

Estrategia invasiva*, inmediata, mediata y tardía en el síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST

Dra. Liliete Caraballoso García^{1✉}, Dr. Victor J. Caraballoso García², Dra. Idanis Orea Cordero² y Dra. Dayma Solís de la Paz³

¹ Servicio de Cardiología, Hospital Militar Docente Dr. Mario Muñoz Monroy. Matanzas, Cuba.

² Especialidades Quirúrgicas, Hospital Pediátrico Eliseo Noel Caamaño. Matanzas, Cuba.

³ Departamento de Medicina Física y Rehabilitación, Hospital Militar Docente Mario Muñoz Monroy. Matanzas, Cuba.

Full English text of this article is also available

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Recibido: 25 de enero de 2018

Modificado: 18 de abril de 2018

Aceptado: 10 de mayo de 2018

Conflictos de intereses

Los autores declaran que no existen conflictos de intereses

Abreviaturas

HTA: hipertensión arterial

IAM: infarto agudo de miocardio

SCASEST: síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST

RESUMEN

Introducción: El síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST (SCASEST) es responsable de 2 a 2.5 millones de muertes en el mundo. El intervencionismo coronario percutáneo se relaciona con la mejor evolución en pacientes de moderado y alto riesgo; sin embargo, aún existe duda sobre el tiempo óptimo de realización del procedimiento.

Objetivo: Identificar el tiempo óptimo para coronariografía e intervencionismo coronario en pacientes con SCASEST de moderado-alto riesgo.

Método: Se realizó un estudio observacional, longitudinal y prospectivo con 74 pacientes que ingresaron con diagnóstico de SCASEST en el Instituto de Cardiología y Cirugía Cardiovascular, desde el 1 de enero de 2011 hasta el 31 de diciembre de 2013.

Resultados: Se analizaron 74 pacientes con una edad media de 69,7±9,56 y predominio del sexo masculino (55,4%). No existieron discrepancias entre los factores de riesgo en cada grupo ($p>0,05$). El promedio TIMI fue 4,8. La mayoría de los pacientes presentaron enfermedad de dos vasos. El vaso responsable fue mayormente la arteria descendente anterior. Las complicaciones graves se presentaron en 8 pacientes (10,8%), en el grupo de intervención tardía se observó la mayor cantidad. La complicación menor más frecuente fue la angina (7 pacientes), con mayor frecuencia en el grupo de intervención tardía. El grupo con menor probabilidad de supervivencia fue el de tratamiento tardío.

Conclusiones: Los pacientes del grupo de intervención mediata (entre 12 y 24 horas, grupo B) mostraron los mayores beneficios de la estrategia de coronariografía y reperfusión.

Palabras clave: Síndrome coronario agudo, Estrategia invasiva, Intervencionismo coronario percutáneo

Immediate, mediate and late invasive strategy in non-ST segment elevation acute coronary syndrome

ABSTRACT

Introduction: Non-ST segment elevation acute coronary syndrome (NSTEMI-ACS) is responsible for 2 to 2.5 million deaths worldwide. The percutaneous coronary intervention is related to better evolution in patients of moderate and high risk; however, there are still doubts about the optimal time to carry out the procedure.

Objectives: To identify the optimal time for the coronary angiography and percuta-

✉ L Caraballoso García
Hospital Militar Dr. Mario Muñoz Monroy. Carretera Central km 109, Rpto. 2 de diciembre, CP 40100. Matanzas, Cuba. Correo electrónico: revista.corsalud@gmail.com

neous coronary intervention in patients with NSTEMI-ACS of moderate-high risk.

Method: An observational, longitudinal and prospective study was conducted with 74 patients who were admitted with a diagnosis of NSTEMI-ACS at the «Instituto de Cardiología y Cirugía Cardiovascular», from January 1, 2011 to December 31, 2013.

Results: A total of 74 patients were analyzed, with a mean age of 69.7 ± 9.56 and a predominance of males (55.4%). There were no discrepancies between the risk factors in each group ($p > 0.05$). The TIMI average was 4.8. Most of patients presented two-vessel disease. The infarct-related artery was mostly the left anterior descending artery. Major events occurred in 8 patients (10.8%), the largest number was observed in the late intervention group. The most frequent minor event was angina, (7 patients), most frequently in the late intervention group. The group with the lowest probability of survival was that of late treatment.

