

Guías ESC para el tratamiento de síndromes coronarios agudos sin supradesnivel del segmento ST

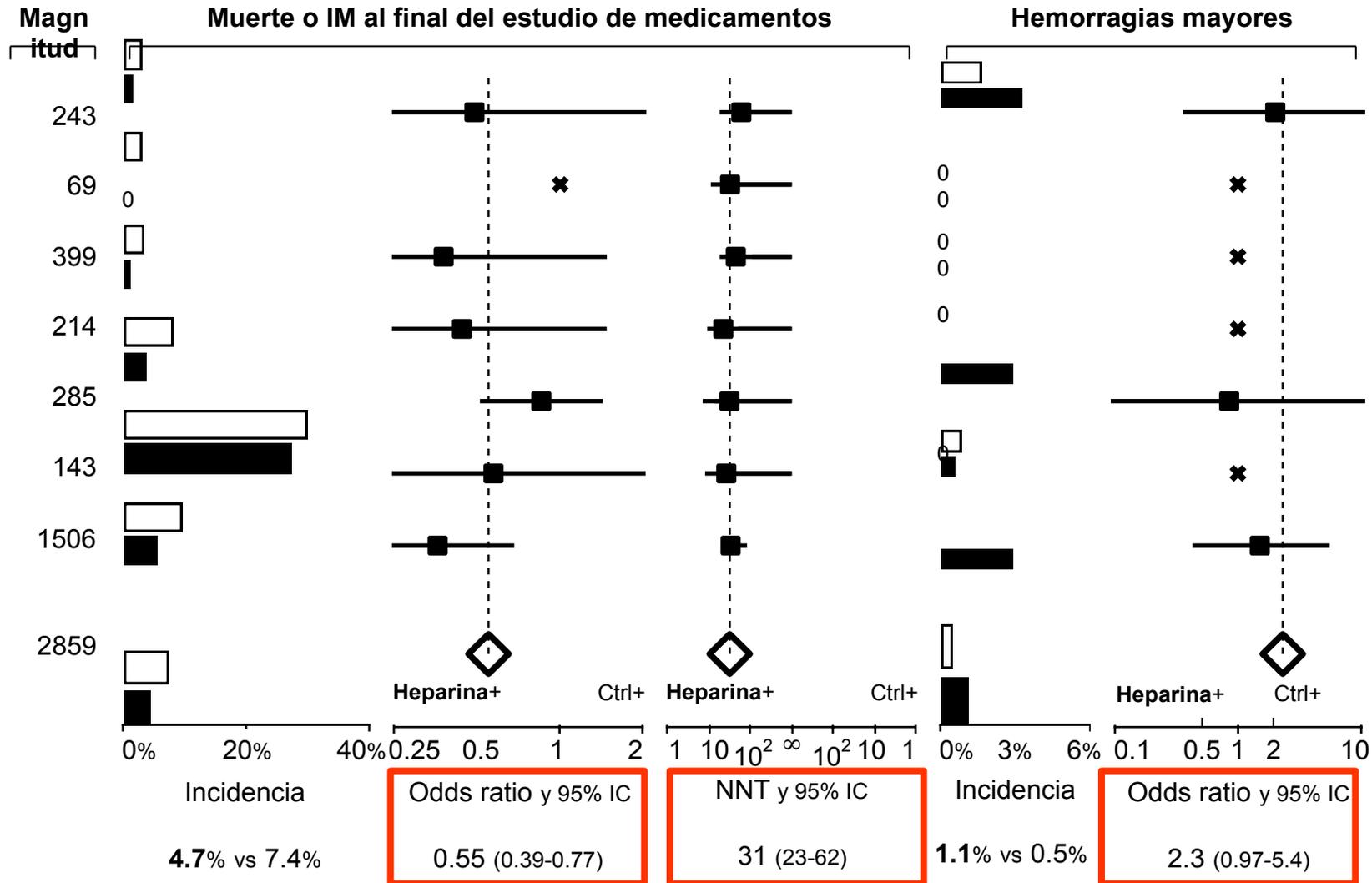
- Jean-Pierre Bassand, Francia
Co-Presidente
- Diego Ardissino, Italia
- Andrzej Budaj, Polonia
- Eric Boersma, Holanda
- Francisco Fernandez-Aviles, España
- Christian Hamm, Alemania
Co-presidente
- Keith Fox, Inglaterra
- David Hasdai, Israel
- Magnus Ohman, EE.UU.
- Lars Wallentin, Suecia
- William Wijns, Bélgica

Eur Heart J 2007;28(13):1598-660

Métodos

- 1- Proporción costo/beneficio y costo/riesgo en términos de**
 - Número necesario para tratar**
- 2 - Clase III reintroducida en el nivel de las recomendaciones**
 - Clase III = contraindicación (es obvio, ¡pero es mejor decirlo!)**

Ensayos randomizados de HNF/HBPM (barras oscuras) vs. control (barras claras)



Métodos

1- Proporciones costo/beneficio y costo/riesgo en la forma de

- Número necesario para tratar

2 - Clase III reintroducida en el nivel de las recomendaciones

- Clase III = contraindicación (es obvio, ¡pero es mejor decirlo!)

