

## Puesta al día: Síndromes coronarios agudos (VI)

# El tratamiento de síndromes coronarios agudos de ancianos y pacientes con comorbilidades



Stefano Savonitto<sup>a,\*</sup>, Nuccia Morici<sup>b</sup> y Stefano De Servi<sup>c</sup>

<sup>a</sup> *Divisione di Cardiologia, Ospedale Manzoni, Lecco, Italia*

<sup>b</sup> *Cardiologia Prima-Emodinamica, Ospedale Niguarda Ca' Granda, Milán, Italia*

<sup>c</sup> *Cure Intensive Coronariche, IRCCS Policlinico S. Matteo, Pavia, Italia*

Historia del artículo:

On-line el 27 de mayo de 2014

Palabras clave:

Infarto de miocardio

Riñón

Diabetes mellitus

Anemia

## RESUMEN

Los síndromes coronarios agudos tienen un amplio espectro de formas de presentación clínica y de riesgo de evolución adversa. Debe establecerse una distinción entre el riesgo tratable (grado de isquemia, gravedad de la enfermedad coronaria y deterioro hemodinámico agudo) y riesgo no tratable (edad avanzada, lesión miocárdica previa, enfermedad renal crónica, otras comorbilidades). Se ha excluido de los ensayos clínicos «generadores de guías» a la mayoría de los pacientes con riesgo «no tratable». En los últimos años, a pesar de la escasez de ensayos aleatorizados específicos, se han realizado avances importantes en el tratamiento de los pacientes ancianos y los pacientes con comorbilidades: se ha pasado del nihilismo terapéutico a un ajuste cuidadoso de las dosis de fármacos antitrombóticos, tendencia al abordaje radial de las intervenciones coronarias percutáneas y también una cirugía cardíaca menos invasiva. Son de esperar nuevos avances como consecuencia del desarrollo de pautas de medicación apropiadas para ancianos y pacientes con disfunción renal, el abordaje sistemáticamente multidisciplinario del tratamiento de los pacientes con diabetes mellitus y anemia y la decisión de realizar ensayos aleatorizados en estas poblaciones de alto riesgo.

© 2014 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

## Treatment of Acute Coronary Syndromes in the Elderly and in Patients With Comorbidities

## ABSTRACT

Acute coronary syndromes have a wide spectrum of clinical presentations and risk of adverse outcomes. A distinction should be made between treatable (extent of ischemia, severity of coronary disease and acute hemodynamic deterioration) and untreatable risk (advanced age, prior myocardial damage, chronic kidney dysfunction, other comorbidities). Most of the patients with «untreatable» risk have been excluded from the «guideline-generating» clinical trials. In recent years, despite the paucity of specific randomized trials, major advances have been completed in the management of elderly patients and patients with comorbidities: from therapeutic nihilism to careful titration of antithrombotic agents, a shift toward the radial approach to percutaneous coronary interventions, and also to less-invasive cardiac surgery. Further advances should be expected from the development of drug regimens suitable for use in the elderly and in patients with renal dysfunction, from a systematic multidisciplinary approach to the management of patients with diabetes mellitus and anemia, and from the courage to undertake randomized trials involving these high-risk populations.

Full English text available from: [www.revespcardiol.org/en](http://www.revespcardiol.org/en)

© 2014 Sociedad Española de Cardiología. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Keywords:

Myocardial infarction

Kidney

Diabetes mellitus

Anemia

Sección patrocinada por AstraZeneca

## INTRODUCCIÓN

Los síndromes coronarios agudos (SCA) tienen un amplio espectro de formas de presentación clínica y de riesgo de evolución adversa. Como regla general, en medicina, cuanto mayor es el riesgo basal, mayor es el beneficio que aporta un abordaje agresivo y temprano. Sin embargo, en el SCA debe hacerse una distinción entre el riesgo atribuible al evento isquémico agudo, que se puede tratar con una intervención adecuada, y el riesgo derivado de las

\* Autor para correspondencia: Divisione di Cardiologia, Ospedale Manzoni, Via dell'Eremo 9/11, 23900 Lecco, Italia.

Correo electrónico: [s.savonitto@ospedale.lecco.it](mailto:s.savonitto@ospedale.lecco.it) (S. Savonitto).

### Abreviaturas

DM: diabetes mellitus  
 ERC: enfermedad renal crónica  
 IAMCEST: infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST  
 IM: infarto de miocardio  
 SCA: síndrome coronario agudo  
 SCASEST: síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST

características basales del paciente, las comorbilidades y la fragilidad, que puede no ser tratable y hacer al paciente más vulnerable al daño iatrogénico (figura 1).

La identificación de los pacientes de alto riesgo es fácil; se han desarrollado diversos instrumentos de estratificación del riesgo, basados en los datos obtenidos en decenas de miles de pacientes incluidos en ensayos clínicos aleatorizados (ECA) y en registros. Por otro lado, decidir la forma de tratar a los pacientes de alto riesgo y la forma de minimizar el riesgo del tratamiento farmacológico y la intervención coronaria exige un juicio clínico sólido, la adopción de medidas específicas y, en la mayoría de los casos, un abordaje multidisciplinario. Es frecuente que no esté respaldado por las guías de práctica clínica, puesto que se basan principalmente en la evidencia generada por los ECA, de los que a menudo se excluye a los pacientes con comorbilidades significativas y en los que los pacientes ancianos suelen estar infrarrepresentados<sup>1-7</sup> (figura 2).

En este artículo se examina la evidencia actual relativa al tratamiento del SCA de los pacientes ancianos y los pacientes con diabetes mellitus (DM), enfermedad renal crónica (ERC) o anomalías hematológicas, que pueden introducir una confusión en el abordaje invasivo y temprano del SCA.

### ANCIANOS

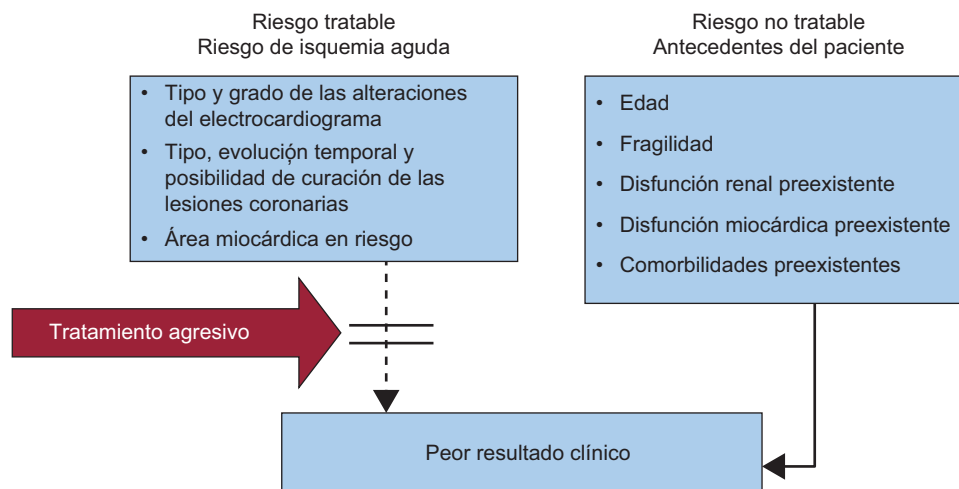
Los pacientes ancianos son una gran porción de los pacientes hospitalizados por SCA, porcentaje que aumentará aún más en las próximas décadas<sup>8</sup>. No hay una definición uniformemente aceptada de «anciano» mediante valores de corte de la edad. Los únicos dos estudios específicos y prospectivos que han abordado estrategias de tratamiento para pacientes ancianos con SCA han utilizado como valor de corte la edad  $\geq 75$  años<sup>9,10</sup>. Dicho umbral

es el más comúnmente utilizado en la literatura médica actual<sup>11</sup>, mientras que en artículos más antiguos se utilizaron valores de corte inferiores, como los de 60 a 65 años. Esta cuestión es importante al interpretar la bibliografía, puesto que la relación entre la edad y la evolución clínica (en especial la mortalidad, pero también la hemorragia) muestra un agravamiento drástico alrededor de los 75 años<sup>11</sup>. Además, la edad creciente no implica tan solo más años, sino también un cambio de las características generales de la población con SCA. Las mujeres presentan un aumento de  $< 30\%$  cuando la población en estudio tiene una media de edad de 60-63 años (como ocurre en la mayoría de los ECA) a un 50% en las poblaciones de estudio con una media de 80 años<sup>9,10</sup>. Las poblaciones ancianas incluyen, además,  $> 70\%$  de pacientes hipertensos, un 35% de diabéticos, un 20% con una tasa de filtrado glomerular estimado (TFGe)  $< 60$  ml/min, así como un mayor número de pacientes con antecedentes de infarto de miocardio (IM) o ictus o con fibrilación auricular y enfermedad arterial periférica<sup>2,3,9-13</sup>. Todos estos trastornos implican problemas específicos a la hora de decidir las estrategias de tratamiento. Por último, la mayor parte de los ECA y las guías sobre SCA no tienen en cuenta la fragilidad de los pacientes (y se ha demostrado que esta afecta profundamente a la evolución clínica de los ancianos<sup>14</sup>) entre las variables que hay que evaluar y analizar para orientar las estrategias de tratamiento.

