

República Dominicana
Universidad Nacional Pedro Henríquez Ureña
Escuela de Medicina
Hospital Doctor Salvador B. Gautier
Residencia de Cardiología

APLICACIÓN DE LA ESCALA DE TIMI COMO PREDICTOR DE RIESGO DE MUERTE Y EVENTOS ISQUÉMICOS MAYORES EN PACIENTES CON SÍNDROME CORONARIO AGUDO SIN ELEVACIÓN DEL SEGMENTO ST INGRESADOS EN EL HOSPITAL DR. SALVADOR B. GAUTIER EN EL PERIODO ENERO – JUNIO 2017.



Tesis de post grado para optar por el título especialista en:

CARDIOLOGÍA

Sustentante:

Dr. Lorenzo Tavárez Rojas

Asesores:

Dra. Claridania Rodríguez Berroa

Dr. Fulgencio Severino

Los conceptos emitidos en el presente tesis de post grado son de la exclusiva responsabilidad del sustentante de la misma.

Distrito Nacional: 2017

CONTENIDO

Agradecimientos

Dedicatorias

Resumen

Abstract

I. Introducción.	1
I.1. Antecedentes.	2
I.2. Justificación.	3
II. Planteamiento del problema.	5
III. Objetivos.	6
III.1. General.	6
III.2. Específicos.	6
IV. Marco teórico.	7
IV.1. Definiciones.	7
IV.2. Epidemiología.	7
IV.3. Fisiopatología.	8
IV.4. Evaluación.	10
IV.5. Evaluación del riesgo	19
IV.6. Puntuaciones combinadas de evaluación del riesgo	20
IV.7. Tratamiento	21
IV.8. Antagonista del receptor activado por protesa 1	37
IV.9. Inhibidores de glucoproteína IIB/IIIA	38
IV.10. Tratamiento anticoagulante.	39
IV.11. Hemorragia.	45
IV.12. Tratamiento invasivo frente a conservador.	47
IV.13. Momento adecuado de un método invasivo.	48
IV.14. Intervención coronaria percutánea.	49
IV.15. Tratamiento hipolipemiente.	50
IV.16. Sub grupos de interes especial	52
IV.17. Diabetes mellitus e intolerancia a la glucosa	55

IV.18. Pruebas de provocación.	60
IV.19. Tratamiento	61
V. Operacionalización de las variables.	65
VI. Material y métodos.	67
VI.1. Tipo de estudio.	67
VI.2. Demarcación geográfica.	67
VI.3. Universo.	67
VI.4. Muestra.	67
VI.5. Criterios de inclusión	67
VI.6. Criterios de exclusión.	67
VI.7. Instrumento de recolección de datos.	68
VI.7. Procedimiento.	68
VI.8. Tabulación.	68
VI.9. Análisis	68
VI.10. Aspectos éticos	68
VII. Resultados	70
VIII. Discusión	84
IX. Conclusiones	87
X. Recomendaciones	89
XI. Bibliografía	90
XII. Anexos.	102
XII.1. Cronograma.	102
XII.2. Instrumento de recolección de datos.	103
XII.3. Costos y recursos.	104
XII.4. Evaluación	105

AGRADECIMIENTOS

A Dios

A ti señor, por la oportunidad de poder formarme como especialista en cardiología, por darme la fuerza necesaria para vencer todos los obstáculos que se me habrían de presentar en este trayecto, por cuidarme durante este largo camino y dirigir mis pasos en todo momento.

A mis padres

Por todo el apoyo recibido durante esta etapa de mi desarrollo profesional y durante toda mi vida. Por impulsarme en todo momento a continuar hacia delante y por sus sabios y bien recibidos consejos, los cuales sin duda alguna me libraron de muchas situaciones y me ayudaron a salir de muchas otras. No tengo como expresarles tanto agradecimiento, pero es importante que sepan que sin ustedes este camino habría sido muy difícil.

A mi esposa Diana Vittini Albuquerque

Por todo el amor que me brindó durante este proceso, por comprender mi ausencia en muchos momentos, por sacrificarse conmigo en fin de que lograra el objetivo que me había planteado, por ser “mi propia cheerleader”.

Al Hospital Salvador B. Gautier

Por permitirme ser parte de sus honorables filas, por suplirme de los pacientes que me ayudaron a completar este entrenamiento, por reafirmar en vida valores ya conocidos por mi, como la disciplina, respeto, entrega, trabajo arduo y minucioso; por los inolvidables momentos que allí viví, los cuales me servirán para las etapas futuras.

A los pacientes del Hospital Salvador B. Gautier

Por aceptarme y respetarme como médico y como persona, y por depositar en mi la confianza para manejar sus problemas médicos y los de sus familiares.

A mis profesores

Por ser verdaderos maestros y guías durante este difícil trayecto de formación médica, por brindarme conocimientos a través de sus experiencias y hacer más corto el camino del aprendizaje; por sus consejos, llamadas de atención, exigencias, valores inculcados y cada uno de los aportes que hoy me hacen un Cardiólogo con capacidad de brindar a la sociedad dominicana servicios de buena calidad humana e intelectual. Agradezco muy especialmente a los Dres. Fulgencio Severino, Fernando Morillo, Sócrates Bello, Víctor Molano, Pedro Díaz, Wilson Ramírez.

A mis compañeros

Ana Verges, Yamiris Delgado, Félix Rodríguez, Amaury Infante, Darling Plasencia , por vivir conmigo esta gran experiencia, por ayudarme a crecer, por compartir conmigo 3 maravillosos años de sus vidas. Seremos siempre “honorables shangais”.

RESUMEN

Se realizó una investigación descriptiva, observacional y de elección prospectiva con el objetivo de determinar el riesgo de muerte y eventos isquémicos mayores de los pacientes con síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST ingresados por la residencia de cardiología en el Hospital Salvador B. Gautier, utilizando la escala de TIMI, en el período Enero – Junio 2017. Se encontró que 60% de los pacientes tenía Infarto al miocardio sin elevación del segmento ST (SCASEST), mientras que 40% tenía angina inestable (AI). El sexo masculino fue el más afectado (58%) de los casos. La mayoría de los pacientes (50%) tuvieron bajo riesgo. Los pacientes con riesgo más elevado fueron los que tenían más de 80 años (55.5%) y los que tenían de 70-79 años (44.5%). Hubo más pacientes con alto riesgo del sexo femenino (33.3%) que del sexo masculino (17.2%). El 50% de los pacientes con más de 3 factores de riesgo, tuvo riesgo elevado, no se realizó revascularización coronaria de emergencia a ninguno de los pacientes.

Palabras claves: Síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST, infarto al miocardio sin elevación del segmento ST, angina inestable, escala de riesgo TIMI.

Abstract

A prospective, descriptive, observational and prospective study was carried out to determine the risk of death and major ischemic events in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome admitted to the cardiology residency at the Salvador B. Gautier Hospital, Using the TIMI scale, between January and June 2017. Sixty percent of the patients had non ST-segment elevation myocardial infarction (NSTEMI), while 40% had unstable angina (UA). The male sex was the most affected (58%) of the cases. Most patients (50%) were at low risk. The patients with the highest risk were those who were older than 80 years (55.5%) and those who were 70-79 years old (44.5%). There were more patients with a high risk of female sex (33.3%) than men (17.2%). Fifty percent of the patients with more than 3 risk factors were at high risk; no emergency coronary revascularization was performed in any of the patients.

Key words: Acute coronary syndrome without ST segment elevation, myocardial infarction without ST segment elevation, unstable angina, TIMI risk scale.

I. INTRODUCCIÓN

La cardiopatía isquémica representa un conjunto de alteraciones entre la oferta y la demanda de oxígeno a nivel del miocardio que puede conllevar a necrosis miocárdica. Puede presentarse clínicamente como: Angina Crónica Estable o como Síndrome Coronario Agudo (SCA)¹.

El síntoma característico de la cardiopatía isquémica es el dolor torácico, el cual es común para ambos tipos de presentaciones clínicas, por lo cual existen múltiples algoritmos para el abordaje del paciente con síntomas de isquemia miocárdica, basados en las guías de manejo de la Sociedad Europea de Cardiología y la Sociedad americana de cardiología².

Los Síndromes coronarios agudos se subdividen en: 1) SCA con elevación del segmento ST, 2) SCA sin elevación del segmento ST. Dentro de los últimos se encuentran el infarto agudo al miocardio sin elevación del segmento ST y la angina inestable. Ambos con características clínicas y fisiopatológicas muy similares; Diferenciándose únicamente por la demostración de muerte de miocitos mediante elevación de enzimas de necrosis miocárdica (Troponinas T e I de alta sensibilidad).¹⁻⁶.

En conjunto, la cardiopatía isquémica sigue siendo la primera causa de mortalidad a nivel mundial. Causó 7 de los 53 millones de muertes ocurridas en el año 2010 en los EU y fue el diagnóstico principal en 1,1 millones de altas en 2009, con el doble de altas aproximadamente en Europa. Además, continúa siendo el principal factor de riesgo para desarrollar insuficiencia cardíaca⁷.

En el Registro Nacional de Infarto de Miocardio estadounidense, se demostró un aumento de la proporción de SCASEST desde el 19% en 1994 al 59% en 2006. Mientras que en el registro GRACE (The Global Registry of Acute Coronary Events) el 38% de los pacientes tenían SCACEST y 56 % tenía IMSEST, cifras que concuerdan con las estadísticas del registro de España⁸.

En vista de la alta mortalidad de la cardiopatía isquémica y del aumento en la incidencia de los SCASEST, se han ideado varias puntuaciones de riesgo que combinan variables clínicas y hallazgos en el ECG y marcadores séricos cardíacos para los pacientes con SCASEST, con la finalidad de determinar el riesgo de muerte

y de eventos cardiovasculares mayores en los pacientes con infarto sin elevación del segmento ST y angina inestable, ayudando a determinar la estrategia terapéutica⁹.

Las puntuaciones de riesgo validadas actualmente por las guías de la Sociedad Americana del Corazón y Colegio Americano de Cardiología (AHA/ACC), así como la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) son: 1) La puntuación de riesgo Thrombolysis In Myocardial Ischemia (TIMI), que identifica siete factores de riesgo independientes, cuya suma se correlaciona directamente con muerte o con episodios isquémicos recurrentes. Esta evaluación simple y rápida del riesgo en la valoración inicial identifica pacientes de riesgo alto que pueden beneficiarse de un método invasivo temprano y de un tratamiento antitrombótico más intensivo.

2) La puntuación de riesgo Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE) ha identificado también factores de riesgo asociados de manera independiente a aumento de la mortalidad. Aunque puede ser más precisa, es más compleja que la puntuación de riesgo TIMI y no se calcula de manera manual con tanta facilidad⁶⁻¹⁰.

I.1. Antecedentes

En 1997 Antman Elliot y colaboradores mientras estudiaban la dosis ideal de Enoxaparina en los pacientes con Angina inestable (AI), observaron que los pacientes ancianos, mujeres, con múltiples factores de riesgo y con enfermedad arterial coronaria previa, tenían mayor riesgo de muerte y de eventos cardiovasculares mayores. Dichos datos se reafirmaron en 1999 con la publicación del estudio TIMI 11B, mientras se comparaba Enoxaparina vs Heparina no fraccionada en pacientes con AI o Infarto al miocardio sin elevación del segmento ST (IMSEST) ¹⁰⁻¹¹. En 2000 Antman E, Brounwald E y colaboradores, estudiaron las implicaciones pronósticas y la toma de decisiones terapéuticas mediante la determinación del riesgo de muerte utilizando la escala de TIMI. Concluyeron que dicha escala es útil para establecer el riesgo de muerte y eventos isquémicos mayores, así como también la toma de decisiones basada en el riesgo en pacientes con IMSEST y AI¹². Estos hallazgos fueron confirmados en 2003 mediante una publicación de Sabatine Marc y colaboradores en el Journal of American College of Cardiology (JACC)¹²⁻¹³. En 2005 García Almagro y colaboradores estudiaron la aplicación de la escala de TIMI

en la sala de urgencias del Hospital universitario Virgen de Arrixaca en Murcia, España, demostrando nuevamente que dicha escala útil para la estratificación del riesgo de pacientes con dolor torácico en la sala de urgencias, identificando los pacientes de alto riesgo que se beneficiarían de ingreso hospitalario o de terapia invasiva. En 2006 Pollack Charles y colaboradores llegaron a las mismas conclusiones¹⁴⁻¹⁶. En 2005 como ya se habían validado múltiples escalas de riesgo, Araújo Gonçalves y colaboradores compararon las escalas TIMI, PURSUIT y GRACE, concluyendo que dichas escalas tenían una buena eficacia discriminatoria en la predicción de eventos cardiovasculares a los 30 días y al año¹⁷. En 2012 Winter y Tijssen estudiaron cuales de los pacientes con SCASEST se beneficiaban de revascularización coronaria urgente, de acuerdo a la puntuación obtenida en la escala de TIMI, concluyendo que los pacientes de alto riesgo se benefician de revascularización temprana¹⁸.

Justificación

Los estudios previamente analizados evidencian la utilidad de las diferentes escalas de riesgo, en pacientes con infarto al miocardio no St y angina inestable, y promueven su valor como herramientas pronósticas y para la toma de decisiones clínicas y estrategias terapéuticas. Múltiples estudios plantean la escala de GRACE como la mas específica en cuanto al pronostico de eventos cardiovasculares a largo plazo, sin embargo la escala de TIMI tiene un valor predictivo similar en el momento del ingreso y a los 14 días. Además Se ha planteado que esta ultima escala de riesgo es mucho mas fácil y practica de aplicar para estratificar el riesgo de manera rápida y segura en el departamento de urgencias. La escala de riesgo TIMI está ampliamente validada tanto por las guías estadounidenses, como las Europeas, sin embargo en las bases de datos internacionalmente reconocidas (LILACS y COCHRANE, Medline, Pubmed), no existen datos sobre su aplicación en la República Dominicana. Con esta investigación se busca determinar el riesgo cardiovascular de los pacientes que se ingresan al Hospital Salvador B. Gautier y su relación con la edad, sexo, factores de riesgo de enfermedad cardiovascular, elevación de biomarcadores y hallazgos electrocardiográficos. Con los resultados de

este estudio se puede analizar si la estrategia de tratamiento que aplicamos en nuestro centro a los pacientes con SCASEST, es la estrategia ideal (basada en las guías de manejo de IM no ST y angina inestable de AHA/ACC y Sociedad Europea de Cardiología) de acuerdo al riesgo de nuestros pacientes medidos por la escala de TIMI. Además se aportará el conocimiento necesario para mejorar la atención a nuestros pacientes. De igual manera se sentarán las bases para futuras investigaciones en el ámbito de los Síndromes Coronarios Agudos sin elevación del segmento ST, las cuales tendrán un impacto positivo en el pronóstico y decisiones terapéuticas, llevando así a disminuir la morbilidad y mortalidad de los pacientes con IM no ST y angina inestable que se ingresen en el Hospital Salvador B. Gautier.

II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En la actualidad se conoce que la cardiopatía isquémica es el principal factor de riesgo para desarrollar insuficiencia cardíaca. También es ampliamente conocido que la enfermedad arterial coronaria es la principal causa de muerte en los países occidentales y a nivel mundial¹⁻³.

De igual manera se ha identificado una disminución en la prevalencia de Infarto con elevación del segmento ST y un aumento en la prevalencia del infarto sin elevación del segmento ST, con una relativa disminución en la prevalencia de AI. Por dicha razón, se ha vuelto de suma importancia estratificar el riesgo de los pacientes con estas entidades patológicas¹²⁻¹⁴.

La escala de TIMI se ha consolidado como una herramienta de gran valor pronóstico, tanto en Estados Unidos como en Europa, sin embargo, en la actualidad no hay estudios publicados sobre su aplicación en la población de República Dominicana. Por dicha razón, nos planteamos la siguiente interrogante: Cual es el riesgo de muerte y eventos isquémicos mayores de los pacientes ingresados con infarto al miocardio sin elevación del segmento ST y angina inestable en el Hospital Salvador B. Gautier, Santo Domingo, Enero – Junio 2017?

III.3. OBJETIVOS

III.3.1. General

Determinar el riesgo de muerte y eventos isquémicos mayores de los pacientes con síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST ingresados en el Hospital Salvador B. Gautier, utilizando la escala de TIMI, en el período Enero – Junio 2017.

III.3.2. Específicos

1. Identificar el grupo etario con mayor riesgo.
2. Determinar el sexo que tiene mayor riesgo.
3. Determinar la relación entre los factores de riesgo de enfermedad coronaria, con el riesgo de muerte y eventos isquémicos mayores.
4. Estudiar relación entre riesgo de muerte y elevación de biomarcadores cardiacos.
5. Analizar si se brinda tratamiento ideal de acuerdo con la puntuación de la escala.

IV. MARCO TEÓRICO

IV.1. Definiciones

La cardiopatía isquémica puede manifestarse clínicamente como angina estable crónica o como síndrome coronario agudo (SCA). A su vez, este último puede subdividirse en infarto de miocardio con elevación del segmento ST (IMEST), infarto de miocardio sin elevación del segmento ST (IMSEST) o angina inestable (AI). El IMSEST y la AI se describen juntos, a menudo, como SCA-SEST. Son indistinguibles durante la evaluación inicial y la AI está en retroceso conforme aumenta la sensibilidad de los biomarcadores de lesión miocárdica.

Las características que ayudan a diferenciar el SCA de la angina estable son: 1) inicio de los síntomas en reposo (o con un esfuerzo mínimo) y duración mayor de 10 min a menos que se trate de inmediato; 2) sensación opresiva intensa o de malestar torácico, y 3) un patrón de aceleración de los síntomas que aparecen con más frecuencia, ocurren con más intensidad o despiertan al paciente durante el sueño.

Los síntomas no son suficientes para distinguir los tres tipos de SCA entre sí. Los pacientes sin elevación persistente (>20 min) del segmento ST en dos o más derivaciones contiguas, pero con alteración de los biomarcadores de necrosis miocárdica, se clasifican como IMSEST, mientras que los pacientes sin dichos signos de necrosis miocárdica se diagnostican como AI -un trastorno que, por lo general, implica mejor pronóstico¹⁵⁻¹⁸.

IV.2. Epidemiología

En conjunto, la cardiopatía isquémica sigue siendo la primera causa de mortalidad. Causó 7 de los 53 millones de muertes ocurridas en el año 2010.

El SCA, la manifestación aguda de la cardiopatía isquémica, fue el diagnóstico en 1,1 millones de altas en Estados Unidos en 2009, con el doble de altas aproximadamente en Europa. La cifra anual de altas hospitalarias por SCA en los países industrializados ha disminuido lentamente durante las dos últimas décadas, acompañada de un aumento en los países con sistemas económicos en desarrollo¹⁹⁻²⁰.

En Estados Unidos tres tendencias recientes han cambiado la distribución de la

frecuencia de los tipos de SCA: 1) la extensión de las medidas de prevención primaria (ácido acetilsalicílico, estatinas, dejar de fumar) ha bajado el número de IMEST; 2) el envejecimiento de la población estadounidense, con cifras más altas de diabetes y de insuficiencia renal crónica (IRC), ha aumentado la incidencia de SCASEST, y 3) el uso de pruebas analíticas más sensibles para la necrosis miocárdica (como la troponina cardíaca específica [Tn-c]) ha modificado la clasificación del SCASEST con descenso de la AI y ascenso del IMSEST. En conjunto, las tasas de incidencia de IMSEST ajustadas por edad y por sexo han aumentado lentamente desde 1999²¹⁻²².

IV.3. Fisiopatología

En la patogenia del SCASEST intervienen cuatro procesos: 1) rotura de la placa ateromatosa inestable; 2) vasoconstricción arterial coronaria; 3) desequilibrio entre aporte y demanda miocárdica de oxígeno, y 4) estrechamiento intraluminal gradual de una arteria coronaria epicárdica por aterosclerosis progresiva o reestenosis después de la colocación de una endoprótesis coronaria (*stent*). Estos procesos no son excluyentes entre sí y pueden suceder de manera simultánea en cualquier combinación.

La rotura o la erosión de la placa conducen a la formación de un trombo superpuesto (por lo general, no oclusivo en el SCASEST), además del deterioro consiguiente de la perfusión miocárdica, que si es persistente, produce necrosis miocárdica. La inflamación de la pared arterial y la acción de las metaloproteinasas producidas por las células inflamatorias en la degradación de la pared fibrosa de la placa contribuyen a su inestabilidad.

La vasoconstricción que produce obstrucción dinámica del flujo arterial coronario puede estar causada por espasmo de las arterias coronarias epicárdicas (angina de Prinzmetal) constricción de arterias coronarias musculares intraparietales pequeñas que provoca un aumento de la resistencia vascular coronaria. Esta constricción puede estar causada por vasoconstrictores liberados por las plaquetas, disfunción endotelial o estímulos adrenérgicos (respuesta de «lucha o huida», frío, cocaína o anfetaminas).

Puede estar presente más de uno de estos mecanismos de manera simultánea. En los pacientes con anemia grave e hipotensión arterial, el suministro de O_2 puede ser insuficiente. Un aumento de la demanda miocárdica de O_2 (taquicardia, fiebre, tirotoxicosis) en un paciente con una estenosis fija de una arteria coronaria epicárdica, puede causar un SCASEST secundario.

La activación de la cascada de la coagulación y de las plaquetas es muy importante para la formación de un trombo después de una rotura/erosión de la placa. El primer paso para la formación de un trombo es una lesión vascular o una disfunción endotelial, que produce *adhesión* de las plaquetas a la pared arterial mediante unión de las glucoproteínas plaquetarias (GP) Ib al factor de von Willebrand subendotelial.

La exposición de las plaquetas al colágeno subendotelial y/o a la trombina circulante causa una *activación* de las plaquetas que produce un cambio de forma de las plaquetas y provoca la desgranulación con liberación de difosfato de adenosina (ADP) y tromboxano A₂ (TXA₂), que, a su vez, aumentan la activación de las plaquetas y la expresión de las glucoproteínas plaquetarias GP IIb/IIIa.

En paralelo, cuando el factor tisular expresado dentro del núcleo rico en lípidos de la placa aterosclerótica entra en contacto con la sangre circulante, activa la cascada de la coagulación. Un complejo de factor tisular y factores de la coagulación Vi y Va conduce a la formación de factor X activado (factor Xa), que, a su vez, amplifica la producción de factor II activado (factor Ha, trombina). La cascada continúa con la conversión de fibrinógeno en fibrina provocada por la trombina.

Las plaquetas y los sistemas de la coagulación convergen, porque la trombina también es un potente activador plaquetario. La GP IIb/ IIIa plaquetaria se une al fibrinógeno circulante y de este modo causa una *agregación* plaquetaria y, en última instancia, da lugar a la formación de un trombo de plaquetas-fibrina, que puede desprenderse de manera parcial para producir una embolia distal y causar una necrosis miocárdica.

La participación fundamental de la trombosis arterial coronaria en la patogenia del SCASEST está respaldada por: 1) hallazgos de autopsia, como la presencia de trombos en las arterias coronarias situados, por lo general, sobre una placa

ateroesclerótica rota o erosionada; 2) una incidencia elevada de lesiones trombóticas en las muestras de aterectomía coronaria en los pacientes con SCA-SEST en comparación con los pacientes con angina estable; 3) observaciones de úlceras en la placa y/o irregularidades en la cubierta fibrosa de la placa aterosclerótica indicativas de rotura de la placa y de formación de un trombo, como se ve mediante coronariografía, ecografía intravascular (EIV), tomografía de coherencia óptica (TCO) o angiografía por tomografía computarizada (ATC); 4) elevación de los marcadores séricos de actividad plaquetaria, producción de trombina y formación de fibrina, y 5) mejora de la respuesta clínica con tratamiento antiagregante y anticoagulante¹⁻⁶.

IV.4. Evaluación clínica

IV.4.1. Anamnesis y exploración física

El SCASEST causado por aterosclerosis es relativamente poco frecuente en los hombres menores de 40 años y en las mujeres menores de 50 años, pero la incidencia aumenta continuamente a partir de esa edad. Aunque el SCA-SEST puede ser la manifestación inicial de la cardiopatía isquémica (CI), la mayoría de los pacientes tienen una angina estable o un infarto de miocardio (EM) previo. Los pacientes con SCA presentan factores de riesgo clásicos de CI con más frecuencia que las personas sanas o que las personas sin dolor torácico isquémico. Aunque los factores de riesgo coronario pueden utilizarse para evaluar el riesgo en distintos grupos de pacientes, son menos útiles en la evaluación de pacientes individuales.

El síntoma inicial se describe, por lo general, como presión, peso o dolor intenso bajo el esternón, y se parece a la angina de esfuerzo estable, pero suele ser más intenso y prolongado (>20 min). Es posible una irradiación asociada hacia la zona cubital de la región proximal de la extremidad superior izquierda, el hombro, el cuello o la mandíbula, pero los síntomas pueden estar presentes en cualquier estructura entre el oído y el epigastrio.⁶ El dolor puede estar asociado a otros síntomas, como sudor, náusea, dolor abdominal, disnea y síncope²³⁻²⁴.

Las características que sustentan el diagnóstico son empeoramiento de los síntomas por esfuerzo físico, precipitación por anemia grave, infección, inflamación, fiebre o trastornos metabólicos o endocrinos (p. ej., glándula tiroidea), y, de manera

importante, la mejoría en reposo o con nitroglicerina²⁵.

Las manifestaciones atípicas, como la disnea sin malestar torácico, el dolor limitado al epigastrio o la indigestión, son «equivalentes anginosos». Estos hallazgos atípicos son más prevalentes en mujeres, adultos mayores y pacientes con diabetes, IRC o demencia, y pueden provocar infradiagnóstico, infratratamiento y peor resultado. El dolor torácico pleurítico o que se describe como punzante tiene, por lo general, un origen extracardíaco²⁶⁻²⁷.

Las manifestaciones clínicas pueden ser repentinas, con síntomas nuevos intensos que aparecen por un esfuerzo mínimo (clase III de la Canadian Cardiovascular Society [CCSC]⁷) o en reposo (CCSC IV), un tipo acelerado de angina (más frecuente, más intensa, más prolongada) o angina que aparece poco después de finalizar un IM²⁸⁻²⁹.

IV.4.2. Exploración física

Los hallazgos de la exploración física pueden ser normales, aunque los pacientes con una extensión amplia de la isquemia miocárdica pueden presentar un tercer y/o un cuarto tono cardíaco audible.

Es infrecuente la presencia de hipotensión arterial, palidez y frialdad de la piel, taquicardia sinusal o shock cardiógeno evidente. Estos hallazgos son bastante más frecuentes en el IMEST que en el SCA-SEST. Además, la exploración física puede ser importante, porque permite identificar las posibles causas desencadenantes del SCA, como fiebre, hipertensión arterial resistente, taquicardia, bradicardia intensa, enfermedad tiroidea o hemorragia digestiva. Por último, ciertos hallazgos de exploración física, como alteraciones del pulso, taquipnea y taquicardia en presencia de campos pulmonares normales, y el pulso paradójico con distensión venosa yugular, pueden conducir a otros diagnósticos potencialmente mortales, como disección aórtica, embolia pulmonar o taponamiento cardíaco²⁹.

IV.4.3. Electrocardiografía

Las anomalías más frecuentes en el electrocardiograma (ECG) de 12 derivaciones son el descenso del segmento ST y la inversión de la onda T. Es más probable su

presencia mientras el paciente está sintomático.

La comparación con un ECG reciente es importante, porque descensos dinámicos del segmento ST tan pequeños como 0,05 mV son un marcador sensible (aunque no muy específico) de SCA-SEST. Sin embargo, un descenso más pronunciado del segmento ST indica peor pronóstico, incluso cuando se ajustan otros factores pronósticos.^{9,10} La elevación transitoria del segmento ST durante menos de 20 min está presente hasta en un 10% de los pacientes y debe hacer sospechar vasoespasma coronario o un infarto interrumpido. Las inversiones pronunciadas ($>0,2$ mV) de la onda T son indicativas, pero no necesariamente diagnósticas, de SCA-SEST, mientras que las inversiones aisladas de la onda T o de menor magnitud no son especialmente útiles, debido a su escasa especificidad.

En más de la mitad de los pacientes con un SCA-SEST, el ECG es normal o no diagnóstico. El ECG debe repetirse cada 20-30 min hasta la desaparición de los síntomas, la confirmación o el rechazo de un diagnóstico de IM, o la confirmación de otro diagnóstico, porque la isquemia puede localizarse en un territorio que no está bien representado en el ECG convencional de 12 derivaciones (v. más adelante) o porque el paciente puede tener isquemia episódica que pasa desapercibida en el ECG inicial.

La coronariografía identifica una lesión responsable en la arteria coronaria circunfleja en un tercio de los pacientes con SCA-SEST de riesgo alto. En los pacientes con una anamnesis indicativa de un SCA y un ECG inicial no diagnóstico, puede estar indicado realizar una evaluación de las derivaciones posteriores V7 a V9, porque el ECG convencional de 12 derivaciones no representa bien este territorio miocárdico. De manera parecida, el SCA causado por afectación aislada de una rama marginal de la arteria coronaria derecha no suele ser aparente en el ECG convencional de 12 derivaciones, pero puede sospecharse en las derivaciones V3R y V4R.¹² Por tanto, es útil obtener estas derivaciones adicionales en los pacientes con sospecha de SCA, pero con un ECG de 12 derivaciones normal.