Conclusions: The patients in the intermediate intervention group (between 12 and 24 hours, group B) showed the greatest benefits of the coronary angiography and reperfusion strategy.

Keywords: Acute coronary syndrome, Invasive strategy, Percutaneous coronary intervention

INTRODUCCIÓN

La Organización Mundial de la Salud (OMS) prevé que en el año 2020 la enfermedad cardiovascular será responsable de 11,1 millones de muertes en el mundo; entre ellas, la enfermedad arterial coronaria es la manifestación más frecuente y tiene una alta morbilidad y mortalidad^{1,2}.

La identificación de los pacientes que tienen un síndrome coronario agudo, entre los muchos con sospecha de dolor cardíaco, supone un reto diagnóstico sobre todo en los casos en que no hay síntomas claros o hallazgos electrocardiográficos. A pesar de los tratamientos modernos, las tasas de muerte, infarto agudo de miocardio (IAM) y reingresos continúan elevadas^{3,4}.

Las observaciones patológicas, angioscópicas y biológicas han demostrado que la rotura o la erosión de la placa aterosclerótica, con los distintos grados de complicaciones trombóticas y embolización distal, que dan lugar a una hipoperfusión miocárdica, son el mecanismo inicial básico en la mayoría de los pacientes⁴. El promedio de edad de los que presentan este cuadro clínico es de 65,8 años en los hombres y 70,4 en las mujeres, y un 43% pertenecen al sexo femenino.

El término síndrome coronario agudo es un nombre operativo y útil para referirse a una gran constelación de síntomas y signos que son compatibles con isquemia miocárdica aguda y que engloba al síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST (SCAEST) y al binomio IAM sin elevación del segmento ST y la angina inestable; estos

dos últimos componentes, con el nombre de síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST (SCASEST)⁵⁻⁷.

El SCASEST constituye un conjunto de síntomas y signos, producidos usualmente por enfermedad aterosclerótica y asociados con un incremento del riesgo de muerte o IAM. Su espectro se define por cambios electrocardiográficos consistentes en infra-nivel del segmento ST u ondas T prominentes o invertidas, o biomarcadores de necrosis positivos, en ausencia de elevación del segmento ST y con un cuadro clínico apropiado (dolor precordial típico o equivalentes isquémicos)⁸.

El SCASEST es responsable de 3,5 a 4 millones de ingresos hospitalarios en todo el mundo anualmente^{8,9}. En Cuba ocupa la tercera posición dentro de las causas directas de muerte por enfermedades isquémicas del corazón⁶.

Dado que el SCASEST es un síndrome clínico más que una enfermedad específica, se ha propuesto un abordaje etiológico. Hay cinco procesos fisiopatológicos que contribuyen a su desarrollo: 1) la rotura o erosión de una placa aterosclerótica con superposición de un trombo no oclusivo (la causa más frecuente); 2) la obstrucción dinámica o espasmo de una arteria coronaria epicárdica; 3) la obstrucción mecánica progresiva, 4) la inflamación, infección o ambas; 5) la angina inestable secundaria, debida al incremento en la demanda miocárdica de oxígeno o a la disminución del aporte de oxígeno al miocardio (ejemplo, la anemia). Los pacientes pueden presentar uno o simultáneamente varios de estos procesos como causa de su episodio^{10,11}.

Los objetivos inmediatos del tratamiento de estos pacientes, aun en la actualidad, están dirigidos al alivio del dolor, la prevención del IAM y la muerte, mediante la estabilización del proceso trombotico y la lesión coronaria, tratar la isquemia residual y aplicar las medidas de prevención secundarias. El tratamiento antitrombotico se utiliza para prevenir una nueva trombosis, facilitar la trombólisis endógena y disminuir el grado de estenosis, y debe continuarse a largo plazo para reducir la aparición de complicaciones futuras y la progresión del cuadro hacia una oclusión completa. La revascularización coronaria se debe realizar cuando existe una estenosis significativa (>70%) de la arteria responsable⁸. Por tanto, el debate más actual estaría centrado en cuándo trasladar al paciente para la realización de cateterismo cardíaco y revascularización¹¹⁻¹⁵.