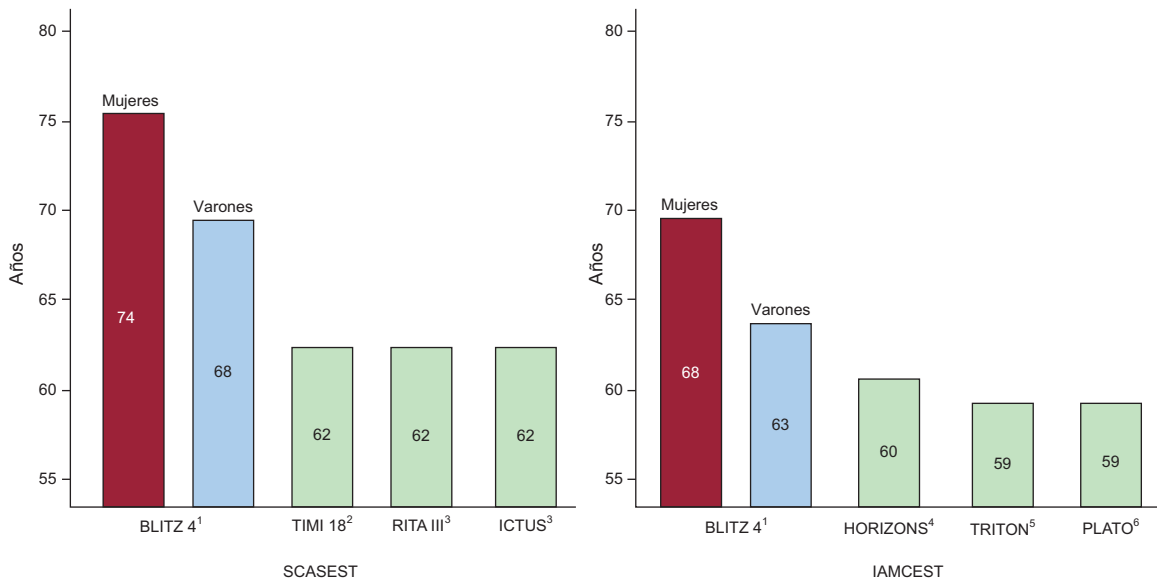
En 2007, dos declaraciones científicas del *American Heart Association Council on Clinical Cardiology* revisaron la literatura médica existente sobre el tratamiento del SCA sin elevación del segmento ST (SCASEST)<sup>15</sup> y el infarto agudo de miocardio con elevación del ST (IAMCEST)<sup>16</sup> en los ancianos: estos documentos resaltaron el hecho de que los ancianos están en gran parte infrarrepresentados en las poblaciones de los ECA que son la base de las guías de práctica clínica.

### Tratamiento del infarto de miocardio con elevación del segmento ST

La angioplastia primaria (intervencionismo coronario percutáneo primario [ICPp]) se ha establecido como la estrategia de reperfusión más efectiva y segura para los pacientes ancianos con IAMCEST. El ensayo TRIANA se inició en 2005 para comparar la eficacia y la seguridad del ICPp y la fibrinólisis en los pacientes muy ancianos con IAMCEST<sup>9</sup>. Ese estudio, para el que se planificó la inclusión de 570 pacientes, se interrumpió tras la incorporación de 266 pacientes en un periodo de 33 meses y mostró una tendencia a la reducción de la variable de valoración principal, consistente en



**Figura 1.** Estratificación del riesgo en el síndrome coronario agudo. Se debe distinguir entre el riesgo tratable y el no tratable. Una intervención farmacoinvasiva agresiva puede reducir el impacto pronóstico de la carga isquémica aguda, mientras que las variables de riesgo no tratables aumentan el riesgo de daños iatrogénicos.



**Figura 2.** Comparación de la media de edad poblacional en el registro actual BLITZ 4 de síndrome coronario agudo en las unidades coronarias italianas y los ensayos generadores de guías para el infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST y el síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST. Los ensayos aleatorizados han incluido poblaciones de pacientes mucho más jóvenes que los de la práctica clínica habitual. IAMCEST: infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST; SCASEST: síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST. Reproducido con permiso de Savonitto<sup>7</sup>.

los episodios observados en 30 días de muerte, nuevo IM o ictus invalidante con el ICpP (el 18,9 frente al 25,4%; *odds ratio* [OR] = 0,69; intervalo de confianza del 95% [IC95%], 0,38-1,23). La incidencia de cada uno de los componentes de la variable de valoración principal fue inferior con el ICpP. Un análisis combinado de este ECA y dos ECA previos en los que se comparó el ICpP con el tratamiento lítico, publicado en ese mismo artículo<sup>9</sup>, mostró una tendencia a la reducción de la mortalidad y una reducción significativa de los episodios de muerte, nuevo IM e ictus en 30 días (figura 3). La relevancia de los datos de este ECA respecto a la práctica clínica se ha confirmado en el análisis del registro prospectivo multicéntrico de la *Reseau de Cardiologie de Franche Comte*, con una comparación de dos periodos, en 2001 y 2006<sup>17</sup>. De 2001 a 2006, el ICpP pasó a ser la modalidad preferente de terapia de reperfusión frente a la fibrinólisis (OR ajustada = 6,9; IC95%, 3,1-15), y este cambio en la estrategia se asoció a una cifra

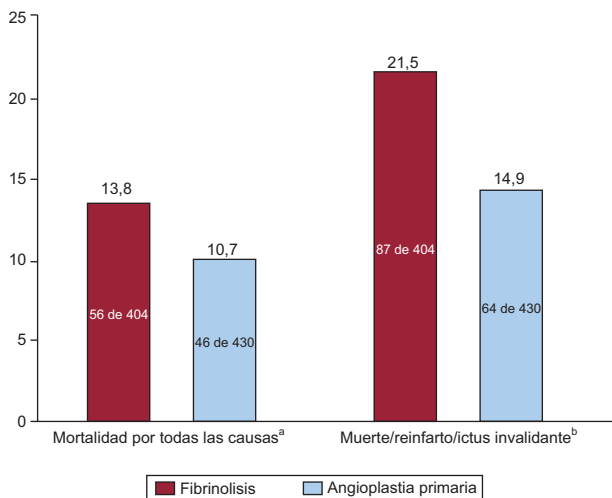
significativamente inferior de mortalidad a 30 días en 2006 (el 9,2 frente al 23,3%;  $p < 0,001$ ).

Un reciente metanálisis, con la inclusión de 6.298 pacientes tratados con ICpP e implante de *stents* de la base de datos de la DESERT Cooperation<sup>12</sup> confirmó que, a pesar de la tasa de mortalidad esperada en el seguimiento a largo plazo de los pacientes ancianos mayor que la de los de menor edad (*hazard ratio* [HR] = 2,17; IC95%, 1,97-2,39;  $p < 0,0001$ ), no se observó influencia de la edad en el riesgo de nuevo IM, trombosis de *stent* o revascularización del vaso diana.

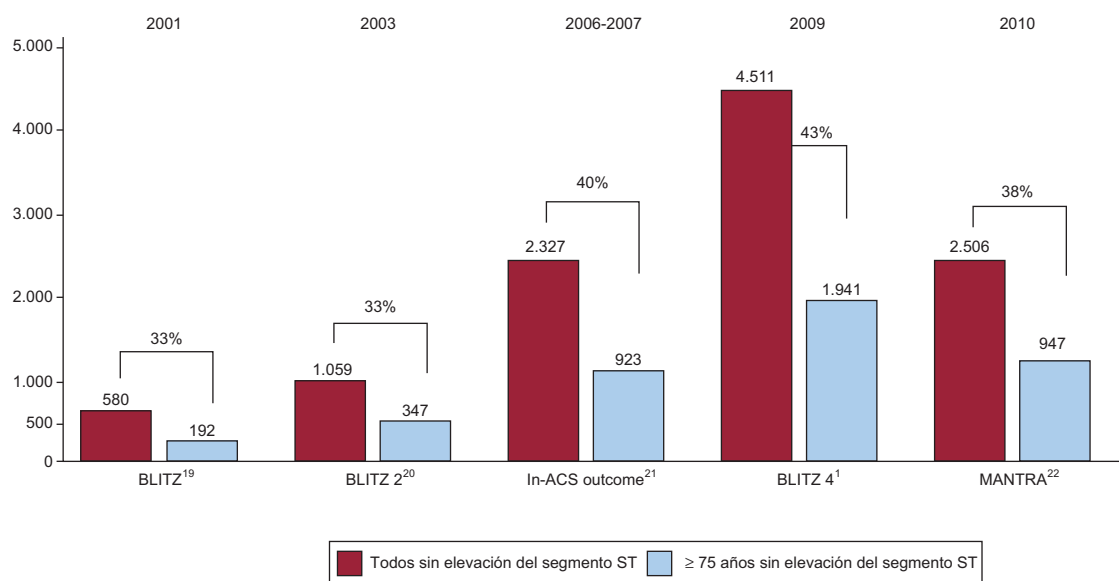
Se observó un resultado favorable en 199 pacientes de edad  $\geq 80$  años tratados en el marco del sistema de IAMCEST regional de Minneapolis<sup>18</sup>. La mediana de duración de la hospitalización fue 4 días; la mortalidad intrahospitalaria, el 11,6% y la mortalidad a 1 año, el 25,6%. De los 166 pacientes de edad  $\geq 80$  años que vivían de manera independiente o con asistencia antes del ingreso en el hospital y sobrevivieron, a 150 (90,4%) se les dio el alta para pasar a una situación de vida similar o tenían prevista esta situación tras una permanencia temporal en una residencia.