La monitorización continua del ECG en los días siguientes a un SCA-SEST puede identificar pacientes con riesgo más alto de episodios recurrentes. Los descensos del ST observados durante dicha monitorización en la semana siguiente a un SCA-SEST

están asociados a un riesgo más alto de reinfarto y de muerte²⁷⁻²⁹.

IV.4.4. Pruebas analíticas

Los biomarcadores que reflejan la patogenia del SCA-SEST pueden ayudar al diagnóstico y al pronóstico. Comprenden marcadores de necrosis del miocito, perturbación hemodinámica, daño vascular, aterosclerosis acelerada e inflamación. En la última década, las troponinas cardíacas específicas (TnIc y TnTc) se han convertido en los biomarcadores más apropiados para identificar la necrosis miocárdica y, por tanto, para distinguir el IMSEST de la AI.

Varios mecanismos fisiopatológicos pueden conducir a la liberación de concentraciones detectables de Tn-c en la sangre. Debido a las diferencias entre distintos tipos de análisis, existe el acuerdo de que para diagnosticar un IM agudo son necesarios una elevación de TnIc o TnTc por encima del percentil 99° del intervalo normal del análisis específico utilizado, un ascenso y un descenso temporales característicos al obtener muestras seriadas, y un cuadro clínico indicativo de SCA.

Aunque la elevación de la Tn-c refleja, por lo general, necrosis miocárdica, no siempre refleja IM. Se han observado elevaciones anómalas en distintos trastornos, como insuficiencia cardíaca, embolia pulmonar, miocarditis, pericarditis, rechazo de trasplante, quimioterapia y traumatismo cardíaco directo o indirecto. Además, los pacientes con IRC (estadios IV yV) pueden presentar una elevación ligera y crónica de la TnIc, y toda la Tn-c se elimina más lentamente en los pacientes con una función renal alterada. Por tanto, la interpretación de la relevancia clínica de una elevación de la Tn-c en estos pacientes debe ser cautelosa. De hecho, se calcula que el 60-70% de las personas con malestar torácico atendidos en un servicio de urgencias tienen una concentración apreciable de Tn-c,¹⁵ pero solo una minoría está sufriendo un IM agudo.

En los pacientes con hallazgos clínicos sugerentes de SCA-SEST deben realizarse determinaciones repetidas de Tn-c, empezando en la evaluación inicial. Nuevos análisis de alta sensibilidad disponibles en Europa (pero no en EE. UU. en 2012) pueden descartar necrosis miocárdica si dos determinaciones separadas por

un período de 3 h son normales. Sin embargo, la especificidad de los análisis Tn-c de sensibilidad alta en el diagnóstico de SCA-SEST puede ser tan solo del 60%, incluso en pacientes con CI confirmada. Los análisis de Tn-c de cuarta generación que se utilizan en la actualidad en EE. UU. son menos sensibles que los denominados análisis de alta sensibilidad, y para descartar un IM son necesarios dos análisis Tn-c negativos separados 6-9 h como mínimo.

El cambio de Tn-c entre las determinaciones es más importante que la concentración real, y puede ayudar a distinguir el IM de otros procesos que producen una elevación de Tn-c.¹⁸ Además, las concentraciones Tn-c iniciales normales son útiles para identificar los pacientes con riesgo muy bajo de episodios cardiovasculares en los 6 meses siguientes. También son útiles para el pronóstico a largo plazo.

Como se ha señalado antes, una consecuencia importante del uso de análisis Tn-c más sensibles es que la proporción de pacientes SCA-SEST con AI ha disminuido a favor del IMSEST. Esta reclasificación es importante, porque incluso una pequeña elevación de Tn-c se asocia a peor pronóstico que en los pacientes sin signos de mionecrosis. La reclasificación de AI a IMSEST puede llevar a un tratamiento más agresivo de los pacientes con un resultado «positivo» bajo en el análisis Tn-c.²⁰

Otros biomarcadores aumentan también en los días a semanas siguientes a un SCA-SEST. Los péptidos natriuréticos (p. ej., péptido natriurético cerebral [BNP] y pro-BNP N-terminal) aumentan en proporción al grado de distensión ventricular y se correlacionan con el riesgo de acontecimientos adversos. En los pacientes con SCA-SEST, el BNP basal determinado una media de 40 h después del inicio de los síntomas presentaba una correlación firme con el riesgo de muerte, insuficiencia cardíaca e IM a lo largo de 10 meses de modo gradual. La concentración inicial de péptido natriurético también ayuda a identificar pacientes con más probabilidad de beneficiarse de un tratamiento más enérgico, como pautas antiisquémicas intensivas, tratamiento enérgico con estatinas y revascularización coronaria temprana.

La proteína C reactiva (CRP) es un marcador de inflamación que aumenta después de un SCA, y una concentración elevada persistente después del alta se asocia a aumento del riesgo cardiovascular a largo plazo. Una concentración

sanguínea elevada de glucosa y de gluco hemoglobina jamás indica la presencia de diabetes mellitus o de síndrome metabólico, y predice una aterosclerosis acelerada y un aumento del riesgo de episodios cardiovasculares tanto a corto como a largo plazo.

La disfunción renal, reflejada en una concentración elevada de cistatina C y de creatinina, se asocia a un aumento de los episodios cardiovasculares, incluso la mortalidad cardiovascular, en pacientes con SCA-SEST.

Varios biomarcadores novedosos pueden ayudar a mejorar la determinación del pronóstico en pacientes con SCA-SEST (tabla 53-2). Estos biomarcadores pueden agruparse en dos categorías generales: 1) marcadores que predicen muerte y/o episodios isquémicos, 2) marcadores que predicen insuficiencia cardíaca.

Está aumentando el uso de métodos multimarcador que emplean distintos marcadores que son factores predictivos independientes.³⁰ Uno de estos métodos emplea tres biomarcadores habituales (Tn-c, CRP y BNP), con un número creciente de marcadores anómalos correlacionado con un aumento escalonado del riesgo de complicaciones isquémicas subsiguientes.

La determinación de los lípidos séricos, principalmente el colesterol en lipoproteínas de baja densidad (LDL) y en lipoproteínas de alta densidad (HDL) y los triglicéridos, es útil para identificar factores de riesgo modificables de aterotrombosis coronaria. La primera muestra disponible debe utilizarse para decidir el tratamiento. La evaluación de otras causas secundarias de SCA-SEST puede ser apropiada también en pacientes seleccionados (p. ej., determinar la presencia de hipoxemia,

TABLA 53-2 Biomarcadores nuevos en los síndromes coronarios agudos

NOMBRE DEL MARCADOR	DESCRIPCIÓN	REFERENCIA
Marcadores que predicen muerte y/o episodios isquémicos		
Factor de diferenciación celular 15	Miembro de la superfamilia de citocinas factor transformador del crecimiento β liberado por los miocardiocitos después de isquemia y lesión por reperfusión	26
Proteína de unión a ácido graso de tipo cardíaco	Proteína citoplásmica implicada en la captación y amortiguación celular de ácidos grasos libres en el miocardio	27
Mieloperoxidasa A	Hemoproteína liberada durante la desgranulación de los neutrófilos y de algunos monocitos	28
Proteína A plasmática asociada a embarazo	Metaloproteínasa de la matriz dependiente de cinc expresada con abundancia en la placa erosionada y rota, pero expresada mínimamente en la placa estable	29
Factor de crecimiento placentario	Miembro de la familia del factor de crecimiento endotelial vascular muy elevado en lesiones ateroscleróticas y que actúa como promotor inflamatorio primario de la inestabilidad de la placa aterosclerótica	30
Fosfolipasa A ₂ secretora	Hidroliza los fosfolípidos para generar lisofosfolípidos y ácidos grasos, aumentando así la predisposición de los vasos a la aterogenia	31
Interleucina 6	Estimulador de la síntesis hepática de proteína C reactiva	32
Ligando de quimiocina 5 y ligando 18	Mediadores de la atracción de monocitos causada por isquemia	33
Marcadores que predicen insuficiencia cardíaca		
Proadrenomedulina mesorregional	Fragmento peptídico del péptido vasodilatador adrenomedulina	34
Neopterina	Marcador de activación monocítica	35
Osteoprotegerina	Modulador de la función inmunitaria y de la inflamación	36

anemia y función tiroidea anómala), porque, con frecuencia, es posible tratar estos SCA-SEST «secundarios» y evitar las recidivas.

IV.4.5. Pruebas no invasivas

Los objetivos de las pruebas no invasivas en los pacientes con sospecha de SCA-SEST son: 1) determinar la presencia o ausencia de enfermedad arterial coronaria (EAC); 2) confirmar la EAC como la causa de la elevación de Tn-c en pacientes con otras explicaciones posibles; 3) calcular la extensión de la isquemia residual después de iniciar el tratamiento farmacológico, para decidir así el tratamiento adicional; 4) localizar la isquemia antes de una intervención coronaria percutánea programada, y 5) evaluar la función ventricular izquierda.

Existe controversia sobre la seguridad de las pruebas de esfuerzo tempranas en los pacientes con SCA-SEST, pero las pruebas de esfuerzo farmacológicas y la limitada por síntomas son seguras después de un período de al menos 24 h de estabilidad sin síntomas de isquemia activa. Las contraindicaciones son la isquemia activa u otros signos de inestabilidad hemodinámica o eléctrica.

Se han comparado las ventajas de distintos tipos de pruebas de esfuerzo. La gammagrafía de perfusión miocárdica de esfuerzo con sestamibi y la ecografía de estrés con dobutamina tienen ligeramente más sensibilidad que la prueba de esfuerzo electrocardiográfica sola. Un método útil es individualizar la elección según las características del paciente, la disponibilidad local y la experiencia en la interpretación.

En la mayoría de los pacientes se recomienda la prueba de esfuerzo electrocardiográfica si el ECG en reposo no presenta anomalías del segmento ST. Si existen anomalías del segmento ST en reposo o si el paciente no puede hacer el ejercicio o no puede conseguir una carga de trabajo adecuada durante el ejercicio, se recomienda la ecocardiografía o la gammagrafía de perfusión con sobrecarga farmacológica. Los hallazgos que reflejan un riesgo alto (p. ej., isquemia grave reflejada por descenso del segmento ST $>0,2$ mV, hipotensión arterial, taquiarritmia ventricular, disfunción ventricular nueva o empeoramiento de la previa) son indicaciones para realizar de inmediato una coronariografía con la intención de

practicar una revascularización si la anatomía coronaria es apropiada.

La ecocardiografía es útil en la evaluación de la función sistólica y diastólica ventricular izquierda, y, además, puede emplearse para identificar la dilatación auricular izquierda, la insuficiencia mitral funcional,³¹ el desplazamiento sistólico del plano del anillo tricuspídeo, la disfunción diastólica, la asincronía mecánica ventricular y las colas de cometa pulmonares ecográficas (líquido pulmonar extravasado observado en la ecografía torácica) -todos ellos asociados a un pronóstico adverso en pacientes con SCA-SEST-.

La ATC coronaria con contraste (ATCC) en los pacientes con sospecha o confirmación de SCA-SEST puede ayudar a hacer el diagnóstico de EAC epicárdica en los pacientes con signos y síntomas dudosos, y a identificar la placa inestable con riesgo alto de rotura. Un análisis detallado de la morfología de la placa ha identificado dos características remodelado del vaso positivo y placa de atenuación baja de lesiones ricas en lípidos (fig. 53-6) asociadas a rotura de la placa y a SCA en 1.059 pacientes observados para detectar episodios clínicos durante una media de 27 meses después de realizar esta prueba de diagnóstico por imagen.³²

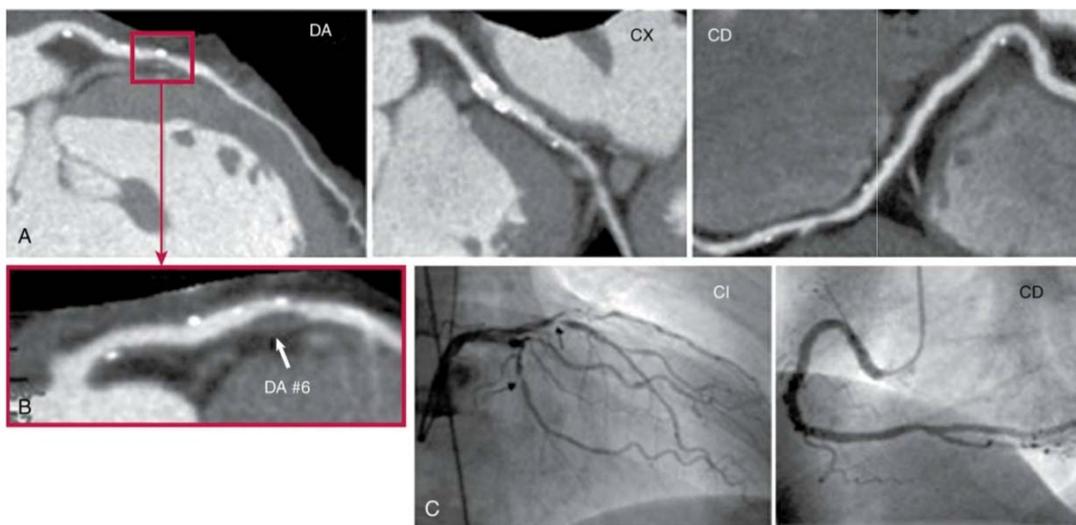


FIGURA 53-6 Características coronariográficas de una placa de riesgo alto. **A.** Imágenes reformateadas multiplanares curvas de la arteria descendente anterior izquierda (DA), la arteria circunfleja izquierda (CX) y la arteria coronaria derecha (CD). **B.** En la ATC se detectaron remodelado positivo, placa con atenuación baja y calcificación punteada en la DA. **C.** Un SCA en el que está implicada la placa de riesgo alto observada antes en la DA (flecha) 6 meses después de la ATC. CI, arteria coronaria izquierda. (Tomado de Motoyama S, Sarai M, Harigaya H, et al: *Computed tomographic angiography characteristics of atherosclerotic plaques subsequently resulting in acute coronary syndrome.* *J Am Coll Cardiol* 54:49, 2009.)

La ATCC puede emplearse para descartar con rapidez un SCA en los servicios de urgencias hospitalarios en pacientes con sospecha de SCA. Tres estudios aleatorizados³³⁻³⁵ examinaron la utilidad de la ATCC en la evaluación de los pacientes en el servicio de urgencias. Queda por determinar si es mejor realizar una

ATCC a los pacientes con sospecha de tener un SCA que un seguimiento clínico apropiado en consulta externa a los pacientes de riesgo bajo con una concentración normal de Tn-c.

La resonancia magnética cardíaca (RMC) con un protocolo de exploración rápida permite realizar mediciones precisas de la función y de los volúmenes ventriculares, evaluar el edema en la pared ventricular, identificar zonas de infarto frente a miocardio hibernado, demostrar la presencia de perfusión miocárdica, cuantificar el movimiento parietal y la fracción de eyección, e identificar el miocardio en riesgo en pacientes con SCA-SEST. Estas evaluaciones detalladas pueden facilitar la ICP, sobre todo si existen dudas sobre la lesión responsable como en los pacientes con enfermedad multivaso o con estenosis limítrofes.

IV.5.6. Técnicas de imagen invasivas

La coronariografía invasiva ha sido la técnica de referencia para obtener imágenes del árbol arterial coronario durante más de cinco décadas. La lesión responsable en el SCA-SEST presenta, por lo general, una estenosis excéntrica con bordes festoneados o salientes y un cuello estrecho. Estos hallazgos coronariográficos pueden representar una rotura de la placa aterosclerótica y/o un trombo. Una de las características que hace sospechar un trombo es la presencia de masas intraluminales globulares con forma redondeada o de pólipo. La «indefinición» de una lesión hace pensar en un trombo, pero este hallazgo es inespecífico.

Alrededor del 85% de los pacientes con un diagnóstico clínico de SCA-SEST tienen una obstrucción coronaria importante (es decir, >50% de estenosis del diámetro luminal) al menos en una arteria coronaria principal. La mayoría tiene una enfermedad obstructiva que afecta varias arterias epicárdicas (=10% la arteria coronaria principal izquierda, «35% con enfermedad de tres vasos y «20% con enfermedad de dos vasos), mientras que solo un 20% aproximadamente tiene enfermedad de un solo vaso.³⁶ El 15% restante no tiene signos de obstrucción coronaria importante en la coronariografía. Este hallazgo es más frecuente en las mujeres y en las personas de raza distinta a la blanca. En estos pacientes, el SCA-SEST, si está presente, puede estar relacionado con obstrucción coronaria

microvascular, disfunción endotelial o espasmo arterial coronario, y, por lo general, el pronóstico es más favorable. No obstante, la ausencia de obstrucción coronaria en la coronariografía debe llevar a buscar causas de los síntomas diferentes de la aterosclerosis coronaria.

Dos técnicas invasivas de imagen transversal -EIV y TCO- pueden proporcionar detalles adicionales sobre la morfología de la placa y, en ocasiones, se utilizan para ver el despliegue de las endoprótesis intracoronarias. Un núcleo necrótico grande observado mediante EIV en las lesiones responsables donde se coloca una endoprótesis intracoronaria puede predecir el fenómeno de no reflujo después de la colocación de la endoprótesis. La TCO de la placa en pacientes con SCA ha mostrado su contenido lipídico, calcificación y trombo.³⁷ La placa con una cubierta fibrosa delgada se asocia a riesgo alto de rotura si la concentración de hemoglobina glucosilada es >8%.³⁷

Aunque se han perfeccionado otras técnicas invasivas -como angioscopía, resonancia magnética intravascular (RMI), espectroscopia cuasi infrarroja, paleografía intravascular, termoscopia e imagen de fuerza de cizallamiento- es necesaria una valoración prospectiva amplia de estas técnicas diagnósticas para evaluar y comparar su utilidad clínica y su rentabilidad.

IV.5. Evaluación del riesgo

Riesgo residual

El riesgo de episodios isquémicos recurrentes después de un episodio de SCA depende tanto de la presencia y de la estabilidad de las lesiones multifocales como de la lesión causal responsable del episodio inicial. Dado que los resultados de los métodos intervencionistas agresivos son cada vez mejores en el tratamiento de las lesiones responsables, es necesario un tratamiento farmacológico enérgico de la placa restante para prevenir los episodios recurrentes. El porcentaje de pacientes con más de una placa activa en la coronariografía se ha correlacionado con la concentración de CRP de alta sensibilidad (CRPas). Estos hallazgos proporcionan un nexo fisiopatológico importante entre inflamación, EAC activa más difusa y episodios cardíacos recurrentes en los meses a años siguientes a un episodio clínico de SCA.

Evolución natural

Los pacientes con AI, definida como SCA-IMSEST sin elevación anómala de Tn-c, tienen una mortalidad a corto plazo más baja (<2% a 30 días) que los pacientes con IMSEST o IMEST.³⁸ El riesgo de mortalidad temprana por IMSEST está relacionado con la extensión del daño miocárdico y con el compromiso hemodinámico resultante, y es menor que en los pacientes con IMEST, que, por lo general, sufren infartos más extensos.^{21,39} Por el contrario, los resultados a largo plazo respecto a la mortalidad y a los episodios no mortales son peores en los pacientes con SCA-SEST que en los pacientes con IMEST. Este hallazgo se debe, probablemente, a la mayor edad, extensión de la EAC, IM previo, enfermedades concurrentes (como diabetes y disfunción renal), y probabilidad de recidiva del SCA en los pacientes con SCA-SEST que en los pacientes con IMEST.

IV.6. Puntuaciones combinadas de evaluación del riesgo

Se han ideado varias puntuaciones de riesgo que combinan variables clínicas y hallazgos en el ECG y/o en los marcadores séricos cardíacos para los pacientes con SCA-SEST.³⁹⁻⁴³ La puntuación de riesgo Thrombolysis In Myocardial Ischemia (TIMI) (fig. 53-7) identifica siete factores de riesgo independientes cuya suma se correlaciona directamente con muerte o con episodios isquémicos recurrentes.⁴¹ Esta evaluación simple y rápida del riesgo en la valoración inicial identifica pacientes de riesgo alto que pueden beneficiarse de un método invasivo temprano y de un tratamiento antitrombótico más intensivo. Esta puntuación de riesgo predice también la gravedad de los hallazgos coronariográficos, como la extensión de la EAC, el volumen del trombo y la disminución del flujo. Una puntuación todavía más simple, el índice de riesgo TIMI (edad en décadas x frecuencia cardíaca/presión arterial sistólica), predice la mortalidad en los pacientes con IMSEST.

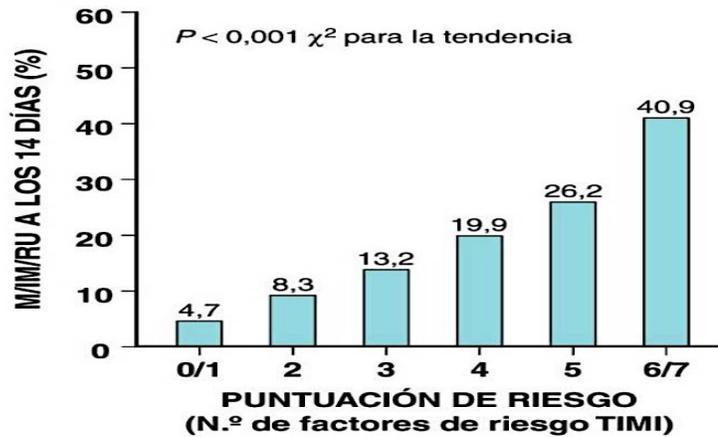
La puntuación de riesgo Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE)⁴⁵ ha identificado también factores de riesgo asociados de manera independiente a aumento de la mortalidad. Aunque puede ser más precisa, es más compleja que la puntuación de riesgo TIMI y no se calcula de manera manual con tanta facilidad.

IV.7. Tratamiento

El tratamiento del SCA-SEST comprende dos fases: tratamiento a corto plazo, dirigido a los síntomas clínicos y a estabilizar la lesión o lesiones responsables, y a largo plazo, dirigido a prevenir el avance de la enfermedad subyacente y la futura rotura/erosión de la placa. En un estudio prospectivo sobre la evolución natural de pacientes con SCA-SEST a los que se realizó con éxito una ICP de la lesión responsable, un 20% tuvo un segundo episodio de SCA durante una media de 3,4 años. La mitad de estos episodios estaban causados por la lesión responsable original, y la otra mitad, por una lesión nueva.⁴⁶

General

Los pacientes con empeoramiento o que presentan por primera vez malestar torácico o un síntoma equivalente anginoso sospechoso de SCA deben trasladarse con rapidez a un servicio de urgencias hospitalario en ambulancia y, si es posible, deben ser valorados de inmediato (fig. 53-8).⁴⁷ La valoración inicial debe consistir en una anamnesis y una exploración física específicas combinadas con un ECG realizado en los primeros 10 minutos desde la llegada. Deben obtenerse muestras de sangre para un análisis de Tn-c con evaluación acelerada mediante una prueba diagnóstica rápida o un análisis que permita tener los resultados en 60 minutos. Otros análisis, como hemograma completo, electrolitos séricos, creatinina y glucosa, pueden ayudar a decidir los tratamientos y el plan de acción inmediatos.



- | Factores de riesgo TIMI | |
|------------------------------------|--|
| • Edad ≥ 65 años | • Ácido acetilsalicílico previo |
| • ≥3 factores de riesgo de EAC | • ≥2 episodios anginosos en 24 h previas |
| • EAC conocida (>50% de estenosis) | • Desviación del ST ≥0,5 mm respecto a ECG inicial |
| | • ↑ Marcadores cardíacos |

FIGURA 53-7 Puntuación de riesgo TIMI para SCA-SEST. Se cuenta el número de factores de riesgo presentes. (Tomado de Antman EM, Cohen M, Bernink PJ, et al: *The TIMI risk score for unstable angina/non-ST elevation MI: A method for prognostication and therapeutic decision making. JAMA 284:835, 2000.*)

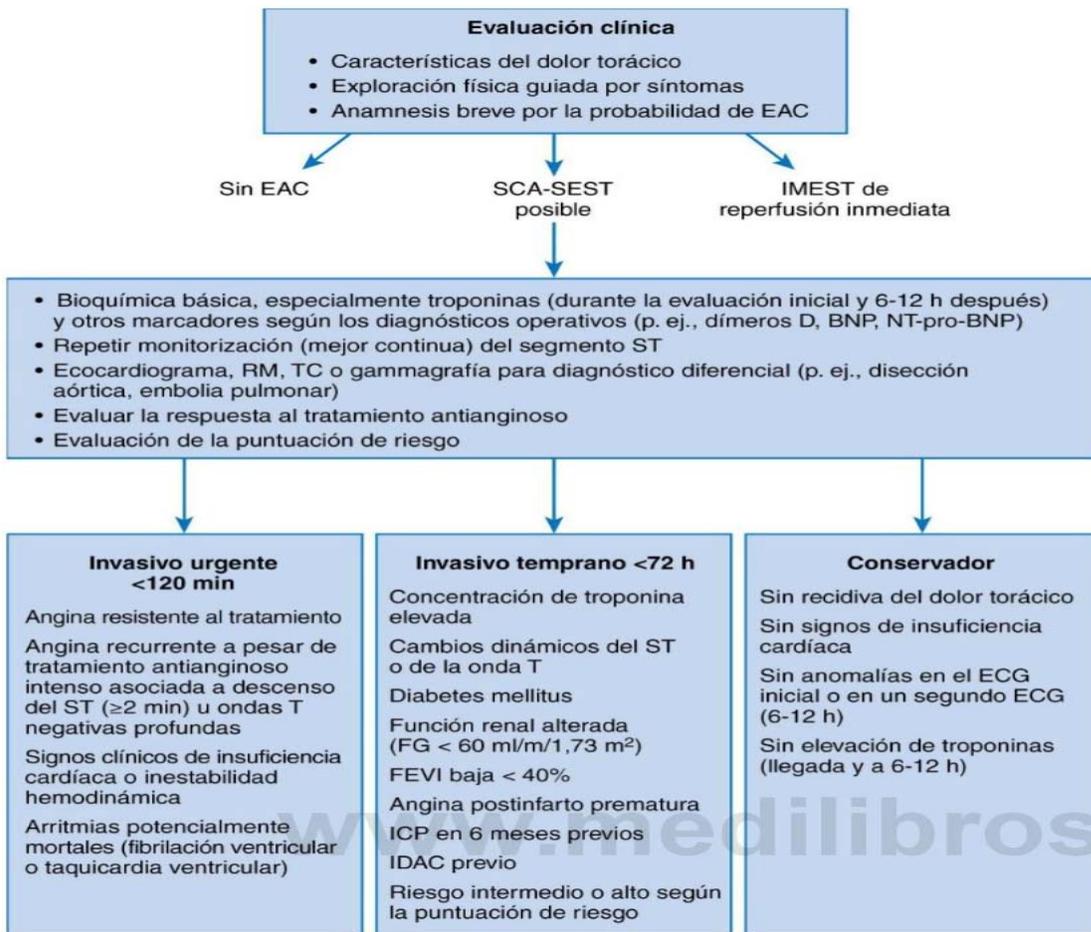


FIGURA 53-8 Algoritmo de toma de decisiones para el tratamiento del SCA-SEST. FEVI, fracción de eyección del ventrículo izquierdo; FG, filtración glomerular; IDAC, injerto de derivación arterial coronaria. (Tomado de Bassand JP, Hamm CW: *Diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: European Society of Cardiology guidelines. Eur Heart J 32:369, 2011.*)

Los pacientes con Tn-c elevada o con anomalías nuevas en el segmento ST, o los que se consideran de riesgo moderado o alto en un sistema de puntuación de riesgo homologado deben ingresar en una unidad cardiovascular especializada o en una unidad de cuidados intensivos. Los pacientes con AI, pero con Tn-c normal y cambios electrocardiográficos, deben ingresar, por lo general, en una unidad con monitorización, mejor en una unidad cardiovascular de cuidados intermedios.⁶ En estas unidades, la monitorización electrocardiográfica continua con telemetría detecta taquiarritmias, alteraciones en la conducción auriculoventricular e intraventricular, y cambios en la desviación del segmento ST.

Los pacientes deben estar en cama, debe realizarse una evaluación continua de la saturación de O₂ mediante oximetría, y es recomendable administrar oxígeno complementario en los pacientes con una saturación arterial de O₂ baja (<90%) y/o en los pacientes con insuficiencia cardíaca y estertores pulmonares. Se permite andar al paciente, según tolerancia, si ha permanecido estable sin malestar torácico recurrente ni cambios en el ECG durante 12-24 horas como mínimo. Los pacientes con síntomas atípicos y riesgo bajo, o los que tienen síntomas más sospechosos de otra causa no cardíaca pueden quedar en observación en el servicio de urgencias o en una unidad de corta estancia. Debe realizarse un segundo análisis de Tn-c 3-6 horas después del primero y/o puede estar indicada una evaluación adicional con técnicas de imagen no invasivas o con prueba de esfuerzo para poder descartar con rapidez un SCA.

IV.7.1. Tratamiento antiisquémico

Uno de los objetivos principales del tratamiento del SCA-SEST es aliviar los síntomas isquémicos y prevenir las secuelas graves a corto y largo plazo, como IM recurrente, insuficiencia cardíaca y muerte.

