

Guías de Práctica Clínica

Guía ESC 2020 sobre el diagnóstico y tratamiento del síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST[☆]



Grupo de Trabajo de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) para el diagnóstico y tratamiento del síndrome coronario agudo (SCA) en pacientes sin elevación persistente del segmento ST

Autores/miembros del Grupo de Trabajo: Jean-Philippe Collet* (coordinador) (Francia), Holger Thiele* (coordinador) (Alemania), Emanuele Barbato (Italia), Olivier Barthélémy (Francia), Johann Bauersachs (Alemania), Deepak L. Bhatt (Estados Unidos), Paul Dendale (Bélgica), Maria Dorobantu (Rumanía), Thor Edvardsen (Noruega), Thierry Folliguet (Francia), Chris P. Gale (Reino Unido), Martine Gilard (Francia), Alexander Jobs (Alemania), Peter Jüni (Canadá), Ekaterini Lambrinou (Chipre), Basil S. Lewis (Israel), Julinda Mehilli (Alemania), Emanuele Meliga (Italia), Béla Merkely (Hungría), Christian Mueller (Suiza), Marco Roffi (Suiza), Frans H. Rutten (Países Bajos) and Dirk Sibbing (Alemania) y George C.M. Siontis (Suiza)

Revisores del documento: Adnan Kastrati (coordinador de revisión de la GPC) (Alemania), Mamas A. Mamas (coordinador de revisión de la GPC) (Reino Unido), Victor Aboyans (Francia), Dominick J. Angiolillo (Estados Unidos), Héctor Bueno (España), Raffaele Bugiardini (Italia), Robert A. Byrne (Irlanda), Silvia Castelletti (Italia), Alaide Chieffo (Italia), Veronique Cornelissen (Bélgica), Filippo Crea (Italia), Victoria Delgado (Países Bajos), Heinz Drexel (Austria), Marek Gierlotka (Polonia), Sigrun Halvorsen (Noruega), Kristina Hermann Haugaa (Noruega), Ewa A. Jankowska (Polonia), Hugo A. Katus (Alemania), Tim Kinnaird (Reino Unido), Jolanda Kluin (Países Bajos), Vijay Kunadian (Reino Unido), Ulf Landmesser (Alemania), Christophe Leclercq (Francia), Maddalena Lettino (Italia), Leena Meinila (Finlandia), Darren Mylotte (Irlanda), Gjin Ndrepepa (Alemania), Elmir Omerovic (Suecia), Roberto F.E. Pedretti (Italia), Steffen E. Petersen (Reino Unido), Anna Sonia Petronio (Italia), Gianluca Pontone (Italia), Bogdan A. Popescu (Rumanía), Tatjana Potpara (Serbia), Kausik K. Ray (Reino Unido), Flavio Luciano Ribichini (Italia), Dimitrios J. Richter (Grecia), Evgeny Shlyakhto (Federación Rusa), Iain A. Simpson (Reino Unido), Miguel Sousa-Uva (Portugal), Robert F. Storey (Reino Unido), Rhian M. Touyz (Reino Unido), Marco Valgimigli (Suiza), Pascal Vranckx (Bélgica) y Robert W. Yeh (Estados Unidos).

VÉASE CONTENIDO RELACIONADO:

<https://doi.org/10.1016/j.recesp.2020.12.001>

* Autores para correspondencia: Sorbonne Université, ACTION Study Group, INSERM UMRS 1166, Institut de Cardiologie, Hôpital Pitié-Salpêtrière (Assistance Publique-Hôpitaux de Paris) (AP-HP), 83 boulevard de l'Hôpital, 75013 Paris, Francia.

Correo electrónico: jean-philippe.collet@aphp.fr (J.-P. Collet).

Department of Internal Medicine/Cardiology, Heart Center Leipzig at University of Leipzig, Strümpellstr. 39, 04289 Leipzig, Alemania.

Correo electrónico: holger.thiele@medizin.uni-leipzig.de (H. Thiele).

[☆] Las filiaciones de los autores y miembros del Grupo de Trabajo se recogen en el anexo.

Entidades de la ESC que han participado en la elaboración de este documento:

Asociaciones: Association for Acute CardioVascular Care (ACVC), Association of Cardiovascular Nursing & Allied Professions (ACNAP), European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI), European Association of Preventive Cardiology (EAPC), European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI), European Heart Rhythm Association (EHRA) y Heart Failure Association (HFA).

Consejos: Council for Cardiology Practice.

Grupos de Trabajo: Farmacoterapia Cardiovascular, Cirugía Cardiovascular, Fisiopatología y Microcirculación Coronaria, y Trombosis.

El contenido de esta GPC de la ESC se publica exclusivamente para uso personal y educativo. No se autoriza su uso comercial. No se autoriza la traducción o reproducción de ningún fragmento de esta guía sin la autorización escrita de la ESC. La autorización se solicitará por escrito a Oxford University Press, editorial de *European Heart Journal* y representante autorizado de la ESC para estas cuestiones (journals.permissions@oup.com).

Descargo de responsabilidad. Esta guía recoge la opinión de la ESC y se ha elaborado tras el estudio minucioso de los datos y la evidencia disponibles hasta la fecha. La ESC no es responsable en caso de que exista alguna contradicción, discrepancia o ambigüedad entre la GPC de la ESC y cualquier otra recomendación oficial o GPC publicada por autoridades relevantes de la sanidad pública, particularmente en lo que se refiere al buen uso de la atención sanitaria y las estrategias terapéuticas. Se espera que los profesionales de la salud tengan en consideración esta GPC a la hora de tomar decisiones clínicas, así como al implementar estrategias médicas preventivas, diagnósticas o terapéuticas. No obstante, esta guía no anula la responsabilidad individual de cada profesional al tomar las decisiones oportunas relativas a cada paciente, de acuerdo con dicho paciente y, cuando fuera necesario, con su tutor o representante legal. Además, las GPC de la ESC no eximen al profesional médico de su obligación ética y profesional de consultar y considerar atentamente las recomendaciones y GPC actualizadas emitidas por autoridades sanitarias competentes. Es también responsabilidad del profesional verificar la normativa y la legislación sobre fármacos y dispositivos médicos a la hora de prescribirlos.

© The European Society of Cardiology 2020. Reservados todos los derechos. Para la solicitud de autorizaciones, contacte con: journals.permissions@oup.com.

Las declaraciones de conflicto de intereses de los expertos que han participado en el desarrollo de esta guía están disponibles en la página web de la ESC: www.escardio.org/guidelines.

El material adicional, con información de referencia y discusiones detalladas que sustentan esta guía, está disponible en la página web de *European Heart Journal*.

Palabras clave:

Guía de práctica clínica • Ácido acetilsalicílico • Angina inestable • Angioplastia • Antiagregantes plaquetarios • Anticoagulación • Apixabán • Aterotrombosis • Bivalirudina • Bloqueadores beta • Cangrelor • Cirugía de revascularización coronaria • Clopidogrel • Cuidados cardíacos agudos • Dabigatrán • Diabetes • Edoxabán • Enoxaparina • Estrategia invasiva precoz • Fondaparinux • Heparina • Infarto de miocardio • Infarto de miocardio sin elevación del segmento ST • Inhibición plaquetaria • Inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa • Isquemia miocárdica • MINOCA • Monitorización del ritmo • Nitratos • Prasugrel • Recomendaciones • Revascularización • Rivaroxabán • Sangrado • Síndrome coronario agudo • Sociedad Europea de Cardiología • Stent • Ticagrelor • Tratamiento antiagregante plaquetario triple • Tratamiento antitrombótico doble • Troponina de alta sensibilidad • Unidad de dolor torácico

<https://doi.org/10.1016/j.syapm.2021.126188>

0300-8932/© 2021 Publicado por Elsevier España, S.L.U. en nombre de Sociedad Española de Cardiología.

TABLA DE CONTENIDOS

1.	PREÁMBULO	e5
2.	INTRODUCCIÓN	e6
2.1.	Definiciones.	e6
2.1.1.	Definición universal del infarto de miocardio	e7
2.1.1.1.	Infarto de miocardio de tipo 1	e7
2.1.1.2.	Infarto de miocardio de tipo 2	e7
2.1.1.3.	Infarto de miocardio de tipos 3-5	e7
2.1.2.	Angina inestable en la era de la determinación de troponinas cardíacas de alta sensibilidad.	e7
2.2.	Epidemiología	e7
2.3.	¿Qué hay nuevo en la edición de 2020?	e8
2.4.	Número y desglose de las clases de recomendación	e9
3.	DIAGNÓSTICO	e9
3.1.	Presentación clínica	e9
3.2.	Exploración	e9
3.3.	Instrumentos diagnósticos	e9
3.3.1.	Electrocardiograma	e9
3.3.2.	Biomarcadores: troponina cardíaca de alta sensibilidad	e10
3.3.2.1.	Laboratorio central frente a punto de atención médica	e11
3.3.2.2.	Otros biomarcadores	e11
3.3.3.	Algoritmos rápidos de confirmación o exclusión	e12
3.3.4.	Observación	e14
3.3.4.1.	Advertencias sobre el uso de algoritmos rápidos	e14
3.3.4.2.	Factores de confusión de la concentración de troponinas cardíacas	e14
3.3.4.3.	Guía práctica para la implementación del algoritmo 0 h/1 h de la Sociedad Europea de Cardiología	e15
3.3.4.4.	Evitar confusiones: la hora de la toma de decisiones = la hora de la extracción de la muestra de sangre + el tiempo de procesamiento de la muestra.	e15
3.3.5.	Imagen no invasiva	e16
3.3.5.1.	Evaluación funcional.	e16
3.3.5.2.	Evaluación anatómica.	e16
3.4.	Diagnóstico diferencial	e17
4.	EVALUACIÓN DEL RIESGO Y RESULTADOS	e18
4.1.	Indicadores electrocardiográficos	e18
4.2.	Biomarcadores.	e18
4.3.	Escalas clínicas para la evaluación del riesgo	e18
4.4.	Evaluación del riesgo hemorrágico	e19
4.5.	Integración de los riesgos isquémico y hemorrágico.	e20
5.	TRATAMIENTOS FARMACOLÓGICOS	e20
5.1.	Tratamiento antitrombótico	e20
5.1.1.	Antiagregantes plaquetarios y pretratamiento.	e20
5.1.1.1.	Antiagregantes plaquetarios y tratamiento antiagregante plaquetario doble	e20
5.1.1.2.	Pretratamiento	e23
5.1.2.	Tratamiento anticoagulante antes, durante y después de la intervención	e24
5.1.3.	Tratamiento antiagregante plaquetario antes, durante y después de la intervención	e25
5.1.4.	Tratamiento después de la intervención y de mantenimiento	e25
5.2.	Tratamiento farmacológico de la isquemia	e28
5.2.1.	Tratamiento farmacológico de apoyo	e28
5.2.2.	Nitratos y bloqueadores beta	e28
5.3.	Tratamiento antiagregante plaquetario oral de pacientes que requieren anticoagulación oral a largo plazo.	e28
5.3.1.	Pacientes con fibrilación auricular sin válvula protésica mecánica o con estenosis mitral moderada-grave que van a someterse a intervención coronaria percutánea o se controlan mediante tratamiento farmacológico.	e28
5.3.2.	Pacientes que requieren antagonistas de la vitamina K o que van a someterse a cirugía de revascularización coronaria. .	e30
5.4.	Abordaje de las complicaciones hemorrágicas agudas	e31
5.4.1.	Medidas generales de apoyo.	e31
5.4.2.	Complicaciones hemorrágicas durante el tratamiento antiagregante plaquetario	e31
5.4.3.	Complicaciones de sangrado durante el tratamiento con antagonistas de la vitamina K	e31
5.4.4.	Complicaciones hemorrágicas durante el tratamiento con anticoagulantes orales no dependientes de la vitamina K . . .	e31
5.4.5.	Complicaciones hemorrágicas no relacionadas con la zona de acceso percutáneo.	e31
5.4.6.	Complicaciones hemorrágicas relacionadas con intervención coronaria percutánea	e31
5.4.7.	Complicaciones hemorrágicas relacionadas con la cirugía de revascularización coronaria	e31
5.4.8.	Transfusión	e32
5.4.9.	Recomendaciones sobre el tratamiento del sangrado y transfusiones sanguíneas para pacientes anticoagulados con síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST	e32
6.	TRATAMIENTOS INVASIVOS.	e32
6.1.	Coronariografía y revascularización invasivas	e32
6.1.1.	Estrategia invasiva sistemática frente a una estrategia invasiva selectiva	e32
6.1.2.	Planificación de la estrategia invasiva	e32
6.1.2.1.	Estrategia invasiva inmediata (< 2 h)	e32
6.1.2.2.	Estrategia invasiva temprana (< 24 h)	e32
6.1.2.3.	Estrategia invasiva selectiva.	e34
6.1.3.	Patrón de la enfermedad coronaria en el síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST.	e34

6.1.4.	¿Cómo identificar la lesión culpable?	e34
6.1.5.	Dissección arterial coronaria espontánea.	e34
6.1.6.	Reserva fraccional de flujo, índice diastólico instantáneo sin ondas y otros índices en reposo.	e35
6.1.6.1.	Reserva fraccional de flujo	e35
6.1.6.2.	Índice diastólico instantáneo sin ondas y otros índices en reposo.	e35
6.1.7.	Imagen intracoronaria.	e36
6.2.	Tratamiento conservador	e36
6.2.1.	Pacientes que no son candidatos a coronariografía invasiva.	e36
6.2.2.	Pacientes con enfermedad coronaria no tratable mediante revascularización	e36
6.3.	Aspectos técnicos	e36
6.3.1.	Aspectos técnicos y retos	e36
6.3.2.	Acceso vascular	e36
6.3.3.	Estrategias de revascularización	e37
6.4.	Cirugía de revascularización coronaria	e37
6.5.	Intervención coronaria percutánea frente a cirugía de revascularización coronaria	e37
6.6.	Situaciones específicas	e38
6.6.1.	Tratamiento de los pacientes con isquemia miocárdica	e38
6.6.2.	Tratamiento de los pacientes en parada cardíaca	e38
6.7.	Recomendaciones sobre la revascularización coronaria	e38
7.	INFARTO DE MIOCARDIO EN PACIENTES SIN ENFERMEDAD CORONARIA OBSTRUCTIVA Y DIAGNÓSTICOS ALTERNATIVOS.	e38
8.	POBLACIONES ESPECIALES.	e41
8.1.	Insuficiencia cardíaca y <i>shock</i> cardiogénico.	e41
8.2.	Diabetes mellitus	e42
8.3.	Enfermedad renal crónica.	e42
8.4.	Anemia	e43
8.5.	Trombocitopenia.	e43
8.5.1.	Trombocitopenia relacionada con inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa	e43
8.5.2.	Trombocitopenia inducida por heparina.	e43
8.6.	El paciente anciano.	e43
8.7.	Fragilidad	e44
8.8.	Disparidades entre sexos	e44
9.	TRATAMIENTO A LARGO PLAZO DEL SÍNDROME CORONARIO AGUDO SIN ELEVACIÓN DEL SEGMENTO ST	e44
9.1.	Modificación del estilo de vida.	e44
9.1.1.	Tabaco	e44
9.1.2.	Dieta y alcohol.	e44
9.1.3.	Control del peso.	e44
9.1.4.	Actividad física.	e44
9.1.5.	Rehabilitación cardíaca	e44
9.1.6.	Factores psicosociales	e44
9.1.7.	Factores ambientales.	e44
9.1.8.	Actividad sexual.	e44
9.1.9.	Adherencia y sostenibilidad	e44
9.1.10.	Vacunación antigripal	e44
9.2.	Tratamiento farmacológico.	e44
9.2.1.	Fármacos antiisquémicos	e44
9.2.1.1.	Bloqueadores beta	e44
9.2.2.	Fármacos antitrombóticos.	e44
9.2.3.	Inhibidores de la bomba de protones.	e44
9.2.4.	Estatinas y otros hipolipemiantes.	e44
9.2.5.	Tratamiento hipoglucemiante para pacientes con diabetes.	e45
9.2.6.	Bloqueadores del sistema renina-angiotensina-aldosterona	e45
9.2.7.	Tratamiento con antagonistas del receptor de mineralocorticoides	e45
9.2.8.	Tratamiento antihipertensivo	e45
9.2.9.	Terapia de sustitución hormonal	e45
10.	INDICADORES DE CALIDAD	e46
11.	ESTRATEGIA DE TRATAMIENTO.	e49
12.	MENSAJES CLAVE.	e49
13.	LAGUNAS EN LA EVIDENCIA SOBRE EL DIAGNÓSTICO Y EL TRATAMIENTO DEL SÍNDROME CORONARIO AGUDO SIN ELEVACIÓN DEL SEGMENTO ST E INVESTIGACIÓN EN EL FUTURO.	e51
14.	MENSAJES CLAVE DE LA GUÍA SOBRE QUÉ HACER Y QUÉ NO.	e53
15.	MATERIAL ADICIONAL.	e56
16.	ANEXO	e56
17.	BIBLIOGRAFÍA.	e57

Recomendaciones

Recomendaciones sobre diagnóstico, estratificación del riesgo, técnicas de imagen y monitorización del ritmo para pacientes con sospecha de síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST	e17
Recomendaciones sobre la determinación de biomarcadores para la estimación del pronóstico	e20
Recomendaciones sobre el tratamiento antitrombótico de los pacientes con síndrome coronario agudo sin elevación ST y sin fibrilación auricular que se someten a una intervención coronaria percutánea	e24
Recomendaciones sobre el tratamiento tras el procedimiento y a largo plazo para pacientes con síndrome coronario agudo sin elevación ST ..	e27
Recomendaciones sobre el uso de fármacos antiisquémicos en la fase aguda de los síndromes coronarios agudos sin elevación del ST	e28
Recomendaciones sobre el tratamiento combinado antiagregante plaquetario y anticoagulante para pacientes con síndrome coronario agudo que requieren anticoagulación oral	e30
Recomendaciones sobre el tratamiento de hemorragias y transfusiones sanguíneas para pacientes con síndrome coronario agudo sin elevación del ST anticoagulados	e32
Recomendaciones sobre revascularización coronaria	e38
Recomendaciones sobre el infarto de miocardio sin enfermedad coronaria obstructiva	e41
Recomendaciones para pacientes con SCASEST e insuficiencia cardíaca o <i>shock</i> cardiogénico	e41
Recomendaciones sobre la diabetes mellitus para pacientes con síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST	e42
Recomendaciones para pacientes con enfermedad renal crónica y síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST	e43
Recomendaciones para pacientes de edad avanzada con síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST	e43
Recomendaciones sobre las intervenciones en el estilo de vida después de un síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST	e45
Recomendaciones sobre el tratamiento farmacológico a largo plazo tras los síndromes coronarios agudos (a excepción del tratamiento antitrombótico)	e46

Lista de tablas

Tabla 1 Clases de recomendación	e6
Tabla 2 Niveles de evidencia	e6
Tabla 3 Implicaciones clínicas de la determinación de troponinas cardíacas de alta sensibilidad	e12
Tabla 4 Entidades distintas del infarto agudo de miocardio de tipo 1 asociadas con daño cardiomiocitario (= elevación de troponinas cardíacas) ..	e12
Tabla 5 Puntos de corte específicos en ng/l para distintas pruebas y los algoritmos de 0 h/1 h y 0 h/2 h	e14
Tabla 6 Diagnóstico diferencial de los síndromes coronarios agudos en el contexto del dolor torácico agudo	e16
Tabla 7 Criterios mayores y menores de riesgo hemorrágico alto según la clasificación de la <i>Academic Research Consortium</i> en el momento de una intervención coronaria percutánea (el riesgo hemorrágico es alto si se cumplen al menos 1 criterio mayor o 2 criterios menores)	e19
Tabla 8 Régimen de tratamiento antiagregante plaquetario y anticoagulante para pacientes con síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST	e22
Tabla 9 Inhibidores del P2Y ₁₂ para pacientes con síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST	e22
Tabla 10 Opciones de tratamiento antitrombótico o antiagregante plaquetario doble a largo plazo	e26
Tabla 11 Criterios de riesgo del tratamiento con un segundo fármaco antitrombótico	e26
Tabla 12 Estrategias para reducir el riesgo hemorrágico relacionado con las intervenciones coronarias percutáneas	e29
Tabla 13 Ensayos clínicos aleatorizados que incluyeron a pacientes con síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST que requerían tratamiento anticoagulante y antiagregante plaquetario	e29
Tabla 14 Criterios diagnósticos del infarto de miocardio sin enfermedad coronaria obstructiva (MINOCA)	e39
Tabla 15 Indicadores de calidad en la atención médica de los síndromes coronarios agudos sin elevación del segmento ST	e47

Lista de figuras

Figura 1 Algoritmo diagnóstico y triaje en los síndromes coronarios agudos	e10
Figura 2 Valor de la troponina cardíaca de alta sensibilidad	e11
Figura 3 Algoritmo de 0 h/1 h para descartar o confirmar el diagnóstico mediante la determinación de hs-cTn para pacientes con sospecha de SCASEST atendidos en el servicio de urgencias	e13
Figura 4 Algoritmo de 0 h/1 h de la ESC: momento en que se obtienen las muestras de sangre y se toman decisiones clínicas	e15
Figura 5 Factores que determinan el tratamiento antitrombótico en la enfermedad coronaria	e21
Figura 6 Tratamientos antitrombóticos para pacientes con síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST: objetivos del tratamiento farmacológico	e21
Figura 7 Algoritmo de tratamiento antitrombótico para pacientes con síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST y sin fibrilación auricular que se someten a intervención coronaria percutánea	e23
Figura 8 Algoritmo de tratamiento antitrombótico para pacientes con síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST y fibrilación auricular sometidos a una intervención coronaria percutánea o que reciben tratamiento farmacológico	e30
Figura 9 Selección y planificación de la estrategia de tratamiento en los síndromes coronarios agudos sin elevación del segmento ST según la estratificación inicial del riesgo	e33
Figura 10 Intervalos de tiempo hasta la angiografía coronaria en los grupos asignados a estrategia invasiva temprana/inmediata incluidos en estudios clínicos	e33
Figura 11 Diagnóstico y tratamiento de los pacientes con síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST relacionado con disección arterial coronaria espontánea	e35
Figura 12 Algoritmo diagnóstico para la enfermedad coronaria no obstructiva basado en el «esquema de semáforo»	e40
Figura 13 Ilustración central. Estrategia de diagnóstico y tratamiento para pacientes con SCASEST	e50

Abreviaturas

ACO: anticoagulación oral
 ACVC: Association for Acute Cardiovascular Care
 AHA: American Heart Association
 ARC-HBR: Academic Research Consortium for High Bleeding Risk
 ATC: angiotomografía computarizada
 AVK: antagonistas de la vitamina K
 BARC: Bleeding Academic Research Consortium
 BCIA: balón de contrapulsación intraaórtico
 BNP: péptido natriurético cerebral
 BRD: bloqueo de rama derecha
 BRI: bloqueo de rama izquierda
 CABG: cirugía de revascularización coronaria
 CHA2DS2-VASc: insuficiencia cardíaca congestiva, hipertensión, edad ≥ 75 (doble), diabetes, ictus (doble)-enfermedad vascular, edad 65-74, sexo (mujer)
 CK: creatinina
 CK-MB: creatinina miocárdica
 cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad
 CYP: citocromo P450
 EACTS: European Association for Cardio-Thoracic Surgery
 EAP: enfermedad arterial periférica
 EC: enfermedad coronaria
 ECA: ensayo clínico aleatorizado
 ECG: electrocardiograma
 ECV: enfermedad cardiovascular
 ERC: enfermedad renal crónica
 ESC: Sociedad Europea de Cardiología
 FA: fibrilación auricular
 FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo
 GDF-15: factor de diferenciación de crecimiento 15
 GP: glucoproteína
 GPC: guía de práctica clínica
 GRACE: Global Registry of Acute Coronary Events
 HAS-BLED: hipertensión, función renal/hepática anormal, ictus, antecedente o predisposición al sangrado, INR lábil, ancianos, drogas/alcohol
 HBPM: heparina de bajo peso molecular
 HNF: heparina no fraccionada
 HR: hazard ratio
 Hs-cTn: troponina cardíaca de alta sensibilidad
 i.v.: intravenoso
 IAM: infarto agudo de miocardio
 IAMCEST: infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST
 IAMSEST: infarto agudo de miocardio sin elevación del segmento ST
 IC: insuficiencia cardíaca
 ICP: intervención coronaria percutánea
 IECA: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina
 iFR: índice diastólico instantáneo sin ondas
 IM: insuficiencia mitral
 INR: razón internacional normalizada
 IVUS: ultrasonido intravascular
 MACE: eventos cardíacos adversos mayores

MINOCA: infarto de miocardio sin enfermedad coronaria obstructiva
 NACO: nuevos anticoagulantes orales no dependientes de la vitamina K
 NT-proBNP: fracción N-terminal del péptido natriurético cerebral
 OCT: tomografía de coherencia óptica
 OR: odds ratio
 PCSK9: proproteína convertasa subtilisina/kexina 9
 P_D/P_A: cociente de presión distal y presión proximal
 RFC: reserva de flujo coronario
 RFF: reserva fraccional de flujo
 RFF-TC: reserva fraccional de flujo por tomografía computarizada
 RMC: resonancia magnética cardíaca
 RR: riesgo relativo
 SCA: síndrome coronario agudo
 SCASEST: síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST
 SCC: síndrome coronario crónico
 SFA: stent farmacológico
 SPECT: tomografía computarizada por emisión monofotónica
 STS: Society of Thoracic Surgeons
 TAD: tratamiento antitrombótico doble
 TAPD: tratamiento antiagregante plaquetario doble
 TAT: tratamiento antitrombótico triple
 TC: tomografía computarizada
 TFG: tasa de filtrado glomerular estimada
 VI: ventrículo izquierdo
 VPN: valor predictivo negativo

1. PREÁMBULO

Las guías de práctica clínica (GPC) tienen como objetivo reunir y evaluar toda la evidencia relevante disponible durante el proceso de elaboración sobre un tema particular para ayudar a los médicos a seleccionar la mejor estrategia posible de tratamiento para un paciente en particular que sufre una enfermedad determinada. Las GPC deben ayudar a los profesionales de la salud en la toma de decisiones clínicas en su ejercicio diario. No obstante, la decisión final sobre un paciente concreto la debe tomar el médico responsable de su salud, en consulta con el propio paciente y, si fuera necesario, con su representante legal.

En los últimos años, la Sociedad Europea de Cardiología (ESC), además de otras sociedades y organizaciones científicas, han publicado un gran número de GPC. Debido al impacto de las GPC, se han establecido criterios de calidad para su elaboración de modo que todas las decisiones se presenten de manera clara y transparente al usuario. Las recomendaciones de la ESC para la elaboración y publicación de GPC están disponibles en la sección de guías de la página web de la ESC (<https://www.escardio.org/Guidelines/Clinical-Practice-Guidelines/Guidelines-development/Writing-ESC-Guidelines>). Las GPC representan la postura oficial de la ESC sobre un tema particular y se actualizan con regularidad.

La ESC lleva a cabo el EurObservational Research Programme sobre registros internacionales que son esenciales para evaluar los procesos diagnósticos y terapéuticos, el uso de recursos y la adherencia a las recomendaciones de las guías. El objetivo de estos registros es comprender mejor la práctica clínica en Europa y en el

mundo con base en los datos recogidos en la práctica clínica cotidiana.

La guía incluye un paquete de indicadores de calidad desarrollado por la ESC para que los hospitales, proveedores de atención sanitaria, profesionales de la salud y la ESC puedan evaluar el grado de implementación de las GPC y medir la calidad de la práctica clínica, y se incorporen a programas educativos. Los mensajes clave de la guía tienen el objetivo de mejorar la calidad de la atención sanitaria y los resultados clínicos.

Los miembros de este Grupo de Trabajo, entre los que se incluyen representantes de los grupos de subespecialidades, fueron seleccionados por la ESC en representación de los profesionales de la salud dedicados a los cuidados médicos de la patología tratada en el presente documento. Los expertos seleccionados realizaron una revisión exhaustiva de la evidencia publicada sobre el diagnóstico, el tratamiento y la prevención de

esta entidad concreta según las normas establecidas por el Comité de la ESC para la Elaboración de GPC.

Se realizó una evaluación crítica de los procedimientos diagnósticos y terapéuticos, además de la relación entre el riesgo y el beneficio. Se valoraron el nivel de evidencia y la fuerza de la recomendación de una opción terapéutica particular de acuerdo con escalas predefinidas, tal como se indica en las [tablas 1 y 2](#).

2. INTRODUCCIÓN

2.1. Definiciones

El espectro clínico de los síndromes coronarios agudos (SCA) es muy amplio e incluye desde la parada cardíaca, la inestabilidad

Tabla 1
Clases de recomendación

Clase de recomendación	Definición	Expresiones propuestas
	Clase I Evidencia y/o acuerdo general de que determinado procedimiento diagnóstico/tratamiento es beneficioso, útil y efectivo	Se recomienda/está indicado
	Clase II Evidencia conflictiva y/o divergencia de opinión acerca de la utilidad/eficacia del tratamiento	
	Clase IIa El peso de la evidencia/opinión está a favor de la utilidad/eficacia	Se debe considerar
	Clase IIb La utilidad/eficacia está menos establecida por la evidencia/opinión	Se puede recomendar
	Clase III Evidencia o acuerdo general de que el tratamiento no es útil/efectivo y en algunos casos puede ser perjudicial	No se recomienda

©ESC 2020

Tabla 2
Niveles de evidencia

Nivel de evidencia A	Datos procedentes de múltiples ensayos clínicos aleatorizados o metanálisis
Nivel de evidencia B	Datos procedentes de un único ensayo clínico aleatorizado o grandes estudios no aleatorizados
Nivel de evidencia C	Consenso de opinión de expertos y/o pequeños estudios, estudios retrospectivos, registros

©ESC 2020

eléctrica o hemodinámica con *shock* cardiogénico causado por isquemia o complicaciones mecánicas, como la insuficiencia mitral (IM) grave, hasta pacientes cuyo dolor torácico ya ha desaparecido cuando llegan al hospital¹. El síntoma principal que pone en marcha el proceso diagnóstico y terapéutico de los pacientes con sospecha de SCA es el dolor torácico, descrito como dolor, presión o pesadez y quemazón. Otros síntomas equivalentes al dolor torácico son la disnea, el dolor epigástrico y el dolor que irradia hacia el brazo izquierdo. Basándose en el electrocardiograma (ECG), se puede diferenciar 2 grupos de pacientes:

1. Pacientes con dolor torácico agudo y elevación persistente (> 20 min) del segmento ST. Esta entidad se denomina SCA con elevación del segmento ST y generalmente refleja una oclusión coronaria aguda total o subtotal. La mayoría de estos pacientes sufrirán, en último término, un infarto de miocardio con elevación del segmento ST (IAMCEST). En estos casos, el objetivo del tratamiento es la perfusión inmediata mediante una intervención coronaria percutánea (ICP) o, si no es posible realizarla en un plazo adecuado, mediante el tratamiento fibrinolítico².
2. Pacientes con dolor torácico agudo, pero sin elevación persistente del segmento ST (SCA-EST), y cambios electrocardiográficos como la elevación transitoria del segmento ST, la depresión transitoria o persistente del segmento ST, la inversión de las ondas T, ondas T planas o pseudonormalización de las ondas T, aunque el ECG puede ser normal.

La correlación patológica en el miocardio es la necrosis de cardiomiocitos (IAMSEST) o, menos frecuentemente, la isquemia miocárdica sin daño celular (angina inestable). Un pequeño porcentaje de pacientes pueden sufrir isquemia miocárdica caracterizada por uno o más de los siguientes síntomas: dolor torácico persistente o recurrente, depresión significativa del segmento ST en el ECG de 12 derivaciones, insuficiencia cardíaca (IC) e inestabilidad hemodinámica o eléctrica¹. Debido a la cantidad de miocardio en riesgo y el riesgo de *shock* cardiogénico o arritmias ventriculares potencialmente mortales, está indicada la coronariografía inmediata y, si procede, revascularización (véase la sección 6).

2.1.1. Definición universal del infarto de miocardio

El infarto agudo de miocardio (IAM) se define como la necrosis de cardiomiocitos en un contexto clínico consistente con isquemia miocárdica aguda^{1,3}. El diagnóstico de IAM requiere que se cumpla una combinación de criterios, entre ellos, la detección de un aumento o una disminución de un biomarcador cardíaco, preferiblemente troponina cardíaca de alta sensibilidad (hs-cTn) con al menos un valor por encima del percentil 99 del límite superior de lo normal, y al menos uno de los siguientes parámetros:

- Síntomas de isquemia miocárdica.
- Nuevos cambios indicativos de isquemia en el ECG.
- Aparición de ondas Q patológicas en el ECG.
- Evidencia por imagen de pérdida de miocardio viable o una nueva anomalía regional en la motilidad de la pared coherente con un patrón de etiología isquémica.
- Detección de un trombo coronario mediante angiografía o autopsia.

2.1.1.1. *Infarto de miocardio de tipo 1*. El infarto de miocardio de tipo 1 se caracteriza por la rotura, ulceración, fisura o erosión de una

placa aterosclerótica que produce la formación de un trombo intraluminal en una o más arterias coronarias, con la consiguiente reducción del flujo miocárdico o embolización distal y la ulterior necrosis miocárdica. Los pacientes pueden presentar enfermedad coronaria (EC) subyacente grave, pero en algunas ocasiones (un 5-10% de los casos) puede tratarse de aterosclerosis coronaria no obstructiva o que no haya evidencia angiográfica de EC, especialmente en mujeres^{1,3-5}.

2.1.1.2. *Infarto de miocardio de tipo 2*. El IM de tipo 2 es la necrosis miocárdica producida por una entidad distinta de la inestabilidad de la placa coronaria que contribuye al desajuste entre el aporte y la demanda miocárdica de oxígeno³. Entre sus mecanismos se incluyen la hipotensión, la hipertensión, las taquiarritmias, las bradiarritmias, la anemia, la hipoxemia y, por definición, el espasmo arterial coronario, la disección arterial coronaria espontánea, la embolia coronaria y la disfunción microvascular⁶⁻⁸.

2.1.1.3. *Infarto de miocardio de tipos 3-5*. La definición universal de infarto de miocardio incluye además el tipo 3, que se define como el infarto de miocardio con desenlace mortal cuando no se dispone de biomarcadores, y los tipos 4 y 5, que se relacionan con la ICP y la cirugía de revascularización coronaria (CABG) respectivamente³.

2.1.2. Angina inestable en la era de la determinación de troponinas cardíacas de alta sensibilidad

La angina inestable se define como la isquemia miocárdica en reposo o con mínimo esfuerzo en ausencia de daño agudo o necrosis de cardiomiocitos. Entre pacientes no seleccionados con sospecha de SCA-EST ingresados en el servicio de urgencias, la introducción de las determinaciones de hs-cTn, en lugar de las determinaciones estándar, resultó en un aumento de la detección de infartos de miocardio (aumento absoluto de un ~4% y aumento relativo del 20%) y en una disminución recíproca del diagnóstico de angina inestable⁹⁻¹³. Comparados con los pacientes con IAMSEST, los pacientes con angina inestable no presentan daño o necrosis de cardiomiocitos, tienen un riesgo de muerte sustancialmente menor y obtienen menos beneficios del tratamiento antiagregante plaquetario intensivo y del tratamiento invasivo en las primeras 72 h^{1,3-5,9-19}. Su fisiopatología y su epidemiología se tratan detalladamente en otro documento¹.

2.2. Epidemiología

El porcentaje de pacientes con IAMSEST en los registros sobre IM aumentó desde un tercio en 1995 a más de la mitad en 2015, debido fundamentalmente a una mayor precisión del diagnóstico del IAMSEST²⁰. Comparada con la población con IAMCEST, en la población con IAMSEST no se observaron cambios significativos en las características basales relativas a la edad y el hábito tabáquico, mientras que la diabetes, la hipertensión y la obesidad aumentaron sustancialmente. El uso temprano de la angiografía (≤ 72 h desde el ingreso) aumentó del 9% en 1995 al 60% en 2015 (OR ajustada [ORa] = 16,4; intervalo de confianza del 95% [IC95%], 12,0-22,4; $p < 0,001$) y la ICP durante la hospitalización inicial aumentó del 12,5 al 67%. Las consecuencias más importantes de estos cambios fueron la reducción de la mortalidad a los 6 meses del 17,2 al 6,3% y la *hazard ratio* (HR) ajustada (HRa) se redujo a HRa = 0,40 (IC95%, 0,30-0,54) en 2010 y permaneció estable en HRa = 0,40 (0,30-0,52) en 2015²⁰.

2.3. ¿Qué hay nuevo en la edición de 2020?

Recomendaciones nuevas más importantes	
Diagnóstico	
Como alternativa al algoritmo 0 h/1 h, está recomendado el uso del algoritmo 0 h/2 h con la toma de muestras de sangre a las 0 h y 2 h, siempre que el centro disponga de pruebas de hs-cTn con un algoritmo 0 h/2 h validado	
No está recomendado determinar sistemáticamente biomarcadores adicionales, como CK, CK-MB, PUAG-C o copeptina, además de hs-cTn, con objetivos diagnósticos	
Estratificación del riesgo	
Se debe considerar la determinación de concentraciones plasmáticas de BNP o NT-proBNP para obtener información pronóstica	
Tratamiento antitrombótico	
Se debe considerar el uso de prasugrel, antes que ticagrelor, para pacientes con SCASEST que se someten a una ICP	
No está recomendado el pretratamiento sistemático con un inhibidor del P2Y ₁₂ cuando se planea una estrategia invasiva temprana en pacientes con anatomía coronaria desconocida	
Dependiendo del riesgo hemorrágico, se puede considerar el pretratamiento con un inhibidor del P2Y ₁₂ para pacientes con SCASEST que no pueden someterse a una estrategia invasiva temprana	
Se puede considerar la reducción del tratamiento con inhibidores del P2Y ₁₂ (p. ej., cambiar de prasugrel o ticagrelor a clopidogrel) como una alternativa al TAPD, especialmente para pacientes con SCA a los que no se considera candidatos a tratamiento de inhibición plaquetaria potente. La reducción del tratamiento se puede hacer guiada únicamente por el juicio médico o por pruebas de la función plaquetaria o la determinación del genotipo del CYP2C19, dependiendo del perfil de riesgo del paciente y de la disponibilidad de estas pruebas	
Para pacientes con FA (puntuación CHA ₂ DS ₂ -VAS _c ≥ 1 los varones y ≥ 2 las mujeres), y tras un corto periodo de TAT (hasta 1 semana desde el evento agudo), está recomendado el TAD como estrategia estándar con un NACO en las dosis recomendadas para la prevención del ictus y un antiagregante plaquetario oral (preferiblemente clopidogrel)	
Para pacientes que toman ACO, está recomendado interrumpir el tratamiento antiagregante plaquetario después de 12 meses	
Se puede considerar el TAD con un ACO y ticagrelor o prasugrel como alternativa al TAT con un ACO, AAS y clopidogrel para pacientes con riesgo moderado o alto de trombosis del <i>stent</i> , independientemente del tipo de <i>stent</i> implantado	
Tratamiento invasivo	
Está recomendada una estrategia invasiva en las primeras 24 h para los pacientes con cualquiera de los siguientes criterios de riesgo alto: • Diagnóstico de IAMSEST • Cambios dinámicos contiguos o presumiblemente nuevos en el segmento ST/T indicativos de isquemia • Elevación transitoria del segmento ST • Puntuación GRACE > 140	
Está recomendada una estrategia invasiva selectiva tras la realización de pruebas de isquemia o la detección de EC obstructiva mediante ATC para pacientes considerados en riesgo bajo	
Se debe considerar el aplazamiento de la angiografía, en contraposición a la angiografía inmediata, para los pacientes hemodinámicamente estables sin elevación del segmento ST reanimados con éxito tras una parada cardíaca extrahospitalaria	
Se debe considerar la revascularización completa para pacientes con SCASEST sin <i>shock</i> cardiogénico y con EC multivaso	
Se puede considerar la revascularización completa durante la ICP inicial para pacientes con SCASEST y EC multivaso	
Se puede considerar la revascularización guiada por RFF de las lesiones no culpables del SCASEST durante la ICP inicial	
Cambios más importantes en las recomendaciones	
2015	2020
Diagnóstico	
Está recomendado un protocolo rápido a las 0 h y 3 h para descartar el diagnóstico si se dispone de pruebas de hs-cTn	Se debe considerar un protocolo rápido con toma de muestras de sangre a las 0 h y 3 h para confirmar o descartar el diagnóstico, si se dispone de pruebas de hs-cTn con un algoritmo de 0 h/3 h validado
Se debe considerar la coronariografía mediante TCMD como alternativa a la angiografía invasiva para descartar el SCA cuando la probabilidad de EC sea baja-intermedia y cuando la concentración de troponina cardíaca o el ECG no sean concluyentes	Está recomendada la ATC como alternativa a la angiografía invasiva para descartar el SCA cuando la probabilidad de EC sea baja-intermedia y cuando la concentración de troponina cardíaca o el ECG sean normales o no concluyentes
Se debe considerar la monitorización del ritmo hasta 24 h o ICP (lo que suceda antes) para los pacientes con IAMSEST y bajo riesgo de arritmias cardíacas	Está recomendada la monitorización del ritmo hasta 24 h o ICP (lo que suceda antes) para los pacientes con IAMSEST y bajo riesgo de arritmias cardíacas
Se debe considerar la monitorización del ritmo durante más de 24 h para los pacientes con IAMSEST y riesgo de arritmias cardíacas intermedio-alto	Está recomendada la monitorización del ritmo durante más de 24 h para los pacientes con IAMSEST y riesgo de arritmias cardíacas aumentado
Evaluación del riesgo	
Está recomendado el uso de escalas de riesgo establecidas para la estimación del pronóstico	Se debe considerar el uso de modelos de riesgo basados en la escala GRACE para la estimación del pronóstico

(Continuación)

Tratamientos farmacológicos		
Está recomendada la administración de bivalirudina (bolo i.v. de 0,75 mg/kg seguido de 1,75 mg/kg/h durante un máximo de 4 h tras el procedimiento) como alternativa a la HNF, además de un inhibidor de la GPIIb/IIIa durante la ICP	Se puede considerar la administración de bivalirudina como alternativa a la HNF	
Se puede considerar la administración de un inhibidor del P2Y ₁₂ además de AAS durante más de 1 año tras la evaluación del riesgo isquémico y hemorrágico del paciente	Se debe considerar la adición de un segundo fármaco antitrombótico al AAS para la prevención secundaria a largo plazo en pacientes con alto riesgo de eventos isquémicos y sin riesgo aumentado de hemorragia mayor o potencialmente mortal	
Clase I	Clase IIa	Clase IIb
Secciones nuevas • MINOCA • DACE • Indicadores de calidad del tratamiento de los SCASEST		
Conceptos nuevos o revisados • Algoritmos rápidos para descartar o confirmar el diagnóstico • Estratificación del riesgo para un abordaje invasivo temprano • Definición de alto riesgo hemorrágico • Definición de riesgo isquémico alto y muy alto • Lagunas en la evidencia y ECA correspondientes que es necesario realizar		

©ESC 2020

AAS: ácido acetilsalicílico; ACO: anticoagulación oral; ATC: angiotomografía computarizada; BNP: péptido natriurético cerebral; CHA₂DS₂-VAS_c: insuficiencia cardíaca congestiva, hipertensión, edad ≥ 75 (doble), diabetes, ictus (doble)-enfermedad vascular, edad 65-74, sexo (mujer); CK-MB: creatinina miocárdica; CK: creatinina; EC: enfermedad coronaria; ECA: ensayo clínico aleatorizado; DACE: disección arterial coronaria espontánea; ECG: electrocardiograma; ESC: Sociedad Europea de Cardiología; FA: fibrilación auricular; GP: glucoproteína; GRACE: *Global Registry of Acute Coronary Events*; HNF: heparina no fraccionada; Hs-cTn: troponina cardíaca de alta sensibilidad; IAMSEST: infarto agudo de miocardio sin elevación del segmento ST; ICP: intervención coronaria percutánea; MINOCA: infarto de miocardio sin enfermedad coronaria obstructiva; NACO: nuevos anticoagulantes orales no dependientes de la vitamina K; NT-proBNP: fracción N-terminal del propéptido natriurético cerebral; PUAG-C: proteína de unión a ácidos grasos de tipo cardíaco; RFF: reserva fraccional de flujo; SCA: síndrome coronario agudo; SCASEST: síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST; TAD: tratamiento antitrombótico doble; TAPD: tratamiento antiagregante plaquetario doble; TAT: tratamiento antitrombótico triple; TCMD: tomografía computarizada multidetectores.

2.4. Número y desglose de las clases de recomendación

Consulte el material adicional disponible en *European Heart Journal.org*.

El número total de recomendaciones es de 131. El desglose de las recomendaciones según las clases de recomendación y el nivel de evidencia de la ESC se encuentran resumidos en la figura 1 del material adicional.

3. DIAGNÓSTICO

3.1. Presentación clínica

Consulte el material adicional.

3.2. Exploración

Consulte el material adicional.

3.3. Instrumentos diagnósticos

3.3.1. Electrocardiograma

El ECG de 12 derivaciones en reposo es el principal instrumento diagnóstico para la evaluación de los pacientes con sospecha de SCA (figura 1). Se debe realizar en los primeros 10 min de la llegada del paciente a urgencias o, preferiblemente, durante el primer contacto prehospitalario con los servicios médicos de urgencias y debe interpretarlo inmediatamente un médico cualificado²¹. Aunque el ECG en el contexto de los SCASEST puede ser normal

en más del 30% de los pacientes, las alteraciones electrocardiográficas características incluyen la depresión del segmento ST, la elevación transitoria del segmento ST y cambios en la onda T^{6-8,10-13,22}. Si las derivaciones estándar no son concluyentes y el paciente tiene signos o síntomas indicativos de isquemia miocárdica, deben registrarse derivaciones adicionales; la oclusión de la arteria circunfleja izquierda solo es detectable en las derivaciones V7-V9 y el infarto de miocardio ventricular derecho, solo en las derivaciones V3R y V4R³. En pacientes con signos y síntomas indicativos de isquemia, la elevación persistente del segmento ST indica un diagnóstico de IAMCEST que requiere perfusión inmediata². Es útil comparar el ECG con registros anteriores, sobre todo en pacientes con alteraciones electrocardiográficas preexistentes. Se recomienda obtener registros adicionales de ECG de 12 derivaciones en caso de síntomas persistentes o recurrentes o de diagnóstico incierto. En los pacientes con bloqueo de rama izquierda (BRI), el uso de criterios electrocardiográficos específicos (criterios de Sgarbossa) puede ayudar a identificar a los pacientes candidatos a coronariografía inmediata^{23,24}. Los pacientes con sospecha clínica alta de isquemia miocárdica y BRI deben recibir la misma atención que los pacientes con IAMCEST, independientemente de si el BRI se conocía previamente².

Por el contrario, los pacientes hemodinámicamente estables que se presentan con dolor torácico y BRI solo tienen un riesgo de infarto de miocardio ligeramente más alto que los pacientes sin BRI. En estos casos se debe tener en cuenta la concentración de Hs-cTn para tomar decisiones sobre la coronariografía inmediata²⁴.

En los pacientes con bloqueo de rama derecha (BRD), la elevación del segmento ST indica IAMCEST, mientras que la depresión del ST en las derivaciones I, aVL y V5-6 indica SCASEST²⁵. En los pacientes con marcapasos ventricular el ECG no sirve de ayuda para el diagnóstico de SCASEST. Se están desarrollando

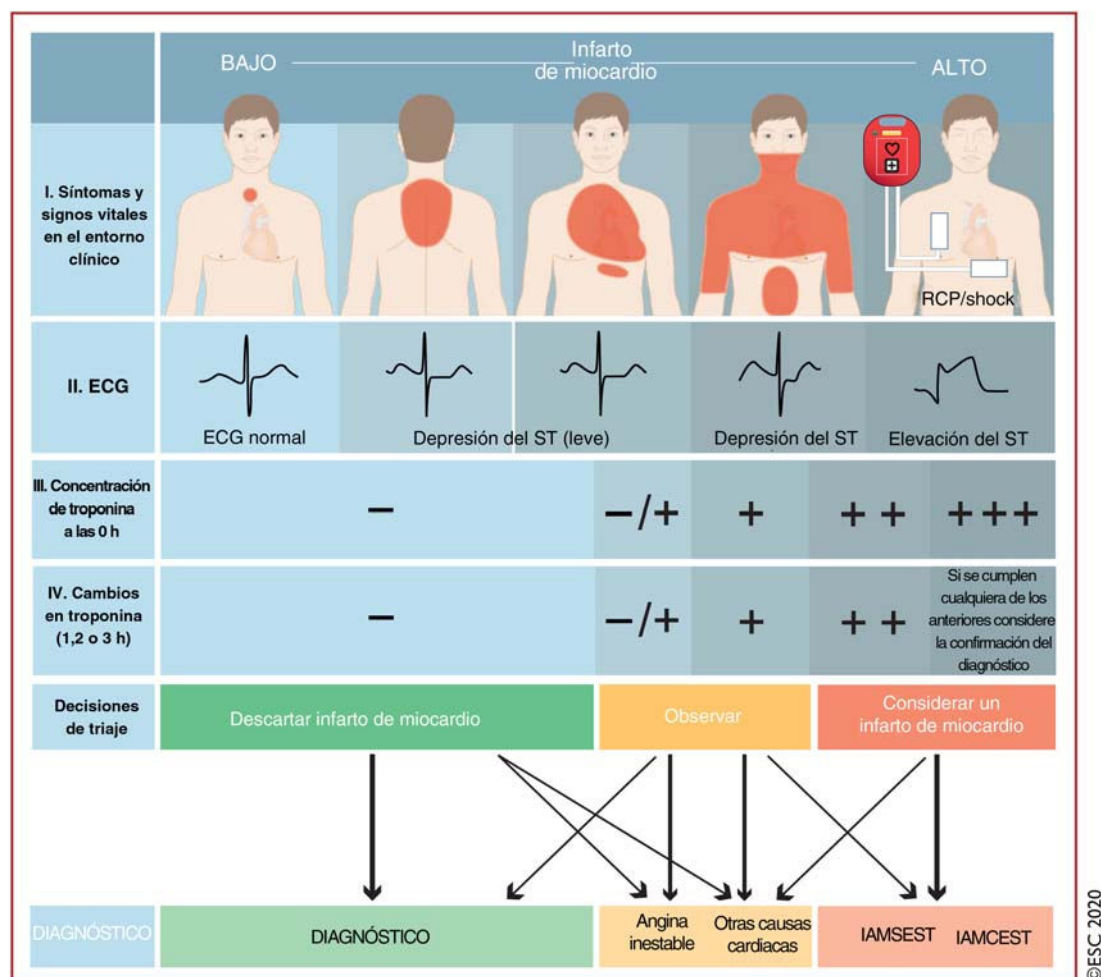


Figura 1. Algoritmo diagnóstico y triaje en los síndromes coronarios agudos. La evaluación inicial se basa en características de baja y/o alta probabilidad observadas en el entorno clínico (síntomas y signos vitales), el ECG de 12 derivaciones y la concentración de troponina cardíaca determinada en el momento del ingreso en la unidad de urgencias y las determinaciones seriadas que se realicen posteriormente. «Otras causas cardíacas incluye miocarditis, síndrome de *tako-tsubo* o insuficiencia cardíaca congestiva, entre otras. Las «causas no cardíacas» se refieren a enfermedades torácicas como la neumonía y el neumotórax. La concentración de troponina cardíaca y sus cambios en muestras seriadas se deben interpretar como un marcador cuantitativo: cuánto más alta es la concentración a las 0 h o mayor es el cambio absoluto en las muestras seriadas, mayor es la probabilidad de IM. La ecocardiografía, realizada e interpretada inmediatamente después del ECG de 12 derivaciones por médicos entrenados, está recomendada para pacientes en parada cardíaca o inestabilidad hemodinámica de origen probablemente cardiovascular. En caso de sospecha de disección aórtica o embolia pulmonar, está recomendado determinar el dímero D y realizar ATC, según algoritmos específicos^{1,29–33}. ECG: electrocardiograma; IAMCEST: infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST; IAMSEST: infarto agudo de miocardio sin elevación del segmento ST; IM: infarto de miocardio; RCP: reanimación cardiopulmonar. Escuche *on-line* la audioguía de esta figura.

nuevos algoritmos que incorporan datos electrocardiográficos digitales^{26–28}. En general, es recomendable la interpretación del ECG mediante tecnología a distancia en la fase prehospitalaria.

Es importante señalar que más del 50% de los pacientes que se presentan con dolor torácico agudo y BRI en el servicio de urgencias o en unidades de dolor torácico finalmente no tendrán un diagnóstico de infarto de miocardio²⁴. Del mismo modo, más del 50% de los pacientes con dolor torácico agudo y BRD que llegan al servicio de urgencias tendrán también un diagnóstico diferente del infarto de miocardio y deben esperar el resultado de la determinación de hs-cTn T/I²⁵.

3.3.2. Biomarcadores: troponina cardíaca de alta sensibilidad

Los biomarcadores complementan a la evaluación inicial y al ECG de 12 derivaciones para el diagnóstico, la estratificación del riesgo y el tratamiento de los pacientes con sospecha de SCASEST. La determinación de un biomarcador de daño miocárdico,

preferiblemente hs-cTn, es obligatoria en todos los pacientes con sospecha de SCASEST^{1,3,10–13}. Las troponinas cardíacas son biomarcadores de daño cardiomiocitario más sensibles y específicos que la creatinina (CK), su isoenzima miocárdica (CK-MB) y la mioglobina^{1,3,4,10–13,29,30}. Si la presentación clínica es compatible con isquemia miocárdica, la elevación dinámica de troponinas cardíacas por encima del percentil 99 de individuos sanos indica infarto de miocardio. En los pacientes con IM, las concentraciones de troponina cardíaca aumentan rápidamente tras la aparición de los síntomas (normalmente durante la primera hora si se emplean determinaciones de alta sensibilidad) y permanecen elevadas durante un tiempo variable (normalmente varios días)^{1,3,4,10–13,29,30}.

Los avances tecnológicos han mejorado la determinación de troponinas cardíacas y han aumentado la capacidad de detección y cuantificación del daño cardiomiocitario^{1,3,4,6–8,10–13,29,30,34–36}. Los datos de grandes estudios multicéntricos muestran que la determinación de hs-cTn aumenta la precisión diagnóstica del infarto de miocardio en el momento de la presentación, comparada

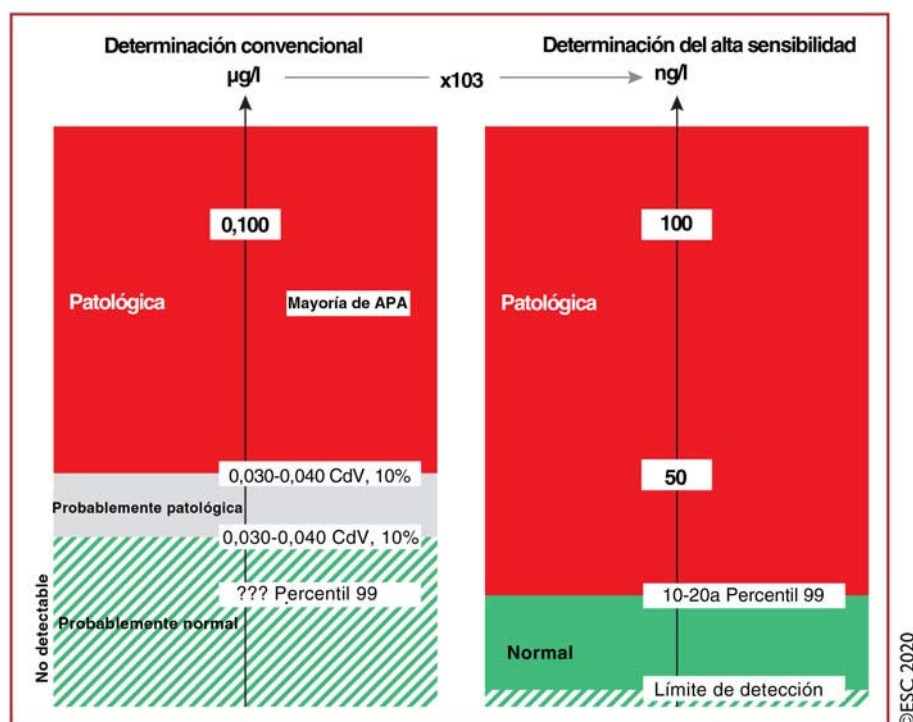


Figura 2. Valor de la troponina cardíaca de alta sensibilidad (hs-cTn). La determinación de hs-cTn (derecha) se informa en ng/l y proporciona información idéntica a la determinación convencional (izquierda, en µg/l) siempre que la concentración sea sustancialmente elevada, por ejemplo, concentraciones > 100 ng/l. Sin embargo, únicamente la hs-cTn permite diferenciar con precisión un aumento «normal» de otro «leve». Por ello, la hs-cTn puede identificar un porcentaje relevante de pacientes con concentraciones de troponina cardíaca que previamente no se detectaban con las determinaciones convencionales y que tienen concentraciones de hs-cTn superiores al percentil 99 probablemente relacionadas con el IAM. ???: desconocido debido a la incapacidad de la prueba de medir en el intervalo de normalidad^{6-8,10-13,29-31}; APA: análisis en el punto de atención médica; CdV: coeficiente de variación; hs-cTn: troponina cardíaca de alta sensibilidad; IAM: infarto agudo de miocardio.

^aEl límite de detección varía entre 1 y 5 ng/l en distintos tests de hs-cTn. Igualmente, el percentil 99 también varía dependiendo del tipo de prueba de hs-cTn, fundamentalmente entre 10 y 20 ng/l.

con la determinación convencional de troponina (figura 2), particularmente en los pacientes que se presentan poco tiempo después de la aparición de los síntomas, y permiten confirmar o descartar más rápidamente el infarto de miocardio (véase la sección 3.3.3 y la tabla 3)^{1,3,4,6-8,10-13,29,30,35,36}. En general la determinación de hs-cTn T o I parece proporcionar una precisión diagnóstica comparable para el diagnóstico temprano del infarto de miocardio³⁷⁻⁴⁰.

3.3.2.1. Laboratorio central frente a punto de atención médica. La gran mayoría de las determinaciones de troponina cardíaca que se realizan en plataformas automatizadas en los laboratorios centrales son sensibles (permiten detectar troponinas cardíacas en ~20-50% de los individuos sanos) o ultrasensibles (detección en un ~50-95% de los individuos sanos). Las determinaciones ultrasensibles son más recomendables que las de menor sensibilidad, ya que tienen mayor precisión diagnóstica y el mismo bajo coste^{1,3,4,6-8,10-13,29,30,33,35,36}.

La mayoría de los análisis que se emplean en los puntos de atención al paciente no pueden considerarse sensibles ni ultrasensibles⁴¹. Por ello, la ventaja potencial de estos análisis (mayor rapidez en la obtención de los resultados) se ve contrarrestada por sus menores sensibilidad, precisión diagnóstica y valor predictivo negativo. En términos generales, los análisis automatizados se han estudiado en más profundidad que los análisis en el punto de atención de pacientes y, por el momento, parecen ser la opción preferible^{1,3,4,6-8,10-13,29,30,33,35,36}.

Dado que estas técnicas continúan mejorando y los parámetros de rendimiento dependen tanto del propio análisis como del

hospital, es importante volver a evaluar estas 2 opciones una vez que se disponga en el punto de atención a pacientes de análisis ultrasensibles que hayan sido ampliamente validados⁴². Recientemente, se ha demostrado que el primer análisis de hs-cTn en el punto de atención a pacientes tiene los mismos parámetros de rendimiento que las determinaciones realizadas en el laboratorio central^{43,44}.

Numerosas cardiopatías distintas del infarto de miocardio también producen daño cardiomiocitario y, consecuentemente, elevaciones de la troponina cardíaca (tabla 4). Las más frecuentes son las taquiarritmias, la IC, las emergencias hipertensivas, las enfermedades críticas, la miocarditis, el síndrome de *tako-tsubo* y las valvulopatías cardíacas. En pacientes ancianos con insuficiencia renal, la elevación de troponina cardíaca no debe atribuirse en primer lugar a un aclaramiento disminuido y considerarse inofensiva, ya que algunas cardiopatías, como los síndromes coronarios crónicos (SCC) o la cardiopatía hipertensiva, son las causas más frecuentes de la elevación de troponina en este contexto^{35,45}. Otras entidades potencialmente mortales que se presentan con dolor torácico, como la disección aórtica y la embolia pulmonar, también pueden producir el aumento de las concentraciones de troponina cardíaca y se deben considerar en el diagnóstico diferencial (tabla 4).

3.3.2.2. Otros biomarcadores. Entre los múltiples biomarcadores evaluados para el diagnóstico de los SCASEST, solo la CK-MB, la proteína C de unión a la miosina⁴⁶ y la copeptina⁴⁷⁻⁵⁸ parecen tener importancia clínica en contextos específicos cuando se usan en combinación con troponina cardíaca T/I. Comparada con la

Tabla 3
Implicaciones clínicas de la determinación de troponinas cardíacas de alta sensibilidad

Comparadas con las determinaciones convencionales de troponina cardíaca, las pruebas de alta sensibilidad:
• Tienen mayor valor predictivo negativo de IAM
• Reducen el intervalo «ciego a la troponina» y permiten detectar más rápidamente el IAM
• Resultan en un aumento absoluto de un ~4% y un aumento relativo de un ~20% en la detección del infarto de tipo 1 y una reducción correspondiente del diagnóstico de angina inestable
• Se asocian con un aumento al doble en la detección del infarto de tipo 2
Las concentraciones de troponina de alta sensibilidad deben interpretarse como marcadores cuantitativos de daño de cardiomiocitos (es decir, a mayor valor, mayor posibilidad de IAM):
• Las elevaciones 5 veces mayores que el límite superior de referencia tienen un valor predictivo positivo alto (> 90%) para el IAM de tipo 1
• Las elevaciones 3 veces mayores que el límite superior de referencia tienen un valor predictivo positivo moderado (50-60%) para el IAM y se pueden asociar con un amplio espectro de afecciones
• Es frecuente detectar cierta concentración de troponina cardíaca circulante en individuos sanos
La subida o la caída de las concentraciones de troponina cardíaca diferencian el daño miocardiocitario agudo (como en el IAM) del crónico (cuanto más pronunciado es el cambio, mayor es la probabilidad de IAM)

IAM: infarto agudo de miocardio; Hs-cTn: troponina cardíaca de alta sensibilidad.

Tabla 4
Entidades distintas del infarto agudo de miocardio de tipo 1 asociadas con daño cardiomiocitario (= elevación de troponinas cardíacas)

Taquiarritmias^a
Insuficiencia cardíaca^a
Urgencias hipertensivas^a
Enfermedades críticas (p. ej., shock/sepsis/quemaduras)^a
Miocarditis^{ab}
Miocardiopatía de tako-tsubo^a
Cardiopatía estructural (p. ej., estenosis aórtica)^a
Diseccción aórtica^a
Embolia o hipertensión pulmonar^a
Disfunción renal y cardiopatías asociadas^a
Evento neurológico agudo (p. ej., ictus o hemorragia subaracnoidea)^a
Contusión cardíaca o procedimientos cardíacos (CABG, ICP, ablación, marcapasos, cardioversión o biopsia endomiocárdica)
Hipotiroidismo e hipertiroidismo
Enfermedades infiltrativas (p. ej., amiloidosis, hemocromatosis, sarcoidosis, escleroderma)
Toxicidad farmacológica o envenenamiento (doxorubicina, 5-fluorouracilo, herceptina, veneno de serpiente)
Esfuerzo físico extremo^a
Rabdomiolisis

CABG: cirugía de revascularización coronaria; ICP: intervención coronaria percutánea.

^a Entidades más frecuentes.

^b Incluye la extensión miocárdica de la endocarditis o la pericarditis.

troponina cardíaca, la CK-MB disminuye más rápidamente tras el infarto de miocardio y puede ser más útil para determinar el momento en que se produjo daño miocárdico y detectar el reinfarcto precoz¹. Sin embargo, es importante subrayar que se conoce muy poco sobre cómo diagnosticar el reinfarcto precoz. Está recomendado realizar una evaluación clínica completa que incluya las características del dolor torácico (las mismas que en el evento inicial), el ECG de 12 derivaciones para detectar nuevos cambios del segmento ST o la inversión de las ondas T y la determinación seriada de troponina cardíaca T/I y CK-MB. La proteína C de unión a la miosina es más abundante que la troponina cardíaca y, por lo tanto, puede ser útil como alternativa o combinada con troponina cardíaca⁴⁶. La determinación de copeptina (extremo terminal carboxílico de la prohormona vasopresina) permite cuantificar el nivel de estrés endógeno en distintas afecciones, incluido el infarto de miocardio. Dado que el nivel de estrés endógeno suele estar elevado en la mayoría de los pacientes al inicio del infarto de miocardio, el valor añadido de la copeptina, comparada con la determinación convencional de troponina cardíaca (menos sensible) es considerable^{49,50,53}. Por lo tanto, se recomienda el uso sistemático de la determinación de copeptina como biomarcador adicional para descartar rápidamente el diagnóstico de infarto de miocardio, en el caso cada vez menos frecuente de que no sea posible la determinación de hs-cTn. La copeptina no tiene un valor añadido relevante en los hospitales que dispongan de protocolos rápidos validados y basados en la hs-cTn para el diagnóstico precoz del infarto de miocardio^{47,48,51,52,54–58}. Otras pruebas de laboratorio ampliamente disponibles son la tasa de filtrado glomerular estimada (TFGe), la glucosa y el BNP, que proporcionan información pronóstica adicional y pueden ayudar a estratificar el riesgo⁵⁹. La determinación del dímero D está recomendada en la atención ambulatoria o en el servicio de urgencias para los pacientes con una probabilidad clínica baja o intermedia, o cuando la embolia pulmonar sea poco probable, para evitar la realización de pruebas de imagen innecesarias y la exposición a radiación. El dímero D es un elemento diagnóstico clave cuando se sospecha de embolia pulmonar^{32,60}.

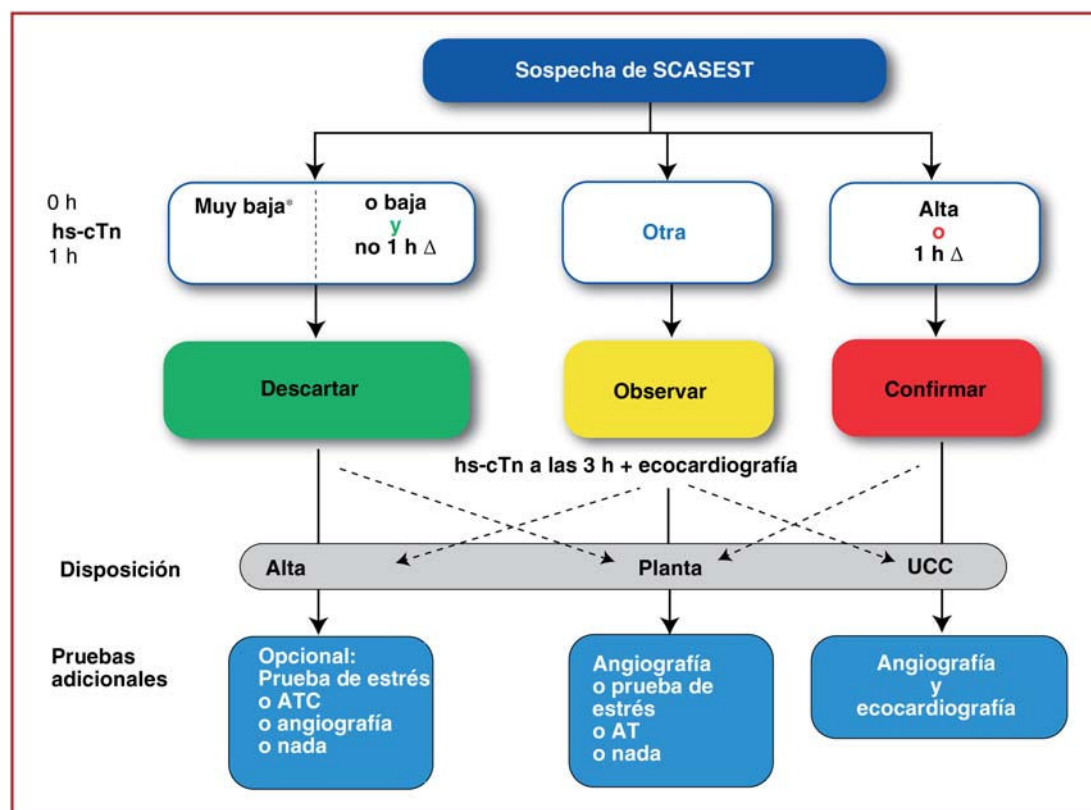
3.3.3. Algoritmos rápidos de confirmación o exclusión

Debido a sus altas sensibilidad y precisión diagnóstica para la detección del infarto de miocardio durante su presentación, las determinaciones de hs-cTn permiten acortar el tiempo hasta la realización de la segunda determinación de troponina cardíaca. Esto reduce sustancialmente el retraso en el diagnóstico, lo cual se traduce en estancias más cortas en urgencias y menos costes^{11,56,61–66}. Se recomienda usar el algoritmo de 0 h/1 h (la mejor opción, toma de muestras de sangre a las 0 h y 1 h) o el algoritmo de 0 h/2 h (segunda opción, toma de muestras de sangre a las 0 h y 2 h) (figura 3). Estos algoritmos fueron diseñados y validados en grandes estudios diagnósticos en los que se empleó la adjudicación central del diagnóstico final para todas las determinaciones de hs-cTn^{33,35,36,39,67–69}.

Se seleccionaron los valores de corte más adecuados para descartar o confirmar el diagnóstico con sensibilidad y valor predictivo negativo (VPN) mínimos del 99% y con un valor predictivo positivo mínimo del 70%. Estos algoritmos se desarrollaron en grandes cohortes de derivación y después se validaron en cohortes de validación independientes. Como alternativa, se puede considerar el algoritmo de 0 h/3 h de la ESC^{1,70}. Sin embargo, recientemente 3 grandes estudios diagnósticos mostraron que este algoritmo es menos eficaz y seguro que los protocolos más rápidos que usan concentraciones más bajas para descartar el diagnóstico, como el algoritmo de 0 h/1 h de la ESC^{71–73}. Además, el muy alto grado de seguridad y el alto grado de eficacia del algoritmo de 0 h/

©ESC 2020

©ESC 2020



©ESC 2020

Figura 3. Algoritmo de 0 h/1 h para descartar o confirmar el diagnóstico mediante la determinación de hs-cTn para pacientes con sospecha de SCASEST atendidos en el servicio de urgencias. Las 0 h y 1 h se refieren al tiempo transcurrido desde la obtención de la primera muestra de sangre. Si la concentración de hs-cTn es muy baja, se puede descartar inmediatamente el IAMSEST. También se puede descartar este diagnóstico si los valores basales son bajos y no aumentan significativamente durante la primera hora (no 1 h Δ). Los pacientes tienen una probabilidad alta de IAMSEST si la concentración basal de hs-cTn es al menos moderadamente alta o aparece un claro aumento durante la primera hora (1 h Δ)^{1,6-8,10-13,29-31,33}. Los valores de corte son específicos para cada tipo de prueba (véase la [tabla 3](#)) y se derivan de criterios predefinidos de sensibilidad y especificidad para el IAMSEST. ATC: angiografía computarizada; hs-cTn: troponina cardíaca de alta sensibilidad; IAMSEST: infarto agudo de miocardio sin elevación del segmento ST; SCASEST: síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST; UCC: unidad de cuidados coronarios.