### Tratamiento invasivo del síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST

Los pacientes con SCASEST son de más edad que los pacientes con IAMCEST e incluyen un mayor porcentaje de mujeres<sup>1</sup>. Tal como se indica en la figura 4, en recientes registros italianos de SCA, los pacientes de edad  $\geq 75$  años representan aproximadamente un 40% de los casos de SCASEST<sup>1,19-22</sup>. En los últimos años, los análisis inferenciales basados en registros<sup>23</sup> y los análisis de subgrupos de ECA<sup>2,3</sup> han indicado que un abordaje invasivo en los pacientes ancianos se asocia a mejor resultado clínico que con el tratamiento conservador. En el registro multicéntrico ROSAI-2<sup>23</sup>, De Servi et al compararon los resultados clínicos a 30 días en 564 pacientes de edad  $\geq 75$  años con los de 1.017 pacientes de menos edad: los ancianos tenían unas características basales más desfavorables y recibieron menos tratamientos farmacológicos basados en la evidencia. Se adoptó una estrategia agresiva temprana en el 39% de los pacientes ancianos y el 56% de los más jóvenes ( $p < 0,001$ ). Se aplicó un enfoque intervencionista en un plazo de 30 días en el 30 y el 48% de los casos ( $p < 0,001$ ). A los



**Figura 3.** Resumen del metanálisis de ensayos aleatorizados de comparación del tratamiento fibrinolítico con la angioplastia primaria en pacientes con infarto de miocardio con elevación del ST de edad  $\geq 75$  años. <sup>a</sup>*Odds ratio* = 0,74 (intervalo de confianza del 95%, 0,49-1,13;  $p = 0,16$ ). <sup>b</sup>*Odds ratio* = 0,64 (intervalo de confianza del 95%, 0,45-0,91;  $p = 0,13$ ). Datos tomados de Bueno et al<sup>9</sup>.



**Figura 4.** Porcentajes de pacientes de edad  $\geq 75$  años en los registros italianos del síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST de 2001 a 2010.

30 días, los ancianos presentaban mayores tasas de muerte (el 6,4 frente al 1,7%), IM (el 7,1 frente al 5%) e ictus (el 1,3 frente al 0,5%). El análisis multivariable del grupo de pacientes ancianos identificó que la estrategia conservadora (OR = 2,31; IC95%, 1,20-4,48) y el diagnóstico de IM sin onda Q (OR = 2,27; IC95%, 1,32-3,93) eran factores independientes predictivos de eventos clínicos en un plazo de 30 días. Por otro lado, el citado registro *Reseau Franche Compte* no observó entre 2001 y 2006 mejora alguna en los resultados clínicos a 30 días de los pacientes ancianos con SCASEST, a pesar de cuadruplicarse el uso de la estrategia invasiva<sup>17</sup>. Sin embargo, es preciso tener en cuenta que una variable de valoración basada en un periodo de 30 días puede no reflejar ventajas del abordaje invasivo de los SCASEST que podrían evidenciarse en una evaluación muy posterior, y tal seguimiento se ha aplicado en ECA.

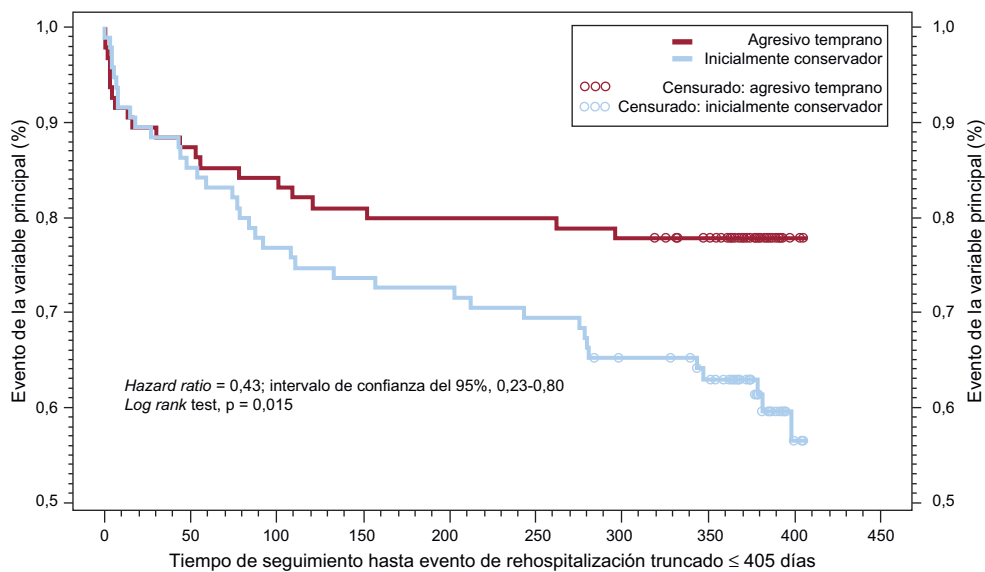
En los pacientes de edad  $\geq 75$  años incluidos en el ensayo TACTICS-TIMI 18<sup>2</sup>, la estrategia invasiva temprana aportó una reducción absoluta de 10,8 puntos porcentuales (el 10,8 frente al 21,6%;  $p = 0,016$ ) y una reducción relativa del 56% en la variable de muerte o IM a los 6 meses, lo cual es un efecto beneficioso muy superior al observado en los grupos de menos edad. En este estudio, las tasas de hemorragia mayor TIMI (*Thrombolysis In Myocardial Infarction*) fueron casi prohibitivas con la estrategia agresiva temprana en los de edad  $\geq 75$  años (el 16,6 frente al 6,5%;  $p = 0,009$ ), muy probablemente debido al tratamiento inicial sistemático con tirofiban y heparina no fraccionada y el uso universal del abordaje femoral para el cateterismo.

En un análisis conjunto de los datos individuales de los ensayos FRISC II, ICTUS y RITA-3 (FIR)<sup>3</sup>, todos los cuales compararon la estrategia invasiva ordinaria frente a una estrategia selectiva en el SCASEST, se evaluaron los resultados clínicos hasta 5 años después de la hospitalización índice. La variable de valoración combinada de muerte cardiovascular e IM fue significativamente inferior con la estrategia invasiva ordinaria en los pacientes de 65-74 años (HR = 0,72; IC95%, 0,58-0,90) y  $\geq 75$  años (HR = 0,71; IC95%, 0,55-0,91), pero no en los pacientes  $< 65$  (HR = 1,11; IC95%, 0,90-1,38;  $p < 0,001$  para la interacción entre estrategia de tratamiento y edad). La interacción se debía a un exceso de casos de IM temprano en los pacientes  $> 65$  años, mientras que no hubo heterogeneidad entre los grupos de edad en lo relativo a la muerte cardiovascular. Los efectos beneficiosos fueron menores en las mujeres que en los varones ( $p < 0,009$  para la interacción).

El estudio italiano del SCA en el anciano<sup>10</sup> fue el primer ECA en que se incluyó exclusivamente a pacientes de edad  $\geq 75$  años con

SCASEST: se asignó aleatoriamente a los pacientes a una estrategia invasiva temprana (angiografía coronaria y, si estaba indicado, revascularización en un plazo de 72 h) o una estrategia inicialmente conservadora (angiografía y revascularización solo en casos de isquemia recurrente). El estudio se programó inicialmente para la inclusión de 504 pacientes y se estableció una variable de valoración principal correspondiente al seguimiento a los 6 meses, que posteriormente se modificó para pasar a la valoración principal a los 12 meses, con un tamaño muestral de 313 pacientes; a otros 332 pacientes excluidos del ensayo por cualquier razón se los incluyó en un registro paralelo. La media de edad de los participantes era 82 años y el 50% eran mujeres. La variable de valoración principal (un beneficio clínico neto en cuanto a mortalidad por todas las causas, IM, ictus invalidante y nueva hospitalización por causas cardiovasculares o hemorragia grave) mostró una reducción significativa con el enfoque invasivo temprano en los pacientes con elevación de troponinas al ingreso (el 61% de los casos) (figura 5), si bien el efecto beneficioso no fue significativo para el conjunto de la población en estudio (el 27,9 frente al 34,6%; HR = 0,80; IC95%, 0,53-1,19), con una interacción significativa entre el tratamiento y el estado troponínico ( $p = 0,03$ ). Todos los componentes de la variable de valoración principal mostraron una tendencia al beneficio con la estrategia invasiva temprana. Es de destacar que, incluso en esa población de mayores, el 80% de las causas de muerte en el plazo de 1 año fueron de tipo cardiovascular y la mayoría, de origen isquémico<sup>24</sup>, lo cual apunta a un tratamiento agresivo tanto en la fase aguda como para la prevención secundaria. En este estudio contemporáneo, solo se registró 1 caso validado (0,6%) de hemorragia mayor durante el ingreso inicial y hubo 3 hospitalizaciones posteriores debidas a hemorragia grave (1,9%)<sup>10</sup>. Estos notables resultados de seguridad pueden deberse también a una elevada (75%) tasa de uso del abordaje radial para intervencionismo coronario primario (ICP) y el poco empleo (el 20% de los pacientes tratados con ICP) de inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa.

Por último, en un reciente análisis de metarregresión que incluyó todos los ECA que han comparado estrategias de tratamiento en el SCASEST, se ha confirmado que la estrategia invasiva temprana ordinaria reduce los episodios de la variable de valoración combinada de muerte e IM (para la interacción,  $p = 0,044$ ) y nuevas hospitalizaciones (para la interacción,  $p < 0,0001$ ), en mayor medida en los ancianos que en los pacientes de menos edad, sin diferencias significativas entre varones y mujeres<sup>25</sup>.



**Figura 5.** Curvas de supervivencia de Kaplan-Meier de la variable de valoración principal (mortalidad por todas las causas, reinfarcto, ictus invalidante y rehospitalización por causa cardiovascular o hemorragia) en pacientes con infarto agudo de miocardio sin elevación del segmento ST (elevación de troponina al ingreso) asignados aleatoriamente a una estrategia invasiva temprana o selectiva. Datos tomados de Savonitto et al<sup>10</sup>, reproducido con permiso de Savonitto<sup>7</sup>.

