seria ¹	No seria	Ninguna	-	-	HR 0,85 (0,77 - 0,94)	-	⊕⊕⊕⊕ Alta	Crítica
								0%		-		

¹37% STEMI. 20% no troponinas elevadas.

para que se utilicen dosis bajas de ácido acetil salicílico en combinación con ticagrelor en lugar de dosis altas (70). Luego se han publicado análisis subsecuentes de subgrupos del estudio PLATO en pacientes que van a cirugía de puentes coronarios (71), revascularización percutánea (72), diabetes (73) y falla renal crónica (74) entre otros, con resultados similares.

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

El subanálisis de los pacientes con síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST, concuerda con los resultados obtenidos en el grupo total (75) (figura 4).

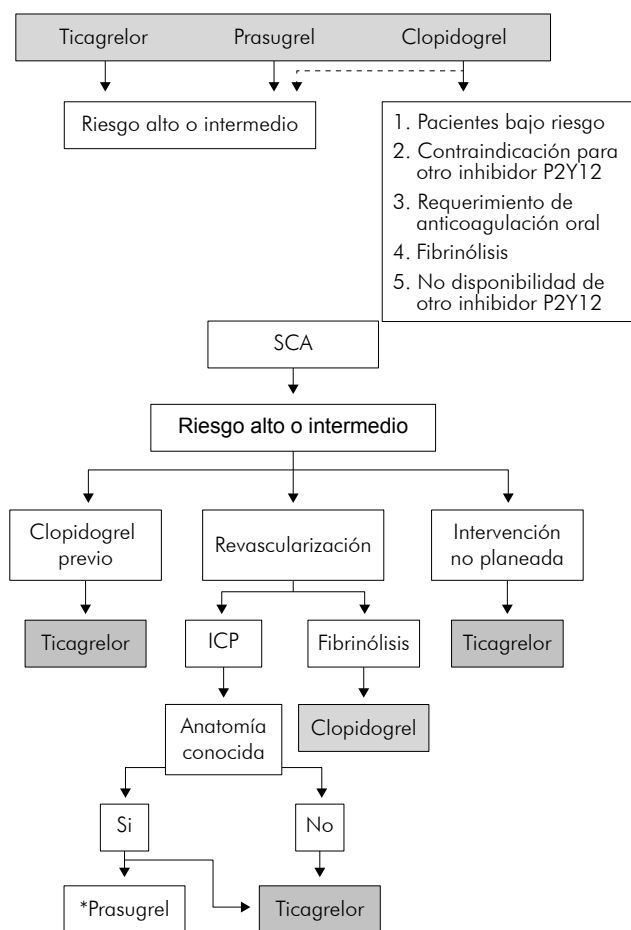


Figura 4. Indicaciones de los antiagregantes. ICP: intervención coronaria percutánea. *Diabetes, sin historia de ECV/ICT, > 60 kg, < 75 años.

Prasugrel

8. ASA y clopidogrel versus ASA y prasugrel

¿En pacientes que se presentan al servicio de urgencias con síndrome coronario agudo, reduce el inicio temprano de ASA y clopidogrel versus ASA y prasugrel la incidencia de infarto no fatal, muerte, evento cerebro-vascular y sangrado mayor a un año?

RECOMENDACIÓN

Se recomienda el uso de prasugrel más ASA en pacientes con síndrome coronario agudo y anatomía coronaria conocida, con indicación de revascularización percutánea, que no hayan recibido clopidogrel, en ausencia de predictores de alto riesgo de sangrado: evento cerebrovascular previo o isquemia cerebral transitoria, peso menor de 60 kilos o edad mayor a 75 años

Recomendación fuerte a favor.
Calidad de la evidencia alta.



La seguridad y eficacia del prasugrel en pacientes con síndrome coronario agudo se evaluó en el estudio TRITON-TIMI 38 (76) que incluyó 13.608 pacientes con síndrome coronario agudo que se llevaron a coronariografía y cuya anatomía coronaria era conocida; el 74% tenía síndrome coronario agudo sin ST. Se comparó la administración de prasugrel dosis de carga de 60 mg seguido de 10 mg/día, contra clopidogrel 300 mg seguido de 75 mg/día. El estudio excluyó a los pacientes que habían recibido clopidogrel en los cinco días previos al ingreso. Los resultados mostraron una disminución en el desenlace compuesto de muerte por causas cardiovasculares, infarto o evento cerebro-vascular no fatal a 30 días a favor de prasugrel (9,9% vs. 12,1% HR=0,8 IC 0,73-0,90) y al analizar por separado cada uno de los desenlaces se encontró una disminución significativa en el infarto no fatal, en la revascularización urgente del vaso culpable y en la trombosis del stent.

Los desenlaces de seguridad mostraron que el grupo asignado a prasugrel tuvo un incremento en el sangrado mayor según la definición TIMI (2,4% vs. 1,8% HR= 1,32 IC 1,03–1,68) y en el sangrado que amenaza la vida, pero sin diferencias en el sangrado intracraneal. El sangrado fue más frecuente en los pacientes con peso menor de 60 kilos, edad mayor a 75 años y con antecedente de accidente cerebrovascular o isquemia cerebral transitoria previa (ver indicaciones del ticagrelor en figura 4).

Clopidogrel

La evidencia que avala el uso del clopidogrel en los pacientes con síndrome coronario agudo sin elevación

del ST, proviene del ensayo clínico aleatorizado CURE (77) en el cual se demostró que el desenlace compuesto de muerte cardiovascular, infarto o accidente cerebrovascular ocurrió con menor frecuencia en el grupo asignado a clopidogrel + ASA que en el grupo asignado a ASA + placebo (9,3% vs. 11,4%, RR: 0,8 IC 0,72-0,9). A su vez, el desenlace de seguridad mostró que se incrementa el sangrado mayor y menor en los pacientes asignados al grupo de clopidogrel.

Para pacientes con síndrome coronario agudo con ST, el estudio CLARITY TIMI 28 demostró una disminución en el re-infarto sin efecto en la mortalidad (78). En el estudio COMMIT (79), la terapia con clopidogrel demostró una disminución proporcional del 9% en el riesgo de muerte o re-infarto correspondiente a nueve eventos menos por 1.000 pacientes tratados sin demostrarse un exceso en el riesgo de sangrado.

9. Clopidogrel desde urgencias

¿En pacientes que se presentan con síndrome coronario agudo, el inicio de la terapia anti-agregante dual con clopidogrel en la sala de urgencias comparado con el inicio en sala de hemodinamia, reduce la incidencia de infarto no fatal, muerte y sangrado a 30 días?

RECOMENDACIÓN

Se recomienda administrar la dosis de carga de clopidogrel desde la sala de urgencias a todos los pacientes con síndrome coronario agudo con ST y a los pacientes con síndrome coronario agudo sin ST de riesgo moderado y alto que no sean candidatos a la utilización de prasugrel o ticagrelor.

Recomendación fuerte a favor.
Calidad de la evidencia baja.



La búsqueda sistemática no reportó estudios que evaluaran el uso de terapia anti-plaquetaria dual temprana iniciada en el servicio de urgencias en comparación con su administración en la sala de hemodinamia en pacientes con síndrome coronario agudo sin elevación del ST. Sin embargo, aunque los hallazgos del CREDO (Clopidogrel for the Reduction Events during Observation Trial) (80), no fueron estadísticamente significativos cuando se compararon pacientes con dosis de carga de clopidogrel al menos 6 horas antes de la intervención percutánea, demostraron un resultado favorable a un año en quienes recibieron el medicamento 3-24 horas antes de la intervención en mención.

Los estudios revisados demuestran un efecto benéfico del clopidogrel sin aumento del riesgo de sangrado mayor, y por el contrario se sugiere una reducción en el

riesgo de eventos cerebrovasculares con el inicio temprano de éste, por lo que se recomienda administrarlo en la sala de urgencias o lo más pronto posible antes de la intervención coronaria percutánea en quienes no pueda suministrarse prasugrel o ticagrelor.

10. Dosis de carga de clopidogrel

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

RECOMENDACIÓN

Se recomienda administrar en el servicio de urgencias, una dosis de carga de 300 mg de clopidogrel en todos los pacientes con síndrome coronario agudo; adicionar 300 mg más si el paciente va a ser sometido a intervención coronaria percutánea.

Recomendación fuerte a favor.
Calidad de la evidencia alta.



Los datos de estudios observacionales y pequeños estudios con asignación aleatoria avalan la idea de desenlaces clínicos favorables con dosis de carga altas de clopidogrel (81-90). En el CURRENT-OASIS 7 (91), donde se analizaron 25.086 pacientes con síndrome coronario agudo que fueron asignados de manera aleatoria para recibir una dosis de carga de 300 mg o 600 mg de clopidogrel, administrada antes de la angiografía coronaria, no se encontraron diferencias significativas a los 30 días en los desenlaces de muerte por cualquier causa, muerte cardiovascular, infarto, accidente cerebrovascular ni isquemia recurrente, y por el contrario, se halló un aumento significativo en la tasa de sangrado mayor. Un análisis (92) del subgrupo de pacientes que fueron llevados a intervención coronaria percutánea (17.263 individuos), encontró una disminución significativa en el riesgo de infarto del miocardio a los 30 días (HR 0,79, IC95% 0,64-0,96) y en la tasa de trombosis del stent al segundo día (HR 0,49, IC 95% 0,27-0,89) en el grupo de pacientes tratados con dosis altas de clopidogrel. Un meta-análisis (93) que incluyó la publicación original del CURRENT-OASIS 7 y otros tres estudios de menor tamaño, confirma los resultados anteriores. Por esta razón, considerando el balance riesgo-beneficio, sólo se recomienda utilizar dosis altas de carga de clopidogrel cuando se tiene certeza de que un paciente con síndrome coronario agudo será enviado a intervención coronaria percutánea temprana inmediata (primeras 24 horas desde el ingreso), puesto que este es el subgrupo en el que la dosis de 600 mg demostró beneficio.

11. Dosis de mantenimiento de clopidogrel

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

RECOMENDACIÓN

No se recomienda la administración de una dosis de mantenimiento de 150 mg/día de clopidogrel como dosis de mantenimiento en pacientes con síndrome coronario agudo. Se recomiendan 75 mg/día.

Recomendación fuerte en contra.
Calidad de la evidencia baja.



12. Inhibidores de la bomba de protones y anti-agregación dual

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

RECOMENDACIÓN

Se recomienda administrar inhibidores de la bomba de protones a pacientes con alto riesgo de sangrado que estén siendo tratados con anti-agregación dual con ASA y clopidogrel.

Recomendación fuerte a favor.
Calidad de la evidencia baja



El único ensayo clínico diseñado para evaluar el uso rutinario de clopidogrel combinado con omeprazol contra clopidogrel solo, en pacientes con indicación para doble anti-agregación, no demostró incrementos en las tasas de eventos isquémicos y en cambio observó una disminución significativa en la tasa de sangrado intestinal entre los individuos tratados con omeprazol (13 sangrados menos por cada 1.000 pacientes tratados) (95). No obstante, el ensayo concluyó de manera prematura sin completar el tamaño de muestra calculado; además, los estimados puntuales para los eventos cardiovasculares individuales fueron muy imprecisos. Así, hoy día no hay certeza de la reducción de la eficacia clínica del clopidogrel con el uso de omeprazol, sin embargo, el efecto parece estar confinado a estudios *in vitro*; igualmente, parece reducir

la tasa de sangrado gastrointestinal en estos pacientes, con un perfil de seguridad adecuado, por lo que la balanza se inclina a favor de su utilización.

Terapia anticoagulante

13. Fondaparinux versus enoxaparina versus heparina no fraccionada

¿En pacientes que se presentan con síndrome coronario agudo, administrar fondaparinux comparado con enoxaparina o heparina no fraccionada reduce la incidencia de infarto no fatal, isquemia refractaria, muerte y sangrado mayor a 30 días?

RECOMENDACIÓN

Se recomienda el uso de fondaparinux en pacientes con síndrome coronario agudo sin ST en lugar de enoxaparina. Se debe administrar una dosis adicional de heparina no fraccionada durante la intervención percutánea para evitar la trombosis del catéter.

Recomendación fuerte a favor.
Calidad de la evidencia alta.



Se recomienda el uso de fondaparinux en pacientes con síndrome coronario agudo con ST en tratamiento médico o reperfundidos con medicamentos no fibrinogénicos, como alternativa a la heparina no fraccionada.

Recomendación fuerte a favor.
Calidad de la evidencia moderada.



El estudio OASIS 5 (96) evaluó la seguridad y eficacia de fondaparinux vs. enoxaparina con un diseño de no inferioridad en una población de 20.078 pacientes con síndrome coronario agudo sin ST, buscando evaluar el desenlace primario de muerte, infarto o isquemia refractaria a 9 días, para el cual fondaparinux cumplió el criterio de no inferioridad. Este resultado continuó siendo significativo a 6 meses (11,3% vs. 12,5%; HR=0,89; IC 0,82-0,97). Adicionalmente, se demostró disminución en el sangrado mayor (2,9% vs. 3,5%; HR=0,83; IC 0,71-0,97). A 30 días se encontró disminución de la mortalidad en el grupo que recibió fondaparinux (2,9% con fondaparinux vs. 3,5% con enoxaparina; HR=0,83; 95% IC 0,71-0,97; p=0,02). En el estudio se observó mayor incidencia de trombosis del catéter con fondaparinux (0,9% vs. 0,4%), por lo que se recomienda administrar un bolo de heparina durante la intervención percutánea para disminuir esta complicación (96). Los resultados del estudio OASIS 8 (97) favorecen la utilización de dosis de heparina no fraccionada adicional de 85 UI/kg o dosis menores en caso de utilizarse inhibidor de glicoproteína

IIb/IIIa (60 UI/kg), en caso de intervención percutánea en quienes se utilizó fondaparinux, con tasas muy bajas de trombosis del catéter (0,1%) sin diferencias en el efecto benéfico (tabla 4) (Calidad de la evidencia GRADE y figuras 5A y B).

El estudio OASIS 6 (98) evaluó la eficacia y seguridad de fondaparinux en 12.092 pacientes con infarto con elevación del segmento ST en comparación con heparina no fraccionada. Se evaluaron dos subgrupos de acuerdo con la utilización de anticoagulación, denominados estrato 1, conformado por quienes no tenían indicación de heparina no fraccionada, y estrato 2, quienes la tenían, como por ejemplo a quienes se les realizó fibrinólisis con agentes fibrino-específicos, a quienes no se reperfundieron pero tenían indicación de

anti-trombínico y a quienes se llevaron a intervención percutánea. La dosis de fondaparinux que se utilizó en el estudio fue 2,5 mg subcutáneos cada día por 8 días y se demostró una disminución del desenlace compuesto de muerte o re-infarto a los 9 días (8,9% placebo vs. 7,4% fondaparinux; HR=0,83; 95% IC, 0,73-0,94; p=0,003), a los 30 días (11,2% vs. 9,7%, HR=0,86; 95% IC 0,77-0,96; p=0,008) y a los 6 meses.

El análisis de subgrupos mostró heterogeneidad en los resultados e indicó que el beneficio de fondaparinux fue mayor en el grupo que recibió terapia trombolítica (HR=0,79; p=0,003) o no se reperfundieron (HR=0,80; p=0,03) vs. el grupo que se llevó a angioplastia primaria, en quienes se observó mayor incidencia de trombosis del catéter.

Tabla 4A.
CALIDAD DE LA EVIDENCIA GRADE.
Fondaparinux versus enoxaparina. Síndrome coronario agudo sin ST.

Bibliografía: Yusuf S, Mehta SR, Chrolavicius S, Afzal R, Pogue J, Granger CB, et al. Comparison of fondaparinux and enoxaparin in acute coronary syndromes. *N Engl J Med.* 2006; 354 (14): 1464-76.

Número de estudios	Diseño	Medición de calidad					Número de pacientes		Efecto Riesgo relativo (IC 95%)	Efecto Riesgo absoluto	Calidad	Importancia
		Riesgo de sesgos	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Impresión	Otras consideraciones	Fondaparinux	Enoxaparina				
Mortalidad + re-infarto (seguimiento medio a treinta días)												
1	Ensayos aleatorizados	No serio	No seria	Seria ¹	No seria	Ninguna	444/6036 (7,4%)	677/6056 (11,2%)	HR 0,83 (0,73 - 0,94)	18 fewer per 1000 (from 6 fewer to 29 fewer)	⊕⊕⊕○ Moderada	Crítica
							0%		-			
Mortalidad (seguimiento medio a treinta días)												
1	Ensayos aleatorizados	No serio	No seria	Seria ¹	No seria	Ninguna	470/6056 (7,8%)	540/6056 (8,9%)	HR 0,87 (0,77 - 0,98)	11 fewer per 1000 (from 2 fewer to 20 fewer)	⊕⊕⊕○ Moderada	Crítica
							0%		-			
Re-infarto (seguimiento medio a treinta días)												
1	Ensayos aleatorizados	No serio	No seria	Seria ¹	No seria	Ninguna	142/6036 (2,4%)	175/6056 (2,9%)	HR 0,81 (0,65 - 1,1)	5 fewer per 1000 (from 10 fewer to 3 more)	⊕⊕⊕○ Moderada	Crítica
							0%		-			
Sangrado mayor (seguimiento medio a treinta días)												
1	Ensayos aleatorizados	No serio	No seria	Seria ¹	No seria	Ninguna	492/6036 (8,2%)	566/6056 (9,3%)	HR 0,79 (0,58 - 1,09) (from 38)	19 fewer per 1000 (from 8 more)	⊕⊕⊕○ Moderada	Crítica
							0%		-			

Tabla 4B.
CALIDAD DE LA EVIDENCIA GRADE.

Fondaparinux versus enoxaparina en síndrome coronario agudo con ST.

Bibliografía: Yusuf S, Mehta SR, Chrolavicius S, Afzal R, Pogue J, Granger CB, et al. Effects of fondaparinux on mortality and reinfarction in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction: the OASIS-6 randomized trial. JAMA. 2006; 295: 1519–1530.

Número de estudios	Diseño	Medición de calidad					Número de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
		Riesgo de sesgos	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Impresión	Otras consideraciones	Fondaparinux	Enoxaparina	Riesgo relativo (95% IC)	Riesgo absoluto		
Mortalidad + re-infarto (seguimiento medio a treinta días)												
1	Ensayos aleatorizados	No serio	No seria	Seria ¹	No seria	Ninguna	444/6036 (7,4%)	677/6056 (11,2%)	HR 0,83 (0,73 - 0,94)	18 fewer per 1000 (from 6 fewer to 29 fewer)	⊕⊕⊕○ Moderada	Crítica
							0%		-			
Mortalidad (seguimiento medio a treinta días)												
1	Ensayos aleatorizados	No serio	No seria	Seria ¹	No seria	Ninguna	470/6036 (7,8%)	540/6056 (8,9%)	HR 0,87 (0,77 - 0,98)	11 fewer per 1000 (from 2 fewer to 20 fewer)	⊕⊕⊕○ Moderada	Crítica
							0%		-			
Re-infarto (seguimiento medio a treinta días)												
1	Ensayos aleatorizados	No serio	No seria	Seria ¹	No seria	Ninguna	142/6036 (2,4%)	175/6056 (2,9%)	HR 0,81 (0,65 - 1,1)	5 fewer per 1000 (from 10 fewer to 3 more)	⊕⊕⊕○ Moderada	Crítica
							0%		-			
Sangrado mayor (seguimiento medio a treinta días)												
1	Ensayos aleatorizados	No serio	No seria	Seria ¹	No seria	Ninguna	492/6036 (8,2%)	566/6056 (9,3%)	HR 0,79 (0,58 - 1,09)	19 fewer per 1000 (from 38 fewer to 8 more)	⊕⊕⊕○ Moderada	Crítica
							0%		-			

¹En grupo control la mitad contra placebo, no heparina no fraccionada.