*Solo aplicable en caso de dolor torácico > 3 h.

1 h de la ESC se confirmaron recientemente en varios estudios de implementación llevados a cabo en la práctica clínica real y en un ensayo clínico aleatorizado^{66,73,74}.

Los algoritmos de 0 h/1 h y 0 h/2 h se basan en 2 conceptos: primero, la hs-cTn es una variable continua y la probabilidad de infarto de miocardio aumenta cuanto mayores sean las concentraciones de hs-cTn^{35,36,39,68,69,75,76}, y segundo, los cambios absolutos de las concentraciones en la primera o la segunda hora (1 h, 2 h) pueden emplearse como sustitutos de los cambios absolutos durante 3 o 6 h y proporcionan un valor diagnóstico añadido a la determinación inicial de troponina^{33,35,36,39,68,69,75,76}. Los valores de corte para los algoritmos de 0 h/1 h y 0 h/2 h son específicos para cada prueba ([tabla 5](#))^{33,35,36,39,68,69,75,76}. El valor predictivo negativo para el infarto de miocardio en pacientes en los que se descartó el diagnóstico (asignados al grupo «descartar») superó el 99% en varias cohortes de validación^{35,36,39,68,69,77}. El uso combinado de los algoritmos de 0 h/1 h y 0 h/2 h con los hallazgos clínicos y electrocardiográficos permite identificar a los pacientes candidatos a alta precoz y a tratamiento ambulatorio. Dependiendo de la evaluación clínica, podría estar indicado realizar pruebas electivas de imagen, invasivas o no invasivas, incluso después de descartar el infarto de miocardio. La coronariografía invasiva es la mejor opción para los pacientes con una probabilidad clínica alta de angina inestable, incluso después de que se descarte

el IAMSEST, mientras que la prueba de estrés con imagen o la angiografía computarizada (ATC) son la mejor opción para los pacientes con una probabilidad baja-intermedia de angina inestable. No es necesario realizar pruebas en pacientes con un diagnóstico alternativo claro.

El valor predictivo positivo para el infarto de miocardio en los pacientes que cumplían los criterios de confirmación fue aproximadamente del 70-75%^{35,36,39,69}. La mayoría de los pacientes que cumplían estos criterios pero cuyo diagnóstico fue diferente del infarto de miocardio sufrían enfermedades que normalmente requieren una coronariografía o una resonancia magnética cardíaca (RMC) para un diagnóstico más preciso, como el síndrome de *tako-tsubo* y la miocarditis^{35,36,39,68,69,75,76}. Por lo tanto, la gran mayoría de los pacientes seleccionados para el grupo de confirmación del diagnóstico son candidatos a coronariografía temprana e ingreso en la unidad de cuidados coronarios.

Estos algoritmos deben integrarse siempre con una evaluación clínica completa y el ECG de 12 derivaciones, y en caso de dolor torácico persistente o recurrente, es imprescindible tomar nuevas muestras de sangre.

Este concepto se aplica también al algoritmo de 0 h/2 h. Los valores de corte son específicos para cada prueba y se resumen en la [tabla 5](#). Se están desarrollando otros valores de corte para otras determinaciones de hs-cTn.

Tabla 5

Puntos de corte específicos en ng/l para distintas pruebas y los algoritmos de 0 h/1 h y 0 h/2 h

Algoritmo de 0 h/1 h	Muy bajo	Bajo	No 1 h Δ	Alto	1 h Δ
hs-cTn T (Elecsys; Roche)	< 5	< 12	< 3	≥ 52	≥ 5
hs-cTn I (Architect; Abbott)	< 4	< 5	< 2	≥ 64	≥ 6
hs-cTn I (Centaur; Siemens)	< 3	< 6	< 3	≥ 120	≥ 12
hs-cTn I (Access; Beckman Coulter)	< 4	< 5	< 4	≥ 50	≥ 15
hs-cTn I (Clarity; Singulex)	< 1	< 2	< 1	≥ 30	≥ 6
hs-cTn I (Vitros; Clinical Diagnostics)	< 1	< 2	< 1	≥ 40	≥ 4
hs-cTn I (Pathfast; LSI Medience)	< 3	< 4	< 3	≥ 90	≥ 20
hs-cTn I (TriageTrue; Quidel)	< 4	< 5	< 3	≥ 60	≥ 8
Algoritmo de 0 h/2 h	Muy bajo	Bajo	No 2 h Δ	Alto	2 h Δ
hs-cTn T (Elecsys; Roche)	< 5	< 14	< 4	≥ 52	≥ 10
hs-cTn I (Architect; Abbott)	< 4	< 6	< 2	≥ 64	≥ 15
hs-cTn I (Centaur; Siemens)	< 3	< 8	< 7	≥ 120	≥ 20
hs-cTn I (Access; Beckman Coulter)	< 4	< 5	< 5	≥ 50	≥ 20
hs-cTn I (Clarity; Singulex)	< 1	PD	PD	≥ 30	PD
hs-cTn I (Vitros; Clinical Diagnostics)	< 1	PD	PD	≥ 40	PD
hs-cTn I (Pathfast; LSI Medience)	< 3	PD	PD	≥ 90	PD
hs-cTn I (TriageTrue; Quidel)	< 4	PD	PD	≥ 60	PD

©ESC 2020

Estos puntos de corte son independientes de la edad y la función renal. Se han evaluado puntos de corte óptimos para pacientes mayores de 75 años y aquellos con disfunción renal, pero no se ha demostrado que proporcionen un mejor balance entre seguridad y eficacia comparados con estos puntos de corte universales^{35,36,69}. Están en desarrollo algoritmos para pruebas adicionales.

hs-cTn: troponina cardiaca de alta sensibilidad; PD: por determinar^{35–37,39,40,68,69,75–84}.

3.3.4. Observación

Los pacientes que no cumplen los criterios de descarte o confirmación del diagnóstico deben permanecer en observación. Estos pacientes representan un grupo heterogéneo que normalmente requiere una tercera determinación de troponina cardiaca a las 3 h y ecocardiografía, como pasos a seguir⁸⁵. Se debe considerar la angiografía invasiva para los pacientes con sospecha clínica alta de SCASEST (p. ej., un aumento significativo de troponina cardiaca desde la presentación hasta 3 h), mientras que en los pacientes con una probabilidad baja-intermedia de este diagnóstico según el juicio clínico, se debe considerar la imagen no invasiva mediante ATC o prueba de estrés (ecocardiografía de estrés, tomografía por emisión de positrones [PET], tomografía computarizada por emisión monofotónica [SPECT] o RMC para detectar características del SCA, como edema, realce tardío de gadolinio, defectos de perfusión, etc.) tras el traslado del paciente del servicio de urgencias a la planta. No están indicadas pruebas adicionales cuando se haya identificado un diagnóstico alternativo, como la respuesta de frecuencia ventricular rápida a fibrilación auricular o una emergencia hipertensiva.

3.3.4.1. Advertencias sobre el uso de algoritmos rápidos. Cuando se emplea cualquier algoritmo, deben tenerse en cuenta los siguientes aspectos:

- Los algoritmos solo se deben usar en combinación con toda la información clínica disponible, incluida la evaluación de las características del dolor torácico y el ECG.
- Los algoritmos de 0 h/1 h y 0 h/2 h de la ESC se deben aplicar a todos los pacientes, independientemente del momento de presentación del dolor torácico. La seguridad (cuantificada por el VPN) y la sensibilidad son muy altas (> 99%), incluso para el

subgrupo de pacientes que llegan muy pronto al hospital (< 2 h)⁶⁹. Sin embargo, debido a la dependencia temporal de la liberación de troponina y el moderado número de pacientes que se presentan menos de 1 h después de la aparición del dolor torácico en estudios anteriores, se debe considerar la determinación adicional de troponina cardiaca a las 3 h para los pacientes que se presentan en menos de 1 h y son seleccionados para descartar el diagnóstico.

- Dado que se han descrito elevaciones tardías de troponinas cardiacas en ~1% de los pacientes, se deben realizar determinaciones seriadas de troponina si la sospecha clínica sigue siendo alta o cuando el paciente sufre dolor torácico recurrente^{35,36,39,68,69,75,76,86}.

3.3.4.2. Factores de confusión de la concentración de troponinas cardiacas. En pacientes que se presentan con sospecha de SCASEST, independientemente de la presencia o la ausencia de IM, cuatro variables clínicas afectan a las concentraciones de hs-cTn^{35,36,39,69,79,87–93}:

- La edad (en gran medida como sustituta de la cardiopatía preexistente).
- La disfunción renal (en gran medida como sustituta de la cardiopatía preexistente).
- El tiempo transcurrido desde la aparición del dolor torácico.
- El sexo.

La edad (las diferencias de la concentración entre individuos sanos muy jóvenes e individuos sanos muy mayores son de hasta el 300%), la disfunción renal (las diferencias de la concentración entre pacientes sin otras afecciones con una TFGe muy alta frente a una TFGe muy baja son de hasta el 300%) y la aparición de dolor

3.3.4.4. Evitar confusiones: la hora de la toma de decisiones = la hora de la extracción de la muestra de sangre + el tiempo de procesado de la muestra. El uso del algoritmo de 0 h/1 h de la ESC no tiene en cuenta el tiempo requerido por el centro para la obtención de los resultados. Las 0 h y 1 h se refieren al momento de obtención de las muestras de sangre (figura 4).



Figura 4. Algoritmo de 0 h/1 h de la ESC: momento en que se obtienen las muestras de sangre y se toman decisiones clínicas. Las 0 h y 1 h se refieren al momento en que se toma la muestra de sangre. El «tiempo requerido» es el periodo de tiempo desde la obtención de la muestra de sangre hasta que el médico recibe los resultados del análisis. Normalmente se requiere aproximadamente 1 h si se emplea una plataforma automatizada. Este intervalo de tiempo incluye: el traslado de la muestra hasta el laboratorio central, escaneado de la probeta, centrifugado, colocación de plasma en la plataforma automatizada, el análisis en sí mismo y la comunicación del resultado a través de la tecnología informática del hospital o en la historia médica electrónica del paciente. El tiempo requerido es idéntico tanto para un análisis de hs-cTn como uno convencional, siempre que se use una plataforma automatizada. La suma del tiempo requerido más la hora en que se toma la muestra de sangre determina el tiempo mínimo necesario para tomar una decisión clínica basada en la concentración de hs-cTn. Por ejemplo, si la muestra se obtiene en el punto 0 h, el tiempo hasta la decisión clínica es de 1 h si el tiempo requerido del centro es de 1 h; si la muestra se obtiene en el punto 1 h, el informe de los resultados se recibe a las 2 h (1 h + 1 h) si el tiempo requerido del centro es de 1 h. Los cambios relevantes de las concentraciones en 1 h dependen del tipo

Por lo tanto, los beneficios clínicos y económicos del algoritmo de 0 h/1 h de la ESC frente al algoritmo de 0 h/3 h u otros algoritmos en los que la segunda muestra de sangre se toma después de 1 h son independientes del tiempo requerido por el centro para la obtención de los resultados⁶¹.

3.3.5. Imagen no invasiva

3.3.5.1. Evaluación funcional. Los servicios de urgencias y unidades de dolor torácico deben disponer siempre de ecocardiografía transtorácica, que médicos cualificados deben realizar e interpretar en todos los pacientes hospitalizados por SCASEST. Esta modalidad de imagen permite identificar alteraciones que indican isquemia miocárdica o necrosis (p. ej., hipocinesia segmentaria o acinesia). En caso de que no haya alteraciones significativas de la movilidad de la pared, la detección de una disminución de la perfusión miocárdica por ecocardiografía de contraste o una reducción de la función regional mediante imágenes de *strain* y *strain rate* pueden mejorar el valor diagnóstico y pronóstico de la ecocardiografía convencional^{94–96}. Además, la ecocardiografía puede ayudar a detectar otras enfermedades relacionadas con el dolor torácico, como la disección aórtica aguda, el derrame pericárdico, la estenosis valvular aórtica, la miocardiopatía hipertrófica, el prolapso de la válvula mitral o la dilatación del ventrículo derecho, compatible con embolia pulmonar aguda. Asimismo, la ecocardiografía es el instrumento diagnóstico de elección para los pacientes con inestabilidad hemodinámica de origen probablemente cardíaco^{96,97}. La evaluación de la función sistólica del VI, que se realizará como muy tarde antes del alta hospitalaria, es importante para estimar el pronóstico; la ecocardiografía y también otras modalidades de imagen pueden proporcionar esta información.

A los pacientes sin cambios isquémicos en el ECG de 12 derivaciones y concentraciones normales de hs-cTn que no tienen dolor torácico durante varias horas, se les puede realizar una prueba de imagen con estrés durante el ingreso o poco después del alta. La prueba de imagen con estrés es preferible al ECG de esfuerzo por su mayor precisión diagnóstica⁹⁸. Varios estudios han mostrado que la ecocardiografía de esfuerzo o de estrés (con dobutamina o dipiridamol) con resultados normales tiene un alto VPN de isquemia y se asocia con una excelente evolución de los

pacientes^{99,100}. Asimismo, se ha demostrado que la ecocardiografía de estrés tiene mayor valor pronóstico que el ECG de esfuerzo¹⁰¹. Si la ventana acústica no permite evaluar las alteraciones regionales de la movilidad de la pared, se recomienda el contraste ecocardiográfico para mejorar la precisión del estudio y facilitar la detección de isquemia^{98,101–103}.

La RMC permite evaluar al mismo tiempo la perfusión y las alteraciones de la movilidad de la pared, y los pacientes con dolor torácico agudo y una RMC de estrés normal tienen un excelente pronóstico a corto y medio plazo¹⁰⁴. La RMC también permite identificar tejido cicatricial (mediante realce tardío de gadolinio) y diferenciarlo de un infarto reciente (mediante imágenes potenciadas en T2 para delinear el edema miocárdico)⁹⁸. Además, la RMC facilita el diagnóstico diferencial entre el infarto y la miocarditis o el síndrome de *tako-tsubo*, entre otros⁹⁸. En un reciente estudio aleatorizado sobre pacientes con diagnóstico incierto de IAMSEST, el empleo inicial de imagen por RMC redujo la necesidad de angiografía invasiva y proporcionó un diagnóstico alternativo en un porcentaje de pacientes relevante¹⁰⁵.

Del mismo modo, se ha demostrado que la SPECT es útil para la estratificación del riesgo de los pacientes con dolor torácico agudo indicativo de SCA. La gammagrafía miocárdica en reposo, mediante la detección de defectos fijos de perfusión que indican necrosis miocárdica, puede ser útil en la clasificación inicial de los pacientes con dolor torácico sin cambios electrocardiográficos ni troponinas cardíacas elevadas⁹⁸. La combinación de imagen en estrés/reposo o la imagen de estrés sola aumentan la capacidad de evaluación de la isquemia; el resultado normal de estas pruebas se asocia con una excelente evolución del paciente^{106,107}. Las modalidades de imagen en estrés/reposo no suelen estar disponibles en servicios de atención las 24 h y algunas de estas pruebas (p. ej., SPECT) se asocian con una importante exposición a la radiación.

3.3.5.2. Evaluación anatómica. La ATC permite la visualización de las arterias coronarias y un resultado normal excluye una EC. La ATC tienen un alto VPN para excluir el SCA (al descartar EC) y un resultado excelente para los pacientes que se presentan en urgencias con una probabilidad pretest baja o intermedia de SCA y una ATC normal¹⁰⁸. Siete ensayos clínicos aleatorizados han investigado la ATC frente a la atención médica habitual para el triaje de pacientes con riesgo bajo-intermedio que llegan al servicio de urgencias con dolor torácico agudo sin signos de

Tabla 6

Diagnóstico diferencial de los síndromes coronarios agudos en el contexto del dolor torácico agudo

Cardíaco	Pulmonar	Vascular	Gastrointestinal	Ortopédico	Otros
Miopericarditis ^a	Embolia pulmonar ^a	Disección aórtica ^a	Esofagitis, reflujo o espasmo ^a	Trastornos osteomusculares ^a	Trastornos de ansiedad ^a
Miocardiopatías ^{a,b}	Neumotórax (por tensión) ^a	Aneurisma aórtico sintomático	Úlcera péptica, gastritis	Traumatismo torácico	Herpes zóster
Taquiarritmias ^a	Bronquitis, neumonía	Ictus	Pancreatitis	Daño o inflamación muscular	Anemia
Insuficiencia cardíaca aguda ^a	Pleuritis		Colecistitis	Costocondritis	
Urgencia hipertensivas ^a				Afecciones de la columna cervical	
Estenosis valvular aórtica ^a					
Síndrome de <i>tako-tsubo</i> ^a					
Espasmo coronario ^a					
Traumatismo cardíaco ^a					

^a Diagnóstico diferencial más frecuente y/o importante.

^b La miocardiopatía dilatada, hipertrófica o restrictiva puede causar angina o malestar torácico.

isquemia en el ECG y troponinas cardíacas normales¹⁰⁹. En la mayoría de los estudios, solo se usaron determinaciones de troponina convencionales y menos sensibles^{110–113}. En el seguimiento a 1–6 meses no se observó ninguna muerte y un metanálisis obtuvo resultados comparables entre las 2 estrategias (sin diferencias en la incidencia de infarto de miocardio, las consultas en urgencias después del alta o las rehospitalizaciones), y además mostró que la ATC se asoció con una reducción de los costes del servicio de urgencias y de la duración de la hospitalización¹¹⁴. Ninguno de estos estudios empleó la determinación de troponina cardíaca de alta sensibilidad, que también reduce la duración de la hospitalización. En un estudio aleatorizado en el que la atención estándar incluía la determinación de hs-cTn, la ATC no fue capaz de mejorar el flujo de pacientes¹¹⁵. También se observó que la ATC se asoció con un aumento de angiografías invasivas¹¹⁴. Por el contrario, en un reciente estudio aleatorizado sobre el diagnóstico del IAMSEST, el empleo inicial de ATC redujo la necesidad de angiografía invasiva¹⁰⁵. Se observaron resultados similares en un subanálisis de estudio VERDICT, en el que la ATC inicial en pacientes con SCASEST tuvo un VPN del 90,9%¹¹⁶. Sin embargo, un grupo relativamente numeroso de pacientes fue excluido del análisis por razones específicas y un VPN del 90,9% no se considera completamente perfecto¹¹⁶. Por ello, la ATC se puede usar para descartar EC y es menos útil en pacientes con EC diagnosticada. Otros factores que limitan el uso de ATC son la presencia de calcificación extensa (puntuación de calcio alta) y la frecuencia cardíaca elevada o irregular; además, esta técnica no está disponible actualmente las 24 h. Por último, no se ha validado el uso de la ATC en el contexto agudo de pacientes con *stents* o CABG previa. Es importante señalar que la imagen de tomografía computarizada (TC) permite excluir eficientemente otras causas de dolor torácico que, si no se tratan, se asocian con una mortalidad alta, como la embolia pulmonar y la disección aórtica.

3.4. Diagnóstico diferencial

Entre pacientes no seleccionados que llegan al servicio de urgencias con dolor torácico agudo, cabe esperar las siguientes prevalencias: IAMCEST, 5–10%; IAMSEST, 15–20%; angina inestable, 10%; otras cardiopatías, 15% y enfermedades no cardíacas, 50%^{35,36,39,69,79,87–93}. Algunas entidades cardíacas y no cardíacas se pueden parecer al SCASEST (tabla 6).

Las entidades que siempre se debe considerar en el diagnóstico diferencial del SCASEST, porque son potencialmente mortales pero también tratables, son la disección aórtica, la embolia pulmonar y el neumotórax por tensión. Debe realizarse urgentemente una ecocardiografía a todos los pacientes con inestabilidad hemodinámica de posible origen cardiovascular. Recientemente, se ha observado más frecuentemente el síndrome de *tako-tsubo* como diagnóstico diferencial, que requiere angiografía coronaria para descartar el SCA¹¹⁷.

Se recomienda realizar una radiografía de tórax a todos los pacientes con probabilidad baja de SCASEST para detectar neumonía, neumotórax, fractura de costillas u otros trastornos torácicos. El ictus puede acompañarse de cambios electrocardiográficos, alteraciones de la movilidad de la pared miocárdica y daño cardiomiocitario (elevación de las concentraciones de troponina cardíaca). En la mayoría de los pacientes que llegan a urgencias con dolor torácico agudo, este no tiene una causa cardíaca^{35,36,39,69,79,87–93}. En muchos casos, el dolor es osteomuscular y, por lo tanto, benigno y autolimitado y no requiere hospitalización. Las características del dolor torácico pueden ayudar en cierta medida a la pronta identificación de estos pacientes.

Recomendaciones sobre diagnóstico, estratificación del riesgo, técnicas de imagen y monitorización del ritmo para pacientes con sospecha de síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b
Diagnóstico y estratificación del riesgo		
Se recomienda que el diagnóstico y la estratificación inicial del riesgo a corto plazo se base en la historia clínica, los síntomas, los signos vitales, otros hallazgos físicos, ECG y resultados de laboratorio, incluida la hs-cTn ³	I	B
Se recomienda determinar las troponinas cardíacas con pruebas de alta sensibilidad inmediatamente después del ingreso y obtener los resultados en los primeros 60 min tras la obtención de la muestra de sangre ^{3,10–13,29–31,34}	I	B
Se recomienda realizar un ECG de 12 derivaciones durante los primeros 10 min del primer contacto médico; el ECG debe ser interpretado inmediatamente por un médico con experiencia ²¹	I	B
Se recomienda realizar un ECG de 12 derivaciones adicional en caso de síntomas recurrentes o diagnóstico incierto	I	C
Se recomienda usar el algoritmo de 0 h/1 h de la ESC con la obtención de muestras de sangre a las 0 h y 1 h, si está disponible la determinación de hs-cTn con un algoritmo validado de 0 h/1 h ^{30,33,35,36,39,68,69,75,76}	I	B
Está recomendado realizar una prueba adicional después de 3 h si las primeras 2 determinaciones de troponina cardíaca del algoritmo 0 h/1 h no son concluyentes y la condición clínica sigue siendo indicativa de SCA ⁸⁵	I	B
Como alternativa al algoritmo de 0 h/1 h de la ESC, está recomendado el algoritmo de 0 h/2 h con obtención de muestras de sangre a las 0 h y 2 h, si está disponible la determinación de hs-cTn con un algoritmo de 0 h/2 h validado ^{33,39,75,78,84}	I	B
Está recomendado usar derivaciones electrocardiográficas adicionales (V3R, V4R, V7–V9) si se sospecha de isquemia y las derivaciones estándar no son concluyentes	I	C
Como alternativa al algoritmo de 0 h/1 h de la ESC, se debe considerar un protocolo rápido de exclusión o confirmación con obtención de muestras de sangre a las 0 h y 3 h si está disponible la determinación de troponina cardíaca de alta sensibilidad (o convencional) con un algoritmo de 0 h/3 h validado ^{70–73}	IIa	B
Se debe considerar el uso de escalas de riesgo establecidas para la estimación del pronóstico	IIa	C
No se recomienda la determinación sistemática de biomarcadores adicionales, como PUAG-C o copeptina, además de hs-cTn, para el diagnóstico inicial ^{47,48,51,52,54,118}	III	B
Técnicas de imagen		
La ecocardiografía, realizada inmediatamente después del ECG de 12 derivaciones por médicos entrenados, está recomendada para pacientes con parada cardíaca o inestabilidad hemodinámica de origen probablemente cardiovascular	I	C
Para los pacientes sin dolor torácico recurrente, con hallazgos ECG normales y valores normales de troponina (preferiblemente de alta sensibilidad), pero en los que todavía se sospecha SCA, se recomienda una prueba de estrés no invasiva (preferiblemente con imagen) para la isquemia inducible o ATC, antes de decidir sobre una estrategia invasiva ^{91,92,98,101,105–108}	I	B

(Continuación)

Recomendaciones sobre diagnóstico, estratificación del riesgo, técnicas de imagen y monitorización del ritmo para pacientes con sospecha de síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST

La ecocardiografía está recomendada para evaluar la función regional y global del VI y para confirmar o descartar un diagnóstico diferencial ^c	I	C
Está recomendada la ATC como alternativa a la ACI para descartar el SCA cuando existe una probabilidad baja-intermedia de EC y cuando la troponina cardíaca y/o el ECG son normales o no concluyentes ^{105,108,110–114}	I	A
Monitorización		
Está recomendada la monitorización continua del ritmo hasta que se establezca o se descarte el diagnóstico de IAMSEST	I	C
Está recomendado ingresar a los pacientes con IAMSEST en una unidad con monitorización	I	C
Está recomendada la monitorización del ritmo hasta 24 h o ICP (lo que suceda antes) para los pacientes con IAMSEST y riesgo bajo de arritmias cardíacas ^d	I	C
Está recomendada la monitorización del ritmo durante más de 24 h de los pacientes con IAMSEST y riesgo aumentado de arritmias cardíacas ^e	I	C
En la angina inestable y en ausencia de signos o síntomas de isquemia, se puede considerar la monitorización del ritmo de algunos pacientes seleccionados (p. ej., con sospecha de espasmo coronario o síntomas asociados indicativos de eventos arrítmicos)	IIb	C

©ESC 2020

0h: hora de la primera muestra de sangre; 1 h, 2 h, 3 h: 1, 2 o 3 h después de la primera muestra de sangre; ACI: angiografía coronaria invasiva; ATC: angiotomografía computarizada; EC: enfermedad coronaria; ECG: electrocardiograma; ESC: Sociedad Europea de Cardiología; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; GRACE: *Global Registry of Acute Coronary Events*; Hs-cTn: troponina cardíaca de alta sensibilidad; IAMSEST: infarto agudo de miocardio sin elevación del segmento ST; ICP: intervención coronaria percutánea; PUAG-C: proteína de unión a ácidos grasos de tipo cardíaco; SCA: síndrome coronario agudo; VI: ventrículo izquierdo.

^a Clase de recomendación.^b Nivel de evidencia.^c No se aplica a los pacientes que reciben el alta el mismo día tras descartarse el IAMSEST.^d Si no se cumple ninguno de los siguientes criterios: inestabilidad hemodinámica, arritmias importantes, FEVI < 40%, reperfusión fallida, estenosis coronarias críticas adicionales en vasos importantes, complicaciones relacionadas con la revascularización percutánea o puntuación GRACE > 140, si se ha evaluado.^e Si se cumple uno o más de los criterios anteriores.**4. EVALUACIÓN DEL RIESGO Y RESULTADOS****4.1. Indicadores electrocardiográficos**

Consulte el material suplementario.

4.2. Biomarcadores

La determinación inicial de troponina cardíaca, además de su utilidad diagnóstica, aporta información pronóstica adicional a las variables clínicas y electrocardiográficas en términos de mortalidad a corto y largo plazo. Mientras que la hs-cTn T y la hs-cTn I tienen una precisión diagnóstica comparable, la hs-cTn T tiene mayor precisión pronóstica^{38,119}. Las determinaciones seriadas son útiles para detectar las concentraciones pico y estratificar el riesgo de los pacientes con infarto de miocardio diagnosticado. Cuanto

más elevadas son las concentraciones de hs-cTn, mayor es el riesgo de muerte^{12,76,120}. No obstante, la evidencia disponible no permite establecer el momento óptimo para realizar las determinaciones seriadas de hs-cTn. Se debe determinar la concentración de creatinina sérica y la TFGe porque afectan al pronóstico y son elementos clave del método *Global Registry of Acute Coronary Events* (GRACE) para la estimación del riesgo (véase la sección 4.3). Igualmente, los péptidos natriuréticos (BNP y NT pro-BNP) proporcionan información pronóstica adicional a la troponina cardíaca sobre el riesgo de muerte, IC aguda y desarrollo de FA¹²¹. Además, identificar la presencia y cuantificar el grado de estrés hemodinámico e IC mediante la determinación de BNP o NT pro-BNP en pacientes con enfermedad coronaria multivaso o en el tronco común izquierdo sin SCASEST puede ayudar al equipo cardiológico a seleccionar el tratamiento de revascularización más adecuado (ICP o CABG)^{122–124}. Esta estrategia tiene que confirmarse en ECA y, hasta la fecha, no se ha probado en pacientes con SCASEST. Los péptidos natriuréticos proporcionan información pronóstica adicional a la troponina cardíaca^{121,125,126}. Otros biomarcadores, como la proteína C reactiva de alta sensibilidad, la región media de proadrenomedulina, el factor 15 de diferenciación de crecimiento (GDF-15), la proteína de unión a ácidos grasos de tipo cardíaco (h-FABP) y la coceptina, también pueden tener algún valor pronóstico^{50,118,127–132}. Sin embargo, no se ha demostrado que determinar estos biomarcadores mejore el tratamiento de los pacientes y su valor añadido a la estimación del riesgo mediante la escala GRACE y la determinación de BNP/NT pro-BNP parece ser marginal. Por el momento no se puede recomendar el uso sistemático de estos biomarcadores para la evaluación pronóstica.

4.3. Escalas clínicas para la evaluación del riesgo

Consulte el material adicional. Se han desarrollado distintos modelos pronósticos cuyo objetivo es estimar el riesgo de mortalidad por todas las causas o el riesgo combinado de mortalidad por todas las causas e infarto de miocardio. Con base en estos modelos, se han formulado escalas clínicas de riesgo y, entre ellas, la escala GRACE tiene el mayor poder de discriminación^{133–135}. Es importante señalar que el método GRACE tiene distintas escalas de riesgo y cada una se refiere a un grupo de pacientes distinto y predice distintos resultados^{136–139}. Las escalas de riesgo GRACE se han validado externamente mediante datos observacionales¹⁴⁰. La sección 4.3, la tabla 1 y la figura 3 del material adicional proporcionan información detallada sobre las escalas del método GRACE. El nomograma para calcular la escala GRACE original, que estima el riesgo de muerte durante la hospitalización, se muestra en la figura 3 del material adicional. La calculadora de riesgo para otras escalas GRACE está disponible en: https://www.outcomes-umassmed.org/risk_models_grace_orig.aspx (GRACE 1.0) y www.outcomes-umassmed.org/grace/acs_risk2/index.html (GRACE 2.0).

Dado que la escala GRACE predice variables clínicas, es posible clasificar a los pacientes según el riesgo estimado de eventos isquémicos en el futuro. Se ha demostrado que la evaluación del riesgo basada en la escala GRACE es superior a la evaluación (subjetiva) del médico para la mortalidad y el infarto de miocardio^{141,142}. Además, está ampliamente establecido que la prestación de atención médica basada en las GPC tiene una relación inversa con el riesgo estimado de los pacientes con SCASEST¹⁴³, la denominada «paradoja del tratamiento del riesgo»^{144,145}. La atención basada en las guías se asocia con una supervivencia proporcionalmente mayor entre los pacientes con un riesgo basal más alto, por lo que la evaluación objetiva del riesgo puede ayudar a identificar a los pacientes con SCASEST que se beneficiarían de

intervenciones terapéuticas determinadas por el riesgo^{144,145}. Los estudios AGRIS¹⁴⁶ y UKGRIS (en desarrollo)¹⁴⁷ investigan por primera vez de forma aleatorizada el impacto de la utilización de la escala de riesgo GRACE en los resultados de los pacientes con SCASEST. El estudio AGRIS, diseñado con aleatorización por grupos, no logró demostrar ningún valor añadido, particularmente para los tratamientos basados en GPC y el empleo sistemático de la escala de riesgo GRACE. Este hallazgo se puede explicar en gran medida por un rendimiento mejor de lo previsto de los hospitales de control. Debido a que ha mejorado la mortalidad temprana de los SCASEST¹⁴⁸, la predicción del riesgo a largo plazo es importante. Las muertes en la fase temprana después de un SCASEST se suelen atribuir a eventos isquémicos o trombóticos, mientras que posteriormente es más probable que se asocien con la progresión de la aterosclerosis y causas no cardiovasculares^{149–152}.

4.4. Evaluación del riesgo hemorrágico

Las complicaciones hemorrágicas mayores se asocian con un aumento de la mortalidad en los SCASEST¹⁵⁷. Para estimar el riesgo hemorrágico en este contexto se desarrollaron las escalas CRUSADE de las GPC de ACC/AHA (<https://www.mdcalc.com/crusade-score-post-mib-bleeding-risk>) y ACUITY. En términos generales, ambas escalas tienen un valor predictivo razonable para el

sangrado mayor en pacientes con SCA que se someten a una angiografía coronaria, aunque la escala CRUSADE tiene mayor poder de discriminación^{155–157}. Los cambios introducidos en cardiología intervencionista, como el acceso radial para la angiografía y la ICP, y en el tratamiento antitrombótico podrían modificar el valor predictivo de las escalas de riesgo. Además, en los pacientes que reciben tratamiento farmacológico o anticoagulantes orales (ACO), el valor predictivo de estas escalas no está establecido. Dadas estas limitaciones, se puede considerar la escala de riesgo CRUSADE para cuantificar el riesgo hemorrágico de los pacientes sometidos a coronariografía.

Una alternativa a estas escalas puede ser la evaluación del riesgo hemorrágico según la clasificación ARC-HBR (tabla 7)¹⁵⁸. Esta definición de consenso sobre los pacientes con riesgo hemorrágico alto se desarrolló recientemente para dar coherencia a los ensayos clínicos que evalúan la seguridad y la eficacia de dispositivos y regímenes de tratamiento para pacientes sometidos a ICP¹⁵⁸. La propuesta ARC-HBR propone un enfoque pragmático e integra los datos de estudios recientes sobre la duración y la intensidad del tratamiento antiagregante plaquetario doble (TAPD) (tabla 7) para pacientes con riesgo alto de sangrado, que previamente se excluían de los estudios^{159–161}. Sin embargo, la evaluación del riesgo hemorrágico según los criterios ARC-HBR puede ser compleja en la práctica clínica, ya que algunos de estos criterios son muy detallados y, por el momento, esta clasificación no ha sido validada.

Tabla 7

Criterios mayores y menores de riesgo hemorrágico alto según la clasificación de la *Academic Research Consortium* en el momento de una intervención coronaria percutánea (el riesgo hemorrágico es alto si se cumplen al menos 1 criterio mayor o 2 criterios menores)

Criterios mayores	Criterios menores
Se prevé ACO a largo plazo ^a	Edad ≥ 75 años
ERC avanzada o grave (TFGe < 30 ml/min)	ERC moderada (TFGe 30–59 ml/min)
Hemoglobina < 11 g/dl	Hemoglobina 11–12,9 g/dl los varones u 11–11,9 g/dl las mujeres
Sangrado espontáneo que requiera hospitalización y/o transfusión sanguínea en los últimos 6 meses o en cualquier momento si es recurrente	Sangrado espontáneo que requiera hospitalización y/o transfusión sanguínea en los últimos 12 meses y no cumple criterios mayores
Trombocitopenia basal moderada o grave ^b (recuento plaquetario < 100–109/l)	Toma crónica de antiinflamatorios no esteroideos orales o esteroides
Diátesis hemorrágica crónica	Todo ictus isquémico en cualquier momento y que no cumpla criterios mayores
Cirrosis hepática con hipertensión portal	
Malignidad activa ^c (excepto el cáncer de piel distinto de melanoma) en los últimos 12 meses	
Antecedente de hemorragia intracraneal espontánea (en cualquier momento)	
Antecedente de hemorragia intracraneal por traumatismo en los últimos 12 meses	
Presencia de malformación cerebral arteriovenosa	
Ictus isquémico moderado o grave ^d en los últimos 6 meses	
Cirugía mayor reciente o traumatismo importante en los 30 días previos a la ICP	
Cirugía mayor que no se pueda retrasar en pacientes en TAPD	

ACO: anticoagulación oral; ERC: enfermedad renal crónica; ICP: intervención coronaria percutánea; TAPD: tratamiento antiagregante plaquetario doble; TFGe: tasa de filtrado glomerular estimada.

^a Excluidas las dosis del tratamiento para la protección vascular¹⁶².

^b La trombocitopenia basal se define como la previa a la ICP.

^c La malignidad activa es la diagnosticada en los últimos 12 meses y/o que requiera un tratamiento en curso (ya sea cirugía, quimioterapia o radioterapia).

^d Puntuación de la National Institutes of Health Stroke Scale > 5.

Recomendaciones sobre la determinación de biomarcadores para la estimación del pronóstico

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b
Aparte de su utilidad diagnóstica, las determinaciones seriadas de hs-cTn están recomendadas para la estimación del pronóstico ^{12,13,119,120}	I	B
Se debe considerar la determinación de concentraciones plasmáticas de BNP o NT-proBNP para obtener información pronóstica ^{121,125,126}	IIa	B
No está recomendada la determinación de biomarcadores adicionales, como la fracción media del péptido natriurético de tipo A, proteína C reactiva de alta sensibilidad, fracción media de la proadrenomedulina, GDF-15, copeptina y PUAG-C, para la evaluación sistemática del riesgo y la estimación del pronóstico ^{50,127,129}	III	B
Escala para la estratificación del riesgo en los SCASEST		
Se debe considerar el uso de modelos de riesgo basados en la escala GRACE para la estimación del pronóstico ^{137–139}	IIa	B
Se puede considerar el uso de escalas de riesgo diseñadas para evaluar los beneficios y los riesgos de diferentes duraciones del TAPD ^{153,154}	IIb	A
Se puede considerar el uso de escalas para estimar el riesgo hemorrágico de pacientes que se someten a angiografía coronaria ^{155,156}	IIb	B

BNP: péptido natriurético cerebral; GDF-15: factor de diferenciación de crecimiento 15; GRACE: *Global Registry of Acute Coronary Events*; Hs-cTn: troponina cardiaca de alta sensibilidad; NT-proBNP: fracción N-terminal del péptido natriurético cerebral; PUAG-C: proteína de unión a ácidos grasos de tipo cardiaco; SCASEST: síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST; TAPD: tratamiento antiagregante plaquetario doble.

^a Clase de recomendación.

^b Nivel de evidencia.

©ESC 2020

4.5. Integración de los riesgos isquémico y hemorrágico

Los eventos hemorrágicos mayores afectan al pronóstico del mismo modo que las complicaciones isquémicas espontáneas^{163,164}. Como siempre que se prescribe un régimen de tratamiento antitrombótico es necesario buscar un equilibrio entre el riesgo isquémico y el riesgo hemorrágico, podrían ser útiles escalas para ajustar la duración y la intensidad del tratamiento antitrombótico de forma que se optimice la protección contra eventos isquémicos y se minimice el riesgo hemorrágico de cada paciente. Se han desarrollado escalas de riesgo específicas para los pacientes que reciben TAPD después de una ICP, en el contexto de los SCC y SCA. Hasta la fecha no se ha probado ninguna escala de riesgo en pacientes que requieren anticoagulación a largo plazo. Las escalas DAPT y PRECISE-DAPT se diseñaron para guiar la toma de decisiones sobre la duración del TAPD^{153,154}. La escala PRECISE-DAPT se calcula en el momento del alta hospitalaria, mientras que la escala DAPT es una estimación del riesgo hemorrágico que se calcula 1 año después del evento inicial. La utilidad de la escala PRECISE-DAPT se evaluó retrospectivamente en pacientes asignados aleatoriamente a distintas duraciones de TAPD (n = 10.081) para establecer el efecto del tratamiento a largo plazo (12-14 meses) o a corto plazo (3-6 meses) en los eventos isquémicos y hemorrágicos en relación con el riesgo hemorrágico inicial¹⁵⁴. Entre los pacientes con riesgo hemorrágico alto según la clasificación PRECISE-DAPT (puntuación ≥ 25), el TAPD prolongado no se asoció con beneficios en cuanto a los eventos isquémicos, pero se asoció con una gran carga de eventos hemorrágicos¹⁵⁴. Por el contrario, los tratamientos más largos para pacientes sin riesgo hemorrágico alto (puntuación < 25) no se asociaron con un

aumento de los eventos hemorrágicos y sí con una reducción significativa de la variable compuesta de infarto de miocardio, trombosis confirmada del *stent*, ictus y revascularización del vaso diana. Estos hallazgos se confirmaron también en el análisis restringido a los SCA. Para la mayoría de los pacientes incluidos en el estudio, el TAPD consistió en AAS y clopidogrel. Un validación externa de la escala PRECISE-DAPT (en 4.424 pacientes con SCA sometidos a ICP y tratados con prasugrel o ticagrelor) mostró un discreto valor predictivo de hemorragia mayor durante un seguimiento medio de 14 meses (estadístico C = 0,653)¹⁶⁵. Por otra parte, ninguno de estos modelos de predicción de riesgo se probó prospectivamente en ECA y, por lo tanto, su valor para mejorar los resultados de los pacientes no está claro. El estudio DAPT está menos validado, con un análisis retrospectivo en 1.970 pacientes y el cálculo de la escala en distintos momentos (a los 6 y 12 meses), comparado con la cohorte de derivación que se usó para generar la escala¹⁶⁶.

5. TRATAMIENTOS FARMACOLÓGICOS

5.1. Tratamiento antitrombótico

El tratamiento antitrombótico es obligatorio para los pacientes con SCASEST, se sometan o no a tratamiento invasivo. La elección del tratamiento, la combinación de fármacos, el momento de inicio y la duración dependen de varios factores intrínsecos y extrínsecos (relacionados con el procedimiento) (figura 5). Es importante destacar que las complicaciones isquémicas y hemorrágicas tienen una influencia importante en la evolución de los pacientes con SCASEST y en el riesgo total de muerte¹⁶⁷. Por lo tanto, a la hora de elegir el tratamiento se debe tener en cuenta tanto el riesgo isquémico como el riesgo hemorrágico de los pacientes.

Los fármacos anticoagulantes y antiagregantes plaquetarios y las dosis recomendadas que se deben administrar durante y después de los SCASEST se resumen en la figura 6 y la tabla 8.

5.1.1. Antiagregantes plaquetarios y pretratamiento

5.1.1.1. Antiagregantes plaquetarios y tratamiento antiagregante plaquetario doble. La activación plaquetaria y la cascada de la anticoagulación tienen un papel clave en la fase inicial y la evolución de los SCASEST. Por ello, es esencial una inhibición plaquetaria y anticoagulación (temporal) suficientes para los pacientes con SCASEST, particularmente para aquellos que se someten a revascularización coronaria mediante ICP. El AAS se considera la piedra angular del tratamiento para inhibir la generación de tromboxano A2 (figura 6), que normalmente es completa con una dosis ≥ 75 mg/día. El tratamiento con AAS se inicia con una dosis de carga seguida de tratamiento de mantenimiento (tabla 8). La evidencia actual apoya la administración de una dosis de mantenimiento de 75-100 mg 1 vez al día¹⁶⁹. Basándose en los resultados de los estudios de fase III PLATO y TRITON-TIMI 38^{170,171}, el TAPD con AAS y un inhibidor potente del P2Y₁₂ (ticagrelor o prasugrel) es el tratamiento estándar recomendado para los pacientes con SCASEST. El clopidogrel, que se caracteriza por ser un inhibidor plaquetario menos potente y más variable^{172,173}, solo se debe usar cuando el prasugrel o el ticagrelor estén contraindicados, no estén disponibles o no se toleren por un riesgo hemorrágico excesivamente alto. Los inhibidores del P2Y₁₂ tienen distintas propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas. En la tabla 9 se resumen las características más importantes de los fármacos orales e intravenosos. Para más información sobre estudios recientes sobre el

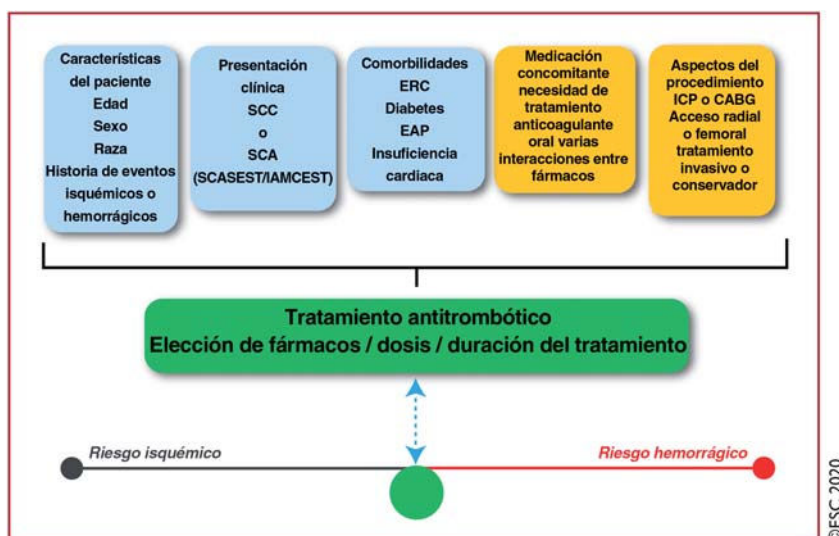


Figura 5. Factores que determinan el tratamiento antitrombótico en la enfermedad coronaria. Variables intrínsecas (en azul: características del paciente, presentación clínica y comorbilidades) y extrínsecas (en amarillo: medicación concomitante y aspectos del procedimiento) que influyen en la elección, la dosis y la duración del tratamiento antitrombótico. CABG: cirugía de revascularización coronaria; EAP: enfermedad arterial periférica; ERC: enfermedad renal crónica; IAMCEST: infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST; ICP: intervención coronaria percutánea; SCA: síndrome coronario agudo; SCASEST: síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST; SCC: síndrome coronario crónico.

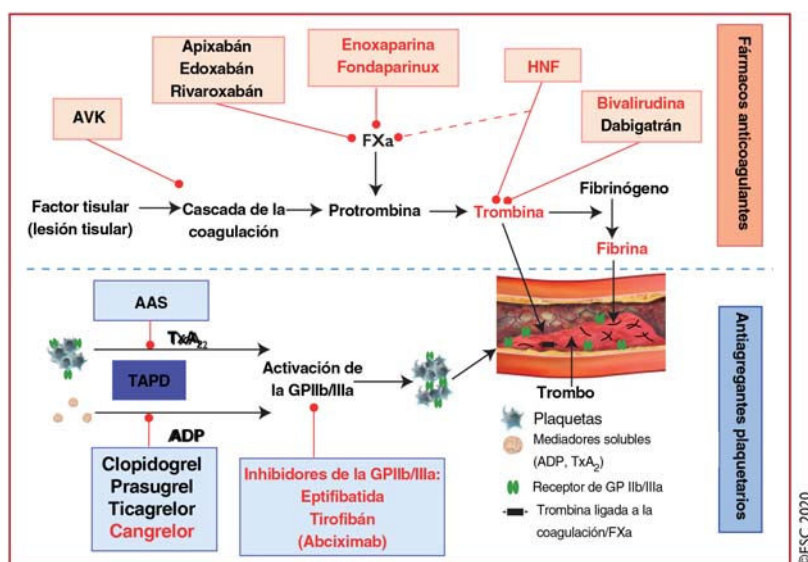


Figura 6. Tratamientos antitrombóticos para pacientes con síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST: objetivos del tratamiento farmacológico. Los fármacos de administración oral se muestran en letras negras y los de administración preferentemente parenteral, en letras rojas. El abciximab (entre paréntesis) ya no se suministra. AAS: ácido acetilsalicílico; ADP: adenosina difosfato; AVK: antagonistas de la vitamina K; FVa: factor Xa; GP: gluproteína; HNF: heparina no fraccionada; TAPD: tratamiento antiagregante plaquetario doble; TxA₂: tromboxano A₂.

TAPD, consulte el documento 2017 ESC focused update on DAPT in CAD¹⁶⁹.

El estudio aleatorizado y sin enmascaramiento ISAR-REACT 5 proporcionó datos sobre la comparación directa entre prasugrel y ticagrelor¹⁷⁴. El estudio incluyó a 4.018 pacientes con SCA (SCASEST o IAMCEST) programados para evaluación invasiva. El estudio demostró que el tratamiento con prasugrel, comparado con ticagrelor, redujo significativamente la tasa de la variable compuesta de muerte, IM o ictus (el 6,9 frente al 9,3%; $p = 0,006$) sin un aumento de las complicaciones hemorrágicas (el 4,8 frente al 5,4%; $p = 0,46$).

Las limitaciones del estudio, entre otras, incluyen su diseño sin enmascaramiento y los escasos datos sobre pacientes que recibieron tratamiento farmacológico o CABG, que tuvieron una mayor presencia en el estudio PLATO¹⁷⁰. El ticagrelor también se asoció con la interrupción más frecuente del tratamiento debido a sus efectos secundarios. En más del 80% de los pacientes aleatorizados, la estrategia de tratamiento fue la ICP y, consecuentemente, el prasugrel se debe considerar como el inhibidor del P2Y₁₂ de primera línea para los pacientes con SCASEST que se someten a esta intervención. El posible beneficio del prasugrel, frente a ticagrelor o clopidogrel, podría estar relacionado con una

Tabla 8Régimen de tratamiento antiagregante plaquetario y anticoagulante para pacientes con síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST^a

I. Antiagregantes plaquetarios	
AAS	Dosis oral de carga de 150-300 mg o 75-250 mg por vía intravenosa si no es posible la toma oral, seguida de dosis oral de mantenimiento de 75-100 mg 1 vez al día
<i>Inhibidores del P2Y₁₂ (por vía oral o intravenosa)</i>	
Clopidogrel	Dosis oral de carga de 300-600 mg, seguida de dosis oral de mantenimiento de 75 mg 1 vez al día; no es necesario ajustar la dosis para los pacientes con ERC
Prasugrel	Dosis oral de carga de 60 mg, seguida de dosis oral de mantenimiento de 10 mg 1 vez al día. Para pacientes con un peso corporal < 60 kg, se recomienda una dosis de mantenimiento de 5 mg 1 vez al día. Con los pacientes de edad ≥ 75 años, es necesario tomar precauciones, pero si el tratamiento se considera necesario, se administrarán dosis de 5 mg 1 vez al día. No es necesario ajustar la dosis para los pacientes con ERC. El ictus previo es una contraindicación para el prasugrel
Ticagrelor	Dosis oral de carga de 180 mg, seguida de dosis de mantenimiento de 90 mg 2 veces al día; no es necesario ajustar la dosis para los pacientes con ERC
Cangrelor	Bolo intravenoso de 30 µg/kg seguido de infusión de 4 µg/kg/min durante un mínimo de 2 h o mientras dure el procedimiento (lo que sea más largo)
<i>Inhibidores de la GPIIb/IIIa (por vía intravenosa)</i>	
Abciximab	Bolo intravenoso de 0,25 mg/kg e infusión de 0,125 µg/kg/min (máximo de 10 µg/min) durante 12 h (este fármaco ya no se suministra)
Eptifibatida	Bolo doble intravenoso de 180 µg/kg (administrado a intervalos de 10 min) seguido de infusión de 2,0 µg/kg/min durante un máximo de 18 h
Tirofiban	Bolo intravenoso de 25 µg/kg durante 3 min seguido de infusión de 0,15 µg/kg/min durante un máximo de 18 h
II. Fármacos anticoagulantes (para antes y después de la ICP)	
HNF	Bolo intravenoso de 70-100 U/kg cuando no se planifique administrar un inhibidor de la GPIIb/IIIa; bolo intravenoso de 50-70 U/kg con inhibidores de la GPIIb/IIIa
Enoxaparina	Bolo intravenoso de 0,5 mg/kg
Bivalirudina	Bolo intravenoso de 0,75 mg/kg seguido de infusión de 1,75 mg/kg/h durante un máximo de 4 h tras el procedimiento, según se requiera
Fondaparinux	2,5 mg/día por vía subcutánea (solo antes de la ICP).
III. Anticoagulantes orales^b	
Rivaroxabán	Dosis de mantenimiento muy bajas de 2,5 mg 2 veces al día (combinado con AAS) para el tratamiento antitrombótico a largo plazo en el contexto de la prevención secundaria en pacientes con EC

AAS: ácido acetilsalicílico; ACO: anticoagulación oral; AVK: antagonistas de la vitamina K; EC: enfermedad coronaria; ERC: enfermedad renal crónica; FA: fibrilación auricular; GP: glucoproteína; HNF: heparina no fraccionada; ICP: intervención coronaria percutánea; NACO: nuevos anticoagulantes orales no dependientes de la vitamina K.

^a Todos los regímenes de tratamiento se refieren a las dosis de cada fármaco administradas para la protección contra la trombosis dentro del sistema arterial.

^b La sección III muestra las dosis de rivaroxabán en un contexto de prevención secundaria para pacientes con EC. El sumario completo sobre las dosis de ACO (NACO y AVK) en el contexto de dosis completas de anticoagulación se puede consultar en *The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of NOACs in patients with AF*¹⁶⁸.

Tabla 9Inhibidores del P2Y₁₂ para pacientes con síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST

	Administración oral			Administración intravenosa
	Clopidogrel	Prasugrel	Ticagrelor	Cangrelor
Clase de fármaco	Tienopiridina	Tienopiridina	Ciclopentil-triazolopirimidina	Análogo del ATP
Reversibilidad	Irreversible	Irreversible	Reversible	Reversible
Bioactivación	Sí (profármaco, dependiente del CYP, 2 pasos)	Sí (profármaco, dependiente del CYP, 1 paso)	No*	No
Dosis (pretratamiento)	600 mg, después 75 mg/día	60 mg, después 10 (5) mg	180 mg, después 90 (60) mg 2 veces al día	Bolo intravenoso de 30 µg/kg e infusión de 4 µg/kg/min para ICP
Inicio del efecto	Diferido: 2-6 h	Rápido: 0,5-4 h	Rápido: 0,5-2 h	Inmediato: 2 min
Duración del efecto	3-10 días	5-10 días	3-4 días	30-60 min
Interrupción antes de la cirugía	5 días	7 días	5 días	Interrupción no significativa
Insuficiencia renal	Sin ajuste de dosis	Sin ajuste de dosis	Sin ajuste de dosis	Sin ajuste de dosis
Diálisis o AclCr < 15 ml/min	Datos insuficientes	Datos insuficientes	Datos insuficientes	Datos insuficientes

AclCr: aclaramiento de creatinina; CYP: citocromo P450; ICP: intervención coronaria percutánea.

* Tras la absorción intestinal, el ticagrelor no requiere metabolización para la inhibición plaquetaria. Además el metabolito AR-C124910XX del ticagrelor también está activo.

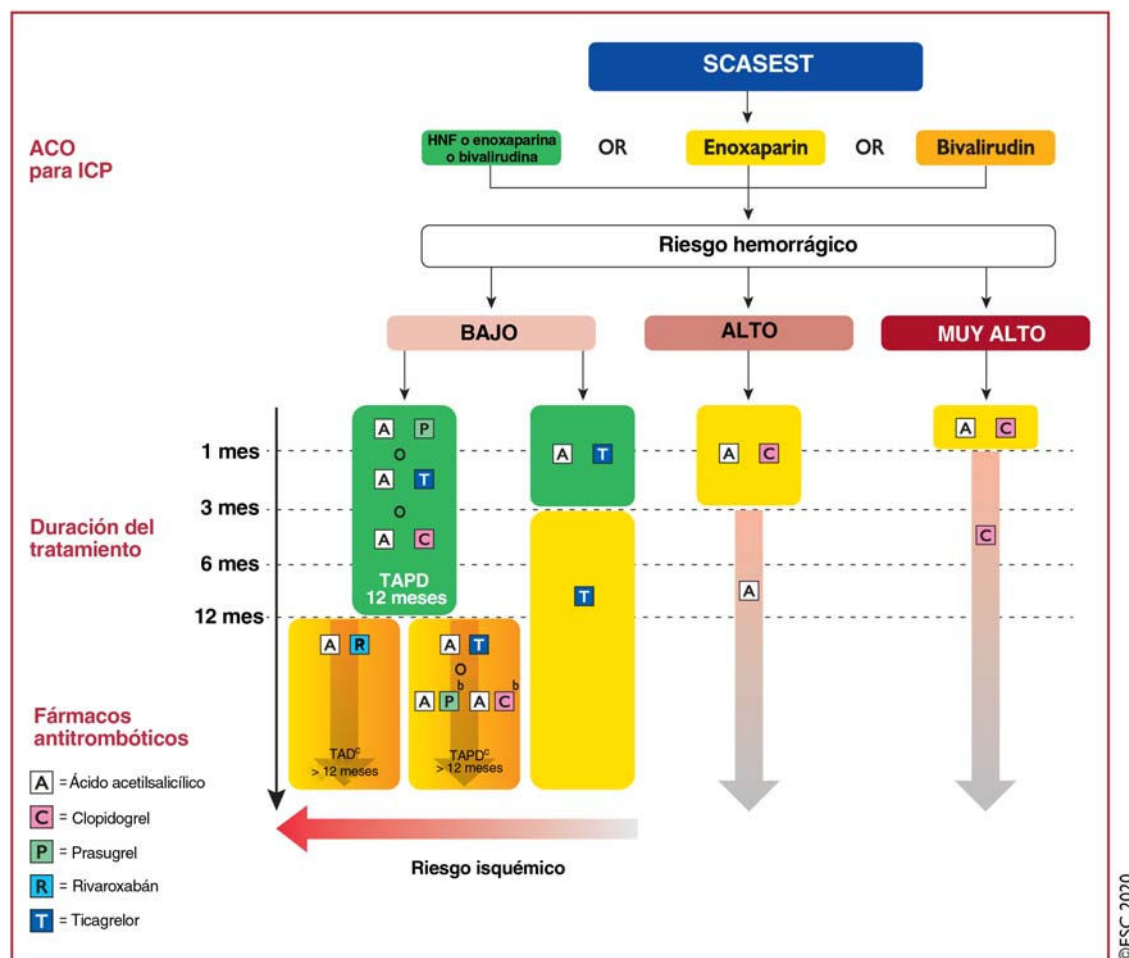


Figura 7. Algoritmo de tratamiento antitrombótico para pacientes con síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST y sin fibrilación auricular que se someten a intervención coronaria percutánea. El riesgo hemorrágico alto se define como el riesgo aumentado de sangrado espontáneo durante el TAPD (puntuación PRECISE-DAPT ≥ 25 o presencia de criterios ARC-HBR¹⁵⁸). El código de colores se refiere a las clases de recomendación de la ESC (verde = clase I; amarillo = clase IIa; anaranjado = clase IIb). El riesgo hemorrágico muy alto se define como sangrado reciente (< 1 mes) y/o cirugía planificada que no se puede retrasar. ACO: anticoagulantes orales; ARC-HBR: Academic Research Consortium-High Bleeding Risk; ESC: Sociedad Europea de Cardiología; HNF: heparina no fraccionada; ICP: intervención coronaria percutánea; PRECISE-DAPT: Predicting bleeding Complications In patients undergoing Stent implantation and subsequent Dual Anti Platelet Therapy; SCASEST: síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST; TAD: tratamiento antitrombótico doble (aquí: ácido acetilsalicílico + rivaroxabán); TAPD: tratamiento antiagregante plaquetario doble; TFGe: tasa de filtrado glomerular estimada.

^aClopidogrel durante 12 meses de TAPD si el paciente no es candidato a tratamiento con prasugrel o ticagrelor o en caso de reducción del TAPD con cambio a clopidogrel (clase IIb).

^bClopidogrel o prasugrel si el paciente no es candidato a tratamiento con ticagrelor.

^cIndicación de clase IIa de TAD o TAPD durante > 12 meses para pacientes con riesgo alto de eventos isquémicos (véase las definiciones en la [tabla 9](#)) y sin riesgo aumentado de sangrado mayor (historia de hemorragia intracraneal o ictus isquémico, historia de otras enfermedades intracraneales, hemorragia gastrointestinal reciente o anemia causada posiblemente por pérdida gastrointestinal de sangre, otras afecciones gastrointestinales asociadas con un aumento del riesgo hemorrágico, insuficiencia hepática, diátesis sanguínea o coagulopatía, edad muy avanzada o fragilidad, insuficiencia renal que requiere diálisis o TFGe < 15 ml/min/1,73 m²); indicación de clase IIb de TAD o TAPD durante > 12 meses para pacientes con riesgo moderadamente aumentado de eventos isquémicos (véase las definiciones en la [tabla 9](#)) y sin riesgo aumentado de sangrado mayor.

mejor función endotelial¹⁷⁵. Las recomendaciones sobre algoritmos de tratamiento, la duración y las opciones de tratamiento prolongado (> 12 meses) para los pacientes con SCASEST se encuentran en la [figura 7](#).

5.1.1.2. Pretratamiento. El pretratamiento es la estrategia terapéutica en la que se administran fármacos antiagregantes plaquetarios, normalmente un inhibidor del P2Y₁₂, antes de la coronariografía y cuando se desconoce la anatomía coronaria¹⁷⁶. Aunque los principios del pretratamiento en los SCASEST parecen obvios, pues se trata de lograr una inhibición plaquetaria suficiente en el momento de la ICP, no se han realizado estudios aleatorizados a gran escala que apoyen el uso sistemático del pretratamiento con

clopidogrel o un inhibidor potente del P2Y₁₂ (prasugrel y ticagrelor). En pacientes con SCASEST, el estudio aleatorizado ACCOAST¹⁷⁷ no demostró ningún beneficio del pretratamiento con prasugrel en eventos isquémicos, en cambio el riesgo hemorrágico fue sustancialmente más alto. Estos resultados coinciden con los datos observacionales sobre el pretratamiento con ticagrelor, prasugrel y clopidogrel del *Swedish Coronary Angiography and Angioplasty Registry*, que incluyó a 64.857 pacientes con SCASEST¹⁷⁸. A partir de esta gran base de datos, se observó que el pretratamiento con inhibidores del P2Y₁₂ para pacientes con SCASEST no se asoció con mejores resultados isquémicos, mientras que el riesgo hemorrágico aumentó significativamente. Con respecto al pretratamiento con ticagrelor, el reciente estudio

ISAR-REACT 5 mostró que una estrategia basada en la administración de prasugrel después de conocerse la anatomía coronaria en pacientes con SCASEST fue superior a una estrategia basada en el pretratamiento sistemático con ticagrelor¹⁷⁴. Hay que señalar que en este estudio no se observó ningún beneficio aparente con la estrategia de pretratamiento (ticagrelor).

Con base en la evidencia disponible^{174,177}, no se recomienda la administración sistemática de pretratamiento con un inhibidor del P2Y₁₂ para los pacientes con SCASEST en los que se desconoce la anatomía coronaria y se planifica una estrategia invasiva temprana. En caso de una estrategia invasiva aplazada, se puede considerar el pretratamiento con un inhibidor del P2Y₁₂ para algunos pacientes seleccionados y teniendo en cuenta el riesgo hemorrágico del paciente.

Por su rápida acción (tabla 9), el tratamiento con inhibidores potentes del P2Y₁₂ (ticagrelor o prasugrel) se puede administrar después de la coronariografía diagnóstica y directamente antes de la ICP. Hay que destacar que el pretratamiento sistemático puede ser perjudicial para un porcentaje significativo de pacientes que tienen un diagnóstico distinto del SCASEST (p. ej., disección aórtica o complicaciones hemorrágicas, incluida la hemorragia intracranial) y puede aumentar el riesgo hemorrágico o retrasar la cirugía de los pacientes que requieren CABG después de la coronariografía diagnóstica.

Recomendaciones sobre el tratamiento antitrombótico de los pacientes con síndrome coronario agudo sin elevación ST y sin fibrilación auricular que se someten a una intervención coronaria percutánea

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b
Tratamiento antiagregante plaquetario		
El AAS está recomendada para todos los pacientes sin contraindicaciones a una dosis oral de carga de 150-300 mg (o 75-250 mg i.v.), seguida de 75-100 mg/día para el tratamiento a largo plazo ¹⁷⁹⁻¹⁸¹	I	A
Está recomendada la administración de un inhibidor del P2Y ₁₂ , además de AAS, durante 12 meses, excepto en caso de contraindicaciones o riesgo hemorrágico excesivo ^{170,171,182} . Las opciones son:	I	A
• Prasugrel para pacientes no tratados con un inhibidor del P2Y ₁₂ que se someten a ICP (dosis de carga de 60 mg, seguida de 10 mg/día como dosis estándar o 5 mg/día para pacientes ≥ 75 años o con peso corporal < 60 kg) ¹⁷¹	I	B
• Ticagrelor independientemente de la estrategia de tratamiento (invasiva o conservadora) (dosis de carga de 180 mg, seguida de 90 mg 2 veces al día) ¹⁷⁰	I	B
• Clopidogrel (dosis de carga de 300-600 mg, seguida de 75 mg/día), solo cuando el prasugrel o el ticagrelor no estén disponibles, no se toleren o estén contraindicados ^{182,183}	I	C
Se debe considerar la administración de prasugrel antes que ticagrelor para pacientes con SCASEST que se someten a ICP ¹⁷⁴	IIa	B
Se debe considerar el uso de inhibidores de la GPIIb/IIIa como tratamiento de rescate en caso de evidencia de fenómeno de no reflujo o de una complicación trombótica	IIa	C
Se puede considerar el cangrelor para pacientes no tratados con un inhibidor del P2Y ₁₂ que se someten a ICP ¹⁸⁴⁻¹⁸⁷	IIb	A
Se puede considerar el pretratamiento con un inhibidor del P2Y ₁₂ para pacientes con SCASEST para los que no se planifica una estrategia invasiva temprana y que no tienen riesgo hemorrágico alto	IIb	C

(Continuación)

Recomendaciones sobre el tratamiento antitrombótico de los pacientes con síndrome coronario agudo sin elevación ST y sin fibrilación auricular que se someten a una intervención coronaria percutánea

No se recomienda el tratamiento con un inhibidor de la GPIIb/IIIa para pacientes con anatomía coronaria desconocida ^{188,189}	III	A
No se recomienda la administración sistemática de pretratamiento con un inhibidor del P2Y ₁₂ para pacientes con anatomía coronaria desconocida cuando se planifica una estrategia invasiva temprana ^{174,177,178,190,191}	III	A
Tratamiento anticoagulante periprocedimiento		
Está recomendada la anticoagulación parenteral, además de tratamiento antiagregante plaquetario, para todos los pacientes en el momento del diagnóstico y, especialmente, durante los procedimientos de revascularización según los riesgos isquémico y hemorrágico ^{192,193}	I	A
Para pacientes que se someten a ICP, está recomendada la administración de HNF (bolo intravenoso ajustado al peso durante la ICP de 70-100 UI/kg, o 50-70 UI/kg en combinación con un inhibidor de la GPIIb/IIIa; intervalo de tiempo de coagulación activada de 250-350 s, o 200-250 s si se administra un inhibidor de la GPIIb/IIIa)	I	A
En los casos de tratamiento farmacológico o limitaciones logísticas para trasladar al paciente a un centro con ICP en el plazo requerido, se recomienda la administración de fondaparinux y, en estos casos, se recomienda administrar un único bolo de HNF en el momento de la ICP ¹⁸³	I	B
Se recomienda seleccionar la anticoagulación según los riesgos isquémico y hemorrágico, además del perfil de eficacia y seguridad del fármaco	I	C
Se debe considerar la administración de enoxaparina (i.v.) para pacientes pretratados con enoxaparina subcutánea ¹⁹⁴⁻¹⁹⁶	IIa	B
Se debe considerar interrumpir la anticoagulación parenteral inmediatamente después de un procedimiento invasivo	IIa	C
Se puede considerar la bivalirudina como una alternativa a la HNF ^{189,197,198}	IIb	A
No está recomendado el cambio de HNF a HBPM ¹⁹⁶	III	B

©ESC 2020

AAS: ácido acetilsalicílico; GP: glucoproteína; HBPM: heparina de bajo peso molecular; HNF: heparina no fraccionada; ICP: intervención coronaria percutánea; i.v.: intravenoso; SCASEST: síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST.

^a Clase de recomendación.

^b Nivel de evidencia.

5.1.2. Tratamiento anticoagulante antes, durante y después de la intervención

El tratamiento periprocedimiento de los pacientes con SCASEST incluye la anticoagulación para inhibir la generación o la actividad de trombina (figura 6). La anticoagulación está recomendada para todos los pacientes, además del tratamiento antiagregante plaquetario, durante los procedimientos invasivos para los SCASEST¹⁹². En la tabla 8 se encuentran los fármacos más relevantes y sus dosis para el tratamiento de los pacientes con SCASEST. La heparina no fraccionada (HNF) es el fármaco de elección para los pacientes con SCASEST por su favorable perfil de riesgo-beneficio. En general, se debe evitar el cambio de anticoagulantes (particularmente entre HNF y heparina de bajo peso molecular [HBPM]), con la excepción de añadir HNF a fondaparinux cuando un paciente se somete a una ICP después de recibir

tratamiento con fondaparinux^{196,199}. Se debe interrumpir la administración de estos fármacos inmediatamente después de la ICP, a excepción de algunas situaciones clínicas, como la presencia confirmada de aneurisma del VI con formación de trombos o FA que requiere anticoagulación, que normalmente se realiza con HNF en contextos agudos.

En los últimos años se han producido cambios en el tratamiento adjuntivo (como los inhibidores de la GPIIb/IIIa) y en algunos aspectos de los procedimientos (p. ej., acceso radial frente a acceso femoral). Al contrario que en estudios más antiguos, los estudios contemporáneos se han centrado en un uso más equilibrado y selectivo de los inhibidores de la GPIIb/IIIa, con bivalirudina y HNF. Estos estudios fueron revisados extensamente en varios metanálisis^{200–203}. Un metanálisis reciente, que incluyó el estudio MATRIX¹⁹⁷, no mostró un beneficio significativo de la bivalirudina frente a la HNF para los eventos isquémicos²⁰². La bivalirudina se asoció con un aumento significativo del riesgo de trombosis del *stent* y una reducción significativa del riesgo hemorrágico. La reducción del riesgo hemorrágico estuvo relacionada con una falta de equilibrio en el uso de inhibidores de la GPIIb/IIIa, predominantemente con HNF. Recientemente, el estudio VALIDATE-SWEDEHEART²⁰⁴ comparó la HNF frente a bivalirudina en un contexto de acceso radial y uso limitado de inhibidores de la GPIIb/IIIa. El estudio demostró tasas similares de isquemia y sangrado al comparar ambos fármacos. Otro metanálisis, actualizado con los datos del estudio VALIDATE-SWEDEHEART, confirmó que la bivalirudina, frente a HNF, se asoció con una incidencia similar de muerte por todas las causas y eventos isquémicos tras la ICP de los SCA²⁰³. Solo se encontró una asociación entre la bivalirudina y una reducción del riesgo hemorrágico con la administración de inhibidores de la GPIIb/IIIa combinados con HNF.

En resumen, y basándose en los estudios referidos antes, la HNF es el anticoagulante de elección recomendado para las ICP. La bivalirudina, debido a su vida media corta y a los resultados favorables en algunos estudios, se puede considerar como una alternativa a la HNF para casos seleccionados.

Para una descripción detallada y un resumen histórico de estudios más antiguos que compararon la HNF frente a bivalirudina (en los que se administraron inhibidores de la GPIIb/IIIa), consulte la GPC de ESC/EACTS 2018 sobre revascularización miocárdica²⁰⁵.

Tras una fase de tratamiento conservador, los pacientes podrían someterse a cateterismo cardiaco, y durante este periodo se puede administrar fondaparinux. Este régimen de tratamiento está basado en el estudio OASIS²⁰⁶. La formación de trombos por el catéter fue más frecuente con fondaparinux, por lo que se debe añadir una dosis completa de HNF para prevenir la formación de trombos cuando los pacientes se someten a ICP.