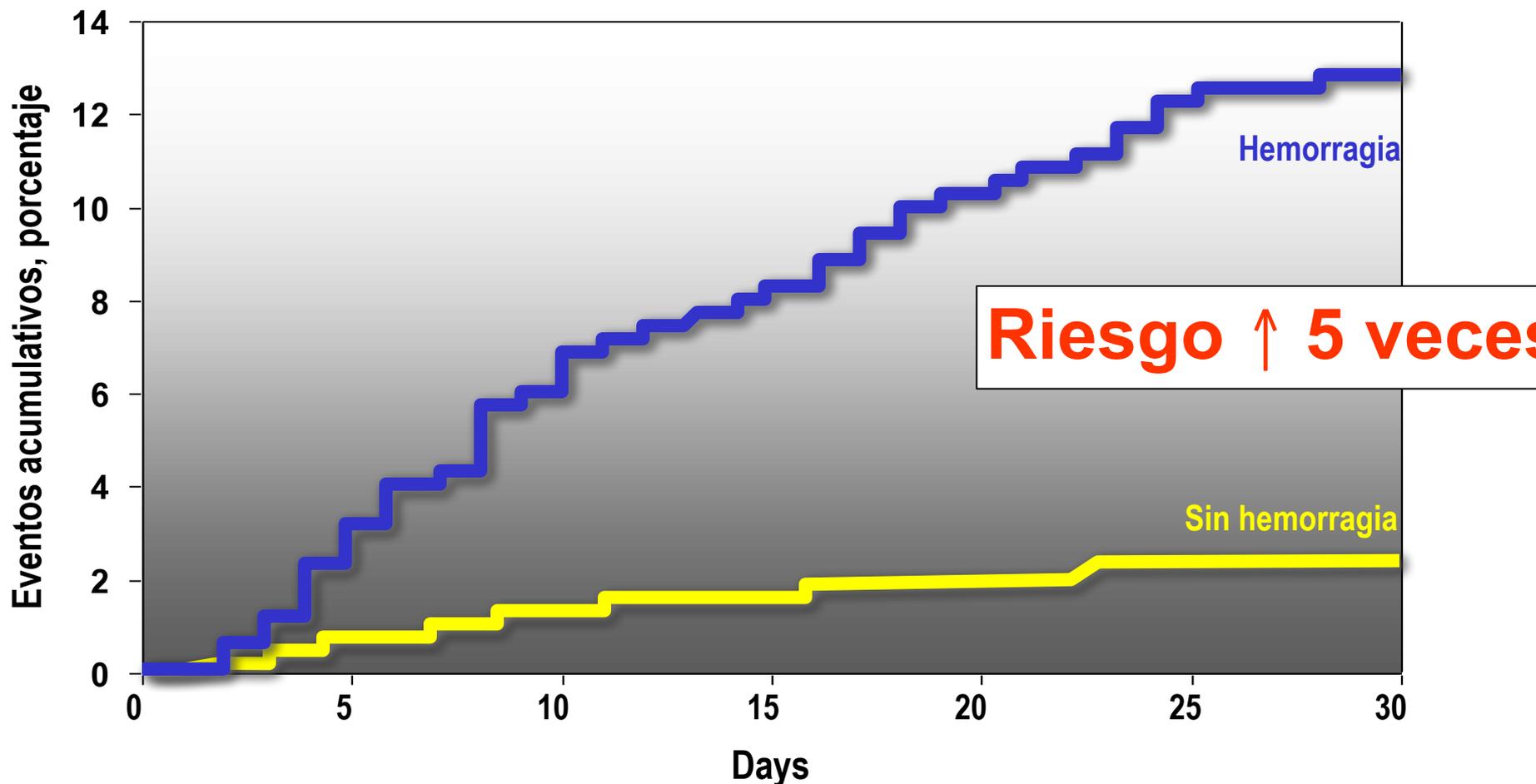
Métodos

3- Nivel de calidad de ensayos que se toman en cuenta

- Doble ciego, diseño randomizado
- Uso de objetivos robustos en el objetivo principal
 - Muerte e IM
 - Muerte/IM/ACV y hemorragia como beneficio clínico neto
- Cálculos adecuados de magnitud de la muestra
- Tratamientos auxiliares contemporáneos (stents, clopidogrel, inhibidores IIb/IIIa)

4- Perfil de eficacia/seguridad de drogas/tratamientos que se toman en cuenta para la graduación de recomendaciones

Muerte a los 30 días según los registros de hemorragias OASIS, OASIS-2, CURE



Eikelboom *Circulation* 2006;114: 774 - 782

Nace un concepto nuevo

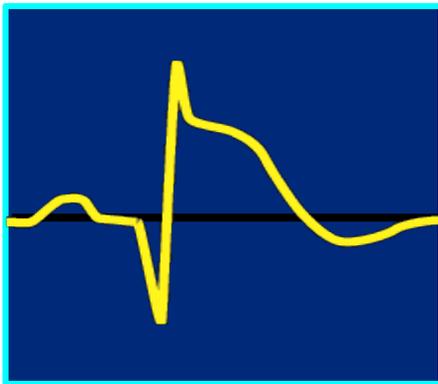
1. La hemorragia implica un alto riesgo de muerte, IM y ACV
2. El índice de hemorragia mayor es tan alto como el índice de muerte en la fase aguda de SCA sin supradesnivel ST
3. La prevención de hemorragia es tan importante como la prevención de eventos isquémicos y los resultados de una reducción significativa del riesgo de muerte, IM y ACV
4. La estratificación de riesgo de hemorragia debe ser parte del proceso de toma de decisiones

Fisiopatología

SCA con supradesnivel ST persistente



Adaptado de Michael Davies

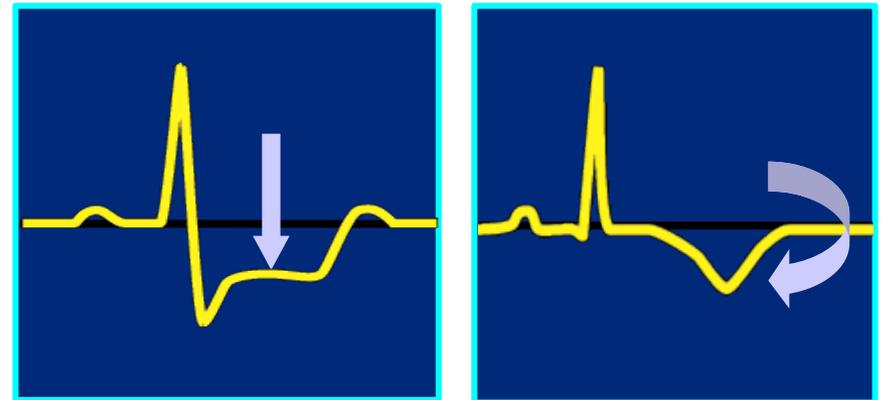


Troponina elevada

SCA sin supradesnivel ST persistente



Adaptado de Michael Davies



Troponina elevada o no

Diagnóstico y evaluación de riesgo

Dolor torácico

Sospecha de **Síndrome Coronario Agudo**

Ingreso

Diagnóstico temporal

ECG

Supradesnivel ST persistente

Anormalidades ST/T

ECG normal o indeterminado

Bioquímica

Troponina positiva

Troponina 2 x negativa

Estratificación de riesgo

Riesgo alto

Riesgo bajo

Diagnóstico

IM con supr. ST

IM sin supr. ST Angor inestable

Tratamiento

Reperusión

Invasiva

No invasiva

Opciones terapéuticas

- **Agentes anti-isquémicos**
- **Anticoagulantes**
 - HNF o HBPM
 - Fondaparinux
 - Bivalirudina
- **Agentes antiplaquetarios**
 - AAS
 - Clopidogrel
 - Inhibidores IIb/IIIa
- **Revascularización**

Recomendaciones para drogas anti-isquémicas

- Los beta-bloqueantes se recomiendan en ausencia de contraindicaciones, especialmente en pacientes con hipertensión o taquicardia (I-B).
- Los nitratos intravenosos u orales son efectivos para el alivio de síntomas en el tratamiento agudo de episodios anginosos (I-C).
- Los bloqueantes del canal de calcio ofrecen alivio de los síntomas en pacientes que ya reciben nitratos y beta-bloqueantes; son útiles en pacientes con contraindicaciones para el beta-bloqueo y en el subgrupo de pacientes con angina vasoespástica (I-B).
- La nifedipina u otras dihidropiridinas no deben usarse (III-B), a menos que se combinen con beta-bloqueantes (IIa-B)