El intervencionismo coronario temprano se relaciona con una mejor evolución en los pacientes con SCASEST de moderado y alto riesgo⁵; sin embargo, aún permanece la duda sobre el tiempo óptimo de realización de este procedimiento. Por un lado, la realización de una intervención temprana prevendría los episodios isquémicos que se pueden desarrollar mientras el paciente se mantiene en tratamiento con fármacos y espera por un procedimiento tardío; por otro, mantener el tratamiento médico intensivo, retrasando la intervención varios días, puede disminuir las complicaciones relacionadas con el procedimiento, al permitir actuar sobre una placa y un paciente más estable⁵.

Por dichas razones se decidió realizar esta investigación con el objetivo de identificar el tiempo óptimo para coronariografía e intervencionismo coronario en pacientes con SCASEST de moderado-alto riesgo.

MÉTODOS

Se realizó un estudio observacional, longitudinal y prospectivo con 74 pacientes que ingresaron con diagnóstico de SCASEST en el Instituto de Cardiología y Cirugía Cardiovascular, desde el 1 de enero de 2011 hasta el 31 de diciembre de 2013.

La población de estudio estuvo constituida por todos los pacientes de ambos sexos y mayores de 18 años que acudieron por dolor precordial al Servicio de Urgencias del Instituto de Cardiología y Cirugía Cardiovascular de la Habana, Cuba, de forma consecutiva. Aquellos a los que se les diagnosticó SCASEST (universo), definido según las guías de práctica

clínica^{4,5}, se les aplicó la escala (*score*) de riesgo TIMI^{10,11}, por los médicos investigadores.

Las variables estudiadas fueron: edad ≥ 65 años, tres o más factores de riesgo, uso de aspirina en los 7 días previos, enfermedad arterial coronaria conocida (estenosis $\geq 50\%$), angina reciente (en las últimas 24 horas), elevación de marcadores cardíacos y desviación del segmento ST $\geq 0,5$ mm.

Definición de riesgo

Los pacientes con un *score* de 0 a 2 puntos se consideraron de bajo riesgo; de 3 ó 4 puntos moderado riesgo y de 5 a 7 puntos, de alto riesgo.

Definición de la muestra del estudio

La muestra estuvo constituida por los 74 pacientes con 3 o más puntos en la escala de riesgo TIMI o con presencia de inestabilidad hemodinámica o eléctrica, aunque la aplicación del *score* de riesgo TIMI haya sido menor de 3 puntos.

Se consideró la presencia de inestabilidad hemodinámica al hallazgo de hipotensión arterial sostenida y de difícil control, con presión sistólica menor de 90 mmHg o la necesidad de soporte farmacológico para mantener la presión o el gasto cardíaco. Por otro lado se tuvo en cuenta como inestabilidad eléctrica a la ocurrencia de alteraciones del ritmo en el electrocardiograma que pudieron poner en peligro la vida del paciente: taquicardias supraventriculares, taquicardias ventriculares sostenidas o no, y fibrilación ventricular.

Se realizó una aleatorización por medio de un programa de computación que dividió a los pacientes en tres grupos. Un primer grupo (A, conformado por 23 pacientes) recibió la estrategia intervencionista lo más pronto posible a la llegada al cuerpo de guardia y el comienzo de los síntomas (estrategia inmediata) y antes de las 12 horas del inicio de estos. Un segundo grupo (B, 26 pacientes) fue asignado a recibir la estrategia intervencionista en una ventana de tiempo entre las 12 y 24 horas de iniciados los síntomas (estrategia mediata). Al grupo asignado a tratamiento intervencionista tardío (C, 25 pacientes) se le realizó la coronariografía diagnóstica después de las 24 horas del inicio de los síntomas y sin límite de tiempo (estrategia tardía).

Se mantuvo seguimiento por consulta externa durante 6 meses.