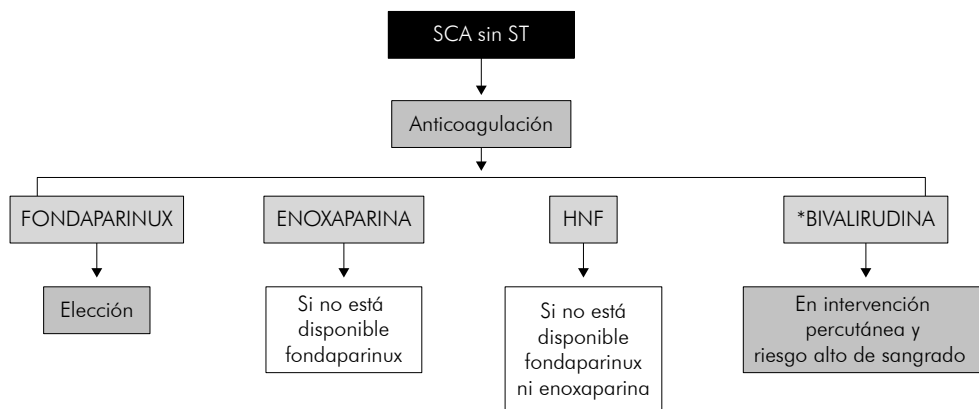


Figura 5A. Indicaciones de los anticoagulantes en síndrome coronario agudo sin ST.

*Bivalirudina: no disponible en Colombia
HNF: heparina no fraccionada

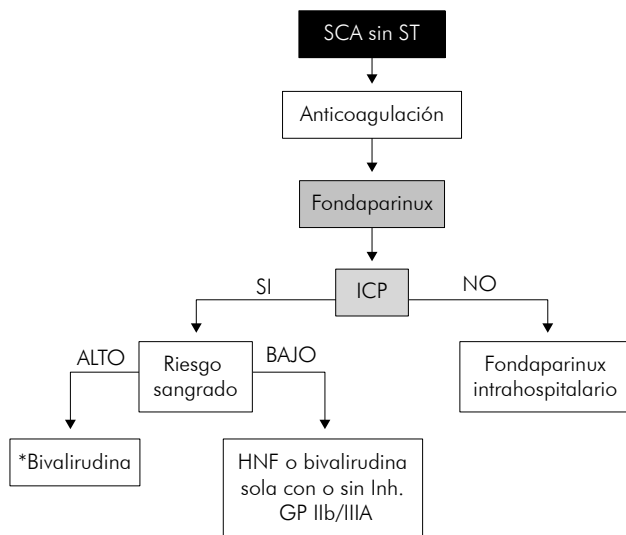


Figura 5B. Indicaciones de los anticoagulantes en SCA sin ST.

*Bivalirudina: no disponible comercialmente en Colombia.
ICP: intervención coronaria percutánea.
HNF: heparina no fraccionada
Inh. GP IIb/IIIa: inhibidor de glicoproteína IIb/IIIa.

14. Heparina de bajo peso molecular versus heparina no fraccionada

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

RECOMENDACIÓN

Se recomienda el uso de anticoagulación con enoxaparina en lugar de heparina no fraccionada, en pacientes con síndrome coronario agudo sin ST, en caso de no disponer de fondaparinux. Si no está disponible la enoxaparina se puede administrar heparina no fraccionada.

Recomendación fuerte a favor.
Calidad de la evidencia alta.



Se recomienda el uso de enoxaparina en pacientes con síndrome coronario agudo con ST, independiente de la estrategia de reperfusión: angioplastia primaria o fibrinólisis. En caso de no disponer de enoxaparina se puede suministrar heparina no fraccionada o fondaparinux.

Recomendación fuerte a favor.
Calidad de la evidencia moderada.



Pese a que existen varias heparinas de bajo peso molecular, sólo la enoxaparina demostró efectividad como tratamiento anticoagulante cuando se comparó con heparina en los estudios primarios ESSENCE (99) y TIMI 11B (100). Estos resultados no pudieron reproducirse con los estudios que evaluaron dalteparina, como el FRISC (101), ni nadroparina en el FRAXIS (102), e incluso ni con tinzaparina en el EVET al compararla con enoxaparina (103). Por esta razón, la anticoagulación en síndrome coronario agudo cuando se emplea este grupo farmacológico, se realizó con enoxaparina 1 mg/kg/subcutáneo cada 12 horas durante largo tiempo. Por la extrapolación de los resultados del estudio EXTRACT TIMI 25 (104) se ajusta la dosificación por edad y depuración de creatinina con la opción de suministrar una dosis intravenosa (30 mg) inicial; en pacientes con depuración de creatinina mayor a 30 mL/min se utiliza la dosis estándar si es menor de 75 años; en los mayores de 75 años la dosis es de 0,75 mg/kg/ cada 12 horas y 1 mg/kg/24 horas subcutáneo si la depuración de creatinina es menor a 30 mL/min.

Con base en estudios previos, Petersen y colaboradores (105) analizaron el efecto de enoxaparina vs. heparina no fraccionada y hallaron una disminución significativa en el desenlace compuesto de muerte o re-infarto a 30 días, sin que se presentaran diferencias en el sangrado mayor ni en la necesidad de transfusiones. Murphy y colaboradores (106) evaluaron 49.000 pacientes de todos los escenarios del síndrome coronario agudo (con y sin ST) y encontraron disminución de la mortalidad y del infarto no fatal a 30 días (9,8% vs. 11,4%, OR=0,84, IC 0,76–0,92). Al analizar subgrupos según el tipo de infarto encontraron que el desenlace favorecía a la enoxaparina en los pacientes con síndrome coronario agudo con ST (11,1% vs. 12,9% OR=0,84, IC 0,73–0,97), aunque este hallazgo no era significativo en los pacientes con síndrome coronario agudo sin ST (14,1% vs. 14,3%, OR=0,97 IC 0,86–1,09), sin que existiera evidencia de heterogeneidad entre los estudios. Este meta-análisis encontró además un incremento en el sangrado mayor con enoxaparina pero con beneficio neto (seguridad vs. eficacia) a favor de ésta.

El SYNERGY (107) fue un estudio prospectivo, multicéntrico, que comparó en forma aleatoria el efecto de enoxaparina vs. heparina no fraccionada en pacientes con síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST con intención de estratificación invasiva temprana. Se asignaron 4.993 pacientes al grupo de enoxaparina y 4.985 al grupo de heparina no fraccionada, encontrán-

dose que el desenlace final compuesto de mortalidad por cualquier causa o infarto del miocardio no fatal a 30 días fue similar en ambos grupos (14% enoxaparina vs. 14,5% heparina no fraccionada; OR=0,96 IC95% 0,86-1,06). El estudio fue diseñado para demostrar superioridad; sin embargo, se pre-especificó un límite para no inferioridad, el cual fue utilizado dados los resultados. No hubo diferencias en los desenlaces relacionados con la intervención percutánea, como cierre abrupto del vaso, angioplastia no exitosa o cirugía de puentes coronarios de urgencia. En términos de seguridad se observó aumento de la tasa de sangrado mayor de acuerdo con la clasificación TIMI (9,1% vs. 7,6% $p \leq 0,008$) mas no con la de GUSTO (2,7% vs. 2,2%, $p=0,08$) ni para transfusiones (17% vs. 16% $p=0,16$). Un análisis post-hoc (108) demostró que la utilización de anti-trombóticos en la etapa de selección previa a la asignación de grupos, pudo alterar los resultados. Así pues, se analizaron los pacientes que no recibieron ningún anti-trombótico antes de la asignación aleatoria y quienes después de ésta recibieron el mismo tipo de medicamento (enoxaparina-enoxaparina vs. heparina no fraccionada-heparina no fraccionada) (terapia consistente), y se encontraron diferencias significativas en el desenlace final primario a favor de la enoxaparina (enoxaparina 13,3% vs. heparina no fraccionada 15,9% HR=0,82 IC 95% 0,72-0,94, p ajustada=0,041). A razón de lo anterior no se recomienda cambiar a enoxaparina si se ha utilizado previamente heparina no fraccionada.

15. Bivalirudina

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

RECOMENDACIÓN

Se recomienda el uso de bivalirudina en pacientes con síndrome coronario agudo a quienes se les realizará intervención percutánea y tienen riesgo alto de sangrado.

Recomendación fuerte a favor.
Calidad de la evidencia moderada.



El estudio ACUITY (109) evaluó la seguridad y eficacia de bivalirudina en pacientes con síndrome coronario agudo sin ST. Incluyó 13.819 pacientes de riesgo moderado y alto que tenían programada una intervención coronaria percutánea y comparó tres estrategias de

tratamiento: heparina de bajo peso molecular o heparina no fraccionada + inhibidor de glicoproteína IIb/IIIa con bivalirudina + inhibidor de glicoproteína IIb/IIIa y con bivalirudina sola. Entre tanto, el estudio HORIZONS AMI (110) evaluó la misma estrategia en pacientes con síndrome coronario agudo con ST e incluyó en forma aleatoria 3.602 pacientes, dentro de las primeras 12 horas de inicio de los síntomas a quienes se les realizaría intervención coronaria percutánea primaria. En ambos estudios se demostró que la utilización de anticoagulación con bivalirudina sola, condujo a frecuencias similares de desenlaces clínicos, con menor tasa de sangrado (figuras 5A y B, indicaciones de la bivalirudina).

Terapia adicional

16. Beta-bloqueadores desde urgencias

¿En pacientes con síndrome coronario agudo el uso de beta-bloqueadores orales e intravenosos en sala de urgencias comparado con no uso, reduce la incidencia de muerte, re-infarto no fatal, paro cardíaco, falla cardíaca, re-hospitalización y choque cardiogénico a 30 días y a un año?

RECOMENDACIÓN

Se recomienda administrar beta-bloqueadores por vía oral a pacientes con síndrome coronario agudo sin contraindicaciones para su uso. Se deben evitar en pacientes con síndrome coronario agudo con riesgo de choque cardiogénico hasta que su condición clínica sea estable.

Recomendación fuerte a favor.

Calidad de la evidencia moderada.



Aunque el beneficio del tratamiento con beta-bloqueadores a largo término es reconocido, en el escenario agudo deben evitarse en pacientes inestables, con falla cardíaca o hipotensión; deben, así mismo, usarse con cautela en individuos con mayor riesgo de choque. Los factores de riesgo para desarrollar choque fueron: edad mayor a 70 años, presión arterial sistólica menor a 120 mm Hg, frecuencia cardíaca mayor a 110 pm y clase Killip \geq III (111-128).

17. Inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona

¿En pacientes con síndrome coronario agudo administrar inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) o antagonistas del receptor de angiotensina II (ARA II) en sala de urgencias, comparado con no hacerlo reduce la incidencia de muerte, re-infarto no fatal y falla cardíaca a 30 días?

RECOMENDACIÓN

Se recomienda iniciar la administración de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina en las primeras 36 horas de la hospitalización en pacientes con síndrome coronario agudo con fracción de eyección menor al 40%, en ausencia de hipotensión (presión sistólica menor a 100 mm Hg). <i>Recomendación fuerte a favor.</i> <i>Calidad de la evidencia alta.</i>	↑↑ ⊕⊕⊕⊕
Se recomienda iniciar la administración de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina en las primeras 36 horas de la hospitalización en pacientes con síndrome coronario agudo con fracción de eyección mayor al 40% en ausencia de hipotensión (presión sistólica menor a 100 mm Hg). <i>Recomendación débil a favor.</i> <i>Calidad de la evidencia baja.</i>	↑? ⊕⊕○○
Se recomienda la utilización de antagonistas del receptor de angiotensina II en quienes no toleren el inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina. <i>Recomendación fuerte a favor.</i> <i>Calidad de la evidencia baja.</i>	↑↑ ⊕⊕○○

En pacientes con infarto agudo del miocardio los dos grupos farmacológicos que actúan sobre el sistema renina-angiotensina-aldosterona demostraron una eficacia similar, siendo robusta la evidencia a favor del uso de los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (129, 130).

18. Inhibidores de glicoproteína IIb/IIIa

¿En pacientes con síndrome coronario agudo, iniciar los inhibidores de la glicoproteína IIb/IIIa comparado con no hacerlo, reduce la incidencia de infarto no fatal, muerte, sangrado mayor, isquemia refractaria y rehospitalización a 30 días?

RECOMENDACIÓN

Se recomienda el uso de inhibidores de la glicoproteína IIb/IIIa en el laboratorio de hemodinamia en pacientes con síndrome coronario agudo sin ST de riesgo isquémico alto y riesgo de sangrado bajo, cuando se realizará intervención coronaria percutánea de riesgo alto. <i>Recomendación fuerte a favor.</i> <i>Calidad de la evidencia alta.</i>	↑↑ ⊕⊕⊕⊕
--	------------

Se sugiere el uso de inhibidores de la glicoproteína IIb/IIIa únicamente en el laboratorio de hemodinamia a criterio del cardiólogo hemodinamista, en pacientes con síndrome coronario agudo con ST con riesgo de sangrado bajo, a quienes se les realizará angioplastia primaria y en quienes existe una carga trombótica alta.

Recomendación débil a favor.

Calidad de la evidencia moderada.

↑?
⊕⊕⊕○

No se recomienda iniciar el uso rutinario de inhibidores de la glicoproteína IIb/IIIa en el servicio de urgencias en los pacientes con síndrome coronario agudo.

Recomendación fuerte en contra.

Calidad de la evidencia alta.

↓↓
⊕⊕⊕⊕

Considerando la evidencia actual no existe ventaja en la administración de inhibidores IIb/IIIa antes de la angiografía coronaria en los pacientes con síndrome coronario agudo sin ST tratados previamente con terapia anti-agregante dual; ésta debe reservarse para el laboratorio de hemodinamia en pacientes con carga trombótica alta, a quienes se les realizará intervención de alto riesgo. Para síndrome coronario agudo con ST, la administración de estos medicamentos desde el servicio de urgencias no ha demostrado ser superior al inicio de la terapia en el laboratorio de hemodinámica, excepto cuando se planea una angioplastia en pacientes con alta carga trombótica (131).

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

19. Eplerenona

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

RECOMENDACIÓN

Se recomienda la administración de eplerenona en pacientes con síndrome coronario agudo con ST con fracción de eyección menor al 40% y al menos una de las siguientes condiciones: síntomas de falla cardíaca o diabetes mellitus.

Recomendación fuerte a favor.

Calidad de la evidencia alta.

↑↑
⊕⊕⊕⊕

Solo tres estudios han evaluado los bloqueadores de aldosterona después de un infarto del miocardio y únicamente incluyeron pacientes con disfunción del ventrículo izquierdo (132-134). Los resultados sustentan la utilización de eplerenona en el escenario clínico de los pacientes que han sufrido un síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST con disfunción ventricular y síntomas de falla cardíaca o diabetes. Se debe vigilar el potasio de forma estrecha y evitar su uso en pacientes con creatinina mayor a 2,5 mg/dL en los hombres o 2 mg/dL en las mujeres o si el potasio sérico es mayor a 5,5. La literatura discute si existe un efecto de "clase" de los anti-aldosterónicos, y en este sentido, hay evidencia indirecta de los estudios en falla cardíaca, en los cuales se han visto resultados similares al evaluar la eplerenona y la espironolactona (135, 136).

20. Estatinas desde la sala de urgencias

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

RECOMENDACIÓN

Se recomienda administrar estatinas después de un síndrome coronario agudo en el servicio de urgencias.

Recomendación fuerte a favor.

Calidad de la evidencia moderada.



Se han publicado tres meta-análisis sobre el inicio temprano de estatinas después de un síndrome coronario agudo (137-139). Respecto al riesgo de daño con el tratamiento, entre todos los ensayos incluidos en el último meta-análisis (139), sólo se reportaron tres casos de rabdomiólisis (0,04%) en pacientes tratados con estatinas, los cuales se reportaron en el mismo estudio (140) (4.497 participantes, RR 6,90; IC 95% 0,36 a 133,47). Nueve casos de miopatía (CK >10 veces el límite superior normal) en los grupos de estatinas, frente a uno, en los grupos control (0,13% vs. 0,015%), con un RR para miopatía significativamente mayor con estatinas (RR 4,69, IC 95% 1,01 a 21,67). Todos los casos se presentaron después del primer mes de tratamiento y siete de los nueve pacientes fueron tratados con dosis altas de simvastatina (80 mg/día); ninguno falleció. El riesgo para elevación de transaminasas hepáticas

(ALT > 3 veces el límite normal superior) fue significativamente mayor en los grupos de estatinas que en los grupos control (RR 2,49, IC 95%: 1,16 a 5,32) (140).

21. Calcio-antagonistas

¿En pacientes con síndrome coronario agudo administrar calcio-antagonistas en la sala de urgencias comparado con no hacerlo, reduce la incidencia de re-infarto no fatal y muerte a 30 días?

RECOMENDACIÓN

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

Recomendación débil a favor.

Calidad de la evidencia baja.

↑?

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

Recomendación débil a favor.

Calidad de la evidencia baja.

⊕⊕○○

La mayoría de la evidencia sobre el beneficio de los calcio-antagonistas en el síndrome coronario agudo se ha obtenido de estudios hechos con verapamilo y diltiazem en los años 80, donde se muestra que pueden mejorar o prevenir signos y síntomas de isquemia en pacientes con síndrome coronario agudo de manera similar a como lo hacen los beta-bloqueadores (141, 142). El efecto de estos medicamentos sobre otros desenlaces, sólo se ha investigado en estudios pequeños y la mayoría de los datos del uso de dihidropiridinas se deriva de estudios con nifedipino. Calcio-antagonistas más recientes, como amlodipino y felodipino, son bien tolerados en presencia de disfunción ventricular izquierda leve, pero su uso no ha sido estudiado en síndrome coronario agudo.

Un meta-análisis (143) con calcio-antagonistas dihidropiridínicos y no dihidropiridínicos que incluyó estudios abiertos y ensayos clínicos con un amplio rango de periodos de seguimiento, no demostró beneficio en la mortalidad ni en el riesgo de re-infarto. Otro meta-análisis (144) que únicamente incluyó estudios con verapamilo, mostró una disminución en el riesgo de re-infarto no fatal sin efecto en la mortalidad. Estudios con verapamilo (145,146) administrado a pacientes con infarto

del miocardio y falla cardíaca que recibían inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina encontraron mejoría en la fracción de expulsión y disminución de los eventos cardiovasculares.