Nuevos anticoagulantes

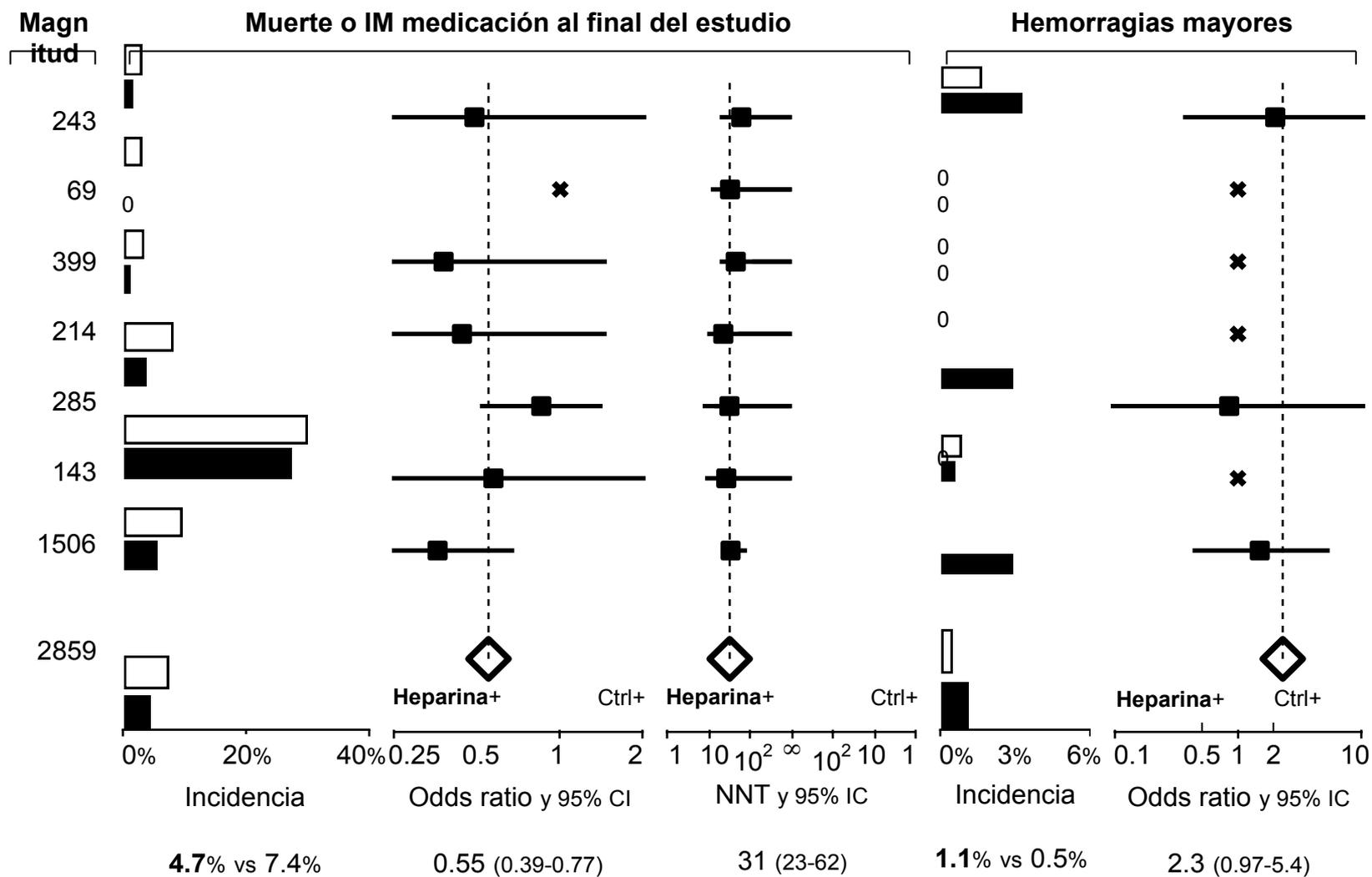
- **Fondaparinux**

- Beneficio inequívoco sobre la enoxaparina
- Resultados significativos para la hemorragia y los riesgos isquémicos
- Cierra el bucle – cambio en el paradigma
- Problema con los trombos alrededor del catéter
- Problema con el riesgo de hemorragia con HNF sobre el fondo en pacientes con ICP

- **Bivalirudina**

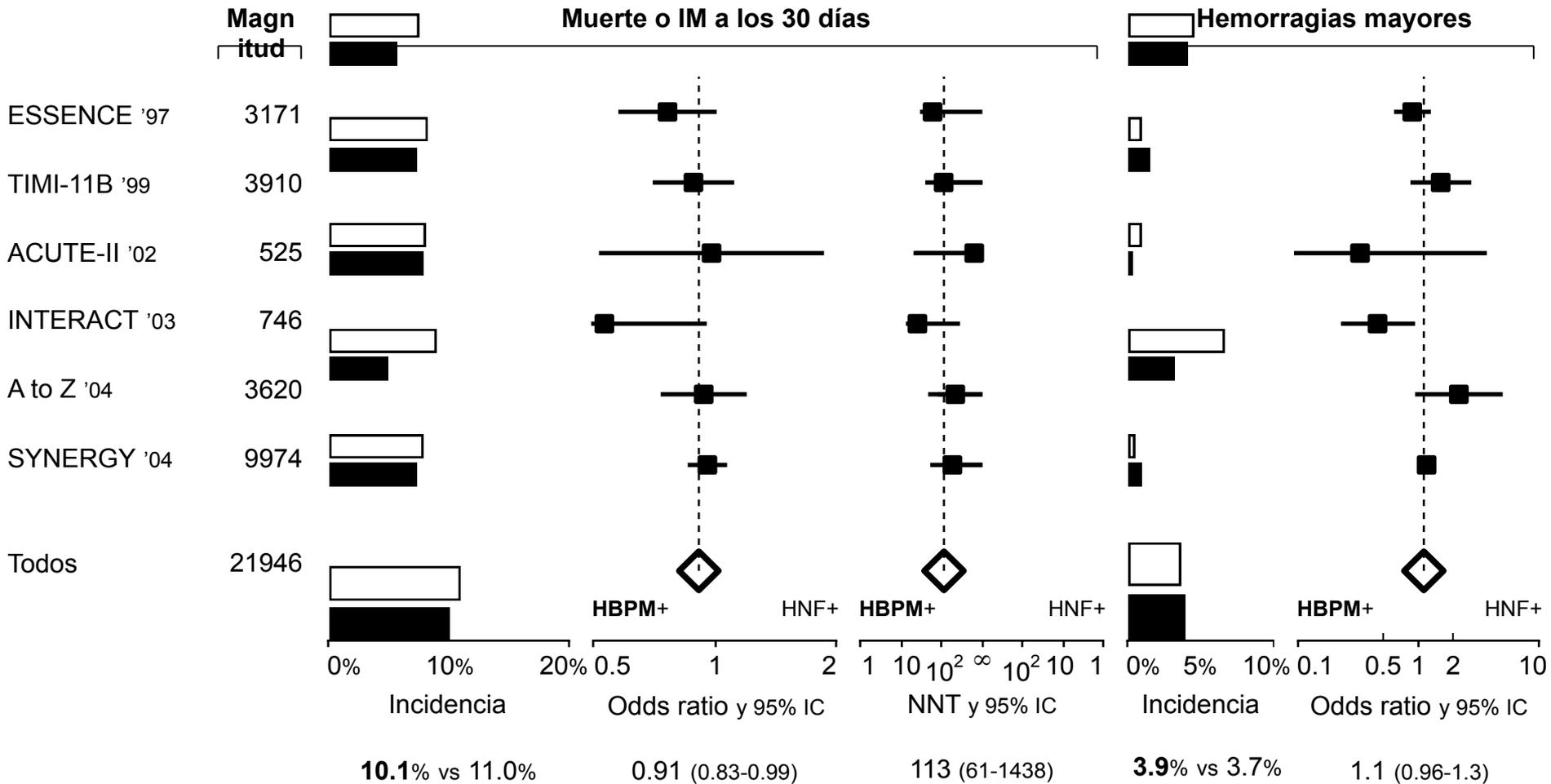
- Sin ensayo doble ciego
- Sin problemas de margen de inferioridad
- Comparación parcializada de regímenes diferentes
- Sin impacto de reducción de riesgo de hemorragia sobre el resultado del seguimiento a corto y largo plazo

