



Introducción

La angina inestable constituye una entidad clínica que se encuadra dentro del llamado síndrome coronario agudo (SCA), causada, aunque no siempre, por enfermedad coronaria, con riesgo aumentado de infarto de miocardio (IAM) y mortalidad. El mecanismo fisiopatológico subyacente es el accidente de placa.

A diferencia de los IAM con supradesnivel del segmento ST (IAMST), que tienen una identidad fisiopatológica clara y estrategias de tratamiento bien establecidas, los pacientes que no tienen elevación persistente del segmento ST y presentan clínica de SCA, es decir las anginas inestables, se han agrupado bajo diferentes denominaciones y en la actualidad se definen como "SCA sin elevación persistente del segmento ST" (SCA-NST).

Fundamentalmente, lo que ocurre en los SCA es el accidente de una placa vulnerable. Este fenómeno desencadena la puesta en marcha de mecanismos complejos que tienen como actores principales a la cascada de coagulación, el sistema de complemento, el papel primordial de las plaquetas, el sistema fibrinolítico endógeno y la inflamación. La placa accidentada y denudada en uno de sus segmentos es la señal para que las plaquetas se activen, se adhieran sobre la placa, luego comience la agregación plaquetaria y finalmente la formación del trombo; se suma vasoconstricción del sector del vaso comprometido. Dependiendo de la interrelación del fenómeno protrombótico y del sistema fibrinolítico endógeno, entre otros, este mecanismo puede terminar ocluyendo la luz del vaso de manera sostenida, dando lugar al fenómeno conocido como SCA con elevación del segmento ST. Si no se ocluye totalmente el vaso, pero lo hace en forma suficiente para dar síntomas en reposo, se observa un SCA-NST.

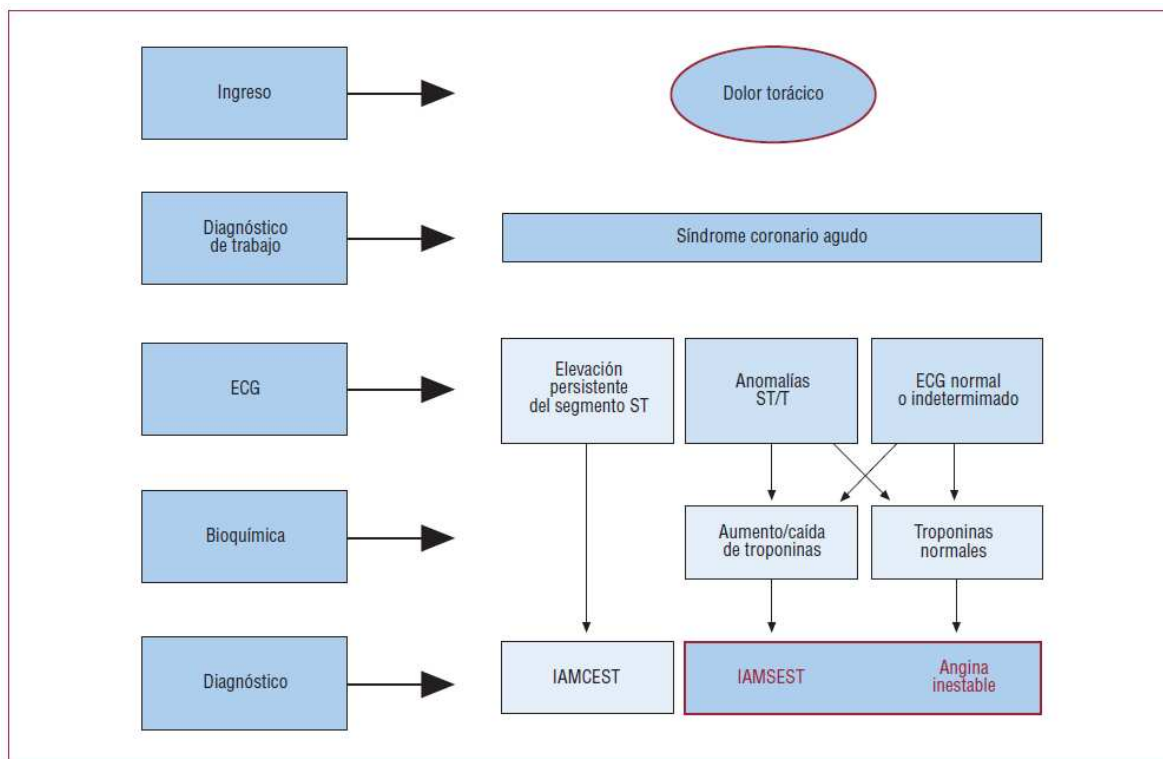
Existen distintas formas de clasificar a las anginas inestables. En nuestro medio, la más empleada en la actualidad es la de Bertolasi, aunque otra forma es por medio de la clasificación de Braunwald. Con respecto a la clasificación de Bertolasi, teniendo en cuenta los antecedentes del cuadro, se pueden dividir a las anginas inestables en:

- Reciente comienzo (aquella angina que ha aparecido dentro de los últimos 3 meses)
- Progresiva (acentuación reciente)
- Post IAM (desde las 24 h al primer mes de evolución)

Hoy en día, los SCA-NST representan el mayor motivo de ingresos a la unidad coronaria. En cuanto a la mortalidad intrahospitalaria, la angina inestable ronda entre el 3% al 5%, siendo algo mayor para el IAMST (7% a 10%). Sin embargo, a los 6 meses, la mortalidad de las anginas inestables asciende al 12%, contra 13% para los IAMST. En distintas series de seguimiento de pacientes a 4 años, se ha informado que la mortalidad de las anginas inestables es 2 veces mayor que del IAMST.

