

Editorial

Comentarios a la guía ESC 2015 sobre el tratamiento de los síndromes coronarios agudos en pacientes sin elevación persistente del segmento ST



Comments on the 2015 ESC Guidelines for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting Without Persistent ST-segment Elevation

*Grupo de Trabajo de la SEC para la guía ESC 2015 sobre el tratamiento de los síndromes coronarios agudos en pacientes sin elevación persistente del segmento ST, revisores expertos para la guía ESC 2015 sobre el tratamiento de los síndromes coronarios agudos en pacientes sin elevación persistente del segmento ST y Comité de Guías de la SEC^o**

Historia del artículo:

On-line el 27 de noviembre de 2015

INTRODUCCIÓN

Las guías de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) están avaladas por la Sociedad Española de Cardiología (SEC). Desde 2011, la publicación de la traducción de las guías en REVISTA ESPAÑOLA DE CARDIOLOGÍA se acompaña de un documento de revisión crítica elaborado por un grupo de autores coordinado por el Comité de Guías de la SEC¹.

En este artículo se comenta la guía ESC 2015 sobre síndromes coronarios agudos sin elevación del segmento ST (SCASEST)². El Comité de Guías designó un grupo de trabajo con miembros propuestos por la SEC y la Sociedad Española de Cirugía Torácica y Cardiovascular. El documento se dividió en partes que se enviaron a los miembros del grupo de trabajo y, a partir de sus comentarios, se redactó un manuscrito que fue revaluado por el propio grupo y revisores propuestos por la Sección de Cardiopatía Isquémica y Cuidados Agudos Cardiovasculares de la SEC.

COMENTARIOS GENERALES A LA METODOLOGÍA

La guía resume sus recomendaciones en tablas en las que constan: a) la clase de la recomendación según haya evidencia o acuerdo de que un tratamiento o procedimiento está indicado (I), se debería considerar (IIa), se puede considerar (IIb) o no se recomienda (III); b) el nivel de evidencia, que puede consistir en múltiples ensayos clínicos o metanálisis (A), un único ensayo o grandes estudios no aleatorizados (B) o consenso de expertos o pequeños estudios (C), y c) referencias bibliográficas. Se presentan 16 tablas con 134 recomendaciones, de las que menos de dos terceras partes son categóricas (79 de clase I, 8 de clase III) y un 40% tiene nivel de evidencia C, lo que ilustra que persisten áreas de incertidumbre en el manejo de estos pacientes.

VÉASE CONTENIDO RELACIONADO:

<http://dx.doi.org/10.1016/j.recesp.2015.10.012>, Rev Esp Cardiol. 2015;68:1125.

^o En el anexo se relacionan los nombres de todos los autores del artículo.

*Autor para correspondencia: Servicio de Cardiología, Hospital Vall d'Hebron, Passeig Vall d'Hebron, 119-129, 08035 Barcelona, España.

Correo electrónico: jabarrabes@vhebron.net (J. Barrabés).

Como novedad, se incluye abundante material suplementario en un apéndice disponible en la *web*, así como una serie de preguntas y respuestas a partir de casos clínicos, de utilidad para aclarar los conceptos recogidos en la guía.

RESUMEN DE LOS PRINCIPALES APARTADOS DE LA GUÍA

En el presente artículo, la tabla 1 resume los aspectos más relevantes o novedosos y la tabla 2, los más discutibles según el grupo de trabajo.

Definiciones y diagnóstico

La guía asume la definición universal del infarto agudo de miocardio (IAM). Se recomiendan los métodos de alta sensibilidad para la determinación de troponina sobre los convencionales, por su mayor valor predictivo negativo para IAM y mayor precocidad diagnóstica. De otros biomarcadores, solo se menciona la fracción MB de la creatinina, que puede ayudar a estimar la cronología del daño miocárdico y detectar reinfarcto precoz, y la copeptina, un marcador de estrés endógeno que podría tener valor adicional para descartar precozmente el IAM.

Aunque la troponina de alta sensibilidad es el biomarcador de elección, tiene limitaciones. Las elevaciones pequeñas tienen moderado valor predictivo positivo para IAM y pueden deberse a otras causas. Además, aunque el patrón de ascenso o descenso en la concentración del biomarcador (delta) permitiría diferenciar el daño agudo del crónico, la guía no especifica los valores delta significativos. Dichos valores son heterogéneos entre los estudios y pueden variar según los reactivos³, aunque se señala que cuanto más altos son, mayor es la probabilidad de IAM.

Se mantiene el algoritmo de diagnóstico rápido (dos determinaciones de troponina de alta sensibilidad con 3 h de separación) y se introduce uno ultrarrápido (dos determinaciones con 1 h entre ellas) para confirmar o descartar IAM. Estos algoritmos muestran un excelente valor predictivo negativo (alrededor del 98%) y un valor predictivo positivo más bajo (75-80%)². Algunos estudios señalan que el límite del percentil 99 es alto para descartar IAM y recomiendan cifras de troponina tan bajas como el límite de detección con este fin.

Tabla 1

Aspectos más novedosos o relevantes de la guía de la ESC 2015 sobre síndromes coronarios agudos sin elevación del segmento ST