Terapia de revascularización en síndrome coronario agudo sin elevación del ST

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

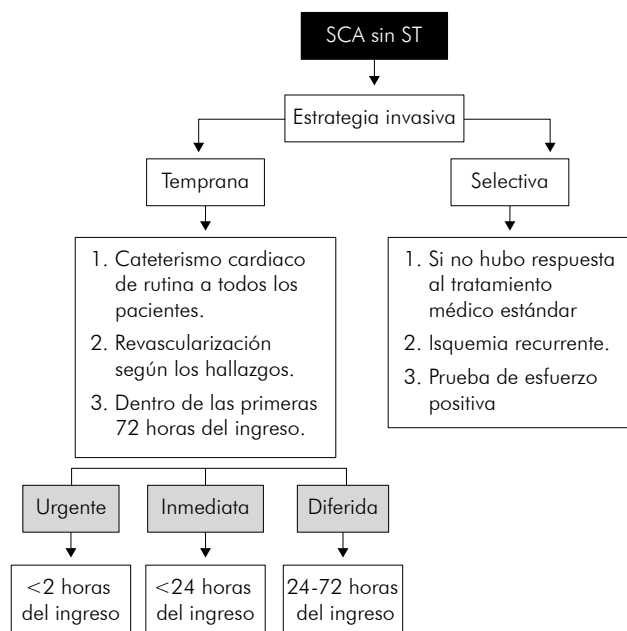


Figura 6. Tipos de terapia de revascularización en síndrome coronario agudo sin ST.

Dadas las múltiples definiciones y alternativas, las diversas estrategias pueden dar lugar a confusión. Por lo tanto, no está claro el momento ideal para realizar

la intervención percutánea temprana, después de la estabilización inicial del paciente. Desde el punto de vista biológico es plausible pensar utilizarla de forma precoz para disminuir la tasa de eventos isquémicos que se presentan a pesar de la terapia médica óptima. En contraposición, la teoría de hacer la estrategia invasiva diferida, podría tener la ventaja de disminuir la carga de trombo y controlar los mecanismos fisiopatogénicos generadores de la inestabilidad de la placa y así reducir las complicaciones durante la intervención, con el objetivo de realizar el procedimiento en forma segura.

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

22. Estrategia invasiva temprana comparada con estrategia invasiva selectiva

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

RECOMENDACIÓN

Se recomienda iniciar la estrategia invasiva temprana (<72 horas del ingreso) en lugar de la selectiva, en pacientes con síndrome coronario agudo sin ST de riesgo intermedio y alto.

Recomendación fuerte a favor.

Calidad de la evidencia moderada.



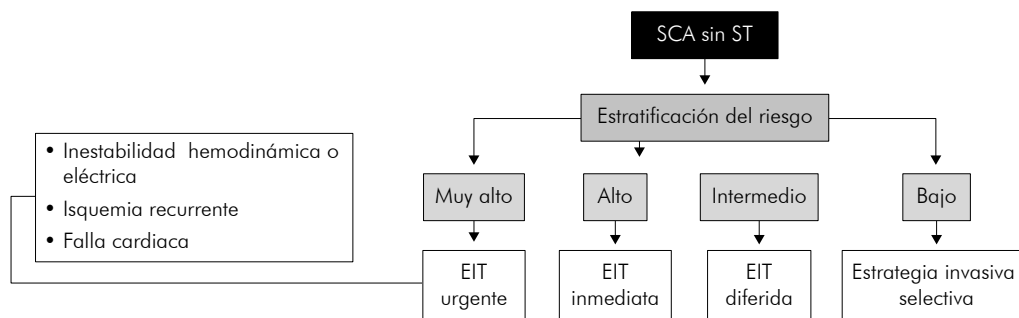


Figura 7. Elección de terapia de revascularización en síndrome coronario agudo sin ST. EIT: estrategia invasiva temprana.

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

A uno y cinco años, se encontró mayor beneficio con la estrategia invasiva temprana en pacientes de riesgo intermedio y alto. El meta-análisis con la colaboración Cochrane (147) incluye análisis de los estudios FRISC II y TACTICS-TIMI-18 para eventos cerebro-vasculares, sin encontrar diferencias estadísticamente significativas entre ambas intervenciones.

23. Estrategia invasiva temprana en riesgo intermedio y alto

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

RECOMENDACIÓN

Se recomienda iniciar la estrategia invasiva temprana (<72 horas del ingreso) en lugar del tratamiento médico estándar, en pacientes con síndrome coronario agudo sin ST de riesgo intermedio y alto.

Recomendación fuerte a favor.
Calidad de la evidencia baja.



El TACTICS-TIMI 18 (148) incluyó 2.220 sujetos con síndrome coronario agudo sin ST y angina inestable y evaluó la intervención coronaria percutánea temprana

versus el manejo médico. En el análisis de subgrupos se evidenció menor incidencia de eventos (19,5% vs. 30,2%) para el desenlace compuesto de muerte, infarto no fatal, y re-hospitalización por síndrome coronario agudo a los seis meses, estadísticamente significativo a favor de la estrategia invasiva temprana en sujetos de riesgo alto de acuerdo con la escala TIMI, puntaje 5-7. No se hallaron otros estudios que utilizaran estas escalas y evaluaran eventos cerebrovasculares o sangrado.

24. Intervención coronaria percutánea temprana con marcadores de riesgo alto versus tratamiento médico estándar

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

RECOMENDACIÓN

Se recomienda utilizar la estrategia invasiva temprana (<72 horas) en pacientes con síndrome coronario agudo sin ST con riesgo alto según la clasificación AHCPR (Agency for Health Care Policy and Research) (mayores de 75 años, presencia de soplo de insuficiencia mitral, fracción de eyección menor del 40%, edema pulmonar, angina prolongada >20 minutos en reposo, cambios dinámicos del segmento ST > 0,05 mV, o bloqueo de rama presumiblemente nuevo).

Recomendación fuerte a favor.
Calidad de la evidencia baja.



Se recomienda utilizar la estrategia invasiva temprana (antes de 72 horas), en pacientes con síndrome coronario agudo sin ST, con biomarcadores positivos (troponinas-CPK MB elevadas).

Recomendación fuerte a favor.
Calidad de la evidencia moderada.



Se sugiere utilizar la estrategia invasiva temprana en pacientes con síndrome coronario agudo sin ST con péptido natriurético cerebral y proteína C reactiva ultrasensible elevados.

Recomendación débil a favor.
Calidad de la evidencia baja.



Se encontró solo un estudio que utilizara la escala de la AHCPR y que comparara ambas intervenciones. Ferreirós y colaboradores (149) realizaron un estudio observacional prospectivo con 492 sujetos con síndrome coronario sin ST, y concluyeron que en un año, la tasa de muerte o infarto fue menor en sujetos clasificados en riesgo alto de acuerdo con la escala de la AHCPR, a quienes se les realizó angioplastia, comparados con quienes se trataron de forma conservadora.

Para las troponinas, el meta-análisis de O'Donoghue y colaboradores (150) reunió ocho ensayos clínicos con asignación aleatoria. Encontraron disminución del riesgo del desenlace compuesto de muerte, infarto o re-hospitalización por síndrome coronario agudo con la estrategia invasiva temprana para todos los sujetos, con mayor beneficio derivado de los pacientes con enzimas elevadas, CPK MB o troponinas, mientras no hubo diferencia en pacientes con biomarcadores negativos.

Jiang y colaboradores (151) realizaron un estudio con 949 sujetos revascularizados después de síndrome coronario agudo con ST y angina inestable, quienes fueron seguidos durante seis meses después del alta. En el grupo de PNC-B mayor de 80 pg/mL, aquellos a quienes se les realizó intervención coronaria percutánea (antes de 6 horas) comparada con quienes la recibieron después de 6 horas, presentaron menores tasas de mortalidad y falla cardíaca.

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

25. Estrategia invasiva temprana inmediata comparada con la diferida

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

RECOMENDACIÓN

Se sugiere utilizar la estrategia invasiva temprana inmediata (<24 horas), en pacientes con síndrome coronario agudo sin ST, especialmente en aquellos de riesgo alto por puntaje GRACE (> 140) o TIMI (>4).

Recomendación débil a favor.
Calidad de la evidencia baja.



El tiempo óptimo de revascularización coronaria en pacientes con síndrome coronario agudo sin ST, inmediatamente después del ingreso o después del tratamiento médico, se evaluó en cinco ensayos clínicos: ABOARD, TIMACS, OPTIMA, ISAR-COOL y ELISA (152-156). En el 2011 se llevaron a cabo tres meta-análisis, incluida la mayoría de estos estudios (157-159). La intervención inmediata se definió en la mayoría de éstos como revascularización coronaria al ingreso (intervención coronaria percutánea o cirugía de puentes coronarios basada en las características angiográficas y en el juicio clínico). La intervención diferida se realizó después de la terapia médica estándar. De otra parte, existe gran heterogeneidad en los estudios primarios. En ninguno de los estudios se estableció un tiempo exacto de corte para realizar la intervención. La media de tiempo (en horas) para la intervención coronaria percutánea en cada estudio y de acuerdo con el grupo de intervención temprana/diferida, fue la siguiente, respectivamente: ABOARD: 1,9/21,6; TIMACS: 16/52; OPTIMA: 0,5/25; ISAR-COOL: 2,4/86; ELISA: 6/50. El rango de tiempo de revascularización fue de 0,5 a 16 horas en la intervención inmediata vs. 21,6 a 86 horas en la intervención diferida, si se define como 0 el momento de la asignación aleatoria. El seguimiento fue de 30 días a 6 meses.

La revisión sistemática y meta-análisis de Zhang y colaboradores (158) no encontró diferencias en las incidencias de muerte, re-infarto o revascularización a 30 días ni a los 6 meses, con tendencia a menos sangrados mayores (RR=0,77 IC95% 0,57-1,03) y disminución del riesgo de isquemia refractaria en el grupo de intervención temprana (RR=0,47 IC 95% 0,32-0,68).

Con base en los datos del estudio TIMACS (160) los pacientes clasificados de alto riesgo de muerte o riesgo combinado de muerte o infarto del miocardio a los 6 meses según el puntaje GRACE (> 140), se beneficiaron de la utilización de la estrategia inmediata. El desenlace primario (desenlace compuesto de muerte, infarto y evento cerebrovascular) se presentó en el 13,9% en el grupo de intervención temprana en contraposición al 21% en el grupo de intervención diferida, con reducción del 35% del riesgo (HR 0,65 IC 95% 0,48-0,89) y el desenlace secundario muerte, infarto o isquemia refractaria con un HR 0,62 (IC 95% 0,45-0,83).

Sorajja y colaboradores (161) realizaron el análisis post-hoc del estudio ACUITY (162) y sugirieron que una demora en la intervención coronaria percutánea 24 horas después de la presentación clínica al compararla con revascularización antes de las 24 horas, se asocia con aumento estadísticamente significativo en las tasas de muerte y muerte/infarto a 30 días, principalmente en los pacientes de riesgo intermedio (puntuación TIMI 3-4) y riesgo alto (puntuación TIMI 5-7).

26. Estrategia invasiva urgente versus tratamiento médico estándar

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

RECOMENDACIÓN

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

Recomendación fuerte a favor.
Calidad de la evidencia baja.



El momento óptimo de la angiografía y la revascularización en síndrome coronario agudo sin ST se ha estudiado extensamente. Sin embargo, los pacientes de riesgo muy alto, es decir, aquellos con angina refractaria, falla cardíaca, arritmias ventriculares o inestabilidad hemodinámica, por lo general no se incluyen en los ensayos clínicos con asignación aleatoria, a fin de obtener mayor probabilidad de salvar vidas con el tratamiento. La guía europea sugiere que en las primeras dos horas

debe realizarse cateterismo urgente a estos pacientes, independientemente de los hallazgos electrocardiográficos o enzimáticos. Estudios que avalan esta evidencia (163-165) se basan en población con síndrome coronario agudo con ST, reduciéndose la calidad de la evidencia por estimación indirecta.

27. Intervención coronaria con prueba de estrés positiva previa al alta

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

RECOMENDACIÓN

Se recomienda realizar intervención coronaria en pacientes con síndrome coronario agudo sin ST que recibieron tratamiento médico inicial (sin estrategia invasiva) y presentaron una prueba de estrés positiva, previa al alta.

Recomendación fuerte a favor.

Calidad de la evidencia muy baja.



En los pacientes con síndrome coronario agudo sin ST y angina inestable, el propósito de las pruebas no invasivas, es detectar isquemia y al mismo tiempo predecir el riesgo de resultados adversos, re-direccionando los candidatos que requieren angiografía coronaria y revascularización cuando sea posible. Algunos estudios observacionales confirman el uso de la prueba de estrés no invasiva antes del alta como examen pronóstico (166-169); sin embargo, no existen ensayos clínicos con asignación aleatoria ni datos uniformes de estudios de observación que evidencien superioridad para el uso rutinario de la angiografía coronaria y la revascularización cuando la prueba resulta positiva. En consecuencia, la decisión respecto a la estrategia a seguir se basa en los recursos disponibles, el riesgo y las preferencias del paciente (170).

28. Estatinas previo a estrategia invasiva temprana

¿En pacientes con síndrome coronario agudo sin ST con indicación de estrategia invasiva temprana, la administración de dosis altas de estatinas previo al procedimiento, reduce la incidencia de muerte, infarto o revascularización del vaso culpable a 30 días?

RECOMENDACIÓN

Se recomienda administrar una dosis de carga alta de atorvastatina, simvastatina o rosuvastatina antes de la intervención coronaria percutánea a pacientes con síndrome coronario agudo sin ST que no tengan contraindicaciones para su uso.

Recomendación fuerte a favor.
Calidad de la evidencia baja.



Los estudios más cercanos al escenario planteado por la pregunta son el ARMYDA-ACS (171) y el de Yun y colaboradores (172). En el ARMYDA-ACS se asignaron 171 pacientes con síndrome coronario agudo sin ST a recibir atorvastatina 80 mg 12 horas antes de la intervención coronaria percutánea o placebo; el desenlace compuesto de eventos cardiovasculares mayores ocurrió en 5% de pacientes con el tratamiento activo frente a 17% en el grupo de placebo, y la menor tasa de eventos cardiovasculares se explicó principalmente por la disminución de los infartos pos-procedimiento (5% vs. 15% respectivamente). En el estudio de Yun y colaboradores (172) se asignaron 330 pacientes con angina inestable y 115 pacientes con síndrome coronario agudo sin ST a recibir o no, 40 mg de rosuvastatina antes de la intervención coronaria percutánea. Se observó disminución en los eventos cardiovasculares mayores a 30 días en el grupo que recibió rosuvastatina (15,9% vs. 6,7%, $p=0,002$) y esta diferencia fue producto de una mayor incidencia de infartos peri-procedimientos en el grupo control. En cuanto a los posibles efectos adversos de las dosis altas de estatinas, en el ARMYDA-RECAPTURE (173) no se presentaron, y en el estudio de Yun (172) sólo un paciente en el grupo de rosuvastatina tuvo mialgias sin elevación de las enzimas musculares. Los otros dos ensayos revisados no hacen ninguna mención al respecto (174, 171).

Terapia de revascularización en síndrome coronario agudo con elevación del ST

El grado de necrosis miocárdica luego de la oclusión de la arteria coronaria en el escenario de un infarto agudo del miocardio con elevación del segmento ST, está en relación directa con el tiempo, por lo que se considera que "tiempo es músculo"; es decir, a mayor tiempo entre el inicio de los síntomas y la apertura del vaso culpable, mayor daño del tejido miocárdico. Luego de 12 horas de evolución, la mayor parte del músculo irrigado por la arteria comprometida está necrótico, de

ahí que los mayores beneficios se obtengan antes de este período, con menor dependencia de la revascularización percutánea, en este sentido.

Independiente de la terapia de reperfusión utilizada, el concepto importante es minimizar el tiempo de isquemia total. Se han evaluado básicamente dos estrategias de reperfusión: la mecánica primaria o intervención coronaria percutánea primaria y la farmacológica o fibrinólisis. Es claro que los mejores resultados se obtienen con la intervención coronaria percutánea primaria, por lo que es el tratamiento de elección; sin embargo, es importante enfatizar que debe realizarse en el tiempo adecuado (figura 8).

Las instituciones que ofrecen esta alternativa de tratamiento deben organizar su estructura para que un paciente con indicación del procedimiento sea llevado a la sala de hemodinamia en los primeros 90 minutos del primer contacto médico, lo que se conoce como tiempo puerta-balón. En caso de no disponer de la posibilidad de esta intervención, debe realizarse la fibrinólisis en los primeros 30 minutos del primer contacto médico, lo que se denomina tiempo puerta-aguja. En este contexto, se debe tener en cuenta que, por definición, el primer contacto médico pudo haber sido en casa del paciente, si éste fue transportado en ambulancia, y adicionalmente el tiempo de espera para la atención, la toma del electrocardiograma, la definición del diagnóstico, la realización de la remisión efectiva (autorización por sistema de seguridad social y disponibilidad de camas) a una institución con posibilidad de realizar intervención coronaria percutánea primaria impactan el tiempo total (figura 8).

El sistema de salud debe proveer los mecanismos necesarios para que un paciente con síndrome coronario agudo con ST tenga un rápido acceso a intervención coronaria percutánea primaria (ICCP), o en su defecto a fibrinólisis pre-hospitalaria o intrahospitalaria, si la demora en la disponibilidad de la sala de hemodinamia es mayor a 90 minutos, es decir, la diferencia entre el tiempo teórico de inicio de la fibrinólisis y la realización de la angioplastia. Por ello, es posible que en muchas de las instituciones de salud que atienden pacientes con síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST, la fibrinólisis sea la terapia de elección.

Teniendo en cuenta lo anterior, la intervención coronaria percutánea se puede realizar en los siguientes escenarios:

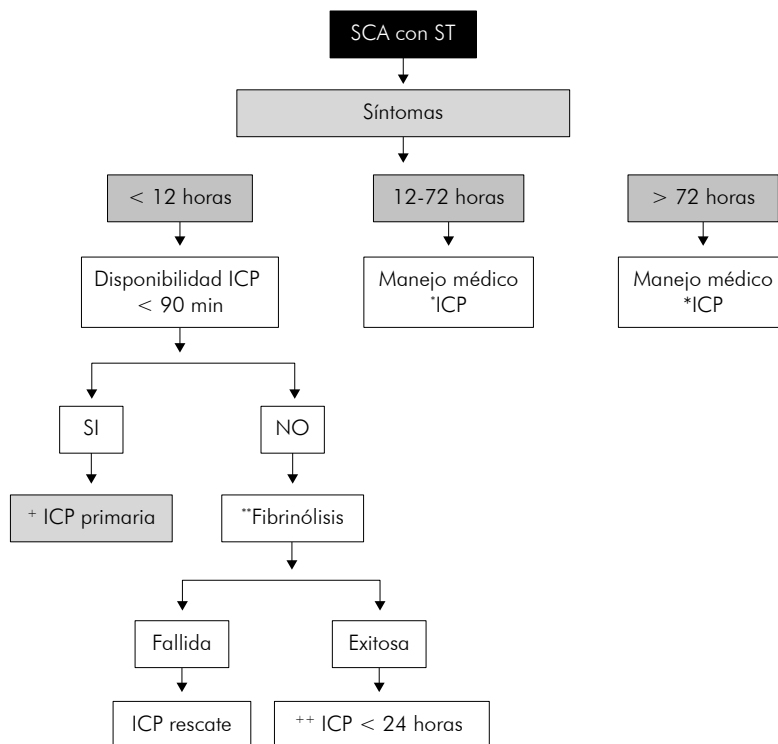


Figura 8. Tipos de terapia de revascularización en síndrome coronario agudo con ST.

