

ENFOQUE ACTUAL DEL TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DEL SÍNDROME CORONARIO AGUDO SIN ELEVACIÓN DEL SEGMENTO ST DESDE LA FISIOPATOLOGÍA AL MANEJO: UNA REVISIÓN DE TEMA

CURRENT APPROACH TO DRUG TREATMENT OF ACUTE CORONARY SYNDROME WITHOUT ST-SEGMENT ELEVATION PATHOPHYSIOLOGY HANDLING: A REVIEW OF SUBJECT

Fabio Romo Escorcia¹, María Angélica Acosta², Rodolfo Cano Rivera³,

ESE Cari Alta Complejidad

Jesús Iglesias Acosta⁴

Universidad Libre Seccional Barranquilla

RESUMEN

Los síndromes coronarios agudos son un problema mayor de salud pública en todo el mundo. El síndrome coronario agudo (SCA) incluye infarto agudo del miocardio (IAM), con o sin elevación del ST (SEST) y la angina inestable. La incidencia anual de IAM sin elevación del segmento ST es de 565.000 nuevos eventos y 300.000 ataques recurrentes cada año. La evaluación inicial de un SCA SEST debe enfocarse en el dolor torácico, signos y síntomas asociados y factores de riesgo para SCA. Los marcadores biológicos de lesión miocárdica han evolucionado en la actualidad para una mejor precisión del abordaje diagnóstico y aportan datos para el pronóstico de los pacientes. El uso de nuevas drogas disminuye la mortalidad, mejora la calidad de vida y el pronóstico de los pacientes. Esta revisión bibliográfica se realizó con el propósito de actualizar los conocimientos sobre la fisiopatología, diagnóstico y tratamiento del SCA SEST.

Palabras clave: Infarto del miocardio, Enfermedad coronaria, Troponina, Aterosclerosis.

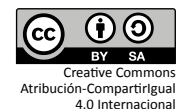
ABSTRACT

Acute coronary syndromes are a major public health problem worldwide. Acute coronary syndrome (ACS) includes acute myocardial infarction (AMI), with or without ST elevation and unstable angina. The annual incidence of AMI without ST-segment elevation is 565,000 new events and 300,000 recurrent attacks each year. The initial assessment should focus on NSTEMI chest pain, associated signs and symptoms and risk factors for SCA. Biomarkers of myocardial injury today have evolved for better diagnostic precision approach and provide data for the prognosis of patients. The use of new drugs reduces mortality, improves quality of life and prognosis of patients. This literature review was conducted with the purpose of updating the knowledge of the pathophysiology, diagnosis and treatment of SCA SEST.

Keywords: Myocardial Infarction, Coronary Disease, Troponin, Atherosclerosis.

Recibido: 05/07/2016

Aceptado: 01/08/2016



1. Médico residente, ESE CARI Alta Complejidad, Barranquilla, Colombia. fcromoe2@hotmail.es
2. Médico residente, ESE CARI Alta Complejidad, Barranquilla, Colombia. maryacostaariza@hotmail.com
3. Médico cardiólogo, ESE CARI Alta Complejidad, Barranquilla, Colombia. rocano@hotmail.com
4. Médico, Magister Fisiología, Universidad Libre, Barranquilla, Colombia. iglesias58@hotmail.com

INTRODUCCIÓN

El infarto agudo al miocardio sin elevación del segmento ST (IAMSEST) se ha convertido en un verdadero problema de salud pública, con un aumento significativo de su incidencia, asociado a factores como la mayor longevidad de la población, las mejoras en los procedimientos diagnósticos y terapéuticos y el avance en cuanto a la implementación de técnicas cada vez más sensibles para su detección (troponina ultrasensible, copectina, etc.) (1). Este último aspecto queda evidenciado en una fuerte tendencia a la disminución en el diagnóstico de angina inestable (AI) con respecto al IAMSEST.

Esta entidad se engloba, junto con la angina inestable, dentro del marco de los síndromes coronarios agudos sin elevación del segmento ST (SCASEST), que a diferencia del síndrome coronario agudo con elevación persistente del segmento ST (SCACEST), no implica una obstrucción completa de la luz coronaria.

Desde el punto de vista epidemiológico, se puede apreciar que las enfermedades cardiovasculares son la principal causa de muerte en el mundo. Según la OMS en su informe sobre el estado global de la salud del 2011, se demostró que las enfermedades crónicas no transmisibles fueron causales de aproximadamente el 63 % de los 57 millones de muertes ocurridas en el año 2008 (2). Dentro de este grupo de pacientes se documentó un aumento marcado del IAMSEST dado la modificación de las características poblacionales, que llevan a un mayor envejecimiento de la población, lo cual se relaciona con un aumento de la probabilidad de que estas personas más longevas desarrollen enfermedades cardiovasculares (3).