La enoxaparina, una HBPM con una relación dosis-efecto predecible y menos riesgo de trombocitopenia inducida por heparina que la HNF, se debe considerar como un anticoagulante para la ICP de los pacientes pretratados con enoxaparina subcutánea. En un metanálisis¹⁹⁴ que incluyó a pacientes con SCASEST, se observó un beneficio de la enoxaparina frente a la HNF (reducción de la mortalidad y de complicaciones hemorrágicas), pero son necesarios estudios aleatorizados que comparen la enoxaparina frente a la HNF en este contexto.

5.1.3. Tratamiento antiagregante plaquetario antes, durante y después de la intervención

Entre los fármacos intravenosos para el tratamiento antiagregante plaquetario periprocedimiento, se incluyen el cangrelor y los inhibidores de la GPIIb/IIIa (abciximab, eptifibatida y tirofiban). La mayoría de los estudios que evaluaron los inhibidores de la GPIIb/IIIa para pacientes con SCA tratados con ICP son anteriores a la era

del empleo sistemático del TAPD, que incluye un inicio temprano y la administración de una dosis de carga de un inhibidor del P2Y₁₂^{205,207}. Actualmente, con el empleo sistemático de inhibidores orales del P2Y₁₂, no se puede afirmar que el pretratamiento sistemático con inhibidores de la GPIIb/IIIa aporte un beneficio adicional a los pacientes con SCASEST programados para coronariografía^{188,189}. Aun más, en un contexto de inhibición plaquetaria potente con ticagrelor o prasugrel, en el que los datos sobre el uso de inhibidores de la GPIIb/IIIa son escasos, no se puede recomendar la administración sistemática de estos fármacos. No obstante, los inhibidores de la GPIIb/IIIa pueden considerarse para situaciones de rescate o en caso de complicaciones trombóticas y se podría considerar para las ICP de riesgo alto de pacientes que no recibieron tratamiento previo con inhibidores del P2Y₁₂ (para más información, consulte la GPC de ESC/EACTS 2018 sobre revascularización miocárdica²⁰⁵).

El cangrelor es un inhibidor directo del P2Y₁₂ reversible y de acción corta que fue evaluado durante las ICP de SCC estables y SCA en ensayos clínicos que compararon el cangrelor frente al clopidogrel, administrado antes de la ICP (estudio CHAMPION) o después de la ICP (CHAMPION PLATFORM Y CHAMPION PHOENIX)^{185–187}. Un metanálisis de estos estudios mostró un beneficio con respecto a la variable principal de eventos isquémicos que fue contrarrestado por un aumento de complicaciones hemorrágicas menores¹⁸⁴. Además, el beneficio del cangrelor con respecto a la variable de eventos isquémicos fue menor en el estudio CHAMPION PCI con la administración previa de clopidogrel, mientras que los datos de la combinación con ticagrelor o prasugrel son escasos. Debido a que se ha probado su eficacia para la prevención de la trombosis del *stent* durante y después del procedimiento en pacientes que no recibieron previamente tratamiento con inhibidores del P2Y₁₂, se puede valorar de manera individualizada la administración de cangrelor a estos pacientes (para más información, consulte la GPC de ESC/EACTS 2018 sobre revascularización miocárdica²⁰⁵).

5.1.4. Tratamiento después de la intervención y de mantenimiento

Después de las ICP de los SCASEST, se recomienda el TAPD con un inhibidor del P2Y₁₂ y AAS durante 12 meses, independientemente del tipo de *stent* implantado, excepto si hay contraindicaciones^{170,171,182}. En algunas situaciones clínicas, la duración del TAPD se puede acortar (< 12 meses), prolongar (> 12 meses; véase la [figura 7](#) y las [tablas 10 y 11](#)) o modificar (cambio de TAPD o reducción gradual). Estas decisiones dependen del juicio médico individual, que debe estar basado en los riesgos isquémico y hemorrágico del paciente, la aparición de eventos adversos, las comorbilidades, la medicación concomitante y la disponibilidad de los respectivos fármacos. Para una descripción más detallada de los numerosos estudios que compararon diferentes duraciones del TAPD (especialmente 3–6 meses frente a 12 meses en pacientes con SCASEST), consulte el documento 2017 ESC focused update on DAPT in CAD¹⁶⁹ y otros estudios publicados recientemente^{208,209}. Para pacientes con SCASEST sometidos a implante de *stents* que tienen un riesgo hemorrágico alto (p. ej., una puntuación PRECISE-DAPT ≥ 25 o que cumplen los criterios ARC-HBR), se debe considerar la interrupción del tratamiento con inhibidores del P2Y₁₂ después de 3–6 meses¹⁵⁴. Para pacientes con riesgo hemorrágico muy alto, definido como un episodio hemorrágico en el último mes o cirugía programada no aplazable en el futuro próximo, se debe considerar el tratamiento con AAS y clopidogrel durante 1 mes.

Cuatro estudios recientes (n = 29.089) evaluaron el beneficio de una duración del TAPD más corta (1–3 meses)^{208–211}. Se incluyó a pacientes con riesgos isquémico y hemorrágico bajos y se administró monoterapia temprana con clopidogrel o ticagrelor. Hubo una reducción de todos los eventos hemorrágicos y una

Tabla 10

Opciones de tratamiento antitrombótico o antiagregante plaquetario doble a largo plazo

Fármaco	Dosis	Indicación	NNT (eventos isquémicos)	NNH (eventos hemorrágicos)
<i>Regímenes de TAD prolongado (incluido AAS 75-100 mg/día)</i>				
Rivaroxabán (estudio COMPASS)	2,5 mg 2 veces al día	Pacientes con EC o EAP sintomática y riesgo alto de eventos isquémicos	77	84
<i>Regímenes de TAPD prolongado (incluido AAS 75-100 mg/día)</i>				
Clopidogrel (estudio DAPT)	75 mg/día	Tras infarto de miocardio, pacientes que toleraron el TAPD durante 1 año	63	105
Prasugrel (estudio DAPT)	10 mg/día (5 mg/día en caso de peso corporal < 60 kg o edad > 75 años)	Tras la ICP para el infarto de miocardio, pacientes que toleraron el TAPD durante 1 año	63	105
Ticagrelor (PEGASUS-TIMI 54)	60/90 mg 2 veces al día	Tras infarto de miocardio, pacientes que toleraron el TAPD durante 1 año	84	81

©ESC 2020

AAS: ácido acetilsalicílico; COMPASS: *Cardiovascular Outcomes for People using Anticoagulation Strategies*; EC: enfermedad coronaria; EAP: enfermedad arterial periférica; ICP: intervención coronaria percutánea; NNH: número que es necesario tratar para que se produzca un efecto perjudicial; NNT: número que es necesario tratar para que se produzca un efecto beneficioso; PEGASUS-TIMI 54: *Prevention of Cardiovascular Events in Patients With Prior Heart Attack Using Ticagrelor Compared to Placebo on a Background of Aspirin-Thrombolysis In Myocardial Infarction 54*; TAD: tratamiento antitrombótico doble; TAPD: tratamiento antiagregante plaquetario doble.

Los fármacos para el TAPD (además de AAS 75-100 mg/día) aparecen en orden alfabético. Para las indicaciones y definiciones de riesgo moderado/alto y riesgo hemorrágico, consulte la [tabla 9](#) y la [figura 7](#). El NNT se refiere a la variable de valoración de eventos isquémicos de los estudios respectivos y el NNH, a la variable de seguridad (hemorragia). Los valores de NNT y NNH del estudio DAPT corresponden a los datos conjuntos sobre clopidogrel y prasugrel.

Tabla 11

Criterios de riesgo del tratamiento con un segundo fármaco antitrombótico

Riesgo trombótico alto (clase IIa)	Riesgo trombótico moderado (clase IIb)
EC compleja y al menos un criterio	EC no compleja y al menos un criterio
Potenciadores de riesgo	
Diabetes mellitus que requiera medicación	Diabetes mellitus que requiera medicación
Antecedente de infarto de miocardio recurrente	Antecedente de infarto de miocardio recurrente
EC multivaso de cualquier tipo	Enfermedad vascular múltiple (EC más EAP)
Enfermedad vascular múltiple (EC más EAP)	ERC con TFG de 15-59 ml/min/1,73 m ²
EC prematura (edad < 45 años) o de progresión acelerada (nueva lesión en un periodo de 2 años)	
Enfermedad inflamatoria sistémica concomitante (p. ej., virus de la inmunodeficiencia humana, lupus eritematoso sistémico, artritis crónica)	
ERC con TFG de 15-59 ml/min/1,73 m ²	
Aspectos técnicos	
Al menos 3 stents implantados	
Al menos 3 lesiones tratadas	
Longitud total de stent > 60 mm	
Antecedente de revascularización compleja (tronco común izquierdo, implante de 2 o más stents en bifurcación, oclusión crónica total, implante de stents en último vaso permeable)	
Antecedente de trombosis del stent en pacientes que reciben tratamiento antiagregante plaquetario	

©ESC 2020

EC: enfermedad coronaria; EAP: enfermedad arterial periférica; ERC: enfermedad renal crónica; TFG: tasa de filtrado glomerular estimada.

En consonancia con las recomendaciones de las GPC, los pacientes con EC se clasifican en 2 grupos de riesgo diferentes (riesgo trombótico o isquémico alto frente a riesgo moderadamente aumentado). La clasificación de los pacientes en relación con la EC compleja o no compleja se basa en el juicio clínico individual que debe tener en cuenta la historia cardiovascular del paciente y/o la anatomía coronaria. La selección y la composición de los factores potenciadores del riesgo se basan en la evidencia obtenida en ensayos clínicos sobre el tratamiento antitrombótico extendido para pacientes con EC^{162,212,214} y en los datos de registros relacionados^{228–230}.

tendencia hacia menos eventos isquémicos, incluido el infarto de miocardio. Hay que destacar que más del 50% de los pacientes presentaron SCA como uno de los criterios de inclusión. El estudio TWILIGHT²¹¹ evaluó el efecto del ticagrelor solo frente a ticagrelor combinado con AAS en relación con los eventos hemorrágicos clínicamente relevantes en pacientes con alto riesgo hemorrágico o de eventos isquémicos que se sometieron a ICP, de acuerdo con los criterios de inclusión. Sin embargo, estos pacientes no tenían riesgo hemorrágico alto según los criterios actuales y las tasas de eventos en el seguimiento.

Basándose en esto y a pesar de que más de 2 tercios de los pacientes tuvieron SCA, estos pacientes conformaban una cohorte de riesgo hemorrágico e isquémico relativamente bajo. Después de 3 meses de tratamiento con ticagrelor y AAS, los pacientes que no sufrieron ningún evento isquémico o hemorrágico mayor continuaron el tratamiento con ticagrelor y se los aleatorizó a tratamiento con AAS o placebo durante 1 año. La variable principal de sangrado BARC de tipo 2, 3 o 5 se redujo significativamente al omitir el AAS (el 4,0 frente al 7,1%; HR = 0,56; IC95%, 0,45-0,68; p < 0,001), con una interacción significativa según la presentación

del SCA. El estudio no tenía suficiente potencia para evaluar la variable compuesta de muerte por todas las causas, infarto de miocardio no mortal o ictus no mortal. Sin embargo, en las pruebas de la hipótesis de no inferioridad del tratamiento experimental, no se observó ningún indicio de un aumento del riesgo isquémico²¹¹. Hay que señalar que la tasa de eventos isquémicos en el estudio TWILIGHT fue baja comparada con las de otros estudios que incluyeron a pacientes considerados en riesgo alto para ICP.

Por el contrario, y basándose en los resultados de los estudios DAPT y PEGASUS-TIMI 54, para pacientes con SCA que han tolerado el TAPD sin complicaciones hemorrágicas, se puede considerar el TAPD prolongado durante más de 12 meses para aquellos con riesgo trombótico alto y sin riesgo aumentado de hemorragia mayor o potencialmente mortal, y se podría considerar para los pacientes con riesgo trombótico moderadamente alto (véase la figura 7 y las tablas 10 y 11)^{212,213}. Hay que señalar que la dosis de ticagrelor 60 mg 2 veces al día se toleró mejor que la de 90 mg 2 veces al día^{214,215} y esta dosis está aprobada en muchos países, aunque no todos, para esta indicación.

El cambio entre inhibidores orales del P2Y₁₂ es frecuente y está dictado por complicaciones hemorrágicas (o riesgo hemorrágico), por efectos secundarios no relacionados con el sangrado (p. ej., disnea con ticagrelor, reacciones alérgicas) y también por factores socioeconómicos^{216,217}. Se puede considerar el cambio de inhibidores orales del P2Y₁₂ en algunos casos seleccionados. Para una descripción detallada del cambio del tratamiento antiagregante plaquetario consulte los documentos *International Expert Consensus on Switching Platelet P2Y₁₂ Receptor-Inhibiting Therapies*²¹⁷ y *2017 ESC DAPT focused update*¹⁶⁹.

Se puede considerar la reducción de la intensidad del TAPD (cambio de un fármaco potente como prasugrel o ticagrelor a clopidogrel) para pacientes con SCASEST como un régimen de tratamiento alternativo^{216,217}. Sin embargo, es importante recordar que la reducción uniforme del tratamiento con inhibidores del P2Y₁₂ después de la ICP se puede asociar con un aumento del riesgo isquémico, especialmente si ocurre poco tiempo después del evento inicial (< 30 días). Son necesarios estudios a gran escala sobre la reducción uniforme y no guiada del TAPD, ya que los datos disponibles sobre esta estrategia son contradictorios^{218,219}. Con base en los resultados de los estudios TROPICAL-ACS y POPULAR Genetics^{220,221}, se puede considerar la reducción de la intensidad del TAPD guiada por pruebas de la función plaquetaria (TROPICAL-ACS: pacientes con SCASEST o IAMCEST) o por la determinación del genotipo del CYP2C19 (POPULAR Genetics: pacientes con IAMCEST) en pacientes con SCASEST como una alternativa al tratamiento de inhibición plaquetaria potente durante 12 meses, especialmente para los pacientes no considerados buenos candidatos para el tratamiento prolongado. Para más información, consulte el documento de consenso de expertos sobre pruebas genéticas y de la función plaquetaria para guiar el tratamiento con inhibidores del P2Y₁₂ en las ICP²²².

Recientemente se ha propuesto una nueva estrategia de tratamiento antitrombótico doble (TAD) que combina un inhibidor del factor Xa con dosis muy bajas de rivaroxabán (2,5 mg/12 h) y AAS. Este régimen se debe considerar como opción de tratamiento de mantenimiento durante más de 12 meses desde la ICP de los SCA. En un contexto de prevención secundaria, el estudio COMPASS^{162,223} evaluó la administración de dosis muy bajas de rivaroxabán (2,5 mg/12 h) combinado con AAS frente a AAS solo o rivaroxabán solo a dosis de 5 mg. El rivaroxabán (2,5 mg/12 h) más AAS (100 mg/día) redujo el riesgo de la variable compuesta de eventos isquémicos, mortalidad total (sin alcanzar el valor umbral de p según el procedimiento de Hochberg) y la mortalidad cardiovascular aislada, mientras que esta combinación de tratamiento aumentó el riesgo de hemorragias mayores sin un aumento significativo de eventos hemorrágicos mortales, intracraneales o de órganos críticos. La reducción absoluta del riesgo fue mayor en

los pacientes con riesgo alto, incluidos los pacientes con diabetes o enfermedad vascular múltiple (EC y enfermedad arterial periférica [EAP]). Por lo tanto, se debe considerar el tratamiento con rivaroxabán (2,5 mg/12 h) y AAS (75–100 mg/día) para los pacientes con riesgo trombótico alto y sin riesgo aumentado de hemorragia potencialmente mortal y se podría considerar para los pacientes con riesgo trombótico moderadamente elevado (véase la figura 7 y las tablas 10 y 11 para los criterios de selección y las definiciones de riesgo isquémico y hemorrágico).

Recomendaciones sobre el tratamiento tras el procedimiento y a largo plazo para pacientes con síndrome coronario agudo sin elevación ST

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b
Para pacientes con SCASEST tratados con implante de stents, está recomendado el TAPD con un inhibidor del P2Y ₁₂ y AAS durante 12 meses, excepto cuando haya contraindicaciones, como un riesgo hemorrágico excesivo ^{170,171,225}	I	A
Prolongación del tratamiento antitrombótico		
Se debe considerar la administración de un segundo fármaco antitrombótico además de AAS para la prevención secundaria a largo plazo para pacientes con riesgo alto de eventos isquémicos y sin riesgo aumentado de sangrado mayor o potencialmente mortal (véanse las tablas 9 y 11 para las opciones de tratamiento) ^{162,212–214,223}	IIa	A
Se puede considerar la administración de un segundo fármaco antitrombótico además de AAS para la prevención secundaria a largo plazo para pacientes con riesgo moderadamente aumentado de eventos isquémicos y sin riesgo aumentado de sangrado mayor o potencialmente mortal (véanse las tablas 9 y 11 para las opciones de tratamiento) ^{162,212–214,223}	IIb	A
Para pacientes con SCA y sin ictus/AIT previo que tienen riesgo isquémico alto y riesgo hemorrágico bajo y reciben tratamiento con AAS y clopidogrel, se puede considerar la administración de rivaroxabán a dosis bajas (2,5 mg 2 veces al día durante 1 año aproximadamente) tras la interrupción de la anticoagulación parenteral ²²⁴	IIb	B
Reducción de la duración del tratamiento antitrombótico		
Tras el implante de stents en pacientes con riesgo hemorrágico alto (p. ej., puntuación PRECISE-DAPT ≥ 25 o si se cumplen los criterios ARC-HBR), se debe considerar la interrupción del tratamiento con un inhibidor del P2Y ₁₂ después de 3 meses ^{154,226}	IIa	B
Tras el implante de stents en pacientes que reciben TAPD, se debe considerar la interrupción de la AAS después de 3–6 meses, dependiendo del balance entre los riesgos isquémico y hemorrágico ^{208,209,227}	IIa	A
Se puede considerar la reducción del tratamiento de inhibición del P2Y ₁₂ (p. ej., cambiar de prasugrel o ticagrelor a clopidogrel) como una alternativa al TAPD, especialmente para pacientes con SCA no considerados candidatos a tratamiento de inhibición plaquetaria potente. La reducción del tratamiento se puede hacer guiada únicamente por el juicio médico o por pruebas de la función plaquetaria o la determinación del genotipo del CYP2C19, dependiendo del perfil de riesgo del paciente y de la disponibilidad de estas pruebas ^{218,220,221}	IIb	A

AAS: ácido acetilsalicílico; AIT: ataque isquémico transitorio; ARC-HBR: Academic Research Consortium-High Bleeding Risk; PRECISE-DAPT: Predicting bleeding Complications In patients undergoing Stent implantation and subsequent Dual Anti Platelet Therapy; SCA: síndrome coronario agudo; SCASEST: síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST; TAPD: tratamiento antiagregante plaquetario doble.

^a Clase de recomendación.

^b Nivel de evidencia.

El estudio ATLAS ACS 2-TIMI 51 evaluó la administración de rivaroxabán a pacientes tratados con clopidogrel. El estudio mostró una reducción de los eventos isquémicos y la mortalidad cardiovascular, junto con un mayor riesgo hemorrágico²²⁴. Sin embargo, los datos sobre pacientes que toman ticagrelor o prasugrel son muy escasos y, por lo tanto, es difícil extrapolar los resultados de los estudios a la práctica clínica contemporánea que incluye el uso de inhibidores potentes del P2Y₁₂.

5.2. Tratamiento farmacológico de la isquemia

Consulte el material adicional.

5.2.1. Tratamiento farmacológico de apoyo

Consulte el material adicional.

5.2.2. Nitratos y bloqueadores beta

Consulte el material adicional.

Recomendaciones sobre el uso de fármacos antiisquémicos en la fase aguda de los síndromes coronarios agudos sin elevación del ST

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b
Se recomienda la administración i.v. o sublingual de nitratos y el tratamiento precoz con bloqueadores beta para pacientes con síntomas isquémicos si no hay contraindicaciones	I	C
Se recomienda continuar el tratamiento con bloqueadores beta, excepto en los casos de insuficiencia cardíaca manifiesta	I	C
Están recomendados los nitratos i.v. para pacientes con hipertensión incontrolada o signos de insuficiencia cardíaca	I	C
Para pacientes con angina vasoespástica sospechada/confirmada, se considerará el tratamiento con bloqueadores de los canales de calcio y nitratos y se evitará el uso de bloqueadores beta ²³¹	IIa	B

©ESC 2020

i.v.: intravenoso.

^a Clase de recomendación.

^b Nivel de evidencia.

5.3. Tratamiento antiagregante plaquetario oral de pacientes que requieren anticoagulación oral a largo plazo

5.3.1. Pacientes con fibrilación auricular sin válvula protésica mecánica o con estenosis mitral moderada-grave que van a someterse a intervención coronaria percutánea o se controlan mediante tratamiento farmacológico (véase el material adicional)

En el 6-8% de los pacientes sometidos a ICP, está indicada la ACO a largo plazo y no se debe suspender durante el procedimiento, ya que su interrupción y el tratamiento puente con anticoagulantes parenterales pueden llevar a un aumento de episodios tromboembólicos y hemorrágicos^{232–234}. En pacientes que se someten a ICP, no se sabe si es seguro cambiar la anticoagulación con NACO por el tratamiento puente con anticoagulación parenteral o continuar con NACO sin anticoagulación parenteral adicional, mientras que esta no es necesaria si la INR es > 2,5 en los pacientes tratados con

antagonistas de la vitamina K (AVK)^{235–237}. Las estrategias para minimizar el riesgo de complicaciones relacionadas con la ICP en pacientes que toman ACO se presentan en la [tabla 12](#).

La evidencia sobre el tratamiento de los pacientes con SCASEST sometidos a ICP que requieren ACO a largo plazo se deriva de subgrupos de ECA (véase la [tabla 13](#) y la sección 5.3.1. del material adicional)^{238–242}.

En general, para los pacientes con FA sin válvula protésica mecánica o con estenosis mitral moderada-avanzada, la evidencia respalda el empleo de NACO en lugar de AVK por su seguridad (menos riesgo hemorrágico). El TAD con un NACO a las dosis recomendadas para la prevención del ictus y un antiagregante plaquetario (preferiblemente clopidogrel, que es el fármaco de elección en más del 90% de los estudios realizados) está recomendado como tratamiento estándar durante 12 meses tras un periodo corto (1 semana) de tratamiento antitrombótico triple (NACO + TAPD) ([figura 8](#)). Aunque ningún estudio fue diseñado para detectar pequeñas diferencias en los eventos isquémicos, el riesgo numéricamente más alto de trombosis del *stent* o infarto de miocardio observado en algunos estudios podría estar contrarrestado por el mayor riesgo hemorrágico, lo que resulta en un efecto neutro en los eventos cardiovasculares adversos mayores (MACE) o en la mortalidad total^{243,244}. A diferencia de la estrategia estándar, para los pacientes con riesgo hemorrágico alto, el TAD se debe reducir a 6 meses retirando el tratamiento antiagregante en curso, mientras que para los pacientes con riesgo isquémico coronario alto, el TAT se debe prolongar hasta 1 mes, seguido de TAD durante 12 meses. Actualmente no hay suficiente evidencia que respalde el empleo de ACO con ticagrelor o prasugrel como tratamiento doble después de la ICP y como alternativa al TAT^{241,245}. Durante las primeras 4 semanas después del implante de *stents* coronarios, se puede considerar el TAPD con AAS y ticagrelor o prasugrel, sin ACO, como alternativa al TAT para pacientes con SCASEST con riesgo isquémico alto y FA y un factor de riesgo no relacionado con el sexo. El estudio AFIRE evaluó la necesidad de continuar con algún tratamiento antiagregante después de 12 meses en 2.236 pacientes con FA tratados con ICP o CABG 1 año antes o con EC confirmada a los que se aleatorizó a monoterapia con rivaroxabán o tratamiento combinado con rivaroxabán y un antiagregante plaquetario²⁴⁶. La monoterapia con rivaroxabán (15 mg/día o 10 mg/día en caso de aclaramiento de creatinina 15–49 ml/min) no fue inferior al tratamiento combinado para la variable principal de eficacia compuesta de ictus, embolia sistémica, infarto de miocardio, angina inestable que requiere revascularización o mortalidad total (HR = 0,72; IC95%, 0,55–0,95).

Para los pacientes con SCASEST en tratamiento farmacológico, los datos disponibles respaldan el TAD en lugar del triple con un solo antiagregante plaquetario (frecuentemente clopidogrel) durante al menos 6 meses²⁴⁷. En un registro, el riesgo hemorrágico aumentó con el TAT, comparado con un AVK combinado con un antiagregante a los 90 días, pero no al año, y no se observaron diferencias en los eventos isquémicos²⁴⁸. Además, la warfarina combinada con clopidogrel dio como resultado una reducción no significativa de sangrados mayores, comparada con el TAT, con una reducción no significativa del infarto de miocardio o la muerte cardiovascular²⁴⁹. En el estudio AUGUSTUS²⁴¹, aproximadamente el 23% de los pacientes incluidos tenían SCA en tratamiento médico. En estos pacientes, el apixabán redujo significativamente las complicaciones hemorrágicas comparado con un AVK (HR = 0,44; IC95%, 0,28–0,68) y la muerte o la hospitalización (HR = 0,71; IC95%, 0,54–0,92), mientras que no se observaron diferencias significativas en la muerte o los eventos isquémicos (HR = 0,71; IC95%, 0,46–1,09). El AAS comparado con placebo presentó una fuerte tendencia hacia más eventos hemorrágicos (HR = 1,49; IC95%, 0,98–2,26), pero sin diferencias significativas en

Tabla 12

Estrategias para reducir el riesgo hemorrágico relacionado con las intervenciones coronarias percutáneas

Ajuste de la dosis de anticoagulación según peso y función renal, especialmente en mujeres y pacientes ancianos
Acceso radial como acceso vascular preferido
Administración de un inhibidor de la bomba de protones en combinación con TAPD para pacientes con un riesgo de hemorragia gastrointestinal aumentado (antecedentes de úlcera/hemorragia gastrointestinal, tratamiento anticoagulante, toma crónica de antiinflamatorios no esteroideos/corticoides) o 2 o más de los siguientes: • Edad $\geq$ 65 años • Dispepsia • Enfermedad por reflujo gastroesofágico • Infección por <i>Helicobacter pylori</i> • Consumo crónico de alcohol
Pacientes con anticoagulación oral: • La ICP debe realizarse sin interrupción de los AVK o NACO • No administrar HNF a los pacientes tratados con AVK si la INR es $>$ 2,5 • A los pacientes tratados con NACO, independientemente de la hora de la última dosis, se les administra una dosis baja de un anticoagulante parenteral (p. ej., enoxaparina i.v. 0,5 mg/kg o HNF 60 UI/kg)
Está indicado el AAS, pero debe evitarse el pretratamiento con inhibidores del P2Y ₁₂
Los inhibidores de la GPIIb/IIIa solo se deben emplear como tratamiento de rescate o en caso de complicaciones periprocedimiento

AAS: ácido acetilsalicílico; ACO: anticoagulación oral; AVK: antagonistas de la vitamina K; GP: glucoproteína; HNF: heparina no fraccionada; i.v.: intravenoso; ICP: intervención coronaria percutánea; INR: razón internacional normalizada; NACO: nuevos anticoagulantes orales no dependientes de la vitamina K; TAPD: tratamiento antiagregante plaquetario doble.

Tabla 13

Ensayos clínicos aleatorizados que incluyeron a pacientes con síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST que requerían tratamiento anticoagulante y antiagregante plaquetario

ECA	Pacientes, n	Comparación	Criterio principal de valoración	Criterios de valoración secundarios
WOEST ²³⁹	573	TAD (AVK + C) durante 12 meses frente a TAT (AVK + AAS + C) durante 12 meses	Grado de hemorragia TIMI más bajo con TAD frente a TAT al año (HR = 0,36; IC95%, 0,26–0,50)	Sin diferencias en: infarto de miocardio + ictus + revascularización del vaso diana + trombosis del <i>stent</i> Menor mortalidad por todas las causas con TAD frente a TAT al año (HR = 0,39; IC95%, 0,16–0,93)
ISAR-TRIPLE ²⁵⁰	614	TAT durante 6 semanas (AVK + AAS + C) seguido de TAD (AVK + AAS) frente a TAT durante 6 meses (AVK + AAS + C)	Sin diferencias en: muerte + infarto de miocardio + trombosis del <i>stent</i> + ictus o hemorragia TIMI mayor a los 9 meses	Sin diferencias en: muerte cardiaca + infarto de miocardio + trombosis del <i>stent</i> + ictus Sin diferencias en hemorragia TIMI mayor
PIONEER AF-PCI ²⁴⁰	2.124	TAD (rivaroxabán 15 mg/día + C) durante 12 meses frente a TAT modificado (rivaroxabán 2,5 mg/12 h + AAS + C durante 1, 6 o 12 meses) frente a TAT (AVK + AAS + C durante 1, 6 o 12 meses)	Menos hemorragias clínicamente significativas con TAD (HR = 0,59; IC95%, 0,47–0,76) o TAT modificado (HR = 0,63; IC95%, 0,50–0,80) frente al TAT	Sin diferencias en: muerte cardiovascular + infarto de miocardio + ictus Menos muertes por todas las causas + rehospitalizaciones con TAD (HR = 0,79; IC95%, 0,69–0,94) o TAT modificado (HR = 0,75; IC95%, 0,62–0,90) frente al TAT
RE-DUAL PCI ²³⁸	2725	TAT (AVK + AAS + C) hasta 3 meses frente al TAD (dabigatrán 110 o 150 mg/12 h + C o T)	Menos hemorragias mayores o clínicamente relevantes con TAD 110 mg (HR = 0,52; IC95%, 0,42–0,63) o TAD 150 mg (HR = 0,72; IC95%, 0,58–0,88) frente al TAT	Sin diferencias en: infarto de miocardio + ictus + embolia sistémica, muerte, revascularización no planificada
AUGUSTUS ²⁴¹	4.614	TAD1 (apixabán 5 mg/12 h + C o T o P) frente a TAD2 (AVK + C o T o P) frente a TAT1 (apixabán 5 mg/12 h + AAS + C o T o P) frente a TAT2 (AVK + AAS + C o T o P)	Menos hemorragias mayores o clínicamente relevantes con TAD1 (HR = 0,69; IC95%, 0,58–0,81) frente a otros regímenes	Menos muertes + hospitalizaciones con apixabán (HR = 0,83; IC95%, 0,74–0,93) Sin diferencias con AAS
ENTRUSTAF PCI ²⁵¹	1.506	TAD (edoxabán 60 mg + C o T o P) frente a TAT (AVK + AAS + C o T o P)	No inferioridad en hemorragia mayor o clínicamente relevante entre TAD y TAT (HR = 0,83; IC95%, 0,65–1,05; p = 0,001 para la no inferioridad)	Sin diferencias en muerte cardiovascular + ictus + embolia sistémica + infarto de miocardio + trombosis del <i>stent</i> entre TAD y TAT

AAS: ácido acetilsalicílico; ACO: anticoagulación oral; AUGUSTUS: *Antithrombotic Therapy after Acute Coronary Syndrome or PCI in Atrial Fibrillation*; AVK: antagonistas de la vitamina K; C: clopidogrel; ECA: ensayo clínico aleatorizado; ENTRUST-AF PCI: *Edoxaban Treatment versus VKA in patients with AF undergoing PCI*; FA: fibrilación auricular; HR: hazard ratio; IC: intervalo de confianza; ISAR-TRIPLE: *Triple Therapy in Patients on Oral Anticoagulation After Drug Eluting Stent Implantation*; P: prasugrel; PIONEER AF-PCI: *Open-Label, Randomized, Controlled, Multicenter Study Exploring Two Treatment Strategies of Rivaroxaban and a Dose-Adjusted Oral Vitamin K Antagonist Treatment Strategy in Subjects with Atrial Fibrillation who Undergo Percutaneous Coronary Intervention*; RE-DUAL PCI: *Randomized Evaluation of Dual Antithrombotic Therapy with Dabigatran versus Triple Therapy with Warfarin in Patients with Nonvalvular Atrial Fibrillation Undergoing Percutaneous Coronary Intervention*; T: ticagrelor; TAD: tratamiento antitrombótico doble; TAT: tratamiento antitrombótico triple; TIMI: *Thrombolysis In Myocardial Infarction*; WOEST: *What is the Optimal antiplatelet and anticoagulant therapy in patients with oral anticoagulation and coronary stenting*.

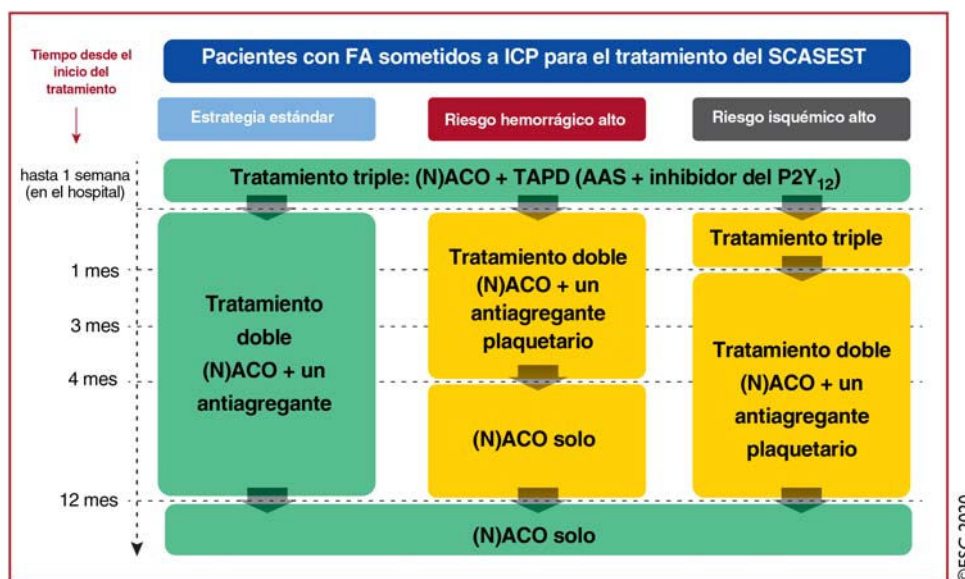


Figura 8. Algoritmo de tratamiento antitrombótico para pacientes con síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST y fibrilación auricular sometidos a una intervención coronaria percutánea o que reciben tratamiento farmacológico. Los colores denotan las clases de recomendación (verde = clase I y amarillo = clase IIa). Para la ACO, preferiblemente un NACO en lugar de AVK como estrategia estándar y en todos los casos si no hay contraindicaciones. Para los regímenes de TAT y TAD, las dosis recomendadas de NACO son: a) apixabán 5 mg 2 veces al día²⁴¹; b) dabigatrán 110 o 150 mg 2 veces al día²³⁸; c) edoxabán 60 mg/día, y d) rivaroxabán 15 o 20 mg/día²⁴⁰. Está recomendada la reducción de la dosis de NACO para pacientes con insuficiencia renal y se puede considerar para pacientes que cumplen los criterios ARC-HBR (véase la tabla 7)¹⁵⁸. Para la monoterapia antiagregante plaquetaria, preferiblemente un inhibidor del P2Y₁₂ en lugar de AAS. Se puede considerar el ticagrelor para pacientes con riesgo isquémico alto y riesgo hemorrágico bajo. Para el tratamiento más de 1 mes, se puede considerar el tratamiento con ACO + TAPD (TAT) hasta 6 meses para algunos pacientes seleccionados con riesgo isquémico alto (IIa C). Para el tratamiento más de 12 meses, se puede considerar ACO + un antiagregante plaquetario para pacientes seleccionados con riesgo isquémico alto. El riesgo hemorrágico alto se define según los criterios ARC-HBR (véase la tabla 7) y una puntuación PRECISE-DAPT ≥ 25 . Los riesgos trombótico e isquémico altos se definen en la tabla 11. AAS: ácido acetilsalicílico; ACO: anticoagulantes orales; ARC-HBR: Academic Research Consortium-High Bleeding Risk; AVK: antagonistas de la vitamina K; FA: fibrilación auricular; ICP: intervención coronaria percutánea; NACO: nuevos anticoagulantes orales no dependientes de la vitamina K; PRECISE-DAPT: Predicting bleeding Complications In patients undergoing Stent implantation and subsequent Dual Anti Platelet Therapy; SCASEST: síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST; TAD: tratamiento antitrombótico doble; TAPD: tratamiento antiagregante plaquetario doble; TAT: tratamiento antitrombótico triple.

la muerte o la hospitalización (HR = 1,16; IC95%, 0,90-1,51) o los eventos isquémicos (HR = 1,01; IC95%, 0,66-1,55).

5.3.2. Pacientes que requieren antagonistas de la vitamina K o que van a someterse a cirugía de revascularización coronaria

Para pacientes que requieren tratamiento con un AVK (p. ej., pacientes con válvula mecánica protésica), está indicado el TAD con un AVK y un antiagregante plaquetario (preferiblemente clopidogrel) tras un periodo corto de TAT en el hospital (con AAS y clopidogrel)²³⁹. Comparado con el TAT (que consistió en AVK más AAS y clopidogrel), el TAD (AVK más clopidogrel) se asoció con una tendencia hacia la reducción del sagrado mayor TIMI (OR = 0,58; IC95%, 0,31-1,08) en un metanálisis en red, mientras que no hubo diferencias significativas en los MACE (OR = 0,96; IC95%, 0,60-1,46)²⁴³.

La CABG en pacientes anticoagulados se asocia con un riesgo hemorrágico aumentado, por lo que se recomienda la interrupción de los AVK antes de la CABG cuando esta no sea urgente. En los casos de cirugía urgente, es necesario administrar un concentrado de complejo de protrombina de 4 factores inactivados (25 UI/kg) y vitamina K oral para lograr rápidamente una hemostasia adecuada en el momento de la cirugía²⁵². Aunque la experiencia con cirugía mayor urgente en pacientes tratados con NACO es escasa, para estos casos se ha propuesto emplear un concentrado de complejo de protrombina con factores activados para restaurar la hemostasia²⁵³. En estos pacientes, los agentes de reversión pueden ser una opción adicional²⁵⁴. En el contexto de la CABG programada, se recomienda la interrupción del tratamiento con NACO durante

48 h (podría ser necesario un periodo más largo para los pacientes con insuficiencia renal). Para los pacientes con SCA y una indicación establecida de ACO, se debe reanudar la anticoagulación, posiblemente combinada con un antiagregante plaquetario, después de la CABG en cuanto se controle el sangrado, mientras que se debe evitar el TAT. Para el tratamiento antitrombótico y la CABG, véase Valgimigli et al.¹⁶⁹.

Recomendaciones sobre el tratamiento combinado antiagregante plaquetario y anticoagulante para pacientes con síndrome coronario agudo que requieren anticoagulación oral

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b
Está recomendada la prevención del ictus para pacientes con FA y al menos 1 factor de riesgo CHA ₂ DS ₂ -VASc no relacionado con el sexo (puntuación ≥ 1 los varones y ≥ 2 las mujeres). Para pacientes con 2 o más factores de riesgo CHA ₂ DS ₂ -VASc no relacionados con el sexo, está recomendada la ACO ²⁵⁵⁻²⁵⁹	I	A
Para pacientes con 1 factor de riesgo no relacionado con el sexo, se debe considerar la ACO y prescribir tratamiento individualizado dependiendo del beneficio clínico neto y teniendo en cuenta los valores y preferencias del paciente ²⁶⁰⁻²⁶³	IIa	B
Se debe considerar la realización temprana de angiografía coronaria a los pacientes con riesgo hemorrágico alto (tabla 7), independientemente de la exposición a ACO, para agilizar la asignación de tratamiento (tratamiento médico o ICP o CABG) y determinar el régimen antitrombótico óptimo	IIa	C

(Continuación)

Recomendaciones sobre el tratamiento combinado antiagregante plaquetario y anticoagulante para pacientes con síndrome coronario agudo que requieren anticoagulación oral

Pacientes sometidos a implante de stents		
Anticoagulación		
Durante la ICP se recomienda la anticoagulación parenteral adicional, independientemente de la hora de la última dosis de NACO y si la INR es < 2,5 para los pacientes tratados con AVK	I	C
Para pacientes con una indicación de ACO con AVK combinado con AAS o clopidogrel, se debe regular cuidadosamente la dosis de AVK con un objetivo para la INR de 2,0–2,5 y un tiempo en rango terapéutico > 70% ^{236,238–241}	Ila	B
Se debe considerar continuar la anticoagulación terapéutica con AVK o NACO durante la fase periprocedimiento	Ila	C
Tratamiento antiagregante plaquetario		
Para pacientes con FA y una puntuación CHA ₂ DS ₂ -VASC ≥ 1 los varones y ≥ 2 las mujeres, tras un periodo corto de TAT (hasta 1 semana desde el evento agudo), está recomendado el TAD como estrategia estándar con un NACO a la dosis recomendada para la prevención del ictus y un antiagregante plaquetario oral (preferiblemente clopidogrel) ^{238–241,244,245}	I	A
Se recomienda la administración periprocedimiento de TAPD con AAS y clopidogrel hasta 1 semana ^{238–241,244,245}	I	A
Se recomienda interrumpir el tratamiento antiagregante plaquetario después de 12 meses de los pacientes tratados con un anticoagulante ^{236–239,246}	I	B
Para pacientes tratados con un AVK (p. ej., pacientes con válvula cardiaca mecánica), se debe considerar la monoterapia con clopidogrel en algunos casos seleccionados (HAS-BLED ≥ 3 o pacientes que cumplen los criterios ARC-HBR y tienen riesgo bajo de trombosis del <i>stent</i>) durante 12 meses ²³⁶	Ila	B
Cuando se administra rivaroxabán y el riesgo hemorrágico alto prevalece sobre los riesgos de trombosis del <i>stent</i> o ictus isquémico, se debe considerar la administración de dosis de rivaroxabán de 15 mg/día en lugar del 20 mg/día mientras dure el tratamiento antiagregante en monoterapia o doble ^{240,245}	Ila	B
Para pacientes con riesgo hemorrágico alto (HAS-BLED ≥ 3), se debe considerar la administración de dabigatrán 110 mg/12 h en lugar de 150 mg/12 h mientras dure el tratamiento antiagregante en monoterapia o doble para mitigar el riesgo hemorrágico ²³⁸	Ila	B
Para pacientes tratados con un anticoagulante, se debe considerar la administración de AAS y clopidogrel durante más de 1 semana y hasta 1 mes en los casos de riesgo isquémico alto u otras características anatómicas o del procedimiento que superen el riesgo hemorrágico (tabla 11)	Ila	C
Se puede considerar el TAD (con un anticoagulante y ticagrelor o prasugrel) como alternativa al TAT (con un anticoagulante, AAS y clopidogrel) para pacientes con riesgo moderado o alto de trombosis del <i>stent</i> , independientemente del tipo de <i>stent</i> implantado	Ilb	C
No está recomendado el uso de ticagrelor o prasugrel como parte del TAT	III	C

(Continuación)

Recomendaciones sobre el tratamiento combinado antiagregante plaquetario y anticoagulante para pacientes con síndrome coronario agudo que requieren anticoagulación oral

Pacientes en tratamiento médico		
Se debe considerar la administración de un antiagregante y un anticoagulante durante 1 año ^{241,247}	Ila	C
Para pacientes con FA se puede considerar el tratamiento con apixabán 5 mg/12 h y un antiagregante plaquetario (clopidogrel) durante un mínimo de 6 meses ^{241,247}	Ilb	B

©ESC 2020

AAS: ácido acetilsalicílico; ACI: angiografía coronaria invasiva; ACO: anticoagulación oral; ARC-HBR: Academic Research Consortium-High Bleeding Risk; AVK: antagonistas de la vitamina K; CABG: cirugía de revascularización coronaria; CHA₂DS₂-VASC: insuficiencia cardíaca congestiva, hipertensión, edad ≥ 75 (doble), diabetes, ictus (doble)-enfermedad vascular, edad 65–74, sexo (mujer); FA: fibrilación auricular; HAS-BLED: hipertensión, función renal/hepática anormal, ictus, historia o predisposición al sangrado, INR lábil, ancianos, drogas/alcohol; ICP: intervención coronaria percutánea; INR: razón internacional normalizada; NACO: nuevos anticoagulantes orales no dependientes de la vitamina K; TAD: tratamiento antitrombótico doble; TAPD: tratamiento antiagregante plaquetario doble; TAT: tratamiento antitrombótico triple.

^a Clase de recomendación.^b Nivel de evidencia.**5.4. Abordaje de las complicaciones hemorrágicas agudas**

Consulte el material adicional.

5.4.1. Medidas generales de apoyo

Consulte el material adicional.

5.4.2. Complicaciones hemorrágicas durante el tratamiento antiagregante plaquetario

Consulte el material adicional.

5.4.3. Complicaciones hemorrágicas durante el tratamiento con antagonistas de la vitamina K

Consulte el material adicional.

5.4.4. Complicaciones hemorrágicas durante el tratamiento con anticoagulantes orales no dependientes de la vitamina K

Consulte el material adicional.

5.4.5. Complicaciones hemorrágicas no relacionadas con la zona de acceso percutáneo

Consulte el material adicional.

5.4.6. Complicaciones hemorrágicas relacionadas con intervención coronaria percutánea

Consulte el material adicional.

5.4.7. Complicaciones hemorrágicas relacionadas con la cirugía de revascularización coronaria

Consulte el material adicional.

5.4.8. Transfusión

Consulte el material adicional.

5.4.9. Recomendaciones sobre el tratamiento del sangrado y transfusiones sanguíneas para pacientes anticoagulados con síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST.

Consulte el material adicional.

6. TRATAMIENTOS INVASIVOS

6.1. Coronariografía y revascularización invasivas

La coronariografía permite saber si el dolor torácico está originado por isquemia miocárdica causada por una lesión culpable. En caso afirmativo, la lesión culpable se puede tratar después mediante ICP durante el mismo procedimiento o mediante CABG, dependiendo de la morfología de la lesión y el perfil de riesgo del paciente (véase la sección 6.4). En caso negativo, la exclusión de una lesión culpable abre el camino a pruebas diagnósticas adicionales que pueden revelar en último caso la causa del dolor torácico y la presencia de daño miocárdico (véase la sección 7). Sin embargo, la coronariografía conlleva cierto riesgo de complicaciones relacionadas con el procedimiento, que se debe tener en cuenta a la hora de tomar decisiones terapéuticas.

6.1.1. Estrategia invasiva sistemática frente a una estrategia invasiva selectiva

Consulte el material adicional. En la estrategia invasiva sistemática se considera que siempre se debe realizar angiografía invasiva, mientras que en la estrategia selectiva la angiografía invasiva solo se realiza en caso de síntomas recurrentes, si existe evidencia objetiva de isquemia inducible en pruebas no invasivas o se detecta EC obstructiva mediante ATC. Numerosos ensayos clínicos compararon la estrategia invasiva sistemática con la estrategia selectiva y varios metanálisis analizaron sus resultados en conjunto^{266–270}. La evidencia disponible (véase el material adicional) indica que la estrategia invasiva sistemática:

- No reduce el riesgo de mortalidad por todas las causas en la población total de los pacientes con SCASEST.
- Aumenta el riesgo de complicaciones periprocedimiento, como el infarto de miocardio periprocedimiento y el sangrado.
- Reduce el riesgo de las variables compuestas que incluyen eventos isquémicos, particularmente en pacientes con riesgo alto.

Recomendaciones sobre el tratamiento de hemorragias y transfusiones sanguíneas para pacientes con síndrome coronario agudo sin elevación del ST anticoagulados

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b
Para pacientes con hemorragia potencialmente mortal asociada con dabigatrán, se debe considerar la administración de un antídoto específico para el dabigatrán (idarucizumab) ²⁶⁴	Ila	B
Para pacientes con hemorragia potencialmente mortal asociada con AVK, se debe considerar la rápida reversión de la anticoagulación con un concentrado de complejo de protrombina de 4 factores, en lugar de plasma fresco congelado, o con factor VII recombinante activado. Además, se debe administrar repetidamente inyecciones i.v. lentas de 10 mg de vitamina K	Ila	C

(Continuación)

Recomendaciones sobre el tratamiento de hemorragias y transfusiones sanguíneas para pacientes con síndrome coronario agudo sin elevación del ST anticoagulados

Para pacientes con hemorragia potencialmente mortal asociada con NACO, se debe considerar la administración de un concentrado de complejo de protrombina o complejo de protrombina activado si no se dispone de un antídoto específico	Ila	C
Para pacientes con hemorragia potencialmente mortal asociada con rivaroxabán, apixabán o edoxabán, se puede considerar la administración de un antídoto específico (andexanet-alfa) ²⁶⁵	IIb	B
Para pacientes con anemia y sin evidencia de hemorragia activa, se puede considerar la transfusión sanguínea en caso de deterioro hemodinámico, hematocrito < 25% o concentración de hemoglobina < 8 g/dl	IIb	C

©ESC 2020

i.v.: intravenoso; NACO: nuevos anticoagulantes orales no dependientes de la vitamina K.

^a Clase de recomendación.

^b Nivel de evidencia.

Sin embargo, esta evidencia se basa en estudios antiguos previos a la introducción de cambios relevantes relativos al diagnóstico y EL tratamiento, como el acceso radial, el uso de stents farmacoactivos (SFA) de última generación, la revascularización funcional completa en la EC multivaso, el TAPD moderno, el tratamiento hipolipemiente intensivo, las determinaciones contemporáneas de biomarcadores y los valores de corte para diagnosticar el infarto de miocardio espontáneo o periprocedimiento.

En resumen, los resultados de estudios clínicos y sus metanálisis subrayan el papel de la estratificación del riesgo en el proceso de toma de decisiones y respaldan la estrategia invasiva sistemática para los pacientes con riesgo alto.

6.1.2. Planificación de la estrategia invasiva

6.1.2.1. Estrategia invasiva inmediata (< 2 h). Normalmente se ha excluido de los ensayos clínicos a los pacientes con SCASEST y riesgo muy alto (con al menos uno de los factores de riesgo muy alto de la figura 9). Debido al mal pronóstico a corto y largo plazo si se deja a estos pacientes sin tratamiento, se recomienda seguir una estrategia invasiva inmediata (< 2 h desde la llegada al hospital, similar al IAMCEST) con la intención de realizar la revascularización, independientemente del ECG o de los resultados de biomarcadores. Los centros sin un programa de ICP las 24 h deben trasladar al paciente de inmediato.

6.1.2.2. Estrategia invasiva temprana (< 24 h). La estrategia invasiva temprana se define como la coronariografía que se realiza durante las primeras 24 h desde el ingreso en el hospital y está recomendada para los pacientes con riesgo alto según los criterios de la figura 9. En numerosos ensayos clínicos y metanálisis se ha investigado cuál es el momento más adecuado para realizar la coronariografía invasiva y la revascularización de los pacientes con SCASEST (figura 10 de este documento y tabla 3 del material adicional). Una limitación importante para la interpretación de los resultados de estos estudios es el cálculo del tiempo transcurrido hasta la realización de la angiografía invasiva, que en lugar de basarse en el momento en que aparece el dolor torácico o el del ingreso en el hospital, se basó en el momento de la aleatorización. Mientras que la angiografía invasiva se realizó prácticamente siempre en las primeras 24 h desde la aleatorización en los grupos

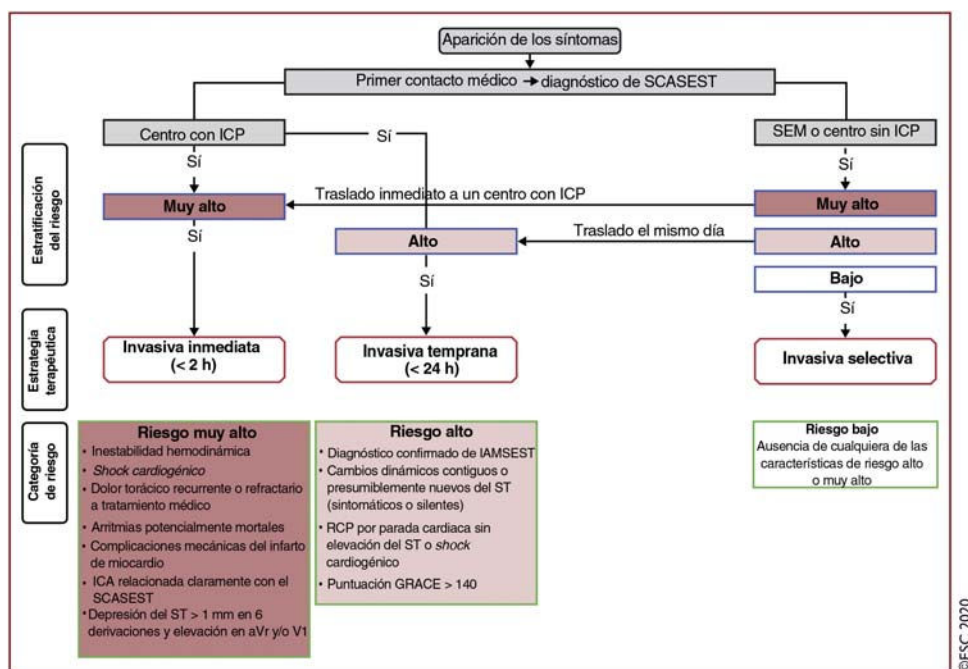


Figura 9. Selección y planificación de la estrategia de tratamiento en los síndromes coronarios agudos sin elevación del segmento ST según la estratificación inicial del riesgo. GRACE: *Global Registry of Acute Coronary Events*; IAMSEST: infarto agudo de miocardio sin elevación del segmento ST; ICA: insuficiencia cardíaca aguda; ICP: intervención coronaria percutánea; RCP: reanimación cardiopulmonar; SCASEST: síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST; SEM: servicio de emergencias médicas.

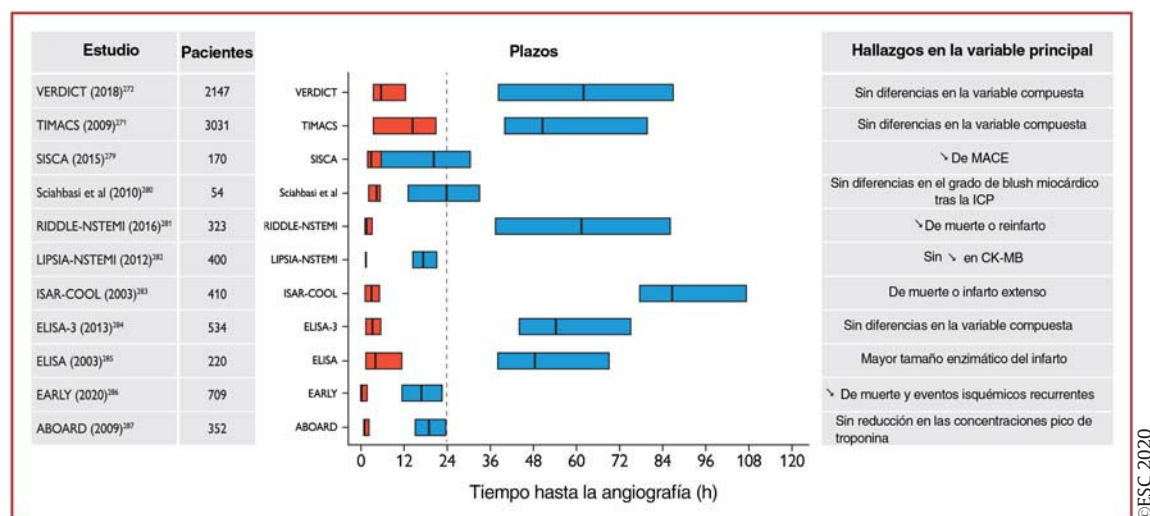


Figura 10. Intervalos de tiempo hasta la angiografía coronaria en los grupos asignados a estrategia invasiva temprana/inmediata incluidos en estudios clínicos^{271,272,279–287}. Las barras representan los intervalos intercuartílicos y la media de los tiempos desde la aleatorización hasta la angiografía coronaria en el grupo de estrategia invasiva temprana (rojo) y aplazada (azul). Además, se describen los hallazgos más importantes de la variable principal de valoración con la estrategia invasiva temprana frente a la aplazada. Adaptada y actualizada de Jobs et al.²⁷⁷. Basándose en el metanálisis de datos individuales de pacientes con concentraciones elevadas de biomarcadores, puntuación GRACE > 140, edad > 75 años y diabetes, se observó una reducción de la mortalidad con la estrategia invasiva temprana²⁷⁷. ABOARD: *Angioplasty to Blunt the Rise of Troponin in Acute Coronary Syndromes Randomized for an Immediate or Delayed Intervention*; CK-MB: creatincinasa miocárdica; EARLY: *Early or Delayed Revascularization for Intermediate- and High-Risk Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes?*; ELISA: *Early or Late Intervention in unstable Angina*; GRACE: *Global Registry of Acute Coronary Events*; ICP: intervención coronaria percutánea; ISAR-COOL: *Intracoronary Stenting and Antithrombotic Regimen - Cooling off strategy*; LIPSIA-NSTEMI: *Leipzig Immediate versus early and late Percutaneous coronary Intervention trial in NSTEMI*; MACE: eventos cardíacos adversos mayores; RIDDLE-NSTEMI: *Randomized Study of Immediate Versus Delayed Invasive Intervention in Patients With Non-ST-Segment Elevation Myocardial Infarction*; SISCA: *Comparison of Two Treatment Strategies in Patients With an Acute Coronary Syndrome Without ST Elevation*; TIMACS: *Timing of Intervention in Patients with Acute Coronary Syndromes*; VERDICT: *Very Early vs Deferred Invasive evaluation using Computerized Tomography*.

de estrategia invasiva temprana, el tiempo transcurrido desde la aleatorización hasta la angiografía invasiva fue más heterogéneo en los grupos de estrategia invasiva aplazada (figura 10). Los estudios más grandes, que incluyeron a más de 1.000 pacientes en cada grupo de tratamiento, son el TIMACS y el más reciente VERDICT^{271,272}.

Se pueden extraer varios mensajes importantes de estos estudios:

- Entre los pacientes con SCASEST no seleccionados, la estrategia invasiva temprana no es superior a la estrategia aplazada con respecto a la variable clínica compuesta (tabla 3 del material adicional)^{271,272}.
- El beneficio de una estrategia invasiva temprana tiene una fuerte relación con el perfil de riesgo del paciente. En un análisis de subgrupos preespecificado, los pacientes con una puntuación GRACE > 140 se beneficiaron de la estrategia invasiva temprana, mientras que los pacientes con una puntuación < 140 no se beneficiaron (estudio TIMACS, HR = 0,65; IC95%, 0,48–0,89; frente a HR = 1,12; IC95% 0,81–1,56; $p_{\text{interacción}} = 0,01$ ²⁷¹; estudio VERDICT, HR = 0,81, IC95%, 0,67–1,00; frente a HR = 1,21; IC95%, 0,92–1,60; $p_{\text{interacción}} = 0,02$ ²⁷²). Con respecto a la escala GRACE, hay que señalar que en ambos estudios se calculó la escala GRACE original para la muerte hospitalaria (véase la figura 3 del material adicional)¹³⁹. Debido al diferente peso de las variables, la puntuación de otras escalas GRACE (véase la tabla 1 del material adicional para más información) puede variar considerablemente en el mismo paciente, lo cual podría llevar a decisiones diferentes sobre el tratamiento. Además, en ambos estudios la escala GRACE se basó en las elevaciones de CK-MB o troponina cardiaca convencional. No se ha determinado el valor de una puntuación GRACE > 140 para guiar el momento más adecuado de la angiografía invasiva y la revascularización en la era de la hs-cTn.
- El beneficio de una estrategia invasiva temprana no se modifica por la presencia de cambios en el segmento ST o las ondas T, a pesar del hecho de que la depresión del segmento ST se ha identificado consistentemente como un predictor de resultados adversos (figura 2 del material adicional).

En pacientes con una elevación transitoria del segmento ST y alivio de los síntomas, la estrategia invasiva inmediata no redujo el tamaño del infarto evaluado mediante RMC, comparada con una estrategia invasiva temprana²⁷³.

Varios metanálisis analizaron los datos conjuntos de numerosos ensayos clínicos que investigaron distintos intervalos de tiempo hasta la realización de angiografía invasiva (tabla 4 del material adicional). En ninguno de ellos se observó un beneficio de la estrategia invasiva temprana con respecto a las variables muerte, infarto de miocardio no mortal o ictus en pacientes con SCASEST no seleccionados^{274–278}. Sin embargo, en un metanálisis colaborativo que comparó la estrategia invasiva inmediata o temprana frente a una estrategia aplazada mediante el análisis de datos individuales de pacientes, se observó un beneficio para la supervivencia de los pacientes con riesgo alto, aunque las pruebas para la interacción no fueron concluyentes²⁷⁷. Solo en el estudio VERDICT se investigó el impacto del tiempo transcurrido en la variable relativa a los ingresos hospitalarios por IC y se observó una tendencia hacia menos hospitalizaciones por IC a favor de la estrategia invasiva temprana (HR = 0,78; IC95%, 0,60–1,01)²⁷². Los metanálisis realizados observaron constantemente que la estrategia invasiva temprana se asocia con un menor riesgo de isquemia recurrente o refractaria e ingresos hospitalarios más cortos^{274–276,278}. Teniendo en cuenta lo expuesto anteriormente, se recomienda la estrategia invasiva temprana para los pacientes que cumplen al menos un criterio de riesgo alto (figura 9).

6.1.2.3. Estrategia invasiva selectiva. A los pacientes sin síntomas recurrentes y sin ninguno de los criterios de riesgo alto o muy alto que se describen en las recomendaciones sobre el momento adecuado para la estrategia invasiva, se les debe considerar pacientes con riesgo bajo de eventos isquémicos agudos a corto plazo (figura 9). Para el tratamiento de estos pacientes, se debe seguir la GPC de la ESC 2019 sobre el diagnóstico y el tratamiento de los síndromes coronarios crónicos²³¹. En este contexto, la ecocardiografía/RMC de estrés pueden ser preferibles a las pruebas anatómicas no invasivas¹⁰⁹. Con la determinación sistemática de hs-cTn y el uso de algoritmos diagnósticos para la evaluación de los SCASEST se puede detectar daño miocárdico, aunque este sea muy leve. Por lo tanto, a los pacientes que anteriormente se consideraba que tenían un riesgo intermedio (p. ej., aquellos con historia de revascularización o diabetes mellitus), que ahora se desestima según el algoritmo diagnóstico basado en la hs-cTn, ahora se los debe considerar pacientes con riesgo bajo y aplicarles una estrategia invasiva selectiva¹.

6.1.3. Patrón de la enfermedad coronaria en el síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST

Consulte el material adicional.

6.1.4. ¿Cómo identificar la lesión culpable?

Consulte el material adicional.

6.1.5. Disección arterial coronaria espontánea

La disección arterial coronaria espontánea (DACE) se define como la separación de origen no traumático, no aterosclerótico ni iatrogénico de las capas de la pared arterial, secundaria a hemorragia de *vasa vasorum* o desgarro en la íntima, que crea una luz falsa, compresión coronaria e isquemia miocárdica por el flujo distal afectado^{288,289}.

La disección coronaria espontánea causa hasta el 4% de los SCA, pero su incidencia es mucho más alta (un 22–35% de los SCA) en mujeres de edad < 60 años, en el infarto de miocardio relacionado con el embarazo y en pacientes con historia de displasia fibromuscular, ansiedad, depresión o trastornos neurológicos o psiquiátricos previos^{290,291}. La presentación clínica puede variar considerablemente, pero la elevación de biomarcadores cardiacos y el dolor torácico suele ser la presentación típica²⁹². Se han descrito 3 tipos angiográficos de disección espontánea, que abarcan desde la ausencia de obstrucción a la oclusión completa de las arterias coronarias afectadas. La disección de tipo 1 (retención de contraste en la pared arterial con opacificación de varias luces vasculares) y la disección de tipo 2 (estrechamiento difuso, largo y uniforme) con arterias coronarias sin obstrucción (estenosis < 50%) se describen como causas posibles del infarto de miocardio sin enfermedad obstructiva (MINOCA) (véase la sección 7), mientras que la disección de tipo 3 (estenosis focal o tubular que se asemeja a la aterosclerosis) se debe considerar separadamente. Dado que la disección espontánea podría no ser visible o detectable en la ATC, no se debe descartar el diagnóstico basándose en una ATC negativa²⁹³. En caso de incertidumbre, la imagen intracoronaria (tomografía de coherencia óptica [OCT] y el ultrasonido intravascular [IVUS]) podría ser la opción más adecuada para probar la presencia de hematoma intramural o luz doble²⁹⁴. Esto podría ser fundamental para llegar a un diagnóstico correcto²⁹⁴.

El tratamiento óptimo de la disección coronaria espontánea no está claro, ya que ningún ensayo clínico ha comparado el tratamiento farmacológico frente a estrategias de revasculariza-

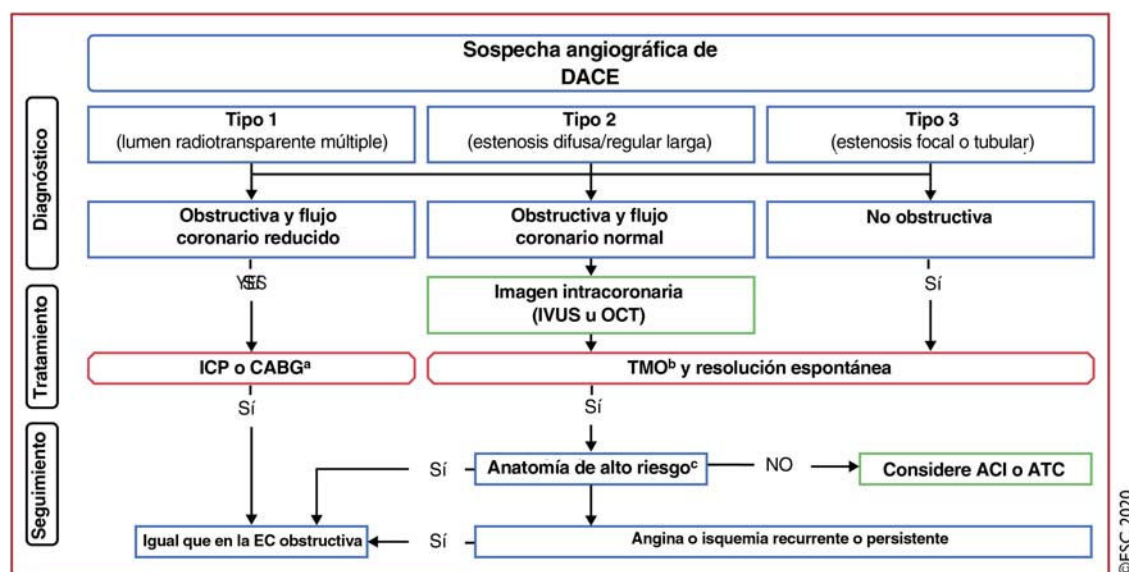


Figura 11. Diagnóstico y tratamiento de los pacientes con síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST relacionado con disección arterial coronaria espontánea. ACI: angiografía coronaria invasiva; ATC: angiotomografía computarizada; CABG: cirugía de revascularización coronaria; DACE: disección arterial coronaria espontánea; EC: enfermedad coronaria; ICP: intervención coronaria percutánea; IVUS: ultrasonido intravascular; OCT: tomografía de coherencia óptica; TAPD: tratamiento antiagregante plaquetario doble; TMO: tratamiento médico óptimo.

^aSelección de la estrategia de revascularización para pacientes con características anatómicas de riesgo alto según la experiencia del centro.

^bSe recomienda el tratamiento con bloqueadores beta, mientras que el TAPD es cuestionable.

^cDACE multivaso en tronco común izquierdo o descendente izquierdo anterior proximal o circunfleja o coronaria derecha.

ción. Los datos disponibles indican que, a excepción de los pacientes con un perfil de riesgo muy alto, el tratamiento conservador es la estrategia preferida^{295–297}. La decisión de tratar siguiendo un enfoque farmacológico conservador o realizar ICP o CABG se debe tomar de forma individualizada y con base en factores clínicos y angiográficos. En la figura 11 se presenta un posible algoritmo de tratamiento. El tratamiento farmacológico óptimo para los pacientes con disección coronaria espontánea no se ha determinado todavía, pero dado que la hipertensión es un predictor independiente de disección recurrente^{292,295,298}, se debe considerar un tratamiento antihipertensivo agresivo para garantizar el control adecuado de la presión arterial. Por su asociación con la reducción significativa del riesgo de eventos recurrentes, los bloqueadores beta son la clase preferida de fármacos antihipertensivos para este grupo de pacientes²⁹⁸.

No hay consenso sobre el beneficio del tratamiento antitrombótico en estos pacientes^{292,298}, pero para los pacientes sometidos a ICP, se debe seguir el algoritmo de tratamiento antiagregante doble descrito en la sección 5. Para los pacientes con disección espontánea tratados farmacológicamente que presentan síntomas persistentes o recurrentes, incluso en ausencia de infarto de miocardio o isquemia recurrentes, se debe considerar la ATC en el seguimiento.

6.1.6. Reserva fraccional de flujo, índice diastólico instantáneo sin ondas y otros índices en reposo

Consulte el material adicional.

6.1.6.1. Reserva fraccional de flujo. La reserva fraccional de flujo (RFF) es la prueba estándar para la evaluación funcional de las lesiones en pacientes con estenosis de grado intermedio (40–90%) sin evidencia de isquemia en pruebas no invasivas o en pacientes

con enfermedad multivaso. La presencia de obstrucción microvascular²⁹⁹ puede llevar a subestimar la relevancia hemodinámica de la lesión culpable en los SCASEST³⁰⁰. Sin embargo, la estimación en lesiones no culpables parece fiable cuando se toman como referencia mediciones de RFF ulteriores, la RMC de perfusión o la SPECT^{301–304}. En pacientes con SCA, el aplazamiento de la revascularización basado en la RFF o en el índice diastólico instantáneo sin ondas (iFR) se asocia con peores resultados clínicos que en los pacientes con EC estable^{305–308}. La inestabilidad persistente de las estenosis hemodinámicamente no significativas o la presencia de más de una lesión inestable indicarían un riesgo más alto.

La mayoría de los datos relacionados con el valor de la RFF en los SCASEST procede de subgrupos de registros y pequeños estudios aleatorizados (tabla 5 del material adicional). En el estudio FAMOUS-NSTEMI³⁰⁹, un número significativamente mayor de pacientes con IAMSEST se asignó a tratamiento farmacológico basándose en la RFF, comparado con los pacientes asignados a estrategia de ICP guiada por angiografía (el 22,7 frente al 13,2%; $p = 0,022$). Esta estrategia de revascularización basada en la evaluación funcional parece que es segura y no tiene impacto en los resultados clínicos de los SCASEST. No obstante, son necesarios ECA con suficiente potencia y diseñados específicamente.

6.1.6.2. Índice diastólico instantáneo sin ondas y otros índices en reposo. Recientemente se ha renovado el interés por los índices derivados únicamente de gradientes en reposo (cociente de presión distal y presión proximal [Pd/Pa], iFR, reserva de flujo coronario [RFC], cociente de ciclo completo en reposo [RFR] o el índice de resistencia microcirculatoria). Dos grandes estudios aleatorizados mostraron resultados comparables entre la estrategia de revascularización guiada por RFF o por iFR en pacientes con estenosis de grado intermedio^{310,311}. En estos estudios, los pacientes con SCA fueron un 15–17%, se evaluaron las lesiones

no culpables y el seguimiento se limitó a 1 año. No hay datos de ensayos aleatorizados sobre otros índices en reposo distintos del IFR.

6.1.7. Imagen intracoronaria

Dos métodos de imagen intracoronaria (IVUS y OCT) permiten la evaluación tomográfica en tiempo real del tamaño del vaso, el área de la luz, la composición y el volumen de la placa y el grado de expansión y cobertura del *stent*³¹².