### Shock cardiogénico y parada cardíaca extrahospitalaria

A los pacientes ancianos con *shock* cardiogénico y los reanimados de una parada cardíaca presentada fuera del hospital, tradicionalmente se los ha considerado no candidatos a ICP en el contexto de un SCA. Un análisis de subgrupos del ensayo SHOCK mostró una tendencia no significativa al aumento de la mortalidad a 30 días (el 75 frente al 53%) tras tratar a un total de 56 pacientes ancianos con IM agudo y *shock* cardiogénico con revascularización de urgencia en comparación con la estabilización médica inicial<sup>26</sup>. Un reciente metanálisis de estudios no aleatorizados<sup>27</sup> ha englobado a un total de 1.935 pacientes  $\geq 75$  años con IM y *shock* cardiogénico, 468 de ellos tratados con revascularización de urgencia y 1.467 con estabilización médica inicial. A pesar de una tasa de éxito de la revascularización en los pacientes ancianos menor que la de los más jóvenes ( $n = 7$  estudios; el 88 frente al 95%;  $p < 0,0001$ ), los pacientes tratados con revascularización de urgencia presentaron menos mortalidad a corto plazo (el 55 frente al 72%; OR = 0,48; IC95%, 0,33-0,69) y a medio plazo (el 60 frente al 80%; OR = 0,47; IC95%, 0,27-0,83). Sin embargo, este tipo de análisis no permite concluir que el mejor resultado clínico sea atribuible a la selección de los pacientes en vez de al efecto positivo de la revascularización de urgencia.

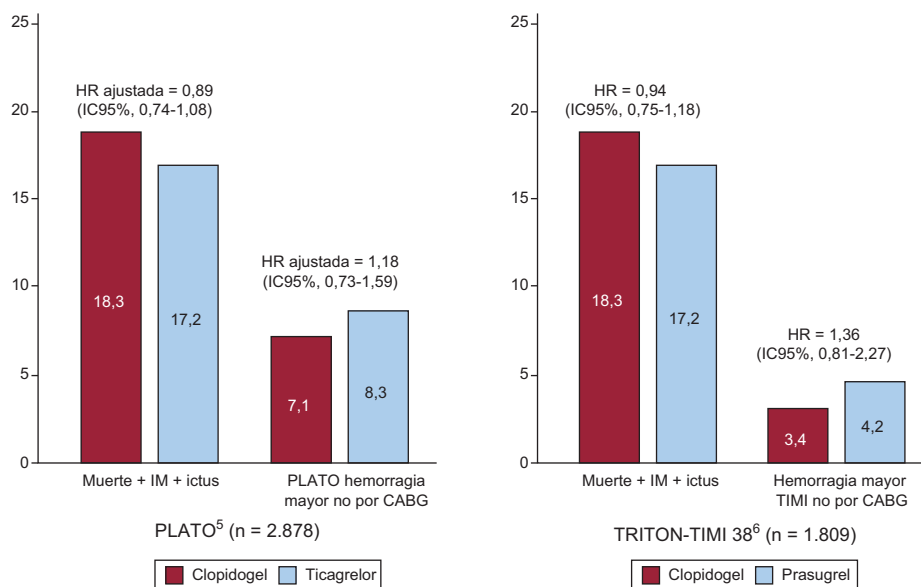
En el registro de ICPp de la región de Lombardía de Italia<sup>28</sup>, la edad avanzada no está entre los factores predictivos de la mortalidad intrahospitalaria de los pacientes tratados con ICPp de urgencia después de sufrir una parada cardíaca fuera del hospital: en dicho estudio, los factores predictivos independientes significativos fueron el tiempo transcurrido entre la parada y la llamada al servicio de urgencias médicas, la presencia de *shock* cardiogénico al ingreso, la asistolia como ritmo inicial y una puntuación de 3 en la escala de coma de Glasgow. Un reciente análisis de 6.972 pacientes de edad  $\geq 65$  (media,  $75,8 \pm 7,0$ ) años supervivientes a parada cardíaca fuera del hospital y dados de alta con vida<sup>29</sup>, de los que una cuarta parte había sufrido un IM agudo, puso de manifiesto que la supervivencia a largo plazo tenía una notable dependencia del déficit neurológico existente al alta y, en general, no difería de la mortalidad observada tras un episodio de insuficiencia cardíaca. Considerando conjuntamente toda esta información, parece razonable realizar una angiografía de urgencia con vistas a posible ICP a los pacientes ancianos reanimados de una parada cardíaca fuera del

hospital, a menos que se haya reanimado al paciente a partir de una asistolia y siempre que al ingreso no presente *shock* cardiogénico o 3 puntos en la escala de coma de Glasgow.

### Tratamiento antitrombótico

El tratamiento antitrombótico es la piedra angular del tratamiento del SCA, tanto para los pacientes a los que se aplica una estrategia invasiva como en los tratados de manera conservadora. El uso de anticoagulantes y antiagregantes plaquetarios en los pacientes ancianos requiere un cuidadoso ajuste individualizado de la posología y una evaluación prudente del riesgo de hemorragia. Hay diversas variables fisiopatológicas y farmacológicas que influyen en el metabolismo y la distribución de los fármacos en los pacientes que es diferente entre los ancianos y los de menos edad<sup>30</sup>, y un comentario detallado de estas especificidades queda fuera del ámbito del presente artículo. Sin embargo, es preciso retener como mínimo los siguientes apuntes:

- El riesgo de hemorragia gastrointestinal con el ácido acetilsalicílico incluso a dosis bajas aumenta con la edad y con el antecedente de úlcera péptica<sup>31</sup>; en consecuencia, se recomienda administrar a estos pacientes un inhibidor de la bomba de protones<sup>32</sup>.
- Para los pacientes ancianos candidatos a tratamiento fibrinolítico, se recomienda usar la mitad de dosis de tenecteplasa, ajustada según el peso<sup>33</sup>, en combinación con enoxaparina en dosis de 0,75 mg/kg y sin el bolo intravenoso inicial<sup>34</sup>, seguido de clopidogrel (75 mg) sin dosis de carga.
- Para los pacientes sometidos a ICPp, parece razonable utilizar bivalirudina en vez de heparina no fraccionada y un inhibidor de la glucoproteína IIb/IIIa, dado que el riesgo de hemorragia es muy inferior<sup>4</sup>.
- En la fase aguda del SCAEST, fondaparinux (2,5 mg una vez al día) debe ser el anticoagulante de elección para los pacientes tratados de manera conservadora<sup>35</sup>, mientras que las dosis de enoxaparina deben determinarse meticulosamente en función de la TFG. El uso de bivalirudina durante la intervención se ha asociado a una reducción de las hemorragias en los ancianos y menor mortalidad a 1 año<sup>36</sup>.



**Figura 6.** Tasas de muerte cardiovascular, reinfarcto de miocardio no mortal, ictus no mortal y hemorragia mayor durante el periodo de seguimiento de pacientes de edad  $\geq 75$  años incluidos en los ensayos PLATO<sup>5</sup> y TRITON-TIMI 38<sup>6</sup>. Obsérvese que: a) la duración media del seguimiento fue de 9,2 meses en el ensayo PLATO, en comparación con 14,5 meses en el TRITON-TIMI 38, y b) las definiciones de hemorragia fueron diferentes. La comparación de las tasas de riesgo de los tratamientos se expresa en forma de *hazard ratio* en el TRITON y *hazard ratio* ajustada en el PLATO. CABG: cirugía de revascularización aortocoronaria; HR: *hazard ratio*; IC95%: intervalo de confianza del 95%; IM: infarto de miocardio; TIMI: *Thrombolysis In Myocardial Infarction*. Reproducido con permiso de Savonitto<sup>7</sup>.

- Clopidogrel continúa siendo el antagonista de los receptores de adenosindifosfato de elección para la mayoría de los pacientes ancianos. En comparación con clopidogrel, los dos inhibidores más potentes, prasugrel y ticagrelor, presentaron unos resultados notablemente similares, con una leve reducción de la variable de valoración isquémica a costa de un aumento del riesgo de hemorragia mayor (figura 6)<sup>5,6</sup>. En consecuencia, cuando está indicado un antagonista de los receptores de adenosindifosfato como adyuvante del ácido acetilsalicílico, el empleo de estos nuevos fármacos debería restringirse a pacientes con alergia a clopidogrel o tras una evaluación individualizada y cuidadosa de la relación beneficio-riesgo. El ensayo Elderly ACS-2 (NCT01777503) está comparando específicamente el prasugrel en dosis reducidas (5 mg una vez al día) con clopidogrel en 2.000 pacientes  $\geq 75$  años, con SCA y sometidos a ICP precoz.

## DIABETES MELLITUS

Según la encuesta *Euro Heart Survey*, el 21% de los pacientes con IAMCEST y el 27% de los que tuvieron un SCASEST tenían DM conocida o de nuevo diagnóstico al ingreso<sup>37</sup>. En comparación con los pacientes sin DM, los que presentan este trastorno tienen peores resultados durante la hospitalización y a largo plazo<sup>38</sup>, sin que ello se explique por completo por las comorbilidades asociadas a la DM, que continúa siendo un predictor potente de peor evolución clínica tras la introducción de un ajuste respecto a los factores de confusión de mayor relevancia. Una excepción a esta regla pueden ser los ancianos, pues el exceso de mortalidad observado entre los ancianos diabéticos es atribuible en su mayor parte a la ERC preexistente y al daño miocárdico<sup>39</sup>. Los pacientes con DM no se han visto beneficiados por la reciente reducción de la mortalidad observada en los pacientes sin DM<sup>40</sup>. Esto podría reflejar la existencia de una mayor carga de factores de riesgo, pero también el uso de un tratamiento menos agresivo<sup>41</sup>. Los datos obtenidos de registros han mostrado de manera uniforme que los pacientes con SCA y DM reciben un tratamiento subóptimo, en comparación con los pacientes no diabéticos, tanto en las revascularizaciones como en la pauta de medicación antiagregante

plaquetaria<sup>42,43</sup>. Esta última cuestión puede ser de especial importancia, teniendo en cuenta las aberraciones específicas de la función plaquetaria que dan lugar a un aumento de la reactividad plaquetaria durante el tratamiento<sup>43</sup>.