Es de destacar que la enfermedad arterial coronaria (EAC) en el 90 % de los casos ocurre en presencia de al menos 1 factor de riesgo (4), la ausencia de los mismos predice un riesgo mucho menor de padecerla. La frecuencia y el valor predictivo de los 5 factores de riesgo mayor (presión arterial, LDL alto (Low-Density Lipoprotein Cholesterol), HDL bajo (High-Density Lipoprotein Cholesterol), intolerancia a la glucosa y cigarrillo) fueron evaluados en personas blancas no hispanas entre 35 y 74 años de edad en el estudio Framingham y en la tercera Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (NHANES III por sus siglas en inglés); la presencia de factores de riesgo limítrofes (PAS 120-139 mmHg, PAD 80-89 mmHg, LDL entre 100-150 mg/dl, HDL entre 40-59 mg/dl, intolerancia a los hidratos de carbono e historia de tabaquismo), también fue evaluada en este último estudio, demostrándose que el 60 % de los hombres y el 50 % de las mujeres tienen al menos 1 factor de riesgo mayor y que el 26 % de los hombres y alrededor del 41 % de las mujeres tienen un factor de riesgo limítrofe.

Con el avance de la investigación han ido apareciendo nuevos factores de riesgo y se ha resaltado la importancia de la inflamación en todo el proceso fisiopatológico de la enfermedad coronaria. Es así como hoy en día han emergido marcadores como la proteína C reactiva, IL-6, receptor de interleucina 6 (IL-6R), mieloperoxidasa, todo lo cual predice el riesgo a largo plazo de desarrollar un infarto de miocardio, evento cerebrovascular o enfermedad arterial periférica; esto tiene un gran impacto en el campo de la prevención primaria y podría ayudar a la estratificación de los pacientes y posteriores investigaciones. De igual forma, ejercen un efecto muy poderoso el síndrome metabólico, la microalbuminuria y la radiación torácica. Por último, cerca del 40 al 60 % del riesgo coronario es dado por

factores hereditarios, por tanto los test genéticos jugarían un rol importante en la evaluación de estos pacientes. Actualmente estudios de genoma humano han logrado detectar aproximadamente 33 variantes genéticas que aumentan el riesgo personal de enfermedad coronaria (5) por lo que, se necesita mayor investigación en este campo. El propósito de la presente revisión es el de actualizar conocimientos acerca de la fisiopatología, diagnóstico y tratamiento del IAM SEST.

FISIOLOGÍA CORONARIA

Parece irónico que al ser el encargado de generar el aporte sanguíneo a toda la economía corporal durante la sístole el corazón, limite su flujo durante esta fase del ciclo, ocurriendo el riego de la masa cardíaca preferentemente durante la diástole. Como existe una estrecha conexión entre la contracción del miocardio, el flujo coronario y el aporte de oxígeno, el equilibrio entre la demanda y el aporte de oxígeno es un elemento crítico para la función normal latido a latido del corazón (6, 7, 8). Cuando se altera este equilibrio, el corazón puede entrar en un círculo vicioso en el cual la hipoperfusión lleva a isquemia, la isquemia a deterioro de la función contráctil, esta última a hipotensión y por ende más hipoperfusión, culminando en última instancia en un fallo de la bomba cardíaca. Por lo anterior se hace indispensable un amplio conocimiento de los factores que determinan la regulación del flujo coronario, los determinantes del consumo de oxígeno y la relación entre isquemia y contracción.

En condiciones basales, la extracción de oxígeno por el miocardio está alrededor de un 80 %, lo cual quiere decir que en condiciones de aumento en la demanda este lecho no puede echar mano de un aumento de la extracción de oxígeno como

un mecanismo de defensa suficiente como ocurre en otros territorios vasculares; por tanto, el principal factor protector de la masa miocárdica es el aumento o disminución del diámetro de los vasos coronarios (fenómeno conocido como autorregulación) y del aporte de oxígeno, siempre y cuando los determinantes de consumo de oxígeno (contractilidad, frecuencia cardíaca y presión sistólica) se mantengan constantes (9, 10). Es importante recordar que el flujo sanguíneo miocárdico en condiciones basales es de alrededor de 0,7 a 1 ml/gr/min y que puede aumentar hasta 5 veces por la vasodilatación compensatoria que genera la autorregulación y es lo que se denomina reserva de flujo coronario. Este proceso se observa principalmente a nivel de la microcirculación; de ahí la importancia de esta estructura en el mantenimiento de la perfusión miocárdica en condiciones tanto basales como ante una estenosis coronaria.