* ICP: útil en situaciones especiales. + Tratamiento de elección. Tiempo puerta-balón < 90 minutos. ** Tiempo puerta-aguja < 30 minutos

** Si está disponible

- Intervención coronaria percutánea primaria: intervención realizada en las primeras 12 horas de inicio de los síntomas como estrategia de reperfusión del vaso culpable, sin haber recibido terapia fibrinolítica previa.
- Intervención coronaria percutánea de rescate: después de trombólisis fallida. Trombólisis fallida: hallazgos electrocardiográficos a los 90 minutos después de finalizada la terapia trombolítica con menos del 50% de resolución de la elevación del segmento ST.
- Intervención coronaria percutánea después de trombólisis exitosa: intervención rutinaria a todo paciente después de trombólisis exitosa (primeras 24 horas).
- Intervención coronaria percutánea facilitada: intervención inmediata después de la administración de alguno de los siguientes fármacos: dosis altas de heparina, inhibidores de la glicoproteína IIb/IIIa, trombolíticos (dosis reducida), o la combinación de inhibidores de glicoproteína plaquetaria IIb/IIIa, más una dosis reducida de trombolítico.
- Terapia fármaco-invasiva: intervención coronaria percutánea realizada en las primeras horas (primeras

6-12 horas) luego de recibir fibrinólisis a dosis completa, como estrategia combinada establecida desde el inicio de la reperfusión.

29. Intervención coronaria percutánea primaria versus fibrinólisis

¿En pacientes con síndrome coronario agudo con ST con menos de 12 horas de evolución, la reperfusión primaria mecánica con angioplastia y stent, en comparación con la administración de fibrinólisis, reduce la incidencia de muerte, re-infarto no fatal, evento cerebro-vascular y falla cardíaca?

RECOMENDACIÓN

Se recomienda la intervención coronaria percutánea primaria con angioplastia y stent en los pacientes con síndrome coronario agudo con ST con menos de 12 horas de evolución. Para la implementación de esta recomendación se requiere que el paciente sea llevado a la sala de hemodinamia en los primeros 90 minutos del primer contacto médico.

Recomendación fuerte a favor.
Calidad de la evidencia alta.



La intervención coronaria percutánea primaria es la estrategia de reperfusión de elección en pacientes con síndrome coronario agudo con ST en ventana (<12 horas); sin embargo en casos seleccionados en los que ésta deba diferirse por más de 90 minutos, la fibrinólisis puede ser una aproximación terapéutica adecuada.

Es importante resaltar que el efecto de la terapia de reperfusión está en directa relación con el tiempo de su utilización, desde el inicio de los síntomas, tanto para la fibrinólisis (tiempo puerta-aguja) como para la intervención coronaria percutánea primaria (tiempo puerta-balón). En la comparación de las dos estrategias este hecho cobra relevancia para definir la estrategia adecuada en el momento apropiado. El estudio de Nallamothu y Bates (175) demuestra que el beneficio en mortalidad obtenido con la intervención coronaria percutánea primaria, puede perderse si el tiempo puerta-balón es mayor de 60 minutos en comparación con el tiempo puerta-aguja. En el estudio de Asseburg y colaboradores (176) se confirma este resultado, perdiéndose casi por completo el beneficio a los 90 minutos. Hubo, además, mayor riesgo de evento cerebro-vascular (ECV) total y hemorrágico con la trombólisis.

30. Terapia de reperfusión fibrinolítica en las primeras 12 horas

¿En pacientes con síndrome coronario agudo con ST, la administración de terapia de reperfusión fibrinolítica en las primeras 12 horas del inicio de los síntomas comparado con administrarla pasadas las primeras 12 horas, reduce la incidencia de re-infarto no fatal, muerte, evento cerebro-vascular, disfunción ventricular y sangrado a 30 días?

RECOMENDACIÓN

Se recomienda la administración de terapia fibrinolítica en pacientes con síndrome coronario agudo con ST durante las primeras 12 horas del inicio de los síntomas, idealmente en los primeros 30 minutos del primer contacto médico.

Recomendación fuerte a favor.
Calidad de la evidencia alta.



Se identificó una revisión sistemática (177) que tuvo como objetivo evaluar los escenarios en los cuales la terapia fibrinolítica era de utilidad en pacientes con síndrome coronario agudo. Este meta-análisis incluyó nueve ensayos clínicos aleatorizados GISSI-1, LATE,

ISAM, AIMS, ISIS-2, ASSET, USIM, ISIS-3 y EMERAS (178-186). Seis estudios utilizaron placebo y los demás fueron abiertos. Se encontró disminución entre los pacientes que recibieron tratamiento más temprano después del inicio de los síntomas, que se mantuvo hasta la comparación del grupo de 7 a 12 horas después; los resultados de los pacientes con más de 12 horas no mostraron diferencias estadísticamente significativas.

31. No fibrino-específicos versus fibrino-específicos

¿En pacientes con síndrome coronario agudo con ST e indicación para reperfusión farmacológica, el uso de medicamentos no fibrino-específicos (estreptoquinasa) comparado con el uso de fibrino-específicos (tenecteplase, alteplase y reteplase) mejora la eficacia y seguridad de la reperfusión farmacológica?

RECOMENDACIÓN

Se recomienda el uso de medicamentos fibrino-específicos en pacientes con síndrome coronario agudo con ST con indicación de fibrinólisis.

Recomendación fuerte a favor.

Calidad de la evidencia moderada.



Dos estudios (187, 188) reportaron diferencias a favor del alteplase comparado con estreptoquinasa. El estudio GUSTO (188), que incluyó 41.021 pacientes con síndrome coronario agudo con ST en las primeras 6 horas de evolución, encontró una disminución significativa en la mortalidad. Respecto al desenlace de seguridad no se halló un incremento en el número de accidentes cerebrovasculares: 2 por cada 1.000 pacientes tratados en el grupo que recibió alteplase y 4 por cada 1.000 pacientes tratados en el grupo que recibió la combinación de los dos trombolíticos; así mismo, los sangrados no intracraneales fueron menores en el grupo que recibió alteplase al igual que las reacciones alérgicas y la incidencia de arritmias y disfunción ventricular.

32. Intervención coronaria percutánea después de fibrinólisis exitosa

¿En pacientes con síndrome coronario agudo con ST a quienes se les realizó fibrinólisis exitosa, la realización rutinaria de intervención coronaria percutánea con angioplastia y stent, en comparación con la guiada por inducción de isquemia, reduce la incidencia de muerte, re-infarto no fatal, isquemia recurrente y sangrado?

RECOMENDACIÓN

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

Recomendación fuerte a favor.

Calidad de la evidencia muy baja.



Se analizaron dos recientes meta-análisis (189-190) que incluyen la mayoría de los ensayos clínicos controlados con asignación aleatoria en este tema. La intervención coronaria percutánea de rutina después de una trombólisis exitosa, se asocia con un leve beneficio en comparación con la intervención coronaria percutánea guiada por isquemia, principalmente para evitar el riesgo de re-infarto, con alto potencial de sesgos en estos resultados. No hay reporte de más riesgo de sangrado mayor o menor.

33. Intervención coronaria percutánea de rescate

¿En pacientes con síndrome coronario agudo con ST con fibrinólisis fallida, la realización de intervención coronaria percutánea de rescate comparada con la continuación de tratamiento médico o nueva dosis de fibrinólisis, reduce la incidencia de muerte, re-infarto no fatal, evento cerebro-vascular y falla cardíaca?

RECOMENDACIÓN

Se recomienda utilizar intervención coronaria percutánea de rescate en lugar de trombólisis repetida o continuación del tratamiento médico, en los pacientes con síndrome coronario agudo con ST después de fibrinólisis fallida.

Recomendación fuerte a favor.

Calidad de la evidencia moderada.



La mayoría de los estudios definieron fibrinólisis fallida como hallazgos electrocardiográficos a los 90 minutos después del comienzo de la terapia trombolítica, con menos del 50% de resolución del segmento ST, con o sin dolor precordial. Cinco ensayos clínicos han evaluado la intervención coronaria percutánea de rescate contra la terapia conservadora y dos más han evaluado la trombólisis repetida versus el tratamiento conservador. Sólo el ensayo clínico REACT (191) evaluó las tres intervenciones en grupos paralelos. Dos recientes meta-análisis (192, 193) incluyen los estudios mencionados. La intervención coronaria percutánea de rescate se asocia

con un mayor beneficio comparado con la trombólisis repetida y con el manejo conservador, principalmente para evitar el riesgo de re-infarto y falla cardíaca en pacientes con trombólisis fallida. Sin embargo, se debe tener en cuenta que algunos estudios reportan un riesgo más alto de sangrado menor y riesgo mayor de eventos cerebro-vasculares.

34. Intervención coronaria percutánea facilitada

¿En pacientes con síndrome coronario agudo con ST, la intervención coronaria percutánea facilitada comparada con la intervención coronaria percutánea primaria reduce la incidencia de muerte, re-infarto no fatal, evento cerebro-vascular y falla cardíaca?

RECOMENDACIÓN

No se recomienda realizar intervención coronaria percutánea facilitada en los pacientes con síndrome coronario agudo con ST que requieran intervención coronaria percutánea.

Recomendación fuerte en contra.

Calidad de la evidencia alta.



La intervención coronaria percutánea primaria ha demostrado ser superior a la terapia fibrinolítica para el tratamiento del síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST. Sin embargo, no es óptima cuando hay retrasos prolongados mientras se traslada al paciente a un sitio donde ésta pueda realizarse. Mientras se esperaba la intervención coronaria percutánea, se pensó que la administración de medicamentos trombolíticos en dosis variables, antes de la intervención percutánea (intervención coronaria percutánea facilitada), podría mejorar el pronóstico de estos pacientes, minimizando el tiempo de isquemia miocárdica y, por tanto, rescatar miocardio en riesgo. Sin embargo, el beneficio teórico no ha podido demostrarse en los diferentes ensayos clínicos. Se revisó el meta-análisis del 2006 (194) con 17 ensayos clínicos que evalúan la intervención coronaria percutánea facilitada versus la intervención coronaria percutánea primaria, así como también el estudio FINESSE (195) que fue publicado después del meta-análisis mencionado y que a diferencia de éste, incluye la intervención coronaria percutánea facilitada con abciximab. La intervención coronaria percutánea facilitada se asocia con mayor daño comparada con la intervención coronaria percutánea primaria, sin encontrarse beneficio con alguno de los fármacos propuestos.

35. Intervención coronaria percutánea con 12 a 72 horas de evolución

¿En pacientes con síndrome coronario agudo con ST con 12 a 72 horas de evolución, la realización de intervención coronaria percutánea con angioplastia y stent, en comparación con la continuación de tratamiento médico reduce la incidencia de muerte, re-infarto no fatal, evento cerebro-vascular y falla cardíaca?

RECOMENDACIÓN

Se sugiere no realizar la intervención coronaria percutánea de rutina para el vaso culpable en los pacientes con síndrome coronario agudo con ST con 12 a 72 horas de evolución.

Recomendación débil en contra.
Calidad de la evidencia baja.

**36. Intervención coronaria percutánea después de 72 horas de evolución**

¿En pacientes con síndrome coronario agudo con ST con más de 72 horas de evolución, la realización de intervención coronaria percutánea con angioplastia y stent, comparada con la continuación de manejo médico, reduce la incidencia de muerte, re-infarto no fatal, evento cerebro-vascular y falla cardíaca?

RECOMENDACIÓN

No se recomienda la intervención coronaria percutánea rutinaria para el vaso culpable, en los pacientes con síndrome coronario agudo con ST con más de 72 horas de evolución.

Recomendación fuerte en contra.
Calidad de la evidencia moderada.



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

En el síndrome coronario agudo con ST con 12 a 72 horas de evolución, el estudio BRAVE-2 (196), evaluó la estrategia invasiva inmediata (stent más abciximab) comparada con el manejo convencional para reducir el

tamaño del infarto en pacientes con síndrome coronario agudo con ST, 12 a 48 horas después de la aparición de los síntomas.

En el síndrome coronario agudo con ST con más de 72 horas de evolución, el Occluded Artery Trial - OAT (197) evaluó la intervención coronaria percutánea de rutina para la oclusión total de la arteria culpable, 3 a 28 días después del infarto agudo del miocardio para reducir la aparición de muerte, re-infarto o falla cardíaca.

Los beneficios no fueron mayores con la intervención coronaria percutánea tardía del vaso culpable, por lo que no se recomienda su utilización de rutina. Es posible que algunos pacientes de riesgo alto se puedan beneficiar de la intervención coronaria percutánea 12-72 horas después de los síntomas: pacientes en Killip 3 y 4, con fracción de eyección menor del 40%, con gran territorio de miocardio en riesgo y con viabilidad en el territorio afectado; ausencia de ondas Q en electrocardiograma, sin oclusión del vaso, con circulación colateral homo o hetero-coronaria y ausencia de discinesia o acinesia por ecocardiografía o ventriculografía.

37. Terapia fármaco-invasiva

¿En pacientes con síndrome coronario agudo con ST, en quienes no es posible hacer intervención coronaria percutánea primaria, la terapia fármaco-invasiva (angiografía e intervención coronaria percutánea rutinaria después de la fibrinólisis) comparada con el tratamiento estándar (angiografía e intervención coronaria percutánea a necesidad después de la fibrinólisis) reduce la incidencia de re-infarto no fatal, evento cerebro-vascular, muerte y sangrado a 30 días?

RECOMENDACIÓN

Se recomienda la terapia fármaco-invasiva sobre el tratamiento estándar en los pacientes con síndrome coronario agudo con ST sometidos a fibrinólisis con reteplase, tenecteplase o activador tisular del plasminógeno.

Recomendación fuerte a favor.
Calidad de la evidencia moderada.



Se revisaron sólo los estudios que compararon remisión inmediata después de fibrinólisis (estrategia farmacoinvasiva) contra remisión a necesidad. Se encontraron cuatro ensayos con estas características (198-201), en los que se observó una disminución significativa del desenlace compuesto evento cardiovascular mayor a favor de la estrategia fármaco-invasiva, pero no para los

desenlaces individuales. El meta-análisis de los cuatro estudios mostró que no hay cambios en la mortalidad a 30 días (OR=1,05 IC 95% 0,65–1,69), pero la estrategia fármaco-invasiva disminuyó el re-infarto (OR 0,56; IC 95% 0,34–0,94) y la re-isquemia (OR=0,21 IC 95% 0,10–0,43) sin aumentar el riesgo de enfermedad cerebrovascular (OR=0,58 IC 95% 0,24–1,36) ni sangrado mayor (OR=0,84 IC 95% 0,57–1,23) a 30 días.

38. Stent medicado comparado con stent convencional

¿En pacientes con síndrome coronario agudo, la implantación de un stent medicado comparado con stent convencional, reduce la tasa de re-infarto, necesidad de revascularización del vaso y muerte a un año?

RECOMENDACIÓN

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



Recomendación fuerte a favor.

Calidad de la evidencia moderada.

La revascularización percutánea es un método para mejorar la perfusión miocárdica de una zona irrigada por una arteria coronaria con estenosis severa, mediante la utilización de un stent. Existen, en general, dos tipos de stent: de metal o convencional (Bare-Metal Stents-BMS) y liberadores de fármacos o medicados (Drug-Eluting Stents-DES). Algunos de los DES más estudiados son liberadores de sirolimus, paclitaxel, everolimus y zotarolimus, entre otros. Estos stents revestidos con un fármaco inmunosupresor o citotóxico se han desarrollado con el objetivo de reducir el riesgo de re-estenosis. Sin embargo, no parecen ser más eficaces que los stents metálicos en la reducción de la mortalidad en general, la mortalidad cardíaca, el riesgo de infarto del miocardio o la trombosis del stent. Las diferencias entre los dos tipos de stent están dadas por las tasas de revascularización. Múltiples ensayos clínicos y meta-análisis han evaluado estas dos intervenciones (202-206) (tablas 5A y 5B, calidad de la evidencia GRADE).

La revisión de literatura de estudios económicos para stent medicados, no permite determinar si éstos serían costo-efectivos como estrategia universal para todos los pacientes sometidos a intervención coronaria percutánea

en Colombia. No puede hablarse de evidencia económica en el mismo sentido que evidencia clínica, pues las diferencias en los modelos de atención, contratación, precios y tecnologías implican que decisiones basadas en resultados de evaluaciones económicas realizadas en otros contextos puedan no ser aplicables en dicho medio (202). Sin embargo, esta revisión sugiere que los stent medicados serían altamente costo-efectivos para los pacientes con riesgo alto (la relación de costo-efectividad en este grupo de pacientes se encuentra muy por debajo de los umbrales de disposición a pagar), e incluso podrían ser una estrategia dominante para este sub-grupo (es decir, más efectivos y menos costosos que los stent convencionales).

39. Enfermedad de tres vasos o de tronco principal izquierdo

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

RECOMENDACIÓN

Se recomienda la cirugía de puentes en pacientes con síndrome coronario agudo y enfermedad de tres vasos o de tronco principal izquierdo, con puntaje SYNTAX alto, con o sin diabetes mellitus.



Recomendación fuerte a favor.

Calidad de la evidencia baja.

Se recomienda individualizar la estrategia de intervención en pacientes con síndrome coronario agudo con enfermedad de tres vasos o de tronco principal izquierdo con puntaje SYNTAX intermedio o bajo, basado en el criterio médico y la preferencia de los pacientes.



Recomendación fuerte a favor.

Calidad de la evidencia baja.

Aunque la cirugía de puentes coronarios ha sido el tratamiento de elección históricamente, al compararse inicialmente con el manejo médico, los avances en la intervención coronaria percutánea, incluidos los stent liberadores de fármacos, han hecho pensar que el tratamiento percutáneo puede ser igualmente efectivo para tratar la enfermedad arterial coronaria.

Múltiples ensayos clínicos y meta-análisis (207-219) han evaluado las ventajas de la intervención coronaria percutánea sobre la cirugía en enfermedad arterial. Las ventajas en cuanto a la supervivencia después del tratamiento con la intervención coronaria percutánea

Tabla 5A.
CALIDAD DE LA EVIDENCIA GRADE.
Stent metálico versus stent medicado

Bibliografía: Suh HS, Song HJ, Choi JE, et al. Drug-eluting stents versus bare-metal stents in acute myocardial infarction: A systematic review and meta-analysis. *Int J Technol Assess Health Care*. 2011; 27 (1):11-22.

Número de estudios	Medición de calidad						Número de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
	Diseño	Riesgo de sesgos	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Impresión	Otras consideraciones	DES	Convencional	Riesgo relativo (IC 95%)	Riesgo absoluto		
Mortalidad												
14	Ensayos aleatorizados	No serio	Seria ¹	No seria	No seria	Ninguna	183/4656 (3,9%)	138/2998 (4,6%)	RR 0,88 (0,7 - 1,1)	6 fewer per 1.000 (from 14 fewer to 5 mor)	⊕⊕⊕○	Crítica Moderada
							0%		-			
Infarto												
14	Ensayos aleatorizados	No serio ²	Seria ¹	No seria	No seria	Ninguna	161/4651 (3,5%)	129/2994 (4,3%)	RR 0,77 (0,61 - 0,97)	10 fewer per 1.000 (from 1 fewer to 17 fewer)	⊕⊕⊕○	Crítica Moderada
							0%		-			
Revascularización												
14	Ensayos aleatorizados	No serio ²	Seria ¹	No seria	No seria	Ninguna	254/4651 (5,5%)	356/2994 (11,9%)	RR 0,48 (0,41 - 0,56)	62 fewer per 1.000 (from 52 fewer to 70 fewer)	⊕⊕⊕○	Crítica Moderada
							0%		-			
Trombosis												
14	Ensayos aleatorizados	No serio	Seria ¹	No seria	No seria	Ninguna	150/4426 (3,4%)	100/2836 (3,5%)	RR 0,93 (0,72 - 1,2)	2 fewer per 1.000 (from 10 fewer to 7 more)	⊕⊕⊕○	Crítica Moderada
							0%		-			

¹ Diferentes tiempos de seguimiento en todos los RCT.