Ensayos randomizados de HNF/HBPM (barras oscuras) VS control (barras claras)



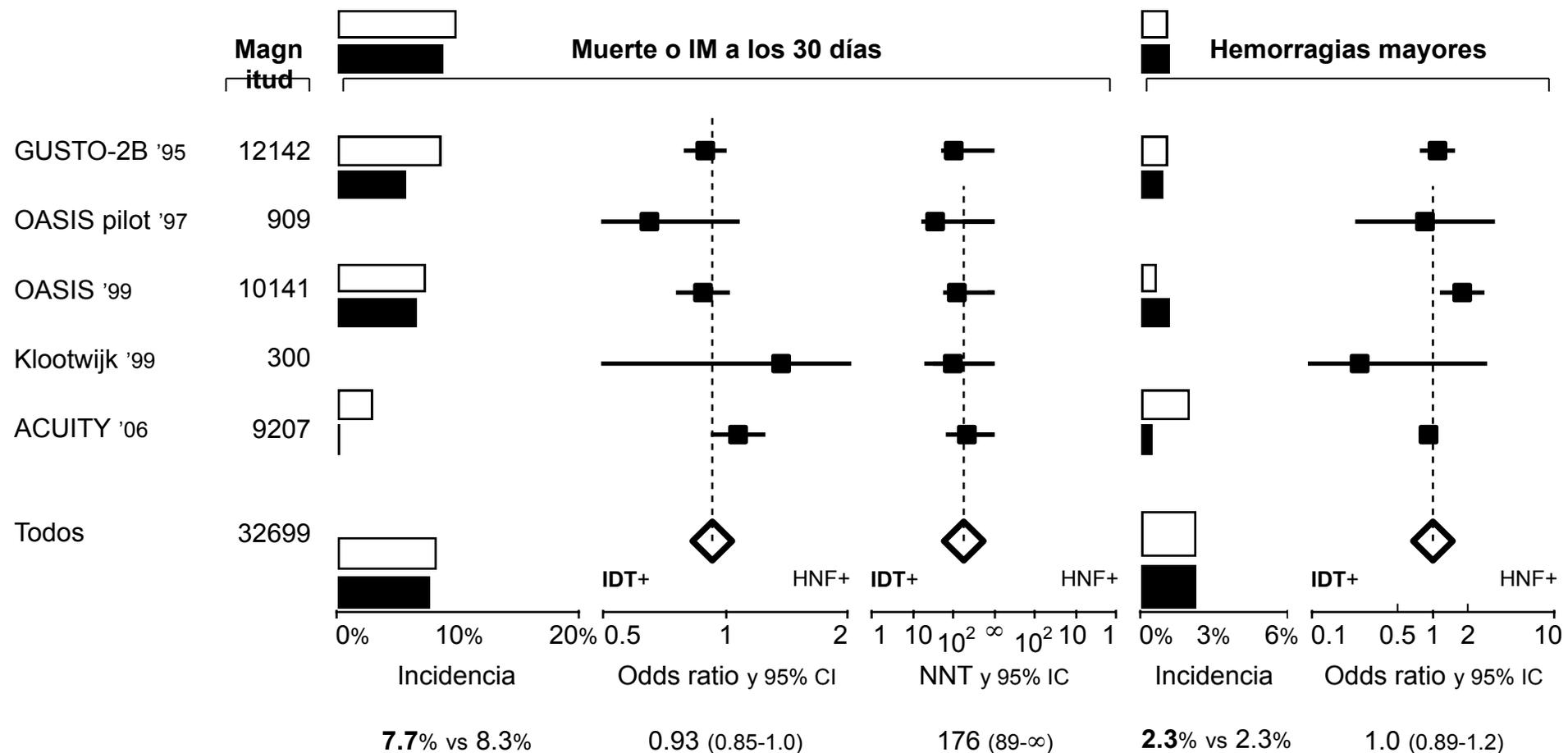
Ensayos randomizados

Enoxaparina (barras oscuras) vs HNF (barras claras)



Ensayos randomizados

Inhibidores directos de trombina (IDT) (barras oscuras) vs HNF/HBPM (barras claras)



Recomendaciones para anticoagular (1)

- Se recomienda anticoagulación para todos los pacientes además de la terapia antiplaquetaria (I-A).
- La anticoagulación debe seleccionarse según el riesgo de eventos isquémicos y hemorrágicos (I-B). Hay varios anticoagulantes disponibles, específicamente HNF, HBPM, fondaparinux, bivalirudina. La elección depende de la estrategia inicial, invasiva urgente, invasiva precoz o conservadora (I-B) (ver sección de Estrategia de Tratamiento).
- En una estrategia invasiva urgente debe iniciarse inmediatamente HNF (I-C), o enoxaparina (IIa-B) o bivalirudina (I-B).

Recomendaciones para anticoagular (2)

- En una situación no urgente, mientras la decisión entre una estrategia invasiva precoz o conservadora esté pendiente:
 - Se recomienda Fondaparinux sobre la base del perfil más favorable de eficacia/seguridad. (I-A)
 - La enoxaparina con perfil menos favorable de eficacia/seguridad que el fondaparinux debe emplearse solamente si el riesgo de hemorragia es bajo (IIa-B)
 - Puesto que el perfil de eficacia/seguridad de la HBPM (que no sea la enoxaparina) o HNF en relación con el fondaparinux se desconoce, estos anticoagulantes no pueden recomendarse sobre el fondaparinux (IIa-B)

Recomendaciones para anticoagular (3)

- En los procedimientos ICP el anticoagulante inicial debe mantenerse también durante el procedimiento, sin importar si este tratamiento es HNF (I-C), enoxaparina (IIa-B) o bivalirudina (I-B), mientras que la HNF adicional en una dosis estándar (50-100 IU/kg bolo) es necesaria en el caso del fondaparinux (IIa-C).
- La anticoagulación puede detenerse dentro de las 24 horas luego del procedimiento invasivo (IIa-C). En una estrategia conservadora, el fondaparinux, la enoxaparina u otra HBPM puede mantenerse hasta el alta (I-B).