Procesamiento de la información

El instrumento para la recogida de la información fue una encuesta, confeccionada especialmente para

la investigación, a llenar por el médico investigador. Los datos obtenidos mediante técnicas cuantitativas fueron captados de los documentos de recolección y transferidos a una base de datos programada en Microsoft Excel 2010. El procesamiento se realizó mediante el paquete estadístico SPSS versión 19.0 para Windows. Este incluyó el cálculo de frecuencias absolutas, relativas y otras medidas de resumen. La significación estadística se definió por un valor bilateral de $p < 0,05$.

Los recursos de la estadística inferencial a utilizar dependieron del tipo y número de variables. La información se presentó en tablas y gráficos, según correspondió. Las variables cuantitativas se presentaron como media \pm desviación estándar y fueron analizadas mediante la técnica de análisis de varianza. Las variables categóricas se compararon mediante el Chi cuadrado y la prueba exacta de Fisher.

El análisis multivariado se realizó por el método de regresión logística. Se elaboraron curvas de supervivencia acumulada por los métodos de Kaplan-Meier y se compararon los grupos mediante las pruebas de rango logarítmico (*log-rank test*) y la de Breslow.

Ética

El estudio se efectuó conforme a las reglamentaciones y principios éticos existentes para la investigación en humanos y los estudios clínicos. No se infringió ningún principio ético. Se solicitó el consentimiento informado a todos los pacientes y cuando esto no fue posible por su estado clínico se confirmó por un familiar, explicándosele los beneficios y riesgos de la investigación, así como sus propósitos, y se garantizó la confidencialidad de los datos. Los pacientes pudieron realizar todas las preguntas que consideraron necesarias y se aclararon todas sus dudas. Ellos, a su vez, tuvieron derecho de no firmar

el consentimiento, en cuyo caso no influyó de ninguna manera en la selección de la estrategia terapéutica más apropiada.

RESULTADOS

En el estudio se incluyeron un total de 74 pacientes, aleatorizados a 23 en el grupo de tratamiento inmediato, 26 en el grupo de tratamiento mediano y 25 en el grupo de tratamiento tardío. La edad media fue de $69,7 \pm 9,56$ años. Hubo predominio del sexo masculino (55,4%) y la distribución del sexo entre los grupos mediano, inmediato y tardío fue proporcional, con una mayor representación de hombres en los grupos inmediato y mediano, y superioridad de las mujeres en el grupo tardío, aunque la diferencia no fue significativa (**Tabla 1**).

Los factores de riesgo más frecuentemente encontrados (**Tabla 2**) fueron la hipertensión arterial (89,2%), que alcanzó el 100% en el grupo de tratamiento tardío, seguido por el tabaquismo (64,9%) y la hiperlipidemia (51,4%). Es importante señalar que un 31,1% de los pacientes investigados presentaron diabetes mellitus.

El promedio de puntaje TIMI, mediante el cual se distribuyó a los pacientes en cada uno de los grupos de tratamiento, fue de $4,8 \pm 1,27$ en el grupo inmediato; $4,8 \pm 1,13$ (grupo mediano) y $4,8 \pm 1,16$ (grupo tardío), con un promedio total de $4,8 \pm 1,17$, semejante para todos los grupos (**Tabla 3**).

Hubo un predominio de las lesiones coronarias tipo C en los grupos inmediato (43,5%) y mediano (38,5%), mientras que predominaron las B1 en el grupo de tratamiento tardío (40,0%) (**Tabla 4**). En todos los grupos en general predominaron las lesiones tipo C (35,1%), sin encontrar diferencias estadísticamente significativas.

Tabla 1. Distribución de pacientes según edad, sexo y tiempo de intervención.

Demografía	Tiempo de intervención						Total (n=74)	
	Inmediato (n=23)		Mediano (n=26)		Tardío (n=25)		Nº	%
	Nº	%	Nº	%	Nº	%		
Masculino	14	60,9	16	61,5	11	44,0	41	55,4
Femenino	9	39,1	10	38,5	14	56,0	33	44,6
Edad (años, $\bar{x} \pm DE$)	70,7 \pm 9,81		68,7 \pm 9,56		69,9 \pm 9,57		69,7 \pm 9,56	
IC 95%	66,50; 74,98		64,85; 72,61		65,93; 73,83		67,53; 71,96	

F=0,268; p=0,766

DE, desviación estándar

Tabla 2. Distribución de pacientes según tipo de factores de riesgo, antecedentes y tiempo de intervención.