² La generación de la secuencia y la asignación del método de ocultación no estaban claramente definidas en los ECA.

Tabla 5B.
Stent metálico versus stent medicado en vasos pequeños

Bibliografía: Cortese B, Bertoletti A, De Matteis S, et al. Drug-eluting stents perform better than bare metal stents in small coronary vessels: A meta-analysis of randomised and observational clinical studies with mid-term follow up. *Int J Cardiol*. 2012; 15;161(2):73-82.

Número de estudios	Medición de calidad						Número de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
	Diseño	Riesgo de sesgos	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Impresión	Otras consideraciones	DES	Convencional	Riesgo relativo (IC 95%)	Riesgo absoluto		
Mortalidad (seguimiento medio a 6 meses)												
9 ¹	Ensayos aleatorizados ²	No serio	Seria ²	No seria	Seria ³	Ninguna	32/1189 (2,7%)	19/1193 (1,6%)	OR 1,27 (0,7 - 2,29)	4 more per 1000 (from 5 fewer to 20 more)	⊕⊕○○	Crítica Baja
							0%		-			

Continúa

Continuación tabla 5B.

Número de estudios	Medición de calidad						Número de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
	Diseño	Riesgo de sesgos	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Impresión	Otras consideraciones	DES	Convencional	Riesgo relativo (IC 95%)	Riesgo absoluto		
Infarto (seguimiento medio a doce meses)												
9	Ensayos aleatorizados ²	No serio	Seria ²	No seria	Seria ³	Ninguna	30/1002 (3%)	38/1112 (3,4%)	RR 0,88 (0,54 - 1,45)	4 fewer per 1000 (from 16 fewer to 15 more)	⊕⊕○○ Baja	Crítica
							0%			-		
Revascularización del vaso diana (seguimiento medio a seis meses)												
6	Ensayos aleatorizados ²	No serio	Seria ²	No seria	No seria	Ninguna	83/1057 (7,9%)	259/1166 (22,2%)	OR 0,28 (0,21 - 0,37) (from 127	148 fewer per 1000 (from 166 fewer)	⊕⊕⊕○ Moderada	Crítica
							0%			-		
Trombosis												
8	Ensayos aleatorizados ²	No serio	Seria ²	No seria	Seria ³	Ninguna	23/1088 (2,1%)	21/870 (2,4%)	OR 0,63 (0,34 - 1,17)	9 fewer per 1000 (from 16 fewer to 4 more)	⊕⊕○○ Baja	Crítica
							0%			-		
Eventos cerebrovasculares mayores												
10	Ensayos aleatorizados ²	No serio	Seria ²	No seria	No seria	Ninguna	149/1191 (12,5%)	316/1193 (26,5%)	OR 0,36 (0,29 - 0,45)	150 fewer per 1000 (from 125 fewer to 170 fewer)	⊕⊕⊕○ Moderada	Importante
							0%			-		

¹ Nueve estudios se incluyeron en este desenlace.

² Meta-análisis de doce estudios (5) (tres ensayos clínicos, cinco análisis de subgrupos de ensayos clínicos y cuatro estudios observacionales).

³ Intervalo de confianza con alta imprecisión.

sobre la cirugía en enfermedad de múltiples vasos y enfermedad coronaria severa, no han sido consecuentes en estos ensayos clínicos. La mayoría de estos estudios ha utilizado un desenlace compuesto ECCM (eventos cardíacos y cerebro-vasculares mayores) que incluye muerte por todas las causas, evento cerebrovascular, infarto y revascularización repetida; tienen un seguimiento limitado, por lo general no más de dos años, la estrategia de revascularización cambia de estudio a estudio y se incluye un pequeño número de pacientes. Estas razones pueden haber sesgado los resultados al comparar estas dos intervenciones en los desenlaces individuales clínicamente importantes.

El SYNTAX *trial* (208) asignó al azar 1.800 pacientes con enfermedad de tres vasos o del tronco principal izquierdo para cirugía de puentes coronarios (897 pacientes) o para intervención coronaria percutánea con

stent liberador de paclitaxel (903 pacientes). Este estudio fue diseñado para un análisis de no inferioridad (delta=6,6%) cuyo desenlace primario fue el compuesto de ECCM, que incluye muerte por todas las causas, evento cerebro-vascular, infarto y revascularización repetida a 12 meses. La intervención coronaria percutánea fue inferior a la cirugía en el desenlace compuesto ECCM (RR=1,44 IC95% 1,15–1,81; 17,8% vs. 12,4% respectivamente, con una diferencia de 8,3% en el IC 95% que sobrepasa el delta de no inferioridad). La tasa de revascularización a 12 meses fue significativamente mayor entre los pacientes con intervención coronaria percutánea que entre los del grupo de cirugía (RR=2,29 IC95% 1,67–3,14), a diferencia de la tasa de enfermedad cerebro-vascular, la cual fue significativamente mayor después de la cirugía de puentes, a pesar de que los dos grupos estaban bien balanceados respecto a la enfermedad de la arteria carótida y otros factores de riesgo para accidente

cerebrovascular (RR=0,25 IC95% 0,09–0,67). El estudio clasificó a los pacientes en tres grupos de acuerdo con un puntaje preestablecido, denominado puntaje SYNTAX. Las tasas de eventos adversos cardíacos y cerebrovasculares mayores fueron similares entre los dos grupos de tratamiento para los pacientes con las puntuaciones en el SYNTAX bajo (0-22) o intermedio (23-32). No obstante, en pacientes con puntaje SYNTAX alto (≥ 33) con enfermedad más compleja, el grupo de intervención coronaria percutánea presentó, de manera significativa, mayores tasas de eventos adversos en 12 meses que aquellos en el grupo de cirugía (208).

En la mayoría de los estudios la cirugía de puentes coronarios demostró menores tasas de revascularización para múltiples vasos, en compromiso del tronco principal izquierdo y con puntaje SYNTAX alto. Sin embargo, mostró mayores tasas de eventos cerebro-vasculares sin diferencias en mortalidad, infarto y calidad de vida a largo plazo. Portanto, es importante identificar los pacientes con mayor compromiso vascular, determinar el mejor tratamiento considerando la opinión del paciente, entre otros aspectos, y que en el escenario de los síndromes coronarios agudos la primera opción es la revascularización percutánea del vaso culpable (tabla 6, Calidad de la evidencia GRADE).

Tabla 6A.
CALIDAD DE LA EVIDENCIA GRADE.

Enfermedad de tres vasos o de tronco principal izquierdo. Stent versus cirugía en enfermedad coronaria de múltiples vasos.

Bibliografía: : Hlatky MA, Boothroyd DB, Bravata DM, Boersma E, Booth J, Brooks MM, et al. Coronary artery bypass surgery compared with percutaneous coronary interventions for multivessel disease: a collaborative analysis of individual patient data from ten randomised trials. *Lancet*. 2009; 373 (9670): 1190-7.

Número de estudios	Medición de calidad						Número de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
	Diseño	Riesgo de sesgos	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Impresión	Otras consideraciones	Cirugía de puentes coronarios	Intervención coronaria percutánea	Riesgo relativo (IC 95%)	Riesgo absoluto		
Muerte (seguimiento a cinco años)												
10	Ensayos aleatorizados	No serio	No seria	No seria	No seria	Ninguna	575/3889 (14,8%)	628/3923 (16%)	HR 0,91 (0,82 - 1,02)	13 fewer per 1000 (from 27 fewer to 3 more)	⊕⊕⊕⊕ Alta	Crítica
							0%			-		
Muerte o infarto (seguimiento a cinco años)												
10	Ensayos aleatorizados	No serio	No seria	Seria ¹	No seria	Ninguna	-	- ²	HR 0,97 (0,87 - 1,06)	-	⊕⊕⊕○ Moderada	Crítica
							0%			-		
Muerte o revascularización repetida												
10	Ensayos aleatorizados	No serio	No seria	Seria ¹	No seria	Ninguna	-	- ²	HR 0,41 (0,37 - 0,45)	-	⊕⊕⊕○ Moderada	Crítica
							0%			-		
Muerte/IAM/revascularización repetida												
10	Ensayos aleatorizados	No serio	No seria	Seria ¹	No seria	Ninguna	-	- ²	HR 0,52 (0,49 - 0,57)	-	⊕⊕⊕○ Moderada	Crítica
							0%			-		
Evento cerebro-vascular (seguimiento a noventa días)												
7	Ensayos aleatorizados	No serio	No seria	No seria	No seria	Ninguna	26/2268 (1,1%)	12/2269 (0,53%)	HR 2,17 (1,096 -4,28)	6 more per 1000 (from 1 more to 17 more)	⊕⊕⊕⊕ Alta	Crítica
							0%			-		

¹ Desenlace compuesto.

² Datos no publicados.

Tabla 6B.
Intervención coronaria percutánea vs. cirugía (SINTAX trial) Multivasos/Tronco principal

Bibliografía:

- Morice MC, Serruys PW, Kappetein AP, Feldman TE, Stahle E, Colombo A, et al. Outcomes in patients with de novo left main disease treated with either percutaneous coronary intervention using paclitaxel-eluting stents or coronary artery bypass graft treatment in the Synergy Between Percutaneous Coronary Intervention with TAXUS and Cardiac Surgery (SYNTAX) trial. *Circulation*. 2010; 121 (24): 2645-53.
- Cohen DJ, Van Hout B, Serruys PW, Mohr FW, Macaya C, den Heijer P, et al. Quality of life after PCI with drug-eluting stents or coronary-artery bypass surgery. *N Engl J Med*. 2011; 364 (11): 1016-26.

Número de estudios	Diseño	Medición de calidad					Número de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
		Riesgo de sesgos	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Impresión	Otras consideraciones	Intervención coronaria percutánea	Cirugía de puentes coronarios	Riesgo relativo (IC 95%)	Riesgo absoluto		
Muerte por cualquier causa (seguimiento medio a doce meses)												
1	Ensayos aleatorizados	Serio ¹	No seria	No seria	No seria	Ninguna	39/891 (4,4%)	30/849 (3,5%)	RR 1,24 (0,78 - 1,98)	8 more per 1000 (from 8 fewer to 35 more)	⊕⊕⊕○	Crítica Moderada
							0%		-			
Eventos cardíacos y cerebro-vasculares mayores (seguimiento medio a doce meses)												
1	Ensayos aleatorizados	Serio ¹	No seria	No seria	No seria	Ninguna	159/891 (17,84%)	105/849 (12,4%)	RR 1,44 (1,15 - 1,81)	54 more per 1000 (from 19 more to 100 more)	⊕⊕⊕○	Crítica Moderada
							0%		-			
Evento cerebro-vascular (seguimiento medio a doce meses)												
1	Ensayos aleatorizados	Serio ¹	No seria	No seria	No seria	Ninguna	5/891 (0,56%)	19/849 (2,2%)	RR 0,25 (0,09 - 0,67)	17 fewer per 1000 (from 7 fewer to 20 fewer)	⊕⊕⊕○	Crítica Moderada
							0%		-			
Infarto (seguimiento medio a doce meses)												
1	Ensayos aleatorizados	Serio ¹	No seria	No seria	No seria	Ninguna	43/891 (4,8%)	28/849 (3,3%)	RR 1,46 (0,92 - 2,33)	15 more per 1000 (from 3 fewer to 44 more)	⊕⊕⊕○	Crítica Moderada
							0%		-			
Revascularización (seguimiento medio a doce meses)												
1	Ensayos aleatorizados	Serio ¹	No seria	No seria	No seria	Ninguna	120/891 (13,5%)	50/849 (5,9%)	RR 2,29 (1,67 - 3,14)	76 more per 1000 (from 39 more to 126 more)	⊕⊕⊕○	Crítica Moderada
							0%		-			
Calidad de vida (seguimiento medio a doce meses; evaluado con: IQ-5D) Referencia 2.												
1	Estudios aleatorizados	Serio ¹	No seria	No seria	No seria	Ninguna	-	-	Diferencia de medias 0 (-0,02 - 0,01)	-	⊕⊕⊕○	Crítica Moderada
							0%		-			

¹ Un solo ensayo clínico.

Tabla 6C.
Stent versus cirugía en enfermedad del tronco principal izquierdo

Bibliografía: Capodanno D, Stone GW, Morice MC, Bass TA, Capodanno D, Stone GW, Morice MC, Bass TA, Tamburino C. Percutaneous coronary intervention versus coronary artery bypass graft surgery in left main coronary artery disease: a meta-analysis of randomized clinical data. *J Am Coll Cardiol.* 2011; 58 (14): 1426-32.

Número de estudios	Diseño	Medición de calidad					Número de pacientes		Efecto	Riesgo absoluto	Calidad	Importancia
		Riesgo de sesgos	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Impresión	Otras consideraciones	Intervención coronaria percutánea	Cirugía de puentes coronarios				
Eventos cardíacos y cerebro-vasculares mayores (seguimiento a una año; evaluado con: Para toda la población)												
4	Ensayos aleatorizados	No serio	No seria	Seria ¹	Seria ²	Ninguna	117/807 (14,5%)	93/790 (11,8%)	OR 1,27 (0,95 - 1,71)	3 more per 1000 (from 1 fewer to 7 more)	⊕⊕○○ Baja	Crítica
							0%			-		
Muerte, infarto del miocardio o ACV												
2	Ensayos aleatorizados	No serio	No seria	Seria ¹	Seria ²	Ninguna	35/655 (5,3%)	43/636 (6,8%)	OR 0,76 (0,48 - 1,22)	2 fewer per 1000 (from 3 fewer to 1 more)	⊕⊕○○ Baja	Crítica
							0%			-		
Muerte												
4	Ensayos aleatorizados	No serio	No seria	No seria	Seria ^{2,3}	Ninguna	24/807 (3%)	32/790 (4,1%)	OR 0,74 (0,427 - 1,284)	1 fewer per 1000 (from 2 fewer to 1 more)	⊕⊕⊕○ Moderada	Crítica
							0%			-		
Reinfarto												
4	Ensayos aleatorizados	No serio	No seria	No seria	Muy seria ³	Ninguna	23/807 (2,9%)	23/790 (2,9%)	OR 0,981 (0,541 - 1,781)	1 fewer per 1000 (from 13 fewer to 22 more)	⊕⊕○○ Baja	Crítica
							0%			-		
Evento cerebrovascular												
3	Ensayos aleatorizados	No serio	No seria	No seria	No seria	Ninguna	1/707 (0,14%)	12/689 (1,7%)	OR 0,15 (0,033 - 0,671)	15 fewer per 1000 (from 6 fewer to 17 fewer)	⊕⊕⊕⊕ Alta	Crítica
							0%			-		
Revascularización												
4	Ensayos aleatorizados	No serio	No seria	No seria	No seria	Ninguna	92/807 (11,4%)	43/790 (5,4%)	OR 2,246 (1,537 - 3,282)	6 more per 1000 (from 3 more to 10 more)	⊕⊕⊕⊕ Alta	Crítica
							0%			-		
Eventos cardíacos y cerebrovasculares adversos mayores (evaluado con: enfermedad de tres vasos + Tronco principal izquierdo)												
2	Ensayos aleatorizados	Serio ⁴	No seria	No seria	No seria	Reporte de sesgos ⁵	46/257 (17,9%)	25/240 (10,4%)	OR 1,8 (1,06 - 3,07)	69 more per 1000 (from 6 more to 159 more)	⊕⊕○○ Baja	Crítica
							0%			-		
Mortalidad en diabetes (evaluado con: ICP con stent convencionales o angioplastia con balón)												
10	Ensayos aleatorizados	No serio	Seria ⁶	No seria	No seria	Ninguna	179/618 (29%)	143/615 (23,3%)	HR 0,70 (0,56 - 0,87) ⁷	63 fewer per 1000 (from 27 fewer to 95 fewer)	⊕⊕⊕○ Moderada	Crítica
							0%			-		

¹ Desenlace compuesto. ² Imprecisión moderada. ³ Imprecisión mayor. ⁴ Desenlaces menos del 10%. ⁵ Análisis de subgrupos. ⁶ Datos de sólo dos estudios reportados (SYNTAX y PRECOMBAT), posible sesgo de publicación. ⁷ Intervención coronaria percutánea con angioplastia con balón o con stent convencional. ⁷ A favor de la cirugía.

Conclusión

Se presentaron 56 recomendaciones para pacientes con síndrome coronario agudo con y sin elevación del segmento ST para diagnóstico inicial, clasificación del riesgo, atención pre hospitalaria, de urgencias, hospitalaria, tratamiento farmacológico y terapia de revascularización. Se realizó una guía de novo que utilizó la metodología GRADE que es la de mayor aceptación en la comunidad científica del momento. Se contó con la participación de expertos clínicos, metodológicos, en salud pública, economistas, otros profesionales y pacientes. Se espera que los principales usuarios: pacientes, profesionales e instituciones se beneficien de la elaboración de esta guía y que su implementación impacte la morbilidad, la mortalidad y la calidad de vida de esta población.

Conflicto de intereses

Los puntos de vista de la entidad financiadora no influyeron en el contenido de la guía. Para la declaración de potenciales conflictos de interés y la decisión sobre si éstos inhiben de forma parcial o total a un miembro del grupo desarrollador de la guía o de los expertos para participar en aspectos específicos del proceso o incluso para imposibilitar cualquier tipo de participación, se utilizaron las recomendaciones y herramientas propuestas en la Guía Metodológica del Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia (209). La totalidad del proceso de registro y toma de decisiones, fue documentada por el líder y el grupo desarrollador de la guía de práctica clínica y formó parte de la documentación del proceso de desarrollo de la misma. En el inicio de la conformación de las preguntas clínicas (mayo de 2011), los formularios diligenciados fueron evaluados por todos los integrantes del grupo con el fin de decidir la participación plena o parcial de los investigadores en el desarrollo de la guía de práctica clínica. Un año después (junio de 2012), el formato de declaración de conflictos de interés fue actualizado y publicado en la página web de la Alianza CINETS a fin de divulgarlo. Los conflictos de interés reportados correspondían mayoritariamente a financiación por parte de farmacéuticas en congresos nacionales e internacionales y en la participación como miembros activos en asociaciones científicas. Luego de someterlos a evaluación se determinó que ninguno de los conflictos declarados constituía una restricción que impidiera el juicio profesional sobre un interés primario, o que pusieran en riesgo la seguridad de los pacientes o la validez de la investigación, ni que influyeran otros

intereses secundarios, ya fueran beneficio financiero, de prestigio o de promoción personal o profesional.