Una cuestión relacionada con el metabolismo de la glucemia en el SCA es el papel pronóstico de la hiperglucemia, cuya prevalencia oscila entre el 25 y el 50% de los pacientes ingresados por un SCA<sup>44</sup>. La glucemia al ingreso mantuvo un efecto potente e independiente en la mortalidad hasta 1 año después del IM y más<sup>45</sup>. La intensidad de la asociación entre la hiperglucemia al ingreso y el riesgo de mortalidad después de un IM agudo se mantiene con independencia del estado diabético<sup>46</sup> y puede reducir el efecto de la DM en la mortalidad cuando se ajusta por los valores de glucemia al ingreso<sup>42</sup>. La hiperglucemia al ingreso puede ser tanto un marcador de respuesta de estrés aguda (p. ej., en pacientes con inestabilidad hemodinámica) como un indicador de resistencia subyacente a la insulina<sup>44</sup>. Un estudio prospectivo de Suecia y otros varios informes han señalado que la mayoría de esos pacientes pueden, de hecho, tener una DM no diagnosticada<sup>47-49</sup>. Esto puede explicar que la determinación de glucemia en ayunas durante las primeras 24 h de hospitalización y otros parámetros de glucometría a más largo plazo hayan mejorado la capacidad de predecir la mortalidad a 30 días<sup>50</sup>. En consecuencia, las guías actuales proponen que la determinación de la glucemia debe formar parte de los análisis de laboratorio iniciales de todos los pacientes con un SCA confirmado o sospechado, y debe ser objeto de supervisión frecuente en los pacientes con DM conocida o hiperglucemia al ingreso<sup>51,52</sup>. Además, las guías antes mencionadas incluyen el siguiente conjunto de recomendaciones:

- Es preciso evitar tanto la hiperglucemia excesiva ( $> 180$ - $200$  mg/dl) como la hipoglucemia ( $< 90$  mg/dl). A pesar del creciente conjunto de conocimientos acerca de la capacidad de discriminación que tiene la elevación de la glucosa respecto a la predicción de la mortalidad en los pacientes con SCA, y de algunas evidencias que indican que se obtiene un mejor resultado clínico con un control estricto de la glucosa en otras poblaciones de pacientes en estado crítico<sup>53</sup>, los estudios realizados en las unidades de cuidados intensivos médicos y quirúrgicos han atenuado el entusiasmo

inicial por el control estricto de la glucemia<sup>54-56</sup>. De hecho, el riesgo asociado a la glucemia al ingreso presenta una curva en U, con aumento de la tasa de eventos asociados tanto a la hiperglucemia como a la hipoglucemia<sup>57</sup>.

- Se recomienda una estrategia invasiva temprana para los pacientes diabéticos con SCASEST. El enfoque óptimo para la revascularización coronaria debe basarse en una evaluación multidisciplinaria (*heart team*), y a la hora de optar entre cirugía de revascularización aortocoronaria o ICP, se debe tener en cuenta la complejidad de la enfermedad coronaria antes que el estado de la DM. De hecho, los datos procedentes de los registros y los ECA indican que la cirugía de revascularización aortocoronaria permite una mejor supervivencia a largo plazo de los pacientes diabéticos con enfermedad multivascular<sup>58</sup>.
- Si se considera factible y apropiada la estrategia basada en ICP, se debe preferir los *stents* liberadores de fármacos a los metálicos sin recubrimiento. Los registros prospectivos grandes han confirmado el efecto beneficioso de los *stents* liberadores de fármacos en la DM, con una reducción ajustada del riesgo absoluto a 3 años del 3% de mortalidad por todas las causas e IM, en comparación con los *stents* metálicos sin recubrimiento<sup>59</sup>. La comparación directa de diferentes *stents* liberadores de fármacos no aportó evidencias concluyentes de la superioridad de un tipo sobre otro<sup>60</sup>.
- El tratamiento antitrombótico está indicado igual que para los pacientes no diabéticos, teniendo en cuenta la ya mencionada hiperreactividad plaquetaria de los pacientes diabéticos<sup>43</sup>. Se ha descrito resistencia a ácido acetilsalicílico en la DM y en la hiperglucemia, y se ha observado un aumento del recambio plaquetario en la DM de manera asociada a un aumento de la síntesis de tromboxano A<sub>2</sub><sup>60</sup>. Los datos preliminares indican que una pauta de tratamiento con ácido acetilsalicílico 2 veces al día puede mejorar la inhibición plaquetaria en la DM, pero esos datos requerirán una evaluación más detallada en estudios clínicos<sup>60</sup>. Los intentos de mejorar los resultados clínicos aumentando la dosis diaria de clopidogrel no han dado resultado<sup>61</sup>. En cambio, los antagonistas de los receptores de adenosín difosfato de tercera generación prasugrel y ticagrelor aportan efectos antiagregantes plaquetarios más potentes y predecibles. En un análisis de subgrupo definido *a priori* de la cohorte de pacientes con DM, la reducción de la variable de valoración isquémica principal coincidió con los resultados generales obtenidos con ticagrelor<sup>62</sup> y fue aún más profunda con prasugrel<sup>63</sup>, sin que hubiera un aumento de las hemorragias en comparación con clopidogrel.
- A los pacientes con SCA e hiperglucemia pero sin antecedentes de DM, se los debe evaluar en más detalle para determinar la gravedad de sus alteraciones metabólicas. Esta evaluación puede incluir determinaciones de glucosa en ayunas y glucohemoglobina y una prueba de sobrecarga oral de glucosa posterior al alta<sup>52</sup>.

## ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA

La tasa de filtrado glomerular (TFG) se reduce progresivamente con la edad, a un ritmo aproximado de 8 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> cada década, y un alto porcentaje de los ancianos tienen una TFG < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. A partir de los 30 años se inicia un proceso de sustitución de los glomérulos por tejido fibroso, denominado glomerulosclerosis, que afecta a un número creciente de glomérulos a medida que avanza la edad<sup>64</sup>. El envejecimiento se acompaña también de una disminución de la producción de creatinina (sarcopenia senil) y, en consecuencia, la concentración sérica de creatinina no aumenta de manera proporcional a la disminución progresiva de la TFG. Así, una creatinina sérica de

1 mg/dl corresponde a una TFG de 120 ml/min a la edad de 20 años, pero de solo 60 ml/min en un sujeto de 80 años. Dada la complejidad que representa la determinación directa de la TFG mediante la infusión de sustancias exógenas, se han propuesto fórmulas para estimar la FG a partir de las concentraciones séricas de marcadores endógenos que los glomérulos filtran. Las ecuaciones basadas en la creatinina, como las fórmulas *Modification of Diet in Renal Disease* y CKD-EPI (*Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration*) incluyen la edad y el sexo como variables, mientras que solo la fórmula de Cockcroft-Gault tiene en cuenta también el peso corporal. Todas esas ecuaciones subestiman la TFG determinada directamente en un 20-25%, y la razón más probable es que esas ecuaciones se desarrollaron en pacientes con una disminución de la masa muscular, en comparación con adultos sanos<sup>65</sup>. En consecuencia, los pacientes de más edad con los TFG de 45-59 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> tienen menor probabilidad que los pacientes más jóvenes de progresión a enfermedad renal terminal, y cuando esta progresión se produce es más lenta que en los pacientes de menos edad<sup>66</sup>. Además, los pacientes ancianos tienen un riesgo de muerte ajustado por edad menor que el de los más jóvenes con TFG similar.

Aunque la ERC es un factor de riesgo bien conocido en el SCASEST<sup>67</sup>, su papel en la determinación del pronóstico de los pacientes ancianos con SCASEST no se ha determinado por el momento. En el estudio *Italian Elderly ACS*, alrededor del 60% de los pacientes tenían TFG < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> al utilizar las fórmulas CKD-EPI o *Modification of Diet in Renal Disease*, en comparación con el 80% al aplicar la ecuación de Cockcroft-Gault<sup>68</sup>. Al analizarlo como una variable continua, la TFG fue uno de los factores independientes predictivos de la mortalidad<sup>24</sup>, y a este respecto la fórmula de Cockcroft-Gault fue significativamente mejor que las otras dos ecuaciones<sup>68</sup>.

Las manifestaciones clínicas del SCA con frecuencia son atípicas en los pacientes con ERC, y la dificultad diagnóstica puede verse incrementada por el hecho de que las concentraciones séricas de troponinas a menudo estén elevadas en los ancianos con ERC.

Los pacientes con ERC son más propensos a presentar complicaciones hemorrágicas que los pacientes con función renal preservada. Se han descrito defectos de la adhesión y la agregación de las plaquetas que conducen a la tendencia hemorrágica de los pacientes con ERC<sup>69</sup>. En consecuencia, estos pacientes deben ser tratados con precaución al utilizar fármacos antitrombóticos que se eliminan exclusiva o sustancialmente a través de los riñones, como los inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa de molécula pequeña y enoxaparina, y es preciso aplicar un ajuste de reducción de dosis de estos fármacos en función de la TFG. Los errores de dosis en los pacientes con ERC, principalmente por lo que respecta a la prescripción, son la causa de una parte sustancial de las reacciones adversas a medicamentos que se producen en los pacientes con SCA. En la ERC grave, enoxaparina y fondaparinux están contraindicados: en esos pacientes debe usarse heparina no fraccionada, la cual tiene, además, la ventaja de que su actividad anticoagulante puede supervisarse fácilmente mediante el tiempo de tromboplastina parcial activado y que se puede neutralizarla rápidamente en caso de hemorragia. La dosis de bivalirudina debe reducirse también en los pacientes con ERC grave.

De entre los antagonistas del receptor P2Y<sub>12</sub>, ticagrelor ha mostrado unos resultados notablemente favorables en comparación con clopidogrel en el ensayo PLATO, con una reducción significativa de las variables de valoración isquémicas y de la mortalidad entre los pacientes con ERC<sup>70</sup>. Aunque las hemorragias mayores y mortales no aumentaron de manera significativa con ticagrelor, fueron numéricamente superiores entre los pacientes asignados a ticagrelor en comparación con lo observado en los pacientes asignados a clopidogrel, en especial los pacientes con ERC grave (el 23,6 frente al 14,1%).