<p><i>Definiciones, fisiopatología y epidemiología</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Se asume la definición universal de infarto agudo de miocardio.
<p><i>Diagnóstico</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Se introduce un algoritmo ultrarrápido basado en dos determinaciones de troponina de alta sensibilidad separadas 1 h en la evaluación del dolor torácico, y se mantiene vigente el algoritmo previo de dos determinaciones separadas 3 h (I-B).
<p><i>Evaluación del riesgo y pronóstico</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Se sigue recomendando la evaluación formal de riesgo con escalas estandarizadas (I-B). El grado de recomendación del cálculo de la escala CRUSADE disminuye (IIb-B). • Se dan indicaciones sobre la ubicación recomendada del paciente en las distintas dependencias del hospital (I-C). • Se recomienda el ingreso de todos los pacientes con IAMSEST en una unidad con monitorización (I-C).
<p><i>Inhibición plaquetaria</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Se mantiene la recomendación de ticagrelor en ausencia de contraindicaciones para los pacientes con riesgo de eventos isquémicos medio-alto independientemente de la estrategia de manejo inicial (I-B). • Se mantiene la recomendación de prasugrel para pacientes con anatomía coronaria conocida y a los que se indica ICP (I-B). Queda recomendado el clopidogrel para los pacientes que no puedan recibir ticagrelor o prasugrel o precisen anticoagulación oral (I-B). • La duración recomendada de la doble antiagregación es de 12 meses en ausencia de contraindicaciones (I-A); se podría considerar acortarla o prolongarla en función del riesgo isquémico y hemorrágico (IIb-A). • En caso necesario se puede considerar suspender el inhibidor de P2Y₁₂ como mínimo 1 mes tras implantar un stent metálico o 3 meses tras implantar stent farmacológico de nueva generación (IIb-C). • El uso de los inhibidores de la GPIIb/IIIa queda restringido a la sala de hemodinámica y en situaciones concretas (IIa-C). Están contraindicados antes de la coronariografía (III-A). • Se introduce la recomendación del cangrelor (IIb-A) como un antiplaquetario endovenoso de acción rápida y muy transitoria.
<p><i>Anticoagulación</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Se describen las dosis de los anticoagulantes parenterales para pacientes con función renal normal y con insuficiencia renal. • Se da idéntica recomendación (I-B) a la enoxaparina y la heparina no fraccionada si fondaparinux no está disponible. • Desaparece la recomendación I-B de bivalirudina para pacientes con elevado riesgo de hemorragia e indicación de una estrategia invasiva urgente o precoz. • Se puede considerar el uso de rivaroxabán (IIb-B), conjuntamente con ácido acetilsalicílico y clopidogrel, para pacientes sin historia de ictus o ictus transitorio y con alto riesgo isquémico y bajo riesgo de hemorragia, tras interrumpir la anticoagulación parenteral.
<p><i>Manejo del tratamiento antiagregante en pacientes con anticoagulación oral</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Se incluye por primera vez un apartado específico para este tipo de pacientes. • Hay consenso sobre el beneficio del tratamiento antiagregante al alta para la mayoría de los pacientes, pero se debe minimizar la duración de la triple terapia. • No se recomienda el uso de los nuevos antiagregantes ticagrelor y prasugrel como parte de la triple terapia (III-C). • Con los stents recubiertos de tercera generación, el tiempo de doble antiagregación puede acortarse (IIb-A).
<p><i>Manejo de las complicaciones hemorrágicas agudas</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Se describe una serie de estrategias para reducir el riesgo de hemorragia de los pacientes sometidos a ICP. • En el anexo se detallan medidas generales y recomendaciones prácticas sobre el manejo de la hemorragia y los tratamientos de las hemorragias asociadas a los diferentes fármacos; con frecuencia se aconseja el complejo protrombínico. • Se dan recomendaciones restrictivas de transfusiones (IIb-C) para pacientes anémicos (hematocrito < 25% o hemoglobina < 7 g/dl).
<p><i>Coronariografía invasiva y revascularización</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Se clasifica a los pacientes en cuatro categorías de riesgo con diferentes prioridades para la estrategia invasiva: inmediata (< 2 h), precoz (< 24 h), electiva (< 72 h) o selectiva (I-A/I-C). • Se dan recomendaciones claras sobre el tratamiento antiagregante antes y después de la revascularización quirúrgica. • Se recomienda la vía radial para la coronariografía en centros con experiencia (I-A). • Se recomiendan los stents farmacológicos de nueva generación (I-A). • Se acepta considerar los nuevos stents recubiertos como alternativa a los metálicos para pacientes en los que se quiera restringir la duración de la doble antiagregación a 1 mes (IIb-B). • Para pacientes con enfermedad multivaso, se recomienda decidir la estrategia de revascularización según las características clínicas y angiográficas y de acuerdo con el protocolo del Heart Team local (I-C).
<p><i>Poblaciones y entidades especiales</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Se suprime el apartado de manejo específico en relación con el sexo de los pacientes.
<p><i>Manejo a largo plazo</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Se recomienda considerar la adición de un segundo hipolipemiante (ezetimiba) si el cLDL es ≥ 70 mg/dl con dosis máximas toleradas de estatinas (IIa-B).

cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; ESC: Sociedad Europea de Cardiología; GP: glucoproteína; ICP: intervencionismo coronario percutáneo.

Se debería optimizar los puntos de corte según cada reactivo y según la metodología de cada hospital. El algoritmo ultrarrápido no es fiable en casos de presentación muy precoz (< 1 h desde la última aparición del dolor) y se necesita más información sobre el valor pronóstico de ambos algoritmos. Es decir, más allá de la etiqueta diagnóstica, resulta crucial conocer si el alta directa es segura. Como comenta la guía, solo se debería usar los algoritmos junto con la información clínica disponible, incluidos un análisis de las características del dolor, factores de riesgo y ECG.

En la figura 2 de la guía aparece la posibilidad de alta directa para algunos pacientes. Sin embargo, en el texto se señala que aquellos sin signos de isquemia en el ECG y con troponina normal que lleven varias horas asintomáticos después del dolor índice son candidatos a un test de isquemia no invasivo o una coronariografía

no invasiva mediante tomografía computarizada multidetectores (TCMD). La TCMD tiene un alto valor predictivo negativo, pero en su interpretación se debe considerar el contexto clínico, porque puede inducir a un uso excesivo de coronariografía invasiva y revascularización⁴. No queda claro cuándo es preferible una técnica de estrés o una TCMD, lo cual probablemente dependerá de la disponibilidad en cada centro. Sigue recomendándose la realización sistemática de un ecocardiograma.