ATEROESCLEROSIS

Aún no se tiene claro por qué se inicia la formación de las estrías grasas (precursores de los ateromas) o por qué sus lesiones son focales en vez de ser disseminadas, pero desde hace tiempo se tiene claro que una dieta aterogénica (rica en colesterol y grasas saturadas) procedente de un estilo de vida poco saludable es uno de los agentes causales de la aterosclerosis. El aumento de los lípidos en la dieta hace que aumenten los niveles de LDL, lo cual sumando a la injuria endotelial mediada por factores de riesgo, favorecen la penetración de estas moléculas a la membrana basal de la íntima endotelial con posterior oxidación, lo que promueve la expresión de moléculas de adhesión que permiten el anclaje de células inflamatorias a nivel del endotelio vascular, perpetuando el proceso de aterogénesis. Se puede concluir que la aterosclerosis es

básicamente un proceso inflamatorio endotelial provocado (y perpetuado) por el proceso de oxidación de lipoproteínas de baja densidad provenientes de una dieta inadecuada y otros factores de riesgo. Este proceso altera significativamente el delicado balance de las funciones endoteliales provocando todas las expresiones clínicas con las que se conocen actualmente (11, 12, 13, 14, 15).

FISIOPATOLOGÍA DEL SÍNDROME CORONARIO AGUDO SIN ELEVACIÓN DEL ST

Es sabido que intervienen cuatro procesos fundamentales. En primera instancia, rotura de la placa ateromatosa inestable; segundo, vasoconstricción arterial coronaria; tercero, desequilibrio entre aporte y demanda de oxígeno, y por último, estrechamiento intraluminal gradual de una arteria coronaria epicárdica por aterosclerosis progresiva o reestenosis después de la colocación de una endoprótesis coronaria (stent) (16, 17). La rotura se ve influenciada por la cascada inflamatoria dentro de la pared arterial sumado a la acción desproporcionada de las metaloproteinasas de la matriz generada por las células inflamatorias, lo que lleva a la formación de un trombo intraluminal no oclusivo al entrar en contacto el núcleo lipídico con la fase líquida de la sangre, que sumado al ya mencionado vasoespasmo condicionan la aparición de isquemia miocárdica. Una interrupción brusca del flujo lleva a la aparición rápida de un metabolismo anaerobio, con formación de lactato y reducción del ATP (adenosin trifosfato) que en última instancia condiciona la aparición de disfunción de las bombas de la membrana, con salida de potasio, entrada de sodio, desequilibrio osmótico intracelular y finalmente entrada masiva de calcio, activación de proteasas, fosfolipasas, pérdida de la estructura celular, y finalmente, muerte celular por necrosis (16, 17).

La lesión irreversible empieza a observarse a los 20 min en un corazón sin adecuada circulación colateral, afectando de forma inicial al subendocardio ya que esta es la zona más activa desde el punto de vista metabólico, ya a la hora hay una extensión a todo el subendocardio y el infarto se convierte en transmural transcurridas de 4 a 6 horas sin flujo coronario; todo este proceso favorecido por factores que aumentan el consumo de oxígeno.

DIAGNÓSTICO

El infarto del miocardio agudo se define como la necrosis de cardiomiocitos en un contexto clínico consistente con isquemia miocárdica aguda. El diagnóstico de IM agudo requiere que se cumpla una combinación de criterios, entre ellos: la detección de un aumento o una disminución de biomarcadores cardíacos (preferiblemente troponina cardíaca de alta sensibilidad), con al menos uno de los valores por encima del percentil 99 del límite superior de referencia y al menos uno de los siguientes parámetros (18, 19, 20):

- Síntomas de isquemia
- Cambios significativos en el ST-onda T en ECG de 12 derivaciones
- Aparición de ondas Q patológicas en el ECG
- Evidencia detectada por imagen de nueva o presumiblemente nueva pérdida de miocardio viable o anomalía regional en la motilidad de la pared
- Identificación de un trombo intracoronario mediante angiografía o autopsia.