Bibliografía

1. Murray CJ, Lopez AD. Mortality by cause for eight regions of the world: Global Burden for Disease Study. *Lancet* 1997; 349: 1269-1276.
2. OPS, Ministerio de Protección Social de Colombia, Instituto Nacional de Salud. Indicadores básicos. Situación de Salud en Colombia. Disponible en: <http://www.minsalud.gov.co/salud/paginas/indicadoresbasicosp.aspx> Fecha de acceso: 29 sep 2013.
3. Cubillos LA, Casas JP, Morillo C, Bautista LE. Congestive heart failure in Latin America: the next epidemic *Am Heart J*. 2004; 147: 412-7.
4. Acosta R, Peñaloza RE, Rodríguez J. Carga de enfermedad en Colombia 2005: resultados alcanzados. Disponible en: http://www.cendex.org.co/GPES/informes/PresentacionCarga_Informe.pdf Fecha de acceso: 29 sep 2013.
5. Balshem H, Helfand M, Schunemann HJ, Oxman AD, Kunz R, Brozek J, et al. GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence. *J Clin Epidemiol*. 2011; 64 (4): 401-6.
6. Guyatt GH, Oxman AD, Vist G, Kunz R, Brozek J, Alonso-Coello P, et al. GRADE guidelines: 4. Rating the quality of evidence--study limitations (risk of bias). *J Clin Epidemiol*. 2011; 64 (4): 407-15.
7. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Woodcock J, Brozek J, Helfand M, et al. GRADE guidelines: 7. Rating the quality of evidence--inconsistency. *J Clin Epidemiol*. 2011; 64 (12): 1294-302.
8. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Woodcock J, Brozek J, Helfand M, et al. GRADE guidelines: 8. Rating the quality of evidence--indirectness. *J Clin Epidemiol*. 2011; 64 (12): 1303-10.
9. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Brozek J, Alonso-Coello P, Rind D, et al. GRADE guidelines 6. Rating the quality of evidence--imprecision. *J Clin Epidemiol*. 2011; 64 (12): 1283-93.
10. Guyatt GH, Oxman AD, Montori V, Vist G, Kunz R, Brozek J, et al. GRADE guidelines: 5. Rating the quality of evidence--publication bias. *J Clin Epidemiol*. 2011; 64 (12): 1277-82.
11. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Falck-Ytter Y, Vist GE, Liberati A, et al. Going from evidence to recommendations. *BMJ*. 2008; 336 (7652): 1049-51.
12. O'Connor RE, Bossaert L, Arntz H-R, Brooks SC, Diercks D, Feitosa-Filho G, et al. Part 9: Acute coronary syndromes: 2010 International Consensus on Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care Science With Treatment Recommendations. *Circulation*. 2010; 122 (16 Suppl 2): S422-65.
13. Elwood PC, Sweetnam PM. Aspirin and secondary mortality after myocardial infarction. *Lancet*. 1979; 2 (8156-8157): 1313-5.
14. Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. *Lancet*. 1988; 2 (8607): 349-60.
15. Verheugt FW, van der Laarse A, Funke-Küpper AJ, Sterkman LG, Galema TW, Roos JP. Effects of early intervention with low-dose aspirin (100 mg) on infarct size, reinfarction and mortality in anterior wall acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 1990; 66 (3): 267-70.
16. Freimark D, Matetzky S, Leor J, Boyko V, Barbash IM, Behar S, et al. Timing of aspirin administration as a determinant of survival of patients with acute myocardial infarction treated with thrombolysis. *Am J Cardiol*. 2002; 89 (4): 381-5.
17. Barbash IM, Freimark D, Gottlieb S, Hod H, Hasin Y, Battler A, et al. Outcome of myocardial infarction in patients treated with aspirin is enhanced by pre-hospital administration. *Cardiology*. 2002; 98 (3): 141-7.
18. O'Connor RE, Brady W, Brooks SC, Diercks D, Egan J, Ghaemmaghami C, et al. Part 10: acute coronary syndromes: 2010 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. *Circulation*. 2010; 122 (18 Suppl 3): S787-817.
19. Anderson JL, Adams CD, Antman EM, Bridges CR, Califf RM, Casey DE Jr, et al. 2011 ACCF/AHA Focused Update Incorporated Into the ACC/AHA 2007 Guidelines for the Management of Patients With Unstable Angina/Non-STElevation Myocardial Infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2011; 123 (18): e426-579.

20. Mehta SR, Yusuf S, Peters RJ, Bertrand ME, Lewis BS, Natarajan MK, et al. Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI-CURE study. *Lancet*. 2001; 358 (9281): 527–33.
21. Budaj A, Yusuf S, Mehta SR, Fox KAA, Tognoni G, Zhao F, et al. Benefit of clopidogrel in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation in various risk groups. *Circulation*. 2002; 106 (13): 1622–6.
22. Alexander D, Ou F-S, Roe MT, Pollack CV Jr, Ohman EM, Cannon CP, et al. Use of and in-hospital outcomes after early clopidogrel therapy in patients not undergoing an early invasive strategy for treatment of non-ST-segment elevation myocardial infarction: results from Can Rapid risk stratification of Unstable angina patients Suppress Adverse outcomes with Early implementation of the American College of Cardiology/American Heart Association guidelines (CRUSADE). *Am Heart J*. 2008; 156 (3): 606–12.
23. Charvat J, Kuruvilla T, al Amad H. Beneficial effect of intravenous nitroglycerin in patients with non-Q myocardial infarction. *Cardiologia*. 1990; 35 (1): 49–54.
24. Bussmann WD, Passek D, Seidel W, Kaltenbach M. Reduction of CK and CK-MB indexes of infarct size by intravenous nitroglycerin. *Circulation*. 1981; 63 (3): 615–22.
25. Jugdutt BI, Warnica JW. Intravenous nitroglycerin therapy to limit myocardial infarct size, expansion, and complications. Effect of timing, dosage, and infarct location. *Circulation*. 1988; 78 (4): 906–19.
26. Silfvast T, Saarnivaara L. Comparison of alfentanil and morphine in the prehospital treatment of patients with acute ischaemic-type chest pain. *Eur J Emerg Med*. 2001; 8 (4): 275–8.
27. Meine TJ, Roe MT, Chen AY, Patel MR, Washam JB, Ohman EM, et al. Association of intravenous morphine use and outcomes in acute coronary syndromes: results from the CRUSADE Quality Improvement Initiative. *Am Heart J*. 2005; 149 (6): 1043–9.
28. De Luca G, Navarese EP, Cassetti E, Verdoia M, Suryapranata H. Meta-analysis of randomized trials of glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in high-risk acute coronary syndromes patients undergoing invasive strategy. *Am J Cardiol*. 2011; 107 (2): 198–203.
29. Hanefeld C, Sirtl C, Spiecker M, Bojara W, Grewe PH, Lawo T, et al. Prehospital therapy with the platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitor eptifibatid in patients with suspected acute coronary syndromes: the Bochum feasibility study. *Chest*. 2004; 126 (3): 935–41.
30. Indications for fibrinolytic therapy in suspected acute myocardial infarction: collaborative overview of early mortality and major morbidity results from all randomized trials of more than 1000 patients. Fibrinolytic Therapy Trialists' (FTT) Collaborative Group. *Lancet*. 1994; 343 (8893): 311–22.
31. Morrison LJ, Verbeek PR, McDonald AC, Sawadsky BV, Cook DJ. Mortality and prehospital thrombolysis for acute myocardial infarction: A meta-analysis. *JAMA*. 2000; 283 (20): 2686–92.
32. Castaigne AD, Herve C, Duval-Moulin AM, Gaillard M, Dubois-Rande JL, Boesch C, et al. Prehospital use of APSAC: results of a placebo-controlled study. *Am J Cardiol*. 1989; 64 (2): 30A-3A; discussion 41A-2A.
33. Prehospital thrombolytic therapy in patients with suspected acute myocardial infarction. The European Myocardial Infarction Project Group. *N Engl J Med*. 1993; 329 (6): 383–9.
34. Feasibility, safety, and efficacy of domiciliary thrombolysis by general practitioners: Grampian region early anistreplase trial. GREAT Group. *BMJ*. 1992; 305 (6853): 548–53.
35. Weaver WD, Cerqueira M, Hallstrom AP, Litwin PE, Martin JS, Kudenchuk PJ, et al. Prehospital-initiated vs. hospital-initiated thrombolytic therapy. The Myocardial Infarction Triage and Intervention Trial. *JAMA*. 1993; 270 (10): 1211–6.
36. Roth A, Barbash GI, Hod H, Miller HI, Rath S, Modan M, et al. Should thrombolytic therapy be administered in the mobile intensive care unit in patients with evolving myocardial infarction? A pilot study. *J Am Coll Cardiol*. 1990; 15 (5): 932–6.
37. Schofer J, Buttner J, Geng G, Gutschmidt K, Herden HN, Mathey DG, et al. Prehospital thrombolysis in acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 1990 15; 66 (20): 1429–33.
38. Van Domburg RT, van Miltenburg-van Zijl AJ, Veerhoek RJ, Simoons ML. Unstable angina: good long-term outcome after a complicated early course. *J Am Coll Cardiol*. 1998; 31 (7): 1534–9.
39. Cohen M, Antman EM, Murphy SA, Radley D. Mode and timing of treatment failure (recurrent ischemic events) after hospital admission for non-ST segment elevation acute coronary syndromes. *Am Heart J*. 2002; 143 (1): 63–9.
40. Cannon CP, Weintraub WS, Demopoulos LA, Vicari R, Frey MJ, Lakkis N, et al. Comparison of early invasive and conservative strategies in patients with unstable coronary syndromes treated with the glycoprotein IIb/IIIa inhibitor tirofiban. *N Engl J Med*. 2001; 344 (25): 1879–87.
41. Antman EM, Cohen M, McCabe C, Goodman SG, Murphy SA, Braunwald E, et al. Enoxaparin is superior to unfractionated heparin for preventing clinical events at 1-year follow-up of TIMI 11B and ESSENCE. *Eur Heart J*. 2002; 23 (4): 308–14.
42. Morrow DA, Antman EM, Snapinn SM, McCabe CH, Theroux P, Braunwald E. An integrated clinical approach to predicting the benefit of tirofiban in non-ST elevation acute coronary syndromes. Application of the TIMI Risk Score for UA/NSTEMI in PRISM-PLUS. *Eur Heart J*. 2002; 23 (3): 223–9.
43. Antman EM, Cohen M, Bernink PJ, McCabe CH, Horacek T, Papuchis G, et al. The TIMI risk score for unstable angina/ non-ST elevation MI: A method for prognostication and therapeutic decision making. *JAMA*. 2000; 284 (7): 835–42.
44. Boersma E, Pieper KS, Steyerberg EW, Wilcox RG, Chang WC, Lee KL, et al. Predictors of outcome in patients with acute coronary syndromes without persistent ST-segment elevation. Results from an international trial of 9461 patients. The PURSUIT Investigators. *Circulation*. 2000; 101 (22): 2557–67.
45. Granger CB, Goldberg RJ, Dabbous O, Pieper KS, Eagle KA, Cannon CP, et al. Predictors of hospital mortality in the global registry of acute coronary events. *Arch Intern Med*. 2003; 163 (19): 2345–53.
46. Eagle KA, Lim MJ, Dabbous OH, Pieper KS, Goldberg RJ, Van de Werf F, et al. A validated prediction model for all forms of acute coronary syndrome: estimating the risk of 6-month postdischarge death in an international registry. *JAMA*. 2004; 291 (22): 2727–33.
47. de Araújo Gonçalves P, Ferreira J, Aguiar C, Seabra-Gomes R. TIMI, PURSUIT, and GRACE risk scores: sustained prognostic value and interaction with revascularization in NSTEMI-ACS. *Eur Heart J*. 2005; 26 (9): 865–72.
48. Kozieradzka A, Kamiński KA, Maciorkowska D, Olszewska M, Dobrzycki S, Nowak K, et al. GRACE, TIMI, Zwolle and CADILLAC risk scores — Do they predict 5-year outcomes after ST-elevation myocardial infarction treated invasively? *Int J Cardiol*. 2011; 148: 70–5.
49. Amador P, Santos JF, Gonçalves S, Seixo F, Soares L. Comparison of ischemic and bleeding risk scores in non-ST elevation acute coronary syndromes. *Acute Card Care*. 2011; 13 (2): 68–75.
50. de Araújo Gonçalves P, Ferreira J, Aguiar C, Seabra-Gomes R. TIMI, PURSUIT, and GRACE risk scores: sustained prognostic value and interaction with revascularization in NSTEMI-ACS. *Eur Heart J*. 2005; 26 (9): 865–72.
51. Correia LCL, Freitas R, Bittencourt AP, Souza AC, Almeida MC, Leal J, et al. Prognostic value of GRACE scores versus TIMI score in acute coronary syndromes. *Arq Bras Cardiol*. 2010; 94 (5): 613–9.
52. Braunwald E. Braunwald's heart disease: a textbook of cardiovascular medicine. 9th. ed. Philadelphia: Saunders, 2012.
53. Kontos MC, Kurdziel K, McQueen R, Arrowood JA, Jesse RL, Ornato JP, et al. Comparison of 2-dimensional echocardiography and myocardial perfusion imaging for diagnosing myocardial infarction in emergency department patients. *Am Heart J*. 2002; 143 (4): 659–67.
54. Korosoglou G, Labadze N, Hansen A, Selter C, Giannitsis E, Katus H, et al. Usefulness of real-time myocardial perfusion imaging in the evaluation of patients with first time chest pain. *Am J Cardiol*. 2004; 94 (10): 1225–31.
55. Sasaki H, Charuzi Y, Beeder C, Sugiki Y, Lew AS. Utility of echocardiography for the early assessment of patients with nondiagnostic chest pain. *Am Heart J*. 1986; 112 (3): 494–7.
56. Ioannidis JP, Salem D, Chew PW, Lau J. Accuracy of imaging technologies in the diagnosis of acute cardiac ischemia in the emergency department: a meta-analysis. *Ann Emerg Med*. 2001; 37 (5): 471–7.
57. Peels CH, Visser CA, Kupper AJ, Visser FC, Roos JP. Usefulness of two-dimensional echocardiography for immediate detection of myocardial ischemia in the emergency room. *Am J Cardiol*. 1990; 65 (11): 687–91.
58. Sabia P, Afrookteh A, Touchstone DA, Keller MW, Esquivel L, Kaul S. Value of regional wall motion abnormality in the emergency room diagnosis of acute myocardial infarction. A prospective study using two-dimensional echocardiography. *Circulation*. 1991; 84 (3 Suppl): I85–92.
59. Kontos MC, Arrowood JA, Jesse RL, Ornato JP, Paulsen WH, Tatum JL, et al. Comparison between 2-dimensional echocardiography and myocardial perfusion imaging in the emergency department in patients with possible myocardial ischemia. *Am Heart J*. 1998; 136 (4 Pt 1): 724–33.