IV.7.2. Nitratos

Los nitratos son vasodilatadores independientes del endotelio que aumentan el flujo sanguíneo cardíaco mediante vasodilatación coronaria y disminuyen la demanda miocárdica de oxígeno por descenso de la precarga mediante venodilatación.

Además, disminuyen la postcarga cardíaca, porque provocan dilatación arterial y, de este modo, disminuyen la presión parietal ventricular.

En los pacientes sin hipotensión arterial debe administrarse nitroglicerina sublingual (o bucal) (0,3-0,6 mg hasta tres veces a intervalos de 5 min), empezando incluso antes de llegar al hospital siempre que sea posible. Si los síntomas isquémicos persisten y/o el paciente es hipertenso o está en insuficiencia cardíaca, debe iniciarse la administración intravenosa de nitroglicerina (5-10 $\mu\text{g}/\text{min}$, con aumento gradual de la dosis hasta 200 μg según sea necesario) solo si la presión arterial sistólica se mantiene por encima de 100 mmHg. Pueden utilizarse nitratos tópicos o de acción prolongada si el paciente ha permanecido sin dolor durante 12-24 h. Puede aparecer tolerancia a los efectos antiisquémicos de los nitratos en 12-24 h, que puede mejorar con intervalos sin administrar nitratos. Si los síntomas no permiten los intervalos sin nitratos, puede ser efectivo aumentar la dosis. La interrupción del tratamiento con dosis altas de nitratos, sobre todo si se administran por vía intravenosa, debe realizarse de manera gradual para evitar la isquemia recurrente.

Las contraindicaciones de los nitratos son hipotensión arterial o tratamiento con inhibidores de fosfodiesterasa de tipo 5 (PDE-5) (p. ej., sildenafil, tadalafilo, vardenafilo) en las 24-48 horas previas. Los inhibidores PDE-5 disminuyen la degradación del monofosfato de guanosina cíclico (GMPc) y, por tanto, potencian y prolongan los efectos vasodilatadores de los nitratos, lo que puede provocar hipotensión arterial grave, isquemia miocárdica o incluso muerte. Los nitratos deben utilizarse con precaución en los pacientes con estenosis valvular aórtica grave, miocardiopatía hipertrófica con obstrucción del cono arterial ventricular izquierdo en reposo, infarto ventricular derecho o embolia pulmonar con repercusión hemodinámica.

IV.7.3. β -bloqueantes

Gran parte de los datos que apoyan el uso de bloqueantes de los receptores β -adrenérgicos ((β -bloqueantes) en el SCA-SEST proceden de la extrapolación de estudios clínicos en los que predominan los pacientes con IMEST, que demostraron

que los β -bloqueantes disminuyen el reinfarto, la fibrilación ventricular y la muerte. Los datos conjuntos de una revisión sistemática de pacientes con AI incluidos en estudios realizados hace más de 25 años (en la época anterior a la Tn-c) indicaban que los β -bloqueantes disminuían el riesgo de progresión a IM.⁴⁵ No está claro si los β -bloqueantes tienen una eficacia similar en la época moderna de tratamiento farmacológico intensivo y revascularización temprana.

En las primeras 24 horas debe iniciarse un tratamiento con β -bloqueantes orales con las dosis empleadas en la angina estable crónica⁴⁵ con las excepciones siguientes: 1) signos de insuficiencia cardíaca descompensada; 2) indicios de un estado de gasto cardíaco bajo; 3) riesgo elevado de shock cardiogénico, o 4) bloqueo auriculoventricular, asma o enfermedad reactiva de las vías respiratorias. Los β -bloqueantes pueden administrarse a pacientes con insuficiencia cardíaca una vez estabilizado su estado clínico. Si la isquemia y/o el dolor torácico persisten a pesar del tratamiento intravenoso con nitrato, pueden utilizarse β -bloqueantes intravenosos con cautela, seguidos de administración oral. Los β -bloqueantes intravenosos deben evitarse en los pacientes con IM agudo e insuficiencia cardíaca en la valoración inicial. La elección de β -bloqueantes puede individualizarse teniendo en cuenta la farmacocinética del fármaco, la familiaridad del médico con este y el coste, pero, por lo general, deben evitarse β -bloqueantes con actividad simpaticomimética intrínseca, como el pindolol.

IV.7.4. Morfina

En los pacientes que siguen con dolor a pesar del tratamiento con nitratos y β -bloqueantes, pueden administrarse bolos intravenosos de 2-5 mg de sulfato de morfina cada 10 minutos hasta tres veces mientras se realiza una monitorización intensiva de la presión arterial, la respiración y el estado mental. La morfina puede actuar como analgésico y como ansiolítico, y sus efectos venodilatadores pueden ser beneficiosos porque disminuyen la precarga ventricular. Esta última acción es especialmente útil en los pacientes con congestión pulmonar. Sin embargo, la morfina también puede producir hipotensión arterial y, si es así, debe colocarse al paciente en decúbito supino y debe administrarse suero fisiológico intravenoso para

restablecer la presión arterial. Pocas veces es necesario utilizar hipertensores. Si el paciente presenta insuficiencia respiratoria, puede administrarse naloxona (0,4-2 mg). Las contraindicaciones son hipotensión arterial y alergia a la morfina, que puede sustituirse por meperidina.

IV.7.5. Antagonistas del calcio

Estos fármacos tienen efectos vasodilatadores y bajan la presión arterial. Algunos, como el verapamilo y el diltiacem, también ralentizan la frecuencia cardíaca, disminuyen la contractilidad miocárdica y, por tanto, disminuyen las necesidades de O₂. Los estudios iniciales indicaban que el diltiacem puede bajar la incidencia de IM recurrente.⁴⁸ Los antagonistas del calcio han sido efectivos para mejorar la isquemia en pacientes con SCA-SEST e isquemia persistente a pesar del tratamiento con dosis máximas de nitratos y β -bloqueantes, así como en pacientes con contraindicaciones para los β -bloqueantes y en los que presentan hipertensión arterial.⁴⁹ Estos pacientes deben tratarse con antagonistas del calcio no dihidropiridínicos que ralentizan la frecuencia cardíaca. El preparado de acción corta de nifedipino, una dihidropiridina, que acelera la frecuencia cardíaca, puede ser perjudicial en los pacientes con SCA si no se combina con un β -bloqueante. No se han observado efectos perjudiciales por tratamiento a largo plazo con dihidropiridinas de acción prolongada -amlodipino o felodipino- en pacientes con disfunción ventricular izquierda y EAC,⁵⁰ lo que indica que estos fármacos pueden ser seguros en pacientes con SCA-SEST y disfunción ventricular izquierda.

IV.7.6. Ranolacina

Este fármaco antianginoso nuevo produce sus efectos sin alterar la frecuencia cardíaca ni la presión arterial. Su mecanismo de acción predominante es la inhibición de la corriente de sodio tardía en las células miocárdicas, evitando así parte de los efectos nocivos atribuidos a la sobrecarga intracelular de sodio y de calcio durante la isquemia. La ranolacina disminuye los episodios isquémicos y la necesidad de nitroglicerina en pacientes con angina estable crónica, tanto en monoterapia como combinada con antagonistas del calcio o β -bloqueantes. La ranolacina se analizó en

un estudio controlado con placebo en 6,560 pacientes con SCA-SEST controlados durante casi 1 año.⁵¹ En el conjunto de la población del estudio, la ranolacina no disminuyó el criterio principal de valoración compuesto de muerte cardiovascular, IM o isquemia recurrente, y aumentó la incidencia de isquemia recurrente. Sin embargo, el criterio principal de valoración disminuyó de manera significativa en subgrupos de pacientes con elevación de los péptidos natriuréticos (un 21%) y en los pacientes con angina estable previa (un 14%).

IV.7.7. Tratamiento antiagregante

Debido a la importancia de la activación y de la agregación plaquetaria en la patogenia del SCA, no resulta sorprendente que el tratamiento antiagregante sea una pieza clave en los pacientes con SCA-SEST (tabla 53-3; fig. 53-3).

TABLA 53-3 Recomendaciones de fármacos antiagregantes orales⁶⁵

RECOMENDACIONES	CLASE	GRADO
Debe administrarse ácido acetilsalicílico a todos los pacientes sin contraindicaciones en una dosis de carga inicial de 150-300 mg y en una dosis de mantenimiento de 75-100 mg/día a largo plazo con independencia del método terapéutico	I	A
Debe añadirse un inhibidor P2Y ₁₂ al ácido acetilsalicílico lo antes posible y debe mantenerse durante 12 meses a menos que haya contraindicaciones, como un riesgo hemorrágico excesivo	I	A
Se recomienda un inhibidor de la bomba de protones (preferiblemente que no sea omeprazol) combinado con TAAD en pacientes con antecedentes de hemorragia digestiva o úlcera péptica, y es apropiado para pacientes con otros factores de riesgo múltiples (infección por <i>Helicobacter pylori</i> , ≥65 años, tratamiento concomitante con anticoagulantes o corticoides)	I	A
Se desaconseja la interrupción prolongada o permanente de inhibidores P2Y ₁₂ en los 12 meses siguientes al episodio de referencia a menos que haya una indicación clínica	I	C
Se recomienda ticagrelor (dosis de carga 180 mg, 90 mg dos veces/día) a todos los pacientes con riesgo moderado a alto de episodios isquémicos (p. ej., troponinas elevadas), con independencia del método terapéutico inicial e incluyendo a los tratados previamente con clopidogrel (que debe suspenderse al iniciar el ticagrelor)	I	B
Se recomienda prasugrel (dosis de carga 60 mg, dosis diaria 10 mg) a los pacientes sin tratamiento previo con un inhibidor P2Y ₁₂ (especialmente a personas con diabetes) en los que se conoce la anatomía coronaria y se va a realizar una ICP, a menos que exista un riesgo alto de hemorragia potencialmente mortal u otras contraindicaciones ⁴	I	B
Se recomienda clopidogrel (dosis de carga 300 mg, dosis diaria 75 mg) a los pacientes que no pueden tomar ticagrelor o prasugrel	I	A
Se recomienda una dosis de carga de 600 mg de clopidogrel (o una dosis complementaria de 300 mg durante la ICP después de una dosis de carga inicial de 300 mg) a los pacientes programados para un método invasivo cuando no puede emplearse ticagrelor o prasugrel	I	B
Puede ser apropiada una dosis de mantenimiento más alta de clopidogrel, 150 mg/día, durante los primeros 7 días en los pacientes tratados con ICP sin aumento del riesgo hemorrágico	Ila	B
No se aconseja aumentar por norma la dosis de mantenimiento de clopidogrel basándose en las pruebas de función plaquetaria, pero puede ser apropiado en pacientes seleccionados	Ilb	B
Las pruebas de genotipado y/o de función plaquetaria pueden ser útiles en pacientes seleccionados cuando se utiliza clopidogrel	Ilb	B
En pacientes tratados previamente con inhibidores P2Y ₁₂ que necesitan una cirugía mayor programada (como IDAC), puede ser apropiado retrasar la operación 5 días como mínimo después de suspender el tratamiento con ticagrelor o clopidogrel y 7 días con prasugrel si es clínicamente factible y si el paciente no tiene un riesgo alto de episodios isquémicos	Ila	C
Puede ser apropiado iniciar (o reiniciar) la administración de ticagrelor o de clopidogrel después de IDAC tan pronto como se considere seguro	Ila	B
No se recomienda combinar ácido acetilsalicílico con un AINE (inhibidores selectivos de COX-2 y AINE no selectivos)	III	C

*Clase de recomendación.

¹Nivel de evidencia.

⁴El prasugrel tiene una recomendación IIa para la indicación global, en especial en pacientes tratados antes con clopidogrel y/o anatomía coronaria desconocida. La recomendación de clase I hace referencia al subgrupo definido de manera específica.

AINE, antiinflamatorio no esteroideo; IDAC, injerto de derivación arterial; TAAD, tratamiento antiagregante doble.

Tomado de Hamm CW, Bassand JP, Agewall S, et al: ESC guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes (ACS) in Patients Presenting Without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J 32:2999, 2011.

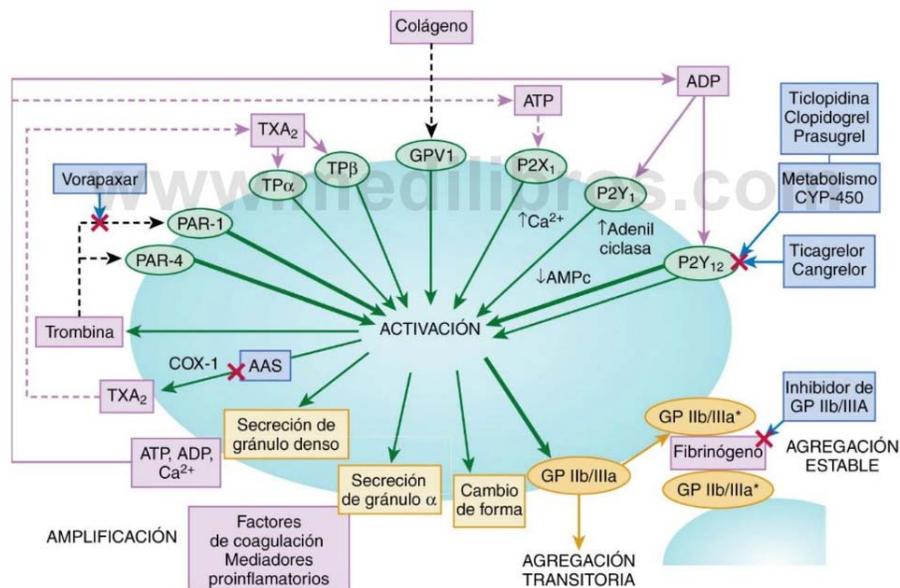


FIGURA 53-3 Mecanismos de activación plaquetaria y puntos de bloqueo de los fármacos antiagregantes. La activación plaquetaria se inicia por agonistas solubles, como trombina, TXA₂, 5-HT (hidroxitriptamina), ADP (vía P2Y₁ y P2Y₁₂) y ATP, y por ligandos adhesivos, como colágeno y factor de von Willebrand. A continuación, la secreción de gránulo denso de agonistas plaquetarios y la secreción de TXA₂ amplifica la activación plaquetaria, que produce un cambio conformacional en el receptor GP IIb/IIIa que le lleva a unirse al fibrinógeno y produce la agregación plaquetaria. El receptor P2Y₁₂ desempeña una función importante en la amplificación de la activación plaquetaria. AAS, ácido acetilsalicílico; AMPc, monofosfato de adenosina cíclico; ATP, trifosfato de adenosina 5'; COX-1, ciclooxigenasa 1; PAR, proteína receptora de proteasa; TP, receptor de tromboxano humano A2; X, puntos de acción de los fármacos antiagregantes. (Tomado de Braunwald E: *Unstable angina and non-ST elevation myocardial infarction*. *Am J Respir Crit Care Med* 185:924, 2012. Modificado de Storey RF: *Biology and pharmacology of the platelet P2Y12 receptor*. *Curr Pharm Des* 12:1255, 2006; y Wallentin L: *P2Y12 inhibitors: Differences in properties and mechanisms of action and potential consequences for clinical use*. *Eur Heart J* 30:1964, 2009.)

IV.7.8. Ácido acetilsalicílico

El ácido acetilsalicílico (AAS) acetila la ciclooxigenasa 1 (COX-1) plaquetaria, que bloquea la síntesis y la liberación de TXA₂, un activador plaquetario, inhibiendo, de este modo, la agregación plaquetaria y la formación de un trombo arterial. Los efectos antiagregantes persisten durante toda la vida de las plaquetas - 7-10 días aproximadamente-, porque la inhibición de la COX-1 por el ácido acetilsalicílico es irreversible. Varios estudios controlados con placebo han mostrado un efecto beneficioso del ácido acetilsalicílico en pacientes con SCA-SEST. Además de disminuir los acontecimientos clínicos adversos desde el principio del tratamiento, el ácido acetilsalicílico disminuye también la frecuencia de episodios isquémicos en la prevención secundaria. Es una pieza clave del tratamiento antiagregante en pacientes con cualquier tipo de SCA.⁵²

Aunque las dosis de AAS utilizadas en estudios aleatorizados oscilan entre 50 y 1.300 mg/día, no existe un efecto dosis-respuesta en la eficacia, pero las dosis más altas aumentan la incidencia de hemorragia digestiva.

Durante el tratamiento crónico puede producirse resistencia al AAS, con un efecto antiagregante limitado (es decir, un cambio mínimo en la inhibición de la agregación plaquetaria) en un 2-8% de los pacientes. Estos pacientes tienen tendencia a presentar un riesgo más alto de episodios cardíacos recurrentes. Las causas de la resistencia al AAS > son variadas y comprenden un cumplimiento inadecuado (seudoresistencia), disminución de la absorción, interacción con el ibuprofeno, sobreexpresión de ARNm de COX-2 y uso de preparados gastroresistentes.

Es infrecuente que haya una razón genética o intrínseca de otro tipo para la respuesta mínima al AAS. Sin embargo, no hay pruebas de que la supervisión periódica de los efectos antiagregantes con ajuste de la dosis sea un método con efectividad clínica.

Las contraindicaciones del AAS son alergia comprobada (p. ej., asma provocada por AAS), pólipos nasales, hemorragia activa o un trastorno plaquetario conocido. La dispepsia u otros síntomas digestivos provocados por un tratamiento a largo plazo con AAS (es decir, intolerancia al AAS) no impiden, por lo general, un tratamiento a corto plazo. En los pacientes con alergia o que no toleran el AAS, se recomienda la desensibilización o la sustitución por clopidogrel, prasugrel o ticagrelor.

IV.7.9. Inhibidores P2Y₁₂ (difosfato de adenosina)

En la actualidad, la medicación para el SCA comprende siempre un tratamiento antiagregante doble (TAAD), que consiste en AAS y un inhibidor P2Y₁₂ (v. fig. 53-3). Hay dos grupos de inhibidores P2Y₁₂: las tienopiridinas (ticlopidina, clopidogrel y prasugrel) y las ciclopentiltriazolopirimidinas (ticagrelor). Las tienopiridinas actúan mediante bloqueo irreversible de la unión de ADP al receptor P2Y₁₂ en la superficie plaquetaria, interfiriendo así tanto con la activación como con la agregación plaquetaria por ADP. Son profármacos, por lo que es necesaria una oxidación por el sistema del citocromo P-450 hepático (CYP) para formar metabolitos activos.⁵⁵ Las tienopiridinas también disminuyen el fibrinógeno, la viscosidad sanguínea y la capacidad de deformación y de agregación de los eritrocitos mediante mecanismos que pueden ser independientes de ADP. Por el contrario, el ticagrelor actúa de manera directa como bloqueante reversible del receptor P2Y₁₂. Los fármacos que

inhiben el sistema CYP no afectan al ticagrelor.

IV.7.19. Clopidogrel

Este fármaco evita, en gran medida, las complicaciones hematológicas (neutropenia y, con poca frecuencia, púrpura trombótica trombocitopénica) asociadas a la ticlopidina, la primera tienopiridina de uso generalizado. Cuando se absorbe el clopidogrel, un 85% aproximadamente se hidroliza por la esterasa circulante y queda inactivo. El clopidogrel restante debe ser oxidado por el sistema CYP hepático para generar los metabolitos activos que inhiben el receptor P2Y₁₂.

La adición de clopidogrel al AAS se analizó en el estudio Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events (CURE) en 12,562 pacientes con SCA-SEST tratados con AAS, heparina no fraccionada (HNF) o heparina de bajo peso molecular (HBPM) y otros tratamientos convencionales, y que fueron asignados de manera aleatoria a recibir una dosis de carga de 300 mg de clopidogrel seguida de una dosis diaria de 75 mg o placebo.⁵⁶ La adición de clopidogrel al AAS disminuyó un 20% la muerte cardiovascular, el IM o el accidente cerebrovascular tanto en pacientes de riesgo alto o bajo con SCA-SEST, con independencia de si el tratamiento fue farmacológico, ICP o injerto de derivación arterial coronaria (IDAC) (fig. 53-9). Se observó un efecto beneficioso desde las 24 horas y la divergencia en las curvas de Kaplan-Meier empezó justo después de 2 horas. Además, el efecto beneficioso continuó a lo largo del período de tratamiento de 1 año del estudio. También se observó un efecto beneficioso del tratamiento antes de ICP, con una disminución del 31% de los episodios cardíacos a los 30 días y a 1 año en pacientes con SCA-SEST asignados de manera aleatoria a TAAD frente a solo AAS.

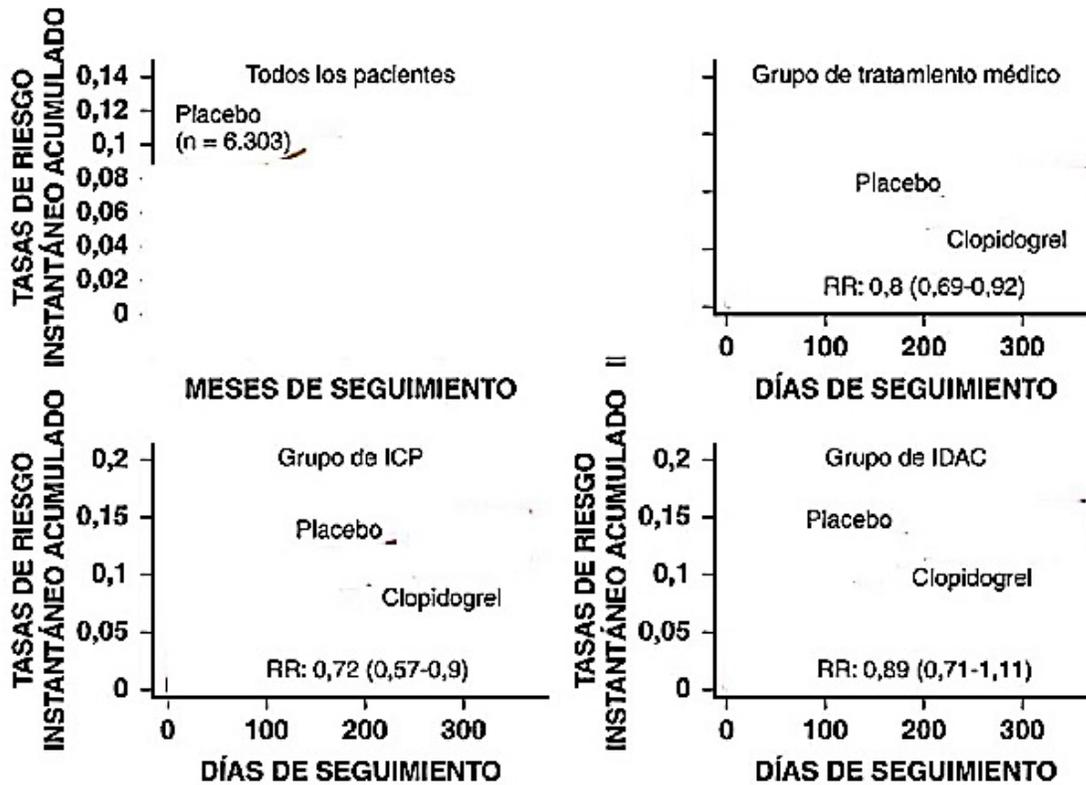


FIGURA 53-9 Clopidogrel en SCA-SEST. Se muestra el efecto beneficioso del clopidogrel en la disminución de la muerte cardiovascular, infarto de miocardio o accidente cerebrovascular en pacientes con SCA-SEST en el estudio CURE y en pacientes con tratamiento farmacológico o mediante ICP o IDAC. RR, riesgo relativo. (Tomado de Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, et al: Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med* 345:494, 2001; y Fox KA, Mehta SR, Peters R, et al: Benefits and risks of the combination of clopidogrel and aspirin in patients undergoing surgical revascularization for non-ST-elevation acute coronary syndrome: The Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Ischemic Events [CURE] trial. *Circulation* 110:1202, 2004.)

Estos y otros hallazgos parecidos en distintos estudios llevaron a incluir una recomendación de clase IA en las directrices del American College of Cardiology/American Heart Association (ACC/AHA) para el tratamiento con clopidogrel antes de ICP. En los pacientes tratados con IDAC, los que habían recibido clopidogrel en los 5 días previos a la operación quirúrgica tenían un aumento del riesgo de hemorragia grave y de necesidad de reoperación, lo que llevó a recomendar la interrupción del clopidogrel al menos 5 días antes de la operación quirúrgica, si es posible.

En el SCA-SEST, la dosis de carga inicial de 300-600 mg de clopidogrel va seguida de una dosis diaria de mantenimiento de 75 mg. El uso de una dosis de carga de 600 mg consigue un grado de equilibrio de inhibición plaquetaria después de 2 horas tan solo, con más rapidez que la dosis de 300 mg. En el estudio

CURRENT OASIS-7, la dosis alta de clopidogrel (dosis de carga de 600 mg, dosis de mantenimiento de 150 mg durante 7 días y después 75 mg) no disminuyó el criterio de valoración compuesto de muerte cardiovascular, IM o accidente cerebrovascular en pacientes con SCA-SEST, aunque sí aumentó la hemorragia grave y la necesidad de transfusión de eritrocitos.⁵⁷ Sin embargo, un análisis del subgrupo de pacientes del estudio CURRENT OASIS-7 tratados con ICP⁵⁸ y un metaanálisis de más de 25,000 pacientes tratados con ICP demostraron que la dosis de carga de 600 mg de clopidogrel disminuye los episodios cardiovasculares después de ICP en comparación con la dosis de 300 mg. Por esta razón, la dosis de carga de 600 mg de clopidogrel es la más apropiada en los pacientes con SCA-SEST tratados con ICP.

Se han planteado dos métodos para iniciar el tratamiento con clopidogrel en los pacientes con SCA-SEST: 1) iniciar el clopidogrel a la llegada o al ingreso en el hospital, o 2) retrasar el tratamiento con clopidogrel hasta después de la coronariografía, y administrarlo a continuación en la sala de cateterismo si va a realizarse una ICP. Es mejor el método de tratamiento inmediato, porque tiene la ventaja de disminuir los episodios isquémicos tempranos, aunque a costa de aumentar la hemorragia en la minoría de los pacientes tratados con IDAC en vez de o justo después de una ICP.

Igual que con el AAS, se han identificado personas con una respuesta débil al clopidogrel⁸⁸ que tienen tasas más altas de episodios cardíacos recurrentes, como trombosis de una endoprótesis coronaria, IM y muerte.⁸⁹ La incidencia de pacientes que no consiguen la respuesta farmacológica previsible al clopidogrel varía entre el 5-30%, según la población y la definición empleada para evaluar la respuesta.⁵⁹ La respuesta débil al clopidogrel es más frecuente en pacientes con diabetes, y también en pacientes con obesidad, de edad avanzada y con un polimorfismo genético del sistema CYP. Los pacientes con una respuesta antiagregante mínima al clopidogrel tienen concentraciones más bajas del metabolito activo, lo que indica un fallo en esta conversión necesaria.

Se han relacionado varios polimorfismos del gen que codifica la enzima CYP2C19 con una disminución de la producción del metabolito activo del clopidogrel. Estos polimorfismos (sobre todo el alelo *C2 de función disminuida) están presentes en un

tercio de las personas blancas aproximadamente y hasta en la mitad de las asiáticas, y se han relacionado con un aumento de las respuestas clínicas adversas en los pacientes tratados con clopidogrel.

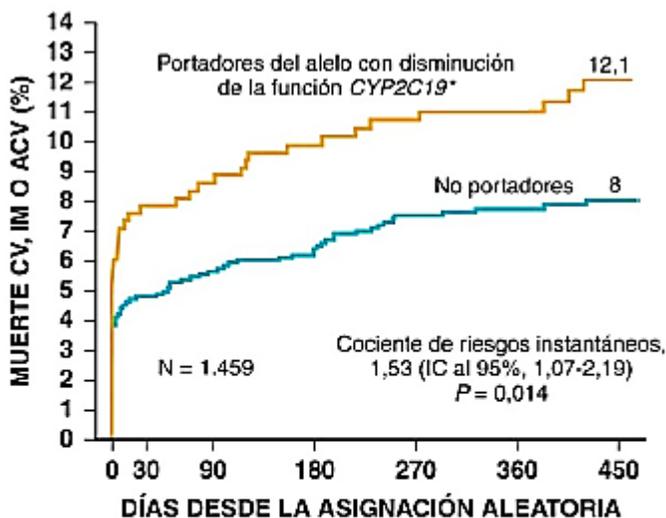
En otros estudios, se han relacionado alelos de función disminuida con aumento de la trombosis de una endoprótesis coronaria. Los análisis de estos polimorfismos en pacientes candidatos a tratamiento con una tienopiridina pueden identificar personas que probablemente tendrán una respuesta débil o nula al clopidogrel y en los que es más apropiado un tratamiento antiagregante diferente. Sin embargo, tres estudios aleatorizados que evaluaron pautas posológicas antiagregantes elevadas en pacientes con una reactividad plaquetaria elevada después de dosis habituales de ácido acetilsalicílico y clopidogrel no hallaron una disminución apreciable de los episodios clínicos cardiovasculares con dosis más altas de antiagregantes que con dosis habituales.