EVALUACIÓN PRONÓSTICA

Se sigue recomendando evaluar el riesgo mediante escalas estandarizadas, y se sigue considerando a la GRACE —de la que se presenta su versión 2.0— como la mejor. Se ha abreviado la discusión sobre

Tabla 2

Aspectos discutibles de la guía de la ESC 2015 sobre síndromes coronarios agudos sin elevación del segmento ST

No se clarifica qué pacientes evaluados por dolor torácico pueden ser dados de alta desde urgencias sin más exploraciones que el ECG y la determinación seriada de troponina.
No se clarifica cuándo es preferible un test de provocación de isquemia o una tomografía computarizada en la evaluación del dolor torácico.
Las recomendaciones sobre la ubicación y la monitorización del paciente están tomadas básicamente por consenso.
Los test de reactividad plaquetaria como guía del tratamiento desaparecen de la tabla de recomendaciones, pero en el anexo todavía se indica que puede considerarse su uso en determinadas situaciones.
Hay cierta contradicción entre los estudios que se mencionan y las recomendaciones sobre la duración de la doble antiagregación.
Descripción confusa de las posibles ventajas de enoxaparina sobre la heparina no fraccionada.
Limitaciones de las recomendaciones sobre el control de la anticoagulación durante la realización de procedimientos de ICP largos.
No se define la duración de la anticoagulación parenteral para pacientes no sometidos a revascularización.
La recomendación de coronariografía/revascularización en menos de 24 h ante cualquier elevación de troponina de alta sensibilidad o cualquier cambio dinámico del ECG tiene una base de evidencia débil.
No queda destacada la potencial utilidad de las técnicas de imagen intracoronaria o la guía de presión.
No se define el concepto y la composición del <i>Heart Team</i> .
Es discutible la recomendación de cirugía emergente para pacientes estables con anatomía coronaria de muy alto riesgo (que no está definida) independientemente del tratamiento antiagregante.
No hay recomendaciones concretas respecto a la evaluación sistemática de la fragilidad.
El umbral de fracción de eyección para indicar antagonistas de los receptores de mineralocorticoides difiere entre la tabla y el texto.

ECG: electrocardiograma; ESC: Sociedad Europea de Cardiología; ICP: intervencionismo coronario percutáneo.

las implicaciones pronósticas de la presentación clínica y electrocardiográfica, las pruebas de provocación de isquemia, la monitorización del segmento ST y los biomarcadores. Esto simplifica la guía, aunque no detenerse en las características clínicas y electrocardiográficas de alto riesgo puede suponer un inconveniente para los clínicos menos experimentados. Las escalas estandarizadas predicen el riesgo total del paciente, pero son complementarias al juicio clínico. Algunas características clínicas y del ECG asociadas con la gravedad de la enfermedad coronaria y la probabilidad de recurrencia de isquemia⁵, no incluidas en las escalas, pueden ayudar en la toma de decisiones.

Hay un apartado dedicado al riesgo de arritmias ventriculares y una tabla con la ubicación recomendada (planta o unidad de cuidados intermedios, coronarios o intensivos) del paciente. Se recomienda monitorizar continuamente el ritmo hasta establecer o descartar el diagnóstico de IAM sin elevación del segmento ST (IAMSEST) y el ingreso de los pacientes con IAMSEST en una unidad con monitorización, que se debe mantener 24 h o hasta la intervención coronaria percutánea (ICP) a los pacientes con bajo riesgo de arritmias o más tiempo a aquellos con riesgo medio o alto y en casos seleccionados de angina inestable. Estas recomendaciones pueden repercutir en la organización de los hospitales aumentando la demanda de camas de intermedios, aunque el nivel de evidencia disponible es escaso y se han tomado por consenso.

Para evaluar el riesgo hemorrágico se prefiere la escala CRUSADE (*Can Rapid risk stratification of Unstable angina patients Suppress ADverse outcomes with Early implementation of the ACC/AHA guidelines*). Sin embargo, se subraya su moderada capacidad discriminativa en pacientes manejados de manera conservadora o en terapia anticoagulante oral. Por estos motivos, y a pesar de su aceptable capacidad predictiva en pacientes sometidos a tratamiento invasivo, la recomendación de utilizarla pasa de I-B a IIb-B.

TRATAMIENTO

Tratamiento farmacológico de la isquemia

Se recomienda reservar la oxigenoterapia a los pacientes con saturación < 90% o distrés respiratorio y restringir en lo posible los opiáceos, que enlentecen la absorción de los antiagregantes. Se recomiendan los nitratos para aliviar la angina o como tratamiento de la hipertensión o la insuficiencia cardiaca, pero se desaconseja su uso

continuo sistemático y se contraindican tras la toma reciente de inhibidores de la fosfodiesterasa-5. Apoyándose en un reciente metanálisis, la guía recomienda administrar bloqueadores beta a todos los pacientes con síntomas de isquemia y ausencia de contraindicaciones. Se enumeran factores predisponentes al *shock* tras la administración precoz de bloqueadores beta. Los antagonistas del calcio están indicados en la angina vasospástica. Aparte de eso, los antagonistas del calcio y la ranolazina solo se mencionan en el apéndice para casos seleccionados y desaparece la mención a ivabradina en la fase aguda.

Inhibición plaquetaria

El ácido acetilsalicílico sigue teniendo una recomendación universal. Se subraya la variabilidad de la respuesta a clopidogrel, que puede condicionar un riesgo aumentado de eventos isquémicos. Se comenta un subanálisis del estudio TRITON (*Trial to Assess Improvement in Therapeutic Outcomes by Optimizing Platelet Inhibition with Prasugrel*) en pacientes con SCASEST tratados con ICP que reprodujo los resultados del estudio principal, y muestra una reducción del objetivo primario con prasugrel a expensas de una reducción significativa de los reinfartos respecto a clopidogrel, con un aumento de la hemorragia. Asimismo, se cita un subanálisis del estudio PLATO (*PLAtelet inhibition and patient Outcomes*) en pacientes con SCASEST tratados con estrategia invasiva y no invasiva, en el que se objetivó una reducción significativa con ticagrelor respecto a clopidogrel en el objetivo primario y en la mortalidad cardiovascular o de cualquier causa, con un aumento de la hemorragia espontánea.

Respecto al momento de inicio de los inhibidores de P2Y₁₂, desaparece la recomendación de administrarlos siempre lo antes posible. Se recomienda iniciar el tratamiento con prasugrel una vez conocida la anatomía coronaria y antes del ICP, de acuerdo con los resultados del ensayo ACCOAST (*Comparison of Prasugrel at the Time of Percutaneous Coronary Intervention or as Pretreatment at the Time of Diagnosis in Patients with Non-ST Elevation Myocardial Infarction*). En dicho estudio, el pretratamiento con prasugrel no mostró ventajas respecto a iniciarlo una vez conocida la anatomía coronaria y aumentó el riesgo de hemorragia. La guía no menciona el momento ideal de empezar el tratamiento con ticagrelor o clopidogrel por falta de ensayos que comparen tratamiento precoz o más tardío.