60. Feigenbaum H. Feigenbaum's echocardiography. 7th. ed. Philadelphia [u.a.]: Wolters Kluwer Lippincott Williams & Wilkins Health; 2010. Braunwald's heart disease: a textbook of cardiovascular medicine. 9th. ed. Philadelphia: Saunders, 2012.
61. Candell-Riera J, Oller-Martínez G, Pereztol-Valdés O, Castell-Conesa J, Aguadé-Bruix S, García-Alonso C, et al. Early myocardial perfusion gated-SPECT in patients with chest pain and non-diagnostic ECG in the emergency department. *Rev Esp Cardiol.* 2004; 57 (3): 225-33.
62. Conti A, Sammiceli L, Gallini C, Costanzo EN, Antonucci D, Barletta G. Assessment of patients with low-risk chest pain in the emergency department: Head-to-head comparison of exercise stress echocardiography and exercise myocardial SPECT. *Am Heart J.* 2005; 149 (5): 894-901.
63. Kawai Y, Morita K, Nozaki Y, Ohkusa T, Sakurai M, Tamaki N. Diagnostic value of 123I-betamethyl-p-iodophenylpentadecanoic acid (BMIPP) single photon emission computed tomography (SPECT) in patients with chest pain. Comparison with rest-stress 99mTc-tetrofosmin SPECT and coronary angiography. *Circ J.* 2004; 68 (6): 547-52.
64. Nabi F, Chang SM, Xu J, Gigliotti E, Mahmarian JJ. Assessing risk in acute chest pain: The value of stress myocardial perfusion imaging in patients admitted through the emergency department. *J Nucl Cardiol.* 2012; 19 (2): 233-43.
65. Wong RC, Sinha AK, Mahadevan M, Yeo TC. Diagnostic utility, safety, and cost-effectiveness of emergency department initiated early scheduled technetium-99m single photon emission computed tomography imaging followed by expedited outpatient cardiac clinic visits in acute chest pain syndromes. *Emerg Radiol.* 2010; 17 (5): 375-80.
66. Mehta SR, Tanguay JF, Eikelboom JW, Jolly SS, Joyner CD, Granger CB, et al. Double-dose versus standard-dose clopidogrel and high-dose versus low-dose aspirin in individuals undergoing percutaneous coronary intervention for acute coronary syndromes (CURRENT OASIS 7): a randomised factorial trial. *Lancet.* 2010; 376 (9748): 1233-43.
67. Peters RJ, Mehta SR, Fox KA, Zhao F, Lewis BS, Kopecky SL, et al. Effects of aspirin dose when used alone or in combination with clopidogrel in patients with acute coronary syndromes: observations from the Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events (CURE) study. *Circulation.* 2003; 108 (14): 1682-7.
68. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, Cannon CP, Emanuelsson H, Held C, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med.* 2009; 361 (11): 1045-57.
69. Mahaffey KW, Wojdyla DM, Carroll K, Becker RC, Storey RF, Angiolillo DJ, et al. Ticagrelor compared with clopidogrel by geographic region in the Platelet Inhibition and Patient Outcomes (PLATO) trial. *Circulation.* 2011; 124 (5): 544-54.
70. FDA US Food and Drug Administration. FDA NEWS RELEASE. Disponible en: <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm263964.htm>. Julio 20, 2011. Fecha de acceso: agosto de 2012.
71. Held C, Asenblad N, Bassand JP, Becker RC, Cannon CP, Claeys MJ, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes undergoing coronary artery bypass surgery: results from the PLATO (Platelet Inhibition and Patient Outcomes) trial. *J Am Coll Cardiol.* 2011; 57 (6): 672-84.
72. Cannon CP, Harrington RA, James S, Ardissino D, Becker RC, Emanuelsson H, et al. Comparison of ticagrelor with clopidogrel in patients with a planned invasive strategy for acute coronary syndromes (PLATO): a randomised double-blind study. *Lancet.* 2010; 375 (9711): 283-93.
73. James S, Angiolillo DJ, Cornel JH, Erlinge D, Husted S, Kontny F, et al. Ticagrelor vs. clopidogrel in patients with acute coronary syndromes and diabetes: a substudy from the PLATElet inhibition and patient Outcomes (PLATO) trial. *Eur Heart J.* 2010; 31 (24): 3006-16.
74. James S, Budaj A, Aylward P, Buck KK, Cannon CP, Cornel JH, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in acute coronary syndromes in relation to renal function: results from the Platelet Inhibition and Patient Outcomes (PLATO) trial. *Circulation.* 2010; 122 (11): 1056-67.
75. Steg PG, James S, Harrington RA, Ardissino D, Becker RC, Cannon CP, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with ST-elevation acute coronary syndromes intended for reperfusion with primary percutaneous coronary intervention: A Platelet Inhibition and Patient Outcomes (PLATO) trial subgroup analysis. *Circulation.* 2010; 122 (21): 2131-41.
76. Montalescot G, Wiviott SD, Braunwald E, Murphy SA, Gibson CM, McCabe CH, et al. Prasugrel compared with clopidogrel in patients undergoing percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction (TRITON-TIMI 38): double-blind, randomised controlled trial. *Lancet.* 2009; 373 (9665): 723-31.
77. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, Chrolavicius S, Tognoni G, Fox KK, et al. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med.* 2001; 345 (7): 494-502.
78. Sabatine MS, Cannon CP, Gibson CM, Lopez-Sendon JL, Montalescot G, Theroux P, et al. Addition of clopidogrel to aspirin and fibrinolytic therapy for myocardial infarction with ST-segment elevation. *N Engl J Med.* 2005; 352 (12): 1179-89.
79. Chen ZM, Jiang LX, Chen YP, Xie JX, Pan HC, Peto R, et al. Addition of clopidogrel to aspirin in 45,852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2005; 366 (9497): 1607-21.
80. Steinhubl SR, Berger PB, Mann JT, Fry ET, DeLago A, Wilmer C, et al. Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2002; 288 (19): 2411-20.
81. Jung JH, Min PK, Lee SH, Sung CW, Choi S, Cho JR, et al. Clopidogrel pretreatment before primary percutaneous coronary stenting in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction: comparison of high loading dose (600 mg) versus low loading dose (300 mg). *Coron Artery Dis.* 2009; 20 (2): 150-4.
82. Mangiacapra F, Muller O, Ntalianis A, Trana C, Heyndrickx GR, Bartunek J, et al. Comparison of 600 versus 300-mg Clopidogrel loading dose in patients with ST-segment elevation myocardial infarction undergoing primary coronary angioplasty. *Am J Cardiol.* 2010; 106 (9): 1208-11.
83. Dangas G, Mehran R, Guagliumi G, Caieta A, Witzencbichler B, Aoki J, et al. Role of clopidogrel loading dose in patients with ST-segment elevation myocardial infarction undergoing primary angioplasty: results from the HORIZONS-AMI (harmonizing outcomes with revascularization and stents in acute myocardial infarction) trial. *J Am Coll Cardiol.* 2009; 54 (15): 1438-46.
84. Choi CU, Rha SW, Oh DJ, Poddar KL, Na JO, Kim JW, et al. Standard versus high loading doses of clopidogrel in Asian ST-segment elevation myocardial infarction patients undergoing percutaneous coronary intervention: insights from the Korea Acute Myocardial Infarction Registry. *Am Heart J.* 2011; 161 (2): 373-82 e1-3.
85. Montalescot G, Sideris G, Meuleman C, Bal-dit-Sollier C, Lellouche N, Steg PG, et al. A randomized comparison of high clopidogrel loading doses in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: the ALBION (Assessment of the Best Loading Dose of Clopidogrel to Blunt Platelet Activation, Inflammation and Ongoing Necrosis) trial. *J Am Coll Cardiol.* 2006; 48 (5): 931-8.
86. Abuzahra M, Pillai M, Caldera A, Hartley WB, Gonzalez R, Bobek J, et al. Comparison of higher clopidogrel loading and maintenance dose to standard dose on platelet function and outcomes after percutaneous coronary intervention using drug-eluting stents. *Am J Cardiol.* 2008; 102 (4): 401-3.
87. Bonello L, Lemesle G, De Labriolle A, Roy P, Steinberg DH, Pinto Slottow TL, et al. Impact of a 600-mg loading dose of clopidogrel on 30-day outcome in unselected patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol.* 2008; 102 (10): 1318-22.
88. Patti G, Barcsi G, Orlic D, Mangiacapra F, Colonna G, Pasceri V, et al. Outcome comparison of 600- and 300-mg loading doses of clopidogrel in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention for ST-segment elevation myocardial infarction: results from the ARMYDA-6 MI (Antiplatelet therapy for Reduction of Myocardial Damage during Angioplasty-Myocardial Infarction) randomized study. *J Am Coll Cardiol.* 2011; 58 (15): 1592-9.
89. Wiviott SD, Trenk D, Frelinger AL, O'Donoghue M, Neumann FJ, Michelson AD, et al. Prasugrel compared with high loading- and maintenance-dose clopidogrel in patients with planned percutaneous coronary intervention: the Prasugrel in Comparison to Clopidogrel for Inhibition of Platelet Activation and Aggregation-Thrombolysis in Myocardial Infarction 44 trial. *Circulation.* 2007; 116 (25): 2923-32.
90. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, Cannon CP, Emanuelsson H, Held C, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med.* 2009; 361 (11): 1045-57.
91. Investigators C-O, Mehta SR, Bassand JP, Chrolavicius S, Diaz R, Eikelboom JW, et al. Dose comparisons of clopidogrel and aspirin in acute coronary syndromes. *N Engl J Med.* 2010; 363 (10): 930-42.
92. Mehta SR, Tanguay JF, Eikelboom JW, Jolly SS, Joyner CD, Granger CB, et al. Double-dose versus standard-dose clopidogrel and high-dose versus low-dose aspirin in individuals undergoing percutaneous coronary intervention for acute coronary syndromes (CURRENT-OASIS 7): a randomised factorial trial. *Lancet.* 2010; 376 (9748): 1233-43.
93. Navarese EP, Verdoia M, Schaffner A, Suriano P, Kozinski M, Castriota F, et al. Ischaemic and bleeding complications with new, compared to standard, ADP-antagonist regimens in acute coronary syndromes: a meta-analysis of randomized trials. *QJM.* 2011; 104 (7): 561-9.

94. Abuzahra M, Pillai M, Caldera A, Hartley WB, Gonzalez R, Bobek J, et al. Comparison of higher clopidogrel loading and maintenance dose to standard dose on platelet function and outcomes after percutaneous coronary intervention using drug-eluting stents. *Am J Cardiol.* 2008; 102 (4): 401-3.
95. Bhatt DL, Cryer BL, Contant CF, Cohen M, Lanan A, Schnitzer TJ, et al. Clopidogrel with or without omeprazole in coronary artery disease. *N Engl J Med.* 2010; 363 (20): 1909-17.
96. Sculpher MJ, Lozano-Ortega G, Sambrook J, Palmer S, Ormanidhi O, Bakhai A, et al. Fondaparinux versus Enoxaparin in non-ST-elevation acute coronary syndromes: short-term cost and long-term cost-effectiveness using data from the Fifth Organization to Assess Strategies in Acute Ischemic Syndromes Investigators (OASIS-5) trial. *Am Heart J.* 2009; 157: 845-52.
97. Steg PG, Jolly SS, Mehta SR, Afzal R, Xavier D, Rupprecht HJ, et al. Low-dose vs standard-dose unfractionated heparin for percutaneous coronary intervention in acute coronary syndromes treated with fondaparinux: the FUTURA/OASIS-8 randomized trial. *JAMA.* 2010; 304 (12): 1339-49.
98. Yusuf S, Mehta SR, Chrolavicius S, Afzal R, Pogue J, Granger CB, et al. Effects of fondaparinux on mortality and reinfarction in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction: the OASIS-6 randomized trial. *JAMA.* 2006; 295 (13): 1519-30.
99. Cohen M, Demers C, Gurfinckel EP, Turpie AG, Fromell GJ, Goodman S, et al. A comparison of low-molecular-weight heparin with unfractionated heparin for unstable coronary artery disease. Efficacy and Safety of Subcutaneous Enoxaparin in Non-Q-Wave Coronary Events Study Group. *N Engl J Med.* 1997; 337 (7): 447-52.
100. Antman EM, McCabe CH, Gurfinckel EP, Turpie AG, Bernink PJ, Salein D, et al. Enoxaparin prevents death and cardiac ischemic events in unstable angina/non-Q-wave myocardial infarction. Results of the thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) 11B trial. *Circulation.* 1999; 100 (15): 1593-601.
101. Mikhailidis DP, Jagroop IA, Ganotakis E, et al. Low-molecular-weight heparin during instability in coronary artery disease, Fragmin during Instability in Coronary Artery Disease (FRISC) study group. *Lancet.* 1996; 347 (9001): 561-8.
102. Comparison of two treatment durations (6 days and 14 days) of a low molecular weight heparin with a 6-day treatment of unfractionated heparin in the initial management of unstable angina or non-Q wave myocardial infarction: FRAX.I.S. (FRAXiparine in Ischaemic Syndrome). *Eur Heart J.* 1999; 20 (21): 1553-62.
103. Michalis L, Katsouras C, Papamichael N, Adamides K, Naka K, Goudevenos J, et al. Enoxaparin versus tinzaparin in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: the EVET trial. *Am Heart J.* 2003; 146 (2): 304-10.
104. Antman EM, Morrow DA, McCabe CH, Murphy SA, Ruda M, Sadowski Z, et al. Enoxaparin versus unfractionated heparin with fibrinolysis for ST-elevation myocardial infarction. *New Eng J Med.* 2012; 354 (14): 1477-88.
105. Petersen JL, Mahaffey KW, Hasselblad V, Antman EM, Cohen M, Goodman SG, et al. Efficacy and bleeding complications among patients randomized to enoxaparin or unfractionated heparin for antithrombin therapy in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: a systematic overview. *JAMA.* 2004; 292: 89-96.
106. Murphy SA, Gibson CM, Morrow DA, Van de Werf F, Menown IB, Goodman SG, et al. Efficacy and safety of the low-molecular weight heparin enoxaparin compared with unfractionated heparin across the acute coronary syndrome spectrum: a meta-analysis. *Eur Heart J.* 2007; 28: 2077-86.
107. Ferguson JJ, Califf RM, Antman EM, Cohen M, Grines CL, Goodman S, et al. Enoxaparin vs. unfractionated heparin in high-risk patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes managed with an intended early invasive strategy: primary results of the SYNERGY randomized trial. *JAMA.* 2004; 292: 45-54.
108. Cohen M, Mahaffey KW, Pieper K, Pollack CV, Jr., Antman EM, Hoekstra J, et al. A subgroup analysis of the impact of prerandomization antithrombin therapy on outcomes in the SYNERGY trial: enoxaparin versus unfractionated heparin in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol.* 2006; 48 (7): 1346-54.
109. Stone GW, McLaurin BT, Cox DA, Bertrand ME, Lincoff AM, Moses JW, et al. Bivalirudin for patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med.* 2006; 355 (21): 2203-16.
110. Mehran R, Lansky AJ, Witzentichler B, Guagliumi G, Peruga JZ, Brodie BR, et al. Bivalirudin in patients undergoing primary angioplasty for acute myocardial infarction (HORIZONS-AMI): 1-year results of a randomised controlled trial. *Lancet.* 2009; 374 (9696): 1149-59.
111. Telford AM, Wilson C. Trial of heparin versus atenolol in prevention of myocardial infarction in intermediate coronary syndrome. *Lancet.* 1981; 1 (8232): 1225-8.
112. Lubsen J, Tijssen JG. Efficacy of nifedipine and metoprolol in the early treatment of unstable angina in the coronary care unit: findings from the Holland Interuniversity Nifedipine/ metoprolol Trial (HINT). *Am J Cardiol.* 1987; 60 (2): 18A-25A.
113. Yusuf S, Peto R, Lewis J, Collins R, Sleight P. Beta blockade during and after myocardial infarction: an overview of the randomized trials. *Prog Cardiovasc Dis.* 1985; 27 (5): 335-71.
114. Miller CD, Roe MT, Mulgund J, Hoekstra JW, Santos R, Pollack CV, Jr., et al. Impact of acute beta-blocker therapy for patients with non-ST-segment elevation myocardial infarction. *Am J Med.* 2007; 120 (8): 685-92.
115. Freemantle N, Cleland J, Young P, Mason J, Harrison J. beta Blockade after myocardial infarction: systematic review and meta regression analysis. *BMJ.* 1999; 318 (7200): 1730-7.
116. Al-Reesi A, Al-Zadjali N, Perry J, Fergusson D, Al-Shamsi M, Al-Thagafi M, et al. Do beta-blockers reduce short-term mortality following acute myocardial infarction? A systematic review and meta-analysis. *CJEM.* 2008; 10 (3): 215-23.
117. Brandler E, Paladino L, Sinert R. Does the early administration of beta-blockers improve the in-hospital mortality rate of patients admitted with acute coronary syndrome? *Acad Emerg Med.* 2010; 17 (1): 1-10.
118. Chen ZM, Pan HC, Chen YP, Peto R, Collins R, Jiang LX, et al. Early intravenous then oral metoprolol in 45,852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2005; 366 (9497): 1622-32.
119. Timolol-induced reduction in mortality and reinfarction in patients surviving acute myocardial infarction. *N Engl J Med.* 1981; 304 (14): 801-7.
120. A randomized trial of propranolol in patients with acute myocardial infarction. I. Mortality results. *JAMA.* 1982; 247 (12): 1707-14.
121. Reduction of infarct size by the early use of intravenous timolol in acute myocardial infarction. International Collaborative Study Group. *Am J Cardiol.* 1984; 54 (11): 14E-5E.
122. Metoprolol in acute myocardial infarction (MIAMI). A randomised placebo-controlled international trial. The MIAMI Trial Research Group. *Eur Heart J.* 1985; 6 (3): 199-226.
123. Yusuf S, Peto R, Lewis J, Collins R, Sleight P. Beta blockade during and after myocardial infarction: an overview of the randomized trials. *Prog Cardiovasc Dis.* 1985; 27 (5): 335-71.
124. The Lopressor Intervention Trial: multicentre study of metoprolol in survivors of acute myocardial infarction. Lopressor Intervention Trial Research Group. *Eur Heart J.* 1987; 8 (10): 1056-64.
125. Roberts R, Rogers WJ, Mueller HS, Lambrew CT, Diver DJ, Smith HC, et al. Immediate versus deferred betablockade following thrombolytic therapy in patients with acute myocardial infarction. Results of the Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) II-B Study. *Circulation.* 1991; 83 (2): 422-37.
126. Dargie HJ. Effect of carvedilol on outcome after myocardial infarction in patients with left-ventricular dysfunction: the CAPRICORN randomised trial. *Lancet.* 2001; 357 (9266): 1385-90.
127. Devereaux PJ, Yang H, Yusuf S, Guyatt G, Leslie K, Villar JC, et al. Effects of extended-release metoprolol succinate in patients undergoing non-cardiac surgery (POISE trial): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2008; 371 (9627): 1839-47.
128. Kontos MC, Diercks DB, Ho PM, Wang TY, Chen AY, Roe MT. Treatment and outcomes in patients with myocardial infarction treated with acute beta-blocker therapy: results from the American College of Cardiology's NCDR (R). *Am Heart J.* 2011; 161 (5): 864-70.
129. Pfeffer MA, McMurray JJ, Velazquez EJ, Rouleau JL, Kober L, Maggioni AP, et al. Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both. *N Engl J Med.* 2003; 349 (20): 1893-906.
130. Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, Held P, McMurray JJ, Michelson EL, et al. Effects of candesartan on mortality and morbidity in patients with chronic heart failure: the CHARM-Overall programme. *Lancet.* 2003; 362 (9386): 759-66.
131. Ellis SG, Tendra M, de Belder MA, van Boven AJ, Widimsky P, Janssens L, et al. Facilitated PCI in patients with ST-elevation myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2008; 358 (21): 2205-17.