Copia N°:	Representante de la Dirección:	Fecha:
	<i>Revisó</i>	<i>Aprobó</i>
<i>Nombre</i>	Dr. Leonardo Gilardi	Dra. Inés Morend
<i>Firma</i>		
<i>Fecha</i>	03/06	18/06

Algoritmo Diagnóstico de los SCA



Guía de práctica clínica de la ESC para el manejo del síndrome coronario agudo en pacientes sin elevación persistente del segmento ST. Rev Esp Cardiol. 2012;65(2):173.e1-e55.

Ante un SCA con supradesnivel del segmento ST, el tratamiento es la reperfusión del vaso, ya sea con fibrinolíticos o angioplastia; en los SCA-NST, la estrategia inicial dependerá del riesgo del paciente al momento de la internación. Es por esta razón que, para unificar criterios y establecer el riesgo, a lo largo de los años han aparecido sistemas de estratificación, como la conocida clasificación de TIMI y los puntajes PURSUIT, AHA, o GRACE.

Actualmente se acepta al *score* de Grace como el que mejor predice eventos, tanto en la internación como al alta (área bajo la curva ROC = 0.672), a diferencia de los *scores* de PURSUIT y TIMI (área bajo la curva ROC= 0.615 y 0.635 respectivamente). No sólo la diferencia se enmarca en datos estadísticos, sino que el *score* de GRACE incluye variables que no forman parte de los demás puntajes, como datos de laboratorio (función renal), signos vitales (presión arterial sistólica) y signos de insuficiencia cardiaca (Killip y

Kimbal). Una vez establecido el riesgo inicial, se procederá a utilizar la correspondiente estrategia de tratamiento. Por otra parte debe evaluarse el riesgo hemorrágico de cada paciente, ya que recibirá fármacos que inhiben la actividad plaquetaria en sus distintos niveles (impidiendo la formación de tromboxano A₂ o la unión del adenosín difostato [ADP] con los receptores P2Y₁₂) o bien actuando sobre la glucoproteína IIb/IIIa o sobre los factores de la coagulación (factor Xa, trombina, etc.) Dado el riesgo de padecer diversos grados de hemorragias, se utiliza el *score* de Crusade, que estima el riesgo de sangrado.

Predicador	Puntuación
Hematocrito basal (%)	
< 31	9
31-33,9	7
34-36,9	3
37-39,9	2
≥ 40	0
Aclaramiento de creatinina^a (ml/min)	
≤ 15	39
> 15-30	35
> 30-60	28
> 60-90	17
> 90-120	7
> 120	0
Frecuencia cardiaca (lpm)	
≤ 70	0
71-80	1
81-90	3
91-100	6
101-110	8
111-120	10
≥ 121	11
Sexo	
Varón	0
Mujer	8
Signos de insuficiencia cardiaca en el momento del contacto con el médico	
No	0
Sí	7
Enfermedad vascular previa^b	
No	0
Sí	6
Diabetes mellitus	
No	0
Sí	6
Presión arterial sistólica (mmHg)	
≤ 90	10
91-100	8
101-120	5
121-180	1
181-200	3
≥ 201	5

Score de Crusade (Estimación de Hemorragia Mayor Intrahospitalaria). Guía de práctica clínica de la ESC para el manejo del síndrome coronario agudo en pacientes sin elevación persistente del segmento ST. Rev Esp Cardiol. 2012;65(2):173.e1-e55.



Puntaje de Riesgo de Sangrado (score Crusade)	
Puntos	Riesgo
0 a 20	Muy bajo: 3.1%
21 a 30	Bajo: 5.5%
31 a 40	Moderado: 8.6%
41 a 50	Alto: 11.9%
Mayor de 50	Muy alto: 19.5%

PURSUIT (0-18)	Age, separate points for enrolment diagnosis	
	Decade [UA (MI)]	
	50	8 (11)
	60	9 (12)
	70	11 (13)
	80	12 (14)
	Sex	
	Male	1
	Female	0
	Worst CCS-class in previous 6 weeks	
No angina or CCS I/II	0	
CCS III/IV	2	
Signs of heart failure	2	
ST-depression on presenting ECG	1	
TIMI (0-7)	Age ≥65 years	1
	≥3 risk factors for CAD	1
	Use of ASA (last 7 days)	1
	Known CAD (stenosis ≥50%)	1
	>1 episode rest angina in <24 h	1
	ST-segment deviation	1
	Elevated cardiac markers	1
GRACE (0-258)	Age (years)	
	<40	0
	40-49	18
	50-59	36
	60-69	55
	70-79	73
	≥80	91
	Heart rate (bpm)	
	<70	0
	70-89	7
	90-109	13
	110-149	23
	150-199	36
	>200	46
	Systolic BP (mmHg)	
	<80	63
	80-99	58
	100-119	47
	120-139	37
	140-159	26
	160-199	11
	>200	0
	Creatinine (mg/dL)	
	0-0.39	2
	0.4-0.79	5
	0.8-1.19	8
	1.2-1.59	11
	1.6-1.99	14
	2-3.99	23
	>4	31
Killip class		
Class I	0	
Class II	21	
Class III	43	
Class IV	64	
Cardiac arrest at admission	43	
Elevated cardiac markers	15	
ST-segment deviation	30	

TIMI, PURSUIT and GRACE risk scores: sustained prognostic value and interaction with revascularization in NSTEMI. Published march 11, 2005. European Heart Journal

Score de Grace

Categoría de riesgo (terciles)	Clasificación de riesgo GRACE	Muerte intrahospitalaria (%)
Bajo	≤ 108	< 1
Intermedio	109-140	1-3
Alto	> 140	> 3

Categoría de riesgo (terciles)	Clasificación de riesgo GRACE	Muerte después del alta hasta los 6 meses (%)
Bajo	≤ 88	< 3
Intermedio	89-118	3-8
Alto	> 118	> 8

Guía de práctica clínica de la ESC para el manejo del síndrome coronario agudo en pacientes sin elevación persistente del segmento ST. Rev Esp Cardiol. 2012;65(2):173.e1-e55.