Desaparece la consideración de tratamiento personalizado basado en test de reactividad plaquetaria o de realizar test genéticos para

detectar polimorfismos relacionados con el riesgo de eventos isquémicos en pacientes tratados con clopidogrel. Están pendientes los resultados del estudio ANTARTIC (*Tailored Antiplatelet Therapy Versus Recommended Dose of Prasugrel*) en pacientes ancianos tratados con varias dosis de prasugrel en función de los resultados de test de reactividad plaquetaria. Llamativamente, en el anexo todavía se indica considerar estas pruebas para pacientes tratados con clopidogrel en algunas situaciones.

Respecto a la suspensión prematura de la doble antiagregación por cirugía o complicación hemorrágica, se considera aceptable un mínimo de 1 mes de doble antiagregación para pacientes revascularizados con *stents* metálicos y 3 meses con *stents* recubiertos de nueva generación. Se trata de un problema frecuente y clínicamente relevante, y quizá se debería haber justificado mejor el porqué de esta recomendación. Se propone intervenir a estos pacientes en hospitales con disponibilidad permanente de laboratorio de hemodinámica, así como prolongar el tiempo de interrupción de los inhibidores de P2Y₁₂ antes de intervenciones de muy alto riesgo de hemorragia. Se menciona superficialmente la terapia puente con inhibidores de la glucoproteína (GP) IIb/IIIa (tirofiban o eptifibatida) sin concretar en qué casos se puede recomendar y cómo hacerlo. Finalmente, se enfatiza la importancia de educar a pacientes, familiares y médicos para mantener la adherencia a la doble antiagregación, incluso ante intervenciones quirúrgicas sin alto riesgo de hemorragia.

Se resumen los estudios que han comparado diferentes duraciones de doble antiagregación y se discute un reciente metanálisis que muestra que, en relación con una duración de 12 meses tras el implante de *stents* recubiertos, una duración más corta se acompaña de menos hemorragia sin diferencias significativas en eventos isquémicos, mientras que una mayor duración se acompaña de menos eventos isquémicos pero mayor riesgo hemorrágico e incluso mayor mortalidad. Las recomendaciones finales mantienen 12 meses de doble antiagregación en ausencia de contraindicaciones, que se podrían acortar o prolongar según el perfil individual de riesgo isquémico y hemorrágico. Hay que destacar que los ensayos en que se basa la recomendación de prolongar la doble antiagregación (DAPT y PEGASUS-TIMI 54) no se centraron en pacientes con SCASEST, y el último es un estudio de prevención secundaria.

Los inhibidores de la GPIIb/IIIa quedan restringidos a la sala de hemodinámica en situaciones de rescate o complicaciones tromboticas durante la ICP y se contraindica administrarlos antes de conocer la anatomía coronaria. Se insiste en la falta de datos relativos al papel de los inhibidores de la GPIIb/IIIa en pacientes tratados con prasugrel o ticagrelor. Tras los resultados negativos del estudio TRACER (*Thrombin Receptor Antagonist for Clinical Event Reduction in Acute Coronary Syndrome*), el vorapaxar no está recomendado para el manejo del SCASEST, aunque está autorizado en prevención secundaria. Se dan indicaciones sobre el uso de inhibidores de la bomba de protones agregados a la doble antiagregación, sin dar prioridad a unos sobre otros.

Se admite por primera vez la posibilidad (IIb-A) de usar cangrelor, un antagonista reversible del receptor de P2Y₁₂ de administración endovenosa y vida media corta, para pacientes tratados con ICP que no hayan recibido otros inhibidores de P2Y₁₂. En un metanálisis de tres ensayos clínicos, el cangrelor fue superior al clopidogrel en una variable combinada de eventos con un incremento de las hemorragias. La heterogeneidad de la población incluida y el hecho de que el clopidogrel se administrara durante el ICP o incluso después complican la interpretación de esos estudios. Se menciona la posible indicación de cangrelor como terapia puente a la cirugía.

Anticoagulación

Hay cambios discretos en este aspecto, pero se incorpora un apartado en el anexo con recomendaciones prácticas para el manejo de la hemorragia en general y el asociado a los diferentes anticoagulantes

en los diferentes escenarios de revascularización. Se detallan las dosis de los anticoagulantes parenterales para pacientes con función renal normal o con insuficiencia renal.

El fondaparinux sigue siendo el anticoagulante preferido, aunque la recomendación de usarlo pasa de I-A a I-B, y se insiste en la necesidad de administrar bolos de heparina no fraccionada si los pacientes se someten a ICP. Se recomienda enoxaparina con iguales clase y evidencia que la heparina no fraccionada (I-B) si no se dispone de fondaparinux. Se recomienda bivalirudina durante el ICP como alternativa a la combinación de heparina no fraccionada e inhibidores de la GPIIb/IIIa. Sin embargo, se ha eliminado la recomendación de bivalirudina para pacientes con elevado riesgo de hemorragia para los que se plantea una estrategia invasiva urgente o precoz. Como novedad, la guía considera administrar dosis bajas de rivaroxabán, junto con ácido acetilsalicílico y clopidogrel, a pacientes con alto riesgo isquémico, bajo riesgo de hemorragia y sin ictus previo, tras interrumpir la anticoagulación parenteral, si el ticagrelor o el prasugrel no están disponibles (IIbB).

La descripción de las posibles ventajas de la enoxaparina sobre la heparina no fraccionada puede generar cierta confusión, ya que se basa en dos metanálisis que analizan conjuntamente los escenarios de SCASEST y síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST cuyas conclusiones difieren. Entre los aspectos discutibles, las guías no establecen cómo controlar el nivel de anticoagulación durante procedimientos de ICP largos. Basándose en un metanálisis, consideran administrar bolos adicionales de heparina no fraccionada guiados por el tiempo de coagulación activado (IIb-B). Tampoco definen la duración de la anticoagulación parenteral para pacientes no revascularizados. Los resultados del estudio MATRIX, que mostró similar frecuencia de eventos adversos con bivalirudina y con heparina no fraccionada en pacientes con síndrome coronario agudo tratados con ICP, no se han incorporado, ya que se presentaron simultáneamente con las nuevas guías.

Manejo del tratamiento antiagregante para pacientes que precisan anticoagulación oral

Aparece por primera vez un apartado específico al respecto, cuyas recomendaciones se basan en un reciente documento de consenso⁶. Un 6-8% de los pacientes con SCASEST precisan anticoagulación oral por otros motivos, y en esos pacientes la doble antiagregación, necesaria para prevenir la trombosis del *stent*, no previene eficazmente el riesgo embólico, pero la triple terapia con doble antiagregación y anticoagulación oral aumenta sustancialmente el riesgo hemorrágico.