Los datos de un estudio en pacientes con AI tratados mediante ICP mostraron que en los portadores heterocigóticos del alelo CYP2C19*2 es necesaria una dosis diaria de mantenimiento de 225 mg o más de clopidogrel (al menos tres veces la dosis habitual) para conseguir el mismo grado de inhibición plaquetaria que en los no portadores que toman 75 mg diarios. Por tanto, la razón de que estos tres estudios no encontraran efectos beneficios clínicos con una pauta posológica antiagregante elevada en pacientes con reactividad plaquetaria alta puede ser, en parte, el uso de dosis insuficientes de tratamiento antiagregante.

Los inhibidores de la bomba de protones (IBP) disminuyen ligeramente el efecto antiagregante del clopidogrel, evaluado mediante análisis de función plaquetaria,⁶⁴ debido a la competencia por el metabolismo con la enzima CYP2A4. Varios estudios de observación han planteado la duda de si este efecto puede provocar complicaciones isquémicas en los pacientes que toman un IBP, sobre todo omeprazol, frente a los pacientes que toman clopidogrel, pero no un IBP. Sin embargo, un estudio aleatorizado, doble ciego y un análisis del ticagrelor (que no se metaboliza por el sistema CYP) frente al clopidogrel indicaron que es improbable una interacción con repercusión clínica entre el clopidogrel y los IBP.

Prasugrel

Esta tienopiridina es un profármaco igual que el clopidogrel, y su metabolito activo es un inhibidor irreversible del receptor plaquetario P2Y₁₂ y, por tanto, un inhibidor de la agregación plaquetaria. Sin embargo, a diferencia del clopidogrel, el prasugrel se oxida con rapidez a su metabolito en un paso y se activa a los 30 minutos de la



*Portadores ~30% de la población

FIGURA 53-10 CYP2C19 y criterios de valoración clínicos. Se muestra la asociación entre el estado de portador de un alelo con disminución de la función CYP2C19 y el criterio principal de valoración de la eficacia o trombosis de endoprótesis coronaria en personas en tratamiento con clopidogrel en el estudio TRITON-TIMI 38. En 1.459 personas tratadas con clopidogrel que podían ser clasificadas como portadoras o no portadoras de CYP2C19, la tasa del criterio principal de valoración de la eficacia (una combinación de muerte por causas cardiovasculares [CV], IM o accidente cerebrovascular [ACV]) fue significativamente más alta en las portadoras que en las no portadoras. (Tomado de Mega JL, Close SL, Wiviott SD, et al: Cytochrome p-450 polymorphisms and response to clopidogrel. *N Engl J Med* 360:354, 2009.)

administración. Aunque los metabolitos activos del clopidogrel y del prasugrel tienen efectos antiagregantes parecidos cuando se estudian *in vitro*, la generación del metabolito activo del prasugrel es aproximadamente 10 veces mayor que la del metabolito activo del clopidogrel, lo que hace que sea 10 veces más potente aproximadamente.

El estudio Trial to Assess Improvement in Therapeutic

Outcomes by Optimizing Platelet Inhibition with Prasugrel-Thrombolysis in Myocardial Infarction (TRITON-TIMI 38)⁶⁵ asignó de manera aleatoria 13, 608 pacientes con SCA (10, 074 con SCA-SEST) a los que iba a realizarse una ICP a recibir prasugrel (dosis de carga de 60 mg, dosis diaria de mantenimiento de 10 mg) o la dosis de clopidogrel aprobada en ese momento por la FDA (dosis de carga de 300 mg, dosis diaria de mantenimiento de 75 mg) -que se había demostrado en el estudio CURE que tenía un efecto beneficioso en pacientes con SCA-SEST tratados mediante ICP-. Todos los pacientes recibieron también AAS. El criterio principal de valoración de la eficacia (muerte cardiovascular, IM y accidente cerebrovascular) disminuyó de manera significativa un 19% con el prasugrel (fig. 53-11A). El efecto beneficioso fue especialmente llamativo (30%) en pacientes con diabetes. En los 12, 844 pacientes a

los que se colocó una endoprótesis coronaria durante una ICP, el prasugrel disminuyó la incidencia de trombosis de la endoprótesis a la mitad comparado con el clopidogrel. Esta disminución relativa de la trombosis de la endoprótesis fue parecida en las metálicas y en las farmacoactivas.

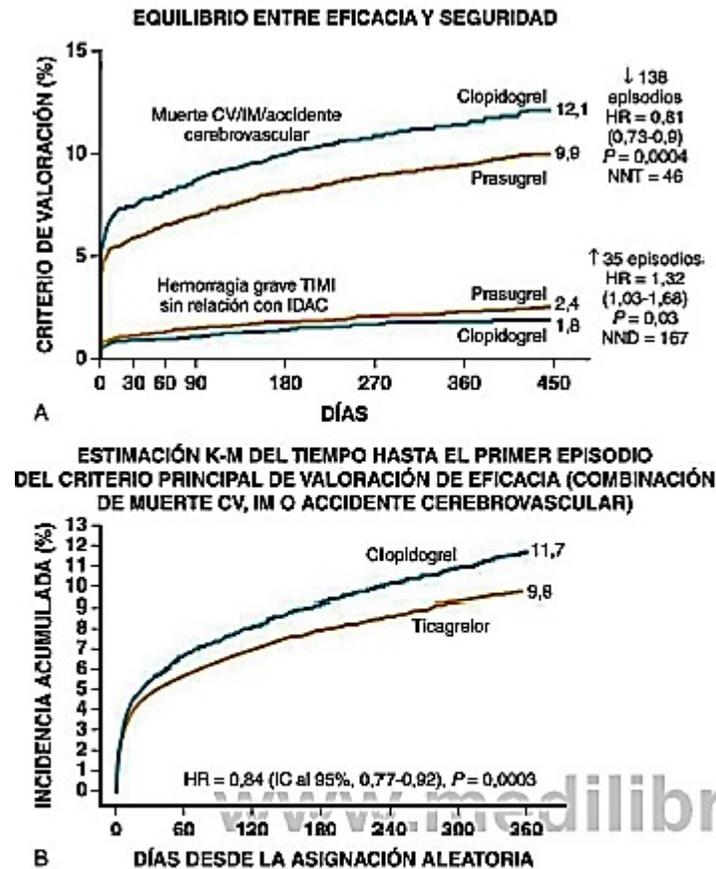


FIGURA 53-11 A. Comparación de la eficacia y la seguridad del prasugrel y el clopidogrel en el estudio TRITON-TIMI 38 en pacientes con SCA a los que se va a realizar una ICP. HR, cociente de riesgos instantáneos; NND, número de pacientes necesario para causar daño (hemorragia grave TIMI); NNT, número de pacientes necesario para evitar un episodio del criterio principal de valoración. B. El criterio principal de valoración del estudio PLATO—una combinación de muerte por causas vasculares, IM o accidente cerebrovascular—fue significativamente menos frecuente en el grupo del ticagrelor que en el grupo del clopidogrel. CV, cardiovascular; K-M, Kaplan-Meier. (A, tomado de Wilwert SD, Braunwald E, McCabe CH, et al: Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 357:2007, 2007; B, tomado de Wallentin L, Becker RC, Budaj A, et al: Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 361:1045, 2009.)

Estos hallazgos de la superioridad del prasugrel sobre el clopidogrel concuerdan con el concepto mencionado antes de que la eficacia limitada del clopidogrel comparado con el prasugrel está relacionada con la generación más lenta y menos efectiva del metabolito activo del clopidogrel. De hecho, en un estudio clínico con grupos cruzados de pacientes tratados 3 mediante ICP por angina estable, Wiviott et al. hallaron que una dosis de carga de 60 mg de prasugrel logró una inhibición plaquetaria más intensa que una dosis de carga de 600 mg de clopidogrel.⁶⁶ Se

observó lo mismo durante el tratamiento de mantenimiento, comparando 10 mg 3 de prasugrel y 150 m g de clopidogrel diarios.

De manera previsible, el mayor efecto inhibidor plaquetario del prasugrel estaba asociado a un aumento de la hemorragia. En el estudio TRITON-TIMI 38, hubo un aumento de incidencia absoluto del 0,6% ^ (relativo del 32%) de hemorragia grave (incluso mortal). El riesgo de hemorragia fue especialmente alto en los ancianos (>75 años de edad), en los que el uso de prasugrel debe limitarse a los de riesgo alto y a los que tienen un peso corporal bajo (<60 kg).

Es aconsejable no tratar a dichos pacientes con prasugrel a menos que tengan un riesgo alto de trombosis, y si se usa prasugrel, debe administrarse una dosis de mantenimiento de 5 mg en vez de 10 mg. Los pacientes con antecedentes de accidente cerebrovascular o accidente isquémico transitorio (AIT) tienen una incidencia inaceptable de hemorragia intracraneal.

Por tanto, el prasugrel está indicado en pacientes con SCA-SEST inmediatamente antes de una ICR pero está contraindicado en los que tienen antecedentes de accidente cerebrovascular o AIT. En pacientes menores de 75 años, con un peso >60 kg y sin antecedente de accidente cerebrovascular o AIT (es decir, el grupo «fundamental» de pacientes para los que la FDA aprobó el uso de este fármaco), el prasugrel estaba asociado a una disminución notable del 26% del criterio principal de valoración. El uso de prasugrel debe interrumpirse al menos 7 días antes de una operación quirúrgica, siempre que sea posible.⁶⁷ El TAAAD con A AS y un inhibidor del receptor P2Y₁₂ debe mantenerse durante 1 año después de una ICP.

Ticagrelor

A diferencia de las tienopiridinas, cuyos metabolitos activos son inhibidores plaquetarios irreversibles, el ticagrelor es un bloqueante reversible del receptor plaquetario P2Y₁₂ que actúa directamente en la plaqueta y tiene una semivida aproximada de 12 horas. Aunque tiene un metabolito activo, la potencia de este último es parecida a la del fármaco original. Ambos se excretan en la bilis. Igual que el prasugrel, el ticagrelor puede inhibir casi por completo la agregación plaquetaria mediada por P2Y₁₂.

El estudio PLATO no mostró ventajas del ticagrelor en el subgrupo de pacientes incluidos en EE. UU., en los que la dosis media de ácido acetilsalicílico era más alta en otros países. No se sabe con certeza si este hallazgo está relacionado con el azar, con el uso más frecuente de dosis diarias de AAS de 325 mg o con otro factor específico de la asistencia sanitaria estadounidense.

La FDA ha recomendado usar una dosis de mantenimiento baja (75-100 mg) de AAS con ticagrelor. Con independencia del inhibidor P2Y₁₂ elegido como segundo antiagregante, la dosis de ácido acetilsalicílico debe bajarse a 75-100 mg después de la dosis de carga inicial, y debe vigilarse a los pacientes para detectar una hemorragia mientras reciben TAAD durante 1 año después de un SCA- SEST. Los episodios de disnea mínima o moderada y de pausas ventriculares de más de 5 segundos fueron más frecuentes en los pacientes tratados con ticagrelor que en los tratados con clopidogrel.

IV.8. Antagonistas del receptor activado por proteasa 1

El vorapaxar, un antagonista del receptor activado por proteasa 1 (P A R-I) que se administra por vía oral, es un fármaco en fase de investigación que inhibe la activación plaquetaria mediada por trombina estudiado en pacientes con SCA. No disminuye de manera apreciable el criterio principal de valoración de la eficacia, y aumenta la hemorragia grave, incluso la hemorragia intracraneal. Por esta razón, es probable que el vorapaxar no sea útil poco después de un SCA. En el estudio Thrombin Receptor Antagonist in Secondary Prevention of Atherotrombotic Ischemic Events-Thrombolysis in Myocardial Infarction (TRA-2P-TIMI 50) en 26,449 pacientes con antecedente de IM, accidente cerebrovascular isquémico o enfermedad vascular periférica, la adición del vorapaxar al tratamiento convencional disminuyó los episodios isquémicos y aumentó la hemorragia comparado con placebo.⁷⁰ Los pacientes entre 2 semanas y 1 año después de un IM incluidos en el estudio TRA-2P presentaron una disminución del 20% de la muerte cardiovascular, IM o accidente cerebrovascular. Por tanto, este fármaco puede ser útil para la prevención secundaria en pacientes con IMSEST.

IV.9. Inhibidores de glucoproteína IIb/IIIa

Estos fármacos bloquean la vía final común de agregación plaquetaria, entrecruzamiento plaquetario mediado por fibrinógeno, causado por distintos estímulos (p. ej., trombina, ADP, colágeno, serotonina) (v. fig. 53-3). Esta clase farmacológica comprende tres fármacos: abciximab, un anticuerpo monoclonal aprobado solo en pacientes a los que va a realizarse una ICP eptifibatida y tirofiban (los dos últimos son inhibidores de molécula pequeña reversibles). Todos estos fármacos se administran mediante un bolo intravenoso seguido de una infusión continua.

La actividad de los bloqueantes de receptor de molécula pequeña y el riesgo asociado de hemorragia desaparecen pronto al suspender la infusión. El tirofiban y la eptifibatida tienen una semivida corta (~2 h), con restablecimiento de la función plaquetaria en 4 horas aproximadamente. Por esta razón, deben suspenderse 2-4 horas antes de una operación quirúrgica mayor. El abciximab tiene una acción prolongada («12 horas) y no puede contrarrestarse su efecto con rapidez, por lo que una operación quirúrgica mayor debe retrasarse al menos 24 horas después de su administración.

Varios estudios han encontrado efectos beneficiosos de la inhibición GP IIb/IIIa en el tratamiento de los pacientes con SCA-SEST, con una disminución relativa global significativa del 9% de las muertes y del IM a los 30 días en un metaanálisis extenso. El tirofiban, combinado con heparina y ácido acetilsalicílico, disminuyó de manera significativa la tasa de muerte, IM o isquemia persistente a los 7 días en comparación con heparina más AAS. En un estudio en 10,948 pacientes, la eptifibatida disminuyó también de manera significativa la tasa de muerte o de IM a los 30 días. Sin embargo, no se observó un efecto beneficioso y sí un aumento de la mortalidad temprana al utilizar abciximab en pacientes con SCA-SEST en los que estaba previsto un método conservador inicial.

El efecto beneficioso de la inhibición GP IIb/IIIa puede ser mayor cuando se usa en pacientes de riesgo alto con SCA-SEST, como los que presentan cambios en el segmento ST y/o una concentración alta de troponina o diabetes.^{71,72} Estos

subgrupos tienen más trombo en la coronariografía y, por tanto, más riesgo de embolia microvascular. El efecto beneficioso de la inhibición GP IIb/IIIa se ha confirmado incluso en pacientes con antecedente de pretratamiento con clopidogrel. En un metaanálisis de estudios controlados con placebo, las tasas de hemorragia grave fueron significativamente más altas en pacientes tratados con inhibidores GP IIb/IIIa, con una incidencia del 2,4 frente al 1,4% en los que recibieron placebo. La tasa de trombocitopenia grave ($<50.000/mm^3$) fue del 0,5% aproximadamente en los pacientes tratados con un inhibidor GP IIb/IIIa y heparina frente al 0,3% en los tratados solo con heparina. La trombocitopenia está asociada a un aumento de la hemorragia y de los episodios trombóticos recurrentes, lo que indica la necesidad de vigilar la cifra de plaquetas a diario durante la infusión de un inhibidor GP IIb/IIIa.

Basándose en el conjunto de datos, no se recomienda un método de administración habitual de inhibidores GP IIb/IIIa a los pacientes con SCA-SEST que reciben TAAD con AAS y un inhibidor P2Y₁₂ (es decir, tratamiento antiagregante triple). Sin embargo, puede ser más prudente un uso selectivo en pacientes con riesgo alto de complicaciones isquémicas (como los pacientes con diabetes o con signos coronariográficos de trombosis) y riesgo bajo de hemorragia a los que va a realizarse una ICP. Los inhibidores GP IIa/IIIb son útiles también en el tratamiento de las complicaciones trombóticas durante ICP.

IV.10. Tratamiento anticoagulante

Además del tratamiento antiagregante, descrito antes, los pacientes con SCA-SEST deben recibir un anticoagulante tan pronto como sea posible. Están disponibles varios anticoagulantes.

Heparina

La HNF es una mezcla de cadenas de polisacáridos de distinta longitud que impide la coagulación mediante el bloqueo de la trombina (factor Ha) y del factor Xa. También se une a proteínas plasmáticas circulantes, reactantes de fase aguda y células endoteliales, y, por tanto, tiene un efecto anticoagulante imprevisible. Debido a su semivida corta, la HNF debe administrarse en infusión intravenosa para

garantizar un grado de anticoagulación estable en los pacientes con SCA.

A pesar de estas limitaciones, el tratamiento con HNF intravenosa ha sido un elemento importante de la medicación para los pacientes con SCA-SEST. Un metaanálisis mostró una disminución del 33% de la muerte o del IM con HNF más ácido acetilsalicílico frente a solo AAS.⁷⁵

Se cree que la variabilidad de los efectos anticoagulantes, que es bastante frecuente, es consecuencia de la heterogeneidad de la HNF y de la neutralización de la heparina por factores circulantes en el plasma y proteínas liberadas por las plaquetas activadas. Se recomienda comprobar a diario la respuesta anticoagulante mediante el tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPA), con ajustes de la dosis según un nomograma unificado para conseguir un TIPA A de 50-70 s, o 1,5-2,5 veces el tiempo de referencia. Basándose en los datos disponibles, las directrices del ACC/AHA recomiendan una dosis de HNF ajustada según el peso (60 unidades/kg en bolo y 12 unidades/kg/h en infusión), además de una determinación frecuente del TIPA (cada 6 horas hasta alcanzar el valor deseado y cada 12-24 horas a partir de entonces) y de un ajuste de la dosis si es necesario. Uno de los efectos adversos es la hemorragia, sobretudo si el TIPA está alargado. La trombocitopenia inmunógena por heparina (TIH) es una complicación grave, pero infrecuente, que puede causar trombosis y hemorragia, e incluso puede ser mortal.

Neutralización de la heparina

El sulfato de protamina se une a la heparina para formar una sal estable, neutralizando así con rapidez el efecto anticoagulante de la HNF. Para neutralizar 100 unidades de HNF se necesita 1 mg de protamina aproximadamente. Dado que la semivida de la HNF es 1-1,5 horas aproximadamente, la dosis de protamina necesaria para neutralizar una infusión de HNF debe calcularse según la dosis total de HNF administrada en las 2-3 horas previas. Después de administrar protamina, puede utilizarse el TTPA para evaluar la eficacia de neutralización del efecto anticoagulante de la HNF. Se recomienda una inyección intravenosa lenta para evitar la hipotensión arterial o la bradicardia. Otras reacciones adversas frecuentes, pero transitorias, son rubor, sensación de calor y disnea. La protamina neutraliza

alrededor de un 60% del efecto anticoagulante de la HBPM, pero no neutraliza por completo su actividad anti-Xa.

Heparina de bajo peso molecular

Este tipo de heparina contiene más cadenas de polisacáridos cortas, lo que produce un efecto anticoagulante más previsible que el de la HNF. La HBPM tiene varias ventajas posibles sobre la HNF: 1) su mayor actividad antifactor Xa (respecto al factor Da) inhibe la generación de trombina de modo más efectivo; 2) la HBPM produce más liberación de inhibidor de la vía del factor tisular que la HNF y no es neutralizada por el factor 4 plaquetario; 3) la HBPM produce TIH con menos frecuencia; 4) la biodisponibilidad alta y uniforme de la HBPM permite la administración subcutánea; 5) no es necesario vigilar el grado de anticoagulación, y 6) la HBPM se une con menos avidéz a las proteínas plasmáticas que la HNF y, por eso, su efecto anticoagulante es más uniforme.

La dosis de HBPM debe disminuirse en los pacientes con un aclaramiento de creatinina menor de 30 ml/min, porque la disfunción renal afecta más a la HBPM que a la HNF. La dosis normal de enoxaparina es 1 mg/kg por vía subcutánea cada 12 horas, pero, en los pacientes con un aclaramiento de creatinina menor de 30 ml/min, se administra una sola vez al día. La administración de enoxaparina durante hasta 8 días (o hasta el alta hospitalaria) fue efectiva en pacientes con SCA, mientras que ampliar el tratamiento hasta 6 semanas no disminuyó más los episodios isquémicos en pacientes con SCA-SEST.⁷⁶ No debe administrarse HNF en la sala de cateterismo en las 10 horas siguientes a la administración de HBPM, 1 mg/kg, a menos que se compruebe que la actividad del factor Xa es baja porque la administración concomitante de HNF puede producir una concentración anti-Xa y anti-Ha supratrapéutica, y puede causar una hemorragia. Si se produce una hemorragia, el efecto anticoagulante de la HBPM puede neutralizarse con protamina, aunque es menos efectiva que la neutralización de la HNF.

En pacientes con SCA-SEST tratados con AAS, la HBPM disminuyó la posibilidad de muerte o de IM un 66% comparada con placebo. Aunque se han aprobado varias HBPM, la información disponible es favorable a la enoxaparina. En un metaanálisis

de 21,945 pacientes de seis estudios de pacientes con SCA-SEST en los que se comparó la enoxaparina con la HNF, la frecuencia de IM nuevo o recurrente fue más baja con enoxaparina, mientras que el porcentaje de hemorragia grave fue parecido entre ambos fármacos.

Inhibidores directos de la trombina

Estos fármacos tienen una posible ventaja sobre los inhibidores indirectos de la trombina, como la HNF o la HBPM, porque no necesitan antitrombina y pueden inhibir la trombina unida al trombo. No interactúan con las proteínas plasmáticas, producen un grado de anticoagulación muy estable y no causan trombocitopenia -lo que hace que sean una opción anticoagulante excelente en pacientes con antecedente de TTH-.

La bivalirudina, el inhibidor directo de la trombina más utilizado en pacientes con SCA o tratados con ICP, se une de manera reversible a la trombina y tiene una semivida de 25 minutos aproximadamente.

En pacientes con SCA-SEST, la dosis recomendada de bivalirudina antes de la coronariografía es de 0,1 mg/kg en bolo intravenoso seguido de una infusión a 0,25 mg/kg/h. Si el tratamiento empieza durante la intervención, debe administrarse un bolo de 0,75 mg/kg seguido de una infusión a 1,75 mg/kg/h durante la ICP. Puede suspenderse poco después de la ICP para permitir la retirada de los introductores para acceso arterial. En pacientes con disfunción renal, la infusión debe modificarse como sigue: 1) si el aclaramiento de creatinina es menor de 30 ml/min y el paciente no está en hemodiálisis, la infusión debe bajarse a 1 mg/kg/h, y 2) en los pacientes en hemodiálisis, la infusión debe bajarse a 0,25 mg/kg/h.

Inhibidores del factor Xa

Fondaparinux

Este pentasacárido sintético es un inhibidor indirecto del factor Xa y necesita la presencia de antitrombina para su acción. El estudio OASIS-5 comparó el fondaparinux subcutáneo diario (2,5 mg) con una dosis habitual de enoxaparina en 20,078 pacientes con SCA-SEST de riesgo alto.⁷⁷

No hubo diferencia en el criterio principal de valoración compuesto isquémico a lo largo de 9 días, aunque el fondaparinux disminuyó la hemorragia grave casi a la mitad y la mortalidad a los 30 días presentó una tendencia a la baja con el fondaparinux. Sin embargo, en los pacientes tratados con ICP, el fondaparinux estaba asociado a un aumento de más del triple del riesgo de trombos relacionados con el catéter. La HNF complementaria en el momento del cateterismo (85 unidades/kg si no se empleaba un inhibidor GP IIb/IIIa, 60 unidades/kg con un inhibidor IIb/ IIIa concomitante) disminuyó este riesgo con el fondaparinux. Por tanto, el fondaparinux es una opción aceptable en pacientes con SCA-SEST que reciben tratamiento no invasivo y, en concreto, en los pacientes con más riesgo de hemorragia.

Otamixabán

En infusiones de 0,105 y 0,14 mg/kg/h, el otamixabán, un inhibidor directo del factor Xa en fase de investigación, se asocia a menos complicaciones isquémicas y a un perfil de seguridad similar a la HNF más eptifibatida en pacientes con SCA.¹²⁸ Está en curso un estudio de fase III extenso con otamixabán.

Anticoagulación oral

Varios estudios han evaluado la anticoagulación oral con warfarina después de un SCA con el fundamento de que el tratamiento prolongado puede ampliar el efecto beneficioso de la anticoagulación temprana con un fármaco antitrombina por vía parenteral. Aunque la combinación de AAS y warfarina fue más efectiva que el ácido acetilsalicílico solo para la prevención secundaria a largo plazo del IM, esta combinación se asocia a un aumento de la hemorragia grave.⁷⁸ En los pacientes sin una endoprótesis coronaria, pero con otra indicación para warfarina, como fibrilación auricular crónica o disfunción ventricular izquierda grave, que tienen riesgo de embolia sistémica, la combinación de AAS y warfarina puede ser útil como tratamiento antitrombótico a largo plazo.

El tratamiento triple (es decir, la combinación de ácido acetilsalicílico, un inhibidor P2Y₁₂ y warfarina) es necesario en ocasiones en pacientes con SCA-SEST después

de colocar una endoprótesis coronaria que presentan fibrilación auricular u otra indicación absoluta de warfarina. Puede asociarse a un riesgo alto de hemorragia, especialmente durante la administración a largo plazo, pero hasta ahora no se ha evaluado de manera prospectiva frente a TAAD en un estudio aleatorizado extenso. Cuando se considera fundamental dicho tratamiento triple, es recomendable combinar ácido acetilsalicílico en dosis bajas (75-81 mg diaria), warfarina (ajustada de manera meticulosa para conseguir un cociente normalizado internacional [INR] de 2-2,5) y el uso de clopidogrel durante el período de tiempo más corto que sea necesario. Puede ser mejor usar endoprótesis coronarias metálicas en vez de endoprótesis coronarias farmacoactivas, porque pueden disminuir la duración del tratamiento P2Y₁₂ necesario. Las directrices 2010 de la European Society of Cardiology (ESC) para el tratamiento de los pacientes con fibrilación auricular en los que el SCA- SEST se ha tratado con una endoprótesis coronaria acortaron la duración del tratamiento triple (ácido acetilsalicílico, clopidogrel, antagonista de la vitamina K [AVK]), seguido de tratamiento antiagregante *simple* a largo plazo y un AVK.

Dos potentes inhibidores orales del factor Xa (rivaroxabán y apixabán) han sido evaluados en estudios de fase III en pacientes con SCA. En el estudio Abti-Xa Therapy to Lower Cardiovascular Events in Addition to Standard Therapy in Subjects with Acute Coronary Syndrome-Thrombolysis in Myocardial Infarction (ATLAS ACS 2-TIMI), se comparó con placebo una dosis baja de rivaroxabán (5 mg dos veces al día) y una dosis muy baja de rivaroxabán (2,5 mg dos veces al día) -que son un 50 y un 25%, respectivamente, de la dosis aprobada de este fármaco en pacientes con fibrilación auricular- como complemento del TAAD habitual (AAS y clopidogrel en el 92% de los pacientes) en 15,527 pacientes con un SCA reciente.⁷⁹

El rivaroxabán (dosis combinada) disminuyó de manera significativa un 16% el criterio principal de valoración compuesto de muerte, IM o accidente cerebrovascular en comparación con el tratamiento antiagregante sin un anticoagulante. Además, el rivaroxabán disminuyó significativamente la mortalidad total y la trombosis de endoprótesis coronaria, aunque se observó una tasa de hemorragia excesiva, principalmente una tasa más alta de hemorragia intracerebral. La dosis de 2,5 mg

dos veces al día de rivaroxabán tuvo un perfil más favorable, porque disminuyó la mortalidad cardiovascular (fig. 53-12) un 34% y la mortalidad total un 32%, y provocó menos hemorragias que la dosis de rivaroxabán de 5 mg dos veces al día.

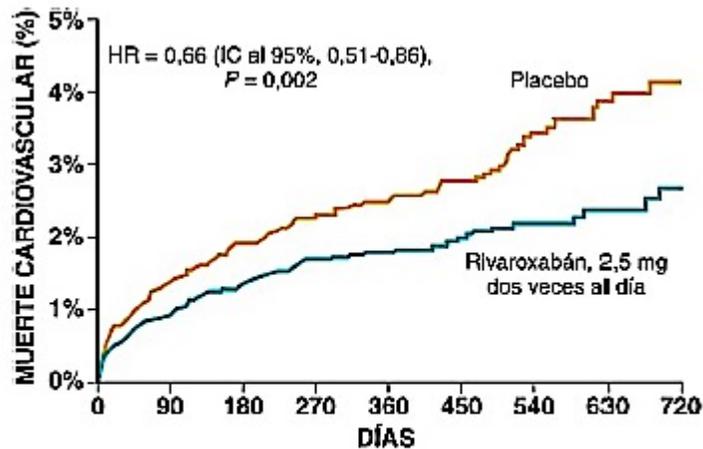


FIGURA 53-12 Rivaroxabán y mortalidad cardiovascular después de un SCA. Se muestra la incidencia acumulada de muerte cardiovascular en pacientes después de un SCA en tratamiento con ácido acetilsalicílico y una tienopiridina, y asignados de manera aleatoria a placebo ($n = 5.114$) frente a 2,5 mg dos veces al día de rivaroxabán ($n = 5.113$). (Modificado de Mega JL, Braunwald E, Wiviott SD, et al: Rivaroxaban in patients with a recent acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 366:9, 2012.)