Tratamiento antiplaquetario

Tratamiento farmacológico

- Dosis de carga 600 mg vs 300 mg de clopidogrel: problema no resuelto
- Los nuevos antagonistas del receptor de adenosina-5-fosfato (AMP) están en desarrollo (TRITON, PLATO, CHAMPION: estudios en curso)
- Inhibidores de GP IIb/IIIa
 - Contra corriente o diferidos
 - ACUITY Timing – Sin resultados inequívocos

Recomendaciones para drogas antiplaquetarias orales (1)

- La aspirina se recomienda para todos los pacientes que se presentan con SCA sin supradesnivel ST sin contraindicación con una dosis inicial de carga de 160 – 325 mg (no entérica) (I-A), y a una dosis de mantenimiento de 75 a 100 mg a largo plazo (I-A).
- Para todos los pacientes, una dosis inmediata de carga de 300 mg de clopidogrel diariamente (I-A). El clopidogrel debe mantenerse por 12 meses a menos que haya un riesgo excesivo de hemorragia (I-A).
- Para todos los pacientes con contraindicación para la aspirina, debe administrarse clopidogrel (I-B).

Recomendaciones para drogas antiplaquetarias orales (2)

- En pacientes considerados para un procedimiento invasivo/ICP, una dosis de carga de 600 mg de clopidogrel puede emplearse para lograr una inhibición más rápida de la función plaquetaria (IIa-B).
- En pacientes pre-tratados con clopidogrel que deben someterse a cirugía de revascularización, ésta debe posponerse por 5 días para retirar el clopidogrel de ser clínicamente posible (IIa-C).

Recomendaciones para los inhibidores de GP IIb/IIIa (1)

- En pacientes en riesgo intermedio a alto, particularmente pacientes con troponina elevada, subdesnivel ST o diabetes, se recomiendan la eptifibatida o tirofiban para el tratamiento inicial precoz además de agentes antiplaquetarios orales (IIa-A).
- La elección de la combinación de agentes antiplaquetarios y anticoagulantes debe tomarse en relación con el riesgo de eventos isquémicos y hemorrágicos. (I-B)
- Los pacientes que recibieron tratamiento inicial con eptifibatida o tirofiban antes de angiografía, deben mantenerse con la misma droga durante y luego de ICP (IIa-B)

Recomendaciones para los inhibidores de GP IIb/IIIa (2)

- En pacientes de alto riesgo no pre-tratados con inhibidores de GP IIb/IIIa y que se someterán a ICP, se recomienda el abciximab inmediatamente luego de angiografía. (I-A) El uso de eptifibatida o tirofibán en este contexto está menos establecido (IIa-B).
- Los inhibidores de GP IIb/IIIa deben combinarse con un anticoagulante (I-A).
- La bivalirudina puede emplearse como una alternativa a los inhibidores de GP IIb/IIIa más HNF/HBPM. (IIa-B)
- Cuando se conoce la anatomía y se planeó ICP dentro de las 24 hs con inhibidores de GP IIb/IIIa, las evidencias más seguras favorecen al abciximab (IIa-B)

Tratamiento

Revascularización coronaria

Estrategias invasivas vs. conservadoras

1. Nuevos datos del **seguimiento a largo plazo del RITA-3, FRISC-2 y el meta-análisis Mehta** muestra una reducción significativa del riesgo de muerte y muerte e IM en el seguimiento a largo plazo
2. **Riesgo precoz** que se muestra en el **ensayo ICTUS** (exceso de muerte e IM observado en el 1º mes luego de revascularización en el grupo con estrategia invasiva inmediata)
3. **Riesgo precoz** que se muestra en el **meta-análisis Mehta**

ICTUS Lancet 2007;369:827
RITA-3 Lancet 2005;366:914

FRISC 2 Lancet 2000;356:9-16
Mehta JAMA 2005:293:2908

Momento de la intervención

1. Pocos estudios han demostrado la superioridad de la intervención muy precoz vs intervención diferida.
 - ISAR-COOL (magnitud pequeña de la muestra) *JAMA 2003;290:1593*
2. Muchos ensayos, registros y meta-análisis han demostrado un peligro precoz con intervención precoz vs intervención diferida
 - Ensayo ICTUS
 - Meta-análisis Meta *NEJM 2005;353:1095*
 - Registros GRACE y CRUSADE *Heart 2007;93:177*
Arch Intern Med 2006;166:2027
3. Momento de la intervención recomendado sobre la base de la estratificación de riesgo

Entorno farmacológico de la ICP

1. Dosis de carga de clopidogrel

- 300 vs 600 mg
- pre-tratamiento vs no pre-tratamiento

2. Anti-coagulantes en el laboratorio de cateterismo

- HNF
- Bivalirudina
- Enoxaparina si se comienza en la sala (sin cruzamiento)
- Fondaparinux no puede usarse solo

3. Terapia antiplaquetaria triple

- Recomendada sobre la base del ISAR-REACT-2

JAMA 2006;295:1531

Recomendaciones para la evaluación invasiva y la revascularización (1)