Hay consenso sobre el beneficio del tratamiento anticoagulante al alta para la mayoría de los pacientes, pero se debe minimizar la duración de la triple terapia. Si el paciente recibe fármacos antagonistas de la vitamina K, se recomienda monitorizar estrechamente el INR (razón internacional normalizada) con un rango terapéutico entre 2,0 y 2,5 (con excepción de los portadores de prótesis valvulares). Si el paciente recibe alguno de los nuevos anticoagulantes orales, con los que hay menos experiencia en el contexto de la triple terapia, se debería prescribir a las dosis más bajas evaluadas. Se desaconseja usar ticagrelor o prasugrel en estos casos.

El tratamiento antitrombótico debe basarse en la situación clínica, la estrategia de revascularización y el riesgo hemorrágico, estimado en este contexto por la escala HAS-BLED (hipertensión, función renal/hepática anormal, ictus, antecedentes de hemorragia o predisposición a ella, labilidad de la razón internacional normalizada, edad > 65 años y toma concomitante de fármacos o alcohol). Los pacientes con bajo riesgo hemorrágico (HAS-BLED 0-2) sometidos a ICP deberían recibir triple terapia (anticoagulación, ácido acetilsalicílico y clopidogrel) durante 6 meses, y después continuar con anticoagulación y un único antiagregante hasta el año. Para los pacientes con alto riesgo hemorrágico (HAS-BLED ≥ 3), la triple terapia se debería reducir a 4 semanas, y de nuevo mantener anticoagulación y un único antiagregante hasta el año. Los pacientes tratados de manera conser-

vadora o con revascularización quirúrgica deberían recibir anticoagulación y un antiagregante durante el primer año. Para todos los pacientes, la anticoagulación en monoterapia a partir del año probablemente sea suficiente.

Deberá individualizarse el tipo de *stent*. Se ha señalado que con los *stents* recubiertos de tercera generación podría acortarse el tiempo de doble antiagregación, lo que puede ser una opción atractiva para los pacientes anticoagulados. Se considera la opción, basada en los resultados del ensayo WOEST (*What is the Optimal antiplatelet and anticoagulant therapy in patients with OAC and coronary Stenting*), de pautar tratamiento con anticoagulantes-antagonistas de la vitamina K orales y clopidogrel a pacientes con alto riesgo hemorrágico y bajo riesgo de trombosis del *stent* seleccionados. Para los pacientes con fibrilación auricular sin alto riesgo tromboembólico (CHA₂DS₂-VASc 1 [varones] o 2 [mujeres]), se recomienda la doble antiagregación como alternativa a la triple terapia.

En relación con la cirugía coronaria en pacientes anticoagulados, si la intervención es urgente, se debe administrar complejo protrombínico, así como vitamina K para los anticoagulados con fármacos antagonistas de la vitamina K. En caso de cirugía programada, se suele recomendar la suspensión del tratamiento anticoagulante 48 h antes y restaurarlo lo antes posible tras la intervención.

Manejo de las complicaciones hemorrágicas agudas

Es novedosa la incorporación de una tabla en la que se proponen estrategias para reducir el riesgo de hemorragia de los pacientes sometidos a ICP, como ajustar las dosis de los anticoagulantes al peso y la función renal o realizar el ICP sin interrumpir la anticoagulación oral y evitar el inicio de la doble antiagregación antes de la coronariografía en pacientes anticoagulados crónicamente. También se incluye un excelente anexo en la *web* con recomendaciones prácticas sobre el tratamiento de las hemorragias asociadas a los fármacos antiplaquetarios, los antagonistas de la vitamina K o los nuevos anticoagulantes orales, aunque muchas de ellas no se basan en ensayos controlados.

Para las hemorragias en pacientes tratados con fármacos antagonistas de la vitamina K, la administración de vitamina K revierte el efecto, pero tarda varias horas y no se ha demostrado beneficio en situaciones urgentes. Se recomienda el complejo protrombínico, más eficaz que el plasma fresco y con menos complicaciones trombóticas que el factor VII activado. En hemorragias asociadas a los nuevos anticoagulantes orales, la vitamina K o el plasma fresco no tienen efecto demostrado, y para pacientes con deterioro hemodinámico o hemorragia amenazante para la vida, el complejo protrombínico es la mejor opción.

Se describen las características, los predictores y el tratamiento de las hemorragias no relacionadas con la vía de acceso y aquellas relacionadas con el ICP o la cirugía de revascularización coronaria. Se dedica un apartado a las transfusiones y se resalta la mayor mortalidad que tienen los pacientes con síndrome coronario agudo transfundidos. A pesar de los resultados discordantes de algunos estudios, la guía recomienda una política de transfusiones restrictiva (hematocrito < 25% o hemoglobina < 7 g/dl) para los pacientes anémicos.

CORONARIOGRAFÍA INVASIVA Y REVASCULARIZACIÓN

Principales novedades

Se resalta la superioridad del abordaje invasivo en el manejo del SCASEST y se indica que el beneficio de esta estrategia en los ensayos efectuados en el pasado está subestimado, pues la generalización de la vía radial, los nuevos *stents* farmacoactivos y los nuevos antiagregantes permiten todavía mejores resultados. Se especifican claramente en una tabla los criterios considerados de riesgo muy alto, alto, intermedio y bajo. En comparación con las últimas guías europeas de revascularización miocárdica⁷, la diabetes mellitus, la insuficiencia renal, la angina posinfarto y la revascularización previa se consideran

criterios de riesgo intermedio, y no criterios secundarios de alto riesgo. Coincidiendo con la guía previa, hay recomendaciones detalladas para el abordaje invasivo en el SCASEST con cuatro posibles alternativas en función de los criterios de riesgo del paciente: inmediata (< 2 h), precoz (< 24 h), diferida (< 72 h) y selectiva (según el resultado de las pruebas no invasivas).

Se recomienda la vía radial de acuerdo con los estudios existentes, condicionada a la experiencia del operador, aunque se indica que debe mantenerse la pericia en la vía femoral. Se dedica un apartado a la identificación de la lesión culpable a partir de cuatro criterios angiográficos (trombo, ulceración, irregularidad y disección), de los que deben cumplirse al menos dos. Esta definición puede ser útil, pero no está validada y quizá sea demasiado taxativa.