En el estudio Apixaban for Prevention of Acute Ischemic Events 2 (APPRAISE-2), se comparó con placebo una dosis de 5 mg de apixabán dos veces al día (una dosis completa de inhibidor Xa con propiedades parecidas a las del rivaroxabán) en 7,392 pacientes con un SCA reciente (el 60%, un SCA-SEST) que estaban en tratamiento con ácido acetilsalicílico y clopidogrel. El estudio se detuvo de manera prematura por un exceso de hemorragias graves sin una disminución aparente de los episodios isquémicos recurrentes en pacientes asignados de manera aleatoria a apixabán. La diferencia en el resultado entre los estudios APPRAISE-2 y ATLAS-2-TIMI 51 puede estar relacionada con la dosis más alta del inhibidor Xa en el estudio APPRAISE-2. A diferencia del estudio ATLAS-2-TIMI 51, incluyó pacientes con antecedente de accidente cerebrovascular.

IV.11. Hemorragia: evaluación del riesgo, prevención y tratamiento

La hemorragia grave es la complicación no isquémica más frecuente del tratamiento antitrombótico y se asocia a peores resultados en pacientes con SCA,

pero existe controversia sobre la contribución independiente de la hemorragia a la mortalidad.^{80,81} No está claro si el aumento de la mortalidad y de otros acontecimientos adversos observado en los pacientes que han sufrido una hemorragia grave está causado por la propia hemorragia o por el riesgo más alto de consecuencias adversas del SCA en los pacientes con más probabilidad de sufrir una hemorragia. Probablemente influyen ambos factores. En cualquier caso, hay que esforzarse al máximo para evitar la hemorragia.

Las directrices europeas recomiendan evaluar el riesgo de hemorragia (además del riesgo de isquemia) en todos los pacientes con SCA- SEST mediante una puntuación de riesgo comprobada. Las medidas prácticas para disminuir el riesgo de hemorragia en los pacientes con un SCA-SEST comprenden el uso de: 1) dosis de anticoagulantes ajustadas según el peso (en vez de dosis fijas); 2) dosis modificadas de antitrombóticos en los pacientes con disfunción renal; 3) selección de los anticoagulantes con un perfil de riesgo hemorrágico bajo (p. ej., fondaparinux en los pacientes con tratamiento conservador, bivalirudina si se realiza un tratamiento invasivo temprano) en los pacientes con más riesgo hemorrágico; 4) dosis baja de ácido acetilsalicílico (75-100 mg diarios) después de la dosis de carga inicial; 5) fármacos protectores digestivos en los pacientes con riesgo alto de hemorragia digestiva; 6) reducción de los tratamientos concomitantes (como fármacos antiinflamatorios no esteroideos) que aumentan el riesgo de hemorragia digestiva; 7) acceso por la arteria radial, menor tamaño de los introductores y retirada temprana de los introductores para coronariografía e ICP) uso de endoprótesis coronarias metálicas (en vez de farmacoactivas) que permiten acortar la duración del TAAD (1 mes en vez de 6-12 meses).

TABLA 53-4 Puntuación de riesgo hemorrágico CRUSADE para calcular el riesgo intrahospitalario de hemorragia grave

FACTOR PREDICTIVO	PUNTUACIÓN	FACTOR PREDICTIVO	PUNTUACIÓN
Hematocrito inicial (%)		Signos de insuficiencia cardíaca congestiva en la evaluación inicial	
≤31	9	No	0
31-33,9	7	Sí	7
34-36,9	3	Enfermedad vascular previa [†]	
37-39	2	No	0
≥40	0	Sí	6
Aclaramiento de creatinina* (ml/min)		Diabetes mellitus	
≤15	39	No	0
>15-30	35	Sí	6
>30-60	28	Presión arterial sistólica (mmHg)	
>60-90	17	<90	10
>90-120	7	91-100	8
>120	0	101-120	5
Frecuencia cardíaca (latidos/min)		121-180	1
≤70	0	181-200	3
71-80	1	≥201	5
81-90	3	RIESGO HEMORRÁGICO	
91-100	6	Puntuación total (rango, 1-100)	
101-110	8	Riesgo hemorrágico previsible (%)	
111-120	10	≤20 (muy bajo)	3,1
≥121	11	21-30 (bajo)	5,6
Sexo		31-40 (moderado)	8,6
Masculino	0	41-50 (alto)	13,4
Femenino	8	≥50 (muy alto)	22,6

*El aclaramiento de creatinina se estima con la fórmula Cockcroft-Gault.

†La enfermedad vascular previa se define como un antecedente de enfermedad arterial periférica o un accidente cerebrovascular previo. Para calcular la puntuación hemorrágica CRUSADE, sume los puntos totales asociados a los ocho factores señalados y use la parte inferior de la tabla para predecir el riesgo hemorrágico.

[‡]En pacientes tratados con un método invasivo.

Modificado de Giugliano RP, Braunwald E. The year in non-ST-segment elevation acute coronary syndrome. *J Am Coll Cardiol* 54:1544, 2009; modificado de Subherwal S, Bac RG, Chen AY, et al. Baseline risk of major bleeding in non-ST-segment-elevation myocardial infarction: The CRUSADE (Can Rapid risk stratification of Unstable angina patient Suppress Adverse outcomes with Early implementation of the ACC/AHA guidelines) bleeding score. *Circulation* 119:1873, 2009.

Entre las recomendaciones fundamentales incluidas en el Working Group of Thrombosis de la ESC están: 1) interrupción y/o neutralización del tratamiento antitrombótico si se produce una hemorragia grave, a menos que se consiga una hemostasia adecuada con otras medidas específicas; 2) evitar las transfusiones en los pacientes estables con una concentración de hemoglobina mayor de 8 g/dl si se ha detenido la hemorragia, y 3) mantener el tratamiento antitrombótico sin interrupción si la hemorragia es leve.

IV.12. Tratamiento invasivo frente a conservador

En los pacientes con SCA-SEST pueden aplicarse dos planteamientos generales para el cateterismo y la revascularización: 1) un método invasivo temprano mediante cateterismo cardíaco temprano sistemático (en las 48 horas siguientes a la valoración inicial), seguido de ICP, IDAC o tratamiento farmacológico continuo, según la anatomía coronaria, y 2) un método más conservador, con tratamiento

farmacológico inicial, reservando el cateterismo para los pacientes con isquemia recurrente en reposo o en una prueba de esfuerzo no invasiva, seguido de revascularización si la anatomía es apropiada.

Un metaanálisis de siete estudios recientes confirmó una disminución global significativa de la mortalidad de un 25% y una disminución del 17% del IM no mortal después de 2 años de seguimiento en los pacientes tratados con un método invasivo temprano.⁸² Estos hallazgos favorables a un método invasivo temprano se observaron también en subgrupos clave que clásicamente tenían menos probabilidades de coronariografía temprana, como los adultos mayores, los pacientes con IRC y las mujeres, aunque un análisis en mujeres no mostró un efecto beneficioso.

Este tipo de método invasivo temprano se recomienda en los pacientes con SCA-SEST que tienen cambios en el segmento ST y/o una troponina elevada desde el inicio o en los que estas características de riesgo alto aparecen en las 24 horas siguientes. Otros indicadores de riesgo alto, como la isquemia recurrente o los signos de insuficiencia cardíaca congestiva, son indicaciones de un método invasivo temprano.

También se recomienda un método invasivo temprano en los pacientes con SCA-SEST tratados previamente mediante IDAC y en los pacientes que han sufrido un SCA-SEST en los 6 meses siguientes a una ICP y en los que la causa puede ser una reestenosis. Las indicaciones de un método conservador inicial son los pacientes con enfermedades concurrentes potencialmente mortales o en los que los riesgos son más altos que los beneficios, los pacientes que no quieren someterse a una intervención invasiva y los pacientes de riesgo bajo sin síntomas recurrentes.

IV.13. Momento adecuado de un método invasivo

Un metaanálisis de cuatro estudios en 4,013 pacientes con SCA-SEST comparó un método invasivo temprano (media de tiempo transcurrido hasta la coronariografía de 1,2-14 horas) con un método invasivo diferido (media de tiempo hasta la coronariografía de 21-86 horas). Las tasas de mortalidad y de IM fueron parecidas con los dos métodos, pero el método invasivo temprano estaba asociado a

disminuciones significativas de la isquemia recurrente (41%) y de la duración de la estancia hospitalaria (28%), con tendencias favorables respecto a la hemorragia y al criterio de valoración compuesto de muerte cardiovascular, IM o accidente cerebrovascular. Este análisis es favorable a un método invasivo temprano, especialmente en los pacientes con riesgo alto, como los que presentan isquemia continua a pesar de un tratamiento farmacológico intensivo, y los pacientes con insuficiencia cardíaca aguda y taquiarritmias ventriculares.

IV.14. Intervención coronaria percutánea.

Es posible lograr el éxito coronariográfico (gradoTIMI de flujo epicárdico 2 o 3) en la inmensa mayoría (95%) de los pacientes con SCA-SEST tratados mediante ICR incluso en los que se consideran de riesgo alto. Sin embargo, la aparición de complicaciones durante la intervención, como pérdida transitoria o prolongada de una rama lateral, cierre brusco, embolia distal o aparición del fenómeno de no reflujo, se ha asociado a un aumento de cuatro a cinco veces del riesgo de complicaciones isquémicas y muerte durante los 30 días siguientes.

El uso de inhibidores GP IIb/IIIa mejora los resultados agudos después de una ICP Aunque el uso de una endoprótesis coronaria farmacoactiva disminuye el riesgo de reestenosis, existe cierto riesgo de trombosis tardía de la endoprótesis después de colocar una endoprótesis farmacoactiva, especialmente cuando se suspende el TAAD (es decir, AAS y un inhibidor P2Y₁₂). Es posible disminuir la incidencia a largo plazo de esta complicación grave (al menos 6-12 meses) en los pacientes tratados con endoprótesis coronarias farmacoactivas.

Las endoprótesis coronarias de tercera generación recubiertas de everolimús han logrado efectos beneficiosos uniformes en comparación con las endoprótesis de generaciones previas recubiertas de sirolimús o paclitaxel,^{84,85} y en comparación con las endoprótesis metálicas. Debido a la disminución de la trombosis de la endoprótesis coronaria y de otros episodios isquémicos con una endoprótesis coronaria liberadora de everolimús, la necesidad de TAAD prolongado (> 12 meses) está menos clara, y puede ser posible una duración más breve del TAAD.

Intervención coronaria percutánea frente a injerto de derivación arterial

coronaria Varios estudios han comparado la ICP y el IDAC en pacientes con cardiopatía isquémica, muchos de ellos con SCA-SEST. A la vista de los resultados, el IDAC es recomendable en los pacientes con enfermedad de la arteria coronaria principal izquierda, así como en los pacientes con enfermedad multivaso (que afecta a los tres vasos epicárdicos principales o a la arteria descendente anterior izquierda proximal y a otra arteria) y una fracción de eyección ventricular izquierda menor del 40% y/o diabetes mellitus. En un estudio reciente de 1,900 pacientes con diabetes y EAC multivaso (el 27% con SCA-SEST), el IDAC disminuyó significativamente el criterio de valoración compuesto de muerte, IM o accidente cerebrovascular en comparación con la ICP. Sin embargo, al aumentar la experiencia con ICP multivaso y principal izquierda, la ICP puede ser apropiada también en un número creciente de pacientes sin diabetes con esta anatomía coronaria más compleja. Por lo general, en otros pacientes con EAC menos grave se realiza una ICP si la anatomía coronaria es apropiada. La ICP se asocia a una morbilidad y a una mortalidad inicial ligeramente más bajas, y a tasas menores de accidente cerebrovascular que el IDAC,⁸⁶ pero con una necesidad más alta de repetir la ICP y menos mejoría de la angina.⁸⁷

IV.15. Tratamiento hipolipidemiante

El tratamiento hipolipidemiante a largo plazo, especialmente con estatinas, ha mostrado efectos beneficiosos en los pacientes después de un IM agudo y un SCA-SEST. En un subgrupo predeterminado de más de 3,200 pacientes con AI en el estudio Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease (LIPID), el tratamiento con pravastatina logró una disminución significativa del 26% de la mortalidad total. El inicio de las estatinas en el hospital durante un SCA se ha asociado a mejores resultados a largo plazo en comparación con placebo.

En el estudio Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis in Myocardial Infarction 22 (PROVE IT-TIMI 22), realizado en 4,162 pacientes incluidos una media de 7 días después de un SCA, el tratamiento hipolipidemiante intensivo con 80 mg de atorvastatina, frente al tratamiento hipolipidemiante moderado con 40 mg de pravastatina (fig. 53-13), logró una disminución del 16% (mediana de concentración de LDL conseguida en los dos

grupos de tratamiento de 62 y 95 mg/dl, respectivamente) del criterio principal de valoración (una combinación de muerte cardiovascular, IM, accidente cerebrovascular, revascularización o angina inestable con necesidad de ingreso hospitalario), y una disminución del 25% de muerte, IM o revascularización urgente.⁸⁸ Los efectos beneficiosos empezaron a apreciarse desde 2 semanas después de la asignación aleatoria, lo que subraya la importancia del inicio temprano del tratamiento intensivo con estatina después de un SCA. En parte basándose en estos resultados, el National Cholesterol Education Program (NCEP) recomendó un objetivo terapéutico opcional de LDL menor de 70 mg/dl en pacientes de riesgo alto con CI, como los que tienen antecedentes de SCA. Se observó mejoría de la EAC después de un SCA con tratamiento hipolipemiante intensivo en pacientes diabéticos con SCA-SEST cuando se lograba una concentración de LDL menor de 70 mg/dl.

Después del estudio PROVE IT-TIMI 22 se llevaron a cabo cuatro estudios más sobre tratamiento con estatina intensivo o moderado (habitual), uno en pacientes después de un SCA y tres en pacientes con EAC estable. Un metaanálisis de los cinco estudios publicados, con 39,612 pacientes y una mediana de seguimiento de 5,1 años, mostró disminuciones muy importantes del 15% de los episodios vasculares graves y una disminución del 13% de la muerte coronaria o del IM con tratamiento con estatina intensivo frente a habitual.⁸⁹ Es destacable que no hubo efectos adversos por una concentración de LDL muy baja (menor de 40-50 mg/dl) y, por tanto, las dosis de estatina no deben ajustarse a la baja sistemáticamente en pacientes asintomáticos que toleran una dosis alta de estatina después de un SCA.

El tratamiento con estatina intensivo en los pacientes con un SCA debe comenzar, como muy tarde, en el momento del alta hospitalaria, pero en un metaanálisis de 13 estudios aleatorizados⁹⁰ se observó un efecto beneficioso del tratamiento con estatina intensivo antes de una ICP con una disminución del 44% tanto del IM peri-ICP como de otros acontecimientos adversos a lo largo de 30 días -lo que indica un efecto beneficioso si se inicia un tratamiento con estatina en dosis alta desde el momento del ingreso-. Aunque los estudios epidemiológicos han mostrado que los pacientes con una concentración más alta de colesterol HDL tienen una incidencia

más baja de CI, ningún tratamiento farmacológico dirigido a aumentar la concentración de HDL ha mejorado los resultados clínicos en pacientes con o después de un SCA en la época de las estatinas.

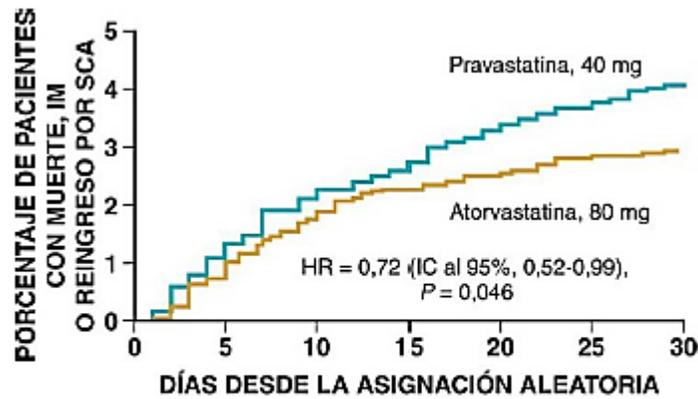


FIGURA 53-13 Efecto del tratamiento intensivo con estatina después de SCA-SEST. El efecto beneficioso del tratamiento intensivo con estatina después de un SCA empezó pronto en el estudio PROVE IT-TIMI 22. Hubo una disminución significativa de los episodios en los primeros 30 días. (Tomado de Ray KK, Cannon CP, Cairns R, et al: The timing of benefits of intensive statin therapy in ACS: A PROVE IT-TIMI 22 substudy. *J Am Coll Cardiol* 46:1405, 2005.)

Alta y tratamiento posthospitalario

El momento del alta hospitalaria después de un SCA es un «momento aprovechable» para el paciente, cuando el médico y el resto del personal sanitario pueden examinar y mejorar el tratamiento farmacológico a largo plazo. Los pacientes con SCA-SEST y los pacientes con IMEST deben recibir medidas de prevención secundaria.

IV.16. Subgrupos de interés especial

Ancianos

La incidencia de SCA aumenta con la edad y, debido a las tendencias demográficas actuales, los pacientes ancianos (>75 años) representarán una proporción creciente del grupo de pacientes con SCA. Los tratamientos basados en la evidencia están infrutilizados en los pacientes mayores en comparación con los más jóvenes, incluso cuando se tienen en cuenta las enfermedades concurrentes y las contraindicaciones.⁹¹

Los pacientes ancianos con SCA-SEST plantean dificultades diagnósticas y terapéuticas, como una probabilidad más alta de síntomas atípicos (p. ej., disnea, confusión), una causa no coronaria del SCA, como hipertensión, hipertrofia miocárdica o disfunción diastólica, una disfunción hepática y renal que altera el metabolismo y disminuye el aclaramiento de los fármacos, enfermedades concurrentes que predisponen a reacciones adversas, como hemorragia e insuficiencia renal, y un riesgo más alto de complicaciones isquémicas. La combinación de estas enfermedades concurrentes y la mayor tendencia a la medicación múltiple en los ancianos aumentan el riesgo de interacciones farmacológicas y de efectos colaterales.

En general, el tratamiento farmacológico del SCA-SEST en adultos mayores debe ir en paralelo con los tratamientos recomendados para los pacientes más jóvenes, pero con más anticipación y vigilancia de las reacciones adversas a medicamentos. La alta prevalencia de insuficiencia renal en las personas ancianas, a pesar de una concentración sérica de creatina aparentemente «normal», puede causar un exceso de dosis de antitrombóticos, como la enoxaparina y los inhibidores GP IIb/IIIa. Las directrices clínicas recomiendan una evaluación de la función renal (mediante estimación del aclaramiento de creatinina o de la filtración glomerular) en todos los pacientes con SCA para conseguir una posología y una selección adecuada de los fármacos.^{49,63,92}

Los pacientes ancianos tienen más probabilidad que los jóvenes de presentar una EAC grave que puede beneficiarse de un tratamiento invasivo encaminado a la revascularización. Sin embargo, el porcentaje de intervenciones invasivas es más bajo en los pacientes ancianos, porque, con frecuencia, tienen enfermedades concurrentes que aumentan el riesgo de complicaciones, y porque tanto los médicos como los pacientes son más cautelosos respecto a las intervenciones invasivas.

Los análisis que comparan el tratamiento invasivo y el conservador apoyan el uso de un tratamiento invasivo temprano en los pacientes ancianos sin contraindicaciones para la coronariografía, en especial si la concentración de troponina está elevada en la evaluación inicial, mientras que en los pacientes ancianos sin elevación de la troponina puede ser más apropiado un tratamiento

conservador inicial. Salvo las enfermedades médicas concurrentes, que son contraindicaciones, la edad avanzada no debe impedir un tratamiento integral indicado del SCA-SEST.

Mujeres

Las mujeres representan una proporción creciente de pacientes con SCA, que en la actualidad se aproxima al 50%.⁹³ Las mujeres con SCA-SEST suelen tener una media de 10 años más que los hombres, pero el tratamiento del SCA-SEST debe ser parecido con independencia del sexo. La que se considera una manifestación «típica» de SCA está basada en estudios previos en los que predominaban los hombres -dichas manifestaciones pueden diferir de los hallazgos más variados en las mujeres, en las que el malestar torácico asociado a SCA es atípico con más frecuencia- En las mujeres son más frecuentes las causas no ateroscleróticas de angina, como la disfunción microvascular coronaria sin enfermedad obstructiva epicárdica asociada ni trombosis superpuesta.

Las mujeres con SCA tienen también más probabilidad que los hombres de presentar una concentración anormal de BNP y de CRPAs,⁹⁴ una reactividad vascular y una capacidad funcional alteradas, probablemente porque la fisiopatología subyacente al SCA en las mujeres es más compleja y variada. No obstante, las mujeres con una troponina circulante alta o con unos resultados de riesgo alto en las pruebas no invasivas deben ser remitidas para coronariografía, teniendo presente que pueden tener un riesgo más alto de complicaciones hemorrágicas. Las mujeres con SCA presentan un riesgo específico de sobredosis farmacológica por HBPM o inhibidores GP IIb/IIIa, porque, en general, son mayores que los hombres, tienen menos peso corporal y más probabilidad de disfunción renal.⁹⁵

Los estudios para investigar la utilidad del TAAD intensivo, un método invasivo temprano y el uso de estatinas de intensidad alta en pacientes con SCA-SEST han puesto en duda el concepto de que las mujeres evolucionan peor que los hombres con el uso de tratamientos intensivos estándar. Estos hallazgos refuerzan la idea de que las mujeres y los hombres con un SCA-SEST como consecuencia de una EAC obstructiva deben recibir un tratamiento parecido.

IV.17. Diabetes mellitus e intolerancia a la glucosa

La diabetes mellitus y la intolerancia a la glucosa son epidémicas en EE. UU. Se calcula que 25,6 millones (11,3%) de adultos (>20 años) estadounidenses tienen diabetes mellitus,⁹⁶ sin diagnosticar en 7 millones de ellos aproximadamente. La incidencia anual de casos nuevos de diabetes en 2010 fue de 1,9 millones -el doble que 30 años antes-. Se calcula que un 35% adicional (79 millones) de adultos estadounidenses, así como la mitad de los adultos de 65 años o más, tienen prediabetes (definida como una concentración alta de glucosa en ayunas o de hemoglobina A1c).

A pesar de los avances en el tratamiento logrados en las tres últimas décadas, los pacientes con diabetes mellitus siguen teniendo el triple de riesgo de mortalidad cardiovascular ajustada por edad que las personas sin diabetes, y casi cinco de cada seis pacientes mayores de 65 años con diabetes mueren por algún tipo de cardiopatía o de enfermedad vascular. Por tanto, los pacientes con diabetes que sufren un SCA-SEST merecen una consideración especial.

En el estudio Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE), más de un cuarto de los pacientes con SCA-SEST tenían diabetes. Incluso después del ajuste multifactorial por enfermedades concurrentes grave, la propia diabetes produce un aumento del 65% de la posibilidad de muerte después de un SCA-SEST. Incluso las formas más leves de alteración del metabolismo de la glucosa implican un aumento del riesgo cardiovascular. El síndrome metabólico estaba presente en el 25% de los pacientes ingresados en el hospital con un SCA en un estudio nacional israelí, y estos pacientes tenían el doble de mortalidad ajustada.⁹⁷

Los pacientes con diabetes deben recibir el tratamiento farmacológico demostrado para el SCA-SEST, igual que los pacientes sin diabetes, con atención especial a normalizar la glucemia y a prevenir la lesión renal aguda. Las cuatro recomendaciones principales de un comunicado científico de la AHA sobre el tratamiento de la hiperglucemia en pacientes con SCA son: 1) en todos los pacientes con SCA debe determinarse la glucosa plasmática; 2) en los pacientes en una unidad coronaria o de cuidados intensivos, debe vigilarse la glucosa de manera intensiva y

puede estar indicado administrar insulina intravenosa si la glucemia es mayor de 180 mg/dl; 3) fuera de estas unidades especiales, la glucemia debe mantenerse en una concentración por debajo de 180 mg/dl con insulina subcutánea, y 4) el metabolismo de la glucosa debe reevaluarse después del alta en pacientes sin diabetes mellitus previamente conocida que presentaron hiperglucemia durante el ingreso hospitalario.

La diabetes es una de las características que deben llevar a adoptar de inmediato un método invasivo temprano,⁶⁷ porque con este método los pacientes con diabetes obtienen un beneficio parecido al que obtienen los pacientes sin diabetes. Los pacientes con diabetes tienen peor pronóstico a largo plazo después de la revascularización que los pacientes sin diabetes, en particular después de ICP, porque tienen un riesgo más alto de reestenosis y de avance de la enfermedad en lesiones no responsables. El uso de inhibidores GP IIb/IIIa puede tener un efecto beneficioso especial en los pacientes con diabetes a los que se implanta una endoprótesis coronaria. Puede ser conveniente emplear inhibidores plaquetarios más potentes, como el prasugrel, en particular en los pacientes con diabetes que tienen una glucemia basal alta (fig. 53-14), porque estos pacientes tienen una disfunción plaquetaria más grave.⁹⁸

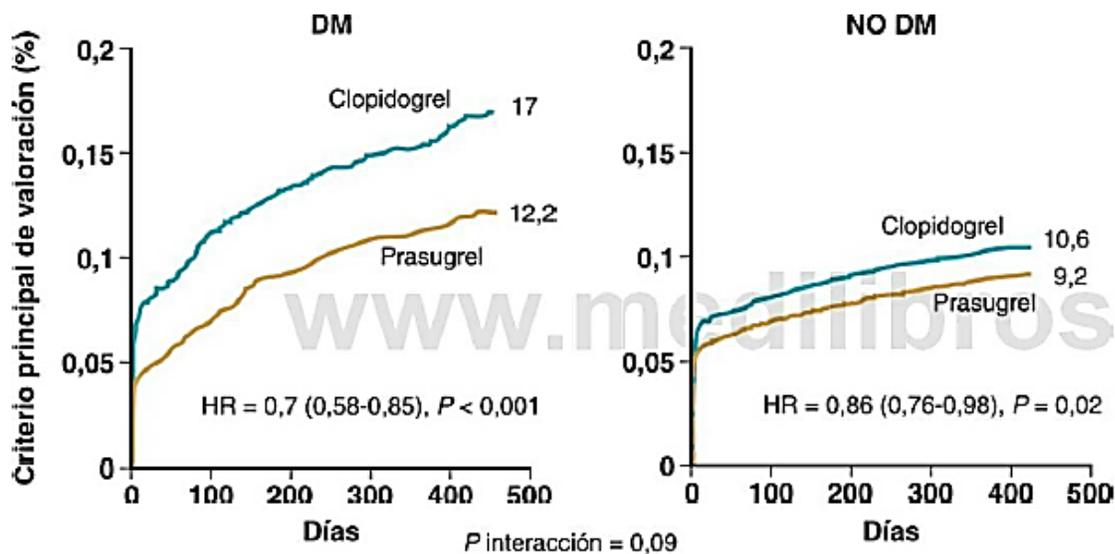


FIGURA 53-14 Prasugrel frente a clopidogrel en pacientes con diabetes. Se muestran las curvas de Kaplan-Meier del prasugrel y del clopidogrel estratificadas según el estado de diabetes en el estudio TRITON-TIMI 38. El criterio principal de valoración de eficacia era una combinación de muerte, IM no mortal o accidente cerebrovascular no mortal. DM, diabetes mellitus. (Tomado de Wiviott SD, Braunwald E, Angiolillo DJ, et al: Greater clinical benefit of more intensive oral antiplatelet therapy with prasugrel in patients with diabetes mellitus in the trial to assess improvement in therapeutic outcomes by optimizing platelet inhibition with prasugrel—Thrombolysis in Myocardial Infarction 38. *Circulation* 118:1626, 2008.)

Insuficiencia renal crónica

Los Centers for Disease Control and Prevention calcularon que en el año 2010 la prevalencia de IRC aumentó al 14% en los adultos estadounidenses mayores de 20 años. Los pacientes con IRC (incluso los que tienen un deterioro leve de la función renal) representan un grupo de interés especial porque tienen más riesgo de episodios isquémicos recurrentes después de un SCA y de complicaciones relacionadas con el tratamiento.⁹⁹

Por desgracia, la mayor parte de los principales estudios clínicos cardiovasculares excluyen a los pacientes con IRC grave y, por esta razón, el conjunto de información para las recomendaciones terapéuticas en los pacientes con IRC es escaso. Un metaanálisis de cinco estudios en pacientes con SCA-SEST e IRC (tres de los estudios excluyeron a los pacientes con disfunción renal grave) demostró tendencias a unos resultados más favorables con un método invasivo temprano que con un tratamiento conservador. Por esta razón, en los pacientes con IRC puede estar indicada una coronariografía, y deben sopesarse los beneficios de una revascularización inmediata frente al riesgo de hemorragia y de nefropatía por medio

de contraste.