Recomendaciones de Diagnóstico y Estratificación de Riesgo. Guía Europea de SCA-NST

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b
En pacientes con sospecha de SCASEST, el diagnóstico y la estratificación del riesgo isquémico/hemorrágico a corto plazo se debe basar en la combinación de la historia clínica, síntomas, hallazgos físicos, ECG (monitoreo del segmento ST continua o repetida) y biomarcadores	I	A
Los pacientes con SCA deben ingresarse preferiblemente en unidades especializadas de dolor torácico o unidades coronarias	I	C
Se recomienda el uso de clasificaciones de riesgo establecidas para el pronóstico y el sangrado (p. ej., GRACE, CRUSADE)	I	B
Se debe obtener un ECG de 12 derivaciones en un plazo de 10 min desde el primer contacto médico, que debe ser interpretado inmediatamente por un médico con experiencia. Esto debe repetirse en caso de recurrencia de síntomas y después de 6-9 y 24 h, y antes del alta hospitalaria	I	B
Se recomiendan otras derivaciones para el ECG (V _{3R} , V _{4R} , V ₇ -V ₉) cuando las derivaciones habituales no son concluyentes	I	C
Se debe tomar una muestra de sangre rápidamente para la determinación de troponinas (troponina cardíaca T o I). Los resultados deben estar disponibles en un plazo de 60 min. La prueba debe repetirse a las 6-9 h de la evaluación inicial si la primera determinación no es concluyente. Es aconsejable repetir la determinación después de 12-24 h si el estado clínico sigue indicando SCA	I	A
Se recomienda un protocolo rápido de exclusión (0 y 3 h) cuando se disponga de pruebas de alta sensibilidad para determinación de troponinas	I	B
Se recomienda un ecocardiograma a todos los pacientes para evaluar la función ventricular izquierda general y regional y para descartar o confirmar un diagnóstico diferencial	I	C
La angiografía coronaria está indicada en pacientes en los que se tenga que determinar la extensión de la enfermedad coronaria o de la lesión causal (véase la sección 5.4)	I	C
La angiografía coronaria por TC se debe considerar como una alternativa a la angiografía invasiva para excluir un SCA cuando hay una probabilidad baja a intermedia de enfermedad coronaria y cuando las troponinas y el ECG no sean concluyentes	IIa	B
En pacientes sin dolor recurrente, con ECG normal, troponinas negativas y clasificación de riesgo baja, se recomienda una prueba de estrés no invasiva para inducción de isquemia antes de decidir sobre la estrategia invasiva	I	A

Tratamiento Antiagregante Durante la Internación

El enfoque del SCA-NST se basará en tratamiento médico y eventualmente endovascular. En el primer caso, en los últimos 8 a 10 años ha habido grandes avances en la terapia antiagregante, con aparición de nuevos inhibidores de la actividad plaquetaria, además de la conocida aspirina (AAS). Estos fármacos tienen otro mecanismo de acción: inhibir los receptores de ADP, o sea a los receptores P2Y₁₂. El fármaco más utilizado es el clopidogrel, ampliamente aceptado y difundido luego de los resultados del estudio CURE: la terapia con clopidogrel y aspirina en los SCA-NST, (carga con 300 mg de clopidogrel y luego 75 mg/día) demostró reducción del IAM y recurrencia isquémica en forma precoz durante la estadía hospitalaria, sin impacto sobre la mortalidad.