Se diferencia de la AI básicamente en que en esta última no hay evidencia de necrosis de cardiomiocitos, por lo tanto no hay elevación de biomarcadores. En cuanto a este último aspecto la determinación de troponina de alta sensibilidad ha demostrado su

superioridad para la detección de infarto con respecto a otros biomarcadores, sin desconocer la importancia que tiene la CPK MB en el diagnóstico de pre infarto precoz y la copectina como marcador de estrés miocárdico e infarto temprano (21, 22, 23). En la actualidad las guías internacionales promuegan el uso de algoritmos para la interpretación de los biomarcadores (especialmente troponina) realizando una primera muestra al ingreso (0 horas) y a la primera o al ingreso y a la tercera hora (protocolo 0/1-0/3), siendo este último el más recomendado. Es importante recordar que si la primera medición de troponina es negativa luego de 6 horas o más de inicio del cuadro, la probabilidad de infarto disminuye sustancialmente. Por último, es importante que saber que el estándar de oro para el diagnóstico es la coronariografía, la cual se indica en aquellos casos de riesgo alto (elevación de troponina, cambios dinámicos del EKG, antecedentes de cardiopatía isquémica, etc.), sin embargo en paciente con riesgo bajo o intermedio vale la pena mencionar al TAC coronario, ecocardiograma estrés, prueba de esfuerzo por ergometría y gammagrafía de perfusión miocárdica (24, 25).

EVALUACIÓN DE RIESGO

Lo más importante a la hora de evaluar a un paciente con síndrome coronario agudo, es saber su riesgo individual de padecer complicaciones cardiovasculares y mortalidad. Para esto contamos con diferentes estrategias, las cuales incluyen escalas de estratificación, así como la determinación de factores de riesgo independiente que nos ayudan a orientar la conducta. Por ejemplo, siempre se debe determinar la creatinina sérica y la tasa de filtrado glomerular estimado (TFGe) de todos los pacientes con SCASEST porque afectan al pronóstico y son elementos clave del método Global Re-

gistry of Acute Coronary Events (GRACE 2.0) para la estimación del riesgo. Los péptidos natriuréticos (como el péptido natriurético de tipo B, la fracción N-terminal del propéptido natriurético de tipo B y la región media del propéptido natriurético de tipo A) están ampliamente validados y proporcionan información pronóstica adicional a la de la troponina cardíaca. Para la evaluación del riesgo isquémico existen métodos de estimación (escalas de puntuación o *scores*) superiores a la evaluación clínica por sí sola. La clasificación de riesgo GRACE proporciona una estratificación del riesgo más precisa tanto al ingreso como al alta (26, 27, 28).

La calculadora de riesgo GRACE 2.0, sin necesidad de calcular una puntuación, proporciona una estimación directa de la mortalidad durante la hospitalización, a los 6 meses, a 1 año y a los 3 años. Esta escala también proporciona la combinación de riesgo de muerte o IM al año. Las variables empleadas por el método GRACE 2.0 para la estimación de riesgo son la edad, la presión arterial sistólica, la frecuencia cardíaca, la creatinina sérica, la clase Killip en la presentación, la parada cardíaca al ingreso, la elevación de biomarcadores cardíacos y la desviación del ST (29). Lo bueno que presenta esta escala es que si la clase Killip o la concentración de creatinina sérica no están disponibles, se puede calcular una escala modificada añadiendo insuficiencia renal y uso de diuréticos respectivamente, herramientas más fáciles de conseguir.

Por otro lado, se cuenta con la escala de riesgo Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) la cual usa 7 variables en un sistema de puntuación aditivo: edad ≥ 65 años, tres o más factores de riesgo de EAC, EAC conocida, uso de ácido acetilsalicílico (AAS) en los últimos 7 días, angina grave (dos o más episodios en 24 h), cambio del ST $\geq 0,5$ mm y un

marcador cardiaco positivo (28, 29). Por otro lado debe realizarse una evaluación del riesgo agudo valorando rápidamente a los pacientes con sospecha de SCASEST para identificar a los pacientes con isquemia miocárdica activa que tienen riesgo de arritmias potencialmente mortales y requieren estrecha monitorización y coronariografía inmediata.

Otro punto muy importante es la evaluación del riesgo de hemorragia ya que las complicaciones mayores de este tipo se asocian con un aumento de la mortalidad en los SCASEST. Para esto contamos con diferentes escalas dentro de las cuales la más utilizada es el CRUSADE (Can Rapid risk stratification of Unstable angina patients Suppress Adverse outcomes with Early implementation). Otra clasificación de riesgo de hemorragia es la Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage Strategy (ACUITY). Ambas predicen muy bien el riesgo de sangrado en pacientes que van a ser sometidos a coronariografía, aunque la clasificación CRUSADE tiene más capacidad de discriminación (26, 28).