En el estudio aleatorizado ULTIMATE, la ICP guiada por IVUS redujo el fallo del vaso diana a los 12 meses de la ICP, comparado con la ICP guiada por angiografía: el 2,9 frente al 5,4% respectivamente (HR = 0,53; IC95%, 0,31-0,90; $p = 0,019$)³¹³. La revascularización de la lesión diana indicada clínicamente o la trombosis del *stent* confirmada fueron menos con la estrategia guiada por IVUS (el 1,2 frente al 2,6%; riesgo relativo [RR] = 0,46; IC95%, 0,21-1,03; $p = 0,05$). No obstante, solo el 12% de los pacientes incluidos tenían IAMCEST o SCASEST, lo cual limita su valor en el contexto de los SCASEST³¹³.

La ICP guiada por OCT es segura y permite alcanzar un área mínima del *stent* similar a la ICP guiada por IVUS³¹⁴. Además, la ICP guiada por OCT resulta en una mayor RFF tras la ICP que la ICP guiada por angiografía en los pacientes con SCASEST³¹⁵. No obstante, son necesarios estudios con suficiente potencia para evaluar variables clínicas. En pacientes con MINOCA (véase la sección 7), la OCT es un instrumento diagnóstico para evaluar la disección coronaria espontánea, las erosiones y la rotura de la placa³¹².

6.2. Tratamiento conservador

El beneficio asociado con la revascularización coronaria de los pacientes con SCASEST está bien establecido, lo que ha llevado a que menos pacientes reciban tratamiento farmacológico solo (del 60% hace 2 décadas al 10-30% en la era contemporánea de la ICP)^{170,225,316–319}. El tratamiento farmacológico incluye a los pacientes a los que no se practica revascularización coronaria y también a los que tienen EC extensa no tratable con revascularización o EC no obstructiva (MINOCA; véase la sección 7).

6.2.1. Pacientes que no son candidatos a coronariografía invasiva

Se trata de un grupo pequeño de pacientes cuyos datos de beneficio potencial de la estrategia invasiva son escasos. Dependiendo de diferencias específicas entre países y regiones geográficas, las razones para descartar la angiografía diagnóstica incluyen edad avanzada, sexo femenino, enfermedad renal crónica (ERC), diabetes mellitus, IC o revascularización previas, antecedente de cáncer y fragilidad^{170,225,316,318,319}. Estas características se superponen en gran medida a los predictores de hemorragia y eventos isquémicos adversos³²⁰ y explican el mal pronóstico de esta población que tiene tasas de mortalidad hospitalaria de un 6-9% que ascienden al 20 y el 50% a los 6 meses y los 3 años respectivamente³²¹.

El tratamiento médico se debe elegir tras una evaluación minuciosa del riesgo, recordando que la angiografía invasiva con acceso radial es un procedimiento de riesgo bajo, que el deterioro de la función del VI aumenta el riesgo de mortalidad y que la anatomía coronaria y la presencia de diabetes son factores importantes para la estratificación del riesgo y la elección del tratamiento farmacológico (véase las figuras 5-7). La edad avanzada y el sexo femenino por sí solos, en ausencia de comorbilidades graves o fragilidad, no son razones de peso para

descartar la realización de una coronariografía; tampoco se debe denegar la coronariografía por cuestiones logísticas^{322,323}.

6.2.2. Pacientes con enfermedad coronaria no tratable mediante revascularización

Los pacientes con un diagnóstico de EC grave no tratable mediante ningún tipo de revascularización tienen un riesgo muy alto de eventos isquémicos recurrentes³²⁴. La mayoría de estos pacientes son mujeres, personas de edad avanzada o con ERC grave, EC multivaso e historia de infarto de miocardio o revascularización. La decisión de no realizar una ICP es un predictor independiente de mayor mortalidad cardiovascular, tanto en el hospital como a largo plazo^{188,318}. Consecuentemente, la decisión de no intentar la revascularización solo se debe tomar en casos muy seleccionados y cuando haya consenso en que el riesgo es mayor que el beneficio basándose en factores clínicos o anatómicos. Estos pacientes deben recibir tratamiento agresivo de prevención secundaria con antiagregantes plaquetarios potentes (véase las figuras 5-8) y fármacos antianginosos, teniendo en cuenta también la presencia de comorbilidades^{325,326}.

6.3. Aspectos técnicos

6.3.1. Aspectos técnicos y retos

Los aspectos técnicos más importantes de las ICP para los pacientes con SCASEST no difieren de la estrategia de evaluación y revascularización invasivas en otras manifestaciones de EC. Para los pacientes que ingresan con SCASEST considerados aptos para una ICP en uno o varios vasos, el implante de SFA de nueva generación es el tratamiento estándar^{159,327,328}, mientras que no se ha demostrado el beneficio de la trombectomía en este contexto^{329,330}. La combinación y la duración del tratamiento antitrombótico se describen en la sección 5.

6.3.2. Acceso vascular

La realización de ICP en el momento adecuado y la administración de fármacos antitrombóticos potentes han reducido el riesgo isquémico de los pacientes con SCASEST. Sin embargo, este abordaje se asocia invariablemente con un riesgo hemorrágico aumentado, que afecta al pronóstico en la misma medida que las complicaciones isquémicas y se asocia con una menor supervivencia^{331–333}. Entre los pacientes sometidos a ICP, el sangrado relacionado con el acceso vascular representa un 30-70% de todos los eventos hemorrágicos³³⁴. La evidencia acumulada muestra que la reducción de los sangrados relacionados con el acceso vascular empleando el acceso radial se traduce en beneficios clínicos significativos. Dos grandes estudios aleatorizados, el RIVAL (7.021 pacientes con SCA) y el MATRIX (8.404 pacientes con SCA)^{335,336}, demostraron tasas significativamente más bajas de sangrado relacionado con el acceso vascular, reparación quirúrgica de la zona de acceso vascular y transfusión sanguínea con el acceso radial, comparado con el acceso femoral. Un metanálisis sobre la comparación por pares del acceso radial frente al acceso femoral en todo el espectro de pacientes con EC, incluido el seguimiento a los 30 días del estudio MATRIX, mostró una reducción significativa de hemorragias mayores, muerte, infarto de miocardio o ictus y mortalidad por todas las causas a favor del acceso radial³³⁷. Aunque este efecto desapareció al año de seguimiento, la tasa de eventos clínicos adversos netos siguió siendo más baja con el acceso radial que con el acceso femoral³³⁶. Por lo tanto, está recomendado el acceso radial como estrategia preferida para los

pacientes con SCASEST a quienes se practica una angiografía invasiva, seguida de ICP o no. No obstante, dependiendo de la situación hemodinámica durante la ICP inicial y de aspectos técnicos del procedimiento, se podría elegir selectivamente el acceso femoral en lugar del acceso radial.

6.3.3. Estrategias de revascularización

Según datos de estudios observacionales sobre pacientes con SCASEST, para lograr el beneficio de una intervención temprana (comparada con un tratamiento conservador), puede ser necesaria una estrategia de revascularización completa, independientemente de la posibilidad de identificar y tratar la lesión culpable^{268,277,338–340}. Recientemente, los datos sobre ICP de la base de datos de la *British Cardiac Intervention Society* mostraron tasas acumuladas de mortalidad significativamente más bajas con la revascularización completa en un solo procedimiento comparado con la ICP únicamente de la lesión culpable (el 22,5 frente al 25,9%; $p = 0,0005$) durante un seguimiento medio de 4,1 [intervalo intercuartílico, 2,2–5,8] años en 21.857 pacientes con SCASEST y EC multivaso sometidos a ICP. Este beneficio a largo plazo se mantuvo a pesar del aumento inicial de la mortalidad hospitalaria asociada con la revascularización completa en un solo procedimiento (el 2,3 frente al 1,5%; $p = 0,002$)³⁴¹. Es necesario investigar si este aumento inicial del riesgo de la revascularización completa en un solo procedimiento se podría reducir con la revascularización completa en varios procedimientos.

Al contrario que en el contexto de los IAMCEST^{342–344}, en pacientes con SCASEST solo se ha realizado un estudio aleatorizado que evaluó específicamente el papel de la ICP de la enfermedad multivaso realizada en un solo procedimiento frente a varios procedimientos (estudio SMILE)³⁴⁵. La revascularización coronaria completa en un solo procedimiento se asoció con menos eventos cardiovasculares y cerebrovasculares adversos mayores (definidos como muerte cardíaca, muerte por todas las causas, reinfarto, rehospitalización por angina inestable, repetición de la revascularización coronaria e ictus al año), comparada con la revascularización coronaria completa en varios procedimientos durante la hospitalización inicial (HR = 0,55; IC95%, 0,36–0,83; $p = 0,004$)³⁴⁵. Este beneficio estuvo determinado en gran medida por una reducción significativa de la repetición de la revascularización con la ICP multivaso en un solo procedimiento (HR = 0,52; IC95%, 0,31–0,88; $p = 0,01$)³⁴⁵. Sin embargo, dado que en algunos pacientes con anatomía coronaria compleja el intento de revascularización completa puede aumentar el riesgo de la ICP o requerir CABG, y debido a que no hay datos clínicos firmes, la decisión sobre la necesidad de revascularización completa y el momento más adecuado para realizarla se debe tomar teniendo en cuenta la importancia funcional de todas las estenosis, la edad, el estado general del paciente, las comorbilidades y la función del VI. Además, en la elección de la modalidad de revascularización hay que tener en cuenta también las preferencias del paciente. Para los pacientes con SCASEST que ingresan en *shock* cardiogénico, los datos de estudios aleatorizados no apoyan la ICP sistemática de la enfermedad multivaso (véase la sección 8.1)³⁴⁶.

6.4. Cirugía de revascularización coronaria

Aproximadamente el 5–10% de los pacientes con SCASEST requieren CABG³⁴⁷, y estos pacientes representan un grupo complejo por sus características de riesgo alto comparados con los pacientes sometidos a CABG electiva. Debido a que no hay datos de estudios aleatorizados, el momento óptimo para la CABG no urgente en pacientes con SCASEST se debe determinar de manera individualizada³⁴⁸. El riesgo de eventos isquémicos, posiblemente

relacionados con un tratamiento antiagregante plaquetario insuficiente mientras se espera a la cirugía es $< 0,1\%$, mientras que las complicaciones hemorrágicas periprocedimiento asociadas con la inhibición plaquetaria es $> 10\%$ ³⁴⁹. Para los pacientes con isquemia o inestabilidad hemodinámica y una indicación de CABG, se debe indicar cirugía urgente y no aplazar el procedimiento debido a la exposición al tratamiento antiagregante plaquetario.

En caso de realizarse la CABG, se debe evitar en la medida de lo posible la manipulación de la aorta y la circulación extracorpórea si hay calcificación en la aorta o el paciente tiene riesgo alto; asimismo, se debe realizar una revascularización completa y utilizar mediciones de flujo en los injertos realizados.

6.5. Intervención coronaria percutánea frente a cirugía de revascularización coronaria

No se han realizado estudios aleatorizados para comparar la ICP con la CABG en el contexto específico de los SCASEST. En el análisis de los datos individuales de los pacientes incluidos en los estudios BEST, PRECOMBAT y SYNTAX, que compararon la ICP frente a la CABG, de los 3.280 pacientes con EC multivaso o enfermedad del tronco común izquierdo, solo 77 pacientes (2,2%) ingresaron por IAMSEST y 1.169 (35,7%), por angina inestable³⁵⁰. En los pacientes con SCASEST, el riesgo de muerte, infarto de miocardio o ictus se redujo significativamente con la CABG que con la ICP en el seguimiento a los 5 años (HR = 0,74; IC95%, 0,56–0,98; $p = 0,036$). Esta diferencia se produjo por una reducción de las tasas de infarto de miocardio con CABG (el 3,8 frente al 7,5%; HR = 0,50; IC95%, 0,31–0,82, $p = 0,006$)³⁵⁰. En un análisis poblacional, el beneficio de la CABG frente a la ICP se confirmó en pacientes con diabetes que ingresaron por SCA. A los 3 años de seguimiento, la incidencia combinada de mortalidad por todas las causas, infarto de miocardio no mortal o ictus no mortal fue más baja con CABG que con ICP (el 20,8 frente al 33,4%; $p < 0,01$)³⁵¹. En total, la evidencia recabada en los estudios mencionados no es suficiente para apoyar una u otra estrategia de revascularización, especialmente para los pacientes con SCASEST.

La evidencia disponible hoy indica indirectamente que los criterios aplicados a los pacientes con EC estable para guiar la decisión sobre la modalidad de revascularización (GPC de ESC/EACTS 2018 sobre revascularización miocárdica)²⁰⁵ se deben aplicar a los pacientes con SCASEST estabilizados, particularmente aquellos con diabetes^{350–354}.

Para casos complejos, se recomienda la valoración del equipo cardiológico y el uso de la escala SYNTAX por su capacidad de predicción de muerte, infarto de miocardio y revascularización de los pacientes con SCASEST y enfermedad multivaso que se someten a una ICP³⁵⁵. Además, se recomienda calcular la escala de la *Society of Thoracic Surgeons* (STS) para evaluar la mortalidad hospitalaria y a los 30 días y la morbilidad hospitalaria tras la CABG en pacientes con riesgo alto³⁵⁶. Las características clínicas y anatómicas que favorecen a la CABG son la diabetes, la FEVI reducida ($< 40\%$), las contraindicaciones para el TAPD, la reestenosis del *stent* difusa y recurrente, las características anatómicas y los aspectos técnicos que indican una revascularización incompleta con ICP y la necesidad de cirugía cardiovascular concomitante. Entre los factores que favorecen a la ICP, se incluyen características clínicas y anatómicas, como una comorbilidad grave (no se refleja en las escalas), la edad avanzada, la fragilidad o la esperanza de vida reducida, la movilidad restringida, las enfermedades que afectan al proceso de rehabilitación, las características anatómicas y los aspectos técnicos que indican una revascularización incompleta con CABG, como la mala calidad o ausencia de conductos, una deformación torácica muy acusada o escoliosis, las secuelas de la radiación torácica y la aorta de porcelana.

6.6. Situaciones específicas

6.6.1. Tratamiento de los pacientes con isquemia miocárdica

Estos pacientes se caracterizan por tener un riesgo de IAMCEST inminente, desarrollo de arritmias potencialmente mortales, IC aguda y *shock* cardiogénico. Se deben practicarles una coronariografía en las primeras 2 h tras el ingreso en el hospital con la intención de revascularizar. Según datos publicados, esta estrategia reduce la mortalidad hospitalaria y a corto y medio plazo^{281,357}, además de reducir el riesgo de un nuevo infarto de miocardio durante el periodo de espera al cateterismo y el ingreso hospitalario²⁷⁸.

6.6.2. Tratamiento de los pacientes en parada cardiaca

Los pacientes con SCASEST reanimados de una parada cardiaca requieren un tratamiento individualizado que depende de su estado hemodinámico y neurológico.

En la parada cardiaca extrahospitalaria sin elevación del segmento ST ni *shock* cardiogénico, la estrategia invasiva inmediata por sistema no fue superior a la estrategia invasiva aplazada, como se demostró recientemente en el estudio aleatorizado COACT²⁷⁸. El estudio incluyó a 552 pacientes reanimados tras una parada cardiaca extrahospitalaria que no tenían signos de IAMCEST. No se observaron diferencias en la supervivencia a los 90 días entre las 2 estrategias, el 64,5% con la angiografía inmediata frente al 67,2% con la angiografía aplazada (OR = 0,89; IC95%, 0,62-1,27; p = 0,51)³⁵⁸. Por lo tanto, parece razonable retrasar la angiografía invasiva de los pacientes con SCASEST³⁵⁸. Sin embargo, varios estudios en desarrollo podrían mostrar un posible beneficio de la estrategia invasiva temprana³⁵⁹.

En el caso de supervivientes comatosos, se debe realizar inmediatamente una ecocardiografía para la evaluación de un diagnóstico diferencial. Cuando se sospeche disección aórtica o embolia pulmonar, está recomendada la TC^{360,361}.

6.7. Recomendaciones sobre la revascularización coronaria

Recomendaciones sobre revascularización coronaria

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b
Momento adecuado para la estrategia invasiva		
Se recomienda una estrategia invasiva inmediata (< 2 h) para pacientes con al menos uno de los siguientes criterios de riesgo muy alto: • Inestabilidad hemodinámica o <i>shock</i> cardiogénico • Dolor torácico recurrente o refractario a tratamiento médico • Arritmias potencialmente mortales • Complicaciones mecánicas del infarto de miocardio • Insuficiencia cardiaca relacionada claramente con el SCASEST • Depresión del segmento ST > 1 mm en al menos 6 derivaciones, además de la elevación del segmento ST en aVR o V1	I	C
Se recomienda una estrategia invasiva temprana (< 24 h) para pacientes con al menos uno de los siguientes criterios de riesgo alto: • Diagnóstico de IAMSEST según el algoritmo diagnóstico propuesto en la sección 3 • Cambios dinámicos contiguos o presumiblemente nuevos en el segmento ST/T indicativos de isquemia • Elevación transitoria del segmento ST^{273,362} • Puntuación GRACE > 140^{271,272,277}	I	A

(Continuación)

Recomendaciones sobre revascularización coronaria

Se recomienda una estrategia invasiva selectiva tras la realización de pruebas de isquemia o la detección de EC obstructiva mediante ATC para pacientes con riesgo bajo ^{267,268,363}	I	A
Se debe considerar el aplazamiento de la angiografía, en contraposición a la angiografía inmediata, para los pacientes sin elevación del segmento ST hemodinámicamente estables y reanimados con éxito tras una parada cardiaca extrahospitalaria ^{358,364}	IIa	B
Aspectos técnicos		
Está recomendado el acceso radial como estrategia estándar, excepto cuando haya contraindicaciones importantes ^{336,337}	I	A
Se recomiendan los SFA en lugar de los <i>stents</i> sin recubrir para cualquier ICP, independientemente de: • La presentación clínica • El tipo de lesión • Cirugía no cardiaca planificada • Duración del TAPD prevista • Tratamiento anticoagulante concomitante^{354,365,366}	I	A
La estrategia de revascularización (ICP <i>ad hoc</i> de la lesión culpable, ICP multivaso, CABG) debe estar basada en el estado clínico del paciente, las comorbilidades y la extensión de la enfermedad (distribución y características angiográficas de la lesión —puntuación SYNTAX—), de acuerdo con los principios de la EC estable ³⁵⁰ . La decisión sobre la ICP inmediata de la estenosis culpable no requiere la valoración del equipo cardiológico	I	B
Se debe considerar la revascularización completa en los pacientes con SCASEST, sin <i>shock</i> cardiogénico y con EC multivaso	IIa	C
Se debe considerar la imagen intracoronaria para el diagnóstico de DACE si se sospecha	IIa	C
Se puede considerar la revascularización completa durante la ICP inicial de los pacientes con SCASEST y enfermedad multivaso ³⁴⁵	IIb	B
Se puede usar la RFF para guiar la revascularización de una lesión no culpable en los SCASEST durante la ICP inicial ³⁰²	IIb	B

©ESC 2020

ATC: angiogramografía computarizada; CABG: cirugía de revascularización coronaria; DACE: disección arterial coronaria espontánea; EC: enfermedad coronaria; GRACE: *Global Registry of Acute Coronary Events*; IAMSEST: infarto agudo de miocardio sin elevación del segmento ST; ICP: intervención coronaria percutánea; RFF: reserva fraccional de flujo; SCASEST: síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST; SFA: *stents* farmacoactivos; SYNTAX: *Synergy between PCI with Taxus and cardiac surgery*; TAPD: tratamiento antiagregante plaquetario doble.

^a Clase de recomendación.

^b Nivel de evidencia.

7. INFARTO DE MIOCARDIO EN PACIENTES SIN ENFERMEDAD CORONARIA OBSTRUCTIVA Y DIAGNÓSTICOS ALTERNATIVOS

Aunque el IAM sin EAC significativa se comunicó por primera vez hace casi 80 años³⁶⁷ y en 2006 se describieron resultados definitivos³⁶⁸, el término MINOCA solo se ha empezado a usar recientemente para referirse a estos pacientes³⁶⁹. El término MINOCA se emplea inicialmente en el momento de la angiografía como parte del proceso diagnóstico hasta que mediante pruebas adicionales se pueda descartar otras causas posibles de la elevación de troponina cardiaca. Esta clasificación incorpora un grupo heterogéneo de causas que pueden incluir enfermedades coronar-

ias y no coronarias, y entre estas últimas, trastornos cardíacos y extracardíacos³⁷⁰. Comparados con los pacientes con EC obstructiva, los pacientes con SCASEST y diagnóstico de MINOCA probablemente sean más jóvenes y con más frecuencia mujeres, mientras que es menos probable en pacientes con diabetes, hipertensión o dislipemia^{371,372}, lo cual indica que las etiologías no relacionadas con la aterosclerosis y los factores de riesgo frecuentes o infrecuentes, como factores psicosociales, resistencia a la insulina e inflamación, tienen un papel predominante³⁷³. Sin embargo, todos los estudios que evaluaron el pronóstico de los pacientes con MINOCA son considerablemente heterogéneos en cuanto a los criterios de inclusión, la medición de variables de valoración y la duración del seguimiento; algunos comunican la prevalencia de variables principales, como la mortalidad o el reinfarcto^{374,375}, pero pocos informan sobre las variables de valoración de las poblaciones con MINOCA y EC³⁷⁶. Aunque, comparados con los pacientes con SCA y EC obstructiva, el pronóstico es mejor^{371,372,376–379}, los pacientes con MINOCA tienen menos supervivencia que los individuos sanos emparejados por edad y sexo^{371,372,376–379}. Cabe destacar que se ha observado un exceso de eventos adversos en el seguimiento a corto y a largo plazo^{371,372,376–379}.

El término MINOCA se ha usado ampliamente en el pasado, pero a menudo erróneamente, lo cual limita la descripción, el diagnóstico y el tratamiento de la enfermedad. A pesar del documento contemporáneo de posición de la ESC y la AHA, existe una gran variabilidad en el diagnóstico y el tratamiento de los pacientes con sospecha de MINOCA^{380,381}. Las estrategias diagnósticas y terapéuticas implementadas dependen a menudo de la práctica local en la que no se siguen protocolos estandarizados y, por ello, varían ampliamente.

En su declaración de posición sobre MINOCA, la ESC propone los siguientes criterios³⁸⁰:

- Criterios del IAM definidos en la Tercera definición universal del infarto de miocardio³⁶⁹.
- Arterias coronarias no obstruidas según criterios angiográficos, sin lesiones $\geq 50\%$ en un vaso epicárdico mayor.
- Ninguna otra causa clínica específica y manifiesta que se pueda considerar como una causa alternativa de la presentación aguda.

Basándose en esta definición de la ESC, se ha clasificado a los pacientes con miocarditis o síndrome de *tako-tsubo*, entre otras entidades no isquémicas, como pacientes con MINOCA³⁸⁰.

Un aspecto fundamental para la definición de MINOCA es el diagnóstico de infarto de miocardio con elevación de biomarcadores cardíacos, típicamente elevación de troponina cardíaca superior al percentil 99 del límite superior de la normalidad, con caídas o elevaciones en determinaciones seriadas. Aunque las concentraciones de troponina cardíaca aumentadas indican daño miocárdico con la liberación de esta proteína intracelular en la circulación sistémica, el proceso no es específico de una enfermedad y puede ocurrir por mecanismos isquémicos o no isquémicos.

La declaración científica más reciente de la AHA, la «Cuarta definición universal del infarto de miocardio», proporciona una definición formal y actualizada para el término MINOCA³⁸¹. En la [tabla 14](#) se encuentran los criterios actuales para la definición de MINOCA, de la que por consenso se excluyen la miocarditis y el síndrome de *tako-tsubo* del diagnóstico final de MINOCA³⁸¹. Curiosamente, en algunos pacientes, el síndrome de *tako-tsubo* se puede desencadenar por el infarto de miocardio con o sin elevación del segmento ST³⁸². Con respecto a este síndrome, no hay datos de estudios aleatorizados que apoyen un tratamiento específico y, por lo tanto, las recomendaciones se basan en la opinión de expertos³⁸³.

La definición también proporciona un marco clínico y algoritmos útiles para la evaluación diagnóstica y el tratamiento de estos pacientes, basándose fundamentalmente en el esquema clínico «de semáforo» ([figura 12](#)).

Dependiendo del diagnóstico inicial, se debe realizar con prontitud la evaluación de la movilidad de la pared del VI en la fase aguda, mediante angiografía o ecocardiografía (según la función renal). Las anomalías en la movilidad regional de la pared pueden indicar una causa epicárdica para el MINOCA o identificar otras causas específicas que llevarían a descartar este diagnóstico. La RMC es una técnica clave para el diagnóstico diferencial del síndrome de *tako-tsubo*³⁸⁴, la miocarditis^{385,386} o el infarto de miocardio verdadero³⁸⁷. La RMC tiene la capacidad de identificar la causa subyacente en el 87% de los pacientes con MINOCA³⁸⁸. En el subendocardio, el realce tardío de gadolinio puede indicar una causa

Tabla 14

Criterios diagnósticos del infarto de miocardio sin enfermedad coronaria obstructiva (MINOCA)

El diagnóstico de MINOCA se realiza en pacientes con IAM que cumplen los siguientes criterios:
IAM (criterios modificados de la «Cuarta definición universal de infarto de miocardio»): • Detección de una elevación o una caída de troponina cardíaca con al menos un valor por encima del percentil 99 del límite superior de referencia y • Evidencia clínica de infarto corroborada por uno de los siguientes: – Síntomas de isquemia miocárdica – Nuevos cambios isquémicos electrocardiográficos – Desarrollo de ondas Q patológicas – Evidencia detectada por imagen de nueva pérdida de miocardio viable o anomalía en la motilidad de la pared con un patrón compatible con una causa isquémica – Identificación de un trombo coronario mediante angiografía o autopsia
• Arterias coronarias no obstruidas en la angiografía: – Definida como la ausencia de enfermedad obstructiva en la angiografía (ausencia de estenosis coronaria $> 50\%$) en cualquier vaso epicárdico importante* Esto incluye a pacientes con: – Arterias coronarias normales (ausencia de estenosis angiográfica) – Irregularidades lumbales leves (estenosis angiográfica $< 30\%$) – Lesiones coronarias ateroscleróticas moderadas (estenosis $> 30\%$ pero $< 50\%$)
• Ausencia de un diagnóstico alternativo para la presentación clínica: – El diagnóstico alternativo incluye pero no se limita a causas no isquémicas como sepsis, embolia pulmonar y miocarditis

IAM: infarto agudo de miocardio; MINOCA: infarto de miocardio sin enfermedad coronaria obstructiva.

* Podría ser necesario revisar nuevamente el angiograma para confirmar la ausencia de enfermedad obstructiva.

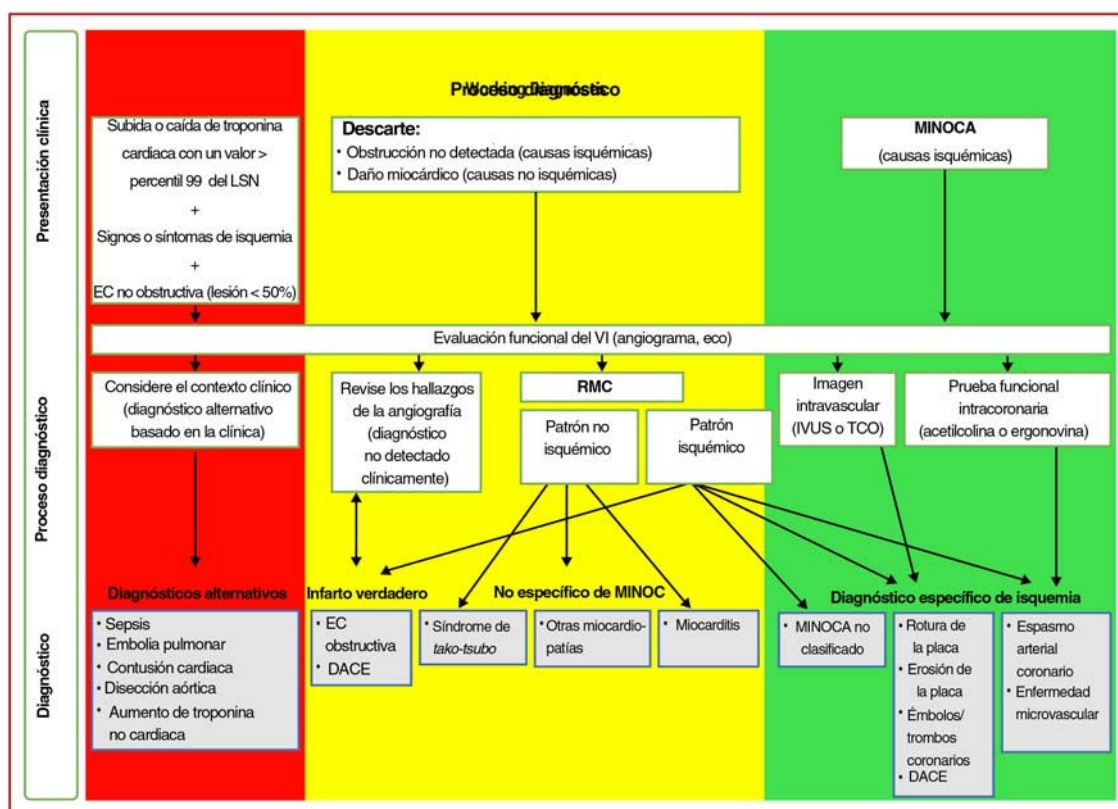


Figura 12. Algoritmo diagnóstico para la enfermedad coronaria no obstructiva basado en el «esquema de semáforo»: el color rojo indica un diagnóstico alternativo sin necesidad de pruebas adicionales; el color amarillo, un proceso diagnóstico inicial que puede concluir con un diagnóstico final de MINOCA o con un diagnóstico alternativo, y el verde, un diagnóstico final de MINOCA. DACE: disección arterial coronaria espontánea; EC: enfermedad coronaria; eco: ecocardiograma; IVUS: ultrasonido intravascular; LSN: límite superior de la normalidad; MINOCA: infarto de miocardio sin enfermedad coronaria obstructiva; OCT: tomografía de coherencia óptica; RMC: resonancia magnética cardiaca; VI: ventrículo izquierdo.

isquémica, mientras que una localización subepicárdica puede indicar miocardiopatías o miocarditis, y la ausencia de realce tardío de gadolinio con edema y anomalías específicas de la movilidad de la pared es un signo distintivo del síndrome de *tako-tsubo*^{387,388}. En un metanálisis de 5 estudios que incluyeron a 556 pacientes con un diagnóstico inicial de MINOCA, se identificó mediante RMC la miocarditis como causa principal en el 33% de los pacientes³⁸⁹.

Cuando se sospecha espasmo coronario o microvascular, se puede emplear un test de provocación con acetilcolina o ergonovina^{390,391}. La imagen intracoronaria por IVUS³⁹² o OCT^{393,394} también puede ser útil para identificar causas que no se detectaron en la angiografía, especialmente cuando se sospecha de la presencia de trombos, rotura o erosión de la placa o disección coronaria espontánea.

La embolia pulmonar también puede ser un diagnóstico alternativo de daño miocárdico y este diagnóstico se puede descartar mediante la determinación de dímero D y BNP o ATC pulmonar³⁶¹, según proceda. Además, se deben considerar otras entidades que comportan un desajuste entre el aporte y la demanda miocárdica de oxígeno o la elevación de troponina cardiaca como causas potenciales de daño miocárdico, como crisis hipertensivas, taquiarritmias, sepsis, anemia grave y contusión cardiaca, entre otras.

Los pacientes con un diagnóstico inicial de MINOCA y una causa subyacente identificada durante el proceso diagnóstico deben recibir tratamiento y seguimiento según las GPC del diagnóstico

específico. Por ejemplo, los pacientes con MINOCA que reciben el alta con un diagnóstico final de SCASEST o MINOCA de etiología desconocida deben tener un seguimiento similar al de los pacientes con SCA y EC obstructiva.

Sin embargo, en un 8-25% de los pacientes no se logra identificar la causa del MINOCA a pesar de un proceso diagnóstico completo^{5,380,395}. Esta entidad, identificada como «infarto de miocardio de causa desconocida o no determinada», representa un dilema terapéutico. El tratamiento debe estar dirigido a las causas más probables del MINOCA con pruebas de provocación y RMC negativas, concretamente angina vasoespástica, rotura de la placa coronaria y tromboembolia. Se debe considerar el beneficio del TAPD (AAS más un inhibidor del P2Y₁₂) basándose en aspectos fisiopatológicos, aunque la evidencia es escasa. Se puede proponer el tratamiento con AAS, estatinas, inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA)/antagonistas del receptor de la angiotensina II (ARA-II) y bloqueadores de los canales del calcio (si aún se sospecha vasoespasmo) como tratamiento habitual³⁹⁶. Estos fármacos han mostrado efectos beneficiosos significativos a largo plazo en términos de mortalidad por todas las causas (estatinas, bloqueadores beta), muerte cardiovascular (estatinas), IAM (bloqueadores beta), ictus (estatinas) y MACE (estatinas, IECA/ARA-II) a los 12 meses en un registro nacional³⁹⁷. No obstante, en este registro no se aplicaron los criterios actualizados para el MINOCA³⁹⁷, por lo que las conclusiones deben interpretarse con precaución.

Recomendaciones sobre el infarto de miocardio sin enfermedad coronaria obstructiva

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b
En todos los pacientes con un diagnóstico inicial de MINOCA se recomienda seguir un algoritmo diagnóstico que permita diferenciar este diagnóstico de otros alternativos	I	C
Se recomienda realizar RMC a todos los pacientes con MINOCA sin una causa subyacente obvia ³⁷⁰	I	B
En caso de diagnóstico inicial de MINOCA que finalmente se relaciona con una causa subyacente, se recomienda tratar al paciente según la guía específica de cada enfermedad	I	C
Los pacientes con un diagnóstico definitivo de MINOCA de causa desconocida pueden recibir tratamiento según la guía sobre prevención secundaria de la enfermedad aterosclerótica	IIb	C

©ESC 2020

MINOCA: infarto de miocardio sin enfermedad coronaria obstructiva; RMC: resonancia magnética cardíaca.

^a Clase de recomendación.

^b Nivel de evidencia.

8. POBLACIONES ESPECIALES**8.1. Insuficiencia cardíaca y shock cardiogénico**

La IC aguda es una complicación frecuente de los SCASEST y se asocia con un aumento de 2–3 veces del riesgo de muerte hospitalaria respecto a los SCASEST sin IC aguda^{398–401}.

El diagnóstico de los SCASEST en el contexto de la IC aguda es complejo debido a que: los pacientes pueden presentar dolor torácico, el daño miocárdico con elevación de troponina cardíaca puede ocurrir en ausencia de EC obstructiva³ y el ECG puede no ser interpretable (bloqueo completo de rama o marcapasos)⁴⁰². En consecuencia, podría ser necesaria una angiografía para establecer el diagnóstico de SCASEST.

Se deben seguir las recomendaciones actuales de las guías para el tratamiento de la IC aguda^{403,404}. Se debe realizar ecocardiografía urgente para obtener información sobre FEVI, alteraciones de la movilidad regional de la pared, función del ventrículo derecho, presencia de enfermedad valvular y carga de volumen^{96,205,405}. La estrategia de revascularización debe basarse en la anatomía coronaria, la función del VI, las comorbilidades, la importancia funcional de las estenosis y el riesgo quirúrgico estimado según el consenso del equipo cardiológico y las recomendaciones actuales²⁰⁵.

La incidencia de shock cardiogénico es de alrededor del 4% de los pacientes con SCASEST^{406,407}. La isquemia relacionada con IC, la insuficiencia mitral (IM) aguda grave y las complicaciones mecánicas son las causas desencadenantes más importantes. Se debe trasladar a estos pacientes lo antes posible a un centro terciario donde se pueda realizar una coronariografía. Para los pacientes que lleguen directamente a un centro terciario, está indicada la coronariografía inmediata y la ICP, si procede. Casi el 80% de estos pacientes presentan EC multivaso. Los resultados del estudio CULPRIT-SHOCK⁴⁰⁸ muestran que las lesiones no culpables no se deben tratar inmediatamente por sistema y que la estrategia de ICP inmediata se debe limitar a la lesión culpable únicamente. La estrategia de ICP solo de la lesión culpable llevó a una reducción significativa de la mortalidad por todas las causas y de la terapia de reemplazo renal a los 30 días; estos datos apoyan la estrategia de ICP de la lesión culpable seguida de la posible revascularización posterior en varios procedimientos (RR = 0;83; IC95%, 0,71–0,96)⁴⁰⁸. El riesgo de mortalidad por todas las causas a los 30 días

fue significativamente más bajo con la estrategia de ICP de la lesión culpable que con la ICP multivaso inmediata (RR = 0,84; IC95%, 0,72–0,98; p = 0,03). Los resultados de la variable compuesta se mantuvieron al año de seguimiento, mientras que la diferencia en la mortalidad se limitó fundamentalmente a los primeros 30 días^{346,408}.

Para los pacientes con anatomía coronaria no tratable mediante ICP, está indicada la CABG urgente.

Se puede considerar el uso de dispositivos percutáneos de asistencia circulatoria mecánica u oxigenador extracorpóreo de membrana (ECMO) venoarterial en algunos pacientes seleccionados, dependiendo de la edad, las comorbilidades, la función neurológica y la gravedad del shock cardiogénico. Actualmente se están desarrollando varios ECA (véase la tabla 6 del material adicional). Hasta ahora no se ha demostrado beneficio en supervivencia con estos dispositivos comparados con el balón de contrapulsación intraaórtico (BCIA)^{409,410}. En un registro retrospectivo que incluyó a 48.306 pacientes hemodinámicamente inestables (el 44% con IAMSEST) sometidos a ICP, se observaron tasas más altas de mortalidad y hemorragias con el dispositivo Impella comparado con un BCIA⁴¹¹. Se observaron resultados similares en otro registro sobre pacientes en shock cardiogénico en los que el dispositivo Impella se asoció con más complicaciones y mayor mortalidad incluso después del ajuste por tendencia⁴¹².

Como se demostró en el estudio IABP-SHOCK II, el BCIA no reduce la mortalidad a los 30 días, a 1 año o a los 6 años^{413–415}. Por lo tanto, no está recomendado el uso sistemático de BCIA, pero se debe considerarlo en caso de complicaciones mecánicas relacionadas con los SCA.

Para los pacientes con SCASEST e IC estabilizada, están indicados los tratamientos farmacológicos basados en la evidencia, como bloqueadores beta, IECA o ARA-II y antagonistas del receptor de mineralocorticoides, siguiendo las recomendaciones de la GPC vigente⁴⁰⁴.

Recomendaciones para pacientes con SCASEST e insuficiencia cardíaca y shock cardiogénico

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b
Está recomendada la coronariografía urgente para pacientes con SCA complicado por shock cardiogénico ^{205,416,417}	I	B
Se recomienda la ICP urgente de la lesión culpable para pacientes en shock cardiogénico causado por SCASEST, independientemente del tiempo transcurrido desde la presentación de los síntomas, siempre que la anatomía coronaria sea adecuada para ICP ^{205,417}	I	B
Se recomienda la CABG urgente para los pacientes en shock cardiogénico si la anatomía coronaria no es adecuada para ICP ^{205,417}	I	B
Se recomienda la ecocardiografía urgente para evaluar la función del VI y la función valvular y descartar complicaciones mecánicas	I	C
En caso de inestabilidad hemodinámica, se recomienda la reparación quirúrgica o percutánea de las complicaciones mecánicas del SCA, según la valoración del equipo cardiológico	I	C
En caso de complicaciones mecánicas del SCASEST, se debe considerar el BCIA	IIa	C
Para pacientes seleccionados con SCA y shock cardiogénico, se puede considerar la asistencia circulatoria mecánica a corto plazo dependiendo de la edad del paciente, comorbilidades, función neurológica, esperanza de vida y la calidad de vida estimada	IIb	C

(Continuación)

Recomendaciones para pacientes con SCASEST e insuficiencia cardíaca o shock cardiogénico

No está recomendado el uso sistemático de BCIA para pacientes en shock cardiogénico causado por SCA y sin complicaciones mecánicas ^{413–415}	III	B
No está recomendada la revascularización inmediata sistemática de lesiones no culpables para los pacientes con SCASEST y enfermedad multivascular que se presentan en shock cardiogénico ^{346,408}	III	B

©ESC 2020

BCIA: balón de contrapulsación intraaórtico; CABG: cirugía de revascularización coronaria; ICP: intervención coronaria percutánea; SCA: síndrome coronario agudo; SCASEST: síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST; VI: ventrículo izquierdo.

^a Clase de recomendación.

^b Nivel de evidencia.

(Continuación)

Recomendaciones sobre la diabetes mellitus para pacientes con síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST

Se debe considerar un control glucémico menos estricto tanto en la fase aguda como en el seguimiento de los pacientes con ECV más avanzada, edad avanzada, mayor duración de la diabetes y más comorbilidades	Ila	C
---	-----	---

©ESC 2020

ECV: enfermedad cardiovascular; SCA: síndrome coronario agudo; SCASEST: síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST.

^a Clase de recomendación.

^b Nivel de evidencia.

8.3. Enfermedad renal crónica

Se debe evaluar la función renal de todos los pacientes con SCASEST mediante la TFGe para obtener información pronóstica e identificar a los pacientes con riesgo de nefropatía inducida por contraste. Aunque, en el contexto de los SCASEST, los pacientes con ERC tienen peor pronóstico que los pacientes con función renal normal, los tratamientos basados en la evidencia, como el antitrombótico, y la estrategia invasiva temprana se aplican con menos frecuencia a este grupo de pacientes^{437,438}.

El diagnóstico de los pacientes con SCASEST y ERC puede presentar dificultades, ya que tanto las leves elevaciones de troponina cardíaca y las alteraciones electrocardiográficas (asociadas con alteraciones de electrolitos o cardiopatía hipertensiva) son comunes. Por lo tanto, se debe diferenciar entre nuevos cambios en el ECG de anomalías preexistentes y evaluar los cambios absolutos de troponina cardíaca (aumento o disminución) para diferenciar el infarto de miocardio de otras enfermedades asociadas con daño miocárdico crónico.

La determinación de hs-cTn tiene una buena capacidad diagnóstica y pronóstica y, por ello, es útil para los pacientes con disfunción renal^{35,89,439}. En esta población un umbral < 5 ng/l permite descartar daño miocárdico⁸⁹. Además, los pacientes con concentraciones de troponina superiores al percentil 99 tienen el doble de riesgo de eventos cardíacos al año, independientemente del diagnóstico⁸⁹.

Los pacientes con enfermedad renal avanzada tienen menos probabilidades de tratarse con una estrategia invasiva⁴⁴⁰. Mientras que la mortalidad total al año es menor con una estrategia invasiva, el beneficio de este tratamiento disminuye cuanto mayor es el grado de disfunción renal, y el impacto en la mortalidad desaparece en los pacientes con una TFGe < 15 ml/min/1,73 m² o que requieren diálisis.

Cuando se decide seguir una estrategia invasiva, se debe tomar medidas para prevenir la nefropatía inducida por contraste, y para ello una adecuada hidratación es fundamental^{441–446}. Las estatinas a dosis altas, independientemente de la nefropatía inducida por contraste, están indicadas para la prevención secundaria⁴⁴². Para más información sobre las recomendaciones para la prevención de la nefropatía inducida por contraste, consulte la sección 10.2 de la GPC de ESC/EACTS 2018 sobre revascularización miocárdica²⁰⁵.

Se debe prestar especial atención a la elección de los fármacos y las dosis del tratamiento antitrombótico para pacientes con ERC, ya que estos pacientes tienen un riesgo hemorrágico mayor. Mientras que la mayoría de los anticoagulantes requieren un ajuste de las dosis en presencia de insuficiencia renal, esto no es necesario en el caso de los antiagregantes plaquetarios orales⁴⁴⁷. Los datos sobre la seguridad y la eficacia de los inhibidores del P2Y₁₂ en pacientes con ERC de fase 5 (TFGe < 15 ml/min/1,73 m²) son insuficientes.

8.2. Diabetes mellitus

Los pacientes con diabetes presentan síntomas atípicos más frecuentemente que los pacientes sin diabetes. Más frecuentemente tienen EC multifocal⁴¹⁸, reciben atención médica basada en las GPC con menos frecuencia y tienen peores resultados clínicos⁴¹⁹. Sin embargo, la selección del tratamiento antitrombótico y la estrategia invasiva no debe ser diferente que para los pacientes sin diabetes. Los inhibidores plaquetarios potentes, comparados con el clopidogrel, se asocian con una mayor reducción absoluta del riesgo en los pacientes con diabetes^{420,421}.

En el momento del ingreso está recomendado evaluar el estado glucémico de todos los pacientes con SCASEST, tengan o no antecedentes de diabetes, y monitorizar frecuentemente el estado glucémico de los pacientes con diabetes o hiperglucemia. Debido a que durante la fase aguda se puede producir hiperglucemia, esto puede llevar a un diagnóstico falso positivo de diabetes. Por ello, el diagnóstico de diabetes se debe confirmar después del alta hospitalaria. Los pacientes críticos están en riesgo de eventos relacionados con la hipoglucemia cuando se administra tratamiento intensivo con insulina⁴²². En pacientes con SCASEST es razonable controlar la hiperglucemia manteniendo la concentración de glucosa en sangre < 11,0 mmol/l (o < 200 mg/dl), lo cual evita la hipoglucemia, y no emplear sistemáticamente el tratamiento intensivo con insulina, excepto cuando esté indicado. El tratamiento hipolipemiente intensivo está indicado para la prevención secundaria⁴²³. Para los pacientes con diabetes y enfermedad cardiovascular (ECV), se debe considerar un abordaje multifactorial de la diabetes mellitus que incluya objetivos de tratamiento.

Recomendaciones sobre la diabetes mellitus para pacientes con síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b
Se recomienda el cribado de la diabetes en todos los pacientes con SCASEST y la monitorización frecuente de la glucemia en los pacientes con diabetes diagnosticada o hiperglucemia en el momento del ingreso	I	C
Se debe evitar la hipoglucemia ^{424–427}	I	B
Se debe considerar el tratamiento hipoglucemiante para pacientes con SCA y glucemia > 10 mmol/l (> 180 mg/dl) con un objetivo de tratamiento adaptado a las comorbilidades y evitando los episodios de hipoglucemia ^{422,428–430}	Ila	B
Se debe considerar un abordaje multifactorial con objetivos de tratamiento para la diabetes mellitus en pacientes con diabetes y ECV ^{431–436}	Ila	B

Recomendaciones para pacientes con enfermedad renal crónica y síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b
Estratificación del riesgo en la ERC		
Se recomienda aplicar a los pacientes con ERC la misma estrategia diagnóstica y terapéutica (podría ser necesario un ajuste de la dosis) que para los pacientes con la función renal normal	I	C
Se recomienda evaluar la función renal de todos los pacientes mediante la TFGe	I	C
Revascularización miocárdica de pacientes con ERC		
Se recomienda emplear contraste hipoosmolar o isoosmolar (al menor volumen posible) en las estrategias invasivas ^{205,441,442,445,446}	I	A
Se recomienda la hidratación con salino isotónico antes y después de los procedimientos invasivos cuando el volumen esperado de contraste sea > 100 ml	IIa	C
Como alternativa a la hidratación antes y después de los procedimientos invasivos, se pueden considerar regímenes adaptados al paciente ^{441,448}	IIb	B
La CABG puede ser más recomendable que la ICP para pacientes con EC multivaso cuyo perfil de riesgo quirúrgico sea aceptable y tengan esperanza de vida > 1 año ^{449,450}	IIa	B

CABG: cirugía de revascularización coronaria; EC: enfermedad coronaria; ERC: enfermedad renal crónica; ICP: intervención coronaria percutánea; TFGe: tasa de filtrado glomerular estimada.

^a Clase de recomendación.

^b Nivel de evidencia.

©ESC 2020

8.4. Anemia

La anemia es frecuente en los pacientes con SCASEST⁴⁵¹. La anemia persistente o que empeora en pacientes con SCASEST se asocia con un aumento de la mortalidad, el infarto de miocardio recurrente y hemorragias mayores⁴⁵². No obstante, se desconoce si la anemia en sí misma es el determinante de resultados peores o si es un marcador de comorbilidades.

Dado que el tratamiento de los SCASEST incluye el tratamiento antitrombótico (que podría exacerbar el sangrado) es importante identificar la causa de la anemia, especialmente si se debe a hemorragia oculta. Se debe valorar con especial cuidado la indicación de coronariografía, la vía de acceso (preferiblemente radial) y la necesidad de revascularización para evitar posteriores pérdidas de sangre^{453,454}. Del mismo modo, en la elección del tratamiento antitrombótico se debe evaluar el riesgo isquémico y hemorrágico y preferir los fármacos con vida media corta o reversibles. En caso de anemia por una causa desconocida o no tratable, el uso de *stents* farmacoactivos se debe restringir a dispositivos de última generación con un perfil de seguridad probado y que requieren TAPD de corta duración⁴⁵⁵. La transfusión sanguínea se trata en la sección 5.4.9.

8.5. Trombocitopenia

Consulte el material adicional.

8.5.1. Trombocitopenia relacionada con inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa

Consulte el material adicional.

8.5.2. Trombocitopenia inducida por heparina

Consulte el material adicional.

8.6. El paciente anciano

La presentación clínica de los SCASEST en las personas de edad avanzada suele ser atípica. El síntoma más importante de la presentación atípica es la disnea, mientras que el síncope, el malestar y la confusión son menos frecuentes⁴⁵⁶. La elevación del segmento ST en el ECG es menos frecuente en pacientes mayores que en los más jóvenes⁴⁵⁷. La determinación de hs-cTn tiene un excelente rendimiento diagnóstico para la detección temprana del infarto de miocardio en pacientes mayores. Sin embargo, la especificidad de esta prueba es menor que en pacientes más jóvenes y las altas concentraciones de troponina cardiaca se asocian más frecuentemente con otras enfermedades distintas del SCA⁴⁵⁸.

En el contexto de los SCASEST, la edad es un predictor de mortalidad hospitalaria y a los 6 meses^{140,457}. Las decisiones sobre el diagnóstico y el tratamiento de los pacientes de edad avanzada deben estar basadas en los riesgos isquémico y hemorrágico, la esperanza de vida previsible, las comorbilidades, la necesidad de cirugía no cardiaca, la calidad de vida, la fragilidad, el deterioro cognitivo y funcional, los valores y preferencias del paciente, y el riesgo y el beneficio estimados de la revascularización^{459,460}.

La elección y las dosis del tratamiento antitrombótico se deben adaptar a la función renal y las contraindicaciones específicas⁴⁶¹.

A pesar de que el beneficio de la revascularización parece mantenerse en la edad avanzada, los pacientes mayores tienen tasas más bajas de revascularización^{462,463}. La eficacia de la estrategia invasiva en el contexto de los pacientes mayores con SCASEST sigue siendo objeto de investigación (estudio SENIOR-RITA, NCT 03052036). Datos recientes muestran que en pacientes con SCASEST y edad ≥ 80 años, la estrategia invasiva fue superior al tratamiento conservador para la reducción del infarto de miocardio, la revascularización urgente, el ictus y la muerte, sin un aumento de las complicaciones hemorrágicas⁴⁶⁴. En este estudio, la variable compuesta se determinó fundamentalmente por menos infartos de miocardio y revascularizaciones urgentes, pero el estudio no tuvo la potencia suficiente para probar la eficacia en variables individuales. Además, en el contexto de la revascularización (ICP y CABG), las complicaciones relacionadas con el procedimiento fueron más frecuentes en los pacientes ancianos, incluidos el infarto de miocardio, la IC, el ictus, la insuficiencia renal y las hemorragias^{457,465}.

El tratamiento hipolipemiente intensivo está indicado para la prevención secundaria⁴⁶⁶.

Recomendaciones para pacientes de edad avanzada con síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b
Se recomienda emplear para los pacientes de edad avanzada las mismas estrategias diagnósticas que para pacientes más jóvenes ⁴⁵⁸	I	B
Se recomienda emplear para los pacientes de edad avanzada las mismas estrategias intervencionistas que para pacientes más jóvenes ^{463,467}	I	B
La elección del fármaco y la dosis del tratamiento antitrombótico y el tratamiento de prevención secundaria deben adaptarse a la función renal, además de tener en cuenta las contraindicaciones específicas ⁴⁶¹	I	B

^a Clase de recomendación.

^b Nivel de evidencia.

©ESC 2020

8.7. Fragilidad

La fragilidad es un síndrome que se caracteriza por una reserva biológica reducida que lleva a la insuficiencia de los mecanismos homeostáticos en situaciones de estrés^{468,469}. La combinación del envejecimiento de la población, la mayor supervivencia a enfermedades, el tratamiento de enfermedades y una mayor concienciación ha llevado al aumento de la prevalencia de la fragilidad⁴⁷⁰. Los pacientes frágiles con SCASEST reciben menos frecuentemente tratamiento farmacológico o invasivo para el SCA y tienen EC más compleja^{471,472}, ingresos hospitalarios más largos y mayor riesgo de muerte^{459,473}. Según datos publicados, los pacientes frágiles tienen tasas más altas de la variable compuesta de mortalidad por todas las causas, infarto de miocardio, ictus, revascularización no planificada y hemorragias mayores al año⁴⁷⁴. En ausencia de evidencia firme que proporcione a los profesionales médicos las bases del tratamiento de los pacientes frágiles con SCASEST⁴⁷⁵, se recomienda sopesar el riesgo de un tratamiento individual contra el beneficio, siendo conscientes de que una posible percepción errónea de los profesionales médicos sobre el riesgo llevaría a no ofrecer tratamiento. Después de la estratificación del riesgo, es razonable ofrecer tratamiento médico e invasivo óptimos a los pacientes frágiles con riesgo alto de eventos cardiovasculares en el futuro y riesgo bajo de complicaciones y ofrecer solo tratamiento médico óptimo a los pacientes con un riesgo de eventos futuros estimado bajo y un riesgo alto de complicaciones relacionadas con el procedimiento. En una revisión sistemática realizada por de Vries et al., se identificó una serie de variables para medir la fragilidad (véase la tabla 7 del material adicional)⁴⁷⁶.

8.8. Disparidades entre sexos

Los datos de registros y estudios muestran discrepancias en los resultados relativos al acceso a la atención sanitaria, la prescripción de tratamientos basados en la evidencia y los resultados clínicos entre varones y mujeres que ingresan con SCA^{477–483}. Las mujeres suelen estar infrarrepresentadas en numerosos ECA.

Aunque existen varias técnicas no invasivas que podrían ser más apropiadas para detectar la EC microvascular en las mujeres⁴⁸⁴, el cateterismo continúa siendo el estándar de referencia en los SCASEST de riesgo alto y las recomendaciones de las GPC deberían aplicarse con independencia del sexo. Específicamente, las mujeres que ingresan con SCASEST deben recibir atención sanitaria, pruebas diagnósticas y tratamientos con iguales rapidez e intensidad que los varones. Hay que destacar que las mujeres con IAMSEST podrían recibir dosis más altas de tratamiento antitrombótico de lo que correspondería a su peso y su función renal (o ambos) y esto es en parte causa del mayor riesgo de hemorragias hospitalarias y complicaciones de la zona de acceso vascular después de las ICP en mujeres⁴⁸⁵. Para las recomendaciones sobre gestación y SCASEST, se refiere al lector a la GPC ESC 2018 sobre el diagnóstico y el tratamiento de las ECV durante el embarazo⁴⁸⁶.

9. TRATAMIENTO A LARGO PLAZO DEL SÍNDROME CORONARIO AGUDO SIN ELEVACIÓN DEL SEGMENTO ST

9.1. Modificación del estilo de vida

Consulte el material adicional.

9.1.1. Tabaco

Consulte el material adicional.

9.1.2. Dieta y alcohol

Consulte el material adicional.

9.1.3. Control del peso

Consulte el material adicional.

9.1.4. Actividad física

Consulte el material adicional.

9.1.5. Rehabilitación cardíaca

Consulte el material adicional.

9.1.6. Factores psicosociales

Consulte el material adicional.

9.1.7. Factores ambientales

Consulte el material adicional.

9.1.8. Actividad sexual

Consulte el material adicional.

9.1.9. Adherencia y sostenibilidad

Consulte el material adicional.

9.1.10. Vacunación antigripal

Consulte el material adicional.

9.2. Tratamiento farmacológico

Consulte el material adicional.

9.2.1. Fármacos antiisquémicos

Después del IAMSEST y la revascularización, a menudo los pacientes no sufren dolor torácico. Para el tratamiento antiisquémico se refiere al lector a la GPC ESC 2019 sobre síndromes coronarios crónicos²³¹.

9.2.1.1. Bloqueadores beta. Consulte el material adicional.

9.2.2. Fármacos antitrombóticos

La duración de los tratamientos antiagregante plaquetario y anticoagulante se trata en la sección 5.1.4.

9.2.3. Inhibidores de la bomba de protones

Consulte el material adicional.

9.2.4. Estatinas y otros hipolipemiantes

La dislipemia, según la GPC específica, se debe controlar con tratamiento farmacológico e intervenciones en el estilo de vida⁵¹².

Se considera que los pacientes con EC estable tienen un riesgo muy alto de complicaciones cardiovasculares y, por ello, se debe valorar la administración de estatinas, con independencia de las concentraciones de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (cLDL). El objetivo del tratamiento es reducir el cLDL a $< 1,4$ mmol/l (< 55 mg/dl) o reducirlo en al menos un 50% si la concentración basal está en 1,8–3,5 mmol/l (70–135 mg/dl). Cuando no se pueda alcanzar este objetivo, se ha demostrado que la adición de ezetimiba reduce las concentraciones de colesterol y los eventos cardiovasculares en pacientes que han sufrido un SCA y en pacientes con diabetes⁵¹³ sin un impacto adicional en la mortalidad⁵¹⁴. Además del ejercicio, la dieta y el control del peso, que se deben recomendar a todos los pacientes, los suplementos dietéticos, como fitoesteroides, pueden reducir el cLDL pero en menor medida y no se ha demostrado que mejoren los resultados clínicos⁵¹⁵. Se podrían recomendar (clase IIb) como terapia adyuvante al tratamiento farmacológico para pacientes de riesgo alto o muy alto que no alcanzan los objetivos del tratamiento con estatinas o no pueden recibir este tratamiento⁵¹⁶. Los estudios publicados desde 2015 han demostrado que los inhibidores de la PCSK9 (evolcumab⁵¹⁷ y alirocumab^{518–520}) son muy eficaces para la reducción estable del colesterol hasta niveles cercanos a 50 mg/dl (1,3 mmol/l) o menos⁵²¹.

En estudios de resultados, se ha demostrado que estos fármacos reducen los eventos cardiovasculares, con un impacto nulo o leve en la mortalidad⁵²². Las concentraciones de colesterol muy bajas generalmente se toleran bien y se asocian con menos eventos⁵²³, pero el alto coste de los inhibidores de la PCSK9, inasequible para muchos sistemas de salud⁵²⁴, y la falta de datos sobre su seguridad a largo plazo han limitado su generalización hasta ahora. La aféresis de lipoproteínas de baja densidad y otras terapias nuevas, como mipomersen y lomitapida, requieren más investigación. Para pacientes que se someten a una ICP, se ha demostrado que la administración de dosis altas de atorvastatina reduce la incidencia de eventos periprocedimiento tanto en pacientes que no han recibido antes tratamiento con estatinas como aquellos en tratamiento crónico con estatinas⁵²⁵. El reciente estudio REDUCE-IT, que incluyó a 8.179 participantes (el 70,7% para la prevención secundaria de eventos cardiovasculares) y tuvo un seguimiento de 4,9 años, demostró un efecto significativo de la administración de ácido graso omega 3 etil-eicosapentaenoico con un grado de pureza adecuado para la prescripción farmacológica en la variable compuesta de muerte cardiovascular, infarto de miocardio no mortal, ictus no mortal, revascularización coronaria o angina inestable, comparado con placebo (el 17,2 frente al 22,0%; HR = 0,75; IC95%, 0,68–0,83). Hay que destacar que se usaron dosis muy altas de ácido etil-eicosapentaenoico (2 g 2 veces al día)⁵²⁶. En la GPC ESC 2019 sobre dislipemias, el ácido etil-eicosapentaenoico tiene una recomendación de clase IIa⁵¹².

Recomendaciones sobre las intervenciones en el estilo de vida después de un síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b
Se recomienda mejorar los factores relacionados con el estilo de vida, además de la administración de tratamiento farmacológico adecuado, para reducir la mortalidad cardiovascular y por todas las causas y la morbilidad y mejorar la calidad de vida relacionada con la salud ^{487–497}	I	A
Se recomiendan intervenciones cognitivo-conductuales para ayudar a los sujetos a alcanzar un estilo de vida saludable ^{498–500}	I	A
Se recomienda la rehabilitación cardíaca multidisciplinaria basada en el ejercicio para los pacientes con EC para alcanzar un estilo de vida saludable y controlar los factores de riesgo, con el objetivo de reducir la mortalidad cardiovascular y por todas las causas y la morbilidad y mejorar la calidad de vida relacionada con la salud ^{487,497,501}	I	A
Se recomienda la participación de un equipo multidisciplinario (cardiólogos, médicos de familia, enfermería, dietistas, fisioterapeutas, psicólogos, farmacéuticos) para reducir la mortalidad cardiovascular y por todas las causas y la morbilidad y mejorar la calidad de vida relacionada con la salud ^{492,499,502,503}	I	A
Se recomiendan las intervenciones psicológicas para mejorar los síntomas de depresión de los pacientes con EC, con el objetivo de mejorar la calidad de vida relacionada con la salud ^{504,505}	I	B
Se recomienda la vacunación antigripal anual de los pacientes con EC, especialmente los de edad avanzada, para mejorar la morbilidad ^{505–511}	I	B

©ESC 2020

EC: enfermedad coronaria.

^a Clase de recomendación.^b Nivel de evidencia.

9.2.5. Tratamiento hipoglucemiante para pacientes con diabetes

Este tema va más allá del alcance de este documento y se ha tratado en una guía publicada recientemente²³¹. Como norma general, cuanto más avanzada la ECV, más avanzada la edad del paciente, más larga la duración de la diabetes y mayor la presencia de comorbilidades, menos estricto debe ser el control de la glucosa.

Por primera vez en la historia de la diabetes mellitus se dispone de datos de varios ECA que muestran beneficios cardiovasculares con los fármacos hipolipemiantes en pacientes con ECV o riesgo cardiovascular alto o muy alto. Los resultados de estos estudios, en los que se administraron antagonistas del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1^{527–529} e inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2^{530–532}, indican claramente que estos fármacos se deben recomendar a los pacientes con diabetes mellitus de tipo 2 y ECV aterosclerótica.

9.2.6. Bloqueadores del sistema renina-angiotensina-aldosterona

Consulte el material adicional.

9.2.7. Tratamiento con antagonistas del receptor de mineralocorticoides

Consulte el material adicional.

9.2.8. Tratamiento antihipertensivo

Consulte el material adicional.

9.2.9. Terapia de sustitución hormonal

Consulte el material adicional.

Recomendaciones sobre el tratamiento farmacológico a largo plazo tras los síndromes coronarios agudos (a excepción del tratamiento antitrombótico)

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b
Fármacos hipolipemiantes		
Se recomienda la administración de estatinas a todos los pacientes con SCASEST. El objetivo es reducir el cLDL en al menos el 50% del valor basal o alcanzar cifras < 1,4 mmol/l (< 55 mg/dl) ^{533,534}	I	A
Si el objetivo ^c de cLDL no se alcanza después de 4-6 semanas con la dosis máxima tolerada de estatinas, se recomienda la combinación con ezetimiba ^{514,535}	I	B
Si el objetivo ^c de cLDL no se alcanza después de 4-6 semanas con la dosis máxima tolerada de estatinas y ezetimiba, se recomienda añadir un inhibidor del PCSK9 ^{520,535}	I	B
Si el episodio actual de SCASEST es una recurrencia en menos de 2 años del primer SCA mientras el paciente toma la dosis máxima tolerada de estatinas, se puede considerar un objetivo de cLDL < 1,0 mmol/l (< 40 mg/dl) ^{520,535}	IIb	B
IECA o ARA-II		
Está recomendada la administración de IECA (o ARA-II en caso de intolerancia) para los pacientes con insuficiencia cardíaca y FEVI reducida (< 40%), diabetes o ERC, excepto si hay contraindicaciones (p. ej., insuficiencia renal avanzada, hiperpotasemia, etc.) para reducir la morbilidad cardiovascular y la mortalidad por todas las causas ^{536–538}	I	A
Bloqueadores beta		
Los bloqueadores beta están recomendados para pacientes con disfunción sistólica del VI o insuficiencia cardíaca con FEVI reducida (< 40%) ^{539–541}	I	A
Para pacientes con infarto de miocardio previo, se debe considerar el tratamiento oral a largo plazo con bloqueadores beta para reducir la morbilidad cardiovascular y la mortalidad por todas las causas ^{542–547}	IIa	B
ARM		
Los ARM están recomendados para pacientes con insuficiencia cardíaca y FEVI reducida (< 40%) para reducir la morbilidad cardiovascular y la mortalidad por todas las causas ^{548,549}	I	A
Inhibidores de la bomba de protones		
Se recomienda la administración concomitante de un inhibidor de la bomba de protones a los pacientes en monoterapia con AAS, TAPD, TAD, TAT o monoterapia con ACO y tienen riesgo de hemorragia gastrointestinal alto para reducir el riesgo de sangrado gástrico ¹⁶⁹	I	A

AAS: ácido acetilsalicílico; ACO: anticoagulantes orales; ARA-II: antagonistas del receptor de la angiotensina II; ARM: antagonistas del receptor de mineralocorticoides; cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; ERC: enfermedad renal crónica; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; IECA: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina; PCSK9: proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9; SCA: síndrome coronario agudo; SCASEST: síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST; TAD: tratamiento antitrombótico doble; TAPD: tratamiento antiagregante plaquetario doble; TAT: tratamiento antitrombótico triple; VI: ventrículo izquierdo.

^a Clase de recomendación.

^b Nivel de evidencia.

10. INDICADORES DE CALIDAD

Los indicadores de calidad son grupos de medidas que permiten cuantificar la adherencia a las recomendaciones de las GPC e identificar oportunidades para mejorar la atención y los resultados cardiovasculares⁵⁵⁰. Los indicadores de calidad se derivan de la evidencia y deben ser viables, interpretables y utilizables⁵⁵¹. Permiten identificar prácticas que pueden llevar a una asistencia sanitaria de alta calidad e ilustrar el modo en que se prestan los servicios; el uso de indicadores de calidad por las autoridades sanitarias, las organizaciones profesionales, los pagadores de servicios de salud y también la población aumenta progresivamente^{552–555}.

Los indicadores de calidad se suelen dividir en indicadores estructurales, de procedimiento y de resultados, dependiendo del aspecto de la atención sanitaria que se mida⁵⁵⁶. Aunque la evidencia sobre la alta calidad tiende a apoyar el uso de indicadores de calidad de procedimientos⁵⁵⁷, la inclusión también de indicadores de calidad de resultados permite realizar una evaluación más completa⁵⁵⁸. Además, los resultados referidos por los pacientes (RRP), que quizá no tienen una recomendación de clase alta en las GPC, pueden tener un papel complementario combinados con otros indicadores de calidad⁵⁵⁹.

En 2016 la *Association for Acute Cardiovascular Care* (ACVC) de la ESC (denominada anteriormente *Acute Cardiovascular Care Association*) desarrolló un paquete de indicadores de calidad para el tratamiento del IAM con o sin elevación del segmento ST⁵⁶⁰. Estos indicadores se evaluaron externamente en registros clínicos internacionales y se demostró en la mayoría una asociación inversa con la mortalidad^{561–563}. Para esta edición de la guía sobre el tratamiento del SCASEST, se han actualizado los indicadores de calidad de forma que se correspondan con las recomendaciones y abarquen todos los aspectos de la atención asistencial de los SCASEST. En resumen, los indicadores de calidad de la ACVC para el IAM comprenden 7 dominios que incluyen la evaluación de:

1. La organización del centro.
2. La reperusión y la estrategia invasiva
3. La evaluación del riesgo hospitalario
4. El tratamiento antitrombótico durante la hospitalización
5. Los tratamientos para la prevención secundaria después del alta
6. La satisfacción del paciente.
7. El indicador de calidad compuesto de riesgo ajustado de mortalidad a los 30 días.

Los indicadores de calidad compuestos son combinaciones de indicadores individuales en un número que resume múltiples dimensiones y facilita las comparaciones y la categorización de los centros y pueden ser utilizados por los proveedores de servicios sanitarios para tomar decisiones y realizar análisis comparativos. En este documento, sin embargo, solo se describen los indicadores de calidad relevantes al diagnóstico y el tratamiento de los SCASEST (véase la [tabla 15](#)).

Los indicadores de calidad que se definen en esta guía están destinados a mejorar la calidad y medir el rendimiento mediante un sistema de vigilancia coherente, además de integrarse en registros diseñados específicamente para identificar áreas de mejora en la práctica clínica. Los indicadores de calidad primarios y secundarios representan, respectivamente, los componentes fundamentales y complementarios de la calidad de la atención de los SCASEST, y no están diseñados para clasificar a los profesionales/proveedores de la salud ni para el pago de incentivos. Los indicadores de calidad requieren una monitorización y una actualización continuas basadas en la información generada a partir de su aplicación y en los datos de registros clínicos, además de integrar los cambios en la evidencia y las recomendaciones de las guías.