Los pacientes con IRC tienen un riesgo más alto de hemorragia debido a la alteración de la función plaquetaria y a la sobredosificación de tratamiento antitrombótico¹⁰⁰ (tabla 53-5). Además, los pacientes con IRC tienen más riesgo de nefropatía por medio de contraste y de lesión renal aguda. Las directrices actuales recomiendan evaluar el riesgo de nefropatía por medio de contraste mediante determinación del cociente de volumen de contraste respecto al aclaramiento de creatinina y que este cociente no supere 3,7.⁶⁷ Es fundamental una hidratación adecuada antes, durante y después de la intervención, pero no hay pruebas concluyentes de que los líquidos isoosmolares sean mejores que los hipoosmolares.⁶⁷ Los médicos deben evaluar la función renal en todos los pacientes con SCA-SEST.⁶⁷ En los pacientes con IRC, debe ajustarse la dosis de los fármacos metabolizados por el riñón, como enoxaparina, bivalirudina, eptifibatida y tirofiban.

TABLA 53-5 Recomendaciones para el uso de fármacos anticoagulantes y antiagregantes en la insuficiencia renal crónica⁶⁵

FÁRMACO	RECOMENDACIONES
Enoxaparina	Bajar la dosis a 1 mg/kg una vez al día en insuficiencia renal grave (CICr < 30 ml/min). Considerar la monitorización de la actividad anti-Xa
Fondaparinux	Contraindicado en insuficiencia renal grave (CICr < 20 ml/min). Fármaco de elección en pacientes con disminución moderada de la función renal (CICr 30-60 ml/min)
Bivalirudina	En los pacientes con insuficiencia renal moderada (30-59 ml/min), se utiliza una infusión de 1,75 mg/kg/h. Si el aclaramiento de creatinina es <30 ml/min, puede ser recomendable disminuir la infusión a 1 mg/kg/h. No es necesario disminuir la dosis en bolo. Si el paciente está en hemodiálisis, debe bajarse la infusión a 0,25 mg/kg/h
Abciximab	No hay recomendaciones específicas sobre el uso de abciximab o sobre el ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal. Es necesario realizar una evaluación cuidadosa del riesgo de hemorragia antes de usar el fármaco en pacientes con insuficiencia renal
Eptifibatida	Debe bajarse la dosis en infusión a 1 µg/kg/min en pacientes con CICr <50 ml/min. La dosis en bolo se mantiene en 180 µg/kg/min. La eptifibatida está contraindicada en pacientes con CICr <30 ml/min
Tirofiban	Es necesaria una dosis de adaptación con insuficiencia renal, si el CICr es <30 ml/min se administra un 50% de la dosis en bolo y en infusión

Las recomendaciones de uso de fármacos en esta tabla pueden cambiar según la ficha técnica del fármaco en el país de uso. Véase también la tabla 88-1. CICr, aclaramiento de creatinina.

Modificado de Hamm CW, Bassand JP, Agewall S, et al: ESC guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes (ACS) in Patients Presenting Without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J 32:2999, 2011.

Angina variante de Prinzmetal

En 1959, Prinzmetal et al. describieron un síndrome de dolor isquémico en reposo, acompañado de elevación del segmento ST.¹⁰¹ La angina variante de Prinzmetal (AVP) puede estar asociada a IM agudo, taquicardia o fibrilación ventricular y muerte súbita cardíaca. El espasmo de una arteria coronaria proximal con la consiguiente isquemia transmural y anomalías en la función ventricular izquierda son los distintivos diagnósticos de la AVP.

No se conocen los mecanismos precisos del espasmo, pero puede contribuir una disminución de la producción de óxido nítrico por el endotelio arterial coronario o un

desequilibrio entre factores relajantes y constrictores derivados del endotelio. El hallazgo de una concentración sérica alta de CRPAs en muchos pacientes indica la contribución de la inflamación a este trastorno. También pueden estar asociados a AVP los polimorfismos de los receptores α_2 presinápticos y β_2 postsinápticos.¹⁰²

Los pacientes con AVP suelen ser más jóvenes que los pacientes con un SCA-SEST atribuible a aterosclerosis coronaria, y es posible que no tengan los factores de riesgo coronario clásicos, excepto que muchos son grandes fumadores. El dolor anginoso suele ser muy intenso y puede acompañarse de síncope relacionado con bloqueo auriculoventricular, asistolia o taquiarritmia ventricular. Las crisis de AVP tienen tendencia a concentrarse entre la medianoche y las 08:00 horas.¹⁰³

Alrededor de un tercio de los pacientes con AVP tienen, además, una obstrucción coronaria fija grave y pueden presentar una combinación de angina de esfuerzo con descenso del segmento ST y episodios de angina en reposo con elevación del segmento ST. En pocos pacientes, la AVP puede ser una manifestación de un trastorno vasoespástico generalizado asociado a migraña y/o fenómeno de Raynaud.

La AVP puede asociarse también a asma causada por ácido acetilsalicílico y a la administración de 5-fluorouracilo y de ciclofosfamida. Los derivados ergotamínicos utilizados para tratar la migraña y los antagonistas de la serotonina (p. ej., inhibidores de la recaptación de serotonina usados para tratar la depresión) pueden desencadenar episodios de AVP. La incidencia de AVP ha sido siempre más alta en Japón que en los países occidentales, pero la incidencia mundial global ha disminuido mucho durante las tres últimas décadas. Este descenso puede estar relacionado, en parte, con el uso más enérgico de antagonistas del calcio para la hipertensión arterial.

La clave para el diagnóstico de la AVP es detectar una elevación episódica del segmento ST acompañada, a menudo, de dolor torácico intenso, por lo general en reposo (fig. 53-15A). Muchos pacientes tienen varios episodios asintomáticos de elevación del segmento ST (ocultos). Las desviaciones del segmento ST pueden estar presentes en cualquier derivación, según la arteria afectada.

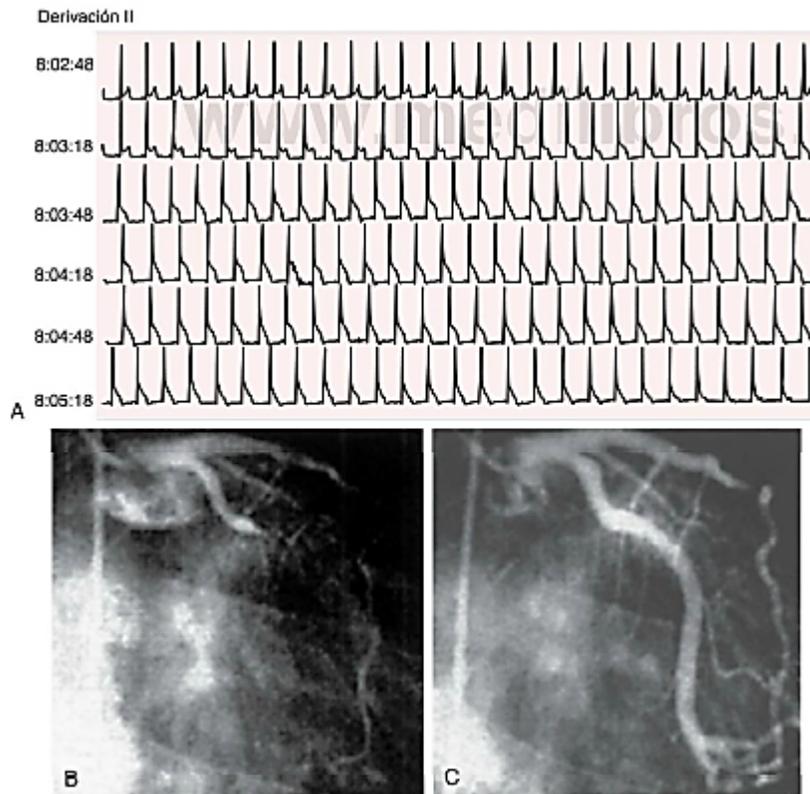


FIGURA 53-15 Observaciones en un hombre de 39 años con angina de Prinzmetal. **A.** Electrocardiografía continua durante un episodio de angina, con elevación transitoria del segmento ST (en derivación II) en la telemetría continua. **B.** Oclusión total de la arteria circunfleja izquierda proximal provocada mediante hiperventilación (visible en la coronariografía) en proyección caudal oblicua anterior derecha. **C.** Espasmo que desaparece con la administración de nitroglicerina y diltiazem por vía intracoronaria. Los síntomas del paciente se mantuvieron estables con nitratos orales y antagonistas del calcio durante un seguimiento de 2 años. (tomado de Chen HSY, Pinto DS: Prinzmetal angina. *N Engl J Med* 349:e1, 2003.)

A veces pueden producirse arritmias ventriculares graves o alteraciones transitorias de la conducción durante períodos de elevación del segmento ST que producen un síncope. Los pacientes sin o con una obstrucción coronaria fija leve suelen tener una evolución más favorable que los pacientes con AVP asociada a lesiones obstructivas graves. ^{104,105}

IV.18. Pruebas de provocación

Durante la coronariografía pueden realizarse tres pruebas de provocación del espasmo coronario -hiperventilación (fig. 53-15B), acetilcolina intracoronaria y ergonovina intracoronaria-, aunque esta tercera prueba ha dejado de utilizarse en EE. UU. Estas maniobras de provocación deben realizarse solo en pacientes sin EAC obstructiva y en los que se sospecha una AVP que no se ha confirmado

todavía. Su uso ha ido en descenso durante las dos o tres últimas décadas, en parte por la producción de arritmias infrecuentes, pero mortales en ocasiones. La hiperventilación puede realizarse también con monitorización electrocardiográfica fuera de la sala de cateterismo, pero su sensibilidad es baja a menos que las crisis sean muy frecuentes (más de cinco veces por semana).

IV.19. Tratamiento

Los pacientes con AVP deben dejar de fumar de inmediato. La pieza clave del tratamiento es un antagonista del calcio, solo o por lo general combinado con un nitrato de acción prolongada. La nitroglicerina sublingual o intravenosa detiene a menudo las crisis de AVP de inmediato, y los nitratos de acción prolongada son útiles para prevenir las crisis. La respuesta al β -bloqueo en los pacientes con AVP es variable. Algunos pacientes, sobre todo los que tienen una obstrucción fija, tienen una disminución de la frecuencia de angina de esfuerzo causada principalmente por aumento de las necesidades miocárdicas de oxígeno. Sin embargo, en otros pacientes, los β -bloqueantes no selectivos pueden ser perjudiciales en realidad, porque el bloqueo de los receptores β_2 , que participan en la dilatación coronaria, permite que ocurra una vasoconstricción coronaria mediada por receptor α sin oposición.

La ICP y, en ocasiones, el IDAC pueden ser útiles en pacientes con AVP y lesiones obstructivas fijas proximales solitarias, pero la revascularización está contraindicada en los pacientes con espasmo arterial coronario aislado sin enfermedad obstructiva fija acompañante. Los pacientes que han sufrido una fibrilación ventricular asociada a isquemia y siguen teniendo episodios isquémicos a pesar de un tratamiento farmacológico máximo necesitan un desfibrilador automático implantable.¹⁰⁶

Muchos pacientes con AVP pasan por una fase activa aguda con episodios frecuentes de angina y otros episodios cardíacos durante los 6 meses siguientes al diagnóstico. La extensión y la gravedad de la EAC subyacente, y el tempo del síndrome influyen mucho en la incidencia de mortalidad tardía e IM. La remisión es más frecuente en los pacientes sin una estenosis arterial coronaria fija importante y

en los que dejan de fumar. Por motivos que no están claros, algunos pacientes sufren una reagudización de la actividad vasoespástica con episodios frecuentes y graves de isquemia, después de un período relativamente asintomático de meses o incluso años. Por suerte, estos pacientes responden bien, por lo general, al retratamiento con antagonistas del calcio y nitratos. Los resultados clínicos son excelentes en los pacientes con espasmo coronario aislado sin EAC subyacente, sin complicaciones como muerte cardíaca o IM en 76 pacientes a los que se realizó un seguimiento de 3 años en el estudio Coronary Artery Spasm in Patients with Acute Coronary Syndrome (CASPAR), aunque casi la mitad de los pacientes sufrían angina con frecuencia.¹⁰⁷

Síndrome X cardíaco

Aproximadamente un 15% de los pacientes con SCA -SEST no tienen enfermedad epicárdica obstructiva, aunque pueden presentar signos electrocardiográficos de isquemia miocárdica. Este trastorno, denominado con frecuencia síndrome X cardíaco. Debe distinguirse del síndrome X metabólico.

Cocaína y anfetaminas

El consumo de cocaína aumenta mucho el tono simpático mediante el bloqueo de la recaptación de nora-drenalina en las sinapsis por las neuronas preganglionares, que aumenta la demanda y disminuye el suministro miocárdico de oxígeno. Esto puede causar isquemia miocárdica aguda y puede manifestarse como un SCA. Este trastorno, con hallazgos parecidos al consumo de anfetamina, es más frecuente en las personas jóvenes y debe tenerse en cuenta, sobre todo, en los hombres menores de 30 años.¹⁰⁸ El consumo de drogas «callejeras» psicoactivas conocidas como «sales de baño», que contienen catinonas sintéticas con acciones parecidas a la cocaína, puede causar también complicaciones cardiovasculares, como un SCA.¹⁰⁹

Varios aspectos del diagnóstico y del tratamiento del SCA-SEST seguirán avanzando con rapidez y probablemente esto influirá en numerosas facetas de la asistencia al paciente, como la clasificación, la valoración del riesgo, el pronóstico y el tratamiento de los pacientes con SCA-SEST. Gracias a los avances futuros y al

uso más generalizado de análisis más sensibles de la Tn-c, es probable que se detecte cierto grado de necrosis miocárdica en una amplia mayoría de pacientes con SCA-SEST. De este modo, la frecuencia de diagnóstico de AI seguirá disminuyendo y más pacientes de este tipo cumplirán los criterios de IMSEST. Los biomarcadores novedosos obtenidos mediante técnicas proteómicas permitirán identificar causas específicas de SCA-SEST, que, a su vez, conducirán a un tratamiento más específico e individualizado. Los avances en la obtención de imágenes no invasivas de la placa permitirán la exclusión rápida del SCA cuando el diagnóstico sea dudoso, la valoración más rápida y precisa de la obstrucción coronaria, y la detección de la placa vulnerable.

Conforme se descubran nuevos fármacos dirigidos a diferentes puntos de la cascada de la coagulación y de la función plaquetaria, estarán disponibles opciones terapéuticas adicionales que permitirán a los médicos clínicos seleccionar combinaciones más efectivas y seguras dirigidas a las necesidades individuales del paciente. Las generaciones nuevas de endoprótesis intracoronarias en fase de desarrollo, como las endoprótesis completamente reabsorbibles, podrán disminuir todavía más el riesgo de reestenosis y de trombosis de la endoprótesis, permitiendo así acortar la duración del tratamiento antitrombótico, que, a su vez, disminuirá la incidencia de hemorragia.

Hay varios tratamientos nuevos en estudios de fase III. Los más destacados son nuevos fármacos potentes para bajar la concentración de colesterol LDL y subir mucho la de colesterol HDL. De manera parecida, están evaluándose intervenciones novedosas para el tratamiento de la hipertensión arterial resistente. El uso sensato de estos tratamientos nuevos disminuirá, probablemente, la frecuencia de episodios iniciales y recurrentes de SCA-SEST.

Se han identificado algunos grupos de población específicos con un riesgo máximo de SCA-SEST. De manera paradójica, estos grupos también suelen estar infratratados con los tratamientos demostrados existentes. Anticipamos que se hará un esfuerzo especial para identificar a estos pacientes y para intensificar tanto la prevención primaria como la secundaria.

Al diversificarse los planes terapéuticos, los sistemas de información electrónicos

más avanzados ayudarán a orientar la asistencia. Para garantizar un tratamiento personalizado óptimo de los pacientes con SCA- SEST, el análisis y el uso apropiado de las historias clínicas electrónicas permitirán valorar con más precisión los resultados y mejorar la calidad de la asistencia sanitaria.

V. OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES

Variables	Definición	Indicador	Escala
Edad.	Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta el momento de la entrevista.	Años cumplidos.	Numérico
Sexo	Es el conjunto de las peculiaridades que caracterizan los individuos de una especie dividiéndolos en masculinos y femeninos	Masculino Femenino	Nominal
Factores de riesgo de Cardiopatía isquémica.		Hipertensión Arterial Diabetes Mellitus Dislipidemia Tabaquismo	Nominal
Obstrucción conocida de >50% de una arteria coronaria			Nominal
Uso de aspirina los últimos 7 días			Nominal
Dos o mas episodios de angina severa las ultimas 24 h			Nominal
Desviación del segmento ST mayor o igual a 0.5 mm			
Elevación de biomarcadores			

(Troponinas)___			
Puntuación sumada de la escala de TIMI			
Porcentaje de riesgo de muerte, IM y revascularización a los 14 días			
Terapeutica ofrecida		Manejo ambulatorio Ingreso hospitalario Ingreso a la UCI Revascularización urgente	Nominal

VI. DISEÑO METODOLÓGICO

VI.1. Tipo de estudio

Se realizó una investigación descriptiva, observacional y de elección prospectiva con el objetivo de determinar el riesgo de muerte y eventos isquémicos mayores de los pacientes con síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST ingresados por la residencia de cardiología en el Hospital Salvador B. Gautier, utilizando la escala de TIMI, en el período Enero – Junio 2017.

VI.2. Demarcación geográfica

Se realizó un estudio en el Hospital Salvador B. Gautier, ubicado en la calle Alexander Fleming No.1, en el Ensanche La Fé.

VI.3. Universo

El universo estuvo representado por 84 pacientes con síndrome coronario agudo ingresados en el Hospital Salvador B. Gautier, utilizando la escala de TIMI, en el período Enero – Junio 2017.

VI.4. Población y muestra

La población estuvo compuesta por 50 pacientes que se ingresaron con infarto al miocardio sin elevación del segmento ST y angina inestable.

VI.5. Criterios de inclusión

Se incluyeron todos los pacientes con infarto sin elevación del segmento ST y angina inestable que se ingresaron en el Hospital Salvador B. Gautier en el periodo de tiempo establecido.

VI.6. Criterios de exclusión

Se excluyeron los pacientes que presentaron las siguientes características:

1. Pacientes ingresados por diagnóstico diferente a los síndromes coronarios.
2. Pacientes con infarto con elevación del segmento ST.
3. Pacientes ingresados antes del 1ro de Enero de 2017.

4. Pacientes ingresados después del 30 de Junio de 2017.
5. Pacientes que se hayan manejado ambulatoriamente.

Se descartaron 34 pacientes por tener diagnóstico de infarto al miocardio con elevación del segmento ST, por lo que la muestra final fue de 50 pacientes.

VI.7. Instrumento de recolección de datos

Se elaboró un documento previamente validado para la recolección de datos de los pacientes. Los datos contenidos en el instrumento incluían la edad, sexo, los factores de riesgo de cardiopatía isquémica, haber tenido una obstrucción previa de más de 50% de una arteria coronaria, uso de aspirina en los últimos 7 días, elevación de biomarcadores, cambios en el ST-T, que tuvieran 2 o más episodios de angina severa en las últimas 24 horas, puntuación de la escala y el porcentaje de riesgo de acuerdo a la puntuación.

VI.8. Procedimientos

El formulario fue llenado de la información recogida de los records de los pacientes durante su hospitalización.

VI.9. Tabulación

Los datos obtenidos en la presente investigación fueron sometidos a revisión para su procesamiento y tabulación para lo que se utilizó el programa Epi-Info.

VI.10. Análisis

Los datos obtenidos en el estudio se presentaron en frecuencia simple y las variables que sean susceptibles de comparación. Se analizaron mediante la Chi² considerándose de significación estadística $p=0.05$.

VI.11. Aspectos éticos

El presente estudio fue ejecutado con apego a las normativas éticas internacionales, incluyendo los aspectos relevantes de la Declaración de Helsinki¹ y las pautas del Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas

(CIOMS).² El protocolo de estudio y los instrumentos diseñados para el mismo fueron sometidos a la revisión del Comité de Ética de la Universidad, a través de la Escuela de Medicina y de la coordinación de la Unidad de investigación de la Universidad, así como a la Unidad de Enseñanza del Hospital Salvador B. Gautier, cuya aprobación fue el requisito para el inicio del proceso de recopilación y verificación de datos.

El estudio implica el manejo de datos identificatorios ofrecidos por personal que labora en el centro de salud (departamento de estadística). Los mismos fueron manejados con suma cautela, e introducidos en las bases de datos creadas con esta información y protegidas por clave asignada y manejada únicamente por el investigador. Todos los informantes identificados durante esta etapa fueron abordados de manera personal con el fin de obtener su permiso para ser contactadas en las etapas subsecuentes del estudio.

Todos los datos recopilados en este estudio fueron manejados con el estricto apego a la confidencialidad. A la vez, la identidad de los/as contenida en los expedientes clínicos fue protegida en todo momento, manejándose los datos que potencialmente puedan identificar a cada persona de manera desvinculada del resto de la información proporcionada contenida en el instrumento.

Finalmente, toda información incluida en el texto de la presente tesis, tomada en otros autores, fue justificada por su llamada correspondiente.

VII. RESULTADOS.

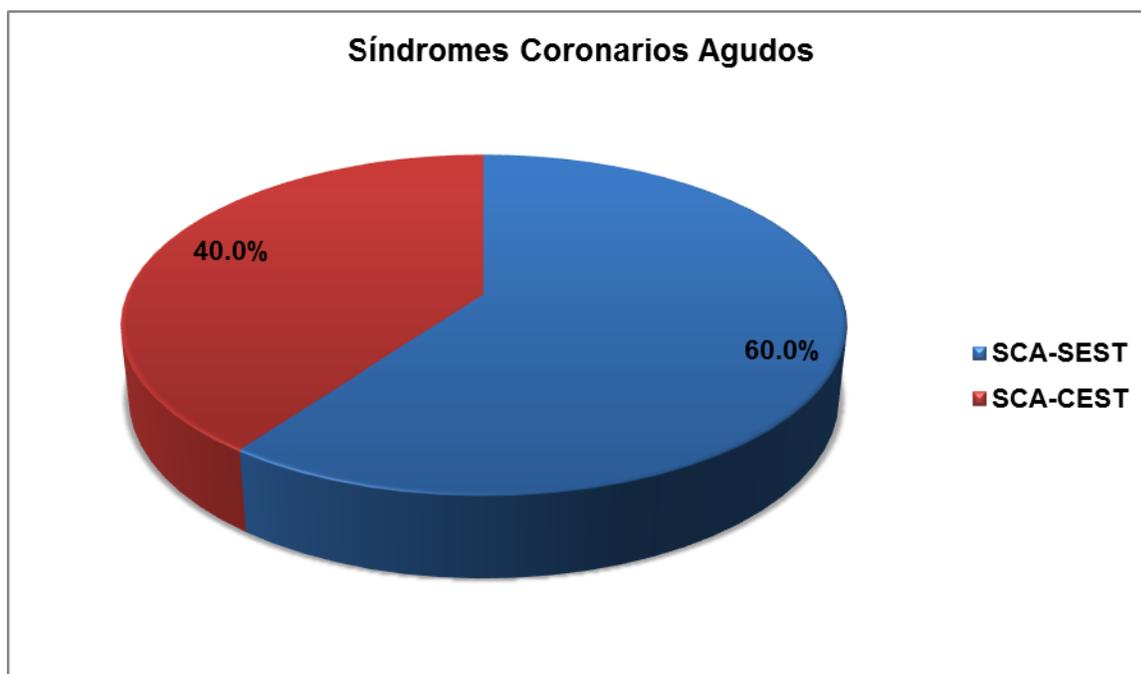
Cuadro 1. Aplicación de la escala de TIMI como predictor de riesgo de muerte y eventos cardiovasculares adversos en pacientes con síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST ingresados en el Hospital Salvador B. Gautier en el periodo enero-junio 2017. Distribución de todos los síndromes coronarios agudos.

Síndromes Coronarios Agudos	Frecuencia	%
SCA-SEST	50	60.0
SCA-CEST	34	40.0
Total	84	100.0

Fuente: Expedientes clínicos.

El 60.0 por ciento de los pacientes presentaron síndrome coronario agudo sin elevación del ST y el 40.0 por ciento síndrome coronario agudo con elevación del ST.

Gráfico 1. Aplicación de la escala de TIMI como predictor de riesgo de muerte y eventos cardiovasculares adversos en pacientes con síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST ingresados en el Hospital Salvador B. Gautier en el periodo enero-junio 2017. Distribución de todos los síndromes coronarios agudos.



Fuente: cuadro 1.

Cuadro 2. Aplicación de la escala de TIMI como predictor de riesgo de muerte y eventos cardiovasculares adversos en pacientes con síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST ingresados en el Hospital Salvador B. Gautier en el periodo enero-junio 2017. Distribución de los síndromes coronarios agudos sin elevación del segmento ST.

Síndromes coronarios agudos sin elevación del segmento ST	Frecuencia	%
Infarto al miocardio sin elevación ST	30	60.0
Angina inestable	20	40.0
Total	50	100.0

Fuente: Expedientes clínicos.

El 60.0 por ciento de los pacientes presentaron infarto al miocardio sin elevación del ST y el 40.0 por ciento angina inestable.

Gráfico 2. Aplicación de la escala de TIMI como predictor de riesgo de muerte y eventos cardiovasculares adversos en pacientes con síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST ingresados en el Hospital Salvador B. Gautier en el periodo enero-junio 2017. Distribución de los síndromes coronarios agudos sin elevación del segmento ST.



Fuente: cuadro 2.

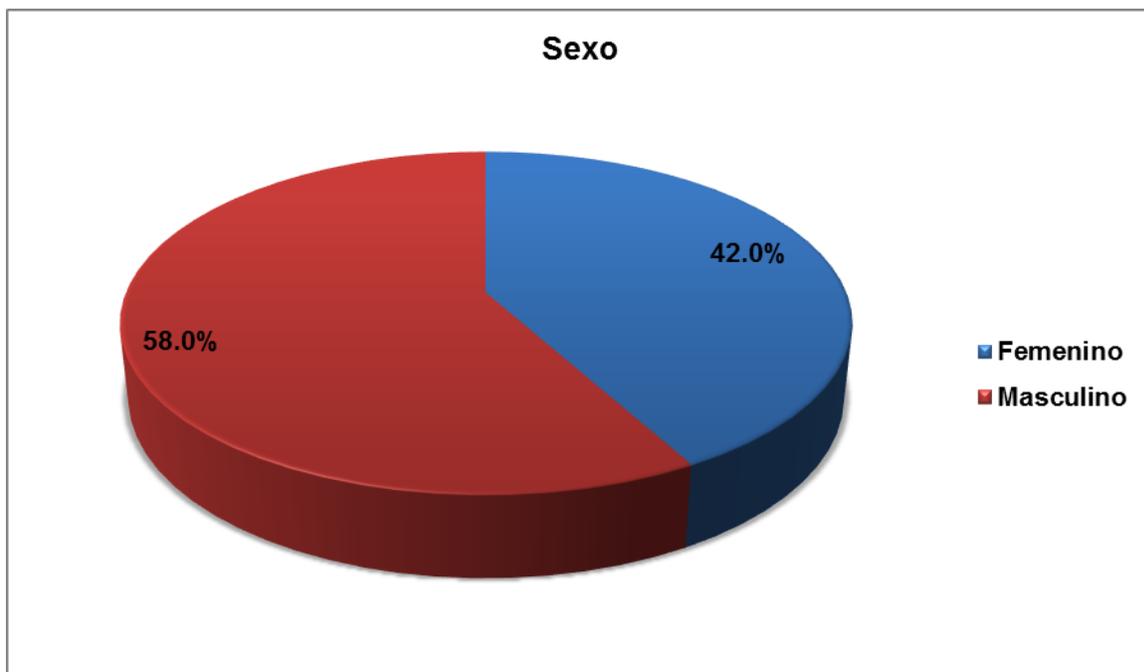
Cuadro 3. Aplicación de la escala de TIMI como predictor de riesgo de muerte y eventos cardiovasculares adversos en pacientes con síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST ingresados en el Hospital Salvador B. Gautier en el periodo enero-junio 2017. Según sexo de los pacientes.

Sexo	Frecuencia	%
Femenino	21	42.0
Masculino	29	58.0
Total	50	100.0

Fuente: Expedientes clínicos.

El 58.0 por ciento de los pacientes correspondieron al sexo masculino y el 42.0 por ciento femenino.

Gráfico 3. Aplicación de la escala de TIMI como predictor de riesgo de muerte y eventos cardiovasculares adversos en pacientes con síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST ingresados en el Hospital Salvador B. Gautier en el periodo enero-junio 2017. Según sexo de los pacientes.



Fuente: cuadro 3.