Estudio	Población	Comparación	Objetivo principal	Mortalidad	IAM	ACV	Trombosis del stent	Hemorragia
Cure ¹¹⁰ (2001)	12.562 SCAEST	Clopidogrel 75 mg (300 mg de carga) frente a placebo	Muerte CV, IAM, ACV Clopidogrel: 9,3% Placebo: 11,4% (p < 0,001) RAR: 2,1%; RRR: 20%; NNT = 48	Causas CV: clopidogrel: 5,1% placebo: 5,5% (p = NS)	Clopidogrel: 5,2% Placebo: 6,7% (p no descrita)	Clopidogrel: 1,2% Placebo: 1,4% (p no descrita)	No descrito	Hemorragia mayor: [†] clopidogrel: 3,7% placebo: 2,7% (p = 0,001) NNH = 100
Cure IPC ¹⁴⁶ (2001)	2.658 SCAEST sometidos a IPC	Como CURE (después de ICP, clopidogrel en ambos grupos durante 1 mes)	Muerte CV, IAM o RVD urgente en 30 días Clopidogrel: 4,5% Placebo: 6,4% RAR: 1,9% RRR: 30% NNT = 53	Clopidogrel: 2,4% Placebo: 2,3% (p = NS)	Clopidogrel: 4,5% Placebo: 6,4% (p no descrita)	No descrito	No descrito	Hemorragia mayor: [†] clopidogrel: 2,7% placebo: 2,5% (p = 0,69)
TRITON ¹³⁰ (2007)	13.608 sometidos a ICP SCAEST, 74% IAMCEST, 26%	Prasugrel 10 mg (60 mg de carga) frente a clopidogrel 75 mg (300 mg de carga)	Muerte CV, IAM, ACV Prasugrel: 9,9% Clopidogrel: 12,1% (p < 0,001) RAR, 2,2% RRR, 27% NNT = 45	Causas CV: prasugrel, 2,1%; clopidogrel, 2,4% (p = 0,31) Cualquier causa: prasugrel, 3%; clopidogrel, 3,2% (p = 0,64)	Prasugrel: 7,3% Clopidogrel: 9,5% (p < 0,001)	Prasugrel: 1% Clopidogrel: 1% (p = 0,93)	Prasugrel, 1,1% Clopidogrel, 2,4% (p < 0,001)	Hemorragias mayores no relacionadas con la cirugía: [†] prasugrel, 2,4%; clopidogrel, 1,8% (p = 0,03) NNH = 167 Hemorragias mayores relacionadas con la cirugía: prasugrel, 13,4%; clopidogrel, 3,2% (p < 0,001) NNH = 10 (cirugía)
PLATO ¹³² (2009)	18.624 SCAEST, 59% IAMCEST, 38% (invasiva y no invasiva)	Ticagrelor 90 mg b.i.d. (180 mg de carga) frente a clopidogrel 75 mg (300-600 mg de carga)	Muerte por causas vasculares, IAM, ACV Ticagrelor: 9,8% Clopidogrel: 11,7% (p < 0,001) RAR: 1,9% RRR: 16% NNT = 53	Causas vasculares: ticagrelor, 4%; clopidogrel, 5,1% (p = 0,001) Cualquier causa: ticagrelor, 4,5%; clopidogrel, 5,9% (p < 0,001)	Ticagrelor: 5,8% Clopidogrel: 6,9% (p = 0,005)	Ticagrelor: 1,5% Clopidogrel: 1,3% (p = 0,22)	Véase más abajo	Hemorragias mayores: [†] ticagrelor, 11,6%; clopidogrel, 1,2% (p = 0,43) NNH = NA Hemorragias no relacionadas con la cirugía: ticagrelor, 4,5%; clopidogrel, 3,8% (p = 0,03) NNH = 143 (no sometidos a cirugía)
PLATO Planned Invasive Strategy ¹³³ (2010)	13.408 (estrategia invasiva) SCAEST: 50,9% IAMCEST: 49,1%	Como PLATO	Muerte por causas vasculares, IAM, ACV: ticagrelor, 9%; clopidogrel, 10,7% (p = 0,0025) RAR: 1,7% RRR: 16% NNT = 59	Muerte CV: ticagrelor, 3,4%; clopidogrel, 4,3% (p = 0,25) Cualquier causa: ticagrelor, 3,9%; clopidogrel, 5% (p = 0,010)	Ticagrelor: 5,3% Clopidogrel: 6,6% (p = 0,0023)	Ticagrelor: 1,2% Clopidogrel: 1,1% (p = 0,65)	Ticagrelor: 2,2% Clopidogrel: 3% (p = 0,014)	Hemorragias mayores: [†] ticagrelor, 11,6%; clopidogrel, 1,5% NNH = NA
CURRENT OASIS ¹¹⁷ (2010)	25.086 (estrategia invasiva) SCAEST, 63% IAMCEST, 37%	Clopidogrel dosis doble (600 mg de carga 150 mg días 2-7, luego 75 mg frente a dosis estándar 75 mg (150 mg dosis de carga)	Muerte CV, IAM, ACV (a los 30 días): doble, 4,2%; estándar, 4,4% (p = 0,30)	Muerte CV: doble, 2,1%; estándar, 2,2% Cualquier causa: doble, 2,3%; estándar, 2,4%	Doble: 1,9% Estándar: 2,2% (p = 0,09)	Doble: 0,5% Estándar: 0,5% (p = 0,95)	No descrito	Hemorragias mayores [†] Doble: 2,5% Estándar: 2% (p = 0,01) NNH = 200
CURRENT PCI ¹⁰⁸ (2010)	17.263 sometidos a ICP: 95% stents SCAEST, 63% IAMCEST, 37%	Como CURRENT	Muerte CV, IAM, ACV (a los 30 días): doble, 3,9 %; estándar, 4,5% (p = 0,039) RAR: 0,6% RRR: 14% NNT = 167	Muerte CV: doble, 1,9%; estándar, 1,9% Cualquier causa: doble, 1,9%; estándar, 2,1%	Doble: 2,0% Estándar: 2,6% (p = 0,018)	Doble: 0,4% Estándar: 0,4% (p = 0,56)	No se describen los valores absolutos (31% de RRR con la dosis doble frente a la dosis estándar)	Hemorragias mayores: [†] doble, 1,6%; estándar, 1,1% (p = 0,009) NNH = 200

Mecanismo de acción de los diferentes agentes antiplaquetarios. Rev Esp Cardiol Supl 2013;13(b):8-15

Por otra parte, el prasugrel es un inhibidor plaquetario irreversible. Requiere 2 pasos metabólicos para formar su metabolito activo, que es químicamente parecido al del clopidogrel. En el estudio *TRial to Assess Improvement in Therapeutic Outcomes by Optimizing Platelet Inhibition with Prasugrel–Thrombolysis In Myocardial Infarction* (TRITON-TIMI), se comparó una dosis de carga de prasugrel de 60 mg seguida de 10 mg diarios con una dosis de carga de clopidogrel de 300 mg seguida de 75 mg diarios, en pacientes que no habían tomado clopidogrel y se sometían a una angioplastia coronaria, ya fuera primaria para IAMST o IAM sin elevación del segmento ST reciente, o en pacientes con SCA-NST de riesgo moderado a alto luego de haberse realizado la angiografía coronaria. Los pacientes con SCA-NST tratados en forma conservadora no fueron incluidos en este estudio; sí participaron sujetos con SCA-NST con síntomas isquémicos de no más de 72 h de evolución; con riesgo TIMI ≥ 3 y desviación del segmento ST ≥ 1 mm o elevación de los biomarcadores cardíacos. En la cohorte de SCA-NST (n = 10074), el prasugrel se administraba sólo luego de conocer la anatomía.

El objetivo primario combinado (muerte de causa cardiovascular, IAM no mortal o accidente cerebrovascular [ACV]) ocurrió en el 11.2% de los pacientes tratados con clopidogrel y sólo el 9.3% en los tratados con prasugrel (*hazard ratio* [HR] = 0,82; intervalo de confianza (IC) del 95%: 0.73 a 0.93; p = 0.002), con disminución significativa de riesgo de IAM de 9.2% al 7.1%; reducción del riesgo relativo (RRR) = 23.9%; IC 95%: 12.7% a 33.7%; p < 0,001), no siendo así sobre la tasa de mortalidad. El índice de trombosis del *stent* confirmada o probable se redujo significativamente en el grupo de prasugrel comparado con el grupo de clopidogrel.