Tabla 15

Indicadores de calidad en la atención médica de los síndromes coronarios agudos sin elevación del segmento ST

1. Organización del centro	Clase ^a	Nivel ^b
Indicador principal de calidad: determinación de hs-cTn en el hospital		
Indicador de calidad: la determinación de hs-cTn está disponible en el hospital		
Recomendación correspondiente de la GPC de la ESC: está recomendado determinar las troponinas cardíacas con pruebas de alta sensibilidad inmediatamente después del ingreso y tener los resultados en los primeros 60 min tras la extracción de la muestra de sangre	I	B
Indicador secundario de calidad: el centro debe participar en un registro o un programa regular de evaluación de la calidad		
Indicador de calidad: centros que participan en un registro		
Recomendación correspondiente de la GPC de la ESC: sin recomendación	NA	NA
2. Estrategia invasiva		
Indicador principal de calidad (1): porcentaje de pacientes con IAMSEST que se someten a ACI en las primeras 24 h del diagnóstico		
Numerador: número de pacientes con IAMSEST que se someten a ACI en las primeras 24 h del diagnóstico		
Denominador: todos los pacientes con IAMSEST sin contraindicaciones		
Recomendación correspondiente de la GPC de la ESC: está recomendada una estrategia invasiva temprana en las primeras 24 h para pacientes con alguno de los criterios de riesgo alto, incluido el diagnóstico de IAMSEST apuntado por un algoritmo diagnóstico	I	A
Indicador principal de calidad (2): acceso radial en caso de estrategia invasiva		
Numerador: número de pacientes con IAMSEST que se someten a ACI con acceso radial		
Denominador: número de pacientes con IAMSEST que se someten a ACI sin contraindicaciones importantes que impidan el acceso radial		
Recomendación correspondiente de la GPC de la ESC: está recomendado el acceso radial como estrategia estándar, salvo que haya contraindicaciones importantes	I	A
3. Evaluación hospitalaria del riesgo		
Indicador principal de calidad (1): porcentaje de pacientes en los que se evalúa la FEVI antes del alta. Se debe evaluar la FEVI y registrar su valor numérico de todos los pacientes ingresados por SCASEST		
Numerador: número de pacientes con SCASEST en los que se evalúa la FEVI antes del alta		
Denominador: número de pacientes con SCASEST		
Recomendación correspondiente de la GPC de la ESC: está recomendada la ecocardiografía para evaluar la función regional y global del VI y para confirmar o descartar otros diagnósticos diferenciales	I	C
Indicador principal de calidad (2): se debe determinar el cLDL durante la hospitalización		
Numerador: número de pacientes con SCASEST en los que se determina el cLDL durante la hospitalización		
Denominador: número de pacientes con SCASEST		
Recomendación correspondiente de la GPC de la ESC: está recomendada la administración de estatinas a todos los pacientes con SCASEST. El objetivo es reducir el cLDL en al menos un 50% del valor basal y/o alcanzar un valor < 1,4 mmol/l (< 55 mg/dl)	I	A
4. Tratamiento antitrombótico durante la hospitalización		
Indicador principal de calidad: porcentaje de pacientes que reciben tratamiento «adecuado con inhibidores del P2Y ₁₂ »		
Numerador: número de pacientes con SCASEST a los que se prescribe tratamiento adecuado con inhibidores del P2Y ₁₂ en el momento del alta		
Denominador: número de pacientes que sobrevivieron a un SCASEST y en el momento del alta tenían una indicación de prasugrel, ticagrelor o clopidogrel		
Recomendación correspondiente de la GPC de la ESC: está recomendada la administración de un inhibidor del P2Y ₁₂ además de AAS durante 12 meses, salvo contraindicaciones o riesgo hemorrágico excesivo	I	A
5. Tratamientos de prevención secundaria al alta		
Indicador principal de calidad: porcentaje de pacientes a los que se prescribe tratamiento intensivo con estatinas (definido como atorvastatina ≥ 40 mg o rosuvastatina ≥ 20 mg) en el momento del alta, excepto cuando esté contraindicado		
Numerador: número de pacientes con SCASEST a los que se prescribe tratamiento intensivo con estatinas en el momento del alta		
Denominador: número de pacientes que sobrevivieron a un SCASEST que en el momento del alta no tenían contraindicaciones, efectos secundarios, alergia, antecedente de intolerancia al tratamiento intensivo con estatinas o rechazo de este tratamiento		
Recomendación correspondiente de la GPC de la ESC: está recomendada la administración de estatinas a todos los pacientes con SCASEST. El objetivo es reducir el cLDL en al menos un 50% del valor basal y/o alcanzar un valor < 1,4 mmol/l (< 55 mg/dl)	I	A
Indicador secundario de calidad (1): porcentaje de pacientes con FEVI < 40% a los que se prescriben IECA (o ARA-II en caso de intolerancia a los IECA) en el momento del alta		
Numerador: número de pacientes con SCASEST y FEVI < 40% a los que se prescriben IECA/ARA-II en el momento del alta		

Tabla 15 (Continuación)

Indicadores de calidad en la atención médica de los síndromes coronarios agudos sin elevación del segmento ST

Denominador: número de pacientes con SCASEST y FEVI < 40% supervivientes hasta el momento del alta y aptos para el tratamiento con IECA/ARA-II (sin insuficiencia renal avanzada, hiperpotasemia, otras contraindicaciones, efectos secundarios o alergia o que rechazan el tratamiento)		
Recomendación correspondiente de la GPC de la ESC: está recomendada la administración de IECA (o ARA-II en caso de intolerancia) a pacientes con SCASEST e hipertensión, FEVI < 40%, diabetes o ERC, excepto cuando esté contraindicado (p. ej., insuficiencia renal avanzada, hiperpotasemia, etc.)	I	A
Indicador secundario de calidad (2): porcentaje de pacientes con FEVI < 40% a los que se prescriben bloqueadores beta en el momento del alta		
Numerador: número de pacientes con SCASEST y FEVI < 40% a los que se prescriben bloqueadores beta en el momento del alta		
Denominador: número de pacientes con FEVI < 40% supervivientes hasta el momento del alta y aptos para el tratamiento con bloqueadores beta		
Recomendación correspondiente de la GPC de la ESC: está recomendada la administración de bloqueadores beta a los pacientes con disfunción sistólica del VI o insuficiencia cardíaca con FEVI reducida (< 40%)	I	A
6. Satisfacción del paciente		
Indicador principal de calidad: se debe recoger de manera sistemática y organizada la opinión de los pacientes sobre su experiencia, incluyendo los siguientes aspectos: • Las explicaciones proporcionadas por personal médico y enfermería (sobre la enfermedad coronaria, los riesgos y beneficios del tratamiento que se prescribe en el momento del alta y el seguimiento médico) • Información en el momento del alta sobre qué hacer en caso de recurrencia de los síntomas y planificación de las consultas		
Numerador: número de pacientes con SCASEST supervivientes hasta el momento del alta de los que se recoge la información referida por el paciente		
Denominador: número de pacientes con SCASEST supervivientes hasta el momento del alta		
Recomendación correspondiente de la GPC de la ESC (1): sin recomendación	NA	NA
Indicador secundario de calidad: evaluación sistemática de la calidad de vida relacionada con la salud de todos los pacientes mediante un instrumento validado		
Numerador: número de pacientes con SCASEST supervivientes hasta el momento del alta cuya calidad de vida relacionada con la salud se evalúa durante la hospitalización mediante un instrumento validado		
Denominador: número de pacientes con SCASEST supervivientes hasta el momento del alta		
Recomendación correspondiente de la GPC de la ESC: sin recomendación	NA	NA
7. Indicador principal de calidad combinado		
Indicador principal de calidad combinado (basado en la oportunidad): incluye los siguientes indicadores individuales de calidad (todos tienen el mismo peso): • El centro debe participar en un registro o un programa regular para la evaluación de la calidad • Tasa de pacientes con IAMSEST que se someten a ACI en las primeras 24 horas tras el diagnóstico • Porcentaje de pacientes cuya FEVI se evalúa antes del alta • Porcentaje de pacientes que reciben tratamiento «adecuado con inhibidores del P2Y₁₂» • Porcentaje de pacientes a los que se prescribe tratamiento intensivo con estatinas en el momento del alta • Porcentaje de pacientes con FEVI < 40% a los que se prescriben IECA/ARA-II en el momento del alta • Porcentaje de pacientes con FEVI < 40% a los que se prescriben bloqueadores beta en el momento del alta • La opinión de los pacientes sobre su experiencia se recoge de manera sistemática y organizada		
Numerador: todos los pacientes con SCASEST supervivientes en el momento del alta. Suma de puntos: 1 punto por cada indicador individual		
Denominador: todos los pacientes con SCASEST supervivientes en el momento del alta. Suma de puntos: 1 punto por cada indicador aplicable según las características del paciente y del centro		
Recomendación correspondiente de la GPC de la ESC: sin recomendación	NA	NA
Indicador secundario de calidad combinado (todos o ninguno) basado en 3 o 5 componentes según la FEVI: • Calculado sobre 3 indicadores individuales de calidad en pacientes con FEVI ≥ 40%: –Tasa de pacientes con IAMSEST sometidos a ACI en las primeras 24 h tras el diagnóstico –Porcentaje de pacientes que reciben tratamiento «adecuado con inhibidores del P2Y₁₂» –Porcentaje de pacientes a los que se prescribe tratamiento intensivo con estatinas en el momento del alta • Calculado sobre 5 indicadores individuales de calidad en pacientes con FEVI < 40%: –Tasa de pacientes con IAMSEST sometidos a ACI en las primeras 24 h tras el diagnóstico –Porcentaje de pacientes que reciben tratamiento «adecuado con inhibidores del P2Y₁₂» –Porcentaje de pacientes a los que se prescribe tratamiento intensivo con estatinas en el momento del alta –Porcentaje de pacientes con FEVI < 40% a los que se prescribe tratamiento con IECA/ARA-II –Porcentaje de pacientes con FEVI < 40% a los que se prescribe tratamiento con bloqueadores beta		
Numerador: todos los pacientes con SCASEST supervivientes en el momento del alta. Suma de puntos: 1 punto por cada indicador individual		
Denominador: todos los pacientes con SCASEST supervivientes en el momento del alta. Suma de puntos: 1 punto por cada indicador aplicable según las características del paciente y del centro		

Tabla 15 (Continuación)

Indicadores de calidad en la atención médica de los síndromes coronarios agudos sin elevación del segmento ST

8. Indicadores de calidad de resultados		
Indicadores secundarios de calidad: tasa de mortalidad a los 30 días ajustada por el riesgo ^c		
Numerador: todos los pacientes con SCASEST que mueren durante los primeros 30 días del ingreso		
Denominador: todos los pacientes con SCASEST y seguimiento a los 30 días		
Recomendación correspondiente de la GPC de la ESC: sin recomendación	NA	NA

©ESC 2020

AAS: ácido acetilsalicílico; ACI: angiografía coronaria invasiva; ARA-II: antagonistas del receptor de la angiotensina II; cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; EC: enfermedad coronaria; ERC: enfermedad renal crónica; ESC: Sociedad Europea de Cardiología; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; GPC: guías de práctica clínica; hs-cTn: troponina cardíaca de alta sensibilidad; IAMSEST: infarto agudo de miocardio sin elevación del segmento ST; IECA: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina; SCASEST: síndrome coronario agudo sin elevación ST; SCC: síndrome coronario crónico; VI: ventrículo izquierdo.

^a Clase de recomendación.

^b Nivel de evidencia.

^c Tasas de mortalidad a los 30 días ajustadas por riesgo (mediante un modelo de regresión logística y una escala de riesgo validada), con la mortalidad a los 30 días como variable dependiente.

11. ESTRATEGIA DE TRATAMIENTO

La figura 13 describe la estrategia de diagnóstico y tratamiento para los pacientes con SCASEST.

12. MENSAJES CLAVE

Diagnóstico. El dolor torácico sin elevación persistente del segmento ST (SCASEST) es el síntoma principal que inicia el proceso diagnóstico y terapéutico. La correlación patológica en el miocardio es la necrosis de cardiomiocitos medida por la liberación de troponina o, menos frecuentemente, la isquemia miocárdica sin daño celular (angina inestable). Los pacientes con angina inestable tienen un riesgo de muerte significativamente menor y obtienen menos beneficio de un abordaje farmacológico o invasivo agresivo.

Determinación de troponina. Las determinaciones ultrasensibles de troponina son más recomendables que las de menor sensibilidad, ya que tienen mayor precisión diagnóstica y el mismo bajo coste. Hay que recordar que numerosas cardiopatías diferentes del infarto de miocardio también producen daño de cardiomiocitos y, por lo tanto, elevaciones de troponina cardíaca.

Otros biomarcadores. El uso de otros biomarcadores puede tener relevancia clínica en contextos específicos cuando se combinan con la determinación no ultrasensible de troponina cardíaca T/I. La CK-MB disminuye más rápidamente tras el infarto de miocardio y puede ser más útil para detectar el reinfarcto precoz. La determinación sistemática de copeptina está recomendada como biomarcador adicional para descartar rápidamente el diagnóstico de infarto de miocardio en el caso cada vez menos frecuente de que no sea posible la determinación de hs-cTn.

Algoritmos rápidos de confirmación o exclusión. Debido a sus altas sensibilidad y precisión diagnóstica para la detección del infarto de miocardio durante su presentación, las determinaciones de hs-cTn permiten acortar el tiempo hasta la realización de la segunda determinación de troponina cardíaca. Se recomienda el algoritmo de 0 h/1 h (la mejor opción, toma de muestras de sangre a las 0 h y 1 h) o el algoritmo de 0 h/2 h (segunda opción, toma de muestras de sangre a las 0 h y 2 h). Se seleccionaron los valores de corte más adecuados para descartar o confirmar el diagnóstico con una sensibilidad y un VPN mínimo del 99% y con un valor predictivo positivo mínimo del 70%. El empleo de los algoritmos de 0 h/1 h y 0 h/2 h combinado con los hallazgos clínicos y electrocardiográficos permite identificar a los pacientes candidatos a alta precoz y tratamiento ambulatorio.

Factores de confusión de la concentración de troponinas cardíacas. Haya infarto de miocardio o no, 4 variables clínicas afectan a las concentraciones de hs-cTn. El efecto de la edad (las diferencias de la concentración entre individuos sanos muy jóvenes frente a individuos sanos muy mayores son de hasta el 300%), la disfunción renal (las diferencias de la concentración entre pacientes sin otras afecciones con una TFGe muy alta frente a una TFGe muy baja son de hasta el 300%) y la aparición de dolor torácico (> 300%) es sustancial, mientras que el sexo tiene un efecto discreto (diferencias de ~40%).

Evaluación del riesgo isquémico. Las concentraciones iniciales de hs-cTn aportan información pronóstica adicional a las variables clínicas y electrocardiográficas en cuanto a la mortalidad a corto y largo plazo. Cuanto más elevadas estén las concentraciones de hs-cTn, mayor es el riesgo de muerte. También se debe determinar la creatinina sérica y la TFGe de todos los pacientes con SCASEST porque influyen en el pronóstico y son elementos clave de la escala GRACE; la evaluación del riesgo basada en la escala GRACE es superior a la evaluación (subjetiva) del médico para la mortalidad y el infarto de miocardio. Los péptidos natriuréticos pueden proporcionar información pronóstica adicional y ayudar a estratificar el riesgo.

Evaluación del riesgo hemorrágico. La clasificación ARC-HBR representa un enfoque pragmático que incluye los estudios más recientes en pacientes con riesgo hemorrágico alto, que previamente se excluían de los estudios sobre la duración y la intensidad del TAPD. La escala PRECISE-DAPT puede guiar la decisiones sobre la duración del TAPD, pero tiene un discreto valor predictivo de hemorragias mayores. No está clara la utilidad de estas escalas para mejorar los resultados de los pacientes.

Pruebas de imagen no invasivas. Dependiendo de la evaluación clínica, podría estar indicado realizar pruebas de imagen electivas, invasivas o no invasivas, incluso después de descartar el infarto de miocardio. La ATC es una opción para los pacientes con una probabilidad clínica baja-pequeña de angina inestable, ya que un resultado normal descarta la EC. La ATC tiene un VPN alto para descartar el SCA (al excluir la EC) y un resultado excelente en los pacientes que ingresan en urgencias con una probabilidad pretest baja-intermedia de SCA y una ATC normal. Además, en pacientes con riesgo alto, realizar primero la ATC reduce la necesidad de angiografía invasiva. La ecocardiografía/RMC de estrés o la imagen de cardiología nuclear también pueden ser una opción, dependiendo de la evaluación del riesgo.

Estrategia invasiva basada en la estratificación del riesgo. La estrategia invasiva sistemática en las primeras 24 h tras el ingreso

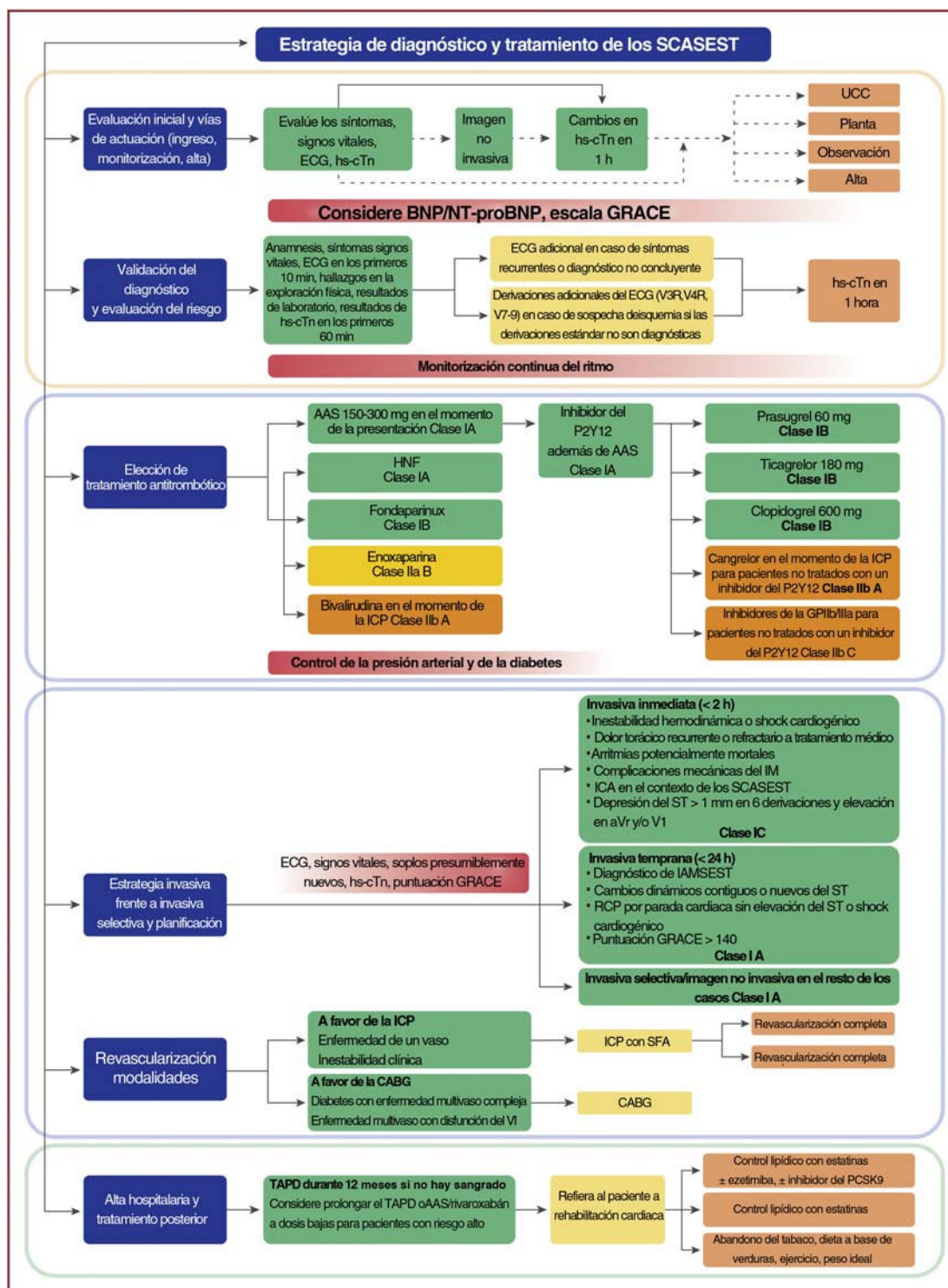


Figura 13. Ilustración central. Estrategia de diagnóstico y tratamiento para pacientes con SCASEST. AAS: ácido acetilsalicílico; BNP: péptido natriurético cerebral; CABG: cirugía de revascularización coronaria; ECG: electrocardiograma; GP: gluproteína; GRACE: *Global Registry of Acute Coronary Events*; HNF: heparina no fraccionada; hs-cTn: troponina cardíaca de alta sensibilidad; ICA: insuficiencia cardíaca aguda; IAMSEST: infarto agudo de miocardio sin elevación del segmento ST; ICP: intervención coronaria percutánea; NT-proBNP: fracción N-terminal del propéptido natriurético cerebral; PCSK9: proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9; RCP: reanimación cardiopulmonar; SCASEST: síndrome coronario agudo sin elevación ST; SFA: *stents* farmacológicos; TAPD: tratamiento antiagregante plaquetario doble; UCC: unidad de cuidados coronarios.

está recomendada para el IAMSEST basándose en las concentraciones de hs-cTn, una puntuación GRACE > 140 y la presencia de cambios dinámicos o presumiblemente nuevos del segmento ST, ya que esta estrategia se asocia con una tasa menor de MACE y con una mayor supervivencia a corto plazo. La angiografía invasiva inmediata es necesaria para los pacientes muy inestables, dependiendo de su estado hemodinámico y de la presencia de arritmias, IC aguda o dolor torácico persistente. Para otras presentaciones clínicas, se puede seguir una estrategia invasiva selectiva, según los resultados de pruebas no invasivas o la evaluación clínica del riesgo.

Estrategias de revascularización. Los aspectos técnicos principales de las ICP en pacientes con SCASEST no difieren de la estrategia invasiva de evaluación y revascularización en otras manifestaciones de la EC. El acceso radial es la vía de acceso vascular preferida para los pacientes con SCASEST que se someten a una evaluación invasiva, seguida o no de ICP. La enfermedad multivascular es frecuente en los SCASEST, y la revascularización completa y su planificación temporal se deben decidir según la relevancia funcional de todas las estenosis, la edad, el estado general del paciente, las comorbilidades y la función del ventrículo izquierdo.

Infarto de miocardio sin enfermedad obstructiva (MINOCA). El término MINOCA abarca un grupo heterogéneo de causas subyacentes a afecciones coronarias y no coronarias y, de estas, enfermedades cardíacas y extracardíacas. Por consenso, de esta categoría se excluyen la miocarditis y el síndrome de *tako-tsubo*. La imagen por RMC es un instrumento diagnóstico clave, ya que permite identificar la causa subyacente en más del 85% de los casos y establecer el tratamiento apropiado.

Diseccción arterial coronaria espontánea. Se define como la separación de origen no traumático, no aterosclerótico ni iatrogénico de las capas de la pared arterial, secundaria a hemorragia de *vasa vasorum* o desgarro de la íntima, que crea una luz falsa, compresión coronaria e isquemia miocárdica por el

deterioro del flujo distal y causa hasta el 4% de los SCA, pero su incidencia es mucho más alta (22-35% de los SCA) en mujeres < 60 años de edad. La imagen intracoronaria es muy útil para realizar el diagnóstico y orientar el tratamiento. No se ha establecido hasta ahora el tratamiento farmacológico óptimo.

Pretratamiento con inhibidores del P2Y₁₂. Dada la falta de un beneficio demostrado, no está recomendado el pretratamiento sistemático con inhibidores del P2Y₁₂ para los pacientes con SCASEST cuya anatomía coronaria se desconoce y tienen planificado un abordaje invasivo temprano. Se podría considerar para casos seleccionados y dependiendo del riesgo hemorrágico del paciente.

Tratamiento antiagregante plaquetario después de la ICP. En general, está recomendado el TAPD con un inhibidor potente del P2Y₁₂ y AAS durante 12 meses, con independencia del tipo de *stent* implantado, excepto si existen contraindicaciones. En la actualidad se han implementado distintos regímenes de tratamiento. La duración del TAPD se puede acortar (< 12 meses), prolongar (> 12 meses), modificar con un cambio de antiagregantes plaquetarios o reducir. Las decisiones sobre el tratamiento dependen del juicio clínico, que debe estar basado en los riesgos isquémico y hemorrágico del paciente, la aparición de eventos adversos, las comorbilidades, la medicación concomitante y la disponibilidad de los respectivos fármacos.

Tratamiento antitrombótico triple. Al menos un 6-8% de los pacientes que se someten a una ICP tienen indicada la anticoagulación a largo plazo. Los NACO son preferibles a los AVK por su perfil de seguridad, si los pacientes son aptos para este tratamiento. El TAD con un NACO a las dosis recomendadas para la prevención del ictus y un antiagregante plaquetario (preferiblemente clopidogrel, fármaco elegido en el 90% de los casos en los estudios realizados) está recomendado como tratamiento estándar durante 12 meses tras 1 semana de TAT (con NACO y TAPD). El TAT se podría prolongar hasta 1 mes cuando el riesgo isquémico sea mayor que el hemorrágico.

13. LAGUNAS EN LA EVIDENCIA SOBRE EL DIAGNÓSTICO Y EL TRATAMIENTO DEL SÍNDROME CORONARIO AGUDO SIN ELEVACIÓN DEL SEGMENTO ST E INVESTIGACIÓN EN EL FUTURO

Lagunas en la evidencia sobre el abordaje de los SCASEST	ECA necesarios
MODELOS DE PREDICCIÓN DEL RIESGO	
No está claro si la estratificación del riesgo de los pacientes con SCASEST basada en modelos multivariantes mejora los resultados clínicos	Asignación aleatoria de pacientes a un algoritmo de tratamiento basado en escalas de riesgo calculadas en el punto de atención o a tratamiento habitual
Ningún ECA ha evaluado específicamente la utilidad de una estrategia basada en modelos de predicción del riesgo (escala PRECISE-DAPT, criterios ARC-HBR) para establecer la duración del TAPD tras la ICP en pacientes con SCASEST	Asignación aleatoria de pacientes a estrategias de tratamiento basadas en modelos de predicción del riesgo para la duración del TAPD comparado con el tratamiento habitual
ESTRATEGIAS DE TRATAMIENTO MÉDICO	
Se desconoce la seguridad y la eficacia del pretratamiento con un inhibidor del P2Y ₁₂ antes de la ACI en pacientes con SCASEST	ECA específico sobre el pretratamiento con ticagrelor (y separadamente clopidogrel) frente a placebo, comparado con la administración de una dosis de carga tras la angiografía en pacientes sometidos a ICP
Se sigue cuestionando la seguridad y la eficacia del uso temprano de bloqueadores beta i.v. antes de una estrategia invasiva temprana o tardía para pacientes con SCASEST	Asignación aleatoria de pacientes a tratamiento con bloqueadores beta o a tratamiento habitual antes de la ACI
El valor del tratamiento a largo plazo con bloqueadores beta para pacientes con FEVI > 40% requiere investigación adicional	Pacientes con FEVI > 40% después de 1 año de tratamiento con bloqueadores beta desde el evento inicial asignados aleatoriamente a tratamiento a largo plazo o no
BIOMARCADORES	
Es preciso definir el papel de las pruebas genéticas o de la función plaquetaria para la reducción del tratamiento con inhibidores del P2Y ₁₂ después del primer mes de tratamiento tras la ICP de los SCASEST	ECA con suficiente potencia para evaluar una estrategia de reducción del tratamiento basada en pruebas genéticas o de la función plaquetaria frente al tratamiento habitual basado en guías de práctica clínica

(Continuación)

¿Cuál es el valor añadido de la determinación de biomarcadores, aparte de la hs-cTn, para descartar rápidamente los SCASEST comparada con la estrategia habitual?	Asignación aleatoria de pacientes con SCASEST a procesos diagnósticos que incluyan o no la determinación de biomarcadores, además de las pruebas diagnósticas habituales
MOMENTO ADECUADO PARA REALIZAR ANGIOGRAFÍA Y REVASCULARIZACIÓN	
¿Cuál es el momento más adecuado para realizar la angiografía invasiva en pacientes con alto riesgo y SCASEST?	Son necesarios ECA adicionales que evalúen distintos intervalos de tiempo para realizar la angiografía hasta llegar a las primeras 72 h desde la presentación de los síntomas
¿Los pacientes con SCASEST y riesgo bajo deben someterse a angiografía sistemática o selectiva?	Asignación aleatoria de pacientes a estrategia invasiva sistemática o selectiva tras la estratificación adecuada del riesgo
Se desconoce la estrategia invasiva más adecuada para mujeres con SCASEST	ECA con suficiente potencia para identificar posibles diferencias relacionadas con el sexo de las estrategias de tratamiento para pacientes con SCASEST
¿Cuál es el papel de la ATC u otras pruebas de estrés con imagen para los pacientes con riesgo bajo y SCASEST o con un diagnóstico incierto de IAMSEST?	ECA sobre estrategias diagnósticas basadas en pruebas no invasivas anatómicas o funcionales antes del abordaje con ACI, que tengan suficiente potencia para evaluar criterios clínicos de valoración
¿Cuál es el valor de la RFF-TC combinada con ATC para evaluar el impacto de las características adversas hemodinámicas y de la placa en la determinación de los SCA?	ECA que comparen el valor diagnóstico añadido de la RFF-TC en una estrategia de diagnóstico anatómico no invasivo (ATC)
Se requiere investigación adicional sobre la seguridad y la eficacia de la evaluación invasiva sistemática frente a la selectiva para pacientes frágiles con SCASEST	Asignación aleatoria a ACI sistemática o selectiva de pacientes frágiles con SCASEST, sin isquemia o inestabilidad hemodinámica
Debido fundamentalmente a dificultades de reclutamiento, los pacientes de edad avanzada no están suficientemente representados en los ensayos clínicos sobre estrategias invasivas para pacientes con SCASEST	ECA multicéntricos que evalúen la seguridad y la eficacia de diferentes estrategias de tratamiento en un número suficiente de pacientes mayores con SCASEST
Aparte de los criterios enumerados en la estrategia invasiva inmediata, no está claro si existen criterios adicionales que aconsejen actuar inmediatamente en la población con SCASEST	Sería necesaria más investigación sobre vías de estratificación del riesgo para identificar a las poblaciones más vulnerables que obtendrían un mayor beneficio de un evaluación invasiva temprana (y quizá de la inmediata también)
No está claro si se debe intentar solamente la revascularización de la lesión presumiblemente culpable o la revascularización completa en pacientes con SCASEST	ECA que comparen la ICP solo de la lesión presumiblemente culpable basada en pruebas de imagen no invasiva o coronariografía frente a la revascularización completa con ICP (o CABG)
No está claro el valor de la evaluación hemodinámica basada en la RFF de las lesiones no culpables para guiar la revascularización completa en los SCASEST	Asignación aleatoria de pacientes con SCASEST y enfermedad multivaso a ICP como está indicado, con o sin el uso de la RFF de lesiones no culpables
¿La opción preferida para los SCASEST con enfermedad multivaso es la ICP o la CABG?	Estudios específicos sobre pacientes con SCASEST y enfermedad multivaso que se asignen aleatoriamente a ICP frente a CABG, que incluyan la evaluación invasiva o no invasiva
¿Se debe lograr la revascularización completa en el procedimiento inicial o en varios procedimientos?	Son necesarios ECA que evalúen la revascularización inmediata frente a la revascularización completa en varias sesiones en pacientes con enfermedad multivaso
No está claro el papel y el tipo de dispositivo percutáneo de asistencia mecánica circulatoria para pacientes con SCASEST en <i>shock</i> cardiogénico	Se debe evaluar estrategias basadas en dispositivos percutáneos de asistencia circulatoria mecánica para pacientes con SCASEST en <i>shock</i> cardiogénico, comparadas con el abordaje convencional
TRATAMIENTO A LARGO PLAZO	
Es necesario determinar los programas de entrenamiento más adecuados tras el SCASEST	Asignación aleatoria de pacientes a diferentes programas de rehabilitación tras el SCASEST
Hay que determinar si los inhibidores de la neprilisina, para el grupo específico de pacientes con SCASEST y disfunción sistólica del VI, mejora los resultados clínicos y reduce las hospitalizaciones	Asignación aleatoria de pacientes con SCASEST y disfunción sistólica del VI a tratamiento con un inhibidor de la neprilisina comparado con el tratamiento estándar
¿Cuál es el valor de los tratamientos a largo plazo con bloqueadores beta e IECA/ARA-II para los pacientes con función normal del VI y sin otras indicaciones para estos tratamientos?	ECA que comparen el tratamiento mantenido a largo plazo con bloqueadores beta e IECA/ARA-II frente a la suspensión de estos tratamientos para los pacientes con función normal del VI y sin otras indicaciones para estos tratamientos tras el SCASEST
¿Cuál es el tratamiento antitrombótico óptimo a largo plazo para pacientes con SCASEST sometidos a revascularización coronaria percutánea?	Son necesarios estudios que comparen diferentes combinaciones de fármacos antitrombóticos potentes y evalúen la relación de riesgo-beneficio en cuanto a los eventos isquémicos y hemorrágicos
Se desconoce el impacto de las valvulopatías en los pacientes con EC y SCASEST y se requiere más investigación	Es necesario evaluar estrategias basadas en la revascularización sola frente a la revascularización combinada con el tratamiento de valvulopatías (valvulopatías cardíacas no avanzadas, incluida la estenosis aórtica y la insuficiencia mitral)

ACI: angiografía coronaria invasiva; ARA-II: antagonistas del receptor de la angiotensina II; ARC-HBR: *Academic Research Consortium-High Bleeding Risk*; ATC: angiotomografía computarizada; CABG: cirugía de revascularización coronaria; EC: enfermedad coronaria; ECA: ensayo clínico aleatorizado; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; hs-cTn: troponina cardíaca de alta sensibilidad; i.v.: intravenoso; IAMSEST: infarto agudo de miocardio sin elevación del segmento ST; ICP: intervención coronaria percutánea; IECA: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina; PRECISE-DAPT: *Predicting bleeding Complications In patients undergoing Stent implantation and subsequent Dual Anti Platelet Therapy*; RFF: reserva fraccional de flujo; RFF-TC: reserva fraccional de flujo mediante tomografía computarizada; SCA: síndrome coronario agudo; SCASEST: síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST; TAPD: tratamiento antiagregante plaquetario doble; VI: ventrículo izquierdo.

14. MENSAJES CLAVE DE LA GUÍA SOBRE QUÉ HACER Y QUÉ NO

Recomendaciones sobre diagnóstico, estratificación del riesgo, pruebas de imagen y monitorización del ritmo para pacientes con sospecha de síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST	Clase ^a	Nivel ^b
Diagnóstico y estratificación del riesgo		
Se recomienda que el diagnóstico y la estratificación inicial del riesgo a corto plazo se base en la historia clínica, los síntomas, los signos vitales, otros hallazgos físicos, ECG y resultados de laboratorio, incluida la hs-cTn ³	I	B
Se recomienda determinar las troponinas cardíacas con pruebas de alta sensibilidad inmediatamente después del ingreso y tener los resultados en los primeros 60 min tras la obtención de la muestra de sangre ^{3,10–13,29–31,34}	I	B
Se recomienda realizar un ECG de 12 derivaciones durante los primeros 10 min del primer contacto médico; el ECG debe ser interpretado inmediatamente por un médico con experiencia ²¹	I	B
Se recomienda realizar un ECG de 12 derivaciones adicional en caso de síntomas recurrentes o diagnóstico incierto	I	C
Se recomienda usar el algoritmo de 0 h/1 h de la ESC con la obtención de muestras de sangre a las 0 h y 1 h si está disponible la determinación de hs-cTn con un algoritmo validado de 0 h/1 h ^{30,33,35,36,39,68,69,75,76}	I	B
Se recomienda una prueba adicional después de 3 h si las primeras 2 determinaciones de troponina cardíaca del algoritmo 0 h/1 h no son concluyentes y la condición clínica sigue siendo indicativa de SCA ⁸⁵	I	B
Como alternativa al algoritmo de 0 h/1 h de la ESC, se recomienda el algoritmo de 0 h/2 h con obtención de muestras de sangre a las 0 h y 2 h si está disponible la determinación de hs-cTn con un algoritmo de 0 h/2 h validado ^{33,39,75,78,84}	I	B
Se recomienda utilizar derivaciones electrocardiográficas adicionales (V3R, V4R, V7–V9) si se sospecha isquemia y las derivaciones estándar no son concluyentes	I	C
No se recomienda la determinación sistemática de biomarcadores como PUAG-C o copeptina además de hs-cTn para el diagnóstico inicial ^{47,48,51,52,54,118}	III	B
Pruebas de imagen		
La ecocardiografía, realizada inmediatamente después del ECG de 12 derivaciones por médicos entrenados, está recomendada para pacientes con parada cardíaca o inestabilidad hemodinámica de origen probablemente cardiovascular	I	C
Para pacientes sin dolor torácico recurrente, con hallazgos electrocardiográficos normales y cifras de troponina (preferiblemente de alta sensibilidad) normales, pero en los que todavía se sospecha un SCA, se recomienda una prueba de estrés no invasiva (preferiblemente con imagen) para la isquemia inducible o ATC antes de decidir sobre una estrategia invasiva ^{91,92,98,101,105–108}	I	B
Se recomienda la ecocardiografía para evaluar la función regional y global del VI y confirmar o descartar un diagnóstico diferencial ^c	I	C
Está recomendada la ATC como alternativa a la ACI para descartar el SCA cuando la probabilidad de EC sea baja-intermedia y cuando la troponina cardíaca o el ECG sean normales o no concluyentes ^{105,108,110–114}	I	A
Monitorización		
Está recomendada la monitorización continua del ritmo hasta que se establezca o se descarte el diagnóstico de IAMSEST	I	C
Está recomendado ingresar a los pacientes con IAMSEST en una unidad con monitorización	I	C
Está recomendada la monitorización del ritmo hasta 24 h o ICP (lo que suceda antes) para los pacientes con IAMSEST y riesgo bajo de arritmias cardíacas ^d	I	C
Está recomendada la monitorización del ritmo durante más de 24 h en pacientes con IAMSEST y riesgo de arritmias cardíacas aumentado ^e	I	C
Recomendaciones sobre la determinación de biomarcadores para la estimación del pronóstico		
Aparte de su utilidad diagnóstica, las determinaciones seriadas de hs-cTn están recomendadas para la estimación del pronóstico ^{12,13,119,120}	I	B
No está recomendada la determinación de biomarcadores adicionales, como la fracción media del péptido natriurético tipo A, la proteína C reactiva de alta sensibilidad, la fracción media de la proadrenomedulina, GDF-15, copeptina y PUAG-C, para la evaluación sistemática del riesgo y la estimación del pronóstico ^{50,127,129}	III	B
Recomendaciones sobre el tratamiento antitrombótico de los pacientes con síndrome coronario agudo sin elevación ST que se someten a intervención coronaria percutánea		
Tratamiento antiagregante plaquetario		
El AAS está recomendado para todos los pacientes sin contraindicaciones a una dosis oral de carga de 150–300 mg (o 75–250 mg i.v.) seguida de 75–100 mg/día para el tratamiento a largo plazo ^{179–181}	I	A
Está recomendada la administración de un inhibidor del P2Y ₁₂ , además de AAS, durante 12 meses, excepto en caso de contraindicaciones o riesgo hemorrágico excesivo ^{170,171,182} Las opciones son:	I	A
• Prasugrel para pacientes no tratados con un inhibidor del P2Y ₁₂ que se someten a ICP (dosis de carga de 60 mg seguida de 10 mg/día como dosis estándar o 5 mg/día para pacientes de edad ≥ 75 años o con peso corporal < 60 kg) ¹⁷¹	I	B
• Ticagrelor independientemente de la estrategia de tratamiento (invasiva o conservadora) (dosis de carga de 180 mg seguida de 90 mg 2 veces al día) ¹⁷⁰	I	B
• Clopidogrel (dosis de carga de 300–600 mg seguida de 75 mg/día) solo cuando el prasugrel o el ticagrelor no estén disponibles, no se toleren o estén contraindicados ^{182,183}	I	C
No se recomienda el tratamiento con un inhibidor de la GPIIb/IIIa para pacientes con anatomía coronaria desconocida ^{188,189}	III	A

(Continuación)

No se recomienda la administración sistemática de pretratamiento con un inhibidor del P2Y ₁₂ cuando se planifica una estrategia invasiva temprana para pacientes con anatomía coronaria desconocida ^{174,177,178,190,191}	III	A
Tratamiento anticoagulante periprocedimiento		
Está recomendada la anticoagulación parenteral, además del tratamiento antiagregante plaquetario, para todos los pacientes en el momento del diagnóstico y, especialmente, durante los procedimientos de revascularización según los riesgos isquémico y hemorrágico ^{192,193}	I	A
Para pacientes que se someten a ICP, se recomienda la administración de HNF (bolo intravenoso ajustado al peso durante la ICP de 70-100 UI/kg o 50-70 UI/kg en combinación con un inhibidor de la GPIIb/IIIa; intervalo de tiempo de coagulación activada de 250-350 s o 200-250 s si se administra un inhibidor de la a GPIIb/IIIa)	I	A
En los casos de tratamiento farmacológico o limitaciones logísticas para trasladar al paciente a un centro con ICP en el plazo requerido, se recomienda la administración de fondaparinux y, en estos casos, se recomienda administrar un único bolo de HNF en el momento de la ICP ¹⁸³	I	B
Se recomienda seleccionar la anticoagulación según los riesgos isquémico y hemorrágico, además del perfil de eficacia y seguridad del fármaco elegido	I	C
No está recomendado el cambio de HNF a HBPM ¹⁹⁶	III	B
Recomendaciones sobre el tratamiento tras el procedimiento y a largo plazo para pacientes con síndrome coronario agudo sin elevación ST		
Para pacientes con SCASEST tratados con implante de stents, se recomienda el TAPD con un inhibidor del P2Y ₁₂ y AAS durante 12 meses, excepto cuando haya contraindicaciones como un riesgo hemorrágico excesivo ^{170,171,225}	I	A
Recomendaciones sobre fármacos antiisquémicos en la fase aguda de los síndromes coronarios agudos sin elevación ST		
Se recomienda la administración i.v. o sublingual de nitratos y el tratamiento precoz con bloqueadores beta para los pacientes con síntomas isquémicos si no hay contraindicaciones	I	C
Se recomienda continuar el tratamiento con bloqueadores beta, excepto en los casos de insuficiencia cardíaca manifiesta	I	C
Se recomiendan los nitratos i.v. para pacientes con hipertensión incontrolada o signos de insuficiencia cardíaca	I	C
Recomendaciones sobre el tratamiento combinado antiagregante plaquetario y anticoagulante para pacientes con síndrome coronario agudo que requieren anticoagulación oral		
Se recomienda la prevención del ictus para pacientes con FA y al menos 1 factor de riesgo CHA ₂ DS ₂ -VASC no relacionado con el sexo (puntuación ≥ 1 los varones y ≥ 2 las mujeres). Para los pacientes con 2 o más factores de riesgo CHA ₂ DS ₂ -VASC no relacionados con el sexo, se recomienda la ACO ²⁵⁵⁻²⁵⁹	I	A
Pacientes sometidos a implante de stents		
Anticoagulación		
Durante la ICP se recomienda la anticoagulación parenteral adicional, independientemente de la hora de la última dosis de NACO y si la INR es < 2,5 para los pacientes tratados con AVK	I	C
Tratamiento antiagregante plaquetario		
Para pacientes con FA y una puntuación CHA ₂ DS ₂ -VASC ≥ 1 los varones y ≥ 2 las mujeres, tras un periodo corto de TAT (hasta 1 semana desde el evento agudo), se recomienda el TAD como estrategia estándar con un NACO a la dosis recomendada para la prevención del ictus y un antiagregante plaquetario oral (preferiblemente clopidogrel) ^{238-241,244,245}	I	A
Se recomienda la administración periprocedimiento de TAPD con AAS y clopidogrel hasta 1 semana ^{238-241,244,245}	I	A
Se recomienda interrumpir después de 12 meses el tratamiento antiagregante plaquetario de los pacientes tratados con un anticoagulante ^{236-239,246}	I	B
No se recomiendan el ticagrelor o el prasugrel como parte del TAT	III	C
Recomendaciones sobre revascularización coronaria		
Momento adecuado para la estrategia invasiva		
Se recomienda una estrategia invasiva inmediata (< 2 h) para pacientes con al menos uno de los siguientes criterios de riesgo muy alto: • Inestabilidad hemodinámica o shock cardiogénico • Dolor torácico recurrente o refractario a tratamiento médico • Arritmias potencialmente mortales • Complicaciones mecánicas del infarto de miocardio • Insuficiencia cardíaca relacionada claramente con el SCASEST • Depresión del segmento ST > 1 mm en 6 o más derivaciones, además de la elevación del segmento ST en aVR o V1	I	C
Se recomienda una estrategia invasiva temprana (< 24 h) para pacientes con al menos uno de los siguientes criterios de riesgo alto: • Diagnóstico de IAMSEST según el algoritmo diagnóstico propuesto en la sección 3 • Cambios dinámicos contiguos o presumiblemente nuevos en el segmento ST/T indicativos de isquemia • Elevación transitoria del segmento ST^{273,362} • Puntuación GRACE > 140^{271,272,277}	I	A
Para los pacientes con riesgo bajo, se recomienda una estrategia invasiva selectiva tras la realización de pruebas de isquemia o la detección de EC obstructiva mediante ATC ^{267,268,363}	I	A

(Continuación)

Aspectos técnicos		
Se recomienda el acceso radial como estrategia estándar, excepto cuando haya contraindicaciones importantes ^{336,337}	I	A
Se recomiendan los SFA en lugar de los <i>stents</i> sin recubrir para cualquier ICP independientemente de: • La presentación clínica • El tipo de lesión • Una cirugía no cardíaca planificada • La duración del TAPD prevista • Un tratamiento anticoagulante simultáneo^{354,365,366}	I	A
La estrategia de revascularización (ICP <i>ad hoc</i> de la lesión culpable, ICP multivaso, CABG) debe basarse en el estado clínico del paciente, las comorbilidades y la extensión de la enfermedad (distribución y características angiográficas de la lesión —puntuación SYNTAX—), de acuerdo con los principios de la EC estable ³⁵⁰ . La decisión sobre la ICP inmediata de la estenosis culpable no requiere la valoración del equipo cardiológico	I	B
Recomendaciones sobre el infarto de miocardio sin enfermedad coronaria obstructiva		
Para todos los pacientes con un diagnóstico inicial de MINOCA, se recomienda seguir un algoritmo diagnóstico que permita diferenciar este diagnóstico de otros alternativos	I	C
Se recomienda una RMC para todos los pacientes con MINOCA sin una causa subyacente obvia ³⁷⁰	I	B
En caso de diagnóstico inicial de MINOCA que finalmente se asocia con una causa subyacente, se recomienda tratar al paciente según la guía específica de cada enfermedad	I	C
Recomendaciones para pacientes con SCASEST e insuficiencia cardíaca o shock cardiogénico		
Se recomienda una coronariografía urgente para pacientes con SCA complicado por shock cardiogénico ^{205,416,417}	I	B
Se recomienda la ICP urgente de la lesión culpable para pacientes en shock cardiogénico causado por SCASEST, independientemente del tiempo transcurrido desde la presentación de los síntomas, siempre que la anatomía coronaria sea adecuada para ICP ^{205,417}	I	B
Se recomienda la CABG urgente para los pacientes en shock cardiogénico si la anatomía coronaria no es adecuada para ICP ^{205,417}	I	B
Se recomienda la ecocardiografía urgente para evaluar la función del VI y la función valvular y descartar complicaciones mecánicas	I	C
En caso de inestabilidad hemodinámica, se recomienda la reparación quirúrgica o percutánea de las complicaciones mecánicas del SCA según la valoración del equipo cardiológico	I	C
No se recomienda el empleo sistemático del BCIA para pacientes en shock cardiogénico causado por SCA y sin complicaciones mecánicas ^{413–415}	III	B
No se recomienda la revascularización inmediata sistemática de lesiones no culpables para los pacientes con SCASEST y enfermedad multivaso que se presentan en shock cardiogénico ^{346,408}	III	B
Recomendaciones sobre la diabetes mellitus para pacientes con síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST		
Se recomienda el cribado de la diabetes en todos los pacientes con SCASEST y la monitorización frecuente de la glucemia de los pacientes con diabetes diagnosticada o hiperglucemia en el momento del ingreso	I	C
Se debe evitar la hipoglucemia ^{424–427}	I	B
Recomendaciones para pacientes con enfermedad renal crónica y síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST		
Estratificación del riesgo en la ERC		
Se recomienda aplicar a los pacientes con ERC la misma estrategia diagnóstica y terapéutica (podría ser necesario un ajuste de la dosis) que para los pacientes con la función renal normal	I	C
Se recomienda evaluar la función renal de todos los pacientes mediante la TFGe	I	C
Revascularización miocárdica en pacientes con ERC		
Se recomienda un contraste hipoosmolar o isoosmolar (al menor volumen posible) en las estrategias invasivas ^{205,441,442,445,446}	I	A
Recomendaciones para pacientes de edad avanzada con síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST		
Se recomienda utilizar las mismas estrategias diagnósticas para pacientes de edad avanzada que para los más jóvenes ⁴⁵⁸	I	B
Se recomienda usar las mismas estrategias intervencionistas para pacientes de edad avanzada que para los más jóvenes ^{463,467}	I	B
La elección del fármaco y la dosis del tratamiento antitrombótico y el tratamiento de prevención secundaria deben adaptarse a la función renal, además de tener en cuenta las contraindicaciones específicas ⁴⁶¹	I	B
Recomendaciones sobre las intervenciones en el estilo de vida después de un síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST		
Se recomienda mejorar los factores relacionados con el estilo de vida, además de la administración de tratamiento farmacológico adecuado, para reducir la mortalidad cardiovascular y por todas las causas y la morbilidad y mejorar la calidad de vida relacionada con la salud ^{487–497}	I	A
Se recomiendan intervenciones cognitivo-conductuales para ayudar a los sujetos a alcanzar un estilo de vida saludable ^{498–500}	I	A
Para los pacientes con EC, se recomienda la rehabilitación cardíaca multidisciplinaria basada en el ejercicio para alcanzar un estilo de vida saludable y controlar los factores de riesgo, con el objetivo de reducir la mortalidad cardiovascular y por todas las causas y la morbilidad y mejorar la calidad de vida relacionada con la salud ^{487,497,501}	I	A
Se recomienda la participación de un equipo multidisciplinario (cardiólogos, médicos de familia, enfermería, dietistas, fisioterapeutas, psicólogos, farmacéuticos) para reducir la mortalidad cardiovascular y por todas las causas y la morbilidad y mejorar la calidad de vida relacionada con la salud ^{492,499,502,503}	I	A

(Continuación)

Se recomiendan las intervenciones psicológicas para mejorar los síntomas de depresión de los pacientes con EC con el objetivo de mejorar la calidad de vida relacionada con la salud ^{504,505}	I	B
Se recomienda la vacunación antigripal anual para los pacientes con EC, especialmente los de edad avanzada, para mejorar la morbilidad ^{505–511}	I	B
Recomendaciones sobre el tratamiento farmacológico a largo plazo tras los síndromes coronarios agudos (a excepción del tratamiento antitrombótico)		
Fármacos hipolipemiantes		
Se recomienda la administración de estatinas a todos los pacientes con SCASEST. El objetivo es reducir el cLDL en al menos un 50% del valor basal o alcanzar valores < 1,4 mmol/l (< 55 mg/dl) ^{533,534}	I	A
Si el objetivo ^f de cLDL no se alcanza después de 4-6 semanas con la dosis máxima tolerada de estatinas, se recomienda la combinación con ezetimiba ^{514,535}	I	B
Si el objetivo ^f de cLDL no se alcanza después de 4-6 semanas con la dosis máxima tolerada de estatinas y ezetimiba, se recomienda añadir un inhibidor del PCSK9 ^{520,535}	I	B
IECA o ARA-II		
Se recomienda administrar IECA (o ARA-II en caso de intolerancia) a los pacientes con insuficiencia cardíaca y FEVI reducida (< 40%), diabetes o ERC, excepto si hay contraindicaciones (p. ej., insuficiencia renal avanzada, hiperpotasemia, etc.) para reducir la morbilidad cardiovascular y la mortalidad por todas las causas ^{536–538}	I	A
Bloqueadores beta		
Los bloqueadores beta están recomendados para pacientes con disfunción sistólica del VI o insuficiencia cardíaca con FEVI reducida (< 40%) ^{539–541}	I	A
ARM		
Los ARM están recomendados para pacientes con insuficiencia cardíaca y FEVI reducida (< 40%) para reducir la morbilidad cardiovascular y la mortalidad por todas las causas ^{548,549}	I	A
Inhibidores de la bomba de protones		
Está recomendado el tratamiento concomitante con un inhibidor de la bomba de protones para los pacientes en monoterapia con AAS, TAPD, TAD, TAT o monoterapia con ACO que tengan alto riesgo de hemorragia gastrointestinal para reducir el riesgo de sangrado gástrico ¹⁶⁹	I	A

AAS: ácido acetilsalicílico; ACI: angiografía coronaria invasiva; ACO: anticoagulación oral; ARA-II: antagonistas del receptor de la angiotensina II; ARM: antagonistas del receptor de mineralocorticoides; ATC: angiotomografía computarizada; AVK: antagonistas de la vitamina K; BCIA: balón de contrapulsación intraaórtico; cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; CABG: cirugía de revascularización coronaria; CHA₂DS₂-VASC: insuficiencia cardíaca congestiva, hipertensión, edad ≥ 75 (doble), diabetes, ictus (doble)-enfermedad vascular, edad 65–74, sexo (mujer); EC: enfermedad coronaria; ECG: electrocardiograma; ERC: enfermedad renal crónica; ESC: Sociedad Europea de Cardiología; FA: fibrilación auricular; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; GDF-15: factor de diferenciación de crecimiento 15; GP: glucoproteína; GRACE: *Global Registry of Acute Coronary Events*; HBPM: heparina de bajo peso molecular; HNF: heparina no fraccionada; Hs-cTn: troponina cardíaca de alta sensibilidad; i.v.: intravenoso; IAMSEST: infarto agudo de miocardio sin elevación del segmento ST; ICP: intervención coronaria percutánea; IECA: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina; INR: razón internacional normalizada; MINOCA: infarto de miocardio sin enfermedad coronaria obstructiva; NACO: nuevos anticoagulantes orales no dependientes de la vitamina K; PCSK9: proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9; PUAG-C: proteína de unión a ácidos grasos de tipo cardíaco; RFF: reserva fraccional de flujo; RMC: resonancia magnética cardíaca; SCA: síndrome coronario agudo; SCASEST: síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST; SFA: *stents* farmacológicos; TAD: tratamiento antitrombótico doble; TAPD: tratamiento antiagregante plaquetario doble; TAT: tratamiento antitrombótico triple; TFG: tasa de filtrado glomerular estimada; VI: ventrículo izquierdo.

^a Clase de recomendación.

^b Nivel de evidencia.

^c No se aplica a los pacientes con IAMSEST descartado que reciben el alta el mismo día.

^d Si no se cumple ninguno de los siguientes criterios: inestabilidad hemodinámica, arritmias importantes, FEVI < 40%, reperfusión fallida, estenosis coronarias críticas adicionales en vasos importantes, complicaciones relacionadas con la revascularización percutánea o puntuación GRACE > 140 si se ha evaluado.

^e Si se cumplen uno o más de los criterios anteriores.

^f Para los pacientes con riesgo cardiovascular muy alto (como los pacientes con SCA), se recomienda una reducción de al menos el 50% del valor basal y un objetivo de cLDL < 1,4 mmol/l (< 55 mg/dl)⁵¹².

15. MATERIAL ADICIONAL

El material adicional con tablas, figuras y texto que complementan el texto principal de la guía está disponible en la página web de *European Heart Journal* y la página web de la ESC (www.escardio.org/guidelines).

16. ANEXO

Filiaciones de los autores y miembros del Grupo de Trabajo:

Emanuele Barbato, Advanced Biomedical Sciences, University Federico II, Nápoles, Italia; Olivier Barthélémy, Sorbonne Université, ACTION Study Group, Institut de Cardiologie, Hôpital Pitié-Salpêtrière (Assistance Publique–Hôpitaux de Paris) (AP-HP), París, Francia; Johann Bauersachs, Department of Cardiology and

Angiology, Hannover Medical School, Hannover, Alemania; Deepak L. Bhatt, Brigham and Women's Hospital and Harvard Medical School, Boston, Estados Unidos; Paul Dendale, Faculty of Medicine and Life Sciences, Hasselt University, Hasselt, Bélgica; Maria Dorobantu, Cardiology, Carol Davila University of Medicine and Pharmacy, Bucarest, Rumanía; Thor Edvardsen, Cardiology, Oslo University Hospital, Oslo, Noruega; Thierry Folliquet, UPEC, Cardiac surgery, Hôpital Henri Mondor (Assistance Publique Hôpitaux de Paris), Créteil, Francia; Chris P. Gale, Leeds Institute of Cardiovascular and Metabolic Medicine, University of Leeds, Leeds, Reino Unido; Martine Gilard, Cardiology, CHU La Cavale Blanche, Brest, Francia; Alexander Jobs, Department of Internal Medicine/Cardiology, Heart Center Leipzig at University of Leipzig, Leipzig, Alemania; Peter Juni, Li Ka Shing Knowledge Institute of St. Michael's Hospital, Toronto, Canadá; Ekaterini Lambrinou, Department of Nursing, School of Health Sciences, Cyprus University of

Technology, Limassol, Chipre; Basil S. Lewis, Cardiovascular Clinical Trials Institute, Lady Davis Carmel Medical Center and the Ruth and Bruce Rappaport School of Medicine, Haifa, Israel; Julinda Mehilli, Munich University Clinic, Ludwig-Maximilians University, Múnich, Alemania; Emanuele Meliga, Interventional Cardiology, AO Mauriziano Umberto I, Turín, Italia; Béla Merkely, Heart and Vascular Center, Semmelweis University, Budapest, Hungría; Christian Mueller, Cardiovascular Research Institute Basel (CRIB) and Cardiology, University Hospital Basel, University of Basel, Basilea, Suiza; Marco Roffi, Geneva University Hospitals, Ginebra, Suiza; Frans H. Rutten, General Practice, Julius Center for Health Sciences and Primary Care, University Medical Center Utrecht, Utrecht University, Utrecht, Países Bajos; Dirk Sibbing, Privatklinik Lauterbacher Mühle am Ostersee, Múnich, Alemania; Ludwig-Maximilians Universität München, Múnich, Alemania, y George C.M. Siontis, Department of Cardiology, University Hospital of Bern, Inselspital, Berna, Suiza.

Comité de la ESC para las Guías de Práctica Clínica (GPC): Stephan Windecker (coordinador) (Suiza), Victor Aboyans (Francia), Colin Baigent (Reino Unido), Jean-Philippe Collet (Francia), Veronica Dean (Francia), Victoria Delgado (Países Bajos), Donna Fitzsimons (Reino Unido), Chris P. Gale (Reino Unido), Diederick E. Grobbee (Países Bajos), Sigrun Halvorsen (Noruega), Gerhard Hindricks (Alemania), Bernard Jung (Francia), Peter Jüni (Canadá), Hugo A. Katus (Alemania), Ulf Landmesser (Alemania), Christophe Leclercq (Francia), Maddalena Lettino (Italia), Basil S. Lewis (Israel), Béla Merkely (Hungría), Christian Mueller (Suiza), Steffen E. Petersen (Reino Unido), Anna Sonia Petronio (Italia), Dimitrios J. Richter (Grecia), Marco Roffi (Suiza), Evgeny Shlyakhto (Federación Rusa), Iain A. Simpson (Reino Unido), Miguel Sousa-Uva (Portugal) y Rhian M. Touyz (Reino Unido).

Sociedades nacionales de la ESC que han colaborado activamente en el proceso de revisión de la GPC ESC 2020 sobre el diagnóstico y tratamiento del síndrome coronario agudo en pacientes sin elevación persistente del segmento ST

Alemania: German Cardiac Society, Steffen Massberg; **Argelia:** Algerian Society of Cardiology, Mohammed Chettibi; **Armenia:** Armenian Cardiologists Association, Hamlet G. Hayrapetyan; **Austria:** Austrian Society of Cardiology, Bernhard Metzler; **Azerbaiyán:** Azerbaijan Society of Cardiology, Ruslan Najafov; **Bélgica:** Belgian Society of Cardiology, Marc Claeys; **Bielorrusia:** Belorussian Scientific Society of Cardiologists, Valeriy I. Stelmashok; **Bosnia y Herzegovina:** Association of Cardiologists of Bosnia and Herzegovina, Zumreta Kušljugić; **Bulgaria:** Bulgarian Society of Cardiology, Plamen Marinov Gatzov; **Chipre:** Cyprus Society of Cardiology, Georgios Panayi; **Croacia:** Croatian Cardiac Society, Bosko Skoric; **Dinamarca:** Danish Society of Cardiology, Rikke Sorensen; **Egipto:** Egyptian Society of Cardiology, Khaled Shokry; **Eslovaquia:** Slovak Society of Cardiology, Marek Orban; **Eslovenia:** Slovenian Society of Cardiology, Matjaž Bunc; **España:** Sociedad Española de Cardiología, Borja Ibáñez; **Estonia:** Estonian Society of Cardiology, Toomas Marandi; **Federación Rusa:** Russian Society of Cardiology, Dmitry Duplyakov; **Finlandia:** Finnish Cardiac Society, Olli A. Kajander; **Francia:** French Society of Cardiology, Philippe Commeau; **Georgia:** Georgian Society of Cardiology, Alexander Aladashvili; **Grecia:** Hellenic Society of Cardiology, Dimitrios Nikas; **Hungría:** Hungarian Society of Cardiology, Dávid Becker; **Irlanda:** Irish Cardiac Society, Aaron J. Peace; **Islandia:** Icelandic Society of Cardiology, Ingibjörg J. Guðmundsdóttir; **Israel:** Israel Heart Society, Roy Beigel; **Italia:** Italian Federation of Cardiology, Ciro Indolfi; **Kazajistán:** Association of Cardiologists of Kazakhstan, Nazipa Aidargaliyeva; **Kirguistán:** Kyrgyz Society of Cardiology, Medet Beishenkulov; **Kosovo:** Kosovo Society of Cardiology, Shpend Elezi; **Letonia:** Latvian Society of

Cardiology, Aija Maca; **Lituania:** Lithuanian Society of Cardiology, Olivija Gustiene; **Luxemburgo:** Luxembourg Society of Cardiology, Philippe Degrell; **Macedonia del Norte:** North Macedonian Society of Cardiology, Sasko Kedev; **Malta:** Maltese Cardiac Society, Andrew Cassar Maempel; **Moldavia:** Moldavian Society of Cardiology, Victoria Ivanov; **Noruega:** Norwegian Society of Cardiology, Terje K. Steigen; **Países Bajos:** Netherlands Society of Cardiology, Peter Damman; **Polonia:** Polish Cardiac Society, Jacek Legutko; **Portugal:** Portuguese Society of Cardiology, João Morais; **Reino Unido:** British Cardiovascular Society, Nina Karia; **República Checa:** Czech Society of Cardiology, Martin Mates; **Rumanía:** Romanian Society of Cardiology, Dragos Vinereanu; **San Marino:** San Marino Society of Cardiology, Marco Zavatta; **Serbia:** Cardiology Society of Serbia, Milan Pavlović; **Siria:** Syrian Cardiovascular Association, Yassin Bani Marjeh; **Suecia:** Swedish Society of Cardiology, Robin Hofmann; **Suiza:** Swiss Society of Cardiology, Oliver Gaemperli; **Túnez:** Tunisian Society of Cardiology and Cardio-Vascular Surgery, Faouzi Addad; **Turquía:** Turkish Society of Cardiology, Eralp Tutar; **Ucrania:** Ukrainian Association of Cardiology, Alexander Parkhomenko.

17. BIBLIOGRAFÍA

- Roffi M, Patrono C, Collet JP, Mueller C, Valgimigli M, Andreotti F, Bax JJ, Borger MA, Brotons C, Chew DP, Gencer B, Hasenfuss G, Kjeldsen K, Lancellotti P, Landmesser U, Mehilli J, Mukherjee D, Storey RF, Windecker S. ESC Scientific Document Group. 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*. 2016;37:267–315.
- Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H, Caforio ALP, Crea F, Goudevenos JA, Halvorsen S, Hindricks G, Kastrati A, Lenzen MJ, Prescott E, Roffi M, Valgimigli M, Varenhorst C, Vranckx P, Widimsky P. ESC Scientific Document Group. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2018;39:119–177.
- Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Chaitman BR, Bax JJ, Morrow DA, White HD. ESC Scientific Document Group Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). *Eur Heart J*. 2019;40:237–269.
- Roe MT, Harrington RA, Prosper DM, Pieper KS, Bhatt DL, Lincoff AM, Simoons ML, Akkerhuis M, Ohman EM, Kitt MM, Vahanian A, Ruzyllo W, Karsch K, Califf RM, Topol EJ. Clinical and therapeutic profile of patients presenting with acute coronary syndromes who do not have significant coronary artery disease. The Platelet Glycoprotein IIb/IIIa in Unstable Angina: Receptor Suppression Using Integrilin Therapy (PURSUIT) Trial Investigators. *Circulation*. 2000;102:1101–1106.
- Reynolds HR, Srichai MB, Iqbal SN, Slater JN, Mancini GB, Feit F, Pena-Sing I, Axel L, Attubato MJ, Yatskar L, Kalhorn RT, Wood DA, Lobach IV, Hochman JS. Mechanisms of myocardial infarction in women without angiographically obstructive coronary artery disease. *Circulation*. 2011;124:1414–1425.
- Chapman AR, Shah ASV, Lee KK, Anand A, Francis O, Adamson P, McAllister DA, Strachan FE, Newby DE, Mills NL. Long-term outcomes in patients with type 2 myocardial infarction and myocardial injury. *Circulation*. 2018;137:1236–1245.
- Nestelberger T, Boedinghaus J, Badertscher P, Twerenbold R, Wildi K, Breitenbucher D, Sabti Z, Puelacher C, Rubini Gimenez M, Kozuharov N, Strebel I, Szargy L, Schneider D, Jann J, du Fay de Lavallaz J, Miro O, Martin Sanchez FJ, Morawiec B, Kaweck D, Muzyk P, Keller D, Geigy N, Osswald S, Reichlin T, Mueller C. ASPACE Investigators. Effect of definition on incidence and prognosis of type 2 myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70:1558–1568.
- Neumann JT, Sorensen NA, Rubsamen N, Ojeda F, Renne T, Qaderi V, Teltrop E, Kramer S, Quantius L, Zeller T, Karakas M, Blankenberg S, Westermann D. Discrimination of patients with type 2 myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2017;38:3514–3520.
- Braunwald E, Morrow DA. Unstable angina: is it time for a requiem? *Circulation*. 2013;127:2452–2457.
- Reichlin T, Twerenbold R, Maushart C, Reiter M, Moehring B, Schaub N, Balmelli C, Rubini Gimenez M, Hoeller R, Sakarikos K, Drexler B, Haaf P, Osswald S, Mueller C. Risk stratification in patients with unstable angina using absolute serial changes of 3 high-sensitive troponin assays. *Am Heart J*. 2013;165:371–378e373.
- Shah ASV, Anand A, Strachan FE, Ferry AV, Lee KK, Chapman AR, Sandeman D, Stables CL, Adamson PD, Andrews JPM, Anwar MS, Hung J, Moss AJ, O'Brien FJ, Berry C, Findlay I, Walker S, Cruickshank A, Reid A, Gray A, Collinson PO, Apple FS, McAllister DA, Maguire D, Fox KAA, Newby DE, Tuck C, Harkess R, Parker RA, Keerie C, Weir CJ, Mills NL. High-STEACS investigators High-sensitivity troponin in the evaluation of patients with suspected acute coronary syndrome: a stepped-wedge, cluster-randomised controlled trial. *Lancet*. 2018;392:919–928.