132. Teo KK, Burton JR, Buller CE, Plante S, Catellier D, Tymchak W, et al. Long-term effects of cholesterol lowering and angiotensin-converting enzyme inhibition on coronary atherosclerosis: The Simvastatin/Enalapril Coronary Atherosclerosis Trial (SCAT). *Circulation*. 2000; 102 (15): 1748-54.
133. Kondo J, Sone T, Tsuboi H, Mukawa H, Morishima I, Uesugi M, et al. Effects of low-dose angiotensin II receptor blocker candesartan on cardiovascular events in patients with coronary artery disease. *Am Heart J*. 2003; 146 (6): E20.
134. Pitt B, Remme W, Zannad F, Neaton J, Martinez F, Roniker B, et al. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2003; 348 (14): 1309-21.
135. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med*. 1999; 341: 709e17.
136. Zannad F, McMurray JJ, Krum H, van Veldhuisen DJ, Swedberg K, Shi H, et al. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *N Engl J Med* 2011; 364: 11e21.
137. Briel M, Schwartz GG, Thompson PL, de Lemos JA, Blazing MA, van Es GA, et al. Effects of early treatment with statins on short-term clinical outcomes in acute coronary syndromes: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA*. 2006; 295 (17): 2046-56.
138. Hulten E, Jackson JL, Douglas K, George S, Villines TC. The effect of early, intensive statin therapy on acute coronary syndrome: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med*. 2006; 166 (17): 1814-21.
139. Vale N, Nordmann AJ, Schwartz GG, de Lemos J, Colivicchi F, den Hartog F, et al. Statins for acute coronary syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011 (6): CD006870.
140. de Lemos JA, Blazing MA, Wiviott SD, Lewis EF, Fox KA, White HD, et al. Early intensive vs. a delayed conservative simvastatin strategy in patients with acute coronary syndromes: phase Z of the A to Z trial. *JAMA*. 2004; 292 (11): 1307-16.
141. Theroux P, Taeymans Y, Morissette D, Bosch X, Pelletier GB, Waters DD. A randomized study comparing propranolol and diltiazem in the treatment of unstable angina. *J Am Coll Cardiol*. 1985; 5 (3): 717-22.
142. Parodi O, Simonetti I, Michelassi C, Carpeggiani C, Biagini A, L'Abbate A, et al. Comparison of verapamil and propranolol therapy for angina pectoris at rest: a randomized, multiple crossover, controlled trial in the coronary care unit. *Am J Cardiol*. 1986; 57 (11): 899-906.
143. Held PH, Yusuf S, Furberg CD. Calcium channel blockers in acute myocardial infarction and unstable angina: an overview. *BMJ*. 1989; 299 (6709): 1187-92.
144. Pepine CJ, Faich G, Makuch R. Verapamil use in patients with cardiovascular disease: an overview of randomized trials. *Clin Cardiol*. 1998; 21 (9): 633-41.
145. Hansen JF, Tingsted L, Rasmussen V, Madsen JK, Jespersen CM. Verapamil and angiotensin-converting enzyme inhibitors in patients with coronary artery disease and reduced left ventricular ejection fraction. *Am J Cardiol*. 1996; 77 (16): 16D-21D.
146. Hansen JF, Hagerup L, Sigurd B, Pedersen F, Mellemgaard K, Pedersen-Bjergaard O, et al. Cardiac event rates after acute myocardial infarction in patients treated with verapamil and trandolapril versus trandolapril alone. Danish Verapamil Infarction Trial (DAVIT) Study Group. *Am J Cardiol*. 1997; 79 (6): 738-4.
147. Hoenig MR, Aroney CN, Scott IA. Early invasive versus conservative strategies for unstable angina and non-ST elevation myocardial infarction in the stent era. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010 (3): CD004815.
148. Cannon CP, Weintraub WS, Demopoulos LA, Vicari R, Frey MJ, Lakkis N, et al. Comparison of early invasive and conservative strategies in patients with unstable coronary syndromes treated with the glycoprotein IIb/IIIa inhibitor tirofiban. *N Engl J Med*. 2001; 344 (25): 1879-87.
149. Ferreiros ER, Kevorkian R, Fuselli JJ, Guetta J, Boissonnet CP, di Toro D, et al. First national survey on management strategies in non ST-elevation acute ischaemic syndromes in Argentina. Results of the STRATEG-SIA study. *Eur Heart J*. 2002; 23 (13): 1021-9.
150. O'Donoghue M, Boden WE, Braunwald E, Cannon CP, Clayton TC, de Winter RJ, et al. Early invasive vs. conservative treatment strategies in women and men with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction: a meta-analysis. *JAMA*. 2008; 300 (1): 71-80.
151. Jiang CY, Li N, Wang JA. Use of B-type natriuretic peptide in evaluation of early percutaneous coronary intervention in patients with acute coronary syndrome. *Chin Med J (Engl)*. 2004; 117 (8): 1130-4.
152. Montalescot G, Cayla G, Collet JP, Elhadad S, Beygui F, Le Breton H, et al. Immediate vs. delayed intervention for acute coronary syndromes: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2009; 302 (9): 947-54.
153. Mehta SR, Granger CB, Boden WE, Steg PG, Bassand JP, Faxon DP, et al. Early versus delayed invasive intervention in acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2009; 360 (21): 2165-75.
154. Riezebos RK, Ronner E, Ter Bals E, Slagboom T, Smits PC, ten Berg JM, et al. Immediate versus deferred coronary angioplasty in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Heart*. 2009; 95 (10): 807-12.
155. Neumann FJ, Kastrati A, Pogatsa-Murray G, Mehilli J, Bollwein H, Bestehorn HP, et al. Evaluation of prolonged antithrombotic pretreatment ("cooling-off" strategy) before intervention in patients with unstable coronary syndromes: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2003; 290 (12): 1593-9.
156. Van 't Hof AW, de Vries ST, Dambrink JH, Miedema K, Suryapranata H, Hoorntje JC, et al. A comparison of two invasive strategies in patients with non-ST elevation acute coronary syndromes: results of the Early or Late Intervention in unStable Angina (ELISA) pilot study. 2b/3a upstream therapy and acute coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2003; 24 (15): 1401-5.
157. Kastritis DG, Siontis GC, Kastrati A, van't Hof AW, Neumann FJ, Siontis KC, et al. Optimal timing of coronary angiography and potential intervention in non-ST-elevation acute coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2011; 32 (1): 32-40.
158. Zhang S, Ge J, Yao K, Qian J. Meta-analysis of early versus deferred revascularization for non-ST-segment elevation acute coronary syndrome. *Am J Cardiol*. 2011; 108 (9): 1207-13.
159. Navarese EP, De Servi S, Gibson CM, Buffon A, Castriota F, Kubica J, et al. Early vs. delayed invasive strategy in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation: a meta-analysis of randomized studies. *QJM*. 2011; 104 (3): 193-200.
160. Mehta SR, Granger CB, Boden WE, Steg PG, Bassand JP, Faxon DP, et al. Early versus delayed invasive intervention in acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2009; 360 (21): 2165-75.
161. Sorajja P, Gersh BJ, Cox DA, McLaughlin MG, Zimetbaum P, Costantini C, et al. Impact of delay to angioplasty in patients with acute coronary syndromes undergoing invasive management: analysis from the ACUITY (Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage strategy) trial. *J Am Coll Cardiol*. 2010; 55 (14): 1416-24.
162. Stone GW, Bertrand M, Colombo A, Dangas G, Farkouh ME, Feit F, et al. Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage strategy (ACUITY) trial: study design and rationale. *Am Heart J*. 2004; 148 (5): 764-75.
163. Jeger RV, Urban P, Harkness SM, Tseng CH, Stauffer JC, Lejemtel TH, et al. Early revascularization is beneficial across all ages and a wide spectrum of cardiogenic shock severity: A pooled analysis of trials. *Acute Card Care*. 2011; 13 (1): 14-20.
164. Hochman JS, Sleeper LA, White HD, Dzavik V, Wong SC, Menon V, et al. One-year survival following early revascularization for cardiogenic shock. *JAMA*. 2001; 285 (2): 190-2.
165. Jeger RV, Harkness SM, Ramanathan K, Buller CE, Pfisterer ME, Sleeper LA, et al. Emergency revascularization in patients with cardiogenic shock on admission: a report from the SHOCK trial and registry. *Eur Heart J*. 2006; 27 (6): 664-70.
166. Nyman I, Wallentin L, Areskog M, Areskog NH, Swahn E. Risk stratification by early exercise testing after an episode of unstable coronary artery disease. The RISC Study Group. *Int J Cardiol*. 1993; 39 (2): 131-42.
167. Safstrom K, Swahn E. Early symptom-limited exercise test for risk stratification in post menopausal women with unstable coronary artery disease. FRISC study group. *Fragmin during Instability in Coronary Artery Disease*. *Eur Heart J*. 2000; 21 (3): 230-8.
168. Goyal A, Samaha FF, Boden WE, Wade MJ, Kimmel SE. Stress test criteria used in the conservative arm of the FRISC-II trial under detects surgical coronary artery disease when applied to patients in the VANQWISH trial. *J Am Coll Cardiol*. 2002; 39 (10): 1601-7.
169. Schaer BA, Jenni D, Rickenbacher P, Graedel C, Crevoisier J-L, Iselin H-U, et al. Long-term performance of a simple algorithm for early discharge after ruling out acute coronary syndrome*. A Prospective Multicenter Trial. *Chest*. 2012; 127 (4): 1364-70.
170. Wright RS, Anderson JL, Adams CD, Bridges CR, Casey DE, Jr., Ettinger SM, et al. 2011 ACCF/AHA focused update incorporated into the ACC/AHA 2007 Guidelines for the Management of Patients with Unstable Angina/Non-ST Elevation Myocardial Infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines developed in collaboration with the American Academy of Family Physicians, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and the Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol*. 2011; 57 (19): e215-367.

171. Patti G, Pasceri V, Colonna G, Miglionico M, Fischetti D, Sardella G, et al. Atorvastatin pretreatment improves outcomes in patients with acute coronary syndromes undergoing early percutaneous coronary intervention: results of the ARMYDA-ACS randomized trial. *J Am Coll Cardiol*. 2007; 49 (12): 1272-8.
172. Yun KH, Jeong MH, Oh SK, Rhee SJ, Park EM, Lee EM, et al. The beneficial effect of high loading dose of rosuvastatin before percutaneous coronary intervention in patients with acute coronary syndrome. *Int J Cardiol*. 2009; 137 (3): 246-51.
173. Di Sciascio G, Patti G, Pasceri V, Gaspardone A, Colonna G, Montinaro A. Efficacy of atorvastatin reload in patients on chronic statin therapy undergoing percutaneous coronary intervention: results of the ARMYDA-RECAPTURE (Atorvastatin for Reduction of Myocardial Damage During Angioplasty) Randomized Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2009; 54 (6): 558-65.
174. Jia XW, Fu XH, Zhang J, Gu XS, Fan WZ, Wu WL, et al. Intensive cholesterol lowering with statin improves the outcomes of percutaneous coronary intervention in patients with acute coronary syndrome. *Chin Med J (Engl)*. 2009; 122 (6): 659-64.
175. Nallamothu B, Bates E. Percutaneous coronary intervention versus fibrinolytic therapy in acute myocardial infarction: is timing (almost) everything? *Am J Cardiol* 2003; 92: 824-826.
176. Asseburg C, Vergel YB, Palmer S, Fenwick E, de Belder M, Abrams KR, et al. Assessing the effectiveness of primary angioplasty compared with thrombolysis and its relationship to time delay: a Bayesian evidence synthesis. *Heart*. 2007; 93 (10): 1244-50.
177. White HD, Van de Werf FJ. Thrombolysis for acute myocardial infarction. *Circulation*. 1998; 97 (16): 1632-46.
178. Effectiveness of intravenous thrombolytic treatment in acute myocardial infarction. Gruppo Italiano per lo Studio della Streptochinasi nell'Infarto Miocardico (GISSI). *Lancet*. 1986; 1 (8478): 397-402.
179. Late Assessment of Thrombolytic Efficacy (LATE) study with alteplase 6-24 hours after onset of acute myocardial infarction. *Lancet*. 1993; 342 (8874): 759-66.
180. A prospective trial of intravenous streptokinase in acute myocardial infarction (I.S.A.M.). Mortality, morbidity, and infarct size at 21 days. The I.S.A.M. Study Group. *N Engl J Med*. 1986; 314 (23): 1465-71.
181. Effect of intravenous APSAC on mortality after acute myocardial infarction: preliminary report of a placebocontrolled clinical trial. AIMS Trial Study Group. *Lancet*. 1988; 1 (8585): 545-9.
182. Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. *Lancet*. 1988; 2 (8607): 349-60.
183. Wilcox RG, von der Lippe G, Olsson CG, Jensen G, Skene AM, Hampton JR. Trial of tissue plasminogen activator for mortality reduction in acute myocardial infarction. Anglo-Scandinavian Study of Early Thrombolysis (ASSET). *Lancet*. 1988; 2 (8610): 525-30.
184. Rossi P, Bolognese L. Comparison of intravenous urokinase plus heparin versus heparin alone in acute myocardial infarction. Urochinas per via Sistemica nell'Infarto Miocardico (USIM) Collaborative Group. *Am J Cardiol*. 1991; 68 (6): 585-92.
185. ISIS-3: a randomised comparison of streptokinase vs tissue plasminogen activator vs anistreplase and of aspirin plus heparin vs aspirin alone among 41,299 cases of suspected acute myocardial infarction. ISIS-3 (Third International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. *Lancet*. 1992; 339 (8796): 753-70.
186. Randomised trial of late thrombolysis in patients with suspected acute myocardial infarction. EMERAS (Estudio Multicentrico Estreptoquinasa Republicas de America del Sur) Collaborative Group. *Lancet*. 1993; 342 (8874): 767-72.
187. Granger CB, White HD, Bates ER, Ohman EM, Califf RM. A pooled analysis of coronary arterial patency and left ventricular function after intravenous thrombolysis for acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 1994; 74 (12): 1220-8.
188. An international randomized trial comparing four thrombolytic strategies for acute myocardial infarction. The GUSTO investigators. *N Engl J Med*. 1993; 329 (10): 673-82.
189. D'Souza SP, Mamas MA, Fraser DG, Fath-Ordoubadi F. Routine early coronary angioplasty versus ischaemiaguided angioplasty after thrombolysis in acute ST-elevation myocardial infarction: a meta-analysis. *Eur Heart J*. 2011; 32 (8): 972-82.
190. Bogaty P, Filion KB, Brophy JM. Routine invasive management after fibrinolysis in patients with ST-elevation myocardial infarction: a systematic review of randomized clinical trials. *BMC Cardiovasc Disord*. 2011; 11: 34.
191. Gershlick AH, Stephens-Lloyd A, Hughes S, Abrams KR, Stevens SE, Uren NG, et al. Rescue angioplasty after failed thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2005; 353 (26): 2758-68.
192. Wijeyesundera HC, Vijayaraghavan R, Nallamothu BK, Foody JM, Krumholz HM, Phillips CO, et al. Rescue angioplasty or repeat fibrinolysis after failed fibrinolytic therapy for ST-segment myocardial infarction: a meta-analysis of randomized trials. *J Am Coll Cardiol*. 2007; 49 (4): 422-30.
193. Testa L, van Gaal WJ, Biondi-Zoccai GG, Abbate A, Agostoni P, Bhandi R, et al. Repeat thrombolysis or conservative therapy vs. rescue percutaneous coronary intervention for failed thrombolysis: systematic review and meta-analysis. *QJM*. 2008; 101 (5): 387-95.
194. Keeley EC, Boura JA, Grines CL. Comparison of primary and facilitated percutaneous coronary interventions for ST-elevation myocardial infarction: quantitative review of randomised trials. *Lancet*. 2006; 367 (9523): 1656.
195. Ellis SG, Tendera M, de Belder MA, van Boven AJ, Widimsky P, Janssens L, et al. Facilitated PCI in Patients with ST-Elevation Myocardial Infarction. *N Engl J Med*. 2008; 358 (21): 2205-17.
196. Schomig A, Mehilli J, Antoniucci D, Ndrepepa G, Markwardt C, Di Pede F, et al. Mechanical reperfusion in patients with acute myocardial infarction presenting more than 12 hours from symptom onset: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2005; 293 (23): 2865-72.
197. Hochman JS, Lamas GA, Buller CE, Dzavik V, Reynolds HR, Abramsky SJ, et al. Coronary intervention for persistent occlusion after myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2006; 355 (23): 2395-407.
198. Scheller B, Hennen B, Hammer B, Walle J, Hofer C, Hilpert V, et al. Beneficial effects of immediate stenting after thrombolysis in acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2003; 42 (4): 634-41.
199. Bøhmer E, Hoffmann P, Abdelnoor M, Arnesen H, Halvorsen S. Efficacy and safety of immediate angioplasty versus ischemia-guided management after thrombolysis in acute myocardial infarction in areas with very long transfer distances results of the NORDISTEMI (NORwegian study on District treatment of ST-elevation myocardial infarction). *J Am Coll Cardiol*. 2010; 55 (2): 102-10.
200. Cantor WJ, Fitchett D, Borgundvaag B, Ducas J, Heffernan M, Cohen EA, et al. Routine early angioplasty after fibrinolysis for acute myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2009; 360 (26): 2705-18.
201. Fernandez-Avilés F, Alonso JJ, Castro-Beiras A, Vázquez N, Blanco J, Alonso-Briales J, et al. Routine invasive strategy within 24 hours of thrombolysis versus ischaemia-guided conservative approach for acute myocardial infarction with ST-segment elevation (GRACIA-1): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2004; 364 (9439): 1045-53.
202. Greenhalgh J, Hockenhull J, Rao N, Dundar Y, Dickson Rumona C, Bagust A. Drug-eluting stents versus bare metal stents for angina or acute coronary syndromes. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. 2010; (5). Disponible en : <http://www.mrw.interscience.wiley.com/cochrane/clsysrev/articles/CD004587/frame.html>.
203. Suh HS, Song HJ, Choi JE, Jang EJ, Son HJ, Lee SM, et al. Drug-eluting stents versus bare-metal stents in acute myocardial infarction: A systematic review and metaanalysis. *Int J Technol Assess Health Care*. 2011; 27 (1): 11-22.
204. Cortese B, Bertolotti A, De Matteis S, Danzi GB, Kastrati A. Drug-eluting stents perform better than bare metal stents in small coronary vessels: A meta-analysis of randomized and observational clinical studies with mid-term follow up. *Int J Cardiol*. 2011 .
205. Kaiser C, Galatiús S, Erne P, Eberli F, Alber H, Rickli H, et al. Drug-eluting versus bare-metal stents in large coronary arteries. *N Engl J Med*. 2010; 363 (24): 2310-9.
206. De Luca G, Dirksen MT, Spaulding C, Kelbaek H, Schaliq M, Thuesen L, et al. Drug-eluting vs. bare-metal stents in primary angioplasty: a pooled patient-level meta-analysis of randomized trials. *Arch Intern Med*. 2012; 172: 611-21; discussion 21-2.
207. Hlatky MA, Boothroyd DB, Bravata DM, Boersma E, Booth J, Brooks MM, et al. Coronary artery bypass surgery compared with percutaneous coronary interventions for multivessel disease: a collaborative analysis of individual patient data from ten randomised trials. *Lancet*. 2009; 373 (9670): 1190-7.
208. Morice MC, Serruys PW, Kappetein AP, Feldman TE, Stahle E, Colombo A, et al. Outcomes in patients with de novo left main disease treated with either percutaneous coronary intervention using paclitaxel-eluting stents or coronary artery bypass graft treatment in the Synergy Between Percutaneous Coronary Intervention with TAXUS and Cardiac Surgery (SYNTAX) trial. *Circulation*. 2010; 121 (24): 2645-53.

209. Cohen DJ, Van Hout B, Serruys PW, Mohr FW, Macaya C, den Heijer P, et al. Quality of life after PCI with drug-eluting stents or coronary-artery bypass surgery. *N Engl J Med.* 2011; 364 (11): 1016-26.
210. Weintraub WS, Grau-Sepulveda MV, Weiss JM, O'Brien SM, Peterson ED, Kolm P, et al. Comparative Effectiveness of Revascularization Strategies. *N Engl J Med.* 2012; 366 (16): 1467-76.
211. Capodanno D, Stone GW, Morice MC, Bass TA, Capodanno D, Stone GW, Morice MC, Bass TA, Tamburino C. Percutaneous coronary intervention versus coronary artery bypass graft surgery in left main coronary artery disease: a meta-analysis of randomized clinical data. *J Am Coll Cardiol.* 2011; 58 (14): 1426-32.
212. Aziz O, Rao C, Panesar SS, Jones C, Morris S, Darzi A, et al. Meta-analysis of minimally invasive internal thoracic artery bypass versus percutaneous revascularisation for isolated lesions of the left anterior descending artery. *BMJ.* 2007; 334 (7594): 617.
213. Kapoor JR, Gienger AL, Ardehali R, Varghese R, Perez MV, Sundaram V, et al. Isolated disease of the proximal left anterior descending artery comparing the effectiveness of percutaneous coronary interventions and coronary artery bypass surgery. *JACC Cardiovasc Interv.* 2008; 1 (5): 483-91.
214. Banning AP, Westaby S, Morice MC, Kappetein AP, Mohr FW, Berti S, et al. Diabetic and nondiabetic patients with left main and/or 3-vessel coronary artery disease: comparison of outcomes with cardiac surgery and paclitaxel-eluting stents. *J Am Coll Cardiol.* 2010; 55 (11): 1067-75.
215. Lee MS, Yang T, Dhoot J, Iqbal Z, Liao H. Meta-analysis of studies comparing coronary artery bypass grafting with drug-eluting stenting in patients with diabetes mellitus and multivessel coronary artery disease. *Am J Cardiol.* 2010; 105 (11): 1540-4.
216. Kapur A, Hall RJ, Malik IS, Qureshi AC, Butts J, de Belder M, et al. Randomized comparison of percutaneous coronary intervention with coronary artery bypass grafting in diabetic patients. 1-year results of the CARDia (Coronary Artery Revascularization in Diabetes) trial. *J Am Coll Cardiol.* 2010; 55 (5): 432-40.
217. Edelman JJ, Yan TD, Padang R, Bannon PG, Vallety MP. Off-pump coronary artery bypass surgery versus percutaneous coronary intervention: a meta-analysis of randomized and nonrandomized studies. *Ann Thorac Surg.* 2010; 90 (4): 1384-90.
218. Cleland JG, Calvert M, Freemantle N, Arrow Y, Ball SG, Bonser RS, et al. The Heart Failure Revascularisation Trial (HEART). *Eur J Heart Fail.* 2011; 13 (2): 227-33.
219. Velázquez EJ, Lee KL, Deja MA, Jain A, Sopko G, Marchenko A, et al. Coronary-artery bypass surgery in patients with left ventricular dysfunction. *N Engl J Med.* 2011; 364 (17): 1607-16.
220. Ministerio de la Protección Social, Colciencias. Guía Metodológica para la elaboración de Guías Atención Integral en el Sistema General de Seguridad Social en Salud Colombiano. Bogotá 2010. Disponible en : <http://www.minsalud.gov.co/salud/Documents/Gu%C3%ADa%20Metodol%C3%B3gica%20para%20la%20elaboraci%C3%B3n%20de%20gu%C3%ADas.pdf>. Fecha de acceso: 29 9 2013.