A la gran mayoría de los ancianos con ERC, no se los trata con técnicas invasivas, ya que muchos médicos son reacios a utilizar la angiografía coronaria en este contexto, debido al riesgo de mayor deterioro en la TFG. Esta infrautilización lleva a infradiagnóstico de la enfermedad coronaria significativa y a menores tasas de revascularizaciones posteriores. Además, no se puede evaluar adecuadamente los posibles efectos beneficiosos de una estrategia invasiva, ya que se ha incluido solo a unos pocos pacientes con ERC grave en los ECA que comparan estrategia invasiva frente a conservadora. Los pocos datos existentes proceden de los registros publicados: entre ellos, el registro SWEDEHEART aportó datos sobre 5.689 pacientes con infarto agudo de miocardio sin elevación del segmento ST y ERC en estadio  $> 3$ <sup>71</sup>. Los pacientes con valores de TFG inferiores tuvieron menor probabilidad de que se les practicara angiografía coronaria y revascularización en los 14 días siguientes al ingreso. En los pacientes sometidos a angiografía coronaria, la menor función renal se asoció a mayor gravedad de la enfermedad coronaria. La mortalidad a 1 año ajustada fue un 36% inferior con una estrategia invasiva, si bien la diferencia de mortalidad observada con el tratamiento invasivo se reducía con la disminución de la función renal, sin que hubiera diferencias de mortalidad en los pacientes con TFG  $< 15$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Sin embargo, debe observarse que se excluyó del análisis a los pacientes  $> 80$  años. El «nihilismo terapéutico» adoptado con los pacientes con ERC se extiende también a las medidas de prevención secundaria, como las recomendaciones de dejar de fumar, reducción del peso, ejercicio y rehabilitación cardíaca. Además, fármacos como las estatinas, los bloqueadores beta y los antiagregantes plaquetarios se prescriben al alta a los pacientes con ERC con menos frecuencia que a los pacientes sin ERC<sup>72</sup>.

## ANEMIA

La anemia, definida según los criterios de la Organización Mundial de la Salud (hemoglobina  $< 13$  g/dl en los varones o  $< 12$  g/dl en las mujeres)<sup>73</sup>, se observó en un 15-20% de los pacientes con SCA<sup>74</sup>. La guía de 2011 de la *European Society of Cardiology* para el tratamiento del SCASEST identifica la anemia como un importante factor de riesgo de complicaciones tanto isquémicas como hemorrágicas<sup>51</sup>. La actualización de 2012 de la guía de la *European Society of Cardiology* para el IAMCEST menciona la anemia como factor de riesgo de un peor resultado clínico, y ello indica que el tratamiento antiagregante plaquetario combinado doble debe usarse con precaución<sup>75</sup>. Los autores proponen que se determine con exactitud la hemoglobina para la estratificación del riesgo y que se preste atención al tratamiento antitrombótico, el tipo de *stent* y la vía de acceso vascular (con preferencia por el abordaje radial); también proponen emplear un umbral restrictivo para las transfusiones, reservando los productos hemoderivados para la inestabilidad hemodinámica o pacientes con hematocrito  $< 25\%$  o hemoglobina  $< 7$  g/dl. Sin embargo, señalan que el tratamiento de este tipo de pacientes se basa en datos empíricos.

La evidencia aportada por la literatura médica reciente añade los siguientes resultados y propuestas:

- La revisión sistemática de los análisis ajustados señala a un aumento del riesgo de muerte por todas las causas en los pacientes anémicos (HR ajustada a 1 año = 1,63; IC95%, 1,10-2,40), con efecto dependiente de la dosis<sup>76</sup>.
- La anemia puede afectar a los resultados clínicos como consecuencia de que se combinen la disminución del aporte de oxígeno al miocardio en las zonas distales a las estenosis coronarias y el aumento de la demanda miocárdica de oxígeno, y

esto constituye la primera causa de IM de tipo II, definido por un desequilibrio en el aporte de oxígeno<sup>77</sup>.

- La anemia, tanto basal como producida durante la hospitalización, aporta una información independiente pronóstica del riesgo de hemorragia y predictiva de la mortalidad o la recurrencia de IM, que se añade a la de los instrumentos pronósticos isquémicos tradicionales. La adición de la anemia al ingreso a las puntuaciones tradicionales del riesgo isquémico puede llevar a que casi un 50% de los pacientes con SCA sean reclasificados a una categoría de riesgo inferior<sup>78</sup>.
- La anemia es muy frecuente en los pacientes ancianos con enfermedades cardiovasculares agudas, hasta un 43% de este grupo de pacientes<sup>79</sup>. En este contexto, la anemia se asocia a mayor prevalencia de comorbilidades como DM tipo 2 ERC, insuficiencia cardíaca crónica y enfermedad cerebrovascular. Sin embargo, su valor pronóstico independiente continúa siendo válido aun después de introducir un ajuste por edad, sexo, las covariables de mayor relevancia clínica y el estado de fragilidad<sup>24,80</sup>.
- Las intervenciones destinadas a corregir la anemia, como la transfusión de concentrados de hematíes, pueden asociarse a una peor evolución clínica. De hecho, en el contexto del IM, el empleo liberal de transfusiones de sangre se ha asociado a un aumento del riesgo absoluto ponderado de un 12%, con un número de pacientes que es necesario tratar de 8 (IC95%, 6-17)<sup>81</sup>. Sin embargo, la mayor parte de la literatura médica centrada en las estrategias de transfusión consiste en ECA de tipo piloto o estudios observacionales y puede verse afectada por un perfil de mayor riesgo de los pacientes anémicos que sea un factor de confusión<sup>82</sup>.
- El empleo de hierro carboximaltosa por vía intravenosa es útil para aliviar los síntomas de los pacientes con insuficiencia cardíaca y ferropenia, mejora la tolerancia al ejercicio y la calidad de vida y reduce los eventos cardiovasculares. Sin embargo, las consecuencias para la salud a largo plazo no están claras y serán necesarios nuevos estudios al respecto<sup>83</sup>.
- Los agentes estimuladores de la eritropoyesis no parecen garantizar un efecto beneficioso en cuanto a la mortalidad, los eventos cardiovasculares y las hospitalizaciones de los pacientes con anemia de leve a moderada y cardiopatía, y pueden asociarse a efectos nocivos graves. En un ECA grande se estudió a 2.278 pacientes con insuficiencia cardíaca sistólica y hemoglobina en 9-12 g/dl a asignados a tratamiento con darbepoetina con ajuste de dosis para alcanzar un objetivo de hemoglobina de 13 g/dl o placebo; no hubo diferencias en cuanto a los resultados de salud ni en los episodios tromboembólicos en el grupo de intervención tras una mediana de 28 meses de seguimiento<sup>84</sup>. Sin embargo, no se han realizado ensayos que hayan evaluado en pacientes con cardiopatías los efectos de un objetivo de hemoglobina más moderado (10-12 g/dl) en comparación con un objetivo inferior.

Así pues, los pacientes con SCA y anemia presentan un aumento de la prevalencia de múltiples comorbilidades, un perfil de riesgo cardiovascular elevado y un peor resultado clínico general. La compleja condición de esta cohorte supone un verdadero reto para la toma de decisiones terapéuticas; son necesarias guías específicas con recomendaciones de tratamiento médico y estrategias invasivas adaptadas a las diversas situaciones clínicas. Los clínicos deben reducir al mínimo el riesgo hemorrágico empleando los modelos de riesgo existentes y deben ajustar el tipo y la dosis de fármacos antitrombóticos. Debe usarse el acceso radial para el cateterismo cardíaco y el ICP siempre que sea posible. Hay que hacer todo lo posible, empezando ya en la fase aguda, por identificar la causa de la anemia, ya que la detección de una pérdida hemática gastrointestinal tiene importantes repercusiones para el tratamiento antitrombótico posterior.



## CONCLUSIONES

En los últimos años, a pesar de la escasez de ECA específicos, se han realizado avances importantes en el tratamiento de los pacientes ancianos y los pacientes con comorbilidades: se ha pasado del nihilismo terapéutico a un ajuste cuidadoso de las dosis de fármacos antitrombóticos, a una tendencia al abordaje radial de las intervenciones coronarias percutáneas y también a una cirugía cardíaca menos invasiva. Son de prever nuevos avances como consecuencia del desarrollo de pautas de medicación apropiadas para ancianos y pacientes con disfunción renal, así como del abordaje sistemáticamente multidisciplinario para el tratamiento de pacientes con DM y anemia, y de la decisión de realizar ensayos aleatorizados en estas poblaciones de alto riesgo.

## CONFLICTO DE INTERESES

Ninguno.