MANEJO FARMACOLÓGICO

En primera instancia la administración de oxígeno no se asoció a ningún beneficio en el paciente y podría estar relacionada con efectos perjudiciales. Debe administrarse oxígeno cuando la saturación arterial es $< 90\%$ o si el paciente tiene insuficiencia respiratoria (30).

En segundo lugar se cuenta con los nitratos intravenosos, ya que son más eficaces que los nitratos sublinguales para el alivio de los síntomas y la regresión de la depresión del ST. Bajo una estrecha monitorización de la presión arterial, la dosis se aumentará gradualmente hasta que remitan los síntomas y, en pacientes hipertensos, hasta que la

presión arterial se normalice, excepto cuando aparezcan efectos secundarios (principalmente dolor de cabeza o hipotensión) (30, 31).

Los bloqueadores beta inhiben competitivamente los efectos miocárdicos de las catecolaminas circulantes y reducen el consumo miocárdico de oxígeno al disminuir la frecuencia cardíaca, la presión arterial y la contractilidad miocárdica (32).

La Inhibición plaquetaria con el ácido acetilsalicílico (AAS) se ha mostrado efectivo en la angina inestable; la incidencia de IM o muerte se redujo de manera concordante en cuatro ensayos clínicos realizados en la era previa a las ICP (33).

Otra forma de inhibición plaquetaria la representan los inhibidores del P2Y₁₂ como el clopidogrel, el prasugrel y ticagrelor, teniendo estos dos últimos un inicio de acción más rápida, constante y además con un final de acción más rápida, de manera que la función plaquetaria se recupera rápidamente (34, 35, 36, 37, 38).

Actualmente se está hablando del cangrelor que es un análogo intravenoso (i.v.) del trifosfato de adenosina que se une de modo reversible y con alta afinidad al receptor plaquetario P2Y₁₂, con una vida media plasmática corta (< 10 min). Produce una inhibición muy efectiva de la agregación plaquetaria inducida por adenosindifosfato inmediatamente después de la administración del bolo intravenoso (i.v.) y permite restaurar la función plaquetaria 1-2h después de interrumpir la infusión en pacientes con SCASEST.

Se cuenta además hoy en día con los Inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa los cuales bloquean la agregación plaquetaria al inhibir la unión del fibrinógeno

no a la forma activada del receptor de la GPIIb/IIIa en dos plaquetas adyacentes (34, 35, 36).

Cabe recordar el uso de un inhibidor de la bomba de protones en combinación con TAPD para pacientes con un riesgo aumentado de hemorragia gastrointestinal.

En cuanto a la terapia antitrombótica, la heparina no fraccionada (HNF) tiene un perfil farmacocinético con gran variabilidad interindividual y una ventana terapéutica estrecha; se recomienda la administración intravenosa de la misma ajustada al peso con un bolo inicial seguido de infusión continua (37).

La HNF sigue siendo un anticoagulante ampliamente usado en los SCASEST cuando hay un breve retraso hasta la coronariografía o durante hospitalizaciones cortas, a pesar de la evidencia de mayor riesgo hemorrágico si se compara con otras estrategias (37).

El fármaco más utilizado en los SCASEST es la enoxaparina, 1 mg/kg dos veces al día por vía subcutánea que se reduce a 1 mg/kg una vez al día si la Tasa de Filtración Glomerular Estimada (TFGe) es $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ (38).

Contamos en la actualidad con el fondaparinux, un inhibidor parenteral selectivo del factor Xa. En los SCASEST la dosis recomendada es de 2,5 mg/día. Se elimina por vía renal, por lo que el fondaparinux está contraindicado cuando la TFGe es $< 20 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ (37, 38).

La bivalirudina se une directamente a la trombina e inhibe la conversión inducida por la trombina de fibrinógeno a fibrina. Inactiva la trombina unida a

fibrina y la libre, se une a proteínas plasmáticas y así su efecto anticoagulante es más predecible que el de la HNF. Se elimina por vía renal y tiene una vida media de 25 min tras el cese de la infusión. La actividad anticoagulante de la bivalirudina se correlaciona bien con los valores de tiempo de tromboplastina parcial activada y TCa; el rivaroxaban ha sido aprobado para su uso en SCA a dosis de 2,5 con un nivel de evidencia IIb. En caso de ser necesaria la anticoagulación plena, se puede utilizar terapia triple con doble antiagregación (asa, clopidogrel) y los nuevos anticoagulantes o warfarina: no se debe hacer triple terapia con los nuevos antiagregantes (39, 40).