En la cohorte entera hubo un aumento significativo de la tasa de hemorragias mayores TIMI no asociadas con cirugía de revascularización miocárdica (2.4% frente a 1.8%; HR = 1.32; IC 95%: 1.03 a 1.68; p = 0.03), principalmente debido a aumento significativo de los sangrados espontáneos (1.6% frente a 1.1%; HR = 1.51; IC 95%: 1.09 a 2.08; p = 0.01), pero no a aquellas relacionadas con el acceso arterial (0.7% frente a 0.6%; HR = 1.18; IC 95%: 0.77 a 1.82; p = 0.45), lo que significa que la exposición a largo plazo a un fármaco antiagregante plaquetario potente es lo que determina el sangrado. Las hemorragias con riesgo de vida aumentaron significativamente con el uso de prasugrel (1.4% frente a 0.9%; HR = 1.52; IC 95%: 1.08 a 2.13; p = 0.01), así como las hemorragias mortales (0.4% frente a 0.1%; HR = 4.19; IC 95%: 1.58 a 11.11; p = 0.002). Hubo evidencia de daño neto con prasugrel en pacientes con antecedentes de episodios cerebrovasculares (ACV y/o accidente isquémico transitorio). Además, no se produjo beneficio clínico en sujetos mayores de 75 años o con bajo peso corporal (< 60 kg).

Se observó mayor beneficio y sin aumento de riesgo de hemorragia en pacientes diabéticos; no hubo diferencias en la eficacia entre pacientes con deterioro renal o sin

esta disfunción (*clearance* de creatinina inferior o superior a 60 ml/min, en orden respectivo).

En resumen, el prasugrel está contraindicado en pacientes con antecedentes de ACV y/o accidente isquémico transitorio, mayores de 75 años o con un peso neto menor a 60 kg. Sólo debe administrarse luego de conocer la anatomía coronaria. En caso de cirugía cardiaca, se deberá suspender el prasugrel entre 5 a 7 días antes.

El ticagrelor es un inhibidor plaquetario que se une de forma reversible al receptor P2Y₁₂, con una vida media plasmática de 12 h. El grado de inhibición está determinado por las concentraciones plasmáticas de ticagrelor y, en menor medida, de su metabolito activo. No requiere de paso hepático para su activación, a diferencia del clopidogrel y el ticagrelor. Al igual que el prasugrel, tiene un inicio de acción más rápido y constante que el clopidogrel, así como un final de acción más rápido, de forma que la recuperación de la función plaquetaria es más veloz.

En el estudio *PLATElet inhibition and patient Outcomes* (PLATO), se distribuyó en forma aleatoria a los pacientes con riesgo moderado-alto de SCA-NST (programados para manejo conservador o invasivo) o con IAMST programados para angioplastia primaria, a recibir clopidogrel (dosis de carga de 300 mg + 75 mg diarios) o ticagrelor (dosis de carga de 180 mg + 90 mg dos veces al día). En total, 11067 pacientes tuvieron un diagnóstico final de IAM sin elevación del segmento ST o angina inestable. Se exigió que los pacientes con SCA-NST tuvieran un inicio sintomático en las primeras 24 h y cumplieran al menos 2 de los siguientes criterios de inclusión: elevación de los biomarcadores de necrosis miocárdica, cambios isquémicos del segmento ST y características clínicas asociadas con aumento del riesgo (edad \geq 60 años, IAM o cirugía de revascularización previos, enfermedad coronaria con lesiones \geq 50% en al menos 2 vasos, enfermedad cerebrovascular previamente documentada, diabetes, enfermedad vascular periférica o disfunción renal crónica).

En el conjunto de la cohorte, el objetivo primario de eficacia compuesto (muerte de causa vascular, IAM o ACV) se redujo de 11.7% en el grupo de clopidogrel al 9.8% en el grupo de ticagrelor (HR = 0.84; IC 95%: 0.77 a 0.92; $p < 0.001$). La muerte por causas vasculares se redujo significativamente de 5.1% a 4%, en el mismo orden (HR = 0.79; IC 95%: 0.69 a 0.91; $p = 0.001$) y el IAM, de 6.9% al 5.8% (HR = 0.84; IC 95%: 0.75 a 0.95; $p = 0.005$). No hubo diferencias significativas en las tasas de accidente cerebrovascular (el 1.3% frente al 1.5%; $p = 0.22$). La incidencia de trombosis confirmada del *stent* se redujo de 1.9% al 1.3% ($p < 0.01$) y la mortalidad total, del 5.9% al 4.5% ($p < 0.001$). En conjunto, no hubo diferencias significativas en las tasas de hemorragias mayores definidas en el estudio PLATO entre los grupos de clopidogrel y ticagrelor (11.2% contra 11.6%; $p = 0.43$).

Las hemorragias mayores no quirúrgicas aumentaron de 3.8% en el grupo de clopidogrel a 4.5% en el grupo de ticagrelor (HR = 1.19; IC 95%: 1.02 a 1.38; p = 0.03). Las hemorragias mayores relacionadas con cirugía de revascularización fueron similares para ticagrelor y clopidogrel (7.4% y 7.9%; p = 0.32). Las hemorragias menores aumentaron con ticagrelor respecto a clopidogrel. No hubo diferencias entre los grupos en las tasas totales de hemorragias mortales (0.3% en ambos), a pesar de una tasa más elevada de hemorragias intracraneales letales en el grupo de ticagrelor.