Se acepta considerar los nuevos *stents* farmacoactivos como alternativa a los metálicos para los pacientes con alto riesgo de hemorragia en los que se quiera restringir la doble terapia a 1 mes.

Se incluyen indicaciones detalladas sobre el tratamiento antiagregante antes y después de la cirugía coronaria, y destaca que la recomendación de doble antiagregación durante 12 meses en ausencia de contraindicaciones es independiente de la estrategia de revascularización. El grado de prioridad y los aspectos técnicos de la revascularización quirúrgica se presentan como material suplementario en la *web*.

Aspectos controvertidos

Ante criterios de muy alto riesgo, la angiografía probablemente deba ser inmediata. Sin embargo, el límite de 24 h establecido para los pacientes considerados de alto riesgo merece debate, ya que los estudios citados en apoyo de esta recomendación no encontraron un beneficio claro de una estrategia precoz generalizada. Además, cualquier elevación de troponina se considera de alto riesgo, pero elevaciones mínimas no tienen las mismas implicaciones pronósticas que elevaciones mayores y pueden incluso no deberse a síndrome coronario agudo. Los cambios de las ondas T, también considerados criterio de alto riesgo, tampoco tienen el mismo valor que los cambios del segmento ST para predecir la existencia de lesiones coronarias graves o la incidencia de complicaciones⁵. Por otro lado, plantear una coronariografía en menos de 24 h para una gran proporción de pacientes con SCASEST puede generar importantes problemas logísticos, como la necesidad de traslados interhospitalarios urgentes, así como interferir con otros casos más graves y favorecer la remisión de casos sin una valoración adecuada.

Se resalta poco la utilidad de los estudios de imagen intracoronaria para detectar los mecanismos de inestabilización de la placa y sus implicaciones pronósticas⁸. Se comenta la poca fiabilidad de la guía de presión en la valoración de lesiones culpables, pero se debería comentar su potencial utilidad para valorar lesiones no culpables de gravedad dudosa o incluso lesiones potencialmente culpables de morfología no complicada y gravedad dudosa^{9,10}.

La decisión sobre el modo de revascularización en la enfermedad multivaso se debe individualizar y tomar de manera consensuada en el equipo cardiológico multidisciplinario, o *Heart Team*, y teniendo en cuenta las preferencias del paciente. Otra función del *Heart Team* es estimar el riesgo de hemorragia e isquemia y guiar la asignación de prioridad de la cirugía de revascularización y el tratamiento antiagregante. Llama la atención que el concepto de *Heart Team* y su composición no están definidos en la guía.

Se establece (indicación I-C) que se debe intervenir sin demora a los pacientes con inestabilidad hemodinámica, isquemia en curso o anatomía coronaria de muy alto riesgo, independientemente del tratamiento antiagregante. Sin embargo, esta indicación emergente por una anatomía de muy alto riesgo en pacientes estables, independientemente del tratamiento antiagregante recibido, es discutible. No se define qué es una anatomía coronaria de muy alto riesgo. En el material suplementario se menciona el concepto de anatomía crítica, que tampoco se define y para la que no se recomienda cirugía emergente si el paciente está

estable, sino urgente (durante el ingreso), lo que crea confusión. En nuestro entorno, hasta el 50% de los procedimientos de revascularización miocárdica quirúrgica se realizan con carácter urgente (durante el ingreso)^{11,12}. La ausencia de estudios aleatorizados para conocer los criterios de prelación óptimos para la cirugía en pacientes estabilizados después de un SCASEST impide hacer recomendaciones basadas en la evidencia. La práctica habitual es demorar la cirugía algunos días, incluso aunque el paciente tenga una enfermedad del tronco, y de hecho así se indica en el material suplementario de la propia guía. Se echa en falta una definición uniforme con otros documentos de las sociedades científicas de los términos «inmediato», «emergente» y «urgente» relativos a la planificación de la cirugía.

DIFERENCIAS POR SEXO Y POBLACIONES ESPECIALES

Se eliminan recomendaciones de manejo específicas para cada sexo y se reconoce que no hay evidencia científica que justifique adoptar estrategias de tratamiento diferentes para mujeres y varones. Se trata de uno de los cambios principales y mayores aciertos de la guía. El riesgo intrahospitalario de muerte de las mujeres duplica el de los varones, lo que se ha atribuido a que para ellas se infrutilizan los tratamientos basados en la evidencia. Será fundamental implementar estrategias dirigidas a promover la aplicación de la guía y la concienciación en la igualdad de sexo en cuanto a riesgo cardiovascular.

Entre los pacientes con SCASEST, los de edad avanzada (≥ 75 años) integran un segmento creciente, pero tienen menos probabilidades que los más jóvenes de ser tratados según las recomendaciones de las guías, y esto puede justificar en parte su peor pronóstico. Se dedica un apartado a los pacientes ancianos y frágiles, aunque el planteamiento de las peculiaridades de este subgrupo se hace casi exclusivamente desde el punto de vista cronológico. Únicamente se menciona la necesidad de considerar el deterioro cognitivo o funcional, la dependencia física y la fragilidad, que se reconoce como un potente predictor independiente de mortalidad. Sin embargo, se echa en falta un posicionamiento respecto a la evaluación sistemática de la fragilidad, las herramientas que se debe utilizar y cómo incorporarla a la toma de decisiones, por lo que este debe ser un ámbito de investigación en este campo^{13,14}.

Respecto a los pacientes con diabetes mellitus, se define con mayor precisión el umbral para iniciar el tratamiento hipoglucemiante, aunque no se detallan pautas de tratamiento específicas. Se recomienda un control glucémico menos estricto para los pacientes de edad avanzada y se modifica la recomendación sobre el control de la función renal de los pacientes diabéticos después de la angiografía coronaria.

Los pacientes con enfermedad renal crónica constituyen otro grupo con mayor riesgo de complicaciones. Se confirman las recomendaciones respecto al tratamiento antiagregante, que debe ser igual que para los pacientes sin insuficiencia renal, aunque a dosis ajustadas cuando sea necesario, y respecto al tratamiento anticoagulante, en el que será necesario indicar heparina no fraccionada o ajustar las dosis de otros anticoagulantes. El temor a un deterioro de la función renal secundario a la angiografía coronaria es uno de los motivos de que la proporción de pacientes que se somete a estrategia invasiva es inversamente proporcional a la gravedad de la insuficiencia renal. En el registro SWEDEHEART se analizó de manera ajustada la relación entre la revascularización precoz y la mortalidad al año en los diferentes estadios de disfunción renal, y se observó una reducción de mortalidad del 36%, aunque este beneficio dejaba de ser significativo en los estadios más avanzados. Estos datos indican que la estrategia de tratamiento para estos pacientes debe individualizarse, y así lo recomienda la guía.