Continuando con el tratamiento farmacológico otro grupo de medicamento que no se debe olvidar son los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) cuya administración se recomienda en las primeras 36 horas de la hospitalización en los pacientes con SCA con fracción de eyección menor o mayor del 40 % y en ausencia de hipotensión (41, 42, 43, 44).

Los bloqueantes de receptor de angiotensina 2 (ARA 2) está indicado para pacientes que no toleren el IECA (44).

En cuanto a los antagonistas del receptor mineralocorticoide como la eplerenona se recomienda en los pacientes con SCA con ST con fracción de eyección menor al 40 % y al menos una de las siguientes condiciones: síntomas de falla cardíaca o diabetes mellitus (45, 46).

Se sugiere el uso de calcio-antagonistas de tipo no dihidropiridínicos para el control de los síntomas de isquemia continua o recurrente en pacientes con SCA con contraindicación para el uso de beta-blo-

queadores y que no tengan disfunción sistólica o dihidropiridínicos de acción prolongada con el mismo fin en pacientes con SCA, que estén recibiendo beta-bloqueadores y nitratos en dosis plenas (47, 48, 49).

Se recomienda el uso de estatinas para alcanzar un LDL < 100 mg/dl (idealmente en pacientes de riesgo alto menor de 70 mg/dl) o alcanzar al menos una disminución de un 30 % del LDL, en pacientes con antecedente de SCA siempre y cuando no tengan contraindicaciones o efectos adversos documentados (50, 51).

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Giugliano RP, Cannon CP y Braunwald E. Tratado de Cardiología, Texto de Medicina Cardiovascular, Síndromes Coronarios Agudos sin Elevación del ST, 10 ed. Volumen 1, Elsevier. 2015; 53:1155-81.
2. Allan A. World Health Organization. Global status report on non communicable diseases 2011. [Fecha de consulta: 25 de abril de 2016]. Disponible en: http://www.who.int/nmh/publications/ncd_report2010/es/
3. Mack M, Gopal A, Ambarish Gopal. Epidemiology, Traditional and Novel Risk Factors in Coronary Artery Disease, *Cardiol Clin* 32; 2014. p. 323-32.
4. Stamler J, Stamler R, Neaton JD. Low risk factor profile and long-term cardiovascular and noncardiovascular mortality and life expectancy: findings for 5 large cohorts of young adult and middle-aged men and women. *JAMA*. 2012; 199:282.
5. Roberts R, Steward AF. Genes and coronary artery disease: where are we? *J Am Coll Cardiol*. 2012; 18:1715-21.
6. Canty JM y Duncker DJ. Tratado de Cardiología, Texto de Medicina Cardiovascular, Flujo Sanguíneo Coronario e Isquemia Miocárdica, 10 ed. Volumen 1, Elsevier. 2016; 49:1029-55.
7. Beyer AM, Gutterman DD. Regulation of the human coronary microcirculation, *J Mol Cell Cardiol*. 2012; 52:814.
8. Zhang C, Rogers PA, Merkus D, et al. Regulation of coronary microvascular resistance in health and disease. In Tuma RF, Duran WN, Ley K, editors: *Microcirculation*, Boston, Elsevier, 2008. p. 521.
9. Deussen A, Ohanyan V, Jannasch A. Mechanisms of metabolic coronary flow regulation. *J Mol Cell Cardiol*. 2012; 52:794.
10. Liu Y, Gutterman DD. Vascular Control In Humans: Focus On The Coronary Microcirculation, *Basic Res Cardiol*. 2009; 104:211.
11. Libby P, Tabas I, Fredman G, Fisher EA. Inflammation and its Resolution as Determinants of Acute Coronary Syndromes, *Circ Res*. 2014; 114:1867-79.
12. Libby P. Tratado de Cardiología, Texto de Medicina Cardiovascular, Biología Vascular de la Aterosclerosis, 10 ed. Volumen 1, Elsevier. 2016; 41:873-86. DOI: 10.10.1161/CIRCRESAHA.124.302699
13. Gimbrone MA, García-Cardena G. Vascular endothelium, hemodynamics, and the pathobiology of atherosclerosis, *Cardiovasc Pathol*. 2013; 22:9. DOI: 10.1016/J.carpath.2012.00006
14. Fog Bentzon J, Otsuka F, Virmani R, Falk E. Mechanisms of plaque formation and rupture. *Circ Res*. 2014; 114:1852-66.
15. Ley K, Miller YI, Hedrick CC. Monocyte and macrophage dynamics during atherogene-