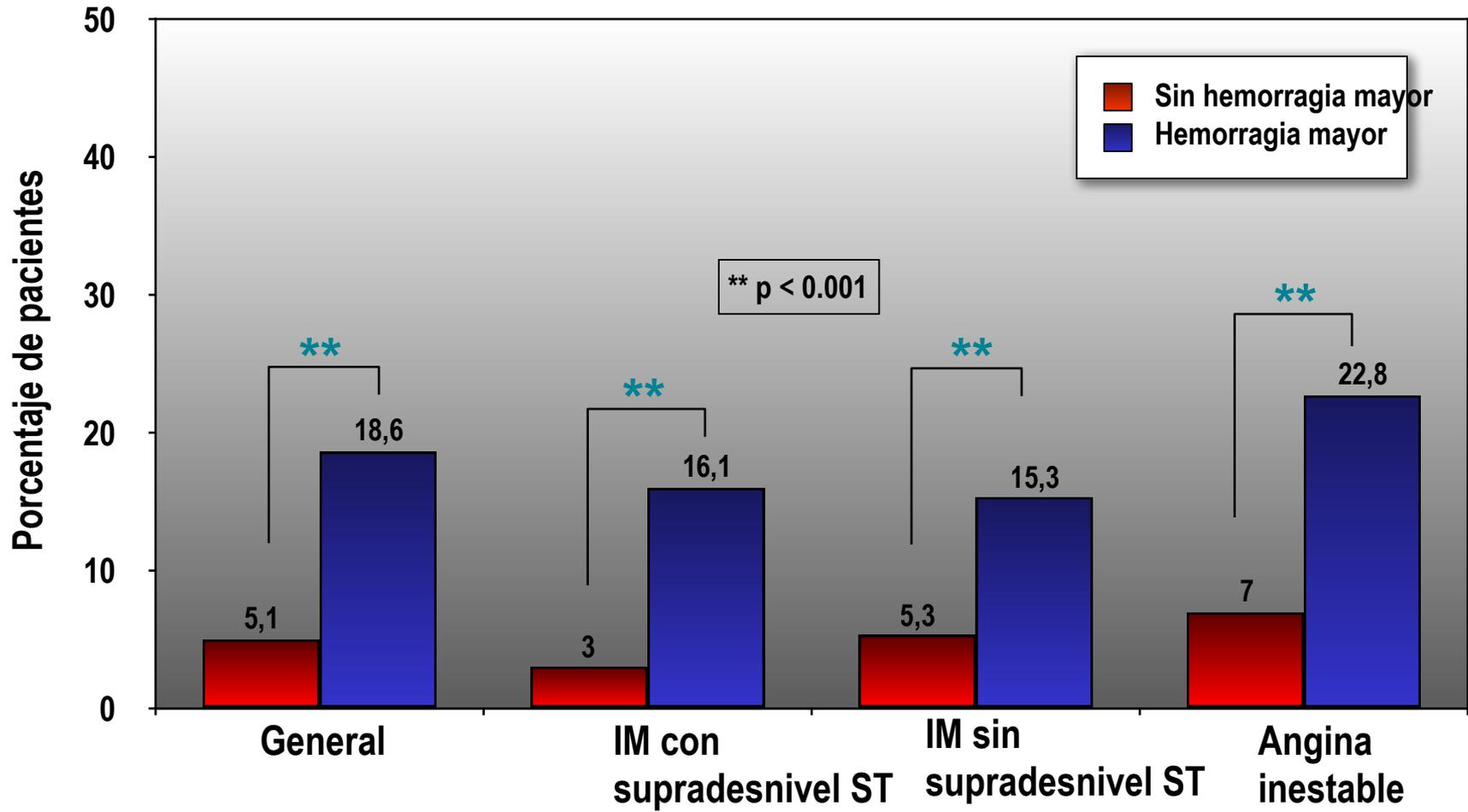
- Se recomienda la angiografía coronaria urgente en pacientes con angina refractaria o recurrente asociada con desviación dinámica del ST, insuficiencia cardíaca, arritmias peligrosas para la vida o inestabilidad hemodinámica (I - C).
- Se recomienda angiografía coronaria precoz (< 72 horas) seguida de revascularización (ICP o bypass) en pacientes con características de riesgo de intermedio a alto (I - A).
- No se recomienda la evaluación invasiva de rutina de pacientes sin características de riesgo intermedio a alto (III-C), pero sí la evaluación no invasiva de isquemia inducible (I - C).

Recomendaciones para la evaluación invasiva y la revascularización (2)

- No se recomienda la ICP de lesiones no significativas por angiografía (III - C).
- Luego de la evaluación crítica de la relación riesgo/beneficio, y dependiendo de las co-morbilidades conocidas y la necesidad potencial de cirugía no cardíaca a mediano/corto plazo (por ej., intervención planificada u otras condiciones) que requieren el retiro temporal o la terapia antiplaquetaria dual, debe considerarse el tipo de stent a ser implantado (stent de metal no recubierto o liberador de drogas) (I-C).

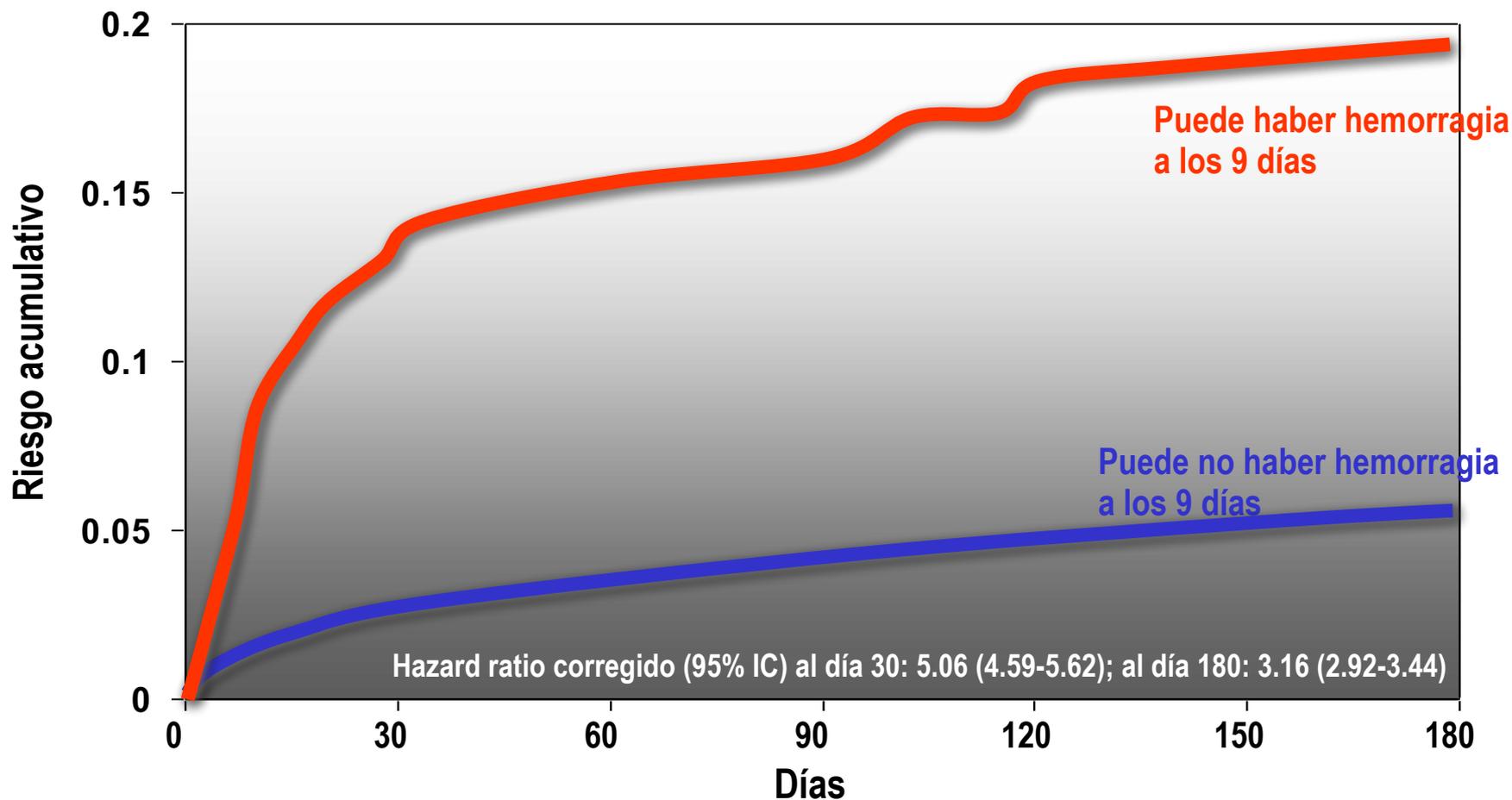
Complicaciones y su tratamiento
Hemorragia
Trombocitopenia