Se incluye un apartado sobre el tratamiento de la insuficiencia cardíaca en fase aguda. Con respecto a los dispositivos de asistencia circulatoria, se mantiene la opción de utilizar el balón de contrapulsación intraaórtico en casos seleccionados, así como otros dispositivos de corta duración, y se desaconseja el uso sistemático de la contrapul-

sación en el *shock* cardiogénico. Merece la pena destacar un cambio en la indicación de desfibrilador automático implantable-terapia de resincronización cardíaca, pues se subraya la importancia de esperar como mínimo 40 días antes de indicar el implante en pacientes sintomáticos a pesar de tratamiento óptimo y sin opciones adicionales de revascularización. Esta indicación está basada en la evidencia disponible, aunque la guía de la ESC sobre prevención de muerte súbita admite un implante más precoz en algunas circunstancias. En pacientes con isquemia residual se debe revascularizar primero y después esperar hasta 6 meses antes de valorar la indicación del dispositivo.

La fibrilación auricular durante el ingreso se asocia a mayor riesgo de isquemia recurrente, insuficiencia cardíaca y complicaciones tromboembólicas y a aumento de la estancia hospitalaria y la mortalidad a largo plazo. Se subraya la dificultad de establecer un diagnóstico diferencial entre fibrilación auricular con elevación de troponina e IAM de tipo I. Por ello, en el caso de elevación significativa de troponina puede estar justificado realizar pruebas de isquemia. Las recomendaciones se basan en las de las últimas guías de fibrilación auricular e insuficiencia cardíaca.

La anemia es frecuente en los pacientes con SCASEST y se asocia a un incremento del riesgo de muerte, IAM y hemorragias graves. Existe incertidumbre sobre si la anemia es un marcador asociado a una elevada carga de comorbilidades o un determinante pronóstico independiente. Dado que se desconoce el umbral óptimo que debería justificar la transfusión de concentrados de hemafias, la recomendación en este sentido pasa de I-B a IIb-C. Hay un apartado sobre el manejo de la trombocitopenia sin variaciones significativas.

MANEJO A LARGO PLAZO

El tratamiento antitrombótico ya se ha mencionado. Respecto a la terapia hipolipemiente, se mantiene la recomendación de iniciar estatinas en régimen de alta intensidad tan pronto como sea posible o aumentar la intensidad del tratamiento de los pacientes que estuvieran recibiendo pautas de intensidad baja o moderada. Aunque no se recomiendan explícitamente objetivos terapéuticos concretos, sí se añade, como novedad, que se considere añadir un segundo hipolipemiente para los pacientes con cifras de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (LDL) ≥ 70 mg/dl ($\geq 1,8$ mmol/l) pese a recibir la dosis máxima tolerada de estatinas, aunque se aclara que esta recomendación solo se aplica por ahora a la ezetimiba, dado que se basa en los resultados del estudio IMPROVE-IT (*IMPROved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial*).

Se recomiendan los inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA) para pacientes con fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) $\leq 40\%$, insuficiencia cardíaca, hipertensión o diabetes mellitus, y desaparece la indicación por insuficiencia renal. Se recomienda un objetivo de presión arterial $< 140/90$ mmHg acorde con la guía de hipertensión de la ESC. Los antagonistas del receptor de la angiotensina II son una alternativa en caso de intolerancia a los IECA, aunque la única circunstancia en que son superiores a los IECA es la tos. Desaparece la indicación de IECA para todos los demás pacientes, que en las guías previas tenía clase I-B.

Los bloqueadores beta a largo plazo se indican únicamente para pacientes con FEVI $\leq 40\%$, y se aclara que su eficacia no se ha evaluado recientemente en pacientes con SCASEST sin disfunción ventricular o insuficiencia cardíaca. Estudios observacionales indican que podrían no ser útiles indiscriminadamente a largo plazo¹⁵, aunque según otros estudios podrían ser beneficiosos tras el alta en ausencia de disfunción ventricular¹⁶.

La indicación de los antagonistas de los receptores de mineralocorticoides no ha cambiado, y se recomienda para pacientes con FEVI $\leq 35\%$ e insuficiencia cardíaca o diabetes mellitus, sin disfunción renal o hiperpotasemia, aunque en el texto se menciona una FEVI $\leq 40\%$ como umbral de tratamiento.

La recomendación sobre el control de la glucemia es genérica pero clara: cuanto más ancianos, más comorbilidad presenten o de más duración sea la diabetes mellitus, menos exigente debe ser el control glucémico.

Las recomendaciones respecto a estilo de vida y rehabilitación no difieren de las guías previas, si bien se da una indicación IIa-A a la inclusión de estos pacientes en programas estructurados de rehabilitación cardiaca, sin especificar su duración. Se discute la importancia del consejo sobre el ejercicio aeróbico y cese del tabaquismo y se menciona la dieta y el control de peso. Sin embargo, se ha perdido una oportunidad para aclarar el tipo de dieta adecuado, en concreto rica en aceite de oliva virgen y frutos secos, cuya eficacia en prevención primaria cardiovascular está demostrada¹⁷.

CONCLUSIONES

La guía proporciona una excelente revisión e indicaciones claras sobre el manejo de los pacientes con SCASEST. Teniendo en cuenta que el SCASEST es con mucho la forma de presentación más frecuente del síndrome coronario agudo en España¹⁸, el impacto de esta guía en la práctica clínica en nuestro país es importante. Como aspectos destacables, se han refinado los algoritmos diagnósticos en urgencias, se han ajustado las recomendaciones de los tratamientos antitrombóticos y de prevención secundaria a las últimas evidencias disponibles y se mantiene una apuesta decidida por una estrategia invasiva precoz para la mayoría de los pacientes. Es de agradecer el esfuerzo hecho por los autores para dar recomendaciones de gran utilidad sobre aspectos no tratados previamente, como el manejo práctico de las hemorragias o el tratamiento de los pacientes que requieren anticoagulación crónica.