12. Mueller C. Biomarkers and acute coronary syndromes: an update. *Eur Heart J*. 2014;35:552–556.
13. Reichlin T, Twerenbold R, Reiter M, Steuer S, Bassetti S, Balmelli C, Winkler K, Kurz S, Stelzig C, Freese M, Drexler B, Haaf P, Zellweger C, Osswald S, Mueller C. Introduction of high-sensitivity troponin assays: impact on myocardial infarction incidence and prognosis. *Am J Med*. 2012;125:1205–1213.e1201.
14. Morrow DA, Cannon CP, Rifai N, Frey MJ, Vicari R, Lakkis N, Robertson DH, Hille DA, DeLuca PT, DiBattiste PM, Demopoulos LA, Weintraub WS, Braunwald E. TACTICS-TIMI 18 Investigators. 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;286:2405–2412.
15. Eggers KM, Jernberg T, Lindahl B. Unstable angina in the era of cardiac troponin assays with improved sensitivity-A clinical dilemma. *Am J Med*. 2017;130:1423–1430.e1425.
16. Eggers KM, Jernberg T, Lindahl B. High-sensitivity cardiac troponin T levels identify patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome who benefit from invasive assessment. *JACC Cardiovasc Interv*. 2018;11:1665–1667.
17. Libby P. Mechanisms of acute coronary syndromes and their implications for therapy. *N Engl J Med*. 2013;368:2004–2013.
18. Puelacher C, Gugala M, Adamson PD, Shah A, Chapman AR, Anand A, Sabti Z, Boeddinghaus J, Nestelberger T, Twerenbold R, Wildi K, Badertscher P, Rubini Gimenez M, Shrestha S, Szagary L, Mueller D, Schumacher L, Kozhuharov N, Flores D, du Fay de Lavallaz J, Miro O, Martin-Sanchez FJ, Morawiec B, Fahni G, Osswald S, Reichlin T, Mills NL, Mueller C. Incidence and outcomes of unstable angina compared with non-ST-elevation myocardial infarction. *Heart*. 2019;105:1423–1431.
19. Wallentin L, Lindholm D, Siegbahn A, Wernroth L, Becker RC, Cannon CP, Cornel JH, Himmelmann A, Giannitsis E, Harrington RA, Held C, Husted S, Katus HA, Mahaffey KW, Steg PG, Storey RF, James SK. study group PLATO. Biomarkers in relation to the effects of ticagrelor in comparison with clopidogrel in non-ST-elevation acute coronary syndrome patients managed with or without in-hospital revascularization: a substudy from the Prospective Randomized Platelet Inhibition and Patient Outcomes (PLATO) trial. *Circulation*. 2014;129:293–303.
20. Puymirat E, Simon T, Cayla G, Cottin Y, Elbaz M, Coste P, Lemesle G, Motreff P, Popovic B, Khalife K, Labeguerie JN, Perret T, Le Ray C, Orion L, Jouve B, Blanchard D, Peycher P, Silvain J, Steg PG, Goldstein P, Gueret P, Belle L, Aissaoui N, Ferrieres J, Schiele F, Danchin N. USIC USIC 2000, and FAST-MI investigators. Acute myocardial infarction: changes in patient characteristics, management, and 6-month outcomes over a period of 20 years in the FAST-MI program (French Registry of Acute ST-Elevation or Non-ST-Elevation Myocardial Infarction) 1995 to 2015. *Circulation*. 2017;136:1908–1919.
21. Diercks DB, Peacock WF, Hiestand BC, Chen AY, Pollack Jr CV, Kirk JD, Smith Jr SC, Gibler WB, Ohman EM, Blomkalns AL, Newby LK, Hochman JS, Peterson ED, Roe MT. Frequency and consequences of recording an electrocardiogram > 10 minutes after arrival in an emergency room in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes (from the CRUSADE Initiative). *Am J Cardiol*. 2006;97:437–442.
22. Mandelzweig L, Battler A, Boyko V, Bueno H, Danchin N, Filippatos G, Gitt A, Hasdai D, Hasin Y, Marrugat J, Van de Werf F, Wallentin L, Behar S. Euro Heart Survey Investigators. The second Euro Heart Survey on acute coronary syndromes: characteristics, treatment, and outcome of patients with ACS in Europe and the Mediterranean Basin in 2004. *Eur Heart J*. 2006;27:2285–2293.
23. Smith SW, Dodd KW, Henry TD, Dvorak DM, Pearce LA. Diagnosis of STElevation myocardial infarction in the presence of left bundle branch block with the ST-elevation to S-wave ratio in a modified Sgarbossa rule. *Ann Emerg Med*. 2012;60:766–776.
24. Nestelberger T, Cullen L, Lindahl B, Reichlin T, Greenslade JH, Giannitsis E, Christ M, Morawiec B, Miro O, Martin-Sanchez FJ, Wussler DN, Koehlin L, Twerenbold R, Parsonage W, Boeddinghaus J, Rubini Gimenez M, Puelacher C, Wildi K, Buerge T, Badertscher P, DuFaydeLavallaz J, Strebel I, Croton L, Bendig G, Osswald S, Pickering JW, Than M, Mueller C. APACE ADAPT and TRAPIDAMI Investigators. Diagnosis of acute myocardial infarction in the presence of left bundle branch block. *Heart*. 2019;105:1559–1567.
25. Neumann JT, Sorensen NA, Rubsamen N, Ojeda F, Schafer S, Keller T, Blankenberg S, Clemmensen P, Westermann D. Right bundle branch block in patients with suspected myocardial infarction. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2019;8:161–166.
26. Abacherli R, Twerenbold R, Boeddinghaus J, Nestelberger T, Machler P, Sassi R, Rivolta MW, Roonizi EK, Mainardi LT, Kozhuharov N, Rubini Gimenez M, Wildi K, Grimm K, Sabti Z, Hillinger P, Puelacher C, Strebel I, Cupa J, Badertscher P, Roux I, Schmid R, Leber R, Osswald S, Mueller C, Reichlin T. Diagnostic and prognostic values of the V-index, a novel ECG marker quantifying spatial heterogeneity of ventricular repolarization, in patients with symptoms suggestive of non-ST-elevation myocardial infarction. *Int J Cardiol*. 2017;236:23–29.
27. Strebel I, Twerenbold R, Boeddinghaus J, Abacherli R, Rubini Gimenez M, Wildi K, Grimm K, Puelacher C, Badertscher P, Sabti Z, Breitenbucher D, Jann J, Selman F, du Fay de Lavallaz J, Schaeferli N, Nestelberger T, Stelzig C, Freese M, Schumacher L, Osswald S, Mueller C, Reichlin T. Diagnostic value of the cardiac electrical biomarker, a novel ECG marker indicating myocardial injury, in patients with symptoms suggestive of non-ST-elevation myocardial infarction. *Ann Noninvasive Electrocardiol*. 2018;23:e12538.
28. Strebel I, Twerenbold R, Wussler D, Boeddinghaus J, Nestelberger T, du Fay de Lavallaz J, Abacherli R, Maechler P, Mannhart D, Kozhuharov N, Rubini Gimenez M, Wildi K, Szagary L, Sabti Z, Puelacher C, Badertscher P, Keller DI, Miro O, Fuenzalida C, Calderon S, Martin-Sanchez FJ, Iglesias SL, Osswald S, Mueller C, Reichlin T. Incremental diagnostic and prognostic value of the QRS-T angle, a 12-lead ECG marker quantifying heterogeneity of depolarization and repolarization, in patients with suspected non-ST-elevation myocardial infarction. *Int J Cardiol*. 2019;277:8–15.
29. Mueller C, Giannitsis E, Mockel M, Huber K, Mair J, Plebani M, Thygesen K, Jaffe AS, Lindahl B. Biomarker Study Group of the ESC Acute Cardiovascular Care Association. Rapid rule out of acute myocardial infarction: novel biomarker-based strategies. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2017;6:218–222.
30. Mockel M, Giannitsis E, Mueller C, Huber K, Jaffe AS, Mair J, Plebani M, Thygesen K, Lindahl B. Biomarker Study Group of the European Society of Cardiology Acute Cardiovascular Care Association. Editor's choice-rule-in of acute myocardial infarction: focus on troponin. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2017;6:212–217.
31. Katus H, Ziegler A, Ekinici O, Giannitsis E, Stough WG, Achenbach S, Blankenberg S, Brueckmann M, Collinson P, Comaniciu D, Crea F, Dinh W, Ducrocq G, Flachs-kampf FA, Fox KAA, Friedrich MG, Hebert KA, Himmelmann A, Hlatky M, Lautsch D, Lindahl B, Lindholm D, Mills NL, Minotti G, Mockel M, Omland T, Semjonow V. Early diagnosis of acute coronary syndrome. *Eur Heart J*. 2017;38:3049–3055.
32. Giannitsis E, Mair J, Christersson C, Siegbahn A, Huber K, Jaffe AS, Peacock WF, Plebani M, Thygesen K, Mockel M, Mueller C, Lindahl B. Biomarker Study Group of the European Society of Cardiology (ESC) Acute Cardiovascular Care Association (ACCA). How to use D-dimer in acute cardiovascular care. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2017;6:69–80.
33. Neumann JT, Twerenbold R, Ojeda F, Sorensen NA, Chapman AR, Shah ASV, Anand A, Boeddinghaus J, Nestelberger T, Badertscher P, Mokhtari A, Pickering JW, Troughton RW, Greenslade J, Parsonage W, Mueller-Hennessen M, Gori T, Jernberg T, Morris N, Liebetrau C, Hamm C, Katus HA, Munzel T, Landmesser U, Salomaa V, Iacoviello L, Ferrario MM, Giampaoli S, Kee F, Thorand B, Peters A, Borchini R, Jorgensen T, Soderberg S, Sans S, Tunstall-Pedoe H, Kuulasmaa K, Renne T, Lackner KJ, Worster A, Body R, Ekelund U, Kavsak PA, Keller T, Lindahl B, Wild P, Giannitsis E, Than M, Cullen LA, Mills NL, Mueller C, Zeller T, Westermann D, Blankenberg S. Application of high-sensitivity troponin in suspected myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2019;380:2529–2540.
34. Westermann D, Neumann JT, Sorensen NA, Blankenberg S. High-sensitivity assays for troponin in patients with cardiac disease. *Nat Rev Cardiol*. 2017;14:472483.
35. Twerenbold R, Badertscher P, Boeddinghaus J, Nestelberger T, Wildi K, Puelacher C, Sabti Z, Rubini Gimenez M, Tschirky S, du Fay de Lavallaz J, Kozhuharov N, Szagary L, Mueller D, Breidhardt T, Strebel I, Flores Widmer D, Shrestha S, Miro O, Martin-Sanchez FJ, Morawiec B, Parencia J, Geigy N, Keller DI, Rentsch K, von Eckardstein A, Osswald S, Reichlin T, Mueller C. 0/1-hour triage algorithm for myocardial infarction in patients with renal dysfunction. *Circulation*. 2018;137:436–451.
36. Boeddinghaus J, Nestelberger T, Twerenbold R, Neumann JT, Lindahl B, Giannitsis E, Sorensen NA, Badertscher P, Jann JE, Wussler D, Puelacher C, Rubini Gimenez M, Wildi K, Strebel I, du Fay de Lavallaz J, Selman F, Sabti Z, Kozhuharov N, Potlukova E, Rentsch K, Miro O, Martin-Sanchez FJ, Morawiec B, Parencia J, Lohrmann J, Kloos W, Buser A, Geigy N, Keller DI, Osswald S, Reichlin T, Westermann D, Blankenberg S, Mueller C. APACE BACC, and TRAPID-AMI Investigators. Impact of age on the performance of the ESC 0/1-hour algorithms for early diagnosis of myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2018;39:3780–3794.
37. Boeddinghaus J, Twerenbold R, Nestelberger T, Koehlin L, Wussler D, Meier M, Troester V, Zimmermann T, Badertscher P, Wildi K, Gimenez Rubini, LopezAyala M, Potlukova P, Miro E, Martin-Sanchez O, Kawecky FJ, Geigy D, Keller N, Reichlin DI, Mueller T, APACE Investigators. Clinical use of a new high-sensitivity cardiac troponin i assay in patients with suspected myocardial infarction. *Clin Chem*. 2019;65:1426–1436.
38. Rubini Gimenez M, Twerenbold R, Reichlin T, Wildi K, Haaf P, Schaefer M, Zellweger C, Moehring B, Stallone F, Sou SM, Mueller M, Denhaerynck K, Mosimann T, Reiter M, Meller B, Freese M, Stelzig C, Klimmeck I, Voegelé J, Hartmann B, Rentsch K, Osswald S, Mueller C. Direct comparison of high-sensitivity-cardiac troponin I vs T for the early diagnosis of acute myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2014;35:2303–2311.
39. Boeddinghaus J, Twerenbold R, Nestelberger T, Badertscher P, Wildi K, Puelacher C, du Fay de Lavallaz J, Keser E, Rubini Gimenez M, Wussler D, Kozhuharov N, Rentsch K, Miro O, Martin-Sanchez FJ, Morawiec B, Stefanelli S, Geigy N, Keller DI, Reichlin T, Mueller C. APACE Investigators. Clinical validation of a novel high-sensitivity cardiac troponin i assay for early diagnosis of acute myocardial infarction. *Clin Chem*. 2018;64:1347–1360.
40. Boeddinghaus J, Nestelberger T, Twerenbold R, Koehlin L, Meier M, Troester V, Wussler D, Badertscher P, Wildi K, Puelacher C, du Fay de Lavallaz J, Rubini Gimenez M, Zimmermann T, Hafner B, Potlukova E, Miro O, Martin-Sanchez FJ, Keller DI, Reichlin T, Mueller C. APACE Investigators. High-sensitivity cardiac troponin I assay for early diagnosis of acute myocardial infarction. *Clin Chem*. 2019;65:893–904.
41. Collinson PO, Saenger AK, Apple FS. IFCC C-CB. High sensitivity, contemporary and point-of-care cardiac troponin assays: educational aids developed by the IFCC Committee on Clinical Application of Cardiac Bio-Markers. *Clin Chem Lab Med*. 2019;57:623–632.
42. Pickering JW, Young JM, George PM, Watson AS, Aldous SJ, Troughton RW, Pemberton CJ, Richards AM, Cullen LA, Than MP. Validity of a novel point-of-care troponin assay for single-test rule-out of acute myocardial infarction. *JAMA Cardiol*. 2018;3:1108–1112.
43. Sorensen NA, Neumann JT, Ojeda F, Giannitsis E, Spanuth E, Blankenberg S, Westermann D, Zeller T. Diagnostic evaluation of a high-sensitivity troponin I point-of-care assay. *Clin Chem*. 2019;65:1592–1601.
44. Boeddinghaus J, Nestelberger T, Koehlin L, Wussler D, Lopez-Ayala P, Walter JE, Troester V, Ratmann PD, Seidel F, Zimmermann T, Badertscher P, Wildi K, Rubini

- Gimenez M, Potlukova E, Strebel I, Freese M, Miro O, Martin-Sanchez FJ, Kaweck D, Keller DI, Gualandro DM, Christ M, Twerenbold R, Mueller C. ASPACE Investigators. Early diagnosis of myocardial infarction with point-of-care high-sensitivity cardiac troponin I. *J Am Coll Cardiol*. 2020;75:1111–1124.
45. Eggers KM, Jernberg T, Lindahl B. Cardiac troponin elevation in patients without a specific diagnosis. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73:1–9.
 46. Kaier TE, Twerenbold R, Puelacher C, Marjot J, Imambaccus N, Boeddinghaus J, Nestelberger T, Badertscher P, Sabti Z, Gimenez MR, Wildi K, Hillinger P, Grimm K, Loeffel S, Shrestha S, Widmer DF, Cupa J, Kozuharov N, Miro O, Martin-Sanchez FJ, Morawiec B, Rentsch K, Lohrmann J, Kloos W, Osswald S, Reichlin T, Weber E, Marber M, Mueller C. Direct comparison of cardiac myosin-binding protein C with cardiac troponins for the early diagnosis of acute myocardial infarction. *Circulation*. 2017;136:1495–1508.
 47. Boeddinghaus J, Reichlin T, Nestelberger T, Twerenbold R, Meili Y, Wildi K, Hillinger P, Gimenez MR, Cupa J, Schumacher L, Schubera M, Badertscher P, Corbiere S, Grimm K, Puelacher C, Sabti Z, Widmer DF, Schaeferli N, Kozuharov N, Shrestha S, Burge T, Machler P, Buchi M, Rentsch K, Miro O, Lopez B, Martin-Sanchez FJ, Rodriguez-Adrada E, Morawiec B, Kaweck D, Ganovska E, Parenica J, Lohrmann J, Buser A, Keller DI, Osswald S, Mueller C. Early diagnosis of acute myocardial infarction in patients with mild elevations of cardiac troponin. *Clin Res Cardiol*. 2017;106:457–467.
 48. Hillinger P, Twerenbold R, Jaeger C, Wildi K, Reichlin T, Rubini Gimenez M, Engels U, Miro O, Boeddinghaus J, Puelacher C, Nestelberger T, Rothlisberger M, Ernst S, Rentsch K, Mueller C. Optimizing early rule-out strategies for acute myocardial infarction: utility of 1-hour copeptin. *Clin Chem*. 2015;61:1466–1474.
 49. Keller T, Tzikas S, Zeller T, Czyz E, Lillpopf L, Ojeda FM, Roth A, Bickel C, Baldus S, Sinning CR, Wild PS, Lubos E, Peetz D, Kunde J, Hartmann O, Bergmann A, Post F, Lackner KJ, Genth-Zotz S, Nicaud V, Tiet L, Munzel TF, Blankenberg S. Copeptin improves early diagnosis of acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55:2096–2106.
 50. Mockel M, Searle J, Hamm C, Slagman A, Blankenberg S, Huber K, Katus H, Liebetrau C, Muller C, Muller R, Peitsmeyer P, von Recum J, Tajsic M, Vollert JO, Giannitsis E. Early discharge using single cardiac troponin and copeptin testing in patients with suspected acute coronary syndrome (ACS): a randomized, controlled clinical process study. *Eur Heart J*. 2015;36:369–376.
 51. Mueller C, Mockel M, Giannitsis E, Huber K, Mair J, Plebani M, Thygesen K, Jaffe AS, Lindahl B. Study ESC Group on Biomarkers in Cardiology of the Acute Cardiovascular Care Association. Use of copeptin for rapid rule-out of acute myocardial infarction. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2018;7:570–576.
 52. Mueller-Hennessen M, Lindahl B, Giannitsis E, Vafaie M, Biener M, Haushofer AC, Seier J, Christ M, Alquezar-Arbe A, deFilippi CR, McCord J, Body R, Panteghini M, Jernberg T, Plebani M, Verschuren F, French JK, Christenson RH, Dinkel C, Katus HA, Mueller C. Combined testing of copeptin and high-sensitivity cardiac troponin T at presentation in comparison to other algorithms for rapid rule-out of acute myocardial infarction. *Int J Cardiol*. 2019;276:261–267.
 53. Reichlin T, Hochholzer W, Stelzig C, Laule K, Freidank H, Morgenthaler NG, Bergmann A, Potocki M, Noveanu M, Breidhardt T, Christ A, Boldanova T, Merki R, Schaub N, Bingisser R, Christ M, Mueller C. Incremental value of copeptin for rapid rule out of acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54:60–68.
 54. Stallone F, Schoenberger AW, Puelacher C, Rubini Gimenez M, Walz B, Naduvilekoot Devasia A, Bergner M, Twerenbold R, Wildi K, Reichlin T, Hillinger P, Erne P, Mueller C. Incremental value of copeptin in suspected acute myocardial infarction very early after symptom onset. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2016;5:407–415.
 55. Vargas KG, Kassem M, Mueller C, Wojta J, Huber K. Copeptin for the early ruleout of non-ST-elevation myocardial infarction. *Int J Cardiol*. 2016;223:797–804.
 56. Wildi K, Boeddinghaus J, Nestelberger T, Twerenbold R, Badertscher P, Wussler D, Gimenez MR, Puelacher C, du Fay de Lavallaz J, Dietsche S, Walter J, Kozuharov N, Morawiec B, Miro O, Javier Martin-Sanchez F, Subramaniam S, Geigy N, Keller DI, Reichlin T, Mueller C. ASPACE investigators. Comparison of fourteen rule-out strategies for acute myocardial infarction. *Int J Cardiol*. 2019;283:41–47.
 57. Wildi K, Zellweger C, Twerenbold R, Jaeger C, Reichlin T, Haaf P, Faoro J, Gimenez MR, Fischer A, Nelles B, Druey S, Krivoshei L, Hillinger P, Puelacher C, Herrmann T, Campodarve I, Rentsch K, Steuer S, Osswald S, Mueller C. Incremental value of copeptin to highly sensitive cardiac Troponin I for rapid rule-out of myocardial infarction. *Int J Cardiol*. 2015;190:170–176.
 58. Zellweger C, Wildi K, Twerenbold R, Reichlin T, Naduvilekoot A, Neuhaus JD, Balmelli C, Gabutti M, Al Afify A, Ballarino P, Jager C, Druey S, Hillinger P, Haaf P, Vilaplana C, Darbouret B, Ehmeyer S, Rubini Gimenez M, Moehring B, Osswald S, Mueller C. Use of copeptin and high-sensitive cardiac troponin T for diagnosis and prognosis in patients with diabetes mellitus and suspected acute myocardial infarction. *Int J Cardiol*. 2015;190:190–197.
 59. Kavsak PA, Neumann JT, Cullen L, Than M, Shortt C, Greenslade JH, Pickering JW, Ojeda F, Ma J, Clayton N, Sherbino J, Hill SA, McQueen M, Westermann D, Sorensen NA, Parsonage WA, Griffith L, Mehta SR, Devereaux PJ, Richards M, Troughton R, Pemberton C, Aldous S, Blankenberg S, Worster A. Clinical chemistry score versus high-sensitivity cardiac troponin I and T tests alone to identify patients at low or high risk for myocardial infarction or death at presentation to the emergency department. *CMAJ*. 2018;190:E974–E984.
 60. Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, Bueno H, Geersing GJ, Harjola VP, Huisman MV, Humbert M, Jennings CS, Jimenez D, Kucher N, Lang IM, Lankeit M, Lorusso R, Mazzolai L, Meneveau N, Ni Ainle F, Prandoni P, Pruszczyk P, Righini M, Torbicki A, Van Belle E, Zamorano JL. ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed collaboration in Group with the European Respiratory Society (ERS). *Eur Heart J*. 2020;41:543–603.
 61. Ambavane A, Lindahl B, Giannitsis E, Roiz J, Mendivil J, Frankenstein L, Body R, Christ M, Bingisser R, Alquezar A, Mueller C. TRAPID-AMI investigators. Economic evaluation of the one-hour rule-out and rule-in algorithm for acute myocardial infarction using the high-sensitivity cardiac troponin T assay in the emergency department. *PLoS One*. 2017;12:e0187662.
 62. Boeddinghaus J, Nestelberger T, Twerenbold R, Wildi K, Badertscher P, Cupa J, Burge T, Machler P, Corbiere S, Grimm K, Gimenez MR, Puelacher C, Shrestha S, Flores Widmer D, Fuhrmann J, Hillinger P, Sabti Z, Honegger U, Schaeferli N, Kozuharov N, Rentsch K, Miro O, Lopez B, Martin-Sanchez FJ, Rodriguez-Adrada E, Morawiec B, Kaweck D, Ganovska E, Parenica J, Lohrmann J, Kloos W, Buser A, Geigy N, Keller DI, Osswald S, Reichlin T, Mueller C. Direct comparison of 4 very early rule-out strategies for acute myocardial infarction using high-sensitivity cardiac troponin I. *Circulation*. 2017;135:1597–1611.
 63. Ljung L, Lindahl B, Eggers KM, Frick M, Linder R, Lofmark HB, Martinsson A, Melki D, Sarkar N, Svensson P, Jernberg T. A rule-out strategy based on high-sensitivity troponin and HEART score reduces hospital admissions. *Ann Emerg Med*. 2019;73:491–499.
 64. Odqvist M, Andersson PO, Tygesen H, Eggers KM, Holzmann MJ. High-sensitivity troponins and outcomes after myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71:2616–2624.
 65. Twerenbold R, Jaeger C, Rubini Gimenez M, Wildi K, Reichlin T, Nestelberger T, Boeddinghaus J, Grimm K, Puelacher C, Moehring B, Pretre G, Schaeferli N, Campodarve I, Rentsch K, Steuer S, Osswald S, Mueller C. Impact of high-sensitivity cardiac troponin on use of coronary angiography, cardiac stress testing, and time to discharge in suspected acute myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2016;37:3324–3332.
 66. Stoyanov KM, Hund H, Biener M, Gandowitz J, Riedle C, Lohr J, Mueller-Hennessen M, Vafaie M, Katus HA, Giannitsis E. RAPID-CPU: a prospective study on implementation of the ESC 0/1-hour algorithm and safety of discharge after rule-out of myocardial infarction. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2020;9:39–51.
 67. Mueller C, Giannitsis E, Christ M, Ordonez-Llanos J, deFilippi C, McCord J, Body R, Panteghini M, Jernberg T, Plebani M, Verschuren F, French JK, Christenson R, Weiser S, Bendig G, Dilba P, Lindahl B. Investigators TRAPID-AMI. Multicenter evaluation of a 0-hour/1-hour algorithm in the diagnosis of myocardial infarction with high-sensitivity cardiac troponin T. *Ann Emerg Med*. 2016;68:76–87e74.
 68. Neumann JT, Sorensen NA, Schwemer T, Ojeda F, Bourry R, Sciacca V, Schaefer S, Waldeyer C, Sinning C, Renne T, Than M, Parsonage W, Wildi K, Makarova N, Schnabel RB, Landmesser U, Mueller C, Cullen L, Greenslade J, Zeller T, Blankenberg S, Karakas M, Westermann D. Diagnosis of myocardial infarction using a high-sensitivity troponin I 1-hour algorithm. *JAMA Cardiol*. 2016;1:397–404.
 69. Twerenbold R, Neumann JT, Sorensen NA, Ojeda F, Karakas M, Boeddinghaus J, Nestelberger T, Badertscher P, Rubini Gimenez M, Puelacher C, Wildi K, Kozuharov N, Breitenbuecher D, Biskup E, du Fay de Lavallaz J, Flores D, Wussler D, Miro O, Martin Sanchez FJ, Morawiec B, Parenica J, Geigy N, Keller DI, Zeller T, Reichlin T, Blankenberg S, Westermann D, Mueller C. Prospective validation of the 0/1-h algorithm for early diagnosis of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72:620–632.
 70. Wildi K, Nelles B, Twerenbold R, Rubini Gimenez M, Reichlin T, Singeisen H, Druey S, Haaf P, Sabti Z, Hillinger P, Jaeger C, Campodarve I, Kreutzinger P, Puelacher C, Moreno Weidmann Z, Gugala M, Pretre G, Doerflinger S, Wagener M, Stallone F, Freese M, Stelzig C, Rentsch K, Bassetti S, Bingisser R, Osswald S, Mueller C. Safety and efficacy of the 0 h/3 h protocol for rapid rule out of myocardial infarction. *Am Heart J*. 2016;181:16–25.
 71. Badertscher P, Boeddinghaus J, Twerenbold R, Nestelberger T, Wildi K, Wussler D, Schwarz J, Puelacher C, Gimenez Rubini. Kozuharov M, du Fay de Lavallaz N, Cerninara J, Potlukova SE, Rentsch E, Miro K, Lopez O, Martin-Sanchez B, Morawiec FJ, Muzyk B, Keller P, Reichlin DI, Mueller T. ASPACE Investigators. C. Direct comparison of the 0/1 h and 0/3 h algorithms for early rule-out of acute myocardial infarction. *Circulation*. 2018;137:2536–2538.
 72. Chapman AR, Anand A, Boeddinghaus J, Ferry AV, Sandeman D, Adamson PD, Andrews J, Tan S, Cheng SF, D'Souza M, Orme K, Strachan FE, Nestelberger T, Twerenbold R, Badertscher P, Reichlin T, Gray A, Shah ASV, Mueller C, Newby DE, Mills NL. Comparison of the efficacy and safety of early rule-out pathways for acute myocardial infarction. *Circulation*. 2017;135:1586–1596.
 73. Chapman AR, Fujisawa T, Lee KK, Andrews JP, Anand A, Sandeman D, Ferry AV, Stewart S, Marshall L, Strachan FE, Gray A, Newby DE, Shah ASV, Mills NL. Novel high-sensitivity cardiac troponin I assay in patients with suspected acute coronary syndrome. *Heart*. 2019;105:616–622.
 74. Chew DP, Lambrakis K, Blyth A, Seshadri A, Edmonds MJR, Briffa T, Cullen LA, Quinn S, Karnon J, Chuang A, Nelson AJ, Wright D, Horsfall M, Morton E, French JK, Papendick C. A randomized trial of a 1-hour troponin T protocol in suspected acute coronary syndromes: the Rapid Assessment of Possible Acute Coronary Syndrome in the Emergency Department With High-Sensitivity Troponin T Study (RAPID-TnT). *Circulation*. 2019;140:1543–1556.
 75. Reichlin T, Irfan A, Twerenbold R, Reiter M, Hochholzer W, Burkhalter H, Bassetti S, Steuer S, Winkler K, Peter F, Meissner J, Haaf P, Potocki M, Drexler B, Osswald S, Mueller C. Utility of absolute and relative changes in cardiac troponin concentrations in the early diagnosis of acute myocardial infarction. *Circulation*. 2011;124:136–145.
 76. Reichlin T, Schindler C, Drexler B, Twerenbold R, Reiter M, Zellweger C, Moehring B, Ziller R, Hoeller R, Rubini Gimenez M, Haaf P, Potocki M, Wildi K, Balmelli C, Freese M, Stelzig C, Freidank H, Osswald S, Mueller C. One-hour rule-out and rule-in of acute myocardial infarction using high-sensitivity cardiac troponin T. *Arch Intern Med*. 2012;172:1211–1218.
 77. Neumann JT, Sorensen NA, Rubsamen N, Ojeda F, Schock A, Seddighzadeh P, Zeller T, Westermann D, Blankenberg S. Evaluation of a new ultra-sensitivity

- troponin I assay in patients with suspected myocardial infarction. *Int J Cardiol*. 2019;283:35–40.
78. Boeddinghaus J, Reichlin T, Cullen L, Greenslade JH, Parsonage WA, Hammett C, Pickering JW, Hawkins T, Aldous S, Twerenbold R, Wildi K, Nestelberger T, Grimm K, Rubini-Gimenez M, Puelacher C, Kern V, Rentsch K, Than M, Mueller C. Two-hour algorithm for triage toward rule-out and rule-in of acute myocardial infarction by use of high-sensitivity cardiac troponin I. *Clin Chem*. 2016;62:494–504.
 79. Chapman AR, Lee KK, McAllister DA, Cullen L, Greenslade JH, Parsonage W, Worster A, Kavask PA, Blankenberg S, Neumann J, Sorensen NA, Westermann D, Buys MM, Verdel GJE, Pickering JW, Than MP, Twerenbold R, Badertscher P, Sabti Z, Mueller C, Anand A, Adamson P, Strachan FE, Ferry A, Sandeman D, Gray A, Body R, Keevil B, Carlton E, Greaves K, Korley FK, Metkus TS, Sandoval Y, Apple FS, Newby DE, Shah ASV, Mills NL. Association of high-sensitivity cardiac troponin I concentration with cardiac outcomes in patients with suspected acute coronary syndrome. *JAMA*. 2017;318:1913–1924.
 80. Greenslade J, Cho E, Van Hise C, Hawkins T, Parsonage W, Ungerer J, Tate J, Pretorius C, Than M, Cullen L. Evaluating rapid rule-out of acute myocardial infarction using a high-sensitivity cardiac troponin I assay at presentation. *Clin Chem*. 2018;64:820–829.
 81. Pickering JW, Than MP, Cullen L, Aldous S, Ter Avest E, Body R, Carlton EW, Collinson P, Dupuy AM, Ekelund U, Eggers KM, Florkowski CM, Freund Y, George P, Goodacre S, Greenslade JH, Jaffe AS, Lord SJ, Mokhtari A, Mueller C, Munro A, Mustapha S, Parsonage W, Peacock WF, Pemberton C, Richards AM, Sanchis J, Staub LP, Troughton R, Twerenbold R, Wildi K, Young J. Rapid rule-out of acute myocardial infarction with a single high-sensitivity cardiac troponin T measurement below the limit of detection: a collaborative meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2017;166:715–724.
 82. Shah AS, Anand A, Sandoval Y, Lee KK, Smith SW, Adamson PD, Chapman AR, Langdon T, Sandeman D, Vaswani A, Strachan FE, Ferry A, Stirzaker AG, Reid A, Gray AJ, Collinson PO, McAllister DA, Apple FS, Newby DE, Mills NL. High-STEACS investigators. High-sensitivity cardiac troponin I at presentation in patients with suspected acute coronary syndrome: a cohort study. *Lancet*. 2015;386:2481–2488.
 83. Wildi K, Cullen L, Twerenbold R, Greenslade JH, Parsonage W, Boeddinghaus J, Nestelberger T, Sabti Z, Rubini-Gimenez M, Puelacher C, Cupa J, Schumacher L, Badertscher P, Grimm K, Kozuharov N, Stelzig C, Freese M, Rentsch K, Lohrmann J, Kloos W, Buser A, Reichlin T, Pickering JW, Than M, Mueller C. Direct comparison of 2 rule-out strategies for acute myocardial infarction: 2-h accelerated diagnostic protocol vs 2-h algorithm. *Clin Chem*. 2017;63:1227–1236.
 84. Nestelberger T, Boeddinghaus J, Greenslade J, Parsonage WA, Than M, Wussler D, Lopez-Ayala P, Zimmermann T, Meier M, Troester V, Badertscher P, Koehlin L, Wildi K, Anwar M, Freese M, Keller DI, Reichlin T, Twerenbold R, Cullen L, Mueller C. APACE and ADAPT Investigators. Two-hour algorithm for rapid triage of suspected acute myocardial infarction using a high-sensitivity cardiac troponin I assay. *Clin Chem*. 2019;65:1437–1447.
 85. Nestelberger T, Wildi K, Boeddinghaus J, Twerenbold R, Reichlin T, Gimenez MR, Puelacher C, Jaeger C, Grimm K, Sabti Z, Hillinger P, Kozuharov N, du Fay de Lavallaz J, Pinck F, Lopez B, Salgado E, Miro O, Bingisser R, Lohrmann J, Osswald S, Mueller C. Characterization of the observe zone of the ESC 2015 high-sensitivity cardiac troponin 0 h/1 h-algorithm for the early diagnosis of acute myocardial infarction. *Int J Cardiol*. 2016;207:238–245.
 86. Hammarsten O, Fu ML, Sigurdsson T, Petzold M, Said L, Landin-Wilhelmsen K, Widgren B, Larsson M, Johanson P, Troponin T. Percentiles from a random population sample, emergency room patients and patients with myocardial infarction. *Clin Chem*. 2012;58:628–637.
 87. Azmy C, Guerard S, Bonnet X, Gabrielli F, Skalli W. EOS orthopaedic imaging system to study patellofemoral kinematics: assessment of uncertainty. *Orthop Traumatol Surg Res*. 2010;96:28–36.
 88. Hillinger P, Twerenbold R, Wildi K, Rubini Gimenez M, Jaeger C, Boeddinghaus J, Nestelberger T, Grimm K, Reichlin T, Stallone F, Puelacher C, Sabti Z, Kozuharov N, Honegger U, Ballarino P, Miro O, Denhaerynck K, Ekrem T, Kohler C, Bingisser R, Osswald S, Mueller C. Gender-specific uncertainties in the diagnosis of acute coronary syndrome. *Clin Res Cardiol*. 2017;106:28–37.
 89. Miller-Hodges E, Anand A, Shah ASV, Chapman AR, Gallacher P, Lee KK, Farrah T, Halbesma N, Blackmur JP, Newby DE, Mills NL, Dhaun N. High-sensitivity cardiac troponin and the risk stratification of patients with renal impairment presenting with suspected acute coronary syndrome. *Circulation*. 2018;137:425–435.
 90. Rubini Gimenez M, Badertscher P, Twerenbold R, Boeddinghaus J, Nestelberger T, Wussler D, Miro O, Martin-Sanchez FJ, Reichlin T, Mueller C. Impact of the US food and drug administration-approved sex-specific cutoff values for high-sensitivity cardiac troponin T to diagnose myocardial infarction. *Circulation*. 2018;137:1867–1869.
 91. Rubini Gimenez M, Twerenbold R, Boeddinghaus J, Nestelberger T, Puelacher C, Hillinger P, Wildi K, Jaeger C, Grimm K, Heitzelmann KF, Sabti Z, Badertscher P, Cupa J, Honegger U, Schaeferli N, Kozuharov N, du Fay de Lavallaz J, Lopez B, Salgado E, Miro O, Martin-Sanchez FJ, Adrada ER, Morawiec B, Parenica J, Ganovska E, Neugebauer C, Rentsch K, Lohrmann J, Osswald S, Reichlin T, Mueller C. Clinical effect of sex-specific cutoff values of high-sensitivity cardiac troponin T in suspected myocardial infarction. *JAMA Cardiol*. 2016;1:912–920.
 92. Mueller-Hennessen M, Lindahl B, Giannitsis E, Biener M, Vafaei M, deFilippi CR, Christ M, Santalo-Bel M, Panteghini M, Plebani M, Verschuren F, Jernberg T, French JK, Christenson RH, Body R, McCord J, Dilba P, Katus HA, Mueller C. TRAPID-AMI Investigators. Diagnostic and prognostic implications using age- and gender-specific cut-offs for high-sensitivity cardiac troponin T - sub-analysis from the TRAPID-AMI study. *Int J Cardiol*. 2016;209:26–33.
 93. Sorensen NA, Neumann JT, Ojeda F, Schafer S, Magnussen C, Keller T, Lackner KJ, Zeller T, Karakas M, Munzel T, Blankenberg S, Westermann D, Schnabel RB. Relations of sex to diagnosis and outcomes in acute coronary syndrome. *J Am Heart Assoc*. 2018;7:e007297.
 94. Dahlslett T, Karlens S, Grenne B, Eek C, Sjolli B, Skulstad H, Smiseth OA, Edvardsen T, Brunvand H. Early assessment of strain echocardiography can accurately exclude significant coronary artery stenosis in suspected non-ST-segment elevation acute coronary syndrome. *J Am Soc Echocardiogr*. 2014;27:512–519.
 95. Grenne B, Eek C, Sjolli B, Dahlslett T, Uchto M, Hol PK, Skulstad H, Smiseth OA, Edvardsen T, Brunvand H. Acute coronary occlusion in non-ST-elevation acute coronary syndrome: outcome and early identification by strain echocardiography. *Heart*. 2010;96:1550–1556.
 96. Lancellotti P, Price S, Edvardsen T, Cosyns B, Neskovic AN, Dulgheru R, Flachs-kampf FA, Hassager C, Pasquet A, Gargani L, Galderisi M, Cardim N, Haugaa KH, Ancion A, Zamorano JL, Donal E, Bueno H, Habib G. The use of echocardiography in acute cardiovascular care: recommendations of the European Association of Cardiovascular Imaging and the Acute Cardiovascular Care Association. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2015;4:3–5.
 97. Price S, Platz E, Cullen L, Tavazzi G, Christ M, Cowie MR, Maisel AS, Masip J, Miro O, McMurray JJ, Peacock WF, Martin-Sanchez FJ, Di Somma S, Bueno H, Zeymer U, Mueller C. Acute Heart Failure Study Group of the European Society of Cardiology Acute Cardiovascular Care Association. Expert consensus document: echocardiography and lung ultrasonography for the assessment and management of acute heart failure. *Nat Rev Cardiol*. 2017;14:427–440.
 98. Fox K, Achenbach S, Bax J, Cosyns B, Delgado V, Dweck MR, Edvardsen T, Flachs-kampf F, Habib G, Lancellotti P, Muraru D, Neglia D, Pontone G, Schwammenthal E, Sechtem U, Westwood M, Popescu BA. Multimodality imaging in cardiology: a statement on behalf of the Task Force on Multimodality Imaging of the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J*. 2019;40:553–558.
 99. Shah BN, Balaji G, Alhajiri A, Ramzy IS, Ahmadvazir S, Senior R. Incremental diagnostic and prognostic value of contemporary stress echocardiography in a chest pain unit: mortality and morbidity outcomes from a real-world setting. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2013;6:202–209.
 100. Sicari R, Nihoyannopoulos P, Evangelista A, Kasprzak J, Lancellotti P, Poldermans D, Voigt JU, Zamorano JL. European Association of Echocardiography. Stress Echocardiography Expert Consensus Statement/Executive Summary: European Association of Echocardiography (EAE) (a registered branch of the ESC). *Eur Heart J*. 2009;30:278–289.
 101. Gaibazzi N, Reverberi C, Badano L. Usefulness of contrast stress echocardiography or exercise-electrocardiography to predict long-term acute coronary syndromes in patients presenting with chest pain without electrocardiographic abnormalities or 12-hour troponin elevation. *Am J Cardiol*. 2011;107:161–167.
 102. Senior R, Becher H, Monaghan M, Agati L, Zamorano J, Vanoverschelde JL, Nihoyannopoulos P, Edvardsen T, Lancellotti P. EACVI Scientific Documents Committee for 201416 and 201618 EACVI Scientific Documents Committee for 201416 and 201618. Clinical practice of contrast echocardiography: recommendation by the European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI) 2017. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2017;18:1205af.
 103. Senior R, Moreo A, Gaibazzi N, Agati L, Tiemann K, Shivalkar B, von Bardeleben S, Galiuto L, Lardoux H, Trocino G, Carrio I, Le Guludec D, Sambucetti G, Becher H, Colonna P, Ten Cate F, Bramucci E, Cohen A, Bezante G, Aggeli C, Kasprzak JD. Comparison of sulfur hexafluoride microbubble (SonoVue)-enhanced myocardial contrast echocardiography with gated singlephoton emission computed tomography for detection of significant coronary artery disease: a large European multicenter study. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62:1353–1361.
 104. Ingkanisorn WP, Kwong RY, Bohme NS, Geller NL, Rhoads KL, Dyke CK, Paterson DI, Syed MA, Aletras AH, Arai AE. Prognosis of negative adenosine stress magnetic resonance in patients presenting to an emergency department with chest pain. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47:1427–1432.
 105. Smulders MW, Kietselaer BLJH, Wildberger JE, Dagnelie PC, Brunner-La Rocca HP, Mingels AMA, van Cauteren YJM, Theunissen RALJ, Post MJ, Schalla S, van Kuijk SMJ, Das M, Kim RJ, Crijns HJGM, Bekkers SCAM. Initial imaging-guided strategy versus routine care in patients with non-ST-segment elevation myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2019;74:2466–2477.
 106. Lim SH, Anantharaman V, Sundram F, Chan ES, Ang ES, Yo SL, Jacob E, Goh A, Tan SB, Chua T. Stress myocardial perfusion imaging for the evaluation and triage of chest pain in the emergency department: a randomized controlled trial. *J Nucl Cardiol*. 2013;20:1002–1012.
 107. Nabi F, Kassi M, Muhyieddeen K, Chang SM, Xu J, Peterson LE, Wray NP, Shirkey BA, Ashton CM, Mahmarian JJ. Optimizing evaluation of patients with low-to-intermediate-risk acute chest pain: a randomized study comparing stress myocardial perfusion tomography incorporating stress-only imaging versus cardiac CT. *J Nucl Med*. 2016;57:378–384.
 108. Samad Z, Hakeem A, Mahmood SS, Pieper K, Patel MR, Simel DL, Douglas PS. A meta-analysis and systematic review of computed tomography angiography as a diagnostic triage tool for patients with chest pain presenting to the emergency department. *J Nucl Cardiol*. 2012;19:364–376.
 109. Siontis GC, Mavridis D, Greenwood JP, Coles B, Nikolakopoulou A, Juni P, Salanti G, Windecker S. Outcomes of non-invasive diagnostic modalities for the detection of coronary artery disease: network meta-analysis of diagnostic randomised controlled trials. *BMJ*. 2018;360:k504.
 110. Goldstein JA, Chinnaiyan KM, Abidov A, Achenbach S, Berman DS, Hayes SW, Hoffmann U, Lesser JR, Mikati IA, O'Neil BJ, Shaw LJ, Shen MY, Valeti US, Raff GL. STAT InvestigatorsCT-. The CT-STAT (Coronary Computed Tomographic Angiography for Systematic Triage of Acute Chest Pain Patients to Treatment) trial. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58:1414–1422.

111. Goldstein JA, Gallagher MJ, O'Neill WW, Ross MA, O'Neil BJ, Raff GL. A randomized controlled trial of multi-slice coronary computed tomography for evaluation of acute chest pain. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49:863–871.
112. Hoffmann U, Truong QA, Schoenfeld DA, Chou ET, Woodard PK, Nagurney JT, Pope JH, Hauser TH, White CS, Weiner SG, Kalanjian S, Mullins ME, Mikati I, Peacock WF, Zakrojsky P, Hayden D, Goehler A, Lee H, Gazelle GS, Wiviott SD, Fleg JL, Udelson JE. ROMICAT-II Investigators. Coronary C.T. angiography versus standard evaluation in acute chest pain. *N Engl J Med*. 2012;367:299–308.
113. Litt HI, Gatsonis C, Snyder B, Singh H, Miller CD, Entrikin DW, Leaming JM, Gavin LJ, Pacella CB, Hollander JE. CT angiography for safe discharge of patients with possible acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2012;366:1393–1403.
114. Hulten E, Pickett C, Bittencourt MS, Villines TC, Petrillo S, Di Carli MF, Blankstein R. 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;61:880–892.
115. Dedic A, Lubbers MM, Schaap J, Lammers J, Lamfers EJ, Rensing BJ, Braam RL, Nathoe HM, Post JC, Nielen T, Beelen D, le Cocq d'Armandville MC, Rood PP, Schultz CJ, Moelker A, Ouhlous M, Boersma E, Nieman K, Coronary CT. angiography for suspected ACS in the era of high-sensitivity troponins: randomized multicenter study. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67:16–26.
116. Linde JJ, Kelbaek H, Hansen TF, Sigvardsen PE, Torp-Pedersen C, Bech J, Heitmann M, Nielsen OW, Hofsten D, Kuhl JT, Raymond IE, Kristiansen OP, Svendsen IH, Vall-Lamora MHD, Kragelund C, de Knecht M, Hove JD, Jorgensen T, Fornitz SK, Steffensen R, Jurlander B, Abdulla J, Lyngbaek S, Elming H, Therkelsen SK, Jorgensen E, Klogvaard L, Bang LE, Hansen PR, Helqvist S, Galatius S, Pedersen F, Abildgaard U, Clemmensen P, Saunamaki K, Holmvang L, Engstrom T, Gislason G, Kober LV, Kofoed KF, Coronary CT. angiography in patients with non-segment elevation acute coronary syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2020;75:453–463.
117. Ghadri JR, Wittstein IS, Prasad A, Sharkey S, Dote K, Akashi YJ, Cammann VL, Crea F, Galiuto L, Desmet W, Yoshida T, Manfredini R, Eitel I, Kosuge M, Nef HM, Deshmukh A, Lerman A, Bossone E, Citro R, Ueyama T, Corrado D, Kirus S, Ruschitzka F, Winchester D, Lyon AR, Omerovic E, Bax JJ, Meimoun P, Tarantini G, Rihal C, Y-Hassan S, Migliore F, Horowitz JD, Shimokawa H, Luscher TF, Templin C. International expert consensus document on Takotsubo syndrome (part II): diagnostic workup, outcome, and management. *Eur Heart J*. 2018;39:2047–2062.
118. O'Donoghue M, de Lemos JA, Morrow DA, Murphy SA, Buros JL, Cannon CP, Sabatine MS. Prognostic utility of heart-type fatty acid binding protein in patients with acute coronary syndromes. *Circulation*. 2006;114:550–557.
119. Haaf P, Reichlin T, Twerenbold R, Hoeller R, Rubini Gimenez M, Zellweger C, Moehring B, Fischer C, Meller B, Wildi K, Freese M, Stelzig C, Mosimann T, Reiter M, Mueller M, Hochgruber T, Sou SM, Murray K, Minners J, Freidank H, Osswald S, Mueller C. Risk stratification in patients with acute chest pain using three high-sensitivity cardiac troponin assays. *Eur Heart J*. 2014;35:365–375.
120. Thygesen K, Mair J, Giannitsis E, Mueller C, Lindahl B, Blankenberg S, Huber K, Plebani M, Biasucci LM, Tubaro M, Collinson P, Venge P, Hasin Y, Galvani M, Koenig W, Hamm C, Alpert JS, Katus H, Jaffe AS. Study Group on Biomarkers in Cardiology of ESC Working Group on Acute Cardiac Care. How to use high-sensitivity cardiac troponins in acute cardiac care. *Eur Heart J*. 2012;33:2252–2257.
121. Thygesen K, Mair J, Mueller C, Huber K, Weber M, Plebani M, Hasin Y, Biasucci LM, Giannitsis E, Lindahl B, Koenig W, Tubaro M, Collinson P, Katus H, Galvani M, Venge P, Alpert JS, Hamm C, Jaffe AS. Study Group on Biomarkers in Cardiology of the ESC Working Group on Acute Cardiac Care. Recommendations for the use of natriuretic peptides in acute cardiac care: a position statement from the Study Group on Biomarkers in Cardiology of the ESC Working Group on Acute Cardiac Care. *Eur Heart J*. 2012;33:2001–2006.
122. Redfors B, Chen S, Crowley A, Ben-Yehuda O, Gersh BJ, Lembo NJ, Brown 3rd WM, Banning AP, Taggart DP, Serruys PW, Kappetein AP, Sabik 3rd JF, Stone GW. B-type natriuretic peptide assessment in patients undergoing revascularization for left main coronary artery disease. *Circulation*. 2018;138:469–478.
123. Michou E, Fahrni G, Mueller C. Quantifying heart failure using natriuretic peptides may help the HEART team in decision-making. *Eur Heart J*. 2019;40:3406–3408.
124. Zhang C, Jiang L, Xu L, Tian J, Liu J, Zhao X, Feng X, Wang D, Zhang Y, Sun K, Xu B, Zhao W, Hui R, Gao R, Yuan J, Song L. Implications of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide in patients with three-vessel disease. *Eur Heart J*. 2019;40:3397–3405.
125. de Lemos JA, Morrow DA, Bentley JH, Omland T, Sabatine MS, McCabe CH, Hall C, Cannon CP, Braunwald E. The prognostic value of B-type natriuretic peptide in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2001;345:1014–1021.
126. Morrow DA, de Lemos JA, Sabatine MS, Murphy SA, Demopoulos LA, DiBattiste PM, McCabe CH, Gibson CM, Cannon CP, Braunwald E. Evaluation of B-type natriuretic peptide for risk assessment in unstable angina/non-ST-elevation myocardial infarction: B-type natriuretic peptide and prognosis in TACTICS-TIMI 18. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41:1264–1272.
127. Balmelli C, Meune C, Twerenbold R, Reichlin T, Rieder S, Drexler B, Rubini MG, Mosimann T, Reiter M, Haaf P, Mueller M, Ernst S, Ballarino P, Alafify AA, Zellweger C, Wildi K, Moehring B, Vilaplana C, Bernhard D, Merk S, Ebmeyer S, Freidank H, Osswald S, Mueller C. Comparison of the performances of cardiac troponins, including sensitive assays, and copeptin in the diagnostic of acute myocardial infarction and long-term prognosis between women and men. *Am Heart J*. 2013;166:30–37.
128. Dhillon OS, Khan SQ, Narayan HK, Ng KH, Struck J, Quinn PA, Morgenthaler NG, Squire IB, Davies JE, Bergmann A, Ng LL. Prognostic value of mid-regional pro-adrenomedullin levels taken on admission and discharge in non-ST-elevation myocardial infarction: the LAMP (Leicester Acute Myocardial Infarction Peptide) II study. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56:125–133.
129. Maisel A, Mueller C, Neath SX, Christenson RH, Morgenthaler NG, McCord J, Nowak RM, Vilke G, Daniels LB, Hollander JE, Apple FS, Cannon C, Nagurney JT, Schreiber D, deFilippi C, Hogan C, Diercks DB, Stein JC, Headden G, Limkakeng Jr AT, Anand I, Wu AHB, Papassotiropoulos J, Hartmann O, Ebmeyer S, Clopton P, Jaffe AS, Peacock WF. Copeptin helps in the early detection of patients with acute myocardial infarction: primary results of the CHOPIN trial (Copeptin Helps in the early detection Of Patients with acute myocardial Infarction). *J Am Coll Cardiol*. 2013;62:150–160.
130. Sabatine MS, Morrow DA, de Lemos JA, Gibson CM, Murphy SA, Rifai N, McCabe C, Antman EM, Cannon CP, Braunwald E. Multimarker approach to risk stratification in non-ST elevation acute coronary syndromes: simultaneous assessment of troponin I C-reactive protein, and B-type natriuretic peptide. *Circulation*. 2002;105:1760–1763.
131. Schurtz G, Lamblin N, Bauters C, Goldstein P, Lemesle G. Copeptin in acute coronary syndromes and heart failure management: state of the art and future directions. *Arch Cardiovasc Dis*. 2015;108:398–407.
132. Wollert KC, Kempf T, Peter T, Olofsson S, James S, Johnston N, Lindahl B, Horn-Wichmann R, Brabant G, Simoons ML, Armstrong PW, Califf RM, Drexler H, Wallentin L. Prognostic value of growth-differentiation factor-15 in patients with non-ST-elevation acute coronary syndrome. *Circulation*. 2007;115:962–971.
133. Aragam KG, Tamhane UU, Kline-Rogers E, Li J, Fox KA, Goodman SG, Eagle KA, Gurm HS. Does simplicity compromise accuracy in ACS risk prediction? A retrospective analysis of the TIMI and GRACE risk scores. *PLoS One*. 2009;4:e7947.
134. D'Ascenzo F, Biondi-Zoccai G, Moretti C, Bollati M, Omede P, Sciuto F, Presutti DG, Modena MG, Gasparini M, Reed MJ, Sheiban I, Gaita F. TIMI GRACE and alternative risk scores in acute coronary syndromes: a metaanalysis of 40 derivation studies on 216,552 patients and of 42 validation studies on 31,625 patients. *Contemp Clin Trials*. 2012;33:507–514.
135. Gale CP, Manda SO, Weston CF, Birkhead JS, Batin PD, Hall AS. Evaluation of risk scores for risk stratification of acute coronary syndromes in the Myocardial Infarction National Audit Project (MINAP) database. *Heart*. 2009;95:221–227.
136. Eagle KA, Lim MJ, Dabbous OH, Pieper KS, Goldberg RJ, Van de Werf F, Goodman SG, Granger CB, Steg PG, Gore JM, Budaj A, Avezum A, Flather MD, Fox KA. GRACE Investigators. A validated prediction model for all forms of acute coronary syndrome: estimating the risk of 6-month postdischarge death in an international registry. *JAMA*. 2004;291:2727–2733.
137. Fox KA, Dabbous OH, Goldberg RJ, Pieper KS, Eagle KA, Van de Werf F, Avezum A, Goodman SG, Flather MD, Anderson Jr FA, Granger CB. Prediction of risk of death and myocardial infarction in the six months after presentation with acute coronary syndrome: prospective multinational observational study (GRACE). *BMJ*. 2006;333:1091.
138. Fox KA, Fitzgerald G, Puymirat E, Huang W, Carruthers K, Simon T, Coste P, Monsegu J, Gabriel Steg P, Danchin N, Anderson F. Should patients with acute coronary disease be stratified for management according to their risk? Derivation, external validation and outcomes using the updated GRACE risk score. *BMJ Open*. 2014;4:e004425.
139. Granger CB, Goldberg RJ, Dabbous O, Pieper KS, Eagle KA, Cannon CP, Van De Werf F, Avezum A, Goodman SG, Flather MD, Fox KA. Global Registry of Acute Coronary Events Investigators. Predictors of hospital mortality in the global registry of acute coronary events. *Arch Intern Med*. 2003;163:2345–2353.
140. Fox KA, Eagle KA, Gore JM, Steg PG, Anderson FA. GRACE and GRACE2 Investigators. The Global Registry of Acute Coronary Events, 1999 to 2009 GRACE. *Heart*. 2010;96:1095–1101.
141. Bing R, Goodman SG, Yan AT, Fox K, Gale CP, Hyun K, D'Souza M, Shetty P, Atherton J, Hammett C, Chew D, Brieger D. Use of clinical risk stratification in non-ST elevation acute coronary syndromes: an analysis from the CONCORDANCE registry. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes*. 2018;4:309–317.
142. Chew DP, Junjo B, Parsonage W, Kerkar P, Sulimov VA, Horsfall M, Matichoss S. Perceived Risk of Ischemic and Bleeding Events in Acute Coronary Syndrome Patients (PREDICT) Study Investigators. Perceived risk of ischemic and bleeding events in acute coronary syndromes. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2013;6:299–308.
143. Hall M, Bebb OJ, Dondo TB, Yan AT, Goodman SG, Bueno H, Chew DP, Brieger D, Batin PD, Farkouh ME, Hemingway H, Timmis A, Fox KAA, Gale CP. Guideline-indicated treatments and diagnostics GRACE risk score, and survival for non-ST elevation myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2018;39:3798–3806.
144. Fox KA, Anderson Jr FA, Dabbous OH, Steg PG, Lopez-Sendon J, Van de Werf F, Budaj A, Gurfinkel EP, Goodman SG, Brieger D. GRACE investigators. Intervention in acute coronary syndromes: do patients undergo intervention on the basis of their risk characteristics? The Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Heart*. 2007;93:177–182.
145. Saar A, Marandi T, Ainla T, Fischer K, Blondal M, Eha J. The risk-treatment paradox in non-ST-elevation myocardial infarction patients according to their estimated GRACE risk. *Int J Cardiol*. 2018;272:26–32.
146. Chew DP, Astley CM, Luker H, Alprandi-Costa B, Hillis G, Chow CK, Quinn S, Yan AT, Gale CP, Goodman S, Fox KA, Brieger D. A cluster randomized trial of objective risk assessment versus standard care for acute coronary syndromes: rationale and design of the Australian GRACE Risk score Intervention Study (AGRIS). *Am Heart J*. 2015;170:995–1004e1001.
147. Everett CC, Fox KA, Reynolds C, Fernandez C, Sharples L, Stocken DD, Carruthers K, Hemingway H, Yan AT, Goodman SG, Brieger D, Chew DP, Gale CP. Evaluation of the impact of the GRACE risk score on the management and outcome of patients hospitalised with non-ST elevation acute coronary syndrome in the UK: protocol of the UKGRIS cluster-randomised registrybased trial. *BMJ Open*. 2019;9:e032165.

148. Hall M, Dondo TB, Yan AT, Goodman SG, Bueno H, Chew DP, Brieger D, Timmis A, Batin PD, Deanfield JE, Hemingway H, Fox KA, Gale CP. Association of clinical factors and therapeutic strategies with improvements in survival following non-ST-elevation myocardial infarction, 2003–2013. *JAMA*. 2016;316:1073–1082.
149. Bricker RS, Valle JA, Plomondon ME, Armstrong EJ, Waldo SW. Causes of mortality after percutaneous coronary intervention. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2019;12:e005355.
150. Chang WC, Boersma E, Granger CB, Harrington RA, Califf RM, Simoons ML, Kleiman NS, Armstrong PW. GUSTO-IIb and PURSUIT Investigators. Dynamic prognostication in non-ST-elevation acute coronary syndromes: insights from GUSTO-IIb and PURSUIT. *Am Heart J*. 2004;148:62–71.
151. Fox KA, Anderson Jr FA, Goodman SG, Steg PG, Pieper K, Quill A, Gore JM. GRACE Investigators. Time course of events in acute coronary syndromes: implications for clinical practice from the GRACE registry. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med*. 2008;5:580–589.
152. Spoon DB, Psaltis PJ, Singh M, Holmes Jr DR, Gersh BJ, Rihal CS, Lennon RJ, Moussa ID, Simari RD, Gulati R. Trends in cause of death after percutaneous coronary intervention. *Circulation*. 2014;129:1286–1294.
153. Yeh RW, Secemsky EA, Kereiakes DJ, Normand SL, Gershlick AH, Cohen DJ, Spertus JA, Steg PG, Cutlip DE, Rinaldi MJ, Camenzind E, Wijns W, Apruzzese PK, Song Y, Massaro JM, Mauri L. DAPT Study Investigators. Development and validation of a prediction rule for benefit and harm of dual antiplatelet therapy beyond 1 year after percutaneous coronary intervention. *JAMA*. 2016;315:1735–1749.
154. Costa F, van Klaveren D, James S, Heg D, Raber L, Feres F, Pilgrim T, Hong MK, Kim HS, Colombo A, Steg PG, Zanchin T, Palmerini T, Wallentin L, Bhatt DL, Stone GW, Windecker S, Steyerberg EW, Valgimigli M. PRECISE-DAPT Study Investigators. Derivation and validation of the predicting bleeding complications in patients undergoing stent implantation and subsequent dual antiplatelet therapy (PRECISE-DAPT) score: a pooled analysis of individual-patient datasets from clinical trials. *Lancet*. 2017;389:1025–1034.
155. Subherwal S, Bach RG, Chen AY, Gage BF, Rao SV, Newby LK, Wang TY, Gibler WB, Ohman EM, Roe MT, Pollack Jr CV, Peterson ED, Alexander KP. Baseline risk of major bleeding in non-ST-segment-elevation myocardial infarction: the CRUSADE (Can Rapid risk stratification of Unstable angina patients Suppress ADverse outcomes with Early implementation of the ACC/AHA Guidelines) bleeding score. *Circulation*. 2009;119:1873–1882.
156. Abu-Asi E, Raposeiras-Roubin S, Lear P, Cabanas-Grandio P, Gironde M, Rodriguez-Cordero M, Pereira-Lopez E, Romani SG, Gonzalez-Cambeiro C, Alvarez-Alvarez B, Garcia-Acuna JM, Gonzalez-Juanatey JR. Comparing the predictive validity of three contemporary bleeding risk scores in acute coronary syndrome. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2012;1:222–231.
157. Mehran R, Pocock SJ, Nikolsky E, Clayton T, Dangas GD, Kirtane AJ, Parise H, Fahy M, Manoukian SV, Feit F, Ohman ME, Witzencbichler B, Guagliumi G, Lansky AJ, Stone GW. A risk score to predict bleeding in patients with acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55:2556–2566.
158. Urban P, Mehran R, Collieran R, Angiolillo DJ, Byrne RA, Capodanno D, Cuisset T, Cutlip D, Erdmans P, Eikelboom J, Farb A, Gibson CM, Gregson J, Haude M, James SK, Kim HS, Kimura T, Konishi A, Laschinger J, Leon MB, Magee PFA, Mitsutake Y, Mylotte D, Pocock S, Price MJ, Rao SV, Spitzer E, Stockbridge N, Valgimigli M, Varenne O, Windhoevel U, Yeh RW, Krucoff MW, Morice MC. Defining high bleeding risk in patients undergoing percutaneous coronary intervention: a consensus document from the Academic Research Consortium for High Bleeding Risk. *Eur Heart J*. 2019;40:2632–2653.
159. Urban P, Meredith IT, Abizaid A, Pocock SJ, Carrie D, Naber C, Lipiecki J, Richardt G, Iniguez A, Brunel P, Valdes-Chavarri M, Garot P, Talwar S, Berland J, Abdellaoui M, Eberli F, Oldroyd K, Zambahari R, Gregson J, Greene S, Stoll HP, Morice MC. LEADERS FREE Investigators. Polymer-free drug-coated coronary stents in patients at high bleeding risk. *N Engl J Med*. 2015;373:2038–2047.
160. Valgimigli M, Patiliasakas A, Thury A, McFadden E, Colangelo S, Campo G, Tebaldi M, Ungi I, Tondi S, Roffi M, Menozzi A, de Cesare N, Garbo R, Meliga E, Testa L, Gabriel HM, Airolidi F, Ferlini M, Liistro F, Dellavalle A, Vranckx P, Briguori C. Investigators ZEUS. Zotarolimus-eluting versus bare-metal stents in uncertain drug-eluting stent candidates. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65:805–815.
161. Varenne O, Cook S, Sideris G, Kedev S, Cuisset T, Carrie D, Hovasse T, Garot P, El Mahmoud R, Spaulding C, Helft G, Diaz Fernandez JF, Brugaletta S, Pinar-Bermudez E, Mauri Ferre J, Commeau P, Teiger E, Bogaerts K, Sabate M, Morice MC, Sinnaeve PR. SENIOR investigators. Drug-eluting stents in elderly patients with coronary artery disease (SENIOR): a randomised single-blind trial. *Lancet*. 2018;391:41–50.
162. Eikelboom JW, Connolly SJ, Bosch J, Dagenais GR, Hart RG, Shestakovska O, Diaz R, Alings M, Lonn EM, Anand SS, Widimsky P, Hori M, Avezum A, Piegas LS, Branch KRH, Probstfeld J, Bhatt DL, Zhu J, Liang Y, Maggioni AP, Lopez-Jaramillo P, O'Donnell M, Kakkar AK, Fox KAA, Parkhomenko AN, Ertl G, Stork S, Keltai M, Ryden L, Pogossova N, Dans AL, Lanaf S, Commerford PJ, Torp-Pedersen C, Guzik TJ, Verhamme PB, Vinereanu D, Kim JH, Tonkin AM, Lewis BS, Felix C, Yusuf K, Steg PG, Metsarinne KP, Cook Bruns N, Misselwitz F, Chen E, Leong D, Yusuf S. COMPASS Investigators. Rivaroxaban with or without aspirin in stable cardiovascular disease. *N Engl J Med*. 2017;377:1319–1330.
163. Ducrocq G, Schulte PJ, Budaj A, Cornel JH, Held C, Himmelmann A, Husted S, Storey RF, Cannon CP, Becker RC, James SK, Katus HA, Lopes RD, Sorbets E, Wallentin L, Steg PG. Balancing the risk of spontaneous ischemic and major bleeding events in acute coronary syndromes. *Am Heart J*. 2017;186:91–99.
164. Valgimigli M, Costa F, Lokhnygina Y, Clare RM, Wallentin L, Moliterno DJ, Armstrong PW, White HD, Held C, Aylward PE, Van de Werf F, Harrington RA, Mahaffey KW, Tricoci P. Trade-off of myocardial infarction vs. bleeding types on mortality after acute coronary syndrome: lessons from the Thrombin Receptor Antagonist for Clinical Event Reduction in Acute Coronary Syndrome (TRACER) randomized trial. *Eur Heart J*. 2017;38:804–810.
165. Bianco M, D'Ascenzo F, Raposeiras Roubin S, Kinnaird T, Peyracchia M, ArizaSole A, Cerrato E, Manzano-Fernandez S, Gravinese C, Templin C, Destefanis P, Velicki L, Luciano A, Xanthopoulos I, Rinaldi M, Rognoni A, Varbella F, Boccuzzi G, Omede P, Montabone A, Bernardi A, Taha S, Rossini R, Durante A, Gili S, Magnani G, Autelli M, Grosso A, Bianco PF, Giustetto C, Garay A, Quadri G, Queija BC, Srdanovic I, Paz RC, Fernandez MC, Pousa IM, Gallo D, Morbiducci U, Dominguez-Rodriguez A, Lopez-Cuenca A, Cequier A, Alexopoulos D, Iniguez-Romo A, Pozzi R, Assi EA, Valgimigli M. Comparative external validation of the PRECISE-DAPT and PARIS risk scores in 4424 acute coronary syndrome patients treated with prasugrel or ticagrelor. *Int J Cardiol*. 2020;301:200–206.
166. Piccolo R, Gargiulo G, Franzoni A, Santucci A, Ariotti S, Baldo A, Tumscitz C, Moschovitis A, Windecker S, Valgimigli M. Use of the dual-antiplatelet therapy score to guide treatment duration after percutaneous coronary intervention. *Ann Intern Med*. 2017;167:17–25.
167. Ndrepepa G, Berger PB, Mehilli J, Seyfarth M, Neumann FJ, Schomig A, Kastrati A. Periprocedural bleeding and 1-year outcome after percutaneous coronary interventions: appropriateness of including bleeding as a component of a quadruple end point. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51:690–697.
168. Steffel J, Verhamme P, Potpara TS, Albaladejo P, Antz M, Desteghe L, Hauesler KG, Oldgren J, Reinecke H, Roldan-Schilling V, Rowell N, Sinnaeve P, Collins R, Camm AJ, Heidbuchel H. ESC Scientific Document Group. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2018;39:1330–1393.
169. Valgimigli M, Bueno H, Byrne RA, Collet JP, Costa F, Jeppsson A, Juni P, Kastrati A, Kolh P, Mauri L, Montalescot G, Neumann FJ, Petricevic M, Roffi M, Steg PG, Windecker S, Zamorano JL, Levine GN. ESC Scientific Document Group. ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). ESC National Cardiac Societies. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS: The Task Force for dual antiplatelet therapy in coronary artery disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*. 2018;39:213–260.
170. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, Cannon CP, Emanuelsson H, Held C, Horowitz J, Husted S, James S, Katus H, Mahaffey KW, Scirica BM, Skene A, Steg PG, Storey RF, Harrington RA. Investigators PLATO. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2009;361:1045–1057.
171. Viviot SD, Braunwald E, McCabe CH, Montalescot G, Ruzyllo W, Gottlieb S, Neumann FJ, Ardissino D, De Servi S, Murphy SA, Riesmeyer J, Weerakkody G, Gibson CM, Antman EM. TRITON-TIMI 38 Investigators. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2007;357:2001–2015.
172. Aradi D, Kirtane A, Bonello L, Gurbel PA, Tantry US, Huber K, Freynhofer MK, ten Berg J, Janssen P, Angiolillo DJ, Siller-Matula JM, Marcucci R, Patti G, Mangiacapra F, Valgimigli M, Morel O, Palmerini T, Price MJ, Cuisset T, Kastrati A, Stone GW, Sibbing D. Bleeding and stent thrombosis on P2Y12-inhibitors: collaborative analysis on the role of platelet reactivity for risk stratification after percutaneous coronary intervention. *Eur Heart J*. 2015;36:1762–1771.
173. Aradi D, Storey RF, Komocsi A, Trenk D, Gulba D, Kiss RG, Husted S, Bonello L, Sibbing D, Collet JP, Huber K. Working Group on Thrombosis of the European Society of Cardiology. Expert position paper on the role of platelet function testing in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Eur Heart J*. 2014;35:209–215.
174. Schupke S, Neumann FJ, Menicelli M, Mayer K, Bernlochner I, Wöhrle J, Richardt G, Liebetrau C, Witzencbichler B, Antoniucci D, Akin I, Bott-Flugel L, Fischer M, Landmesser U, Katus HA, Sibbing D, Seyfarth M, Janisch M, Boncompagni D, Hilz R, Rottbauer W, Okrojek R, Mollmann H, Hochholzer W, Migliorini A, Cassese S, Mollo P, Xhepa E, Kufner S, Strehle A, Leggewie S, Allali A, Ndrepepa G, Schuhlen H, Angiolillo DJ, Hamm CW, Hapfelmeier A, Tolg R, Trenk D, Schunkert H, Laugwitz KL, Kastrati A. ISAR-REACT 5 Trial Investigators. Ticagrelor or prasugrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2019;381:1524–1534.
175. Schnorbus B, Daiber A, Jurk K, Warnke S, Koenig J, Lackner KJ, Munzel T, Gori T. Effects of clopidogrel vs. prasugrel vs. ticagrelor on endothelial function, inflammatory parameters, and platelet function in patients with acute coronary syndrome undergoing coronary artery stenting: a randomized, blinded, parallel study. *Eur Heart J*. 2020;ehz917.
176. Sibbing D, Kastrati A, Berger PB. Pre-treatment with P2Y12 inhibitors in ACS patients: who, when, why, and which agent? *Eur Heart J*. 2016;37:12841295.
177. Montalescot G, Bolognese L, Dudek D, Goldstein P, Hamm C, Tanguay JF, ten Berg JM, Miller DL, Costigan TM, Goedicke J, Silvain J, Angiolini P, Legutko J, Niethammer M, Motovska Z, Jakubowski JA, Cayla G, Visconti LO, Vicaut E, Widimsky P. ACCOAST Investigators. Pretreatment with prasugrel in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2013;369:999–1010.
178. Dworeck C, Redfors B, Angeräs O, Haraldsson I, Odenstedt J, Ioanes D, Petursson P, Völz S, Persson J, Koul S, Venetsanos D, Ulvenstam A, Hofmann R, Jensen J, Albertsson P, Råmunddal T, Jeppsson A, Erlinge D, Omerovic E. Association of pretreatment with P2Y12 receptor antagonists preceding percutaneous coronary intervention in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes with outcomes. *JAMA Netw Open*. 2020;3:e2018735.
179. Patrono C, Andreotti F, Arnesen H, Badimon L, Baigent C, Collet JP, De Caterina R, Gulba D, Huber K, Husted S, Kristensen SD, Morais J, Neumann FJ, Rasmussen LH, Siegbahn A, Steg PG, Storey RF, Van de Werf F, Verheugt F. Antiplatelet agents for the treatment and prevention of atherothrombosis. *Eur Heart J*. 2011;32:2922–2932.

180. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ*. 2002;324:71–86.
181. Antithrombotic Trialists' (ATT) Collaboration. Baigent C, Blackwell L, Collins R, Emberson J, Godwin J, Peto R, Buring J, Hennekens C, Kearney P, Meade T, Patrono C, Roncaglioli MC, Zanchetti A. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet*. 2009;373:1849–1860.
182. Mehta SR, Yusuf S, Peters RJ, Bertrand ME, Lewis BS, Natarajan MK, Malmberg K, Rupprecht H, Zhao F, Chrolavicius S, Copland I, Fox KA. Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events trial (CURE) Investigators. Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI-CURE study. *Lancet*. 2001;358:527–533.
183. FUTURA/OASIS-8 Trial Group. Steg PG, Jolly SS, Mehta SR, Afzal R, Xavier D, Rupprecht HJ, Lopez-Sendon JL, Budaj A, Diaz R, Avezum A, Widimsky P, Rao SV, Chrolavicius S, Meeks B, Joyner C, Pogue J, Yusuf S. Low-dose vs standard-dose unfractionated heparin for percutaneous coronary intervention in acute coronary syndromes treated with fondaparinux: the FUTURA/OASIS-8 randomized trial. *JAMA*. 2010;304:1339–1349.
184. Steg PG, Bhatt DL, Hamm CW, Stone GW, Gibson CM, Mahaffey KW, Leonardi S, Liu T, Skerjanec S, Day JR, Iwaoka RS, Stuckey TD, Gogia HS, Gruber L, French WJ, White HD, Harrington RA. Investigators CHAMPION. Effect of cangrelor on periprocedural outcomes in percutaneous coronary interventions: a pooled analysis of patient-level data. *Lancet*. 2013;382:1981–1992.
185. Harrington RA, Stone GW, McNulty S, White HD, Lincoff AM, Gibson CM, Pollack Jr CV, Montalescot G, Mahaffey KW, Kleiman NS, Goodman SG, Amine M, Angiolillo DJ, Becker RC, Chew DP, French WJ, Leisch F, Parikh KH, Skerjanec S, Bhatt DL. Platelet inhibition with cangrelor in patients undergoing PCI. *N Engl J Med*. 2009;361:2318–2329.
186. Bhatt DL, Stone GW, Mahaffey KW, Gibson CM, Steg PG, Hamm CW, Price MJ, Leonardi S, Gallup D, Bramucci E, Radke PW, Widimsky P, Tousek F, Tautz J, Spriggs D, McLaurin BT, Angiolillo DJ, Genereux P, Liu T, Prats J, Todd M, Skerjanec S, White HD, Harrington RA. CHAMPION PHOENIX Investigators. Effect of platelet inhibition with cangrelor during PCI on ischemic events. *N Engl J Med*. 2013;368:1303–1313.
187. Bhatt DL, Lincoff AM, Gibson CM, Stone GW, McNulty S, Montalescot G, Kleiman NS, Goodman SG, White HD, Mahaffey KW, Pollack Jr CV, Manoukian SV, Widimsky P, Chew DP, Cura F, Manukov I, Tousek F, Jafar MZ, Arneja J, Skerjanec S, Harrington RA. CHAMPION PLATFORM Investigators. Intravenous platelet blockade with cangrelor during PCI. *N Engl J Med*. 2009;361:2330–2341.
188. Giugliano RP, White JA, Bode C, Armstrong PW, Montalescot G, Lewis BS, van Hof A, Berdan LG, Lee KL, Strony JT, Hildemann S, Veltri E, Van de Werf F, Braunwald E, Harrington RA, Califf RM, Newby LK. EARLY ACS Investigators. Early versus delayed, provisional eptifibatide in acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2009;360:2176–2190.
189. Stone GW, McLaurin BT, Cox DA, Bertrand ME, Lincoff AM, Moses JW, White HD, Pocock SJ, Ware JH, Feit F, Colombo A, Aylward PE, Cequier AR, Darius H, Desmet W, Ebrahimi R, Hamon M, Rasmussen LH, Rupprecht HJ, Hoekstra J, Mehran R, Ohman EM. ACUTY Investigators. Bivalirudin for patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2006;355:2203–2216.
190. Steinhubl SR, Berger PB, Mann 3rd JT, Fry ET, Delago A, Wilmer C, Topol EJ. CREDO Investigators. Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2002;288:2411–2420.
191. Widimsky P, Motovska Z, Simek S, Kala P, Pudil R, Holm F, Petr R, Bilkova D, Skalicka H, Kuchynka P, Poloczek M, Miklik R, Maly M, Aschermann M. PRAGUE-8 Trial Investigators. Clopidogrel pre-treatment in stable angina: for all patients > 6 h before elective coronary angiography or only for angiographically selected patients a few minutes before PCI? A randomized multicentre trial PRAGUE-8. *Eur Heart J*. 2008;29:1495–1503.
192. Eikelboom JW, Anand SS, Malmberg K, Weitz JI, Ginsberg JS, Yusuf S. Unfractionated heparin and low-molecular-weight heparin in acute coronary syndrome without ST elevation: a meta-analysis. *Lancet*. 2000;355:1936–1942.
193. Oler A, Whooley MA, Oler J, Grady D. Adding heparin to aspirin reduces the incidence of myocardial infarction and death in patients with unstable angina. A meta-analysis. *JAMA*. 1996;276:811–815.
194. Silvain J, Beygui F, Barthelemy O, Pollack Jr C, Cohen M, Zeymer U, Huber K, Goldstein P, Cayla G, Collet JP, Vicaut E, Montalescot G. Efficacy and safety of enoxaparin versus unfractionated heparin during percutaneous coronary intervention: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2012;344:e553.
195. Antman EM, Cohen M, Radley D, McCabe C, Rush J, Premmureur J, Braunwald E. Assessment of the treatment effect of enoxaparin for unstable angina/non-Q-wave myocardial infarction TIMI 11B-ESSENCE meta-analysis. *Circulation*. 1999;100:1602–1608.
196. Ferguson JJ, Califf RM, Antman EM, Cohen M, Grines CL, Goodman S, Kereiakes DJ, Langer A, Mahaffey KW, Nessel CC, Armstrong PW, Avezum A, Aylward P, Becker RC, Biasucci L, Borzak S, Col J, Frey MJ, Fry E, Gulba DC, Guneri S, Gurfinkel E, Harrington R, Hochman JS, Kleiman NS, Leon MB, Lopez-Sendon JL, Pepine CJ, Ruzyllo W, Steinhubl SR, Teirstein PS, ToroFiguroa L, White H. SYNERGY Trial Investigators. Enoxaparin vs unfractionated heparin in high-risk patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes managed with an intended early invasive strategy: primary results of the SYNERGY randomized trial. *JAMA*. 2004;292:45–54.
197. Valgimigli M, Frigoli E, Leonardi S, Rothenbuehler M, Gagnor A, Calabro P, Garducci S, Rubartelli P, Briguori C, Ando G, Repetto A, Limbruno U, Garbo R, Sganzerla P, Russo F, Lupi A, Cortese B, Ausiello A, Ierna S, Esposito G, Presbitero P, Santarelli A, Sardella G, Varbella F, Tresoldi S, de Cesare N, Rigattieri S, Zingarelli A, Tosi P, van Hof A, Bocuzzi G, Omerovic E, Sabate M, Heg D, Juni P, Vranckx P. MATRIX Investigators. Bivalirudin or unfractionated heparin in acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2015;373:997–1009.
198. Kastrati A, Neumann FJ, Schulz S, Massberg S, Byrne RA, Ferenc M, Laugwitz KL, Pache J, Ott I, Hausleiter J, Seyfarth M, Gick M, Antonucci D, Schomig A, Berger PB, Mehili J. ISAR-REACT 4 Trial Investigators. Abciximab and heparin versus bivalirudin for non-ST-elevation myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2011;365:1980–1989.
199. Cohen M, Mahaffey KW, Pieper K, Pollack Jr CV, Antman EM, Hoekstra J, Goodman SG, Langer A, Col JJ, White HD, Califf RM, Ferguson JJ. SYNERGY Trial Investigators. A subgroup analysis of the impact of prerandomization antithrombin therapy on outcomes in the SYNERGY trial: enoxaparin versus unfractionated heparin in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48:1346–1354.
200. Cavender MA, Sabatine MS. Bivalirudin versus heparin in patients planned for percutaneous coronary intervention: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet*. 2014;384:599–606.
201. Cassese S, Byrne RA, Laugwitz KL, Schunkert H, Berger PB, Kastrati A. Bivalirudin versus heparin in patients treated with percutaneous coronary intervention: a meta-analysis of randomised trials. *EuroIntervention*. 2015;11:196–203.
202. Zhang S, Gao W, Li H, Zou M, Sun S, Ba Y, Liu Y, Cheng G. Efficacy and safety of bivalirudin versus heparin in patients undergoing percutaneous coronary intervention: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Cardiol*. 2016;209:87–95.
203. Nuhrenberg TG, Hochholzer W, Mashayekhi K, Ferenc M, Neumann FJ. Efficacy and safety of bivalirudin for percutaneous coronary intervention in acute coronary syndromes: a meta-analysis of randomized-controlled trials. *Clin Res Cardiol*. 2018;107:807–815.
204. Erlinge D, Omerovic E, Frobert O, Linder R, Danielewicz M, Hamid M, Swahn E, Henareh L, Wagner H, Hardhammar P, Sjogren I, Stewart J, Grimfjard P, Jensen J, Aasa M, Robertsson L, Lindroos P, Haupt J, Wikstrom H, Ulvenstam A, Bhiladvala P, Lindvall B, Lundin A, Todd T, Ioanes D, Ramundtal T, Kellerth T, Zagodzoon L, Gotberg M, Andersson J, Angeras O, Ostlund O, Lagerqvist B, Held C, Wallentin L, Schersten F, Eriksson P, Koul S, James S, James S. Bivalirudin versus heparin monotherapy in myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2017;377:1132–1142.
205. Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A, Alfonso F, Banning AP, Benedetto U, Byrne RA, Collet JP, Falk V, Head SJ, Juni P, Kastrati A, Koller A, Kristensen SD, Niebauer J, Richter DJ, Seferovic PM, Sibbing D, Stefanini GG, Windecker S, Yadav R, Zembala MO. ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J*. 2019;40:87–165.
206. Fifth Organization to Assess Strategies in Acute Ischemic Syndromes Investigators. Yusuf S, Mehta SR, Chrolavicius S, Afzal R, Pogue J, Granger CB, Budaj A, Peters RJ, Bassand JP, Wallentin L, Joyner C, Fox KA. Comparison of fondaparinux and enoxaparin in acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2006;354:1464–1476.
207. Boersma E, Harrington RA, Moliterno DJ, White H, Theroux P, Van de Werf F, de Torbal A, Armstrong PW, Wallentin L, Wilcox RG, Simes J, Califf RM, Topol EJ, Simoons ML. Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in acute coronary syndromes: a meta-analysis of all major randomised clinical trials. *Lancet*. 2002;359:189–198.
208. Hahn JY, Song YB, Oh JH, Cho DK, Lee JB, Doh JH, Kim SH, Jeong JO, Bae JH, Kim BO, Cho JH, Suh I, Kim DI, Park HK, Park JS, Choi WG, Lee WS, Kim J, Choi KH, Park TK, Lee JM, Yang JH, Choi JH, Choi SH, Gwon KC. SMARTDATE investigators. 6-month versus 12-month or longer dual antiplatelet therapy after percutaneous coronary intervention in patients with acute coronary syndrome (SMART-DATE): a randomised, open-label, non-inferiority trial. *Lancet*. 2018;391:1274–1284.
209. Hahn JY, Song YB, Oh JH, Chun WJ, Park YH, Jang WJ, Im ES, Jeong JO, Cho BR, Oh SK, Yun KH, Cho DK, Lee JY, Koh YY, Bae JW, Choi JW, Lee WS, Yoon HJ, Lee SU, Cho JH, Choi WG, Rha SW, Lee JM, Park TK, Yang JH, Choi JH, Choi SH, Lee SH, Gwon KC. SMART-CHOICE Investigators. Effect of P2Y12 inhibitor monotherapy vs dual antiplatelet therapy on cardiovascular events in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the SMART-CHOICE randomized clinical trial. *JAMA*. 2019;321:2428–2437.
210. Vranckx P, Valgimigli M, Juni P, Hamm C, Steg PG, Heg D, van Es GA, McFadden EP, Onuma Y, van Meijeren C, Chichareon P, Benit E, Mollmann H, Janssens L, Ferrario M, Moschovitis A, Zurkowski A, Dominici M, Van Geuns RJ, Huber K, Slagboom T, Serruys PW, Windecker S. GLOBAL LEADERS Investigators. Ticagrelor plus aspirin for 1 month, followed by ticagrelor monotherapy for 23 months vs aspirin plus clopidogrel or ticagrelor for 12 months, followed by aspirin monotherapy for 12 months after implantation of a drug-eluting stent: a multicentre, open-label, randomised superiority trial. *Lancet*. 2018;392:940–949.
211. Mehran R, Baber U, Sharma SK, Cohen DJ, Angiolillo DJ, Briguori C, Cha JY, Collier T, Dangas G, Dudek D, Dzavik V, Escaned J, Gil R, Gurbel P, Hamm CW, Henry T, Huber K, Kastrati A, Kaul U, Kornowski R, Krucoff M, Kunadian V, Marx SO, Mehta SR, Moliterno D, Ohman EM, Oldroyd K, Sardella G, Sartori S, Shlofmitz R, Steg PG, Weisz G, Witzenbichler B, Han YL, Pocock S, Gibson CM. Ticagrelor with or without aspirin in high-risk patients after PCI. *N Engl J Med*. 2019;381:2032–2042.
212. Mauri L, Kereiakes DJ, Yeh RW, Driscoll-Shempp P, Cutlip DE, Steg PG, Normand SL, Braunwald E, Wiviott SD, Cohen DJ, Holmes Jr DR, Krucoff MW, Hermiller J, Dauterman HL, Simon DI, Kandzari DE, Garraffo KN, Lee DP, Pow TK, Ver Lee P, Rinaldi MJ, Massaro JM. DAPT Study Investigators. Twelve or 30 months of dual antiplatelet therapy after drug-eluting stents. *N Engl J Med*. 2014;371:2155–2166.
213. Bonaca MP, Bhatt DL, Steg PG, Storey RF, Cohen M, Im K, Oude Ophuis T, Budaj A, Goto S, Lopez-Sendon J, Diaz R, Dalby A, Van de Werf F, Ardissino D, Montalescot G, Aylward P, Magnani G, Jensen EC, Held P, Braunwald E, Sabatine MS. Ischaemic

- risk and efficacy of ticagrelor in relation to time from P2Y12 inhibitor withdrawal in patients with prior myocardial infarction: insights from PEGASUS-TIMI 54. *Eur Heart J*. 2016;37:1133–1142.
214. Bonaca MP, Bhatt DL, Cohen M, Steg PG, Storey RF, Jensen EC, Magnani G, Bansilal S, Fish MP, Im K, Bengtsson O, Oude Ophuis T, Budaj A, Theroux P, Ruda M, Hamm C, Goto S, Spinler J, Nicolau JC, Kiss RG, Murphy SA, Wiviott SD, Held P, Braunwald E, Sabatine MS. PEGASUS-TIMI 54 Steering Committee and Investigators. Long-term use of ticagrelor in patients with prior myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2015;372:1791–1800.
 215. Steg PG, Bhatt DL, Simon T, Fox K, Mehta SR, Harrington RA, Held C, Andersson M, Himmelmann A, Ridderstrale W, Leonsson-Zachrisson M, Liu Y, Opolski G, Zateyshchikov D, Ge J, Nicolau JC, Corbalan R, Cornel JH, Widimsky P, Leiter LA. THEMIS Steering Committee and Investigators. Ticagrelor in patients with stable coronary disease and diabetes. *N Engl J Med*. 2019;381:1309–1320.
 216. Zettler ME, Peterson ED, McCoy LA, Effron MB, Anstrom KJ, Henry TD, Baker BA, Messenger JC, Cohen DJ, Wang TY. TRANSLATE-ACS Investigators. Switching of adenosine diphosphate receptor inhibitor after hospital discharge among myocardial infarction patients: insights from the Treatment with Adenosine Diphosphate Receptor Inhibitors: Longitudinal Assessment of Treatment Patterns and Events after Acute Coronary Syndrome (TRANSLATE-ACS) observational study. *Am Heart J*. 2017;183:62–68.
 217. Angiolillo DJ, Rollini F, Storey RF, Bhatt DL, James S, Schneider DJ, Sibbing D, So DYF, Trenk D, Alexopoulos D, Gurbel PA, Hochholzer W, De Luca L, Bonello L, Aradi D, Cuisset T, Tantry US, Wang TY, Valgimigli M, Waksman R, Mehran R, Montalescot G, Franchi F, Price MJ. International expert consensus on switching platelet P2Y12 receptor-inhibiting therapies. *Circulation*. 2017;136:1955–1975.
 218. Cuisset T, Deharo P, Quilici J, Johnson TW, Deffarges S, Bassez C, Bonnet G, Fourcade L, Mouret JP, Lambert M, Verdier V, Morange PE, Alessi MC, Bonnet JL. Benefit of switching dual antiplatelet therapy after acute coronary syndrome: the TOPIC (timing of platelet inhibition after acute coronary syndrome) randomized study. *Eur Heart J*. 2017;38:3070–3078.
 219. De Luca L, D'Ascenzo F, Musumeci G, Saia F, Parodi G, Varbella F, Marchese A, De Servi S, Berti S, Bolognese L. Incidence and outcome of switching of oral platelet P2Y12 receptor inhibitors in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention: the SCOPE registry. *EuroIntervention*. 2017;13:459–466.
 220. Sibbing D, Aradi D, Jacobshagen C, Gross L, Trenk D, Geisler T, Orban M, Hadamitzky M, Merkely B, Kiss RG, Komocsi A, Deszi CA, Holdt L, Felix SB, Parma R, Klopotoski M, Schwinger RHG, Rieber J, Huber K, Neumann FJ, Koltowski L, Mehili J, Huczek Z, Massberg S. TROPICAL-ACS Investigators. Guided de-escalation of antiplatelet treatment in patients with acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention (TROPICAL-ACS): a randomised, open-label, multicentre trial. *Lancet*. 2017;390:1747–1757.
 221. Claassens DMF, Vos GJA, Bergmeijer TO, Hermanides RS, van 't Hof AWJ, van der Harst P, Barbato E, Morisco C, Tjon Joe Gin RM, Asselbergs FW, Mosterd A, Herrman JR, Dewilde WJM, Janssen PWA, Kelder JC, Postma MJ, de Boer A, Boersma C, Deneer VHM, Ten Berg JM. A genotype-guided strategy for oral P2Y12 inhibitors in primary PCI. *N Engl J Med*. 2019;381:1621–1631.
 222. Sibbing D, Aradi D, Alexopoulos D, Ten Berg J, Bhatt DL, Bonello L, Collet JP, Cuisset T, Franchi F, Gross L, Gurbel P, Jeong YH, Mehran R, Moliterno DJ, Neumann FJ, Pereira NL, Price MJ, Sabatine MS, So DYF, Stone GW, Storey RF, Tantry U, Trenk D, Valgimigli M, Waksman R, Angiolillo DJ. Updated expert consensus statement on platelet function and genetic testing for guiding P2Y12 receptor inhibitor treatment in percutaneous coronary intervention. *JACC Cardiovasc Interv*. 2019;12:1521–1537.
 223. Connolly SJ, Eikelboom JW, Bosch J, Dagenais G, Dyal L, Lanais F, Metsarinne K, O'Donnell M, Dans AL, Ha JW, Parkhomenko AN, Avezum AA, Lonn E, Lisheng L, Torp-Pedersen C, Widimsky P, Maggioni AP, Felix C, Keltai K, Hori M, Yusuf K, Guzik TJ, Bhatt DL, Branch KRH, Cook BRNS N, Berkowitz SD, Anand SS, Varigos JD, Fox KAA, Yusuf S. COMPASS investigators. Rivaroxaban with or without aspirin in patients with stable coronary artery disease: an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2018;391:205–218.
 224. Mega JL, Braunwald E, Wiviott SD, Bassand JP, Bhatt DL, Bode C, Burton P, Cohen M, Cook-Bruns N, Fox KA, Goto S, Murphy SA, Plotnikov AN, Schneider D, Sun X, Verheugt FW, Gibson CM. ATLAS ACS 2/TIMI 51 Investigators. Rivaroxaban in patients with a recent acute coronary syndrome. *N Engl J Med*. 2012;366:9–19.
 225. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, Chrolavicius S, Tognoni G, Fox KK. Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events Trial Investigators. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med*. 2001;345:494–502.
 226. Palmerini T, Della Riva D, Benedetto U, Bacchi Reggiani L, Feres F, Abizaid A, Gilard M, Morice MC, Valgimigli M, Hong MK, Kim BK, Jang Y, Kim HS, Park KW, Colombo A, Chieffo A, Sangiorgi D, Biondi-Zoccai G, Genereux P, Angelini GD, Pufulete M, White J, Bhatt DL, Stone GW. Three, six, or twelve months of dual antiplatelet therapy after DES implantation in patients with or without acute coronary syndromes: an individual patient data pairwise and network meta-analysis of six randomized trials and 11 473 patients. *Eur Heart J*. 2017;38:1034–1043.
 227. Mehran R, Baber U, Sharma SK, Cohen DJ, Angiolillo DJ, Briguori C, Cha JY, Collier T, D'Angelo G, Dudek D, Dzavik V, Escaned J, Gil R, Gurbel P, Hamm CW, Henry T, Huber K, Kastrati A, Kaul U, Kornowski R, Krucoff M, Kunadian V, Marx SO, Mehta SR, Moliterno D, Ohman EM, Oldroyd K, Sardella G, Sartori S, Shlofmitz R, Steg PG, Weisz G, Witzensbichler B, Han YL, Pocock S, Gibson CM. Ticagrelor with or without aspirin in high-risk patients after PCI. *N Engl J Med*. 2019;381:2032–2042.
 228. Bhatt DL, Eagle KA, Ohman EM, Hirsch AT, Goto S, Mahoney EM, Wilson PW, Alberts MJ, D'Agostino R, Liao CS, Mas JL, Rother J, Smith Jr SC, Saffle G, Contant CF, Massaro JM, Steg PG. REACH Registry Investigators. Comparative determinants of 4-year cardiovascular event rates in stable outpatients at risk of or with atherothrombosis. *JAMA*. 2010;304:1350–1357.
 229. Collet JP, Zeitouni M, Procopi N, Hulot JS, Silvain J, Kerneis M, Thomas D, Lattuca B, Barthelemy O, Lavie-Badie Y, Esteve JB, Payot L, Brugier D, Lopes I, Diallo A, Vicaut E, Montalescot G. ACTION Study Group. Long-term evolution of premature coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*. 2019;74:1868–1878.
 230. Darmon A, Sorbets E, Ducrocq G, Elbez Y, Abtan J, Popovic B, Ohman EM, Rother J, Wilson PF, Montalescot G, Zeymer U, Bhatt DL, Steg PG. REACH Registry Investigators. Association of multiple enrichment criteria with ischemic and bleeding risks among COMPASS-eligible patients. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73:3281–3291.
 231. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, Capodanno D, Barbato E, Funck-Brentano C, Prescott E, Storey RF, Deaton C, Cuisset T, Agewall S, Dickstein K, Edwardsen T, Escaned J, Gersh BJ, Svtil P, Gilard M, Hasdai D, Hatala R, Mahfoud F, Masip J, Muneretto C, Valgimigli M, Achenbach S, Bax JJ. ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2020;41:407–477.
 232. Gilard M, Blanchard D, Helft G, Carrier D, Eltchaninoff H, Belle L, Finet G, Le Breton H, Bosch J. STENTICO Investigators. Antiplatelet therapy in patients with anticoagulants undergoing percutaneous coronary stenting (from STENTing and oral antiCoagulants [STENTICO]). *Am J Cardiol*. 2009;104:338–342.
 233. Lip GY, Windecker S, Huber K, Kirchhof P, Marin F, Ten Berg JM, Haeusler KG, Boriani G, Capodanno D, Gilard M, Zeymer U, Lane D. 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;35:3155–3179.
 234. Ruiz-Nodar JM, Marin F, Hurtado JA, Valencia J, Pinar E, Pineda J, Gimeno JR, Sogorb F, Valdes M, Lip GY. Anticoagulant and antiplatelet therapy use in 426 patients with atrial fibrillation undergoing percutaneous coronary intervention and stent implantation implications for bleeding risk and prognosis. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51:818–825.
 235. Beyer-Westendorf J, Gelbricht V, Forster K, Ebertz F, Kohler C, Werth S, Kuhlisch E, Stange T, Thieme C, Daschkow K, Weiss N. Peri-interventional management of novel oral anticoagulants in daily care: results from the prospective Dresden NOAC registry. *Eur Heart J*. 2014;35:1888–1896.
 236. Dewilde WJ, Janssen PW, Kelder JC, Verheugt FW, De Smet BJ, Adriaenssens T, Vrolix M, Brueren GB, Van Mieghem C, Cornelis K, Vos J, Breet NJ, ten Berg JM. Uninterrupted oral anticoagulation versus bridging in patients with long-term oral anticoagulation during percutaneous coronary intervention: subgroup analysis from the WOEST trial. *EuroIntervention*. 2015;11:381–390.
 237. Kiviniemi T, Karjalainen P, Pietila M, Ylitalo A, Niemela M, Vikman S, Puurunen M, Biancarfi F, Airaksinen KE. Comparison of additional versus no additional heparin during therapeutic oral anticoagulation in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol*. 2012;110:30–35.
 238. Cannon CP, Bhatt DL, Oldgren J, Lip GYH, Ellis SG, Kimura T, Maeng M, Merkely B, Zeymer U, Gropper S, Nordaby M, Kleine E, Harper R, Manassie J, Januzzi JL, Ten Berg JM, Steg PG, Hohnloser SH. RE-DUAL PCI Steering Committee and Investigators. Dual antithrombotic therapy with dabigatran after PCI in atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2017;377:1513–1524.
 239. Dewilde WJ, Oirbans T, Verheugt FW, Kelder JC, De Smet BJ, Herrman JP, Adriaenssens T, Vrolix M, Heestersmans AA, Vis MM, Tjssen JG, van 't Hof AW, ten Berg JM. WOEST study investigators. Use of clopidogrel with or without aspirin in patients taking oral anticoagulant therapy and undergoing percutaneous coronary intervention: an open-label, randomised, controlled trial. *Lancet*. 2013;381:1107–1115.
 240. Gibson CM, Mehran R, Bode C, Halperin J, Verheugt FW, Wildgoose P, Birmingham M, Janus J, Burton P, van Eickels M, Korjian S, Daaboul Y, Lip GY, Cohen M, Husted S, Peterson ED, Fox KA. Prevention of bleeding in patients with atrial fibrillation undergoing PCI. *N Engl J Med*. 2016;375:2423–2434.
 241. Lopes RD, Heizer G, Aronson R, Vora AN, Massaro T, Mehran R, Goodman SG, Windecker S, Darius H, Li J, Averkov O, Bahit MC, Berwanger O, Budaj A, Hijazi Z, Parkhomenko A, Sinnaeve P, Storey RF, Thiele H, Vinereanu D, Granger CB, Alexander JH. AUGUSTUS Investigators. Antithrombotic therapy after acute coronary syndrome or PCI in atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2019;380:1509–1524.
 242. Vranckx P, Valgimigli M, Eckardt L, Tjssen J, Lewalter T, Gargiulo G, Batushkin V, Campo G, Lysak Z, Vakaliuk I, Milewski K, Laeis P, Reimtz PE, Smolnik R, Zierhut W, Goette A. Edoxaban-based versus vitamin K antagonist-based antithrombotic regimen after successful coronary stenting in patients with atrial fibrillation (ENTRUST-AF PCI): a randomised, open-label, phase 3b trial. *Lancet*. 2019;394:1335–1343.
 243. Lopes RD, Hong H, Harskamp RE, Bhatt DL, Mehran R, Cannon CP, Granger CB, Verheugt FWA, Li J, Ten Berg JM, Saraffo N, Gibson CM, Alexander JH. Safety and efficacy of antithrombotic strategies in patients with atrial fibrillation undergoing percutaneous coronary intervention: a network meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA Cardiol*. 2019;4:747–755.
 244. Gargiulo G, Goette A, Tjssen J, Eckardt L, Lewalter T, Vranckx P, Valgimigli M. Safety and efficacy outcomes of double vs. triple antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation following percutaneous coronary intervention: a systematic review and meta-analysis of non-vitamin K antagonist oral anticoagulant-based randomized clinical trials. *Eur Heart J*. 2019;40:3757–3767.
 245. Lip GYH, Collet JP, Haude M, Byrne R, Chung EH, Fauchier L, Halvorsen S, Lau D, Lopez-Cabanillas N, Lettino M, Marin F, Obel I, Rubboli A, Storey RF, Valgimigli M, Huber K. ESC Scientific Document Group. 2018 Joint European consensus docu-

- ment on the management of antithrombotic therapy in atrial fibrillation patients presenting with acute coronary syndrome and/or undergoing percutaneous cardiovascular interventions: a joint consensus document of the European Heart Rhythm Association (EHRA), European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis, European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI), and European Association of Acute Cardiac Care (ACCA) endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS). *Asia-Pacific Heart Rhythm Society (APHRS) Latin America Heart Rhythm Society (LAHRS) and Cardiac Arrhythmia Society of Southern Africa (CASSA) Europace*. 2019;21:192–193.
246. Yasuda S, Kaikita K, Akao M, Ako J, Matoba T, Nakamura M, Miyauchi K, Hagiwara N, Kimura K, Hirayama A, Matsui K, Ogawa H. Investigators AFIRE. Antithrombotic therapy for atrial fibrillation with stable coronary disease. *N Engl J Med*. 2019;381:1103–1113.
 247. Windecker S, Lopes RD, Massaro T, Jones-Burton C, Granger CB, Aronson R, Heizer G, Goodman SG, Darius H, Jones WS, Aschermann M, Brieger D, Cura F, Engstrom T, Fridrich V, Halvorsen S, Huber K, Kang HJ, Leiva-Pons JL, Lewis BS, Malaga G, Meneveau N, Merkely B, Milicic D, Morais J, Potpara TS, Raev D, Sabate M, de Waha-Thiele S, Welsh RC, Xavier D, Mehran R, Alexander JH. AUGUSTUS Investigators. Antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation and acute coronary syndrome treated medically or with percutaneous coronary intervention or undergoing elective percutaneous coronary intervention: insights from the AUGUSTUS trial. *Circulation*. 2019;140:1921–1932.
 248. Lamberts M, Olesen JB, Ruwald MH, Hansen CM, Karasoy D, Kristensen SL, Kober L, Torp-Pedersen C, Gislason GH, Hansen ML. Bleeding after initiation of multiple antithrombotic drugs, including triple therapy, in atrial fibrillation patients following myocardial infarction and coronary intervention: a nationwide cohort study. *Circulation*. 2012;126:1185–1193.
 249. Lamberts M, Gislason GH, Olesen JB, Kristensen SL, Schjerning Olsen AM, Mikelsen A, Christensen CB, Lip GY, Kober L, Torp-Pedersen C, Hansen ML. Oral anticoagulation and antiplatelets in atrial fibrillation patients after myocardial infarction and coronary intervention. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62:981–989.
 250. Fiedler KA, Maeng M, Mehili J, Schulz-Schupke S, Byrne RA, Sibbing D, Hoppmann P, Schneider S, Fusaro M, Ott I, Kristensen SD, Ibrahim T, Massberg S, Schunkert H, Laugwitz KL, Kastrati A, Saraffoff N. Duration of triple therapy in patients requiring oral anticoagulation after drug-eluting stent implantation: the ISAR-TRIPLE trial. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65:1619–1629.
 251. Vranckx P, Lewalter T, Valgimigli M, Tijssen JG, Reimtz PE, Eckardt L, Lanz HJ, Zierhut W, Smolnik R, Goette A. Evaluation of the safety and efficacy of an edoxaban-based antithrombotic regimen in patients with atrial fibrillation following successful percutaneous coronary intervention (PCI) with stent placement: rationale and design of the ENTRUST-AF PCI trial. *Am Heart J*. 2018;196:105–112.
 252. Dunning J, Versteegh M, Fabbri A, Pavie A, Kolh P, Lockowandt U, Nashef SA. EACTS Audit and Guidelines Committee Guideline on antiplatelet and anticoagulation management in cardiac surgery. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2008;34:73–92.
 253. Sie P, Samama CM, Godier A, Rosencher N, Steib A, Llaui JV, Van der Linden P, Pernod G, Lecompte T, Gouin-Thibault I, Albaladejo P. Working Group on Perioperative Haemostasis French Study Group on Thrombosis and Haemostasis. Surgery and invasive procedures in patients on long-term treatment with direct oral anticoagulants: thrombin or factor-Xa inhibitors. Recommendations of the Working Group on Perioperative Haemostasis and the French Study Group on Thrombosis and Haemostasis. *Arch Cardiovasc Dis*. 2011;104:669–676.
 254. Niessner A, Tamargo J, Morais J, Koller L, Wassmann S, Husted SE, Torp-Pedersen C, Kjeldsen K, Lewis BS, Drexler H, Kaski JC, Atar D, Storey RF, Lip GYH, Verheugt FWA, Agewall S. Reversal strategies for non-vitamin K antagonist oral anticoagulants: a critical appraisal of available evidence and recommendations for clinical management—a joint position paper of the European Society of Cardiology Working Group on Cardiovascular Pharmacotherapy and European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis. *Eur Heart J*. 2017;38:1710–1716.
 255. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, Pogue J, Reilly PA, Themeles E, Varrone J, Wang S, Alings M, Xavier D, Zhu J, Diaz R, Lewis BS, Darius H, Diener HC, Joyner CD, Wallentin L. RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009;361:1139–1151.
 256. Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C, Diener HC, Hart R, Golitsyn S, Flaker G, Avezum A, Hohnloser SH, Diaz R, Talajic M, Zhu J, Pais P, Budaj A, Parkhomenko A, Jansky P, Commerford P, Tan RS, Sim KH, Lewis BS, Van Mieghem W, Lip GY, Kim JH, Lanaz-Zanetti F, Gonzalez-Hermosillo A, Dans AL, Munawar M, O'Donnell M, Lawrence J, Lewis G, Afzal R, Yusuf S. AVERROES Steering Committee and Investigators. Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;364:806–817.
 257. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, Alkhalidi HR, Ansell J, Atar D, Avezum A, Bahit MC, Diaz R, Easton JD, Ezekowitz JA, Flaker G, Garcia D, Gerasides M, Gersh BJ, Golitsyn S, Goto S, Hermosillo AG, Hohnloser SH, Horowitz J, Mohan P, Jansky P, Lewis BS, Lopez-Sendon JL, Pais P, Parkhomenko A, Verheugt FW, Zhu J, Wallentin L. ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365:981–992.
 258. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, Breithardt G, Halperin JL, Hankey GJ, Piccini JP, Becker RC, Nessel CC, Paolini JF, Berkowitz SD, Fox KA, Califf RM. ROCKET AF Investigators. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365:883–891.
 259. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, Murphy SA, Wiviott SD, Halperin JL, Waldo AL, Ezekowitz MD, Weitz JI, Spinaz J, Ruzyllo W, Ruda M, Koretsune Y, Betcher J, Shi M, Grip LT, Patel SP, Patel I, Hanyok JJ, Mercuri M, Antman EM. ENGAGE AF-TIMI 48 Investigators. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2013;369:2093–2104.
 260. Olesen JB, Lip GY, Hansen ML, Hansen PR, Tolstrup JS, Lindhardsen J, Selmer C, Ahlehoff O, Olsen AM, Gislason GH, Torp-Pedersen C. Validation of risk stratification schemes for predicting stroke and thromboembolism in patients with atrial fibrillation: nationwide cohort study. *BMJ*. 2011;342:d124.
 261. Friberg L, Skeppholm M, Terent A. Benefit of anticoagulation unlikely in patients with atrial fibrillation and a CHA2DS2-VASc score of 1. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65:225–232.
 262. Lip GY, Skjoth F, Nielsen PB, Larsen TB. Non-valvular atrial fibrillation patients with none or one additional risk factor of the CHA2DS2-VASc score. A comprehensive net clinical benefit analysis for warfarin, aspirin, or no therapy. *Thromb Haemost*. 2015;114:826–834.
 263. Joundi RA, Cipriano LE, Sposato LA, Saposnik G. Stroke Outcomes Research Working Group. Ischemic stroke risk in patients with atrial fibrillation and CHA2DS2-VASc score of 1: systematic review and meta-analysis. *Stroke*. 2016;47:1364–1367.
 264. Pollack Jr CV, Reilly PA, van Ryn J, Eikelboom JW, Glund S, Bernstein RA, Dubiel R, Huisman MV, Hylek EM, Kam CW, Kamphuisen PW, Kreuzer J, Levy JH, Royle G, Sellke FW, Stangier J, Steiner T, Verhamme P, Wang B, Young L, Weitz JI. Idarucizumab for dabigatran reversal – full cohort analysis. *N Engl J Med*. 2017;377:431–441.
 265. Connolly SJ, Crowther M, Eikelboom JW, Gibson CM, Curnutte JT, Lawrence JH, Yue P, Bronson MD, Lu G, Conley PB, Verhamme P, Schmidt J, Middeldorp S, Cohen AT, Beyer-Westendorf J, Albaladejo P, Lopez-Sendon J, Demchuk AM, Pallin DJ, Concha M, Goodman S, Leeds J, Souza S, Siegal DM, Zotova E, Meeks B, Ahmad S, Nakamya J, Milling TJ, Jr., ANNEXA-4 Investigators. Full study report of andexanet alfa for bleeding associated with factor Xa inhibitors. *N Engl J Med*. 2019;380:1326–1335.
 266. O'Donoghue M, Boden WE, Braunwald E, Cannon CP, Clayton TC, de Winter RJ, Fox KA, Lagerqvist B, McCullough PA, Murphy SA, Spacek R, Swahn E, Wallentin L, Windhausen F, Sabatine MS. Early invasive vs conservative treatment strategies in women and men with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction: a meta-analysis. *JAMA*. 2008;300:71–80.
 267. Mehta SR, Cannon CP, Fox KA, Wallentin L, Boden WE, Spacek R, Widimsky P, McCullough PA, Hunt D, Braunwald E, Yusuf S. Routine vs selective invasive strategies in patients with acute coronary syndromes: a collaborative metaanalysis of randomized trials. *JAMA*. 2005;293:2908–2917.
 268. Fox KA, Clayton TC, Damman P, Pocock SJ, de Winter RJ, Tijssen JG, Lagerqvist B, Wallentin L. Collaboration FIR Long-term outcome of a routine versus selective invasive strategy in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome: a meta-analysis of individual patient data. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55:2435–2445.
 269. Fanning JP, Nyong J, Scott IA, Aroney CN, Walters DL. Routine invasive strategies versus selective invasive strategies for unstable angina and non-ST elevation myocardial infarction in the stent era. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016. CD004815.
 270. Elgendy IY, Mahmoud AN, Wen X, Bavry AA. Meta-analysis of randomized trials of long-term all-cause mortality in patients with non-ST-elevation acute coronary syndrome managed with routine invasive versus selective invasive strategies. *Am J Cardiol*. 2017;119:560–564.
 271. Mehta SR, Granger CB, Boden WE, Steg PG, Bassand JP, Faxon DP, Afzal R, Chrolavicius S, Jolly SS, Widimsky P, Avezum A, Rupprecht HJ, Zhu J, Col J, Natarajan MK, Horsman C, Fox KA, Yusuf S. Investigators TIMACS. Early versus delayed invasive intervention in acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2009;360:2165–2175.
 272. Kofoed KF, Kelbaek H, Hansen PR, Torp-Pedersen C, Hofsten D, Klovgaard L, Holmvang L, Helqvist S, Jorgensen E, Galatius S, Pedersen F, Bang L, Saunamaki K, Clemmensen P, Linde JJ, Heitmann M, Wendelboe Nielsen O, Raymond IE, Kristiansen OP, Svendsen IH, Bech J, Dominguez Vall-Lamora MH, Kragelund C, Hansen TF, Dahlggaard Hove J, Jorgensen T, Fornitz GG, Steffensen R, Jurlander B, Abdulla J, Lyngbaek S, Elmig H, Therkelsen SK, Abildgaard U, Jensen JS, Gislason G, Kober LV, Engstrom T. Early versus standard care invasive examination and treatment of patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome. *Circulation*. 2018;138:2741–2750.
 273. Lemkes JS, Janssens GN, van der Hoeven NW, van de Ven PM, Marques KMJ, Nap A, van Leeuwen MAH, Appelman YEA, Knaapen P, Verouden NJW, Allaart CP, Brinckman SL, Saraber CE, Plomp KJ, Timmer JR, Kedhi E, Hermanides RS, Meuwissen M, Schaap J, van der Weert AP, van Rossum AC, Nijveldt R, van Royen N. Timing of revascularization in patients with transient ST-segment elevation myocardial infarction: a randomized clinical trial. *Eur Heart J*. 2019;40:283–291.
 274. Navarese EP, Gurbel PA, Andreotti F, Tantry U, Jeong YH, Kozinski M, Engstrom T, Di Pasquale G, Kochman W, Ardisino D, Kedhi E, Stone GW, Kubica J. Optimal timing of coronary invasive strategy in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2013;158:261–270.
 275. Milasinovic D, Milosevic A, Marinkovic J, Vukcevic V, Ristic A, Asanin M, Stankovic G. Timing of invasive strategy in NSTEMI-ACS patients and effect on clinical outcomes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Atherosclerosis*. 2015;241:48–54.
 276. Katritsis DG, Siontis GC, Kastrati A, van't Hof AW, Neumann FJ, Siontis KC, Ioannidis JP. Optimal timing of coronary angiography and potential intervention in non-ST-elevation acute coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2011;32:32–40.
 277. Jobs A, Mehta SR, Montalescot G, Vicaute E, Van't Hof AWJ, Badings EA, Neumann FJ, Kastrati A, Sciahbasi A, Reuter PG, Lapostolle F, Milosevic A, Stankovic G, Milasinovic D, Vonthein R, Desch S, Thiele H. Optimal timing of an invasive

- strategy in patients with non-ST-elevation acute coronary syndrome: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet*. 2017;390:737–746.
278. Bonello L, Laine M, Puymirat E, Lemesle G, Thuny F, Paganelli F, Michelet P, Roch A, Kerbaul F, Boyer L. Timing of coronary invasive strategy in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes and clinical outcomes: an updated meta-analysis. *JACC Cardiovasc Interv*. 2016;9:2267–2276.
 279. Reuter PG, Rouchy C, Cattani S, Benamer H, Jullien T, Beruben A, Montely JM, Assez N, Raphael V, Hennequin B, Boccara A, Javaud N, Soulat L, Adnet F, Lapostolle F. Early invasive strategy in high-risk acute coronary syndrome without ST-segment elevation. *The Sica randomized trial Int J Cardiol*. 2015;182:414–418.
 280. Sciahbasi A, Madonna M, De Vita M, Agati L, Scioli R, Summaria F, Romagnoli E, Patrizi R, Lanzillo C, Pendenza G, Canali E, Penco M, Lioy E. Comparison of immediate vs early invasive strategy in patients with first acute non-ST-elevation myocardial infarction. *Clin Cardiol*. 2010;33:650–655.
 281. Milosevic A, Vasiljevic-Pokrajic Z, Milasinovic D, Marinkovic J, Vukcevic V, Stefanovic B, Asanin M, Dikic M, Stankovic S, Stankovic G. Immediate versus delayed invasive intervention for Non-STEMI patients: the RIDDLE-NSTEMI study. *JACC Cardiovasc Interv*. 2016;9:541–549.
 282. Thiele H, Rach J, Klein N, Pfeiffer D, Hartmann A, Hambrecht R, Sick P, Eitel I, Desch S, Schuler G. LIPSIA-NSTEMI Trial Group. Optimal timing of invasive angiography in stable non-ST-elevation myocardial infarction: the Leipzig Immediate versus early and late Percutaneous coronary Intervention trial in NSTEMI (LIPSIA-NSTEMI trial). *Eur Heart J*. 2012;33:2035–2043.
 283. Neumann FJ, Kastrati A, Pogatsa-Murray G, Mehili J, Bollwein H, Bestehorn HP, Schmitt C, Seyfarth M, Dirschinger J, Schomig A. Evaluation of prolonged antithrombotic pretreatment (“cooling-off” strategy) before intervention in patients with unstable coronary syndromes: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2003;290:1593–1599.
 284. Badings EA, The SH, Dambrink JH, van Wijngaarden J, Tjeerdsma G, Rasoul S, Timmer JR, van der Wielen ML, Lok DJ, van 't Hof AW. Early or late intervention in high-risk non-ST-elevation acute coronary syndromes: results of the ELISA-3 trial. *EuroIntervention*. 2013;9:54–61.
 285. Van 't Hof AW, de Vries ST, Dambrink JH, Miedema K, Suryapranata H, Hoorntje JC, Gosselink AT, Zijlstra F, de Boer MJ. A comparison of two invasive strategies in patients with non-ST elevation acute coronary syndromes: results of the Early or Late Intervention in Unstable Angina (ELISA) pilot study 2b/3a upstream therapy and acute coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2003;24:1401–1405.
 286. Lemesle G, Laine M, Pankert M, Boueri Z, Motreff P, Paganelli F, Baumstarck K, Roch A, Kerbaul F, Puymirat E, Bonello L. Optimal timing of intervention in NSTEMI without pre-treatment: the EARLY randomized trial. *JACC Cardiovasc Interv*. 2020;13:907–917.
 287. Montalescot G, Cayla G, Collet JP, Elhadad S, Beygui F, Le Breton H, Choussat R, Leclercq F, Silvain J, Duclos F, Aout M, Dubois-Rande JL, Barthelemy O, Ducrocq G, Bellemain-Apapa A, Payot L, Steg PG, Henry P, Spaulding C, Vicaire E. ABOARD Investigators. Immediate vs delayed intervention for acute coronary syndromes: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2009;302:947–954.
 288. Saw J, Mancini GBJ, Humphries KH. Contemporary review on spontaneous coronary artery dissection. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68:297–312.
 289. Vrints CJ. Spontaneous coronary artery dissection. *Heart*. 2010;96:801–808.
 290. Mortensen KH, Thuesen L, Kristensen IB, Christiansen EH. Spontaneous coronary artery dissection: a Western Denmark Heart Registry study. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2009;74:710–717.
 291. Nishiguchi T, Tanaka A, Ozaki Y, Taruya A, Fukuda S, Taguchi H, Iwaguro T, Ueno S, Okumoto Y, Akasaka T. Prevalence of spontaneous coronary artery dissection in patients with acute coronary syndrome. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2016;5:263–270.
 292. Adlam D, Alfonso F, Maas A, Vrints C. European Society of Cardiology, acute cardiovascular care association, SCAD study group: a position paper on spontaneous coronary artery dissection. *Eur Heart J*. 2018;39:3353–3368.
 293. Eleid MF, Tweet MS, Young PM, Williamson E, Hayes SN, Gulati R. Spontaneous coronary artery dissection: challenges of coronary computed tomography angiography. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2018;7:609–613.
 294. Alfonso F, Paulo M, Gonzalo N, Dutary J, Jimenez-Quevedo P, Lennie V, Escaned J, Banuelos C, Hernandez R, Macaya C. Diagnosis of spontaneous coronary artery dissection by optical coherence tomography. *J Am Coll Cardiol*. 2012;59:1073–1079.
 295. Mahmoud AN, Taduru SS, Mentias A, Mahtha D, Barakat AF, Saad M, Elgendy AY, Mojaddidi MK, Omer M, Abuzaid A, Agarwal N, Elgendy IY, Anderson RD, Saw J. Trends of incidence, clinical presentation, and in-hospital mortality among women with acute myocardial infarction with or without spontaneous coronary artery dissection: a population-based analysis. *JACC Cardiovasc Interv*. 2018;11:80–90.
 296. Martins JL, Afreixo V, Santos L, Costa M, Santos J, Goncalves L. Medical treatment or revascularisation as the best approach for spontaneous coronary artery dissection: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2018;7:614–623.
 297. Hassan S, Prakash R, Starovoytov A, Saw J. Natural history of spontaneous coronary artery dissection with spontaneous angiographic healing. *JACC Cardiovasc Interv*. 2019;12:518–527.
 298. Saw J, Humphries K, Aymong E, Sedlak T, Prakash R, Starovoytov A, Mancini GBJ. Spontaneous coronary artery dissection: clinical outcomes and risk of recurrence. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70:1148–1158.
 299. Cuculi F, De Maria GL, Meier P, Dall'Armellina E, de Caterina AR, Channon KM, Prendergast BD, Choudhury RP, Forfar JC, Kharbanda RK, Banning AP. Impact of microvascular obstruction on the assessment of coronary flow reserve, index of microcirculatory resistance, and fractional flow reserve after ST-segment elevation myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64:1894–1904.
 300. Pijls NH, Tanaka N, Fearon WF. Functional assessment of coronary stenoses: can we live without it? *Eur Heart J*. 2013;34:1335–1344.
 301. Layland J, Rauhalaammi S, Watkins S, Ahmed N, McClure J, Lee MM, Carrick D, O'Donnell A, Sood A, Petrie MC, May VT, Eteiba H, Lindsay M, McEntegart M, Oldroyd KG, Radjenovic A, Berry C. Assessment of Fractional Flow Reserve in Patients With Recent Non-ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction: Comparative Study With 3-T Stress Perfusion Cardiac Magnetic Resonance Imaging. *Circ Cardiovasc Interv*. 2015;8:e002207.
 302. Ntalianis A, Sels JW, Davidavicius G, Tanaka N, Muller O, Trana C, Barbato E, Hamilos M, Mangiacapra F, Heyndrickx GR, Wijns W, Pijls NH, De Bruyne B. Fractional flow reserve for the assessment of nonculprit coronary artery stenoses in patients with acute myocardial infarction. *JACC Cardiovasc Interv*. 2010;3:1274–1281.
 303. Samady H, Lepper W, Powers ER, Wei K, Ragosta M, Bishop GG, Sarembock IJ, Gimple L, Watson DD, Beller GA, Barringhaus KG. Fractional flow reserve of infarct-related arteries identifies reversible defects on noninvasive myocardial perfusion imaging early after myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47:2187–2193.
 304. Sels JW, Tonino PA, Siebert U, Fearon WF, Van't Veer M, De Bruyne B, Pijls NH. Fractional flow reserve in unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction experience from the FAME (Fractional flow reserve versus Angiography for Multivessel Evaluation) study. *JACC Cardiovasc Interv*. 2011;4:1183–1189.
 305. Escaned J, Ryan N, Mejia-Renteria H, Cook CM, Dehbi HM, Alegria-Barrero E, Alghamdi A, Al-Lamee R, Altman J, Ambrosia A, Baptista SB, Bertilsson M, Bhindi R, Birgander M, Bojara W, Brugaletta S, Buller C, Calais F, Silva PC, Carlsson J, Christiansen EH, Danielewicz M, Di Mario C, Doh JH, Erglis A, Erlinge D, Gerber RT, Going O, Gudmundsdottir I, Harle T, Hauer D, Hellig F, Indolfi C, Jakobsen L, Janssens L, Jensen J, Jeremias A, Karegrem A, Karlsson AC, Kharbanda RK, Khashaba A, Kikuta Y, Krackhardt F, Koo BK, Koul S, Laine M, Lehman SJ, Lindroos P, Malik IS, Maeng M, Matsuo H, Meuwissen M, Nam CW, Niccoli G, Nijjer SS, Olsson H, Olsson SE, Omerovic E, Panayi G, Petraco R, Pieck JJ, Ribichini F, Samady H, Samuels B, Sandhall L, Sapontis J, Sen S, Seto AH, Sezer M, Sharp ASP, Shin ES, Singh J, Takashima H, Talwar S, Tanaka N, Tang K, Van Belle E, van Royen N, Varenhorst C, Vinhas H, Vrints CJ, Walters D, Yokoi H, Frobert O, Patel MR, Serruys P, Davies JE, Gotberg M. Safety of the deferral of coronary revascularization on the basis of instantaneous wave-free ratio and fractional flow reserve measurements in stable coronary artery disease and acute coronary syndromes. *JACC Cardiovasc Interv*. 2018;11:1437–1449.
 306. Hakeem A, Edupuganti MM, Almomani A, Pothineni NV, Payne J, Abualsuod AM, Bhatti S, Ahmed Z, Uretsky BF. Long-term prognosis of deferred acute coronary syndrome lesions based on nonischemic fractional flow reserve. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68:1181–1191.
 307. Lee JM, Choi KH, Koo BK, Shin ES, Nam CW, Doh JH, Hwang D, Park J, Zhang J, Lim HS, Yoon MH, Tahk SJ. Prognosis of deferred non-culprit lesions according to fractional flow reserve in patients with acute coronary syndrome. *EuroIntervention*. 2017;13:e1112–e1119.
 308. Masrani Mehta S, Depta JP, Novak E, Patel JS, Patel Y, Raymer D, Facey G, Zajarias A, Lasala JM, Singh J, Bach RG, Kurz HI. Association of lower fractional flow reserve values with higher risk of adverse cardiac events for lesions deferred revascularization among patients with acute coronary syndrome. *J Am Heart Assoc*. 2015;4:e002172.
 309. Layland J, Oldroyd KG, Curzen N, Sood A, Balachandran K, Das R, Junejo S, Ahmed N, Lee MM, Shaikat A, O'Donnell A, Nam J, Briggs A, Henderson R, McConnachie A, Berry C. FAMOUS-NSTEMI investigators. Fractional flow reserve vs. angiography in guiding management to optimize outcomes in nonST-segment elevation myocardial infarction: the British Heart Foundation FAMOUS-NSTEMI randomized trial. *Eur Heart J*. 2015;36:100–111.
 310. Gotberg M, Christiansen EH, Gudmundsdottir IJ, Sandhall L, Danielewicz M, Jakobsen L, Olsson SE, Ohagen P, Olsson H, Omerovic E, Calais F, Lindroos P, Maeng M, Todt T, Venetsanos D, James SK, Karegrem A, Nilsson M, Carlsson J, Hauer D, Jensen J, Karlsson AC, Panayi G, Erlinge D, Frobert O. iFRSWEDEHEART Investigators. Instantaneous wave-free ratio versus fractional flow reserve to guide PCI. *N Engl J Med*. 2017;376:1813–1823.
 311. Davies JE, Sen S, Dehbi HM, Al-Lamee R, Petraco R, Nijjer SS, Bhindi R, Lehman SJ, Walters D, Sapontis J, Janssens L, Vrints CJ, Khashaba A, Laine M, Van Belle E, Krackhardt F, Bojara W, Going O, Harle T, Indolfi C, Niccoli G, Ribichini F, Tanaka N, Yokoi H, Takashima H, Kikuta Y, Erglis A, Vinhas H, Canas Silva P, Baptista SB, Alghamdi A, Hellig F, Koo BK, Nam CW, Shin ES, Doh JH, Brugaletta S, Alegria-Barrero E, Meuwissen M, Pieck JJ, van Royen N, Sezer M, Di Mario C, Gerber RT, Malik IS, Sharp ASP, Talwar S, Tang K, Samady H, Altman J, Seto AH, Singh J, Jeremias A, Matsuo H, Kharbanda RK, Patel MR, Serruys P, Escaned J. Use of the instantaneous wave-free ratio or fractional flow reserve in PCI. *N Engl J Med*. 2017;376:1824–1834.
 312. Johnson TW, Raber L, di Mario C, Bourantas C, Jia H, Mottesini A, Gonzalo N, de la Torre Hernandez JM, Prati F, Koskinas K, Joner M, Radu MD, Erlinge D, Regar E, Kunadian V, Maehara A, Byrne RA, Capodanno D, Akasaka T, Wijns W, Mintz GS, Guagliumi G. Clinical use of intracoronary imaging Part 2: acute coronary syndromes, ambiguous coronary angiography findings, and guiding interventional decision-making: an expert consensus document of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions. *Eur Heart J*. 2019;40:2566–2584.
 313. Zhang J, Gao X, Kan J, Ge Z, Han L, Lu S, Tian N, Lin S, Lu Q, Wu X, Li Q, Liu Z, Chen Y, Qian X, Wang J, Chai D, Chen C, Li X, Gogas BD, Pan T, Shan S, Ye F, Chen SL.

- Intravascular ultrasound versus angiography-guided drug-eluting stent implantation: the ULTIMATE trial. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72:3126–3137.
314. Ali ZA, Maehara A, Genereux P, Shlofmitz RA, Fabbiochi F, Nazif TM, Guagliumi G, Meraj PM, Alfonso F, Samady H, Akasaka T, Carlson EB, Leeser MA, Matsumura M, Ozan MO, Mintz GS, Ben-Yehuda O, Stone GW. ILLUMIEN III OPTIMIZE PCI Investigators. Optical coherence tomography compared with intravascular ultrasound and with angiography to guide coronary stent implantation (ILLUMIEN III: OPTIMIZE PCI): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2016;388:2618–2628.
 315. Meneveau N, Souteyrand G, Motreff P, Caussin C, Amabile N, Ohlmann P, Morel O, Lefrançois Y, Descotes-Genon V, Silvain J, Braik N, Chopard R, Chatot M, Ecamot F, Tauzin H, Van Belle E, Belle L, Schiele F. Optical coherence tomography to optimize results of percutaneous coronary intervention in patients with non-ST-elevation acute coronary syndrome: results of the multicentre, randomized DOCTORS study (Does Optical Coherence Tomography Optimize Results of Stenting). *Circulation*. 2016;134:906–917.
 316. De Luca L, Leonardi S, Cavallini C, Lucchi D, Musumeci G, Caporale R, Abrignani MG, Lupi A, Rakar S, Gulizia MM, Bovenzi FM, De Servi S. EYESHOT Investigators. Contemporary antithrombotic strategies in patients with acute coronary syndrome admitted to cardiac care units in Italy: the EYESHOT Study. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2015;4:44–1452.
 317. Puymirat E, Simon T, Steg PG, Schiele F, Gueret P, Blanchard D, Khalife K, Goldstein P, Cattani S, Vaur L, Cambou JP, Ferrieres J, Danchin N. USIC 2000 Investigators. FAST MI Investigators. Association of changes in clinical characteristics and management with improvement in survival among patients with ST-elevation myocardial infarction. *JAMA*. 2012;308:998–1006.
 318. Puymirat E, Taldir G, Aissaoui N, Lemesle G, Lorgis L, Cuisset T, Bourlard P, Maillier B, Ducrocq G, Ferrieres J, Simon T, Danchin N. Use of invasive strategy in non-ST-segment elevation myocardial infarction is a major determinant of improved long-term survival: FAST-MI (French Registry of Acute Coronary Syndrome). *JACC Cardiovasc Interv*. 2012;5:893–902.
 319. Bueno H, Rossello X, Pocock SJ, Van de Werf F, Chin CT, Danchin N, Lee SW, Medina J, Huo Y. In-hospital coronary revascularization rates and post-discharge mortality risk in non-ST-segment elevation acute coronary syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2019;74:1454–1461.
 320. Mehta RH, Roe MT, Chen AY, Lytle BL, Pollack Jr CV, Brindis RG, Smith Jr SC, Harrington RA, Fintel D, Fraulo ES, Califf RM, Gibler WB, Ohman EM, Peterson ED. Recent trends in the care of patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: insights from the CRUSADE initiative. *Arch Intern Med*. 2006;166:2027–2034.
 321. Roe MT, Armstrong PW, Fox KA, White HD, Prabhakaran D, Goodman SG, Cornel JH, Bhatt DL, Clemmensen P, Martinez F, Ardisino D, Nicolau JC, Boden WE, Gurbel PA, Ruzyllo W, Dalby AJ, McGuire DK, Leiva-Pons JL, Parkhomenko A, Gottlieb S, Topacio GO, Hamm C, Pavlides G, Goudev AR, Oto A, Tseng CD, Merkely B, Gasparovic V, Corbali R, Cinteza M, McLendon RC, Winters KJ, Brown EB, Lokhnygina Y, Aylward PE, Huber K, Hochman JS, Ohman EM. TRILOGY ACS Investigators. Prasugrel versus clopidogrel for acute coronary syndromes without revascularization. *N Engl J Med*. 2012;367:1297–1309.
 322. Olivari Z, Chinaglia A, Gonzini L, Falsini G, Pilleri A, Valente S, Gregori G, Rollo R, My L, Scrimieri P, Lanzillo T, Corrado L, Chiti M, Picardi E. BLITZ 4 Investigators. Invasive strategy in non-ST-segment elevation acute coronary syndrome: what should be the benchmark target in the real world patients? Insights from BLITZ-4 Quality Campaign. *Int J Cardiol*. 2016;220:761–767.
 323. Van de Werf F, Gore JM, Avezum A, Gulba DC, Goodman SG, Budaj A, Brieger D, White K, Fox KA, Eagle KA, Kennelly BM. Investigators GRACE. Access to catheterisation facilities in patients admitted with acute coronary syndrome: multinational registry study. *BMJ*. 2005;330:441.
 324. Bueno H. Medical management: the dark side of acute coronary syndromes. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*. 2015;1:179–181.
 325. Lindholm D, Varenhorst C, Cannon CP, Harrington RA, Himmelmann A, Maya J, Husted S, Steg PG, Cornel JH, Storey RF, Stevens SR, Wallentin L, James SK. Ticagrelor vs. clopidogrel in patients with non-ST-elevation acute coronary syndrome with or without revascularization: results from the PLATO trial. *Eur Heart J*. 2014;35:2083–2093.
 326. Gutierrez JA, Karwowska-Prokopczuk E, Murphy SA, Belardinelli L, Farzanehfar R, Walker G, Morrow DA, Scirica BM. Effects of ranolazine in patients with chronic angina in patients with and without percutaneous coronary intervention for acute coronary syndrome: observations from the MERLIN-TIMI 36 trial. *Clin Cardiol*. 2015;38:469–475.
 327. Garot P, Morice MC, Tresukosol D, Pocock SJ, Meredith IT, Abizaid A, Carrie D, Naber C, Iniguez A, Talwar S, Menown IBA, Christiansen EH, Gregson J, Copt S, Hovasse T, Lurz P, Maillard L, Krackhardt F, Ong P, Byrne J, Redwood S, Windhovel U, Greene S, Stoll HP, Urban P. LEADERS FREE Investigators. 2-year outcomes of high bleeding risk patients after polymer-free drug-coated stents. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69:162–171.
 328. Palmerini T, Biondi-Zoccai G, Della Riva D, Mariani A, Sabate M, Smits PC, Kaiser C, D'Ascenzo F, Frati G, Mancone M, Genereux P, Stone GW. Clinical outcomes with bioabsorbable polymer- versus durable polymer-based drug-eluting and bare-metal stents: evidence from a comprehensive network metaanalysis. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63:299307.
 329. Meyer-Saraei R, de Waha S, Eitel I, Desch S, Scheller B, Bohm M, Lauer B, Gawaz M, Geisler T, Gunkel O, Bruch L, Klein N, Pfeiffer D, Schuler G, Zeymer U, Thiele H. Thrombus aspiration in non-ST-elevation myocardial infarction - 12-month clinical outcome of the randomised TATORT-NSTEMI trial. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2017;6:10–17.
 330. Thiele H, de Waha S, Zeymer U, Desch S, Scheller B, Lauer B, Geisler T, Gawaz M, Gunkel O, Bruch L, Klein N, Pfeiffer D, Schuler G, Eitel I. Effect of aspiration thrombectomy on microvascular obstruction in NSTEMI patients: the TATORT-NSTEMI trial. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64:1117–1124.
 331. Doyle BJ, Rihal CS, Gastineau DA, Holmes Jr DR. Bleeding, blood transfusion, and increased mortality after percutaneous coronary intervention: implications for contemporary practice. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53:2019–2027.
 332. Kwok CS, Khan MA, Rao SV, Kinnaird T, Sperrin M, Buchan I, de Belder MA, Ludman PF, Nolan J, Loke YK, Mamas MA. Access and non-access site bleeding after percutaneous coronary intervention and risk of subsequent mortality and major adverse cardiovascular events: systematic review and meta-analysis. *Circ Cardiovasc Interv*. 2015;8:e001645.
 333. Ndrepepa G, Neumann FJ, Richardt G, Schulz S, Tolg R, Stoyanov KM, Gick M, Ibrahim T, Fiedler KA, Berger PB, Laugwitz KL, Kastrati A. Prognostic value of access and non-access sites bleeding after percutaneous coronary intervention. *Circ Cardiovasc Interv*. 2013;6:354–361.
 334. Rao SV, Cohen MG, Kandhari DE, Bertrand OF, Gilchrist IC. The transradial approach to percutaneous coronary intervention: historical perspective, current concepts, and future directions. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55:2187–2195.
 335. Jolly SS, Yusuf S, Cairns J, Niemela K, Xavier D, Widimsky P, Budaj A, Niemela M, Valentin V, Lewis BS, Avezum A, Steg PG, Rao SV, Gao P, Afzal R, Joyner CD, Chrolavicius S, Mehta SR. RIVAL trial group. Radial versus femoral access for coronary angiography and intervention in patients with acute coronary syndromes (RIVAL): a randomised, parallel group, multicentre trial. *Lancet*. 2011;377:1409–1420.
 336. Valgimigli M, Frigoli E, Leonardi S, Vranckx P, Rothenbuhler M, Tebaldi M, Varbella F, Calabro P, Garducci S, Rubartelli P, Briguori C, Ando G, Ferrario M, Limbruno U, Garbo R, Sganzerla P, Russo F, Nazzaro M, Lupi A, Cortese B, Ausiello A, Ierna S, Esposito G, Ferrante G, Santarelli A, Sardella G, de Cesare N, Tosi P, van't Hof A, Omerovic E, Brugaletta S, Windecker S, Heg D, Juni P. MATRIX Investigators. Radial versus femoral access and bivalirudin versus unfractionated heparin in invasively managed patients with acute coronary syndrome (MATRIX): final 1-year results of a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet*. 2018;392:835–848.
 337. Ferrante G, Rao SV, Juni P, Da Costa BR, Reimers B, Condorelli G, Anzuini A, Jolly SS, Bertrand OF, Krucoff MW, Windecker S, Valgimigli M. Radial versus femoral access for coronary interventions across the entire spectrum of patients with coronary artery disease: a meta-analysis of randomized trials. *JACC Cardiovasc Interv*. 2016;9:1419–1434.
 338. Cannon CP, Weintraub WS, Demopoulos LA, Vicari R, Frey MJ, Lakkis N, Neumann FJ, Robertson DH, DeLucca PT, DiBattiste PM, Gibson CM, Braunwald E. TACTICS (Treat Angina with Aggrastat and Determine Cost of Therapy with an Invasive or Conservative Strategy)—Thrombolysis in Myocardial Infarction 18 Investigators. Comparison of early invasive and conservative strategies in patients with unstable coronary syndromes treated with the glycoprotein IIb/IIIa inhibitor tirofiban. *N Engl J Med*. 2001;344:1879–1887.
 339. Poole-Wilson PA, Pocock SJ, Fox KA, Henderson RA, Wheatley DJ, Chamberlain DA, Shaw TR, Clayton TC. Randomised Intervention Trial of unstable Angina Investigators. Interventional versus conservative treatment in acute non-ST elevation coronary syndrome: time course of patient management and disease events over one year in the RITA 3 trial. *Heart*. 2006;92:1473–1479.
 340. Wallentin L, Lindhagen L, Arnstrom E, Husted S, Janzon M, Johnsen SP, Kontny F, Kempf T, Levin LA, Lindahl B, Stridsberg M, Stahle E, Venge P, Wollert KC, Swahn E, Lagerqvist B. FRISC-II study group. Early invasive versus non-invasive treatment in patients with non-ST-elevation acute coronary syndrome (FRISCII): 15 year follow-up of a prospective, randomised, multicentre study. *Lancet*. 2016;388:1903–1911.
 341. Rathod KS, Koganti S, Jain AK, Astroulakis Z, Lim P, Rakht R, Kalra SS, Dalby MC, O'Mahony K, Malik IS, Knight CJ, Mathur A, Redwood S, Sinker A, MacCarthy PA, Smith EJ, Wragg A, Jones DA. Complete versus culprit-only lesion intervention in patients with acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72:1989–1999.
 342. Engstrom T, Kelbaek H, Helqvist S, Hofsten DE, Klovgaard L, Holmwaag L, Jorgensen E, Pedersen F, Saunamaki K, Clemmensen P, De Backer O, Ravkilde J, Tilsted HH, Villadsen AB, Aaroe J, Jensen SE, Raungaard B, Kober L. DANAMI3-PRIMULTI Investigators. Complete revascularisation versus treatment of the culprit lesion only in patients with ST-segment elevation myocardial infarction and multivessel disease (DANAMI-3-PRIMULTI): an open-label, randomised controlled trial. *Lancet*. 2015;386:665–671.
 343. Smits PC, Abdel-Wahab M, Neumann FJ, Boxma-de Klerk BM, Lunde K, Schotborgh CE, Piroth Z, Horak D, Wlodarczak A, Ong PJ, Hambrecht R, Angeras O, Richardt G, Omerovic E. Compare-Acute Investigators. Fractional flow reserve-guided multivessel angioplasty in myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2017;376:1234–1244.
 344. Mehta SR, Wood DA, Storey RF, Mehran R, Bainey KR, Nguyen H, Meeks B, Di Pasquale G, Lopez-Sendon J, Faxon DP, Mauri L, Rao SV, Feldman L, Steg PG, Avezum A, Sheth T, Pinilla-Echeverri N, Moreno R, Campo G, Wrigley B, Kedev S, Sutton A, Oliver R, Rodes-Cabau J, Stankovic G, Welsh R, Lavi S, Cantor WJ, Wang J, Nakamya J, Bangdiwala SI, Cairns JA. COMPLETE Trial Steering Committee and Investigators. Complete revascularization with multivessel PCI for myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2019;381:1411–1421.
 345. Sardella G, Lucisano L, Garbo R, Pennacchi M, Cavallo E, Stio RE, Calcagno S, Ugo F, Boccuzzi G, Fedele F, Mancone M. Single-staged compared with multistaged PCI in multivessel NSTEMI patients: the SMILE trial. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67:264–272.
 346. Thiele H, Akin I, Sandri M, de Waha-Saraei S, Meyer-Saraei R, Fuernau G, Eitel I, Nordbeck P, Geisler T, Landmesser U, Skurk C, Fach A, Jobs A, Lapp H, Piek JJ, Noc M, Goslar T, Felix SB, Maier LS, Stepinska J, Oldroyd K, Serpytis P, Montalescot G, Barthelemy O, Huber K, Windecker S, Hunziker L, Savonitto S, Torremante P,