Índices de muerte de pacientes internados según hemorragia mayor



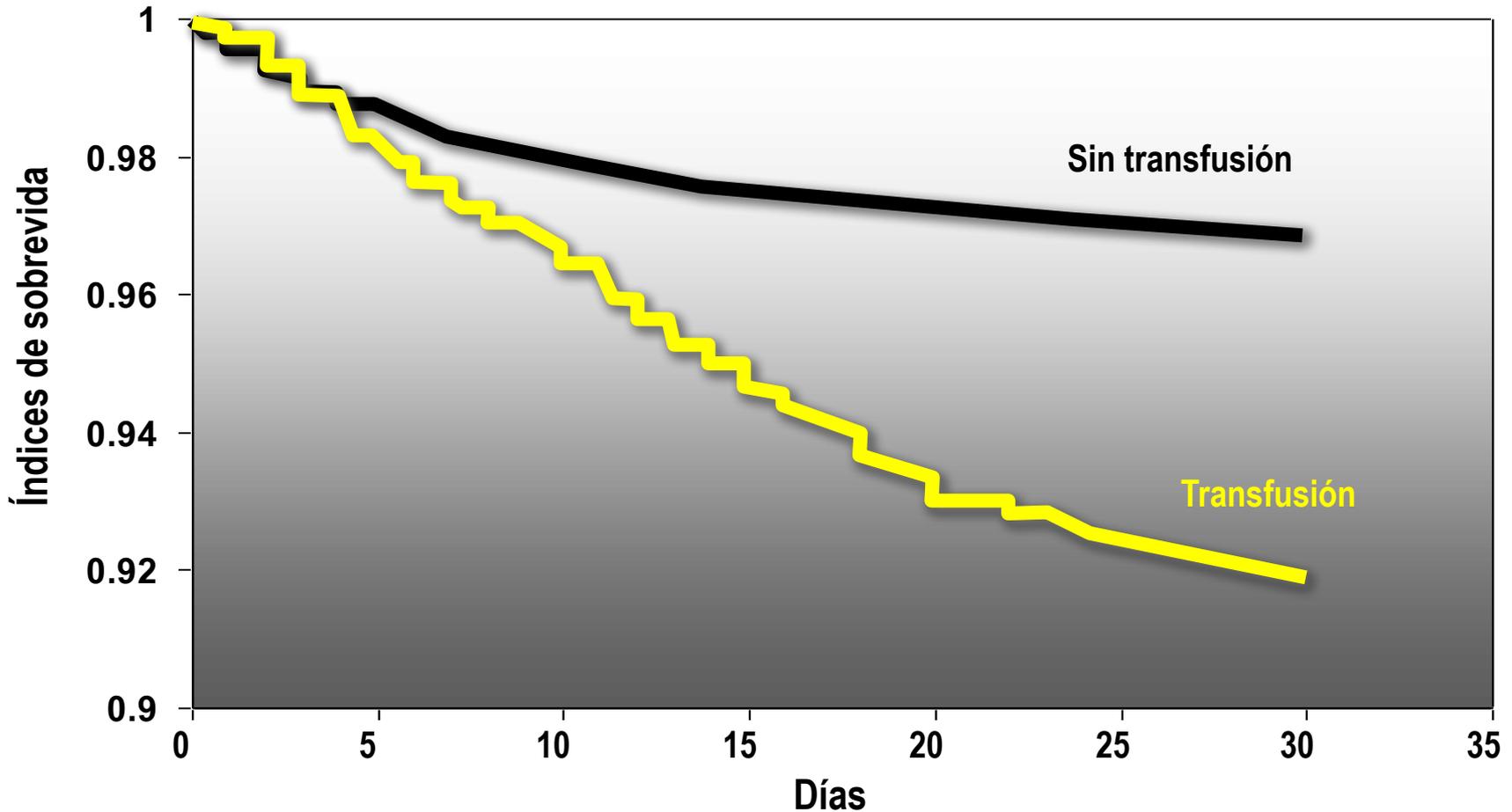
Moscucci M et al. Eur Heart J 2003;24:1815-23.

Mortalidad aumentada a los 30/180 días en pacientes con hemorragias mayores para el día 9 en el OASIS 5



Budaj et al. JACC 2006;abstract 972-224

Sobrevida de 30 días por grupo de transfusión GUSTO IIb, PURSUIT, PARAGON B (n=24.000 10% transfundido)



Rao SV, JAMA 2004;292:1555

Recomendaciones para complicaciones hemorrágicas (1)

- La evaluación de riesgo de hemorragia es un componente importante del proceso de toma de decisiones. El riesgo de hemorragia aumenta con dosis más altas o excesivas de agentes antitrombóticos, extensión de tratamiento, combinaciones de varias drogas antitrombóticas, cambios entre diferentes drogas anticoagulantes, así como una mayor edad, función renal reducida, bajo peso corporal, sexo femenino, hemoglobina basal y procedimientos invasivos (I-B).
- El riesgo de hemorragia debe tomarse en cuenta al decidir una estrategia de tratamiento. Deben preferirse las drogas, las combinaciones de drogas y procedimientos no farmacológicos (acceso vascular) que se sabe implican un riesgo reducido de hemorragia, en pacientes en alto riesgo de hemorragia (I-B)