## BIBLIOGRAFÍA

- Olivari Z, Steffenino G, Savonitto S, Chiarella F, Chinaglia A, Lucci D, et al; BLITZ 4 Investigators. The management of acute myocardial infarction in the cardiovascular intensive care units in Italy: the 'BLITZ 4 Qualità' campaign for performance measurement. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2012;1:143-52.
- Bach RG, Cannon CP, Weintraub WS, DiBattiste PM, Demopoulos LA, Anderson HV, et al. The effect of routine, early invasive management on outcome for elderly patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Ann Intern Med*. 2004;141:189-95.
- Damman P, Clayton T, Wallentin L, Lagerqvist B, Fox KA, Hirsch A, et al. 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;98:207-13.
- Stone GW, Witzenschnitzer B, Guagliumi G, Peruga JZ, Brodie BR, Dudek D, et al. Bivalirudin during primary PCI in acute myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2008;358:2218-30.
- Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, Montalescot G, Ruzyllo W, Gottlieb S, et al; TRITON-TIMI 38 Investigators. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2007;357:2001-15.
- Husted S, James S, Becker RC, Horrow J, Katus H, Storey RF, et al; PLATO study group. Ticagrelor versus clopidogrel in elderly patients with acute coronary syndromes: a substudy from the prospective randomized PLATelet inhibition and patient Outcomes (PLATO) trial. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2012;5:680-8.
- Savonitto S. Sindromi coronariche acute: dalla pratica clinica italiana alle linee guida internazionali. Roma: Il Pensiero Scientifico; 2013: 91.
- Dégano I, Elosua R, Marrugat J. Epidemiología del síndrome coronario agudo en España: estimación del número de casos y la tendencia de 2005 a 2049. *Rev Esp Cardiol*. 2013;66:472-81.
- Bueno H, Betriu A, Heras M, Alonso JJ, Cequier A, García EJ, et al; TRIANA Investigators. Primary angioplasty vs. fibrinolysis in very old patients with acute myocardial infarction: TRIANA (TRatamiento del Infarto Agudo de miocardio en Ancianos) randomized trial and pooled analysis with previous studies. *Eur Heart J*. 2011;32:51-60.
- Savonitto S, Cavallini C, Petronio AS, Murena E, Antonicelli R, Sacco A, et al; Italian Elderly ACS Trial Investigators. Early aggressive versus initially conservative treatment in elderly patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome: a randomized controlled trial. *JACC Cardiovasc Interventions*. 2012;5:906-16.
- Roe MT, Goodman SG, Ohman EM, Stevens SR, Hochman JS, Gottlieb S, et al. Elderly patients with acute coronary syndromes managed without revascularization insights into the safety of long-term dual antiplatelet therapy with reduced-dose prasugrel versus standard-dose clopidogrel. *Circulation*. 2013;128:823-33.
- De Luca G, Dirksen MT, Spaulding CS, Kelbæk H, Schlij M, Thuesen L, et al. Impact of age on long-term outcome after primary angioplasty with bare-metal or drug-eluting stent (from the DESERT Cooperation). *Am J Cardiol*. 2013;112:181-6.
- Ndrepepa G, Kastrati A, Mehilli J, Neumann FJ, ten Berg J, Bruskina O, et al. Age-dependent effect of abciximab in patients with acute coronary syndromes treated with percutaneous coronary interventions. *Circulation*. 2006;114:2040-6.
- Clegg A, Young J, Iliff S, Olde Rikkert M, Rockwood K. Frailty in elderly people. *Lancet*. 2013;381:752-62.
- Alexander KL, Newby LK, Cannon CP, Armstrong PW, Gibler WB, Rich MW, et al; American Heart Association Council on Clinical Cardiology; Society of Geriatric Cardiology. Acute coronary care in the elderly, part I. Non-ST-segment-eleva-

tion 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;115:2549-69.

- Alexander KP, Newby LK, Armstrong PW, Cannon CP, Gibler WB, Rich MW, et al; American Heart Association Council on Clinical Cardiology; Society of Geriatric Cardiology. Acute coronary care in the elderly, part II: ST-segment-elevation myocardial infarction: 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;115:2570-89.
- Schiele F, Meneveau N, Seronde MF, Descotes-Genon V, Oettinger J, Ecarnot F, et al; Réseau de Cardiologie de Franche Comte. Changes in management of elderly patients with myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2009;30:987-94.
- Christiansen EC, Wickstrom KK, Henry TD, Garberich RF, Rutten-Ramos SC, Larson DM, et al. Comparison of functional recovery following percutaneous coronary intervention for ST elevation myocardial infarction in three age groups (<70, 70 to 79, and > 80 years). *Am J Cardiol*. 2013;112:330-5.
- Di Chiara A, Chiarella F, Savonitto S, Lucci D, Bolognese L, De Servi S, et al; BLITZ Investigators. Epidemiology of acute myocardial infarction in the Italian CCU network. The BLITZ Study. *Eur Heart J*. 2003;24:1616-29.
- Di Chiara A, Fresco C, Savonitto S, Greco C, Lucci D, Gonzini L, et al; BLITZ-2 Investigators. Epidemiology of non-ST elevation acute coronary syndromes in the Italian cardiology network: the BLITZ-2 study. *Eur Heart J*. 2006;27:393-405.
- Rizzello V, Lucci D, Maggioni AP, Giampaoli S, Greco C, Di Pasquale G; IN-ACS Outcome Investigators. Clinical epidemiology, management and outcome of acute coronary syndromes in the Italian network on acute coronary syndromes (IN-ACS Outcome study). *Acute Card Care*. 2012;14:71-80.
- Casella G, Di Pasquale G, Oltrona Visconti L, Pallotti MG, Lucci D, Caldarola P, et al. Management of patients with acute coronary syndromes in real-world practice in Italy: an outcome research study focused on the use of ANTI-thrombotic Agents: the MANTRA registry. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2013;2:27-34.
- De Servi S, Cavallini C, Dellavalle A, Santoro GM, Bonizzoni E, Marocchi A, et al; ROSAI-2 Investigators. Non-ST-elevation acute coronary syndrome in the elderly: treatment strategies and 30-day outcome. *Am Heart J*. 2004;147:830-6.
- Morici N, Savonitto S, Murena E, Antonicelli R, Piovaccari C, Tucci D, et al. Causes of death in patients  $\geq 75$  years of age with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome. *Am J Cardiol*. 2013;112:1-7.
- Angeli F, Verdecchia P, Savonitto S, Morici N, De Servi S, Cavallini C. Early invasive versus selectively invasive strategy in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome. Impact of age. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2014;83:686-701.
- Dzavik V, Sleeper LA, Picard MH, Sanborn TA, Lowe AM, Gin K, et al; SHOULD we emergently revascularize Occluded Coronaries in cardiogenic shock Investigators. Outcome of patients aged  $\geq 75$  years in the SHOULD we emergently revascularize Occluded Coronaries in cardiogenic shock (SHOCK) trial: do elderly patients with acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock respond differently to emergent revascularization? *Am Heart J*. 2005;149:1128-34.
- Rogers PA, Daye J, Huang H, Blaustein A, Virani S, Alam M, et al. Revascularization improves mortality in elderly patients with acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. *Int J Cardiol*. 2014;172:239-41.
- Lettieri C, Savonitto S, De Servi S, Guagliumi G, Belli G, Politi A, et al; LombardIMA Study Group. Emergency percutaneous coronary intervention in patients with ST-elevation myocardial infarction complicated by out-of-hospital cardiac arrest: early and medium-term outcome. *Am Heart J*. 2009;157:569-75.
- Chan PS, Nallamothu BK, Krumholz HM, Spertus JA, Li Y, Hammill BG, et al; American Heart Association Get with the Guidelines-Resuscitation Investigators. Long-term outcomes in elderly survivors of in-hospital cardiac arrest. *N Engl J Med*. 2013;368:1019-26.
- Capodanno D, Angiolillo DJ. Antithrombotic therapy in the elderly. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56:1683-92.
- Patrono C, García Rodríguez LA, Landolfi R, Baigent C. Low-dose aspirin for the prevention of atherothrombosis. *N Engl J Med*. 2005;353:2373-83.
- Bhatt DL, Scheiman J, Abraham NS, Antman EM, Chan FK, Furberg CD, et al. ACCF/ACG/AHA 2008 expert consensus document on reducing the gastrointestinal risks of antiplatelet therapy and NSAID use: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents. *Circulation*. 2008;118:1894-909.
- Armstrong PW, Gershlick AH, Goldstein P, Wilcox R, Danays T, Lambert Y, et al; STREAM Investigative Team. Fibrinolysis or primary PCI in ST-segment elevation myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2013;368:1379-87.
- White HD, Braunwald E, Murphy SA, Jacob AJ, Gotcheva N, Polonetsky L, et al. Enoxaparin vs. unfractionated heparin with fibrinolysis for ST-elevation myocardial infarction in elderly and younger patients: results from ExTRACT-TIMI 25. *Eur Heart J*. 2007;28:1066-71.
- Yusuf S, Mehta SR, Chrolavicius S, Afzal R, Pogue J, Granger CB, et al; Fifth Organization to Assess Strategies in Acute Ischemic Syndromes Investigators. Comparison of fondaparinux and enoxaparin in acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2006;354:1464-76.
- Lincoff AM, Kleiman NS, Kereiakes D, Feit F, Bittl JA, Jackman JD, et al; REPLACE-2 Investigators. Long-term efficacy of bivalirudin and provisional glycoprotein IIb/IIIa blockade vs heparin and planned glycoprotein IIb/IIIa blockade during percutaneous coronary intervention: REPLACE-2 Randomized Trial. *JAMA*. 2004;292:696-703.