Los pacientes con troponina positiva inicial presentaron reducción significativa del criterio principal de valoración con ticagrelor respecto a clopidogrel (10.3% contra 12.3%; HR = 0.85; IC 95%: 0.77 a 0.94). Mientras que la reducción de la tasa de trombosis del *stent* por el ticagrelor se observó precozmente, la mayor parte del beneficio en términos de reducción del IAM y la mortalidad tuvo lugar progresivamente en 12 meses, con una separación continua de las curvas desde el año.

El ticagrelor redujo la mortalidad precoz y tardía tras la cirugía de revascularización. En 1261 pacientes sometidos a este procedimiento, que antes de la cirugía habían estado en tratamiento con los fármacos en estudio durante menos de 7 días, el objetivo primario compuesto ocurrió en el 10.6% con ticagrelor, frente a 13.1% con clopidogrel (HR = 0.84; IC 95%: 0.60 a 1.16; p = 0.29). La mortalidad total se redujo con ticagrelor del 9.7% a 4.7% (HR = 0.49; IC 95%: 0.32 a 0.77; p < 0.01), la muerte de causa cardiovascular de 7.9% al 4.1% (HR = 0.52; IC 95%: 0.32 a 0.85; p < 0.01), y la muerte de origen no cardiovascular, de 2% al 0.7% (p = 0.07). No hubo diferencias significativas en las tasas de hemorragias quirúrgicas mayores entre los 2 grupos.

Los efectos adversos del ticagrelor incluyen disnea, mayor frecuencia de pausas ventriculares y elevación asintomática del ácido úrico. La disnea inducida por ticagrelor ocurre con más prevalencia (hasta 15%) en la primera semana de tratamiento y puede ser transitoria o persistente hasta el cese de la terapia, pero sólo esporádicamente es tan grave como para que haya que interrumpir el tratamiento. La disnea no parece estar asociada con deterioro de la función cardíaca o pulmonar. Las pausas ventriculares asociadas con ticagrelor consisten fundamentalmente en pausas sinoauriculares nocturnas asintomáticas; se debe recomendar precaución en pacientes con enfermedad sinoauricular avanzada o bloqueo auriculoventricular de 2do o 3er grado, a menos que ya estén tratados con un marcapasos permanente. Se desconoce el mecanismo de la disnea y las pausas ventriculares.

Se ha observado un ligero aumento de la creatinina sérica con ticagrelor comparado con clopidogrel en el estudio PLATO, pero esta diferencia dejó de ser aparente 1 mes después de la finalización del tratamiento. Las tasas de anomalías gastrointestinales y *rush* fueron similares para ambos fármacos.

Recomendaciones para los Fármacos Antiagregantes Plaquetarios

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b
Se debe administrar AAS a todos los pacientes que no tengan contraindicaciones para una dosis de carga inicial de 150-300 mg y una dosis de mantenimiento de 75-100 mg diarios a largo plazo independientemente de la estrategia de tratamiento	I	A
Se debe añadir un inhibidor P2Y ₁₂ al AAS lo antes posible y mantenerlo durante 12 meses, excepto cuando haya contraindicaciones, como riesgo excesivo de sangrado	I	A
Se recomienda un inhibidor de la bomba de protones (preferiblemente no omeprazol) en combinación con la antiagregación plaquetaria doble para pacientes con historia de hemorragia gastrointestinal o úlcera péptica, y es adecuado en pacientes con múltiples factores de riesgo adicionales (infección por <i>Helicobacter pylori</i> , edad ≥ 65 años, uso concomitante de anticoagulantes o esteroides)	I	A
Se desaconseja la interrupción prolongada o permanente de inhibidores P2Y ₁₂ en los 12 meses siguientes al episodio principal, excepto cuando esté clínicamente indicado	I	C
Se recomienda ticagrelor (180 mg dosis de carga, 90 mg dos veces al día) para todos los pacientes con un riesgo de episodios isquémicos de moderado a alto (p. ej., troponinas elevadas), independientemente de la estrategia inicial de tratamiento, incluso los pretratados con clopidogrel (que se debe interrumpir cuando se inicie el tratamiento con ticagrelor)	I	B
Se recomienda prasugrel (60 mg dosis de carga, 10 mg dosis diaria) para pacientes que nunca han tomado inhibidores P2Y ₁₂ (especialmente diabéticos) de los que se conozca la anatomía coronaria y que vayan a someterse a ICP, excepto si hay riesgo elevado de hemorragia que ponga en peligro la vida u otras complicaciones ^d	I	B
Se recomienda clopidogrel (300 mg dosis de carga, 75 mg dosis diaria) para pacientes a los que no se puede tratar con ticagrelor o prasugrel	I	A
Se recomienda una dosis de carga de clopidogrel de 600 mg (o una dosis suplementaria de 300 mg en el momento de la ICP después de una dosis inicial de carga de 300 mg) para pacientes programados para estrategia invasiva cuando no se pueda administrar ticagrelor o prasugrel	I	B
Se debe considerar una dosis más elevada de mantenimiento de clopidogrel de 150 mg diarios durante los primeros 7 días para pacientes manejados con ICP que no tengan riesgo elevado de hemorragia	IIa	B
No se aconseja aumentar sistemáticamente la dosis de mantenimiento de clopidogrel basándose en las pruebas de función plaquetaria, pero puede considerarse en casos seleccionados	IIb	B
Se puede considerar genotipificación o determinación de la función plaquetaria en casos seleccionados cuando se usa clopidogrel	IIb	B
En pacientes pretratados con inhibidores P2Y ₁₂ que necesitan cirugía mayor no urgente (incluida CABG), se debe considerar posponer la cirugía al menos 5 días tras la interrupción de ticagrelor o clopidogrel y 7 días en el caso del prasugrel, cuando sea clínicamente factible y el paciente no presente riesgo elevado de episodios isquémicos	IIa	C
Se debe considerar reiniciar el tratamiento con ticagrelor o clopidogrel después de la CABG en cuanto se considere seguro	IIa	B
No está recomendado combinar AAS con un AINE (inhibidores selectivos de la COX-2 y AINE no selectivo)	III	C

Guía de práctica clínica de la ESC para el manejo del síndrome coronario agudo en pacientes sin elevación persistente del segmento ST. Rev Esp Cardiol. 2012;65(2):173.e1-e55.