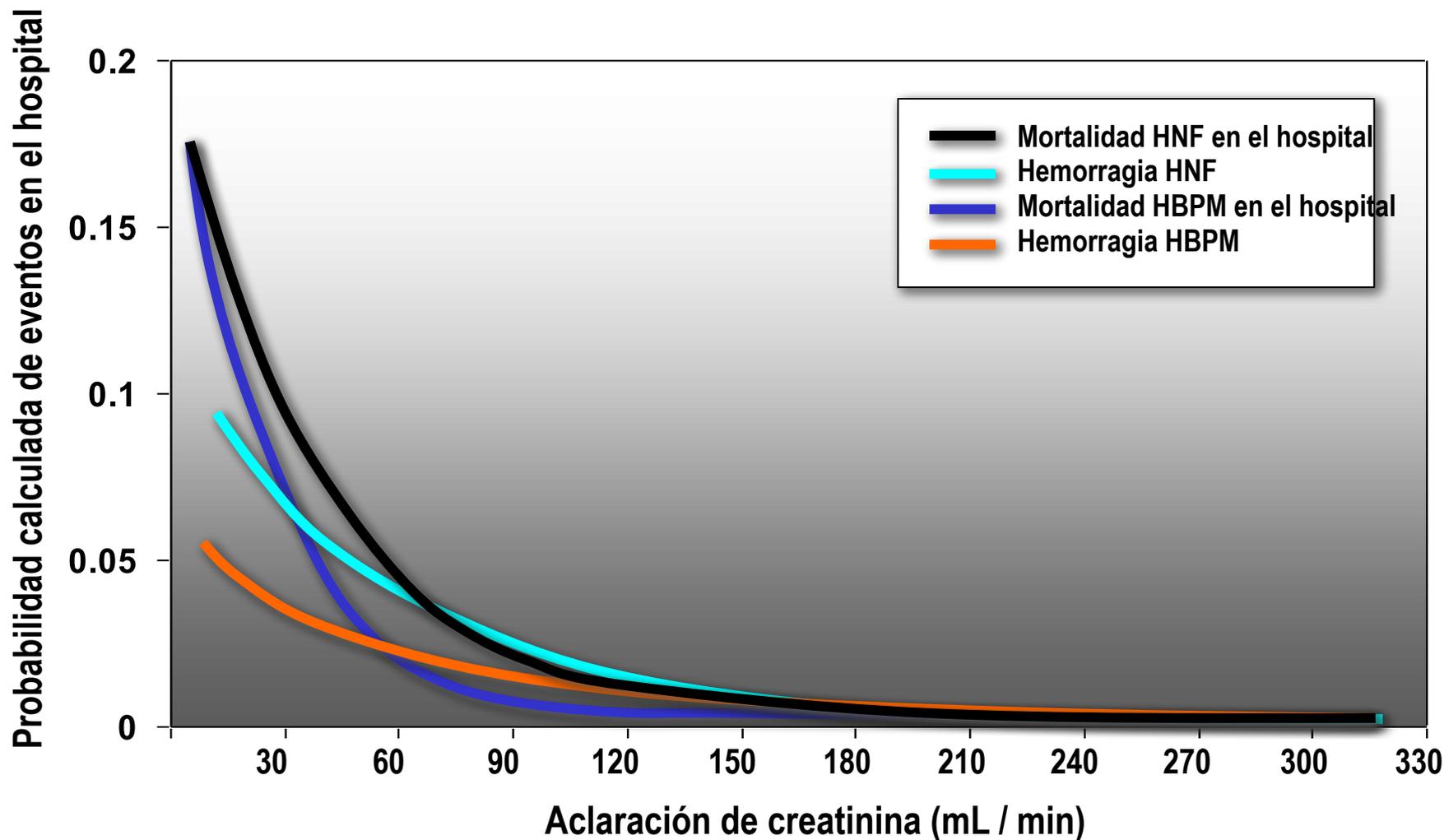
Recomendaciones para complicaciones hemorrágicas (2)

- Las hemorragias menores deben tratarse preferentemente sin interrupción de tratamientos activos (I-C).
- Las hemorragias mayores requieren interrupción y/o neutralización de terapia anticoagulante y antiplaquetaria, a menos que la hemorragia puede controlarse en forma adecuada por intervención hemostática específica (I-C).
- La transfusión de sangre puede tener efectos deletéreos en el resultado, y por lo tanto debe considerarse individualmente, pero no debe aplicarse en pacientes hemodinámicamente estables con niveles de hematocritos $>25\%$ o de hemoglobina $> 8\text{g/L}$ (I-C).

Condiciones y poblaciones especiales

Enfermedad renal crónica

Mortalidad o hemorragia en el hospital según el nivel del *clearance* de creatinina en pacientes tratados con HNF o HBPM



EJH 2005;26:2285

Recomendaciones para pacientes con enfermedad renal crónica (1)

- Debe calcularse el clearance de creatinina y/o índice de filtración glomerular por cada paciente hospitalizado por SCA sin supradesnivel ST (I-B). Se debe prestar especial atención a las personas mayores, mujeres y pacientes con bajo peso corporal dado que los niveles casi normales de creatinina en suero pueden asociarse con niveles menores que los esperados de clearance de creatinina e índice de filtración glomerular (I-B).
- Los pacientes con enfermedad renal crónica deben recibir el mismo tratamiento de primera línea que cualquier otro paciente, en ausencia de contraindicaciones (I-B).
- En pacientes con clearance de creatinina $< 30\text{ml/min}$ o índice de filtración glomerular $< 30\text{ml/min}/1,73\text{m}^2$, se recomienda un enfoque cuidadoso para el uso de anticoagulantes, puesto que el ajuste de la dosis es necesario con algunos de ellos, mientras que otros están contraindicados. (I-C)

Recomendaciones para pacientes con enfermedad renal crónica (2)

- Se recomienda infusión de HNF corregida según el tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPa) cuando el clearance de creatinina $< 30\text{ml/min}$ o índice de filtración glomerular $< 30\text{ml/min}/1,73\text{m}^2$ (I-C).
- Los inhibidores de GP IIb/IIIa pueden usarse en caso de insuficiencia renal. La adaptación de la dosis es necesaria con eptifibatida y tirofibán. Se recomienda una evaluación cuidadosa del riesgo de hemorragia para el abciximab (I-B).
- Los pacientes con enfermedad renal crónica con clearance de creatinina $< 60\text{ ml/min}$ están en un alto riesgo de sufrir más eventos isquémicos y por lo tanto, deben ser derivados para una evaluación invasiva y revascularización siempre que sea posible (IIa-B).
- Se aconsejan medidas apropiadas para reducir el riesgo de nefropatía inducida por contraste (I-B).

Estrategia de tratamiento

1. Primer contacto 2. Diagnóstico/evaluación de riesgo 3. Estrategia invasiva

Otro diagnóstico

Evaluación inicial

- Examen físico orientado a los síntomas
- Probabilidad de coronariopatía
- Electrocardiograma (supradesnivel ST u otras anomalías)

Possible SCA

Validación

- Respuesta a tratamiento antianginoso
- Bioquímica de rutina, incluyendo troponinas (en el momento de la presentación y luego de 6 a 12 horas), posibles marcadores especiales (por ej. D-dimers, péptidos natriuréticos cerebrales (BNP)/N terminal-proBNP)
- Repetir o monitorear segmento ST continuo
- Evaluación de puntaje de riesgo
- Evaluación de riesgo de hemorragia
- Exclusión diferencial de diagnóstico: ecocardiograma, TC, IRM, imagen nuclear.

urgente

- Angina persistente o recurrente con/sin cambios ST (≥ 2 mm) o T profunda negativa resistente a tratamiento antianginoso
- Síntomas clínicos de insuficiencia cardíaca o inestabilidad hemodinámica progresiva
- Arritmias con riesgo para la vida (FV, TV)

precoz (< 72 hrs)

- Niveles elevados de troponina
- Cambios dinámicos de onda ST o T (sintomáticos o silentes)
- Diabetes mellitus
- Disfunción renal (índice de filtración glomerular < 60 ml/min/1.73m²)
- Función ventricular izquierda reducida (FEy $< 40\%$)
- Angina precoz post-infarto
- IM previo
- ICP dentro de los 6 meses
- Revascularización previa
- Puntaje de riesgo GRACE de intermedio a alto

IM con supradesnivel ST

no/electiva

- Sin recurrencia de dolor torácico
- Sin signos de insuficiencia cardíaca
- Sin cambios ECG nuevos (llegada y a las 6 – 12 horas)
- Sin elevación de troponinas (llegada y a las 6 – 12 horas)