- Vrints C, Schneider S, Zeymer U, Desch S. Investigators CULPRIT-SHOCK. One-year outcomes after PCI strategies in cardiogenic shock. *N Engl J Med*. 2018;379:1699–1710.
347. Ranasinghe I, Albrandi-Costa B, Chow V, Elliott JM, Waites J, Counsell JT, Lopez-Sendon J, Avezum A, Goodman SG, Granger CB, Brieger D. Risk stratification in the setting of non-ST elevation acute coronary syndromes 1999–2007. *Am J Cardiol*. 2011;108:617–624.
 348. Fukui T, Tabata M, Morita S, Takanashi S. Early and long-term outcomes of coronary artery bypass grafting in patients with acute coronary syndrome versus stable angina pectoris. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2013;145:1577–1583.e1571.
 349. Malm CJ, Hansson EC, Akesson J, Andersson M, Hesse C, Shams Hakimi C, Jeppsson A. Preoperative platelet function predicts perioperative bleeding complications in ticagrelor-treated cardiac surgery patients: a prospective observational study. *Br J Anaesth*. 2016;117:309–315.
 350. Chang M, Lee CW, Ahn JM, Cavalcante R, Sotomi Y, Onuma Y, Han M, Park DW, Kang SJ, Lee SW, Kim YH, Park SW, Serruys PW, Park SJ. Comparison of outcome of coronary artery bypass grafting versus drug-eluting stent implantation for non-ST-elevation acute coronary syndrome. *Am J Cardiol*. 2017;120:380–386.
 351. Ramanathan K, Abel JG, Park JE, Fung A, Mathew V, Taylor CM, Mancini GBJ, Gao M, Ding L, Verma S, Humphries KH, Farkouh ME. Surgical versus percutaneous coronary revascularization in patients with diabetes and acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70:2995–3006.
 352. Farkouh ME, Domanski M, Sleeper LA, Siami FS, Dangas G, Mack M, Yang M, Cohen DJ, Rosenberg Y, Solomon SD, Desai AS, Gersh BJ, Magnuson EA, Lansky A, Boineau R, Weinberger J, Ramanathan K, Sousa JE, Rankin J, Bhargava B, Buse J, Hueb V, Smith CR, Muratov V, Bansilal S, King 3rd S, Bertrand M, Fuster V. FREEDOM Trial Investigators. Strategies for multivessel revascularization in patients with diabetes. *N Engl J Med*. 2012;367:2375–2384.
 353. Mohr FW, Morice MC, Kappetein AP, Feldman TE, Stahle E, Colombo A, Mack MJ, Holmes DR, Jr., Morel MA, Van Dyck N, Houle VM, Dawkins KD, Serruys PW. Coronary artery bypass graft surgery versus percutaneous coronary intervention in patients with three-vessel disease and left main coronary disease: 5-year follow-up of the randomised, clinical SYNTAX trial. *Lancet*. 2013;381:629–638.
 354. Windecker S, Stortecky S, Stefanini GG, da Costa BR, Rutjes AW, Di Nisio M, Sillella MG, Maione A, Alfonso F, Clemmensen PM, Collet JP, Cremer J, Falk V, Filippatos G, Hamm C, Head S, Kappetein AP, Kastrati A, Knuuti J, Landmesser U, Laufer G, Neumann FJ, Richter D, Schaefer P, Sousa Uva M, Taggart DP, Torracca L, Valgimigli M, Wijns W, Witkowski A, Kolh P, Juni P. Revascularisation versus medical treatment in patients with stable coronary artery disease: network meta-analysis. *BMJ*. 2014;348:g3859.
 355. Palmerini T, Genereux P, Caixeta A, Cristea E, Lansky A, Mehran R, Dangas G, Lazar D, Sanchez R, Fahy M, Xu K, Stone GW. Prognostic value of the SYNTAX score in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention: analysis from the ACUTY (Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage Strategy) trial. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57:2389–2397.
 356. Osnabrügge RL, Speir AM, Head SJ, Fonner CE, Fonner E, Kappetein AP, Rich JB. Performance of EuroSCORE II in a large US database: implications for transcatheter aortic valve implantation. 400–408; discussion 408. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2014;46:.
 357. Deharo P, Ducrocq G, Bode C, Cohen M, Cuisset T, Mehta SR, Pollack Jr C, Wiviott SD, Elbez Y, Sabatine MS, Steg PG. Timing of angiography and outcomes in high-risk patients with non-ST-segment-elevation myocardial infarction managed invasively: insights from the TAO trial (Treatment of Acute Coronary Syndrome With Otamixaban). *Circulation*. 2017;136:1895–1907.
 358. Lemkes JS, Janssens GN, van der Hoeven NW, Jewbali LSD, Dubois EA, Meuwissen M, Rijpsma TA, Bosker HA, Blans MJ, Bleeker GB, Baak R, Vlachojannis GJ, Eikemans BJW, van der Harst P, van der Horst IC, Voskuil M, van der Heijden JF, Beishuizen A, Stoel M, Camaro C, van der Hoeven H, Henriques JP, Vlaar APJ, Vink MA, van den Bogaard B, Heestermans T, de Ruijter W, Delnoij TSR, Crijns H, Jessurun GAJ, Oemrawsingh PV, Gosselink MTM, Plomp K, Magro M, Elbers PWG, van de Ven PM, Oudemans-van Straaten HM, van Royen N. Coronary angiography after cardiac arrest without ST-segment elevation. *N Engl J Med*. 2019;380:1397–1407.
 359. Desch S, Freund A, Graf T, Fichtlscherer S, Haake H, Preusch M, Hammer F, Akin I, Christ M, Liebetrau C, Skurk C, Steiner S, Voigt I, Schmitz R, Mudra H, Ledwoch J, Menck N, Horstkotte J, Pels K, Lahmann AL, Otto S, Lenk K, Ohlow MA, Hassager C, Nordbeck P, Zeymer U, Jobs A, de Waha-Thiele S, Olbrich D, König I, Klinge K, Thiele H. Immediate unselected coronary angiography versus delayed triage in survivors of out-of-hospital cardiac arrest without ST-segment elevation: design and rationale of the TOMAHAWK trial. *Am Heart J*. 2019;209:20–28.
 360. Erbel R, Aboyans V, Boileau C, Bossone E, Bartolomeo RD, Eggebrecht H, Evangelista A, Falk V, Frank H, Gaemperli O, Grabenwoger M, Haverich A, Iung B, Manolis AJ, Meijboom F, Nienaber CA, Roffi M, Rousseau H, Sechtem U, Sirtes PA, Allmen RS, Vrints CJ. ESC Committee for Practice Guidelines 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of aortic diseases: document covering acute and chronic aortic diseases of the thoracic and abdominal aorta of the adult. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Aortic Diseases of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2014;35:2873–2926.
 361. Konstantinides SV, Torbicki A, Agnelli G, Danchin N, Fitzmaurice D, Galie N, Gibbs JS, Huisman MV, Humbert M, Kucher N, Lang I, Lankeit M, Lekakis J, Maack C, Mayer E, Meneveau N, Perrier A, Pruszczyk P, Rasmussen LH, Schindler TH, Svitol P, Vonk Noordegraaf A, Zamorano JL, Zompatori M. Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC) 2014 ESC guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Eur Heart J*. 2014;35:3033–3069.3069a–3069k.
 362. Janssens GN, van der Hoeven NW, Lemkes JS, Everaars H, van de Ven PM, Marques KJM, Nap A, van Leeuwen MAH, Appelman Y, Knaapen P, Verouden NJW, Allaart CP, Brinckman SL, Saraber CE, Plomp KJ, Timmer JR, Kedhi E, Hermanides RS, Meuwissen M, Schaap J, van der Weerd AP, van Rossum AC, Nijveldt R, van Royen N. 1-year outcomes of delayed versus immediate intervention in patients with transient ST-segment elevation myocardial infarction. *JACC Cardiovasc Interv*. 2019;12:2272–2282.
 363. Bavry AA, Kumbhani DJ, Rassi AN, Bhatt DL, Askari AT. Benefit of early invasive therapy in acute coronary syndromes: a meta-analysis of contemporary randomized clinical trials. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48:1319–1325.
 364. Noc M, Fajadet J, Lassen JF, Kala P, McCarthy P, Olivecrona GK, Windecker S, Spaulding C. European Association for Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI) Stent for Life (SFL) Group. Invasive coronary treatment strategies for out-of-hospital cardiac arrest: a consensus statement from the European association for percutaneous cardiovascular interventions (EAPCI)/stent for life (SFL) group. *EuroIntervention*. 2014;10:31–37.
 365. Palmerini T, Biondi-Zoccai G, Della Riva D, Stettler C, Sangiorgi D, D'Ascenzo F, Kimura T, Briguori C, Sabate M, Kim HS, De Waha A, Kedhi E, Smits PC, Kaiser C, Sardella G, Marullo A, Kirtane AJ, Leon MB, Stone GW. Stent thrombosis with drug-eluting and bare-metal stents: evidence from a comprehensive network meta-analysis. *Lancet*. 2012;379:1393–1402.
 366. Byrne RA, Serruys PW, Baumbach A, Escaned J, Fajadet J, James S, Joner M, Oktay S, Juni P, Kastrati A, Sianos G, Stefanini GG, Wijns W, Windecker S. Report of a European Society of Cardiology-European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions task force on the evaluation of coronary stents in Europe: executive summary. *Eur Heart J*. 2015;36:2608–2620.
 367. Gross H, Sternberg WH. Myocardial infarction without significant lesions of coronary arteries. *Arch Intern Med (Chic)*. 1939;64:249–267.
 368. Bugiardini R, Manfrini O, De Ferrari GM. Unanswered questions for management of acute coronary syndrome: risk stratification of patients with minimal disease or normal findings on coronary angiography. *Arch Intern Med*. 2006;166:1391–1395.
 369. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Simoons-Sel ML, Chaitman BR, White HD. Joint tWGobot, Myocardial EAAWTFtUDo Infarction. Third universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2012;33:2551–2567.
 370. Paspalioti S, Tavella R, Beltrame JF. Myocardial infarction with nonobstructive coronary arteries (MINOCA): the past, present, and future management. *Circulation*. 2017;135:1490–1493.
 371. Pizzi C, Xhyheri B, Costa GM, Faustino M, Flacco ME, Gualano MR, Fragassi G, Grigioni F, Manzoli L. Nonobstructive versus obstructive coronary artery disease in acute coronary syndrome: a meta-analysis. *J Am Heart Assoc*. 2016;5:e004185.
 372. Safdar B, Spatz ES, Dreyer RP, Beltrame JF, Lichtman JH, Spertus JA, Reynolds HR, Geda M, Bueno H, Dziura JD, Krumholz HM, D'Onofrio G. Presentation, clinical profile, and prognosis of young patients with myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries (MINOCA): results from the VIRGO study. *J Am Heart Assoc*. 2018;7:e009174.
 373. Ciliberti G, Coiro S, Tritto I, Benedetti M, Guerra F, Del Pinto M, Finocchiaro G, Calvalli C, Capucci A, Kaski JC, Ambrosio G. Predictors of poor clinical outcomes in patients with acute myocardial infarction and non-obstructed coronary arteries (MINOCA). *Int J Cardiol*. 2018;267:41–45.
 374. Bainey KR, Welsh RC, Alemanyeh W, Westerhout CM, Traboulsi D, Anderson T, Brass N, Armstrong PW, Kaul P. Population-level incidence and outcomes of myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries (MINOCA): insights from the Alberta contemporary acute coronary syndrome patients invasive treatment strategies (COAPT) study. *Int J Cardiol*. 2018;264:12–17.
 375. Planer D, Mehran R, Ohman EM, White HD, Newman JD, Xu K, Stone GW. Prognosis of patients with non-ST-segment-elevation myocardial infarction and nonobstructive coronary artery disease: propensity-matched analysis from the Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage Strategy trial. *Circ Cardiovasc Interv*. 2014;7:285–293.
 376. Kang WY, Jeong MH, Ahn YK, Kim JH, Chae SC, Kim YJ, Hur SH, Seong IW, Hong TJ, Choi DH, Cho MC, Kim CJ, Seung KB, Chung WS, Jang YS, Rha SW, Bae JH, Cho JG, Park SJ. Korea Acute Myocardial Infarction Registry Investigators. Are patients with angiographically near-normal coronary arteries who present as acute myocardial infarction actually safe? *Int J Cardiol*. 2011;146:207–212.
 377. Andersson HB, Pedersen F, Engstrom T, Helqvist S, Jensen MK, Jorgensen E, Kelbaek H, Rader S, Saunamäki K, Bates E, Grande P, Holmvang L, Clemmensen P. Long-term survival and causes of death in patients with ST-elevation acute coronary syndrome without obstructive coronary artery disease. *Eur Heart J*. 2018;39:102–110.
 378. Grodzinsky A, Arnold SV, Gosch K, Spertus JA, Foody JM, Beltrame J, Maddox TM, Parashar S, Kosiborod M. Angina frequency after acute myocardial infarction in patients without obstructive coronary artery disease. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes*. 2015;1:92–99.
 379. Larsen AI, Galbraith PD, Ghali WA, Norris CM, Graham MM, Knudtson ML. APPROACH Investigators. Characteristics and outcomes of patients with acute myocardial infarction and angiographically normal coronary arteries. *Am J Cardiol*. 2005;95:261–263.
 380. Agewall S, Beltrame JF, Reynolds HR, Niessner A, Rosano G, Caforio AL, De Caterina R, Zimarino M, Roffi M, Kjeldsen K, Atar D, Kaski JC, Sechtem U, Tornvall P. WG on Cardiovascular Pharmacotherapy. ESC working group position paper on myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries. *Eur Heart J*. 2017;38:143–153.
 381. Tamis-Holland JE, Jneid H, Reynolds HR, Agewall S, Brilakis ES, Brown TM, Lerman A, Cushman M, Kumbhani DJ, Arslanian-Engoren C, Bolger AF, Beltrame JF. American Heart Association Interventional Cardiovascular Care Committee of the Council on Clinical Cardiology, Council on Cardiovascular and Stroke Nursing Council on Epidemiology and Prevention, and Council on Quality of Care and

- Outcomes Research. Contemporary diagnosis and management of patients with myocardial infarction in the absence of obstructive coronary artery disease: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2019;139:e891–e908.
382. Redfors B, Ramunddal T, Shao Y, Omerovic E. Takotsubo triggered by acute myocardial infarction: a common but overlooked syndrome? *J Geriatr Cardiol*. 2014;11:171–173.
 383. Lyon AR, Bossone E, Schneider B, Sechtem U, Citro R, Underwood SR, Sheppard MN, Figtree GA, Parodi G, Akashi YJ, Ruschitzka F, Filippatos G, Mebazaa A, Omerovic E. Current state of knowledge on Takotsubo syndrome: a Position Statement from the Taskforce on Takotsubo Syndrome of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail*. 2016;18:8–27.
 384. Eitel I, von Knobelsdorff-Brenkenhoff F, Bernhardt P, Carbone I, Muellerleile K, Aldrovandi A, Francone M, Desch S, Gutberlet M, Stroh O, Schuler G, Schulz-Menger J, Thiele H, Friedrich MG. Clinical characteristics and cardiovascular magnetic resonance findings in stress (takotsubo) cardiomyopathy. *JAMA*. 2011;306:277–286.
 385. Ferreira VM, Schulz-Menger J, Holmvang G, Kramer CM, Carbone I, Sechtem U, Kindermann I, Gutberlet M, Cooper LT, Liu P, Friedrich MG. Cardiovascular magnetic resonance in nonischemic myocardial inflammation: expert recommendations. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72:3158–3176.
 386. Lurz P, Luecke C, Eitel I, Fahrenbach F, Frank C, Grothoff M, de Waha S, Rommel KP, Lurz JA, Klingel K, Kandolf R, Schuler G, Thiele H, Gutberlet M. comprehensive cardiac magnetic resonance imaging in patients with suspected myocarditis: the MyoRacer-Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67:1800–1811.
 387. Eitel I, Behrendt F, Schindler K, Kivelitz D, Gutberlet M, Schuler G, Thiele H. Differential diagnosis of suspected apical ballooning syndrome using contrast-enhanced magnetic resonance imaging. *Eur Heart J*. 2008;29:2651–2659.
 388. Pathik B, Raman B, Mohd Amin NH, Mahadavan D, Rajendran S, McGavigan AD, Grover S, Smith E, Mazhar J, Bridgman C, Ganesan AN, Selvanayagam JB. Troponin-positive chest pain with unobstructed coronary arteries: incremental diagnostic value of cardiovascular magnetic resonance imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2016;17:1146–1152.
 389. Tornvall P, Gerbaud E, Behaghel A, Chopard R, Collste O, Laraudogoitia E, Leurent G, Meneveau N, Montaudon M, Perez-David E, Sorensson P, Agewall S. Myocarditis or “true” infarction by cardiac magnetic resonance in patients with a clinical diagnosis of myocardial infarction without obstructive coronary disease: a meta-analysis of individual patient data. *Atherosclerosis*. 2015;241:87–91.
 390. Ciliberti G, Seshasai SRK, Ambrosio G, Kaski JC. Safety of intracoronary provocative testing for the diagnosis of coronary artery spasm. *Int J Cardiol*. 2017;244:77–83.
 391. Montone RA, Niccoli G, Fracassi F, Russo M, Gurgoglione F, Camma G, Lanza GA, Crea F. Patients with acute myocardial infarction and non-obstructive coronary arteries: safety and prognostic relevance of invasive coronary provocative tests. *Eur Heart J*. 2018;39:91–98.
 392. Kubo T, Imanishi T, Takarada S, Kuroi A, Ueno S, Yamano T, Tanimoto T, Matsuo Y, Masho T, Kitabata H, Tsuda K, Tomobuchi Y, Akasaka T. Assessment of culprit lesion morphology in acute myocardial infarction: ability of optical coherence tomography compared with intravascular ultrasound and coronary angiography. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50:933–939.
 393. Di Vito L, Prati F, Arbustini E, Crea F, Maseri A. A “stable” coronary plaque rupture documented by repeated OCT studies. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2013;6:835–836.
 394. Takahashi T, Okayama H, Matsuda K, Yamamoto T, Hosokawa S, Kosaki T, Kawamura G, Shigematsu T, Kinoshita M, Kawada Y, Hiasa G, Yamada T, Kazatani Y. Optical coherence tomography-based diagnosis in a patient with ST-elevation myocardial infarction and no obstructive coronary arteries. *Int J Cardiol*. 2016;223:146–148.
 395. Gerbaud E, Harcaut E, Coste P, Erickson M, Lederlin M, Labeque JN, Perron JM, Cochet H, Dos Santos P, Durrieu-Jais C, Laurent F, Montaudon M. Cardiac magnetic resonance imaging for the diagnosis of patients presenting with chest pain, raised troponin, and unobstructed coronary arteries. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2012;28:783–794.
 396. Bugiardini R, Cenko E. A short history of vasospastic angina. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70:2359–2362.
 397. Lindahl B, Baron T, Erlinge D, Hadziosmanovic N, Nordenskjold A, Gard A, Jernberg T. Medical therapy for secondary prevention and long-term outcome in patients with myocardial infarction with nonobstructive coronary artery disease. *Circulation*. 2017;135:1481–1489.
 398. Arrigo M, Gayat E, Parenica J, Ishihara S, Zhang J, Choi DJ, Park JJ, Alhabib KF, Sato N, Miro O, Maggioni AP, Zhang Y, Spinar J, Cohen-Solal A, Iwashyna TJ, Mebazaa A. GREAT Network. Precipitating factors and 90-day outcome of acute heart failure: a report from the intercontinental GREAT registry. *Eur J Heart Fail*. 2017;19:201–208.
 399. Bahit MC, Lopes RD, Clare RM, Newby LK, Pieper KS, Van de Werf F, Armstrong PW, Mahaffey KW, Harrington RA, Diaz R, Ohman EM, White HD, James S, Granger CB. Heart failure complicating non-ST-segment elevation acute coronary syndrome: timing, predictors, and clinical outcomes. *JACC Heart Fail*. 2013;1:223–229.
 400. Chioncel O, Mebazaa A, Harjola VP, Coats AJ, Piepoli MF, Crespo-Leiro MG, Laroche C, Seferovic PM, Anker SD, Ferrari R, Ruschitzka F, Lopez-Fernandez S, Miani D, Filippatos G, Maggioni AP, Heart ESC. Failure Long-Term Registry Investigators. Clinical phenotypes and outcome of patients hospitalized for acute heart failure: the ESC Heart Failure Long-Term Registry. *Eur J Heart Fail*. 2017;19:1242–1250.
 401. Steg PG, Dabbous OH, Feldman IJ, Cohen-Solal A, Aumont MC, Lopez-Sendon J, Budaj A, Goldberg RJ, Klein W, Anderson Jr FA. Global Registry of Acute Coronary Events Investigators. Determinants and prognostic impact of heart failure com-
- plicating acute coronary syndromes: observations from the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Circulation*. 2004;109:494–499.
402. Harjola VP, Parissis J, Bauersachs J, Brunner-La Rocca HP, Bueno H, Celutkienė J, Chioncel O, Coats AJS, Collins SP, de Boer RA, Filippatos G, Gayat E, Hill L, Laine M, Lassus J, Lommi J, Masip J, Mebazaa A, Metra M, Miro O, Mortara A, Mueller C, Mullens W, Peacock WF, Pentikainen M, Piepoli MF, Polyzogopoulou E, Rudiger A, Ruschitzka F, Seferovic P, Sionis A, Teerlink JR, Thum T, Varpula M, Weinstein JM, Yilmaz MB. Acute coronary syndromes and acute heart failure: a diagnostic dilemma and high-risk combination. A statement from the Acute Heart Failure Committee of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail*. 2020. <http://dx.doi.org/10.1002/ehf.1831>.
 403. Mebazaa A, Yilmaz MB, Levy P, Ponikowski P, Peacock WF, Laribi S, Ristic AD, Lambrinou E, Masip J, Riley JP, McDonagh T, Mueller C, deFilippi C, Harjola VP, Thiele H, Piepoli MF, Metra M, Maggioni A, McMurray J, Dickstein K, Damman K, Seferovic PM, Ruschitzka F, Leite-Moreira AF, Bellou A, Anker SD, Filippatos G. Recommendations on pre-hospital & early hospital management of acute heart failure: a consensus paper from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology, the European Society of Emergency Medicine and the Society of Academic Emergency Medicine. *Eur J Heart Fail*. 2015;17:544–558.
 404. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JG, Coats AJ, Falk V, Gonzalez-Juanatey JR, Harjola VP, Jankowska EA, Jessup M, Linde C, Nihoyannopoulos P, Parissis JT, Pieske B, Riley JP, Rosano GMC, Ruilope LM, Ruschitzka F, Rutten FH, van der Meer P. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail*. 2016;18:891–975.
 405. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, Falk V, Gonzalez-Juanatey JR, Harjola VP, Jankowska EA, Jessup M, Linde C, Nihoyannopoulos P, Parissis JT, Pieske B, Riley JP, Rosano GMC, Ruilope LM, Ruschitzka F, Rutten FH, van der Meer P. ESC Scientific Document Group. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2016;37:2129–2200.
 406. Holmes Jr DR, Berger PB, Hochman JS, Granger CB, Thompson TD, Califf RM, Vahanian A, Bates ER, Topol EJ. Cardiogenic shock in patients with acute ischemic syndromes with and without ST-segment elevation. *Circulation*. 1999;100:2067–2073.
 407. Kolte D, Khera S, Dabhadkar KC, Agarwal S, Aronow WS, Timmermans R, Jain D, Cooper HA, Frishman WH, Menon V, Bhatt DL, Abbott JD, Fonarow GC, Panza JA. Trends in coronary angiography, revascularization, and outcomes of cardiogenic shock complicating non-ST-elevation myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 2016;117:1–9.
 408. Thiele H, Akin I, Sandri M, Fuernau G, de Waha S, Meyer-Saraei R, Nordbeck P, Geisler T, Landmesser U, Skurk C, Fach A, Lapp H, Piek JJ, Noc M, Goslar T, Felix SB, Maier LS, Stepinska J, Oldroyd K, Serpytis P, Montalescot G, Barthelemy O, Huber K, Windecker S, Savonitto S, Torremante P, Vrints C, Schneider S, Desch S, Zeymer U. CULPRIT-SHOCK Investigators. PCI strategies in patients with acute myocardial infarction and cardiogenic shock. *N Engl J Med*. 2017;377:2419–2432.
 409. Thiele H, Jobs A, Ouweneel DM, Henriques JPS, Seyfarth M, Desch S, Eitel I, Poss J, Fuernau G, de Waha S. Percutaneous short-term active mechanical support devices in cardiogenic shock: a systematic review and collaborative metaanalysis of randomized trials. *Eur Heart J*. 2017;38:3523–3531.
 410. Schrage B, Ibrahim K, Loehn T, Werner N, Sinning JM, Pappalardo F, Pieri M, Skurk C, Lauten A, Landmesser U, Westenfeld R, Horn P, Pauschinger M, Eckner D, Twerenbold R, Nordbeck P, Salinger T, Abel P, Empen K, Busch MC, Felix SB, Sieweke JT, Moller JE, Pareek N, Hill J, McCarthy P, Bergmann MW, Henriques JPS, Mobius-Winkler S, Schulze PC, Ouarrak T, Zeymer U, Schneider S, Blankenberg S, Thiele H, Schafer A, Westermann D. Impella support for acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. *Circulation*. 2019;139:1249–1258.
 411. Amin AP, Spertus JA, Curtis JP, Desai N, Masoudi FA, Bach RG, McNeely C, AlBadarin F, House JA, Kulkarni H, Rao SV. The evolving landscape of impella use in the United States among patients undergoing percutaneous coronary intervention with mechanical circulatory support. *Circulation*. 2020;141:273–284.
 412. Dhruva SS, Ross JS, Mortazavi BJ, Hurley NC, Krumholz HM, Curtis JP, Berkowitz A, Masoudi FA, Messenger JC, Parzynski CS, Ngufor C, Girotra S, Amin AP, Shah ND, Desai NR. Association of use of an intravascular microaxial left ventricular assist device vs intra-aortic balloon pump with in-hospital mortality and major bleeding among patients with acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. *JAMA*. 2020;323:734–745.
 413. Thiele H, Zeymer U, Neumann FJ, Ferenc M, Olbrich HG, Hausleiter J, Richardt G, Hennersdorf M, Empen K, Fuernau G, Desch S, Eitel I, Hambrecht R, Fuhrmann J, Bohm M, Ebel H, Schneider S, Schuler G, Werdan K. IABPSHOCK II Trial Investigators. Intraaortic balloon support for myocardial infarction with cardiogenic shock. *N Engl J Med*. 2012;367:1287–1296.
 414. Thiele H, Zeymer U, Neumann FJ, Ferenc M, Olbrich HG, Hausleiter J, de Waha A, Richardt G, Hennersdorf M, Empen K, Fuernau G, Desch S, Eitel I, Hambrecht R, Lauer B, Bohm M, Ebel H, Schneider S, Werdan K, Schuler G. Intraaortic Balloon Pump in cardiogenic shock II (IABP-SHOCK II) trial investigators. Intra-aortic balloon counterpulsation in acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock (IABP-SHOCK II): final 12 month results of a randomised, open-label trial. *Lancet*. 2013;382:1638–1645.
 415. Thiele H, Zeymer U, Thelemann N, Neumann FJ, Hausleiter J, Abdel-Wahab M, Meyer-Saraei R, Fuernau G, Eitel I, Hambrecht R, Bohm M, Werdan K, Felix SB,

- Hennersdorf M, Schneider S, Ouarrak T, Desch S, de Waha-Thiele S. IABPSHOCK II Trial (Intraaortic Balloon Pump in Cardiogenic Shock II) Investigators. Intraaortic balloon pump in cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction: long-term 6-year outcome of the randomized IABPSHOCK II trial. *Circulation*. 2019;139:395–403.
416. Hochman JS, Sleeper LA, Webb JG, Dzavik V, Buller CE, Aylward P, Col J, White HD, Investigators SHOCK. Early revascularization and long-term survival in cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction. *JAMA*. 2006;295:2511–2515.
 417. Hochman JS, Sleeper LA, Webb JG, Sanborn TA, White HD, Talley JD, Buller CE, Jacobs AK, Slater JN, Col J, McKinlay SM, Lejemtel TH. Early revascularization in acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock SHOCK Investigators. Should we emergently revascularize occluded coronaries for cardiogenic shock. *N Engl J Med*. 1999;341:625–634.
 418. Norhammar A, Malmberg K, Diderholm E, Lagerqvist B, Lindahl B, Ryden L, Wallentin L. Diabetes mellitus: the major risk factor in unstable coronary artery disease even after consideration of the extent of coronary artery disease and benefits of revascularization. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43:585–591.
 419. Alabas OA, Hall M, Dondo TB, Rutherford MJ, Timmis AD, Batin PD, Deanfield JE, Hemingway H, Gale CP. Long-term excess mortality associated with diabetes following acute myocardial infarction: a population-based cohort study. *J Epidemiol Community Health*. 2017;71:25–32.
 420. Gurbel PA, Bliden KP, Butler K, Antonino MJ, Wei C, Teng R, Rasmussen L, Storey RF, Nielsen T, Eikelboom JW, Sabe-Affaki G, Husted S, Kereiakes DJ, Henderson D, Patel DV, Tantry US. Response to ticagrelor in clopidogrel nonresponders and responders and effect of switching therapies: the RESPOND study. *Circulation*. 2010;121:1188–1199.
 421. James S, Angiolillo DJ, Cornel JH, Erlinge D, Husted S, Kontny F, Maya J, Nicolau JC, Spinar J, Storey RF, Stevens SR, Wallentin L. PLATO Study Group. Ticagrelor vs. clopidogrel in patients with acute coronary syndromes and diabetes: a substudy from the PLATelet inhibition and patient Outcomes (PLATO) trial. *Eur Heart J*. 2010;31:3006–3016.
 422. Study Investigators NICE-SUGAR. Finfer S, Chittock DR, Su SY, Blair D, Foster D, Dhingra V, Bellomo R, Cook D, Dodek P, Henderson WR, Hebert PC, Heritier S, Heyland DK, McArthur C, McDonald E, Mitchell I, Myburgh JA, Norton R, Potter J, Robinson BG, Ronco JJ. Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. *N Engl J Med*. 2009;360:12831297.
 423. Ahmed S, Cannon CP, Murphy SA, Braunwald E. Acute coronary syndromes and diabetes: Is intensive lipid lowering beneficial? Results of the PROVE ITTIMI 22 trial. *Eur Heart J*. 2006;27:2323–2329.
 424. Trial Investigators. Mellbin LG, Ryden L, Riddle MC, Probstfeld J, Rosenstock J, Diaz R, Yusuf S, Gerstein HC. Does hypoglycaemia increase the risk of cardiovascular events?. A report from the ORIGIN trial. *Eur Heart J*. 2013;34:3137–3144.
 425. Trial ORIGIN. Investigators. Predictors of nonsevere and severe hypoglycemia during glucose-lowering treatment with insulin glargine or standard drugs in the ORIGIN trial. *Diabetes Care*. 2015;38:22–28.
 426. Iqbal A, Heller S. Managing hypoglycaemia. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2016;30:413–430.
 427. Pieber TR, Marso SP, McGuire DK, Zinman B, Poulter NR, Emerson SS, Pratley RE, Woo V, Heller S, Lange M, Brown-Frandsen K, Moses A, Barner LKDDJ, Lehmann L, Kvist K, Buse JB. DEVOTE Study Group. DEVOTE 3: temporal relationships between severe hypoglycaemia, cardiovascular outcomes and mortality. *Diabetologia*. 2018;61:58–65.
 428. Malmberg K. Prospective randomised study of intensive insulin treatment on long term survival after acute myocardial infarction in patients with diabetes mellitus. DIGAMI (Diabetes Mellitus, Insulin Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction) Study Group. *BMJ*. 1997;314:1512–1515.
 429. Malmberg K, Ryden L, Efendic S, Herlitz J, Nicol P, Waldenstrom A, Wedel H, Welin L. Randomized trial of insulin-glucose infusion followed by subcutaneous insulin treatment in diabetic patients with acute myocardial infarction (DIGAMI study): effects on mortality at 1 year. *J Am Coll Cardiol*. 1995;26:57–65.
 430. Ritsinger V, Malmberg K, Martenson A, Ryden L, Wedel H, Norhammar A. Intensified insulin-based glycaemic control after myocardial infarction: mortality during 20 year follow-up of the randomised Diabetes Mellitus Insulin Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction (DIGAMI 1) trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2014;2:627–633.
 431. Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K, Boysen G, Burell G, Cifkova R, Dallongeville J, De Backer G, Ebrahim S, Gjelsvik B, Herrmann-Lingen C, Hoes A, Humphries S, Knapton M, Perk J, Priori SG, Pyorala K, Reiner Z, Ruilope L, Sans-Menendez S, Op Reimer WS, Weissberg P, Wood D, Yarnell J, Zamorano JL, Walma E, Fitzgerald T, Cooney MT, Dudina A, Vahanian A, Camm J, De Caterina R, Dean V, Dickstein K, Funck-Brentano C, Filippatos G, Hellemans I, Kristensen SD, McGregor K, Sechtem U, Silber S, Tendera M, Widimsky P, Zamorano JL, Altiner A, Bonora E, Durrington PN, Fagard R, Giampaoli S, Hemingway H, Hakansson J, Kjeldsen SE, Larsen ML, Mancina G, Manolis AJ, Orth-Gomer K, Pedersen T, Rayner M, Ryden L, Sammut M, Schneiderman N, Stalenhoef AF, Tokgozoglu L, Wiklund O, Zampelas A. European Society of Cardiology (ESC), European Association for Cardiovascular Prevention and Rehabilitation (EACPR), Council on Cardiovascular Nursing, European Association for Study of Diabetes (EASD), International Diabetes Federation Europe (IDF-Europe), European Stroke Initiative (EUSI), International Society of Behavioural Medicine (ISBM), European Society of Hypertension (ESH), European Society of General Practice/Family Medicine (ESGP/FM/WONCA) European Heart Network (EHN). European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary. Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2007;14(Suppl 2):E1–E40.
 432. Gaede P, Lund-Andersen H, Parving HH, Pedersen O. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;358:580–591.
 433. Gyberg V, De Bacquer D, De Backer G, Jennings C, Kotseva K, Mellbin L, Schnell O, Tuomilehto J, Wood D, Ryden L, Amouyel P, Bruthans J, Conde AC, Cifkova R, Deckers JW, De Sutter J, Dilic M, Dolzhenko M, Erglis A, Fras Z, Gaita D, Gotcheva N, Goudevenos J, Heuschmann P, Laucevicius A, Lehto S, Lovic D, Milicic D, Moore D, Nicolaides E, Oganov R, Pajak A, Pogoseva N, Reiner Z, Stagmo M, Stork S, Tokgozoglu L, Vulic D. EUROASPIRE Investigators. Patients with coronary artery disease and diabetes need improved management: a report from the EUROASPIRE IV survey: a registry from the ESC Guidelines EuroObservational Research Programme of the European Society of Cardiology. *Cardiovasc Diabetol*. 2015;14:133.
 434. Ueki K, Sasako T, Okazaki Y, Kato M, Okahata S, Katsuyama H, Haraguchi M, Morita A, Ohashi K, Hara K, Morise A, Izumi K, Ishizuka N, Ohashi Y, Noda M, Kadowaki T. J-DIOT3 Study Group. Effect of an intensified multifactorial intervention on cardiovascular outcomes and mortality in type 2 diabetes (JDIOT3): an open-label, randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017;5:951–964.
 435. Oellgaard J, Gaede P, Rossing P, Rorth R, Kober L, Parving HH, Pedersen O. Reduced risk of heart failure with intensified multifactorial intervention in individuals with type 2 diabetes and microalbuminuria: 21 years of follow-up in the randomised Steno-2 study. *Diabetologia*. 2018;61:1724–1733.
 436. Rawshani A, Rawshani A, Franzen S, Sattar N, Eliasson B, Svensson AM, Zethelius B, Miftaraj M, McGuire DK, Rosengren A, Gudbjornsdottir S. Risk factors, mortality, and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2018;379:633–644.
 437. Ezekowitz J, McAlister FA, Humphries KH, Norris CM, Tonelli M, Ghali WA, Knudtson ML. APPROACH Investigators. The association among renal insufficiency, pharmacotherapy, and outcomes in 6,427 patients with heart failure and coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*. 2004;44:1587–1592.
 438. Szummer K, Lundman P, Jacobson SH, Schon S, Lindback J, Stenestrand U, Wallentin L, Jernberg T. SWEDEHEART. Relation between renal function, presentation, use of therapies and in-hospital complications in acute coronary syndrome: data from the SWEDEHEART register. *J Intern Med*. 2010;268:40–49.
 439. Twerenbold R, Wildi K, Jaeger C, Gimenez MR, Reiter M, Reichlin T, Walukiewicz A, Gugala M, Krivoshei L, Marti N, Moreno Weidmann Z, Hillinger P, Puelacher C, Rentsch K, Honegger U, Schumacher C, Zurbruggen F, Freese M, Stelzig C, Campodarve I, Bassetti S, Osswald S, Mueller C. Optimal cutoff levels of more sensitive cardiac troponin assays for the early diagnosis of myocardial infarction in patients with renal dysfunction. *Circulation*. 2015;131:2041–2050.
 440. Szummer K, Lundman P, Jacobson SH, Schon S, Lindback J, Stenestrand U, Wallentin L, Jernberg T. SWEDEHEART. Influence of renal function on the effects of early revascularization in non-ST-elevation myocardial infarction: data from the Swedish Web-System for Enhancement and Development of Evidence-Based Care in Heart Disease Evaluated According to Recommended Therapies (SWEDEHEART). *Circulation*. 2009;120:851–858.
 441. Brar SS, Shen AY, Jorgensen MB, Kotlewski A, Aharonian VJ, Desai N, Ree M, Shah AI, Burchette RJ. Sodium bicarbonate vs sodium chloride for the prevention of contrast medium-induced nephropathy in patients undergoing coronary angiography: a randomized trial. *JAMA*. 2008;300:1038–1046.
 442. Giacompo D, Gargiulo G, Buccheri S, Aruta P, Byrne RA, Cassese S, Dangas G, Kastrati A, Mehran R, Tamburino C, Capodanno D. Preventive strategies for contrast-induced acute kidney injury in patients undergoing percutaneous coronary procedures: evidence from a hierarchical bayesian network metaanalysis of 124 trials and 28 240 patients. *Circ Cardiovasc Interv*. 2017;10:e004383.
 443. Merten GJ, Burgess WP, Gray LV, Hollman JH, Roush TS, Kowalchuk GJ, Bersin RM, Van Moore A, Simonton 3rd CA, Rittase RA, Norton HJ, Kennedy TP. Prevention of contrast-induced nephropathy with sodium bicarbonate: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2004;291:2328–2334.
 444. Mueller C, Buerkle G, Buettner HJ, Petersen J, Perruchoud AP, Eriksson U, Marsch S, Roskamm H. Prevention of contrast media-associated nephropathy: randomized comparison of 2 hydration regimens in 1620 patients undergoing coronary angioplasty. *Arch Intern Med*. 2002;162:329–336.
 445. Nijssen EC, Renneberg RJ, Nelemans PJ, Essers BA, Janssen MM, Vermeeren MA, Ommen VV, Wildberger JE. Prophylactic hydration to protect renal function from intravascular iodinated contrast material in patients at high risk of contrast-induced nephropathy (AMACING): a prospective, randomised, phase 3, controlled, open-label, non-inferiority trial. *Lancet*. 2017;389:1312–1322.
 446. Weisbord SD, Gallagher M, Jneid H, Garcia S, Cass A, Thwin SS, Conner TA, Chertow GM, Bhatt DL, Shunk K, Parikh CR, McFall EO, Brophy M, Ferguson R, Wu H, Androsenko M, Myles J, Kaufman J, Palevsky PM. PRESERVE Trial Group. Outcomes after angiography with sodium bicarbonate and acetylcysteine. *N Engl J Med*. 2018;378:603–614.
 447. James S, Budaj A, Aylward P, Buck KK, Cannon CP, Cornel JH, Harrington RA, Horrow J, Katus H, Keltai M, Lewis BS, Parikh K, Storey RF, Szummer K, Wojdyla D, Wallentin L. Ticagrelor versus clopidogrel in acute coronary syndromes in relation to renal function: results from the Platelet Inhibition and Patient Outcomes (PLATO) trial. *Circulation*. 2010;122:1056–1067.
 448. Brar SS, Aharonian V, Mansukhani P, Moore N, Shen AY, Jorgensen M, Dua A, Short L, Kane K. Haemodynamic-guided fluid administration for the prevention of contrast-induced acute kidney injury: the POSEIDON randomised controlled trial. *Lancet*. 2014;383:1814–1823.
 449. Chang TI, Shilane D, Kazi DS, Montez-Rath ME, Hlatky MA, Winkelmayer WC. Multivessel coronary artery bypass grafting versus percutaneous coronary intervention in ESRD. *J Am Soc Nephrol*. 2012;23:2042–2049.

450. Zheng H, Xue S, Lian F, Huang RT, Hu ZL, Wang YY. Meta-analysis of clinical studies comparing coronary artery bypass grafting with percutaneous coronary intervention in patients with end-stage renal disease. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2013;43:459–467.
451. Younge JO, Nauta ST, Akkerhuis KM, Deckers JW, van Domburg RT. Effect of anemia on short- and long-term outcome in patients hospitalized for acute coronary syndromes. *Am J Cardiol*. 2012;109:506–510.
452. Bassand JP, Afzal R, Eikelboom J, Wallentin L, Peters R, Budaj A, Fox KA, Joyner CD, Chrolavicius S, Granger CB, Mehta S, Yusuf S. OASIS 5 and OASIS 6 Investigators. Relationship between baseline haemoglobin and major bleeding complications in acute coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2010;31:5058.
453. Chase AJ, Fretz EB, Warburton WP, Klinke WP, Carere RG, Pi D, Berry B, Hilton JD. Association of the arterial access site at angioplasty with transfusion and mortality: the M.O.R.T.A.L. study (Mortality benefit Of Reduced Transfusion after percutaneous coronary intervention via the Arm or Leg). *Heart*. 2008;94:1019–1025.
454. Agostoni P, Biondi-Zoccai GG, de Benedictis ML, Rigattieri S, Turri M, Anselmi M, Vassanelli C, Zardini P, Louvard Y, Hamon M. Radial versus femoral approach for percutaneous coronary diagnostic and interventional procedures; systematic overview and meta-analysis of randomized trials. *J Am Coll Cardiol*. 2004;44:349–356.
455. Ariotti S, Adamo M, Costa F, Patialiakas A, Briguori C, Thury A, Colangelo S, Campo G, Tebaldi M, Ungi I, Tondi S, Roffi M, Menozzi A, de Cesare N, Garbo R, Meliga E, Testa L, Gabriel HM, Ferlini M, Vranckx P, Valgimigli M. ZEUS Investigators. Is bare-metal stent implantation still justifiable in high bleeding risk patients undergoing percutaneous coronary intervention? a pre-specified analysis from the ZEUS trial. *JACC Cardiovasc Interv*. 2016;9:426–436.
456. Brieger D, Eagle KA, Goodman SG, Steg PG, Budaj A, White K, Montalescot G. GRACE Investigators. Acute coronary syndromes without chest pain, an underdiagnosed and undertreated high-risk group: insights from the Global Registry of Acute Coronary Events. *Chest*. 2004;126:461–469.
457. Rosengren A, Wallentin L, Simoons M, Gitt AK, Behar S, Battler A, Hasdai D. Age, clinical presentation, and outcome of acute coronary syndromes in the Euroheart acute coronary syndrome survey. *Eur Heart J*. 2006;27:789–795.
458. Reiter M, Twerenbold R, Reichlin T, Haaf P, Peter F, Meissner J, Hochholzer W, Stelzig C, Freese M, Heinisch C, Breidhardt T, Freidank H, Winkler K, Campodarve I, Gea J, Mueller C. Early diagnosis of acute myocardial infarction in the elderly using more sensitive cardiac troponin assays. *Eur Heart J*. 2011;32:1379–1389.
459. Ekerstad N, Swahn E, Janzon M, Alfredsson J, Lofmark R, Lindenberger M, Carlsson P. Frailty is independently associated with short-term outcomes for elderly patients with non-ST-segment elevation myocardial infarction. *Circulation*. 2011;124:2397–2404.
460. Afilalo J, Alexander KP, Mack MJ, Maurer MS, Green P, Allen LA, Popma JJ, Ferrucci L, Forman DE. Frailty assessment in the cardiovascular care of older adults. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63:747762.
461. Alexander KP, Newby LK, Cannon CP, Armstrong PW, Gibler WB, Rich MW, Van de Werf F, White HD, Weaver WD, Naylor MD, Gore JM, Krumholz HM, Ohman EM. American Heart Association Council on Clinical Cardiology Society of Geriatric Cardiology. Acute coronary care in the elderly, part I: nonST-segment-elevation acute coronary syndromes: a scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association Council on clinical cardiology: in collaboration with the Society of Geriatric Cardiology. *Circulation*. 2007;115:2549–2569.
462. Bauer T, Koeth O, Junger C, Heer T, Wienbergen H, Gitt A, Zahn R, Senges J, Zeymer U. Acute Coronary Syndromes Registry (ACOS) Investigators. Effect of an invasive strategy on in-hospital outcome in elderly patients with non-ST-elevation myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2007;28:2873–2878.
463. Bach RG, Cannon CP, Weintraub WS, DiBattiste PM, Demopoulos LA, Anderson HV, DeLucca PT, Mahoney EM, Murphy SA, Braunwald E. The effect of routine, early invasive management on outcome for elderly patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Ann Intern Med*. 2004;141:186–195.
464. Tegn N, Abdelnoor M, Aaberge L, Endresen K, Smith P, Aakhus S, Gjertsen E, Dahl-Hofseth O, Ranhoff AH, Gullestad L, Bendz B. After Eighty study investigators. Invasive versus conservative strategy in patients aged 80 years or older with non-ST-elevation myocardial infarction or unstable angina pectoris (After Eighty study): an open-label randomised controlled trial. *Lancet*. 2016;387:1057–1065.
465. Skolnick AH, Alexander KP, Chen AY, Roe MT, Pollack Jr CV, Ohman EM, Rumsfeld JS, Gibler WB, Peterson ED, Cohen DJ. Characteristics, management, and outcomes of 5,557 patients age $\geq$ or $\geq$ 90 years with acute coronary syndromes: results from the CRUSADE Initiative. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49:1790–1797.
466. Bach RG, Cannon CP, Giugliano RP, White JA, Lokhnygina Y, Bohula EA, Califf RM, Braunwald E, Blazing MA. Effect of simvastatin-ezetimibe compared with simvastatin monotherapy after acute coronary syndrome among patients 75 years or older: a secondary analysis of a randomized clinical trial. *JAMA Cardiol*. 2019;4:846–854.
467. Damman P, Clayton T, Wallentin L, Lagerqvist B, Fox KA, Hirsch A, Windhausen F, Swahn E, Pocock SJ, Tijssen JG, de Winter RJ. Effects of age on long-term outcomes after a routine invasive or selective invasive strategy in patients presenting with non-ST segment elevation acute coronary syndromes: a collaborative analysis of individual data from the FRISC II - ICTUS - RITA-3 (FIR) trials. *Heart*. 2012;98:207–213.
468. McDermid RC, Stelfox HT, Bagshaw SM. Frailty in the critically ill: a novel concept. *Crit Care*. 2011;15:301.
469. Clegg A, Young J, Iliffe S, Rikkert MO, Rockwood K. Frailty in elderly people. *Lancet*. 2013;381:752–762.
470. Bell SP, Saraf AA. Epidemiology of multimorbidity in older adults with cardiovascular disease. *Clin Geriatr Med*. 2016;32:215–226.
471. Singh M, Rihal CS, Lennon RJ, Spertus JA, Nair KS, Roger VL. Influence of frailty and health status on outcomes in patients with coronary disease undergoing percutaneous revascularization. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2011;4:496–502.
472. Gu SZ, Qiu W, Batty JA, Sinclair H, Veerasamy M, Brugaletta S, Neely D, Ford G, Calvert PA, Mintz GS, Kunadian V. Coronary artery lesion phenotype in frail older patients with non-ST-elevation acute coronary syndrome undergoing invasive care. *EuroIntervention*. 2019;15:e261–e268.
473. White HD, Westerhout CM, Alexander KP, Roe MT, Winters KJ, Cyr DD, Fox KA, Prabhakaran D, Hochman JS, Armstrong PW, Ohman EM. TRILOGY ACS investigators. Frailty is associated with worse outcomes in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: Insights from the TArgeted platelet Inhibition to clarify the Optimal strategy to medically manage Acute Coronary Syndromes (TRILOGY ACS) trial. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2016;5:231–242.
474. Batty J, Qiu W, Gu S, Sinclair H, Veerasamy M, Beska B, Neely D, Ford G, Kunadian V. ICON-1 Study Investigators. One-year clinical outcomes in older patients with non-ST elevation acute coronary syndrome undergoing coronary angiography: an analysis of the ICON1 study. *Int J Cardiol*. 2019;274:45–51.
475. Bebb O, Smith FG, Clegg A, Hall M, Gale CP. Frailty and acute coronary syndrome: a structured literature review. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2018;7:166–175.
476. de Vries NM, Staal JB, van Ravensberg CD, Hobbelen JS, Olde Rikkert MG, Nijhuis-van der Sanden MW. Outcome instruments to measure frailty: a systematic review. *Ageing Res Rev*. 2011;10:104–114.
477. Gargiulo G, Ariotti S, Santucci A, Piccolo R, Baldo A, Franzone A, Magnani G, Marino M, Esposito G, Windecker S, Valgimigli M. Impact of sex on 2-year clinical outcomes in patients treated with 6-month or 24-month dual-antiplatelet therapy duration: a pre-specified analysis from the PRODIGY trial. *JACC Cardiovasc Interv*. 2016;9:1780–1789.
478. Alabas OA, Gale CP, Hall M, Rutherford MJ, Szummer K, Lawesson SS, Alfredsson J, Lindahl B, Jernberg T. Sex differences in treatments, relative survival, and excess mortality following acute myocardial infarction: national cohort study using the SWEDEHEART Registry. *J Am Heart Assoc*. 2017;6:e007123.
479. Gudnadottir GS, Andersen K, Thrainsdottir IS, James SK, Lagerqvist B, Gudnason T. Gender differences in coronary angiography, subsequent interventions, and outcomes among patients with acute coronary syndromes. *Am Heart J*. 2017;191:65–74.
480. Araujo C, Pereira M, Laszczynska O, Dias P, Azevedo A. Sex-related inequalities in management of patients with acute coronary syndrome-results from the EUR-HOBOP study. *Int J Clin Pract*. 2018;72:e13049.
481. Langabeer JR, 2nd. Champagne-Langabeer T, Fowler R, Henry T. Gender-based outcome differences for emergency department presentation of non-STEMI acute coronary syndrome. *Am J Emerg Med*. 2019;37:179–182.
482. Rashid M, Fischman DL, Gulati M, Tamman K, Potts J, Kwok CS, Ensor J, Shoaib A, Mansour H, Zaman A, Savage MP, Mamas MA. Temporal trends and inequalities in coronary angiography utilization in the management of non-ST-Elevation acute coronary syndromes in the U.S. *Sci Rep*. 2019;9:240.
483. Wilkinson C, Bebb O, Dondo TB, Munyombwe T, Casadei B, Clarke S, Schiele F, Timmis A, Hall M, Gale CP. Sex differences in quality indicator attainment for myocardial infarction: a nationwide cohort study. *Heart*. 2019;105:516–523.
484. Mieres JH, Gulati M, Bairey Merz N, Berman DS, Gerber TC, Hayes SN, Kramer CM, Min JK, Newby LK, Nixon JV, Srichai MB, Pellikka PA, Redberg RF, Wenger NK, Shaw LJ. American Heart Association Cardiac Imaging Committee of the Council on Clinical Cardiology Cardiovascular Imaging and Intervention Committee of the Council on Cardiovascular Radiology and Intervention. Role of noninvasive testing in the clinical evaluation of women with suspected ischemic heart disease: a consensus statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2014;130:350–379.
485. Alexander KP, Chen AY, Roe MT, Newby LK, Gibson CM, Allen-LaPointe NM, Pollack C, Gibler WB, Ohman EM, Peterson ED. CRUSADE Investigators. Excess dosing of antiplatelet and antithrombin agents in the treatment of nonST-segment elevation acute coronary syndromes. *JAMA*. 2005;294:3108–3116.
486. Regitz-Zagrosek V, Roos-Hesslink JW, Bauersachs J, Blomstrom-Lundqvist C, Cifkova R, De Bonis M, Iung B, Johnson MR, Kintscher U, Kranke P, Lang IM, Morais J, Pieper PG, Presbitero P, Price S, Rosano GMC, Seeland U, Simoncini T, Swan L, Warnes CA. ESC Scientific Document Group. 2018 ESC Guidelines for the management of cardiovascular diseases during pregnancy. *Eur Heart J*. 2018;39:3165–3241.
487. Anderson L, Thompson DR, Oldridge N, Zwisler AD, Rees K, Martin N, Taylor RS. Exercise-based cardiac rehabilitation for coronary heart disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;18.
488. Booth JN, 3rd. Levitan EB, Brown TM, Farkouh ME, Safford MM, Muntner P. Effect of sustaining lifestyle modifications (nonsmoking, weight reduction, physical activity, and mediterranean diet) after healing of myocardial infarction, percutaneous intervention, or coronary bypass (from the REasons for Geographic and Racial Differences in Stroke Study). *Am J Cardiol*. 2014;113:1933–1940.
489. Cheng W, Zhang Z, Cheng W, Yang C, Diao L, Liu W. Associations of leisuretime physical activity with cardiovascular mortality: A systematic review and meta-analysis of 44 prospective cohort studies. *Eur J Prev Cardiol*. 2018;25:1864–1872.
490. Chow CK, Jolly S, Rao-Melacini P, Fox KA, Anand SS, Yusuf S. Association of diet, exercise, and smoking modification with risk of early cardiovascular events after acute coronary syndromes. *Circulation*. 2010;121:750–758.
491. Critchley JA, Capewell S. Mortality risk reduction associated with smoking cessation in patients with coronary heart disease: a systematic review. *JAMA*. 2003;290:86–97.
492. Giannuzzi P, Temporelli PL, Marchioli R, Maggioni AP, Balestroni G, Ceci V, Chieffo C, Gattone M, Griffo R, Schweiger C, Tavazzi L, Urbinati S, Valagussa F, Vanuzzo D. GOSPEL Investigators. Global secondary prevention strategies to limit event

- recurrence after myocardial infarction: results of the GOSPEL study, a multicenter, randomized controlled trial from the Italian Cardiac Rehabilitation Network. *Arch Intern Med.* 2008;168:2194–2204.
493. Ketyian SJ, Brawner CA, Savage PD, Ehrman JK, Schairer J, Divine G, Aldred H, Ophaug K, Ades PA. Peak aerobic capacity predicts prognosis in patients with coronary heart disease. *Am Heart J.* 2008;156:292–300.
 494. Lahtinen M, Toukola T, Junttila MJ, Piira OP, Lepojarvi S, Kaariainen M, Huikuri HV, Tulppo MP, Kiviniemi AM. Effect of changes in physical activity on risk for cardiac death in patients with coronary artery disease. *Am J Cardiol.* 2018;121:143–148.
 495. Benzer W, Rauch B, Schmid JP, Zwissler AD, Dendale P, Davos CH, Kouidi E, Simon A, Abreu A, Pogosova N, Gaita D, Miletic B, Bonner G, Ouarrak T, McGee H. EuroCaReD study group. Exercise-based cardiac rehabilitation in twelve European countries results of the European cardiac rehabilitation registry. *Int J Cardiol.* 2017;228:58–67.
 496. Stewart RAH, Held C, Hadziosmanovic N, Armstrong PW, Cannon CP, Granger CB, Hagstrom E, Hochman JS, Koenig W, Lonn E, Nicolau JC, Steg PG, Vedin O, Wallentin L, White HD. Investigators STABILITY. Physical activity and mortality in patients with stable coronary heart disease. *J Am Coll Cardiol.* 2017;70:1689–1700.
 497. de Vries H, Kemps HM, van Engen-Verheul MM, Kraaijenhagen RA, Peek N. Cardiac rehabilitation and survival in a large representative community cohort of Dutch patients. *Eur Heart J.* 2015;36:1519–1528.
 498. Aldcroft SA, Taylor NF, Blackstock FC, O'Halloran PD. Psychoeducational rehabilitation for health behavior change in coronary artery disease: a systematic review of controlled trials. *J Cardiopulm Rehabil Prev.* 2011;31:273–281.
 499. Artinian NT, Fletcher GF, Mozaffarian D, Kris-Etherton P, Van Horn L, Lichtenstein AH, Kumanyika S, Kraus WE, Fleg JL, Redeker NS, Meininger JC, Banks J, Stuart-Shor EM, Fletcher BJ, Miller TD, Hughes S, Braun LT, Kopin LA, Berra K, Hayman LL, Ewing LJ, Ades PA, Durstine JL, Houston-Miller N, Burke LE. American Heart Association Prevention Committee of the Council on Cardiovascular Nursing Interventions to promote physical activity and dietary lifestyle changes for cardiovascular risk factor reduction in adults: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2010;122:406–441.
 500. Janssen V, De Gucht V, Dusseldorp E, Maes S. Lifestyle modification programmes for patients with coronary heart disease: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Prev Cardiol.* 2013;20:620–640.
 501. Rauch B, Davos CH, Doherty P, Saure D, Metzendorf MI, Salzwedel A, Voller H, Jensen K, Schmid JP. 'Cardiac Rehabilitation Section', European Association of Preventive Cardiology (EAPC), in cooperation with the Institute of Medical Biometry and Informatics (IMBI), Department of Medical Biometry, University of Heidelberg, and the Cochrane Metabolic and Endocrine Disorders Group, Institute of General Practice Heinrich-Heine University, Düsseldorf, Germany. The prognostic effect of cardiac rehabilitation in the era of acute revascularisation and statin therapy: a systematic review and meta-analysis of randomized and non-randomized studies - The Cardiac Rehabilitation Outcome Study (CROS). *Eur J Prev Cardiol.* 2016;23:1914–1939.
 502. Voogdt-Pruis HR, Beusmans GH, Gorgels AP, Kester AD, Van Ree JW. Effectiveness of nurse-delivered cardiovascular risk management in primary care: a randomized trial. *Br J Gen Pract.* 2010;60:40–46.
 503. Wood DA, Kotseva K, Connolly S, Jennings C, Mead A, Jones J, Holden A, De Bacquer D, Collier T, De Backer G, Faergemans O. EUROACTION Study Group. Nurse-coordinated multidisciplinary, family-based cardiovascular disease prevention programme (EUROACTION) for patients with coronary heart disease and asymptomatic individuals at high risk of cardiovascular disease: a paired, cluster-randomised controlled trial. *Lancet.* 2008;371:1999–2012.
 504. Barth J, Jacob T, Doha I, Critchley JA. Psychosocial interventions for smoking cessation in patients with coronary heart disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015. CD006886.
 505. Baumeister H, Hutter N, Bengel J. Psychological and pharmacological interventions for depression in patients with coronary artery disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011. CD008012.
 506. Caldeira D, Costa J, Vaz-Carneiro A. [Analysis of the Cochrane Review: influenza vaccines for preventing cardiovascular disease Cochrane Database Syst Rev. 2015;5:CD005050]. *Acta Med Port.* 2015;28:424–426.
 507. Caldeira D, Ferreira JJ, Costa J. Influenza vaccination and prevention of cardiovascular disease mortality. *Lancet.* 2018;391:426–427.
 508. Clar C, Oseni Z, Flowers N, Keshkar-Jahromi M, Rees K. Influenza vaccines for preventing cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015. CD005050.
 509. MacIntyre CR, Mahimbo A, Moa AM, Barnes M. Influenza vaccine as a coronary intervention for prevention of myocardial infarction. *Heart.* 2016;102:1953–1956.
 510. Udell JA, Farkouh ME, Solomon SD, Vardeny O. Does influenza vaccination influence cardiovascular complications? *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2015;13:593–596.
 511. Paules CI, Subbarao K. Influenza vaccination and prevention of cardiovascular disease mortality - authors' reply. *Lancet.* 2018;391:427–428.
 512. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, Chapman MJ, De Backer GG, Delgado V, Ference BA, Graham IM, Halliday A, Landmesser U, Mihaylova B, Pedersen TR, Riccardi G, Richter DJ, Sabatine MS, Taskinen MR, Tokgozoglu L, Wiklund O. ESC Scientific Document Group. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J.* 2020;41:111–188.
 513. Giugliano RP, Cannon CP, Blazing MA, Nicolau JC, Corbalan R, Spinar J, Park JG, White JA, Bohula EA, Braunwald E. IMPROVE-IT (Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial) Investigators. Benefit of adding ezetimibe to statin therapy on cardiovascular outcomes and safety in patients with versus without diabetes mellitus: results from IMPROVE-IT (Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial). *Circulation.* 2018;137:1571–1582.
 514. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, McCagg A, White JA, Theroux P, Darius H, Lewis BS, Ophuis TO, Jukema JW, De Ferrari GM, Ruzyllo W, De Lucca P, Im K, Bohula EA, Reist C, Wiviott SD, Tereshakovec AM, Musliner TA, Braunwald E, Califf RM. IMPROVE-IT Investigators. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *N Engl J Med.* 2015;372:2387–2397.
 515. Lloyd-Jones DM, Morris PB, Ballantyne CM, Birtcher KK, Daly Jr DD, DePalma SM, Minissian MB, Orringer CE, Smith Jr SC. 2017 focused update of the 2016 ACC expert consensus decision pathway on the role of non-statin therapies for LDL-cholesterol lowering in the management of atherosclerotic cardiovascular disease risk: a report of the American College of Cardiology Task Force on Expert Consensus Decision Pathways. *J Am Coll Cardiol.* 2017;70:1785–1822.
 516. Rosenson RS, Baker S, Banach M, Borow KM, Braun LT, Bruckert E, Brunham LR, Catapano AL, Elam MB, Mancini GJB, Moriarty PM, Morris PB, Muntner P, Ray KK, Stroes ES, Taylor BA, Taylor VH, Watts GF, Thompson PD. Optimizing cholesterol treatment in patients with muscle complaints. *J Am Coll Cardiol.* 2017;70:1290–1301.
 517. Silvestris E, Cafforio P, D'Oronzo S, Felici C, Silvestris F, Loverro G. In vitro differentiation of human oocyte-like cells from oogonial stem cells: single-cell isolation and molecular characterization. *Hum Reprod.* 2018;33:464–473.
 518. Ray KK, Ginsberg HN, Davidson MH, Pordy R, Bessac L, Minini P, Eckel RH, Cannon CP. Reductions in atherogenic lipids and major cardiovascular events: a pooled analysis of 10 ODYSSEY trials comparing alirocumab with control. *Circulation.* 2016;134:1931–1943.
 519. Robinson JG, Farnier M, Krempf M, Bergeron J, Luc G, Averna M, Stroes ES, Langslet G, Raal FJ, El Shahawy M, Koren MJ, Lepor NE, Lorenzato C, Pordy R, Chaudhari U, Kastelein JJ. ODYSSEY LONG TERM Investigators. Efficacy and safety of alirocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med.* 2015;372:1489–1499.
 520. Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, Bhatt DL, Bittner VA, Diaz R, Edelberg JM, Goodman SG, Hanotin C, Harrington RA, Jukema JW, Lecrois G, Mahaffey KW, Moryusef A, Pordy R, Quintero K, Roe MT, Sasiela WJ, Tamby JF, Tricoci P, White HD, Zeiher AM. ODYSSEY OUTCOMES Committees and Investigators. Alirocumab and cardiovascular outcomes after acute coronary syndrome. *N Engl J Med.* 2018;379:2097–2107.
 521. Ray KK, Colhoun HM, Szarek M, Baccara-Dinet M, Bhatt DL, Bittner VA, Budaj AJ, Diaz R, Goodman SG, Hanotin C, Harrington RA, Jukema JW, Loizeau V, Lopes RD, Moryusef A, Murin J, Pordy R, Ristic AD, Roe MT, Tunon J, White HD, Zeiher AM, Schwartz GG, Steg PG. ODYSSEY OUTCOMES Committees and Investigators. Effects of alirocumab on cardiovascular and metabolic outcomes after acute coronary syndrome in patients with or without diabetes: a prespecified analysis of the ODYSSEY OUTCOMES randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2019;7:618–628.
 522. Schmidt AF, Pearce LS, Wilkins JT, Overington JP, Hingorani AD, Casas JP. PCSK9 monoclonal antibodies for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;4:CD011748.
 523. Robinson JG, Rosenson RS, Farnier M, Chaudhari U, Sasiela WJ, Merlet L, Miller K, Kastelein JJ. Safety of very low low-density lipoprotein cholesterol levels with alirocumab: pooled data from randomized trials. *J Am Coll Cardiol.* 2017;69:471–482.
 524. Arbel R, Hammerman A, Triki N, Greenberg D. PCSK9 inhibitors may improve cardiovascular outcomes-can we afford them? *Int J Cardiol.* 2016;220:242–245.
 525. Zhai C, Cong H, Liu Y, Zhang Y, Liu X, Zhang H, Ren Z. Effect of high-dose statin pretreatment on the incidence of periprocedural myocardial infarction in patients undergoing percutaneous coronary intervention: grading the evidence through a cumulative meta-analysis. *Clin Cardiol.* 2015;38:668–678.
 526. Bhatt DL, Steg PG, Miller M, Brinton EA, Jacobson TA, Ketchum SB, Doyle Jr RT, Juliano RA, Jiao L, Granowitz C, Tardif JC, Ballantyne CM. REDUCE-IT Investigators. Cardiovascular risk reduction with icosapent ethyl for hypertriglyceridemia. *N Engl J Med.* 2019;380:11–22.
 527. Hernandez AF, Green JB, Janmohamed S, D'Agostino Sr RB, Granger CB, Jones NP, Leiter LA, Rosenberg AE, Sigmon KN, Somerville MC, Thorpe KM, McMurray JJV, Del Prato S. Harmony Outcomes committees and investigators. Albiglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease (Harmony Outcomes): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2018;392:1519–1529.
 528. Marso SP, Bain SC, Consoli A, Eliaschewitz FG, Jodar E, Leiter LA, Lingvay I, Rosenstock J, Seufert J, Warren ML, Woo V, Hansen O, Holst AG, Pettersson J, Vilsboll T. SUSTAIN-6 Investigators. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2016;375:1834–1844.
 529. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JF, Nauck MA, Nissen SE, Pocock S, Poulter NR, Ravn LS, Steinberg WM, Stockner M, Zinman B, Bergenstal RM, Buse JB. LEADER Steering Committee. LEADER Trial Investigators. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2016;375:311–322.
 530. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, de Zeeuw D, Fulcher G, Erondou N, Shaw W, Law G, Desai M, Matthews DR. CANVAS Program Collaborative Group. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2017;377:644–657.
 531. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A, Silverman MG, Zelniker TA, Kuder JF, Murphy SA, Bhatt DL, Leiter LA, McGuire DK, Wilding JPH, Ruff CT, Gause-Nilsson IAM, Fredriksson M, Johansson PA, Langkilde AM, Sabatine MS. DECLARETIMI 58 Investigators. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2019;380:347–357.

532. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, Mattheus M, Devins T, Johansen OE, Woerle HJ, Broedl UC, Inzucchi SE. EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2015;373:2117–2128.
533. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. Kearney PM, Blackwell L, Collins R, Keech A, Simes J, Peto R, Armitage J, Baigent C. Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18,686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis. *Lancet*. 2008;371:117–125.
534. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, Bhalal N, Peto R, Barnes EH, Keech A, Simes J, Collins R. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet*. 2010;376:1670–1681.
535. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, Honarpour N, Wiviott SD, Murphy SA, Kuder JF, Wang H, Liu T, Wasserman SM, Sever PS, Pedersen TR. FOURIER Steering Committee and Investigators. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. *N Engl J Med*. 2017;376:1713–1722.
536. Flather MD, Yusuf S, Kober L, Pfeffer M, Hall A, Murray G, Torp-Pedersen C, Ball S, Pogue J, Moye L, Braunwald E. Long-term ACE-inhibitor therapy in patients with heart failure or left-ventricular dysfunction: a systematic overview of data from individual patients ACE-Inhibitor Myocardial Infarction Collaborative Group. *Lancet*. 2000;355:1575–1581.
537. SOLVD Investigators Yusuf. Yusuf S, Pitt B, Davis CE, Hood WB, Cohn JN. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N Engl J Med*. 1991;325:293–302.
538. Pfeffer MA, Braunwald E, Moye LA, Basta L, Brown Jr EJ, Cuddy TE, Davis BR, Geltman EM, Goldman S, Flaker GC, Klein M, Lamas GA, Packer M, Rouleau J, Rouleau JL, Rutherford J, Wertheimer JH, Hawkins CM. Effect of captopril 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;327:669–677.
539. Leizorovicz A, Lechat P, Cucherat M, Bugnard F. Bisoprolol for the treatment of chronic heart failure: a meta-analysis on individual data of two placebocontrolled studies CIBIS and CIBIS II. Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study. *Am Heart J*. 2002;143:301–307.
540. Packer M, Bristow MR, Cohn JN, Colucci WS, Fowler MB, Gilbert EM, Shusterman NH. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. U.S. Carvedilol Heart Failure Study Group. *N Engl J Med*. 1996;334:1349–1355.
541. Poole-Wilson PA, Swedberg K, Cleland JG, Di Lenarda A, Hanrath P, Komajda M, Lubsen J, Lutiger B, Metra M, Remme WJ, Torp-Pedersen C, Scherhag A, Skene A. Carvedilol Or Metoprolol European Trial Investigators. Comparison of carvedilol and metoprolol on clinical outcomes in patients with chronic heart failure in the Carvedilol Or Metoprolol European Trial (COMET): randomised controlled trial. *Lancet*. 2003;362:7–13.
542. Hwang D, Lee JM, Kim HK, Choi KH, Rhee TM, Park J, Park TK, Yang JH, Song YB, Choi JH, Hahn JY, Choi SH, Koo BK, Kim YJ, Chae SC, Cho MC, Kim CJ, Gwon HC, Jeong MH, Kim HS. KAMIR Investigators. Prognostic impact of betablocker dose after acute myocardial infarction. *Circ J*. 2019;83:410–417.
543. Bangalore S, Bhatt DL, Steg PG, Weber MA, Boden WE, Hamm CW, Montalescot G, Hsu A, Fox KA, Lincoff AM. Beta-blockers and cardiovascular events in patients with and without myocardial infarction: post hoc analysis from the CHARISMA trial. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2014;7:872–881.
544. Puymirat E, Riant E, Aissaoui N, Soria A, Ducrocq G, Coste P, Cottin Y, Aupetit JF, Bonnefoy E, Blanchard D, Cattani S, Steg G, Schiele F, Ferrieres J, Juilliere Y, Simon T, Danchin N. Beta blockers and mortality after myocardial infarction in patients without heart failure: multicentre prospective cohort study. *BMJ*. 2016. 354:i4801.
545. Neumann A, Maura G, Weill A, Alla F, Danchin N. Clinical events after discontinuation of beta-blockers in patients without heart failure optimally treated after acute myocardial infarction: a cohort study on the French healthcare databases. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2018;11:e004356.
546. Kernis SJ, Harjai KJ, Stone GW, Grines LL, Boura JA, O'Neill WW, Grines CL. Does beta-blocker therapy improve clinical outcomes of acute myocardial infarction after successful primary angioplasty? *J Am Coll Cardiol*. 2004;43:1773–1779.
547. Bangalore S, Makani H, Radford M, Thakur K, Toklu B, Katz SD, DiNicolantonio JJ, Devereaux PJ, Alexander KP, Wetterslev J, Messerli FH. Clinical outcomes with beta-blockers for myocardial infarction: a meta-analysis of randomized trials. *Am J Med*. 2014;127:939–953.
548. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, Palensky J, Wittes J. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med*. 1999;341:709–717.
549. Pitt B, Remme W, Zannad F, Neaton J, Martinez F, Roniker B, Bittman R, Hurley S, Kleiman J, Gatlin M. Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study Investigators. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2003;348:1309–1321.
550. Spertus JA, Eagle KA, Krumholz HM, Mitchell KR, Normand SL, American College of Cardiology, American Heart Association Task Force on Performance Measures. American College of Cardiology and American Heart Association methodology for the selection and creation of performance measures for quantifying the quality of cardiovascular care. *Circulation*. 2005;111:1703–1712.
551. National Quality Forum. Measure evaluation criteria. Disponible en: http://www.qualityforum.org/Measuring_Performance/Submitting_Standards/Measure_Evaluation_Criteria.aspx#comparison (7 Ene 2020).
552. Raleigh VS, Root C. *Getting the measure of quality: opportunities and challenges*. 4 February. Disponible en: <http://www.kingsfund.org.uk/document.rm?id=8550>.
553. Lindenauer PK, Remus D, Roman S, Rothberg MB, Benjamin EM, Ma A, Bratzler DW. Public reporting and pay for performance in hospital quality improvement. *N Engl J Med*. 2007;356:486–496.
554. Forster AJ, van Walraven C. The use of quality indicators to promote accountability in health care: the good, the bad, and the ugly. *Open Med*. 2012;6:e75–e79.
555. Bhatt DL, Drozda Jr JP, Shahian DM, Chan PS, Fonarow GC, Heidenreich PA, Jacobs JP, Masoudi FA, Peterson ED, Welke KF. ACC/AHA/STS Statement on the Future of Registries and the Performance Measurement Enterprise: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Performance Measures and The Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol*. 2015;66:2230–2245.
556. Donabedian A. The quality of care How can it be assessed? *JAMA*. 1988;260:1743–1748.
557. Spertus JA, Bonow RO, Chan P, Diamond GA, Drozda Jr JP, Kaul S, Krumholz HM, Masoudi FA, Normand SL, Peterson ED, Radford MJ, Rumsfeld JS. ACCF/AHA Task Force on Performance Measures ACCF/AHA new insights into the methodology of performance measurement: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on performance measures. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56:1767–1782.
558. Krumholz HM, Normand SL, Spertus JA, Shahian DM, Bradley EH. Measuring performance for treating heart attacks and heart failure: the case for outcomes measurement. *Health Aff (Millwood)*. 2007;26:75–85.
559. Arnold SV, Grodzinsky A, Gosch KL, Kosiborod M, Jones PG, Breeding T, Towheed A, Beltrame J, Alexander KP, Spertus JA. Predictors of physician under-recognition of angina in outpatients with stable coronary artery disease. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2016;9:554–559.
560. Schiele F, Gale CP, Bonnefoy E, Capuano F, Claeys MJ, Danchin N, Fox KA, Huber K, Iakobishvili Z, Lettino M, Quinn T, Rubini Gimenez M, Botker HE, Swahn E, Timmis A, Tubaro M, Vrints C, Walker D, Zahger D, Zeymer U, Bueno H. Quality indicators for acute myocardial infarction: a position paper of the Acute Cardiovascular Care Association. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2017;6:34–59.
561. Schiele F, Gale CP, Simon T, Fox KAA, Bueno H, Lettino M, Tubaro M, Puymirat E, Ferrieres J, Meneveau N, Danchin N. Assessment of quality indicators for acute myocardial infarction in the FAST-MI (French Registry of Acute ST-Elevation or Non-ST-Elevation Myocardial Infarction) Registries. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2017;10.
562. Timoteo AT, Mimoso J. Investigators ProACS. Assessment of quality performance measures in patients with acute coronary syndromes: data from the Portuguese Registry of Acute Coronary Syndromes (ProACS), a nationwide registry. *J Eval Clin Pract*. 2018;24:439–446.
563. Bebb O, Hall M, Fox KAA, Dondo TB, Timmis A, Bueno H, Schiele F, Gale CP. Performance of hospitals according to the ESC ACCA quality indicators and 30-day mortality for acute myocardial infarction: national cohort study using the United Kingdom Myocardial Ischaemia National Audit Project (MINAP) register. *Eur Heart J*. 2017;38:974–982.