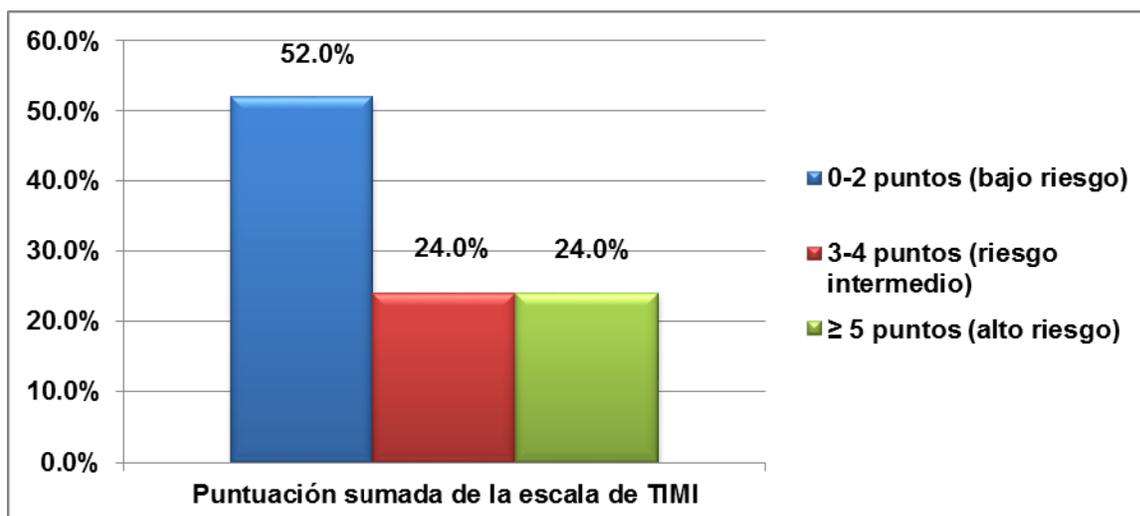
Cuadro 4. Aplicación de la escala de TIMI como predictor de riesgo de muerte y eventos cardiovasculares adversos en pacientes con síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST ingresados en el Hospital Salvador B. Gautier en el periodo enero-junio 2017. Riesgo de muerte y evento isquémicos adversos de acuerdo a la puntuación del Score de TIMI.

Puntuación sumada de la escala de TIMI	Frecuencia	%
0-2 puntos (bajo riesgo)	26	52.0
3-4 puntos (riesgo intermedio)	12	24.0
≥ 5 puntos (alto riesgo)	12	24.0
Total	50	100.0

Fuente: Expedientes clínicos.

El 52.0 por ciento de los pacientes tenían de 0-2 puntos (bajo riesgo) en la escala de TIMI, el 24.0 por ciento de 3-4 puntos (riesgo intermedio) y el 24.0 por ciento mayor o igual a 5 puntos (alto riesgo).

Gráfico 4. Aplicación de la escala de TIMI como predictor de riesgo de muerte y eventos cardiovasculares adversos en pacientes con síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST ingresados en el Hospital Salvador B. Gautier en el periodo enero-junio 2017. Riesgo de muerte y evento isquémicos adversos de acuerdo a la puntuación del Score de TIMI.



Fuente: cuadro 4.

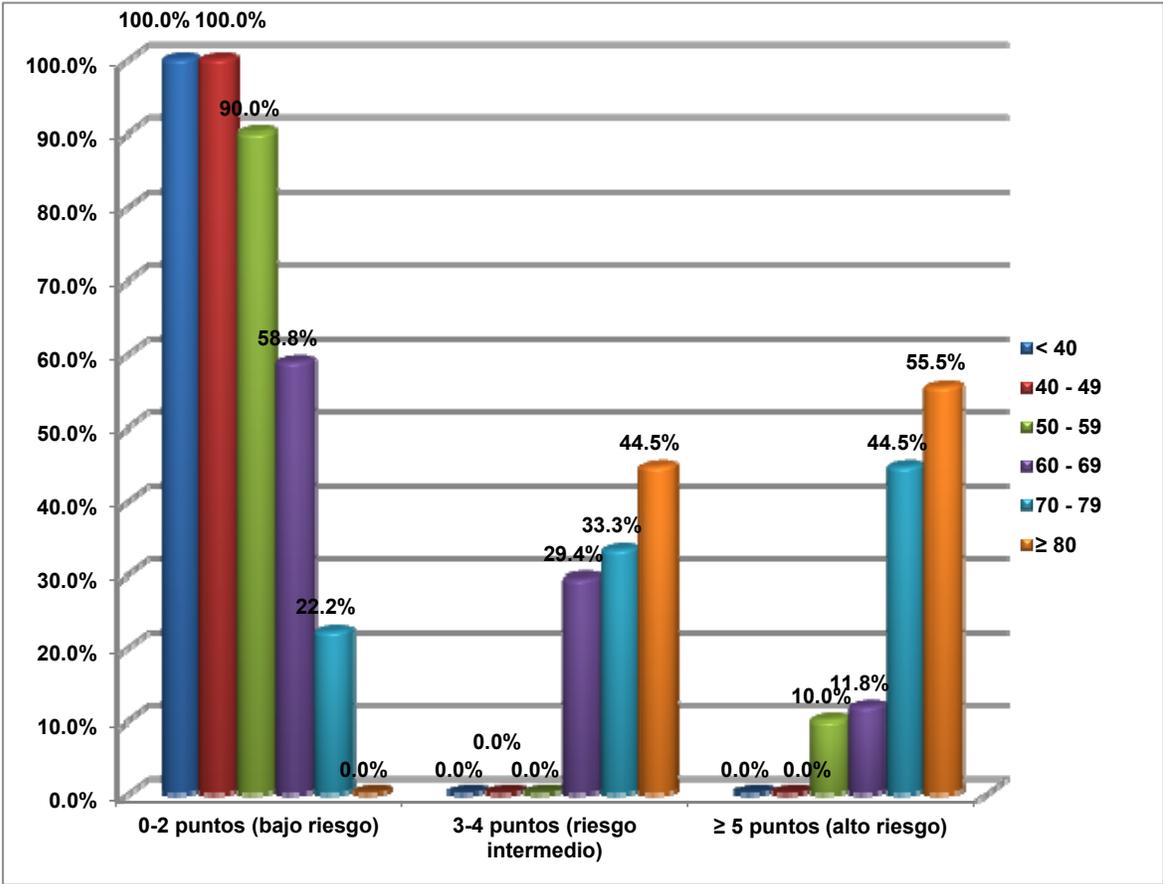
Cuadro 5. Aplicación de la escala de TIMI como predictor de riesgo de muerte y eventos cardiovasculares adversos en pacientes con síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST ingresados en el Hospital Salvador B. Gautier en el periodo enero-junio 2017. Relación del riesgo de muerte y eventos isquémicos mayores con la edad de los pacientes.

Edad (años)	Riesgo							
	0-2 puntos (bajo riesgo)		3-4 puntos (riesgo intermedio)		≥ 5 puntos (alto riesgo)		Total	
	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%
< 40	2	100.0	0	0.0	0	0.0	2	100.0
40 - 49	3	100.0	0	0.0	0	0.0	3	100.0
50 - 59	9	90.0	0	0.0	1	10.0	10	100.0
60 - 69	10	58.8	5	29.4	2	11.8	17	100.0
70 - 79	2	22.2	3	33.3	4	44.5	9	100.0
≥ 80	0	0.0	4	44.5	5	55.5	9	100.0

Fuente: Expedientes clínicos.

De los pacientes que tenían < 40 años y de 40-49 años el 100% tuvo bajo riesgo. Del grupo de 50-59 años 90% tuvo bajo riesgo y el 10% restante tuvo alto riesgo. El grupo de 60-69 años 58.8% tuvo bajo riesgo, 29.4% tuvo riesgo intermedio y 11.8% tuvo alto riesgo. De los pacientes de 70-79 años 22% tenía bajo riesgo, 33.3% tenía riesgo intermedio y 44.5% tuvo alto riesgo. Del grupo con 80 años o más, no tuvo a nadie con bajo riesgo, 44.5% tuvo riesgo intermedio y 55.5% tuvo riesgo alto.

Gráfico 6. Aplicación de la escala de TIMI como predictor de riesgo de muerte y eventos cardiovasculares adversos en pacientes con síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST ingresados en el Hospital Salvador B. Gautier en el periodo enero-junio 2017. Relación del riesgo de muerte y eventos isquémicos mayores con la edad de los pacientes.



Fuente: cuadro 5.

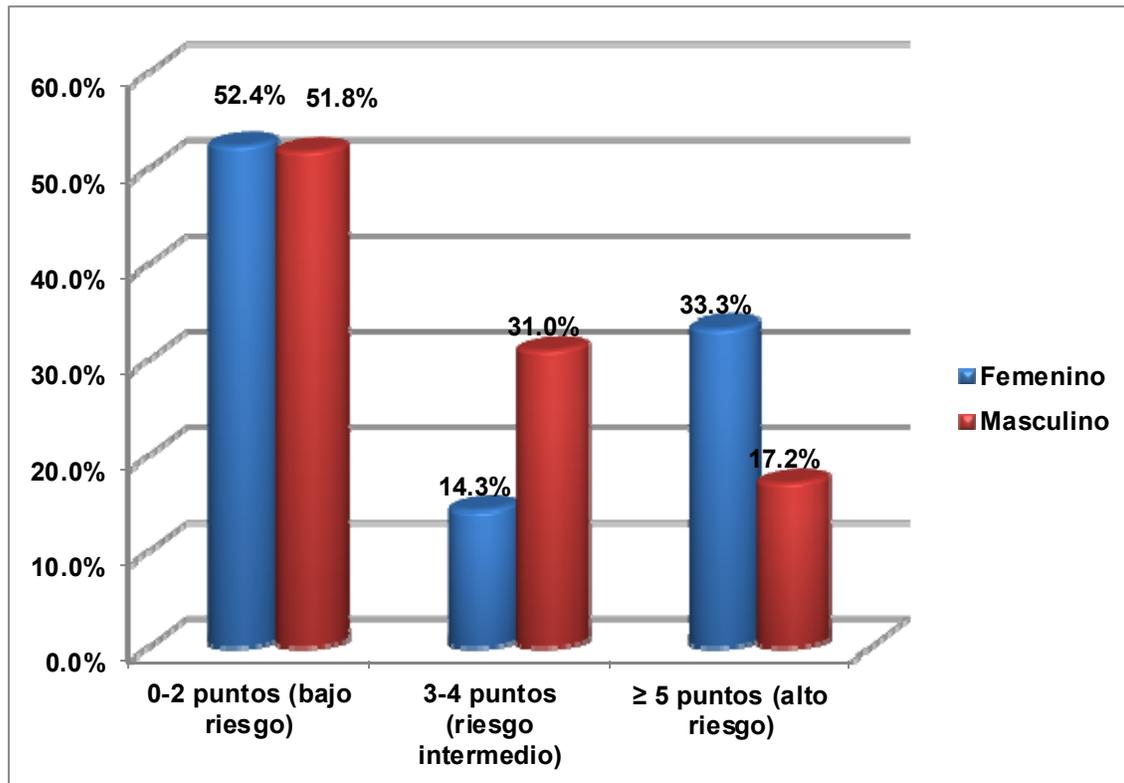
Cuadro 6. Aplicación de la escala de TIMI como predictor de riesgo de muerte y eventos cardiovasculares adversos en pacientes con síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST ingresados en el Hospital Salvador B. Gautier en el periodo enero-junio 2017. Relación con el riesgo de muerte y eventos isquémicos mayores con el sexo de los pacientes.

Sexo	Riesgo							
	0-2 puntos (bajo riesgo)		3-4 puntos (riesgo intermedio)		≥ 5 puntos (alto riesgo)		Total	
	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%
Femenino	11	52.4	3	14.3	7	33.3	21	100.0
Masculino	15	51.8	9	31.0	5	17.2	29	100.0

Fuente: Expedientes clínicos.

Según el riesgo de muerte y eventos isquémicos mayores, los pacientes de 0-2 puntos correspondieron al sexo femenino con un 52.4 por ciento, los pacientes de 3-4 puntos correspondieron al sexo masculino con un 31.0 por ciento y los pacientes de mas o igual a 5 puntos correspondieron al sexo femenino con un 33.3 por ciento.

Gráfico 6. Aplicación de la escala de TIMI como predictor de riesgo de muerte y eventos cardiovasculares adversos en pacientes con síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST ingresados en el Hospital Salvador B. Gautier en el periodo enero-junio 2017. Relación con el riesgo de muerte y eventos isquémicos mayores con el sexo de los pacientes.



Fuente: cuadro 6.

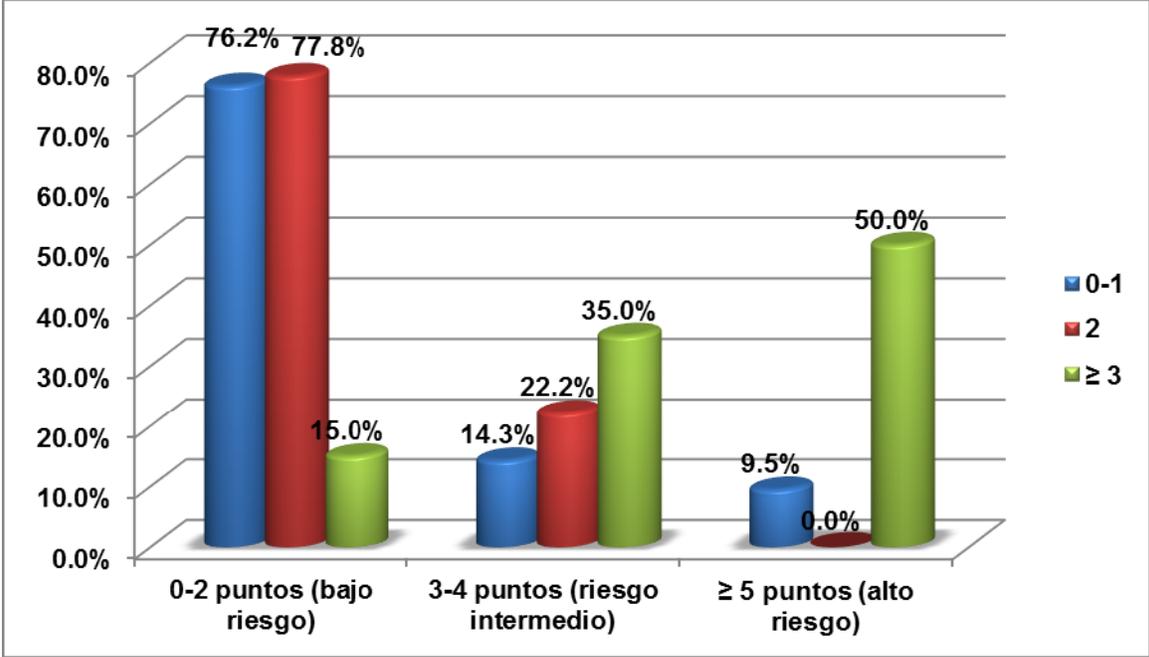
Cuadro 7. Aplicación de la escala de TIMI como predictor de riesgo de muerte y eventos cardiovasculares adversos en pacientes con síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST ingresados en el Hospital Salvador B. Gautier en el periodo enero-junio 2017. Relación del riesgo de muerte y eventos isquémicos mayores con la cantidad de factores de riesgo de cardiopatía isquémica.

Cantidad de factores de riesgo	Riesgo							
	0-2 puntos (bajo riesgo)		3-4 puntos (riesgo intermedio)		≥ 5 puntos (alto riesgo)		Total	
	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%
0-1	16	76.2	3	14.3	2	9.5	21	100.0
2	7	77.8	2	22.2	0	0.0	9	100.0
≥ 3	3	15.0	7	35.0	10	50.0	20	100.0

Fuente: Expedientes clínicos.

Según el riesgo de muerte y eventos isquémicos mayores, los pacientes de 0-2 puntos tenían de 0-1 factores de riesgo con un 76.2 por ciento, los pacientes de 3-4 puntos tenían mas o igual de 3 factores de riesgo con un 35.0 por ciento y los pacientes de mas o igual a 5 puntos tenían mas o igual a 3 factores de riesgo con un 50.0 por ciento.

Gráfico 7. Aplicación de la escala de TIMI como predictor de riesgo de muerte y eventos cardiovasculares adversos en pacientes con síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST ingresados en el Hospital Salvador B. Gautier en el periodo enero-junio 2017. Relación del riesgo de muerte y eventos isquémicos mayores con la cantidad de factores de riesgo de cardiopatía isquémica.



Fuente: cuadro 7.

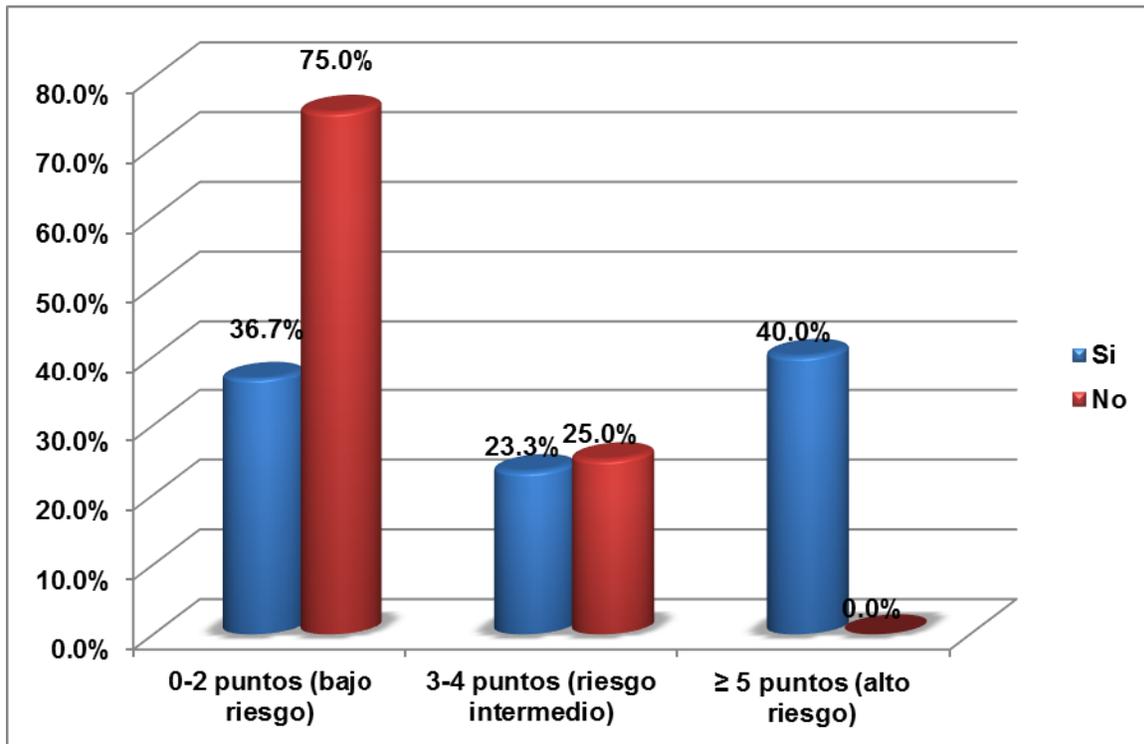
Cuadro 8. Aplicación de la escala de TIMI como predictor de riesgo de muerte y eventos cardiovasculares adversos en pacientes con síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST ingresados en el Hospital Salvador B. Gautier en el periodo enero-junio 2017. Relación de elevación de biomarcadores con riesgo de muerte y eventos isquémicos mayores.

Elevación de biomarcadores	Riesgo							
	0-2 puntos (bajo riesgo)		3-4 puntos (riesgo intermedio)		≥ 5 puntos (alto riesgo)		Total	
	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%
Si	11	36.7	7	23.3	12	40.0	30	100.0
No	15	75.0	5	25.0	0	0.0	20	100.0

Fuente: Expedientes clínicos.

Según el riesgo de muerte y eventos isquémicos mayores, los pacientes de 0-2 puntos no tenían elevación de biomarcadores con un 75.0 por ciento, los pacientes de 3-4 puntos no tenían elevación de biomarcadores con un 25.0 por ciento y los pacientes de mas o igual a 5 puntos tenían elevación de biomarcadores con un 40.0 por ciento.

Gráfico 8. Aplicación de la escala de TIMI como predictor de riesgo de muerte y eventos cardiovasculares adversos en pacientes con síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST ingresados en el Hospital Salvador B. Gautier en el periodo enero-junio 2017. Relación de elevación de biomarcadores con riesgo de muerte y eventos isquémicos mayores.



Fuente: cuadro 8.

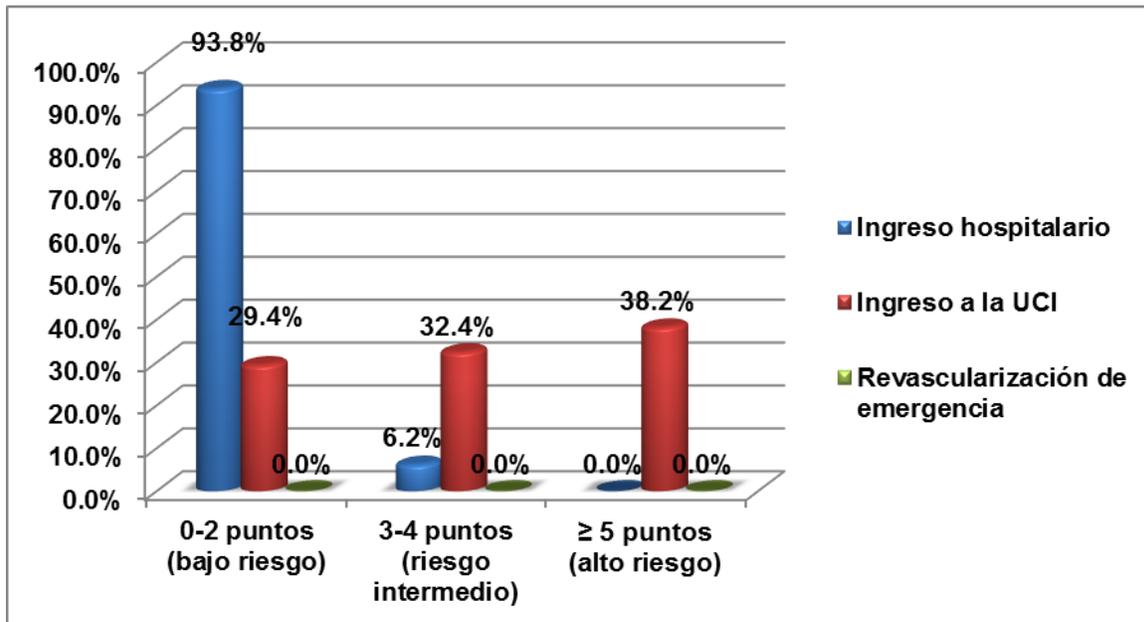
Cuadro 9. Aplicación de la escala de TIMI como predictor de riesgo de muerte y eventos cardiovasculares adversos en pacientes con síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST ingresados en el Hospital Salvador B. Gautier en el periodo enero-junio 2017. Estrategia terapéutica de acuerdo al riesgo de los pacientes.

Terapia ofrecida	Riesgo							
	0-2 puntos (bajo riesgo)		3-4 puntos (riesgo intermedio)		≥ 5 puntos (alto riesgo)		Total	
	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%
Ingreso hospitalario	15	93.8	1	6.2	0	0.0	16	100.0
Ingreso a la UCI	10	29.4	11	32.4	13	38.2	34	100.0
Revascularización de emergencia	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0

Fuente: Expedientes clínicos.

Según el riesgo de muerte y eventos isquémicos mayores, los pacientes de 0-2 puntos se les realizó terapia al ingreso hospitalario con un 93.8 por ciento, los pacientes de 3-4 puntos se les realizó terapia al ingreso a la UCI con un 32.4 por ciento y los pacientes de mas o igual a 5 puntos se les realizó terapia al ingreso a la UCI con un 38.2 por ciento.

Gráfico 9. Aplicación de la escala de TIMI como predictor de riesgo de muerte y eventos cardiovasculares adversos en pacientes con síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST ingresados en el Hospital Salvador B. Gautier en el periodo enero-junio 2017. Estrategia terapéutica de acuerdo al riesgo de los pacientes.



Fuente: cuadro 9.

VIII. DISCUSIÓN

La distribución de los síndromes coronarios agudos de este estudio, es muy similar a la encontrada en el Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE), que reportó que 38% de los pacientes tenían síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST (SCACEST) y el resto, síndromes coronarios agudos sin elevación del segmento ST (SCASEST). También un análisis realizado en España para 2013, basado en los estudios previos y las estadísticas locales, tuvo resultados muy similares en cuanto a los SCA, presentando: 38.2% SCACEST, 55.8% de SCASEST. La única diferencia con el estudio es pañol, es que ellos encontraron que 6% de los pacientes tenían SCA no clasificables.

El mayor porcentaje de pacientes con infarto sin elevación del segmento ST (IAMSEST), difiere del registro mexicano de síndromes coronarios y de los datos epidemiológicos ofrecidos por los estudios de Braunwald y colaboradores, los cuales evidencian mayor porcentaje de angina inestable (AI). No obstante, los estudios previamente mencionados se realizaron antes del uso de troponinas de alta sensibilidad, lo que hacía pasar por alto muchos IAMSEST. En tal sentido, planteamos que la mayor proporción de IAMSEST con respecto al porcentaje de AI, se debe a que en nuestro centro se indican troponinas de alta sensibilidad de manera rutinaria, lo que nos ayuda a discriminar mejor entre IAMSEST y AI. Los resultados de esta investigación coinciden con los del registro estadounidense del 2006, que determinó que 59% de los pacientes tenían IAMSEST.

La mayor prevalencia del sexo masculino en este estudio guarda relación con las estadísticas de los registros a nivel mundial, especialmente con las del registro publicado por la Sociedad Española de Cardiología en 2014.

La prevalencia de pacientes con bajo riesgo de este estudio medidos por la escala de TIMI, es muy elevada en comparación con Antman E. Y colaboradores, quienes encontraron que los pacientes de bajo riesgo representaban en 21.3% de los pacientes de su estudio, mientras que los de riesgo intermedio y alto, representaron el 61.3% y 17% respectivamente.

Un metanálisis que comparó la eficacia de las escalas de TIMI, GRACE y PURSUIT, también difiere de los resultados de esta investigación, ya que plantea

que los pacientes con bajo riesgo representaron el 16.1%, los de riesgo intermedio 56.7% y los de alto riesgo 27.2%. No obstante en una revisión de Almagro y colaboradores publicada en 2005 en la revista de la Sociedad Española de Cardiología, se encontró que la prevalencia de los pacientes con bajo riesgo de acuerdo a la escala de TIMI, era de 81%, los de riesgo intermedio 13% y solo 1% de los pacientes tenía alto riesgo.

Los resultados respecto a la puntuación de la escala de TIMI con respecto a la edad encontrados en este estudio, guardan relación con los de Antman y colaboradores, el registro español de 2014 y con los estudios TIMI IIA y TIMI IIB, que determinaron que a medida que aumenta la edad, también aumenta el riesgo de muerte, IAM, y la necesidad de revascularización coronaria de emergencia.

La prevalencia de bajo riesgo en ambos sexos fue muy similar, mientras que la prevalencia de riesgo intermedio fue mayor en hombres que en mujeres. No obstante, la prevalencia de alto riesgo fue mayor en el sexo femenino, datos que concuerdan con los registros estadounidenses y europeos.

Se observó que mientras más factores de riesgo de cardiopatía isquémica tienen los pacientes, mayor es el riesgo calculado por la escala de TIMI. Estos datos concuerdan con los encontrados en la investigación del thrombolysis in myocardial infarction. El Global Registry of Acute Coronary Events también demostró que mientras más factores de riesgo tienen los pacientes, el riesgo de muerte, IAM, y revascularización de emergencia, es mayor.

El riesgo medido por la escala de TIMI fue mayor en los pacientes que presentaban elevación de las concentraciones de biomarcadores cardíacos (Troponinas de alta sensibilidad), tal como plantea González Pliego y colaboradores en una publicación de la revista Archivos de Cardiología de México en el 2013.

De los pacientes que se consideró ingreso hospitalario (en sala común), la mayoría (93%) tuvo bajo riesgo cardiovascular, tal como lo plantean las guías de manejo de AHA/ACC 2014 para IAMSEST y angina inestable, y las la guía de manejo de IAMSEST/AI de la Sociedad Europea de Cardiología (SEC) en 2015. De los pacientes que se ingresaron a la Unidad de Cuidados intensivos, la mayoría tuvo riesgo intermedio (32.4%) y alto riesgo (38.2%), mientras que 29.4 % tuvo riesgo bajo.

Esta última información no concuerda con los planteamientos de las guías de manejo de AHA/ACC y SEC, sin embargo se considera como abordaje correcto, debido a que el 60% de los pacientes del estudio tuvo elevación de biomarcadores cardíacos, lo que aumenta el riesgo como factor independiente. También es importante destacar que en nuestro centro no contamos con monitorización continua en sala común, lo que hace necesario llevar los pacientes a la unidad de cuidados intensivos.

Debe recalcar que ningún paciente de la población estudiada pudo ser llevado a revascularización coronaria de emergencia debido a falta de disponibilidad del laboratorio de hemodinámica. Esta es una marcada diferencia con los estudios TIMI IIA, TIMI2B, GRACE, y los metanálisis previamente analizados, en los que se ofreció revascularización coronaria de emergencia a todo paciente con alto riesgo.

IX. CONCLUSIONES

De acuerdo a los resultados obtenidos, se llegó a las siguientes conclusiones.