37. Mandelzweig L, Battler A, Boyko V, Bueno H, Danchin N, Filippatos G, et al; 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;27:2285–93.
38. Jensen LO, Maeng M, Thayssen P, Tilsted HH, Terkelsen CJ, Kaltoft A, et al. Influence of diabetes mellitus on clinical outcomes following primary percutaneous coronary intervention in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 2012;109:629–35.
39. Savonitto S, Morici M, Cavallini C, Antonicelli R, Petronio AS, Murena E, et al. One-year mortality in elderly patients with non ST-elevation acute coronary syndrome: impact of diabetic status and admission hyperglycemia. *J Am Geriatr Soc*. 2014 [en prensa].
40. Gu K, Cowie CC, Harris MI. Diabetes and decline in heart disease mortality in US adults. *JAMA*. 1999;281:1291–7.
41. Dotevall A, Hasdai D, Wallentin L, Battler A, Rosengren A. Diabetes mellitus: clinical presentation and outcome in men and women with acute coronary syndromes. Data from the Euro Heart Survey ACS. *Diabet Med*. 2005;22:1542–1550.
42. Hasin T, Hochadel M, Gitt AK, Behar S, Bueno H, Hasin Y. Comparison of treatment and outcome of acute coronary syndrome in patients with versus patients without diabetes mellitus. *Am J Cardiol*. 2009;103:772–8.
43. Angiolillo DJ, Bernardo E, Zononi M, Vivas D, Capranzano P, Malerba G, et al. Impact of insulin receptor substrate-1 genotypes on platelet reactivity and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus and coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58:30–9.
44. Capes SE, Hunt D, Malmberg K, Gerstein HC. Stress hyperglycaemia and increased risk of death after myocardial infarction in patients with and without diabetes: a systematic overview. *Lancet*. 2000;355:773–8.
45. Gholap NN, Mehta RL, Ng L, Davies MJ, Khunti K, Squire IB. Is admission blood glucose concentration a more powerful predictor of mortality after myocardial infarction than diabetes diagnosis? A retrospective cohort study. *BMJ Open*. 2012;2. pii: e001596.
46. Kosiborod M, Rathore SS, Inzucchi SE, Masoudi FA, Wang Y, Havranek EP, et al. Admission glucose and mortality in elderly patients hospitalized with acute myocardial infarction: implications for patients with and without recognized diabetes. *Circulation*. 2005;111:3078–86.
47. Norhammar A, Tenerz A, Nilsson G, Hamsten A, Efendíc S, Rydén L, et al. Glucose metabolism in patients with acute myocardial infarction and no previous diagnosis of diabetes mellitus: a prospective study. *Lancet*. 2002;359:2140–4.
48. Oswald GA, Yudkin JS. Hyperglycaemia following acute myocardial infarction: the contribution of undiagnosed diabetes. *Diabet Med*. 1987;4:68–70.
49. Tenerz A, Norhammar A, Silveira A, Hamsten A, Nilsson G, Rydén L, et al. Diabetes, insulin resistance, and the metabolic syndrome in patients with acute myocardial infarction without previously known diabetes. *Diabetes Care*. 2003;26:2770–6.
50. Deedwania P, Kosiborod M, Barrett E, Ceriello A, Isley W, Mazzone T, et al. American Heart Association Diabetes Committee of the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism. Hyperglycemia and acute coronary syndrome: a scientific statement from the American Heart Association Diabetes Committee of the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism. *Circulation*. 2008;117:1610–9.
51. Hamm CW, Bassand JP, Agewall S, Bax J, Boersma E, Bueno H, et al; ESC Committee for Practice Guidelines. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2011;32:2999–3054.
52. Rydén L, Grant PJ, Anker SD, Berne C, Cosentino F, Danchin N, et al. ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: the Task Force on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and developed in collaboration with the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J*. 2013;34:3035–87.
53. Van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, Verwaest C, Bruyninckx F, Schetz M, et al. Intensive insulin therapy in the critically ill patients. *N Engl J Med*. 2001;345:1359–67.
54. Mehta SR, Yusuf S, Diaz R, Zhu J, Pais P, Xavier D, et al. CREATE-ECLA Trial Group Investigators. Effect of glucose-insulin-potassium infusion on mortality in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction: the CREATE-ECLA randomized controlled trial. *JAMA*. 2005;293:437–46.
55. Cheung NW, Wong VW, McLean M. The Hyperglycemia: Intensive Insulin Infusion in Infarction (HI-5) study: a randomized controlled trial of insulin infusion therapy for myocardial infarction. *Diabetes Care*. 2006;29:765–70.
56. Malmberg K, Rydén L, Wedel H, Birkeland K, Bootsma A, Dickstein K, et al; DIGAMI 2 Investigators. Intense metabolic control by means of insulin in patients with diabetes mellitus and acute myocardial infarction (DIGAMI 2): effects on mortality and morbidity. *Eur Heart J*. 2005;26:650–61.
57. Sinnaeve PR, Steg PG, Fox KA, Van de Werf F, Montalescot G, Granger CB, et al; GRACE Investigators. Association of elevated fasting glucose with increased short-term and 6-month mortality in ST-segment elevation and non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: the Global Registry of Acute Coronary Events. *Arch Intern Med*. 2009;169:402–9.
58. Farkouh ME, Domanski M, Sleeper LA, Siami FS, Dangas G, Mack M, et al; FREEDOM Trial Investigators. Strategies for multivessel revascularization in patients with diabetes. *N Engl J Med*. 2012;367:2375–84.
59. Garg P, Normand SL, Silbaugh TS, Wolf RE, Zelevinsky K, Lovett A, et al. Drug-eluting or bare-metal stenting in patients with diabetes mellitus: results from the Massachusetts Data Analysis Center Registry. *Circulation*. 2008;118:2277–85.
60. Roffi M, Angiolillo DJ, Kappetein AP. Current concepts on coronary revascularization in diabetic patients. *Eur Heart J*. 2011;32:2748–57.
61. Mehta SR, Tanguay JF, Eikelboom JW, Jolly SS, Joyner CD, Granger CB, et al. Double-dose versus standard-dose clopidogrel and high-dose versus low-dose aspirin in individuals undergoing percutaneous coronary intervention for acute coronary syndromes (CURRENT-OASIS 7): a randomised factorial trial. *Lancet*. 2010;376:1233–43.
62. James S, Angiolillo DJ, Cornel JH, Erlinge D, Husted S, Kontny F, et al; 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;31:3006–16.
63. Wiviott SD, Braunwald E, Angiolillo DJ, Meisel S, Dalby AJ, Verheugt FW, et al; TRITON-TIMI 38 Investigators. Greater clinical benefit of more intensive oral antiplatelet therapy with prasugrel in patients with diabetes mellitus in the trial to assess improvement in therapeutic outcomes by optimizing platelet inhibition with prasugrel-Thrombolysis in Myocardial Infarction 38. *Circulation*. 2008;118:1626–36.
64. Musso CG, Oreopoulos DG. Aging and physiological changes of the kidneys including changes in glomerular filtration rate. *Nephron Physiol*. 2011;119 Suppl 1:1–5.
65. Glassock RJ, Rule AD. The implications of anatomical and functional changes of the aging kidney: with an emphasis on the glomeruli. *Kidney Int*. 2012;82:270–7.
66. O'Hare AM, Choi AI, Bertenthal D, Bacchetti P, Garg AX, Kaufman JS, et al. Age affects outcome in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol*. 2007;18:2758–65.
67. Goldenberg I, Subirana I, Boyko V, Vila J, Elosua R, Permanyer-Miralda G, et al. Relation between renal function and outcomes in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome: real-world data from the European Public Health Outcome Research and Indicators Collection Project. *Arch Intern Med*. 2010;170:888–95.
68. Morici N, De Servi S, Toso A, Murena E, Tamburrini P, Antonicelli R, et al. Renal function estimation and one-year mortality in elderly patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Int J Cardiol*. 2014. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2013.12.306>.
69. Capodanno D, Angiolillo DJ. Antithrombotic therapy in patients with chronic kidney disease. *Circulation*. 2012;125:2649–61.
70. James S, Budaj A, Aylward P, Buck KK, Cannon CP, Cornel JH, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in acute coronary syndromes in relation to renal function: results from the Platelet Inhibition and Patient Outcomes (PLATO) trial. *Circulation*. 2010;122:1056–67.
71. Szummer K, Lundman P, Jacobson SH, Schön S, Lindbäck J, Stenstrand U, et al; SWEDHEART. 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 (SWEDHEART). *Circulation*. 2009;120:851–8.
72. Gansevoort RT, Correa-Rotter R, Hemmelgarn BR, Jafar TH, Heerspink HJ, Mann JF, et al. Chronic kidney disease and cardiovascular risk: epidemiology, mechanisms, and prevention. *Lancet*. 2013;382:339–52.
73. World Health Organization. Nutrition Anaemias. Report of a WHO scientific group. Geneva: World Health Organization; 1968.
74. Aronson D, Suleiman M, Agmon Y, Suleiman A, Blich M, Kapeliovich M, et al. Changes in haemoglobin levels during hospital course and long-term outcome after acute myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2007;28:1289–96.
75. Steg PG, James SK, Atar D, Badano LP, Blömstrom-Lundqvist C, Borger MA, et al. Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology (ESC). ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-s-rt J. 2012;33:2569–619.
76. Lawler P, Filion K, Dourian T, Atallah R, Garfinkle M, Eisenberg MJ. Anemia and mortality in acute coronary syndromes: a systematic review and meta-analysis. *Am Heart J*. 2013;165. 143–53.e5.
77. Stein GY, Herscovici G, Korenfeld R, Matetzky S, Gottlieb S, Alon D, et al. Type-II myocardial infarction –patient characteristics, management and outcomes. *PLoS ONE*. 2014;9. e84285.
78. Ennezat PV, Maréchaux S, Pinc C, Finzi J, Barrailler S, Bouabdallaoui N, et al. Anaemia to predict outcome in patients with acute coronary syndromes. *Arch Cardiovasc Dis*. 2013;106:357–65.
79. Joosten E, Pelemans W, Hiele M, Noyen J, Verhaeghe R, Boogaerts MA. Prevalence and causes of anaemia in a geriatric hospitalized population. *Gerontology*. 1992;38:111–7.
80. Macciò A, Madeddu C. Management of anemia of inflammation in the elderly. *Anemia*. 2012;2012:563251.
81. Chatterjee S, Wetterslev J, Sharma A, Lichstein E, Mukherjee D. Association of blood transfusion with increased mortality in myocardial infarction. *JAMA Intern Med*; 2013;173:132–9.
82. Sherwood MW, Rao SV. Acute coronary syndromes: Blood transfusion in patients with acute MI and anaemia. *Nat Rev Cardiol*. 2013;10:186–7.
83. Kansagara D, Dyer E, Englander H, Fu R, Freeman M, Kagen D. Treatment of anemia in patients with heart disease. *Ann Intern Med*. 2013;159:746–57.
84. Swedberg K, Young JB, Anand IS, Cheng S, Desai AS, Diaz R, et al; RED-HF Committees; RED-HF Investigators. Treatment of anemia with darbepoetin alfa in systolic heart failure. *N Engl J Med*. 2013;368:1210–9.