- sis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2011; 31:1506-16.
16. Libby P. Mechanisms of acute coronary syndromes and their implications for therapy. *N Engl J Med.* 2013; 368:2004-13. DOI: 101056/NEJMra1216013
 17. Sarwar N, Butterworth AS, Freitag DF. IL6R Genetics Consortium Emerging Risk Factors Collaboration, Interleukin-6 receptor pathway in coronary heart disease: a collaborative metaanalysis of 82 studies. *Lancet.* 2012; 379:1205.
 18. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Simoons ML, Chaitman BR, White HD, et al. Third universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J.* 2012; 33:2551-67.
 19. Anderson JL, Adams CD, Antman EM, Bridges CR, Califf RM, Casey DE Jr, et al. 2011 ACCF/AHA Focused Update Incorporated Into the ACC/AHA 2007 Guidelines for the Management of Patients with Unstable Angina/Non-STElevation Myocardial Infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation.* 2011; 123(18):e426-579.
 20. Braunwald E, Morrow DA. Unstable angina: is it time for a requiem? *Circulation.* 2013; 127:2452-7. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.001258
 21. Anderson JL, Adams CD, Antman EM, Bridges CR, Califf RM, Casey DE Jr, et al. 2011 ACCF/AHA Focused Update Incorporated Into the ACC/AHA 2007 Guidelines for the Management of Patients with Unstable Angina/Non-STElevation Myocardial Infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation.* 2011 may 10; 123(18):e426-579.
 22. Morrow DA, Cannon CP, Rifai N, Frey MJ, Vicari R, Lakkis N, et al. Ability of minor elevations of troponins I and T to predict benefit from an early invasive strategy in patients with unstable angina and non-ST elevation myocardial infarction: results from a randomized trial. *JAMA.* 2001; 286:2405-12.
 23. Reichlin T, Twerenbold R, Reiter M, Steuer S, Bassetti S, Balmelli C, et al. Introduction of high-sensitivity troponin assays: impact on myocardial infarction incidence and prognosis. *Am J Med.* 2012; 125:1205-13, e 1201.
 24. Ioannidis JP, Salem D, Chew PW, Lau J. Accuracy of imaging technologies in the diagnosis of acute cardiac ischemia in the emergency department: a meta-analysis. *Ann Emerg Med.* 2001; 37(5):471-7.
 25. Kontos MC, Kurdziel K, McQueen R, Arrowood JA, Jesse RL, Ornato JP, et al. Comparison of 2-dimensional echocardiography and myocardial perfusion imaging for diagnosing myocardial infarction in emergency department patients. *Am. Heart J.* 2002; 143(4):659-67.
 26. De Araujo 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.
 27. Kozieradzka A, Kamiński KA, Maciorkowska D, Olszewska M, Dobrzycki S, Nowak K, et al. GRACE, TIMI, Zwolle and CADILLAC risk scores - Do they predict 5-year outcomes after ST-elevation myocardial infarction treated invasively? *International Journal of Cardiology.* 2011; 148:70-5.
 28. Abu-Assi E, Raposeiras-Roubin S, Lear P, Cabanas-Grandio P, Gironde M, Rodriguez-Cordero M, et al. Comparing the predicti-