1. La escala de TIMI es una herramienta útil y precisa para decidir el abordaje terapéutico de los pacientes con Síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST.
2. El mas frecuente de los Síndromes coronarios agudos sin elevación del segmento ST fue el infarto al miocardio sin elevación del segmento ST.
3. La alta prevalencia de infarto sin elevación del segmento ST, se debe al uso a la medición de biomarcadores de alta sensibilidad.
4. El sexo masculino fue el de mayor prevalencia en este estudio ((58%).
5. El grupo etareo mas frecuente fue de 60-69 años, seguido de aquellos pacientes de 50-59 años.
6. La mayoría de los pacientes en estudio tuvo bajo riesgo (52%), seguidos por aquellos con riesgo intermedio y alto con 24% respectivamente.
7. A mayor edad, el riesgo cardiovascular es mas elevado, afectando especialmente las personas con mas de 80 años y aquellas de 70-79 años.
8. El sexo femenino esta ligado a mayor puntuación en la escala de TIMI, por tanto tienen mayor riesgo de muerte, infarto recurrente y necesidad de revascularización urgente.
9. Mientras mas factores de riesgo de cardiopatía isquémica, mas alto es el riesgo de los pacientes de esta investigación.
10. Los pacientes que mas frecuentemente presentaron elevación de biomarcadores, fueron los de riesgo alto.
11. La estrategia terapéutica mas frecuente en los pacientes de riesgo bajo fue el ingreso a sala con terapia conservadora.
12. La estrategia terapéutica de mas frecuente en los pacientes con riesgo intermedio y bajo, fue la hospitalización con tratamiento no invasivo y monitorización continua en la unidad de cuidados intensivos.
13. Ningún paciente de alto riesgo fue llevado a revascularización coronaria de emergencia.

14. La estrategia terapéutica en los pacientes con alto riesgo no fue apegada a las guías de manejo de AHA/ACC y SEC.

X. RECOMENDACIONES

Luego de haber analizado, discutido y concluido los resultados, hacemos las siguientes recomendaciones.

1. Fortalecer el sistema de archivos del hospital para facilitar la obtención de datos de los expedientes para futuras investigaciones.
2. Habilitar la sala hemodinamia para poder ofrecer la estrategia terapéutica adecuada a los pacientes con alto riesgo.
3. Capacitar el laboratorio para que puedan realizar troponinas de alta sensibilidad para mejor estratificación de riesgo en los pacientes con SCASEST.
4. Realizar otras investigaciones con los pacientes de esta investigación, donde se determine el tiempo promedio que tardan los pacientes para ser llevados a hemodinamia, así como las complicaciones postinfarto mas frecuente.
5. Fomentar estilo de vida saludable y control de los factores de riesgo para disminuir el riesgo de los pacientes que llegan a nuestro centro.

XI. BIBLIOGRAFÍA

1. Bonow MD, Mann MD, Zipes MD, Libby MD. Tratado de Cardiología de Braunwald. 10ma ed. España: Elsevier, 2015.
2. Lloyd-Jones D, Adams RJ, Brown TM, Carnethon M, Dai S, De Simone G, et al. Executive summary: heart disease and stroke statistics—2010 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2010;121:948–54.
3. Lindsell CJ, Anantharaman V, Diercks D, et al: The Internet tracking registry of acute coronary syndromes (itrac): A multicenter registry of patients with suspicion of acute coronary syndromes reported using the standardized reporting guidelines for emergency department chest pain studies, *Ann EmergMed* 48:666,2006.
4. Amsterdam EA, Kirk JD, Bluemke DA et al: Testin goflow risk patients presenting to the emergency department with chest pain: A scientific statement from the American Heart Association, *Circulation* : 122:1756,2010.
5. De´gano IR, Elosua R, Marrugat J. Epidemiología del síndrome coronario agudo en España: estimación del número de casos y la tendencia de 2005 a 2049. *Rev Esp Cardiol*. 2013;66:472–81.
6. Ferreira González, Ignacio. Epidemiología de la Enfermedad coronaria. *Rev Esp Cardiol*. 2014;67(2):139–144.
7. Flores-Mateo G, Grau M, O’Flaherty M, Ramos R, Elosua R, Violan-Fors C, et al. Aná lisis de la disminució n de la mortalidad por enfermedad coronaria en una població n mediterrá nea: España 1988-2005. *Rev Esp Cardiol*. 2011;64: 988–96.
8. Roffi M, Patrono C. Guía ESC 2015 sobre el tratamiento de los síndromes coronarios agudos en pacientes sin elevación persistente del segmento ST. *Rev Esp Cardiol*. 2015;**68(12)**:1125.e1-e64
9. Larsen AI, Galbraith PD, Ghali WA, Norris CM, Graham MM, Knudtson ML. Characteristics and outcomes of patients with acute myocardial infarction and angiographically normal coronary arteries. *Am J Cardiol*. 2005;95:261
10. Antaman Elliot. Dose-Ranging Trial of Enoxaparin for Unstable Angina: Results of TIMI 11A. *J Am Coll Cardiol* 1997;29:1474–82.

11. Antaman Elliot et al. Enoxaparin Prevents Death and Cardiac Ischemic Events in Unstable Angina/Non-Q-Wave Myocardial Infarction Results of the Thrombolysis In Myocardial Infarction (TIMI) 11B Trial. *Circulation*. 1999;100:1593-1601.
12. Antaman Elliot, Braunwald, Eugene, et al. The TIMI Risk Score for unstable angina and non ST elevation myocardial infarction. A method for prognostication and therapeutic decision making. *JAMA*, August 16, 2000- Vol 284, No. 7.
13. Sabatine Marc, et al. The Thrombolysis In Myocardial Infarction Risk Score in Unstable Angina/ Non-ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *JACC*: Vol 41, No.4 2003.
14. García Almagro, F, et al. Aplicación de una puntuación de riesgo coronario (TIMI Risk Score) en una población no seleccionada de pacientes que consultan por dolor torácico en un servicio de urgencias. *Rev Esp Cardiol*. 2005;58(7):775-81.
15. Pollack Charles, et al. Application of the TIMI Risk Score for Unstable Angina and Non-ST Elevation Acute Coronary Syndrome to an Unselected Emergency Department Chest Pain Population. *ACAD EMERG MED* January 2006, Vol. 13, No. 1.
16. Dagnone E, Collier C, Pickett W, et al. Chest pain with nondiagnostic electrocardiogram in the emergency department: a randomized controlled trial of two cardiac marker regimens. *CMAJ*. 2000; 162:1561-6.
17. Araújo Gonçalves P, et al. TIMI, PURSUIT, and GRACE risk scores: sustained prognostic value and interaction with revascularization in NSTEMI-ACS. *European Heart Journal* (2005) 26, 865-872.
18. Winter R, Tijssen J. Non-ST-Segment Elevation Myocardial Infarction Revascularization for Everyone?. *JACC: CARDIOVASCULAR INTERVENTIONS*, VOL. 5, NO. 9, 2012.
19. Lozano R, Naghavi M, Foreman K, et al: Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010, *Lancet* 380:2095,2012.

20. Rosamond WD, Chambless LE, Heiss G, et al: Twenty-two-year trends in incidence of myocardial infarction, coronary heart disease mortality, and case fatality in 4 US communities, 1987-2008, *Circulation* 125:1848, 2012.
21. Yeh RW, Sidney S, Chandra M, et al: Population trends in the incidence and outcomes of acute myocardial infarction, *N Engl J Med* 362:2155, 2010.
22. Rogers WJ, Frederick PD, Stoehr E, et al: Trends in presenting characteristics and hospital mortality among patients with ST elevation and non-ST elevation myocardial infarction in the National Registry of Myocardial Infarction from 1990 to 2006, *Am Heart J* 156:1026, 2008.
23. Anderson JL, Adams CD, Antman EM, et al: 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/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2002 Guidelines for the Management of Patients with Unstable Angina/ Non ST Elevation Myocardial Infarction): Developed in collaboration with the American College of Emergency Physicians, the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and the Society of Thoracic Surgeons: Endorsed by the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation and the Society for Academic Emergency Medicine, *Circulation* 116:e148, 2007.
24. Campeau L: Letter: Grading of angina pectoris, *Circulation* 54:522, 1976.
25. Braunwald E: Unstable angina and non-ST elevation myocardial infarction, *Am J Respir Crit Care Med* 185:924, 2012.
26. Huynh T, Nasmith J, Luong TM, et al: Complementary prognostic values of ST segment deviation and Thrombolysis In Myocardial Infarction (TIMI) risk score in non ST elevation acute coronary syndromes: Insights from the Platelet Receptor Inhibition in Ischemic Syndrome Management in Patients Limited by Unstable Signs and Symptoms (PRISM-PLUS) study, *Can J Cardiol* 25:e417, 2009.
27. Cannon CP, McCabe CH, Stone PH, et al: The electrocardiogram predicts one-year outcome of patients with unstable angina and non-Q wave

- myocardial infarction: Results of the TIMI III Registry ECG Ancillary Study. Thrombolysis in Myocardial Ischemia, *J Am Coll Cardiol* 30:133,1997.
28. Zeymer U, Clare R, Schweiger MJ, et al: Frequency, clinical and angiographic characteristics, and outcomes of high-risk non-ST-segment elevation acute coronary syndromes in patients with left circumflex culprit lesions, *J Am Coll Cardiol* 59:E405,2012.
 29. Thygesen K, Alpert JS, White HD, et al: Universal definition of myocardial infarction, *Circulation* 116:2634,2007.
 30. Scirica BM, Sabatine MS, Jarolim P et al: Assessment of multiple cardiac biomarkers in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: Observations from the MERLIN-TIMI 36 trial, *Eur HeartJ* 32:697,2011.
 31. Perez de Isla L, Zamorano J, Quezada M, et al: Functional mitral regurgitation after a first non-ST-segment elevation acute coronary syndrome: Contribution to congestive heart failure, *Eur HeartJ* 28:2866,2007.
 32. Motoyama S, Sarai M, Harigaya H, et al: Computed tomographic angiography characteristics of atherosclerotic plaques subsequently resulting in acute coronary syndrome, *J Am Coll Cardiol* 54:49, 2009.
 33. Litt HI, Gatsonis C, Snyder B, et al: CT angiography for safe discharge of patients with possible acute coronary syndromes, *N Engl J Med* 366:1393,2012.
 34. Goldstein JA, Chinnaiyan KM, Abidov A, et al: The CT-STAT (Coronary Computed Tomographic Angiography for Systematic Triage of Acute Chest Pain Patients to Treatment) trial, *J Am Coll Cardiol* 58:1414,2011.
 35. Hoffmann U, Truong QA, Schoenfeld DA, et al: Coronary CT angiography versus standard evaluation in acute chest pain, *N Engl J Med* 367:2375,2012.
 36. Cannon CR, Weintraub WS, Demopoulos LA, 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* 344:1879,2001.

37. Kato K, Yonetsu T, Kim SJ, et al: Comparison of non culprit coronary plaque characteristics between patients with and without diabetes: A 3-vessel optical coherence tomography study, *JACC Cardiovasc Intern* 5:1150, 2012.
38. Omland T, Ueland T, Jansson AM, et al: Circulating osteoprotegerin levels and long-term prognosis in patients with acute coronary syndromes, *J Am Coll Cardiol* 51:627, 2008.
39. Mandelzweig L, Battler A, Boyko V, et al: The second Euro Heart Survey on acute coronary syndromes: Characteristics, treatment, and outcome of patients with ACS in Europe and the Mediterranean Basin in 2004, *Eur Heart J* 27:2285, 2006.
40. Goldberg RJ, Currie K, White K, et al: Six-month outcomes in a multinational registry of patients hospitalized with an acute coronary syndrome (the Global Registry of Acute Coronary Events [GRACE]), *Am J Cardiol* 93:288, 2004.
41. Antman EM, Cohen M, Bernink PJ, et al: The TIMI risk score for unstable angina/non-ST elevation MI: A method for prognostication and therapeutic decision making, *JAMA* 284:835, 2000.
42. Boersma E, Pieper KS, Steyerberg EW, 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* 101:2557, 2000.
43. Fox KA, Dabbous OH, Goldberg RJ, et al: Prediction of risk of death and myocardial infarction in the six months after presentation with acute coronary syndrome: Prospective multinational observational study (GRACE), *BMJ* 333:1091, 2006.
44. Wiviott SD, Morrow DA, Frederick PD, et al: Application of the Thrombolysis in Myocardial Infarction risk index in non-ST-segment elevation myocardial infarction: Evaluation of patients in the National Registry of Myocardial Infarction, *J Am Coll Cardiol* 47:1553, 2006.
45. Yusuf S, Wittes J, Friedman L: Overview of results of randomized clinical trials in heart disease. II. Unstable angina, heart failure, primary prevention with

- aspirin, and risk factor modification, *JAMA* 260:2259, 1988.
46. Stone GW, Maehara A, Lansky AJ, et al: A prospective natural-history study of coronary atherosclerosis, *N Engl J Med* 364:226, 2011.
 47. Mathews R, Peterson ED, Li S, et al: Use of emergency medical service transport among patients with ST-segment-elevation myocardial infarction: Findings from the National Cardiovascular Data Registry Acute Coronary Treatment Intervention Outcomes Network Registry--Get With The Guidelines, *Circulation* 124:154, 2011.
 48. The Multicenter Diltiazem Postinfarction Trial Research Group: The effect of diltiazem on mortality and reinfarction after myocardial infarction, *N Engl J Med* 319:385, 1988.
 49. Hamm CW, Bassand JP, Agewall S, et al: ESC guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes (ACS) in Patients Presenting Without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC), *Eur Heart J* 32:2999, 2011.
 50. Cohn JN, Ziesche S, Smith R, et al: Effect of the calcium antagonist felodipine as supplementary vasodilator therapy in patients with chronic heart failure treated with enalapril: V-HeFT III. Vasodilator-Heart Failure Trial (V-HeFT) Study Group, *Circulation* 96:856, 1997.
 51. Morrow DA, Scirica BM, Karwatowska-Prokopczuk E, et al: Effects of ranolazine on recurrent cardiovascular events in patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes: The MERLIN- TIMI 36 randomized trial, *JAMA* 297:1775, 2007.
 52. Antithrombotic Trialists' Collaboration: Collaborative meta-analysis of randomised trials of anti-platelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients, *BMJ* 324:71, 2002.
 53. Mehta SR, Bassand JP, Chrolavicius S, et al: Dose comparisons of clopidogrel and aspirin in acute coronary syndromes, *N Engl J Med* 363:930, 2010.

54. Mahaffey KW, Wojdyla DM, Carroll K, et al: Ticagrelor compared with clopidogrel by geographic region in the Platelet Inhibition and Patient Outcomes (PLATO) trial, *Circulation* 124:2011, 2011.
55. Cattaneo M: New P2Y₁₂ blockers, *J Thromb Haemost* 7(Suppl 1):262, 2009.
56. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, et al: Effects of Clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-Segment elevation, *N Engl J Med* 345:494, 2001.
57. Mehta SR, Bassand JP, Chrolavicius S, et al: Dose comparisons of clopidogrel and aspirin in acute coronary syndromes, *N Engl J Med* 363:930, 2010.
58. Mehta SR, Tanguay JF, Eikelboom JW, 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* 376:1233, 2010.
59. Bonello L, Tantry US, Marcucci R, et al: Consensus and future directions on the definition of high on-treatment platelet reactivity to adenosine diphosphate, *J Am Coll Cardiol* 56:919, 2010.
60. Mega JL, Close SL, Wiviott SD, et al: Cytochrome p-450 polymorphisms and response to clopidogrel, *N Engl J Med* 360:354, 2009.
61. Price MJ, Angiolillo DJ, Teirstein PS, et al: Platelet reactivity and cardiovascular outcomes after percutaneous coronary intervention: A time-dependent analysis of the Gauging Responsiveness with a VerifyNow P2Y₁₂ assay: Impact on Thrombosis and Safety (GRAVITAS) trial, *Circulation* 124:1132, 2011.
62. Parodi G, Marcucci R, Valenti R, et al: High residual platelet reactivity after clopidogrel loading and long-term cardiovascular events among patients with acute coronary syndromes undergoing PCI, *JAMA* 306:1215, 2011.
63. Collet JR, Cuisset T, Range G, et al: Bedside monitoring to adjust antiplatelet therapy for coronary stenting, *N Engl J Med* 367:2100, 2012.
64. Zuern CS, Geisler T, Lutinsky N, et al: Effect of comedication with proton pump inhibitors (PPIs) on post-interventional residual platelet aggregation in patients undergoing coronary stenting treated by dual antiplatelet therapy, *Thromb Res*

125:e51, 2010.

65. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, et al: Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes, *N Engl J Med* 357:2001, 2007.
66. Wiviott SD, Trenk D, Frelinger AL, 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* 116:2923, 2007.
67. Jneid H, Anderson JL, Wright RS, et al: 2012 ACCF/AHA focused update of the guideline for the management of patients with unstable angina/non-ST-elevation myocardial infarction (updating the 2007 guideline and replacing the 2011 focused update): A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, *Circulation* 126:875, 2012, 2012.
68. Roe MT, Armstrong PW, Fox KA, et al: Prasugrel versus clopidogrel for acute coronary syndromes without revascularization, *N Engl J Med* 367:1297, 2012.
69. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, et al: Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes, *N Engl J Med* 361:1045, 2009.
70. Morrow DA, Braunwald E, Bonaca MR et al: Vorapaxar in the secondary prevention of atherothrombotic events, *N Engl J Med* 366:1404, 2012.
71. Boersma E, Harrington RA, Moliterno DJ, et al: Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in acute coronary syndromes: A meta-analysis of all major randomised clinical trials, *Lancet* 359:189, 2002.
72. Platelet Glycoprotein IIb/IIIa in Unstable Angina: Receptor Suppression Using Integrilin Therapy: Inhibition of platelet glycoprotein IIb/IIIa with eptifibatid in patients with acute coronary syndromes. The PURSUIT Trial Investigators, *N Engl J Med* 339:436, 1998.
73. Stone GW, Bertrand ME, Moses JW, et al: Routine upstream initiation vs deferred selective use of glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in acute coronary syndromes: The ACUITY Timing trial, *JAMA* 297:591, 2007.
74. Giugliano RP, White JA, Bode C, et al: Early versus delayed, provisional

- eptifibatide in acute coronary syndromes, *N Engl J Med* 360:2176, 2009.
75. Eikelboom JW, Anand SS, Malmberg K et al: Unfractionated heparin and low-molecular-weight heparin in acute coronary syndrome without ST elevation: A meta-analysis, *Lancet* 355:1936, 2000.
76. Antman EM, McCabe CH, Gurfinkel ER 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* 100:1593, 1999.
77. Yusuf S, Mehta SR, Chrolavicius S, et al: Effects of fondaparinux on mortality and reinfarction in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction: The OASIS-6 randomized trial, *JAMA* 295:1519, 2006.
78. Hurlen M, Abdelnoor M, Smith P et al: Warfarin, aspirin, or both after myocardial infarction, *N Engl J Med* 347:969, 2002.
79. Mega JL, Braunwald E, Wiviott SD, et al: Rivaroxaban in patients with a recent acute coronary syndrome, *N Engl J Med* 366:9, 2012.
80. Giugliano RP, Giraldez RR, Morrow DA, et al: Relations between bleeding and outcomes in patients with ST-elevation myocardial infarction in the ExTRACT-TIMI 25 trial, *Eur Heart J* 31:2103, 2010.
81. Hochholzer W, Wiviott SD, Antman EM, et al: Predictors of bleeding and time dependence of association of bleeding with mortality: Insights from the Trial to Assess Improvement in Therapeutic Outcomes by Optimizing Platelet Inhibition with Prasugrel-Thrombolysis in Myocardial Infarction 38 (TRITON-TIMI 38), *Circulation* 123:2681, 2011.
82. Bavry AA, Kumbhani DJ, Rassi AN, et al: Benefit of early invasive therapy in acute coronary syndromes: A meta-analysis of contemporary randomized clinical trials, *J Am Coll Cardiol* 48:1319, 2006.
83. O'Donoghue M, Boden WE, Braunwald E, 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* 300:71, 2008.
84. Jensen LO, Thayssen P, Hansen HS, et al: Randomized comparison of everolimus-eluting and sirolimus-eluting stents in patients treated with

- percutaneous coronary intervention: The Scandinavian Organization for Randomized Trials with Clinical Outcome IV (SORT OUT IV), *Circulation* 125:1246, 2012.
85. Raber L, Magro M, Stefanini GG, et al: Very late coronary stent thrombosis of a newer-generation everolimus-eluting stent compared with early-generation drug-eluting stents: A prospective cohort study, *Circulation* 125:1110, 2012.
 86. Farkouh ME, Domanski M, Sleeper LA, et al: Strategies for multivessel revascularization in patients with diabetes, *N Engl J Med* 367:2375, 2012.
 87. Cohen DJ, Van Hout B, Serruys PW, et al: Quality of life after PCI with drug-eluting stents or coronary-artery bypass surgery, *N Engl J Med* 364:1016, 2011.
 88. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, et al: Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes, *N Engl J Med* 350:1495, 2004.
 89. Baigent C, Blackwell L, Emberson J, et al: Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: A meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials, *Lancet* 376:1670, 2010.
 90. Patti G, Cannon CP, Murphy SA et al: Clinical benefit of statin pretreatment in patients undergoing percutaneous coronary intervention: A collaborative patient-level meta-analysis of 13 randomized studies, *Circulation* 123:1622, 2011.
 91. Giugliano RP, Camargo CA Jr, Lloyd-Jones DM, et al: Elderly patients receive less aggressive medical and invasive management of unstable angina: Potential impact of practice guidelines, *Arch Intern Med* 158:1113, 1998.
 92. Wright RS, Anderson JL, Adams CD, et al: 2011 ACCF/AHA focused update of the guidelines for the management of patients with unstable angina/non-ST-elevation myocardial infarction (updating the 2007 guideline): A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, *Circulation* 123:2022, 2011.
 93. Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM, et al: Heart disease and stroke statistics—2012 update: A report from the American Heart Association, *Circulation*

125:e2, 2012.

94. Wiviott SD, Cannon CP, Morrow DA, et al: Differential expression of cardiac biomarkers by gender in patients with unstable angina/non-ST-elevation myocardial infarction: A TACTICS-TIMI 18 (Treat Angina with Aggrastat and determine Cost of Therapy with an Invasive or Conservative Strategy-Thrombolysis In Myocardial Infarction 18) substudy, *Circulation* 109:580, 2004.
95. Alexander KP, Chen AY, Newby LK, et al: Sex differences in major bleeding with glycoprotein IIb/IIIa inhibitors: Results from the CRUSADE (Can Rapid risk stratification of Unstable angina patients Suppress ADverse outcomes with Early implementation of the ACC/AHA guidelines) initiative, *Circulation* 114:1380, 2006.
96. Centers for Disease Control and Prevention (CDC): National Diabetes Fact Sheet: National Estimates and General Information on Diabetes and Prediabetes in the United States, 2011. Atlanta, Ga, U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, 2011.
97. Feinberg MS, Schwartz R, Tanne D, et al: Impact of the metabolic syndrome on the clinical outcomes of non-clinically diagnosed diabetic patients with acute coronary syndrome, *Am J Cardiol* 99:667, 2007.
98. Angiolillo DJ, Shoemaker SB, Desai B, et al: Randomized comparison of a high clopidogrel maintenance dose in patients with diabetes mellitus and coronary artery disease: Results of the Optimizing Antiplatelet Therapy in Diabetes Mellitus (OPTIMUS) study, *Circulation* 115:708, 2007.
99. Fox CS, Muntner P, Chen AY, et al: Use of evidence-based therapies in short-term outcomes of ST-segment elevation myocardial infarction and non-ST-segment elevation myocardial infarction in patients with chronic kidney disease: A report from the National Cardiovascular Data Acute Coronary Treatment and Intervention Outcomes Network registry, *Circulation* 121:357, 2010.
100. Capodanno D, Angiolillo DJ: Antithrombotic therapy in patients with chronic kidney disease, *Circulation* 125:2649, 2012.

101. Prinzmetal M, Kennamer R, Merliss R, et al: Angina pectoris. I. A variant form of angina pectoris; preliminary report, *Am J Med* 27:375, 1959.
102. Park JS, Zhang SY, Jo SH, et al: Common adrenergic receptor polymorphisms as novel risk factors for vasospastic angina, *Am Heart J* 151:864, 2006.
103. Kawano H, Motoyama T, Yasue H, et al: Endothelial function fluctuates with diurnal variation in the frequency of ischemic episodes in patients with variant angina, *J Am Coll Cardiol* 40:266, 2002.
104. Akhtar MM, Akhtar R, Akhtar A, Akhtar J: An unusual cause of blackout with transient loss of consciousness: Prinzmetal angina, *BM J Case Rep* 2012, 2012.
105. Crea F: Variant angina in patients without obstructive coronary atherosclerosis: A benign form of spasm, *Eur Heart J* 17:980, 1996.
106. Al-Sayegh A, Shukkur AM, Akbar M: Automatic implantable cardioverter defibrillator for the treatment of ventricular fibrillation following coronary artery spasm: A case report, *Angiology* 58:122, 2007.
107. Ong P, Athanasiadis A, Borgulya G, et al: 3-year follow-up of patients with coronary artery spasm as cause of acute coronary syndrome: The CASPAR (Coronary Artery Spasm in Patients with Acute Coronary Syndrome) study follow-up, *J Am Coll Cardiol* 57:147, 2011.
108. Carrillo X, Curoso A, Muga R, et al: Acute coronary syndrome and cocaine use: 8-year prevalence and in-hospital outcomes, *Eur Heart J* 32:1244, 2011.
109. Slomski A: A trip on "bath salts" is cheaper than meth or cocaine but more dangerous, *Lancet* 308:2445, 2012.

XII.1. Cronograma de Actividades

Actividades	Tiempo Enero – Junio 2017	
Selección del tema	2013	Enero
Búsqueda de referencias		Febrero
Elaboración del anteproyecto		Febrero
Sometimiento y aprobación		
Recolección de la información		Marzo- Junio
Tabulación y análisis de la información		Julio - Agosto
Redacción del informe		
Revisión del informe	Agosto	
Encuadernación	2014	Agosto
Presentación		Agosto

XII.2. Instrumento de recolección de datos

Aplicación de la escala de TIMI como predictor de riesgo de muerte y eventos cardiovasculares adversos en pacientes con síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST ingresados en el Hospital Salvador B. Gautier en el periodo Enero – Junio 2017.

I. Datos generales

- a. Edad _____
- b. Sexo _____

II. Factores de riesgo de Cardiopatía isquémica.

- a. Hipertensión Arterial _____
- b. Diabetes Mellitus _____
- c. Dislipidemia _____
- d. Tabaquismo _____

III. Obstrucción conocida de >50% de una arteria coronaria _____

IV. Uso de aspirina los últimos 7 días _____

V. Dos o mas episodios de angina severa las ultimas 24 h _____

VI. Desviación del segmento ST mayor o igual a 0.5 mm _____

VII. Elevación de biomarcadores (Troponinas) _____

VIII. Puntuación sumada de la escala de TIMI _____

IX. Porcentaje de riesgo de muerte, IM y revascularización a los 14 días _____

X. Terapeutica ofrecida

- a. Manejo ambulatorio _____
- b. Ingreso hospitalario _____
- c. Ingreso a la UCI _____
- d. Revascularización urgente _____

XII.3. Costo y recursos

XII.1. Humanos			
<ul style="list-style-type: none"> • Un sustentante 10,000 • Dos asesores • Personal médico calificado en número de cuatro • Personas que participaron en el estudio 			10,000
XIII.2. Equipos y materiales	Cantidad	Precio	Total
Papel bond 20 (8 1/2 x 11)	1 resmas	80.00	240.00
Papel Mistique	1 resmas	180.00	540.00
Lápices	2 unidades	3.00	36.00
Borras	2 unidades	4.00	24.00
Bolígrafos	2 unidades	3.00	36.00
Sacapuntas	2 unidades	3.00	18.00
Computador Hardware: Pentium III 700 Mhz; 128 MB RAM; 20 GB H.D.;CD-ROM 52x			
Impresora HP 932c			
Scanner: Microteck 3700			
Software: Microsoft Windows XP Microsoft Office XP MSN internet service Omnipage Pro 10 Dragon Naturally Speaking Easy CD Creator 2.0			
Presentación: Sony SVGA VPL-SC2 Digital data proyector	2 unidades	600.00	1,200.00
Cartuchos HP 45 A y 78 D	2 unidades	75.00	150.00
Calculadoras			
IX.3. Información			
Adquisición de libros		5,000	5,000
Revistas		500	500
Otros documentos		150	150
Referencias bibliográficas (ver listado de referencias)		100	100
IX.4. Económicos*			
Papelería (copias)	1200 copias	1.00	100.00
Encuadernación	12 informes	250.00	3000.00
Alimentación			1,200.00
Transporte			5,000.00
Imprevistos			2,000.00
TOTAL			\$53,574.00

Los costos totales de la investigación serán cubiertos por el sustentante.

XIII.4. Evaluación.

Sustentante:

Dr. Lorenzo Tavárez Rojas

Asesores:

Dr. Fulgencio Severino
(Asesor Clínico)

Dra. Claridania Rodríguez
(Asesor Metodológico)

Autoridades:

Dr. Fulgencio Severino
Coordinador Residencia

Dr. John González
Jefe de Enseñanza e Investigaciones Científicas

Dr. José Javier Asilis Záiter
Decano de la Facultad de Ciencias de la Salud (UNPHU)

Fecha de presentación: _____

Calificación: _____