Tratamiento Antiagregante en el Seguimiento

Luego del alta, la terapia antiagregante suele representar el centro de muchas dudas (manejo; tiempo de tratamiento, según el tipo de *stent* [con o sin drogas]; qué hacer frente a posible cirugía no cardíaca a la que el paciente deba someterse; cuándo y cómo reiniciarlos).

<i>Terapia Antiagregante al Alta en Prevención Secundaria durante el 1er año del SCA-NST</i>
Pacientes con SCA sin revascularizar: clopidogrel 75 mg/día + AAS 75 a 165 mg/día, clopidogrel por 30 días (IA). Si no presentan riesgo de sangrado excesivo, continuar clopidogrel por 12 meses (IB).
Pacientes con angioplastia: clopidogrel 75 mg/día + AAS 75 a 162 mg/día por 12 meses (IA); SI TIENE ALTO RIESGO DE TROMBOSIS Y BAJO RIESGO DE SANGRADO, continuar más allá de los 12 meses (IIB-C)
Angioplastia con <i>stent</i> no liberador de drogas: clopidogrel 75 mg/día + AAS 75 a 162 mg/día, al menos por 30 días y hasta 12 meses en aquellos con bajo riesgo de sangrado (IB).
Sangrado reciente o riesgo aumentado y angioplastia con <i>stent</i> sin drogas: clopidogrel 75 mg/día + AAS 75 a 162 mg/día, por un MÍNIMO DE 14 DÍAS (IB)
Todas las angioplastias con <i>stent</i> liberador de drogas: clopidogrel 75 mg/día + AAS 75 a 162 mg/día por 12 meses (IA)
Cirugía de revascularización luego de angioplastia: clopidogrel 75 mg/día + AAS 75 a 162 mg/día por 9 a 12 meses a pesar que el vaso tratado haya recibido un <i>bypass</i> (IIB-C).
<i>Los pacientes de la obra social tienen el 100% de cobertura del clopidogrel durante el primer año posterior a la angioplastia, con el fin de optimizar la adherencia y continuidad del tratamiento.</i>

Antiagregación Frente a Cirugía no Cardíaca

La *Society of Thoracic Surgeons* ha desarrollado las recomendaciones sobre el manejo de la antiagregación, en pacientes con *stent* que reciben doble esquema antiagregante y deberán ser sometidos de manera programada o de urgencia a una cirugía no cardíaca.

<i>Antiagregantes Plaquetarios en Cirugías no Cardíacas: Monoterapia</i>
<i>Recomendación Clase IIa</i>
1) Continuar con monoterapia antiagregante (AAS o clopidogrel) en caso de la mayoría de las cirugías no cardíacas.
2) Pacientes frente a procedimiento de muy alto riesgo y moderado riesgo de sangrado: suspender antiagregantes en la medida de lo posible (B)
<i>Recomendación Clase IIb</i>
1) Continuar tratamiento antiagregante en pacientes con <i>stent</i> intracoronario a menos que el riesgo de sangrado sea prohibitivo (C).
2) En pacientes de alto riesgo trombotico que requieren cirugía de urgencia bajo doble esquema antiagregante, plantear usar como puente antiagregantes de acción corta o bien inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa

Antiagregantes Plaquetarios en Cirugías no Cardíacas: Doble Antiagregación

Recomendación Clase IIa

- 1) En cirugías no electivas, retrasarlas 1 ó 2 días tras suspender la doble antiagregación (B).
- 2) Transfundir plaquetas en caso de necesidad en pacientes doblemente antiagregados, con riesgo de sangrado perioperatorio muy alto. En caso de sangrado quirúrgico en pacientes doblemente antiagregados, utilizar factor VIIa

DetECCIÓN DE ISQUEMIA EN EL PACIENTE REVASCULARIZADO

En muchos casos, en el seguimiento de un paciente que ha sido revascularizado, ya sea a través de un cateterismo o bien por cirugía de *bypass* coronario, se plantea la duda de cuándo pedir un test evocador de isquemia.

En la práctica diaria es frecuente ver pacientes asintomáticos luego de la revascularización, que son sometidos innecesariamente a radiación anualmente o incluso cada 6 meses de manera sistemática, o bien a pruebas de esfuerzo o inducidas por drogas. Muchas veces, en pacientes asintomáticos se informa “isquemia” y es ahí donde se plantea la duda de realización de cinecoronariografía. En primer lugar debería valorarse el monto isquémico y la extensión en la prueba funcional, es decir, la isquemia en no más de 2 segmentos estima un riesgo de evento anual bajo. Por otro lado, en sujetos con doble producto controlado, se debe optimizar el tratamiento médico.

Distinto es el caso en la población de pacientes diabéticos, insuficientes renales crónicos o con función sistólica del ventrículo izquierdo deteriorada (fracción de eyección < 35%). En este sentido la guía no establece cual es la mejor estrategia para y cuando evaluar isquemia en esta población de pacientes.