CONFLICTO DE INTERESES

Ninguno.

ANEXO. AUTORES

Grupo de Trabajo de la SEC para la guía ESC 2015 sobre el tratamiento de los síndromes coronarios agudos en pacientes sin elevación persistente del segmento ST: José A. Barrabés (*coordinador**), Ángel Cequier (*coordinador*), Héctor Bueno, Ángel L. Fernández González, Antonio Fernández-Ortiz, Rosa M. Lidón, Francisco Marín, Juan Sanchis, Alessandro Sionis y José M. de la Torre Hernández.

Revisores expertos para la guía ESC 2015 sobre el tratamiento de los síndromes coronarios agudos en pacientes sin elevación persistente del segmento ST: Jaime Aboal Viñas, Emad Abu-Assi, Albert Ariza Solé, Oscar Díaz Castro, José Luis Ferreiro Gutiérrez, Alberto García Lledó, Iván Núñez Gil, Sergio Raposeiras Roubín, José F. Rodríguez-Palomares, Ana Viana Tejedor y David Vivas Balcones.

Comité de Guías de la SEC: Manuel Anguita (*presidente*), Ángel Cequier, Fernando Alfonso, Lina Badimón, José A. Barrabés, Ignacio Fernández Lozano, José Juan Gómez de Diego, Luis Rodríguez Padial, José Alberto San Román, Pedro-Luis Sánchez, Juan Sanchis y Alessandro Sionis.

BIBLIOGRAFÍA

- Anguita M, Fernández-Ortiz A, Worner F, Alonso A, Cequier A, Comín J, et al. La Sociedad Española de Cardiología y las guías de práctica clínica de la ESC: hacia una nueva orientación. Rev Esp Cardiol. 2011;64:795-6.
- Roffi M, Patrono C, Collet JP, Mueller C, Valgimigli M, Andreotti F, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J. 2015 [Epub ahead of print].
- Sanchis J, Abellán L, García-Blas S, Mainar L, Mollar A, Valero E, et al. Usefulness of delta troponin for diagnosis and prognosis assessment of non-ST-segment elevation acute chest pain. Eur Heart J Acute Cardiovasc Care. 2015 [Epub ahead of print].
- Hulten E, Pickett C, Bittencourt MS, Villines TC, Petrillo S, Di Carli MF, et al. Outcomes after coronary computed tomography angiography in the emergency department: a systematic review and meta-analysis of randomized, controlled trials. J Am Coll Cardiol. 2013;61:880-92.
- Birnbaum Y, Nikus K, Kligfield P, Fiol M, Barrabés JA, Sionis A, et al. The role of the ECG in diagnosis, risk estimation, and catheterization laboratory activation in patients with acute coronary syndromes: a consensus document. Ann Noninvasive Electrocardiol. 2014;19:412-25.
- Lip GY, Windecker S, Huber K, Kirchhof P, Marin F, Ten Berg JM, et al. Management of antithrombotic therapy in atrial fibrillation patients presenting with acute coronary syndrome and/or undergoing percutaneous coronary or valve interventions: a joint consensus document of the European Society of Cardiology working group on thrombosis, European Heart Rhythm Association (EHRA), European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI) and European Association of Acute Cardiac Care (ACCA) endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS) and Asia-Pacific Heart Rhythm Society (APHRS). Eur Heart J. 2014;35:3155-79.
- Windecker S, Kolh P, Alfonso F, Collet JP, Cremer J, Falk V, et al. 2014 ESC/EACTS guidelines on myocardial revascularization. Eur Heart J. 2014;35:2541-619.
- Niccoli G, Montone RA, Di Vito L, Gramegna M, Refaat H, Scalone G, et al. Plaque rupture and intact fibrous cap assessed by optical coherence tomography portend different outcomes in patients with acute coronary syndrome. Eur Heart J. 2015;36:1377-84.
- Lopez-Palop R, Carrillo P, Torres F, Lozano I, Frutos A, Avanzas P, et al. Resultados del empleo de la reserva fraccional de flujo en la valoración de lesiones no causales en el síndrome coronario agudo. Rev Esp Cardiol. 2012;65:164-70.
- Layland J, Oldroyd KG, Curzen N, Sood A, Balachandran K, Das R, et al. Fractional flow reserve vs. angiography in guiding management to optimize outcomes in non-ST-segment elevation myocardial infarction: the British Heart Foundation FAMOUS-NSTEMI randomized trial. Eur Heart J. 2015;36:100-11.
- Bridgewater B, Gummert J, Walton PKH, Kinsman R. Fourth EACTS adult cardiac surgical database report. Henley-on Thames: Dendrite Clinical Systems Ltd; 2010.
- Josa M, Mestres C, Cortina JM, Pereda D. Primer informe del proyecto español de calidad de cirugía cardiovascular del adulto. Henley-on Thames: Dendrite Clinical Systems Ltd; 2013.
- Ariza A, Formiga F, Vidan MT, Bueno H, Curos A, Aboal J, et al. Impact of frailty and functional status on outcomes in elderly patients with ST segment elevation myocardial infarction undergoing primary angioplasty. Rationale and design of the IFFANIAM study. Clin Cardiol. 2013;36:565-9.
- Finn M, Green P. Influencia de la fragilidad del paciente en las enfermedades cardiovasculares. Rev Esp Cardiol. 2015;68:653-6.
- Bangalore S, Steg G, Deedwania P, Crowley K, Eagle KA, Goto S, et al. Beta-blocker use and clinical outcomes in stable outpatients with and without coronary artery disease. JAMA. 2012;308:1340-9.
- Raposeiras-Roubín S, Abu-Assi E, Redondo-Diéguez A, González-Ferreiro R, López-López A, Bouzas-Cruz N, et al. ¿En la era actual existe beneficio pronóstico del tratamiento con bloqueadores beta tras un síndrome coronario agudo con función sistólica conservada? Rev Esp Cardiol. 2015;68:585-91.
- Estruch R, Ros E, Salas-Salvado J, Covas MI, Corella D, Arós F, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet. N Engl J Med. 2013;368:1279-90.
- Barrabés JA, Bardají A, Jiménez-Candil J, del Nogal Sáez F, Bodí V, Basterra N, et al. Pronóstico y manejo del síndrome coronario agudo en España en 2012: estudio DIOCLES. Rev Esp Cardiol. 2015;68:98-106.