- ve validity of three contemporary bleeding risk scores in acute coronary syndrome. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2012; 1:222-31.
29. Akkerhuis KM, Klootwijk PA, Lindeboom W, Umans VA, Meij S, Kint PP, Simoons ML. Recurrent ischaemia during continuous multilead ST-segment monitoring identifies patients with acute coronary syndromes at high risk of adverse cardiac events; meta-analysis of three studies involving 995 patients. *Eur Heart J*. 2001; 22:1997-2006.
 30. Schwartz BG, Kloner RA. Drug interactions with phosphodiesterase-5 inhibitors used for the treatment of erectile dysfunction or pulmonary hypertension. *Circulation*. 2010;122:88-95.
 31. Jugdutt BI, Warnica JW. Intravenous nitroglycerin therapy to limit myocardial infarct size, expansion, and complications. Effect of timing, dosage, and infarct location. *Circulation*. 1988 oct;78(4):906-19.
 32. Chatterjee S, Chaudhuri D, Vedanthan R, Fuster V, Ibanez B, Bangalore S, Mukherjee D. Early intravenous beta-blockers in patients with acute coronary syndrome—a meta-analysis of randomized trials. *Int J Cardiol*. 2013; 168:915-21. DOI: 10.1016/j.ijcard.2012.10050
 33. Berger JS, Stebbins A, Granger CB, Ohman EM, Armstrong PW, Van de Werf F, et al. Initial aspirin dose and outcome among ST-elevation myocardial infarction patients treated with fibrinolytic therapy. *Circulation*. 2008; 117(2):192-9. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.729.538
 34. Bauer T, Bouman HJ, van Werkum JW, Ford NF, ten Berg JM, Taubert D. Impact of CYP2C19 variant genotypes on clinical efficacy of antiplatelet treatment with clopidogrel: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2011; 343:d4588.
 35. Gurbel PA, Bliden KP, Butler K, Tantry US, Gesheff T, Wei C, et al. Randomized double-blind assessment of the ONSET and OFFSET of the antiplatelet effects of ticagrelor versus clopidogrel in patients with stable coronary artery disease: the ONSET/OFFSET study. *Circulation*, 2009.
 36. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, Cannon CP, Emanuelsson H, Held C, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2009; 361(11):1045-57.
 37. Harrington RA, Becker RC, Cannon CP, Gutterman D, Lincoff AM, Popma JJ, et al. Antithrombotic therapy for non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest*; 2008. p. 133.
 38. Fox KA, Bassand JP, Mehta SR, Wallentin L, Theroux P, Piegas LS, et al. Influence of renal function on the efficacy and safety of fondaparinux relative to enoxaparin in non ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Ann Intern Med*. 2007; 147(5):304-10.
 39. Stone GW, McLaurin BT, Cox DA, Bertrand ME, Lincoff AM, Moses JW, et al. Bivalirudin for patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2006; 355(21):2203-16.
 40. Stone GW, Ware JH, Bertrand ME, Lincoff AM, Moses JW, Ohman EM, et al. Antithrombotic strategies in patients with acute coronary syndromes undergoing early invasive management: one-year results from the ACUITY trial. *JAMA*. 2007; 298(21):2497-506.
 41. Pfeffer MA, Braunwald E, Moye LA, Basta L, Brown EJ, Jr., Cuddy TE, et al. Effect of capto-

- pril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Results of the survival and ventricular enlargement trial. The SAVE Investigators. *N Engl J Med.* 1992; 327(10):669-77.
42. GISSI-3: effects of lisinopril and transdermal glyceryl trinitrate singly and together on 6-week mortality and ventricular function after acute myocardial infarction. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'infarto Miocardico. *Lancet.* 1994; 343(8906):1115-22.
 43. Effect of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. The Acute Infarction Ramipril Efficacy (AIRE) Study Investigators. *Lancet.* 1993; 342(8875):821-8.
 44. Swedberg K, Held P, Kjeksus J, Rasmussen K, Ryden L, Wedel H. Effects of the early administration of enalapril on mortality in patients with acute myocardial infarction. Results of the Cooperative New Scandinavian Enalapril Survival Study II (CONSENSUS II). *N Engl J Med.* 1992; 327(10):678-84.
 45. Pitt B, Remme W, Zannad F, Neaton J, Martinez F, Roniker B, et al. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2003 apr 3; 348(14):1309-21.
 46. Zannad F, McMurray JJ, Krum H, van Veldhuisen DJ, Swedberg K, Shi H, et al. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *N Engl J Med.* 2011; 364:11e21.
 47. Moss AJ, Oakes D, Rubison M, McDermott M, Carleen E, Eberly S, et al. Effects of diltiazem on long-term outcome after acute myocardial infarction in patients with and without a history of systemic hypertension. The Multi-center Diltiazem Postinfarction Trial Research Group. *Am J Cardiol.* 1991; 68(5):429-33.
 48. Held PH, Yusuf S, Furberg CD. Calcium channel blockers in acute myocardial infarction and unstable angina: an overview. *BMJ.* 1989; 299(6709):1187-92.
 49. Lubsen J, Tijssen JG. Efficacy of nifedipine and metoprolol in the early treatment of unstable angina in the coronary care unit: findings from the Holland Interuniversity Nifedipine/metoprolol Trial (HINT). *Am J Cardiol.* 1987; 60(2):18A-25A.
 50. Wood D, De Backer G, Faergemann O, Graham I, Mancia G. On behalf of the Task Force Prevention of coronary heart disease in clinical practice. Recommendation of the Second Joint task Force of European and Societies on coronary prevention. *Eur Heart J.* 1998; 19:1434-503.
 51. Smith SC, Jr, Benjamin EJ, Bonow RO, Braun LT, Creager MA, Franklin BA, et al. AHA/ACC Secondary Prevention and Risk Reduction Therapy for Patients with Coronary and other Atherosclerotic Vascular Disease: 2011 update: a guideline from the American Heart Association and American College of Cardiology Foundation. *Circulation.* 2011; 124(22):2458-73.