	Clase ^a	Nivel ^b
Deben utilizarse pruebas de imagen con estrés (eco o perfusión), en lugar de ECG de estrés	I	A
Con hallazgos de bajo riesgo ^d en la prueba de estrés, se recomienda reforzar el TMO y los cambios en el estilo de vida	IIa	C
Con hallazgos de riesgo intermedio-alto ^e en la prueba de estrés, se recomienda la realización de coronariografía		
En algunos subgrupos de pacientes se considerará la realización inmediata de pruebas de diagnóstico por imagen ^f	IIa	C
Se considerará la realización sistemática de pruebas de estrés ≥ 2 años después de la ICP y ≥ 5 años de la CABG	IIb	C

- Los hallazgos de **bajo riesgo** en las pruebas de imagen con estrés son la isquemia con una carga alta de trabajo, isquemia de aparición tardía, una sola zona con alteraciones leves en la movilidad parietal o defecto de perfusión pequeño y reversible, o ausencia de isquemia.
- Los hallazgos de **riesgo intermedio-alto** en las pruebas de imagen con estrés son la isquemia con una carga baja de trabajo o de aparición temprana, varias zonas con alteraciones importantes en la movilidad parietal o defecto de perfusión reversible.
- Los subgrupos específicos de pacientes en los que está indicada la realización de pruebas tempranas de imagen con estrés comprenden:
 - Antes o poco después del alta en pacientes con IAMST tratados con angioplastia primaria o cirugía de revascularización urgente
 - Pacientes con profesiones de riesgo (pilotos, conductores, submarinistas) y atletas de competición.
 - Sujetos tratados con inhibidores de la fosfodiesterasa 5
 - Pacientes que desean practicar actividades de ocio que requieren un alto consumo de oxígeno.
 - Individuos reanimados de muerte súbita.
 - Pacientes con revascularización subóptima o incompleta, incluso asintomáticos.
 - Sujetos con curso complicado durante la revascularización (IAM perioperatorio, disección extensa durante la angioplastia, endarterectomía durante la revascularización, etc.)
 - Pacientes con diabetes (especialmente los insulino dependientes).
 - Sujetos con enfermedad de múltiples vasos y lesiones residuales intermedias o isquemia silente.
- *Guía de práctica clínica sobre Revascularización Miocárdica. Rev Esp Cardiol. 2010;63(12):1485.e1-e76*

Bibliografía

1. Levine GN, Bates ER, Blankenship JC, Bailey SR, Bittl JA, Cercek B, Chambers CE, Ellis SG, Guyton RA, Hollenberg SM, Khot UN, Lange RA, Mauri L, Mehran R, Moussa ID, Mukherjee D, Nallamothu BK, Ting HH; American College of Cardiology Foundation; American Heart Association Task Force on Practice Guidelines; Society for Cardiovascular Angiography and Interventions. 2011 ACCF/AHA/SCAI Guideline for Percutaneous Coronary Intervention. A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions. *J Am Coll Cardiol.* 2011;58(24):e44-122.
2. Anderson JL, Adams CD, Antman EM, Bridges CR, Califf RM, Casey DE Jr, Chavey WE 2nd, Fesmire FM, Hochman JS, Levin TN, Lincoff AM, Peterson ED, Theroux P, Wenger NK, Wright RS, Jneid H, Ettinger SM, Ganiats TG, Lincoff AM, Philippides GJ, Zidar JP; American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 2012 ACCF/AHA focused update incorporated into the ACCF/AHA 2007 guidelines for the



management of patients with unstable angina/non-ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2013;127(23):e663-828.

3. Ferraris VA, Saha SP, Oestreich JH, Song HK, Rosengart T, Reece TB, Mazer CD, Bridges CR, Despotis GJ, Jointer K, Clough ER; Society of Thoracic Surgeons. 2012 update to the Society of Thoracic Surgeons guideline on use of antiplatelet drugs in patients having cardiac and noncardiac operations. *Ann Thorac Surg*. 2012;94(5):1761-81.
4. Capodanno D, Angiolillo DJ. Management of antiplatelet therapy in patients with coronary artery disease requiring cardiac and noncardiac surgery. *Circulation*. 2013;128:2785-2798.
5. Guía de práctica clínica de la ESC para el manejo del síndrome coronario agudo en pacientes sin elevación persistente del segmento ST. *Rev Esp Cardiol*. 2012;65(2):173.e1-e55.
6. Tanguay JF, Bell AD, Ackman ML, Bauer RD, Cartier R, Chan WS, Douketis J, Roussin A, Schnell G, Verma S, Wong G, Mehta SR; Canadian Cardiovascular Society. Focused 2012 update of the Canadian Cardiovascular Society guidelines for the use of antiplatelet therapy. *Can J Cardiol*. 2013;29(11):1334-45.
7. De Araújo Gonçalves P, Ferreira J, Aguiar C, Seabra-Gomes R. TIMI, PURSUIT, and GRACE risk scores: sustained prognostic value and interaction with revascularization in NSTEMI-ACS. *Eur Heart J*. 2005;26(9):865-72.
8. Badimon L, Vilahur G. Mecanismos de acción de los diferentes agentes antiplaquetarios. *Revista Española de Cardiología* 2013; 13 (S2):8–15
9. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, Cannon CP, Emanuelsson H, Held C, Horrow J, Husted S, James S, Katus H, Mahaffey KW, Scirica BM, Skene A, Steg PG, Storey RF, Harrington RA; PLATO Investigators, Freij A, Thorsén M. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2009;361(11):1045-57.
10. Bell AD, Roussin A, Cartier R, Chan WS, Douketis JD, Gupta A, Kraw ME, Lindsay TF, Love MP, Pannu N, Rabasa-Lhoret R, Shuaib A, Teal P, Thérout P, Turpie AG, Welsh RC, Tanguay JF; Canadian Cardiovascular Society. The use of antiplatelet therapy in the outpatient setting: Canadian Cardiovascular Society guidelines. *Can J Cardiol*. 2011;27 Suppl A:S1-59.
11. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, Montalescot G, Ruzyllo W, Gottlieb S, Neumann FJ, Ardissino D, De Servi S, Murphy SA, Riesmeyer J, Weerakkody G, Gibson CM, Antman EM; TRITON-TIMI 38 Investigators. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2007;357(20):2001-15.
12. Doval H, Tajer C. Evidencias en Cardiología VII edición 2013.