Factor de riesgo / APP	Tiempo de intervención						Total (n=74)		p
	Inmediato (n=23)		Mediato (n=26)		Tardío (n=25)		Nº	%	
	Nº	%	Nº	%	Nº	%			
Cardiopatía isquémica	9	39,1	14	53,8	13	52,0	36	48,6	0,541
Hipertensión arterial	19	82,6	22	84,6	25	100	66	89,2	0,099
Tabaquismo	16	69,6	18	69,2	14	56,0	48	64,9	0,521
Hiperlipidemia	11	47,8	12	46,2	15	60,0	38	51,4	0,564
Diabetes mellitus	6	26,1	8	30,8	9	36,0	23	31,1	0,759
Obesidad	14	60,9	14	53,8	7	28,0	35	47,3	0,053
ICC	1	4,3	3	11,5	1	4,0	5	6,8	0,483
ACTP previa	3	13,0	5	19,2	6	24,0	14	18,9	0,617
Cirugía coronaria previa	0	0	3	11,5	2	8,0	5	6,8	0,131

ACTP, angioplastia coronaria transluminal percutánea; ICC, insuficiencia cardíaca congestiva

Tabla 3. Distribución de pacientes según puntaje TIMI y tiempo de intervención.

TIMI	Tiempo de intervención						Total	
	Inmediato		Mediato		Tardío		Nº	%
	Nº	%	Nº	%	Nº	%		
Mediano riesgo	11	47,8	10	38,5	13	52,0	34	45,9
Alto riesgo	12	52,2	16	61,5	12	48,0	40	54,1
Total	23	100	26	100	25	100	74	100
$\bar{x} \pm$ desviación estándar	4,8±1,27		4,8±1,13		4,8±1,16		4,8±1,17	
IC 95%	4,28; 5,37		4,35; 5,26		4,32; 5,28		5,54; 5,08	

F=0,003; p=0,997

IC, intervalo de confianza

Tabla 4. Distribución de pacientes, según tipo de lesión y tiempo de intervención.

Tipo de lesión	Tiempo de intervención						Total	
	Inmediato		Mediato		Tardío		Nº	%
	Nº	%	Nº	%	Nº	%		
A	6	26,1	3	11,5	6	24,0	15	20,3
B1	3	13,0	5	19,2	10	40,0	18	24,3
B2	4	17,4	8	30,8	3	12,0	15	20,3
C	10	43,5	10	38,5	6	24,0	26	35,1
Total	23	100	26	100	25	100	74	100

$\bar{x} = 9,311$; p = 0,157

En relación con las complicaciones graves (*eventos mayores*) durante todo el seguimiento y de forma general, el combinado de muerte, SCACEST y

accidente vascular encefálico se presentó en 8 pacientes (10,8% del total), en toda la evolución del estudio (**Figura 1**). En el grupo de intervención

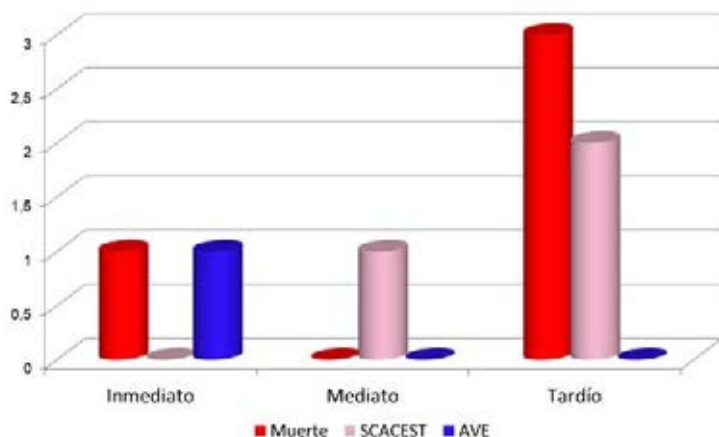


Figura 1. Distribución de pacientes según ocurrencia de complicaciones graves y tiempo de intervención ($p=0,049$). SCACEST, síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST; AVE, accidente vascular encefálico.

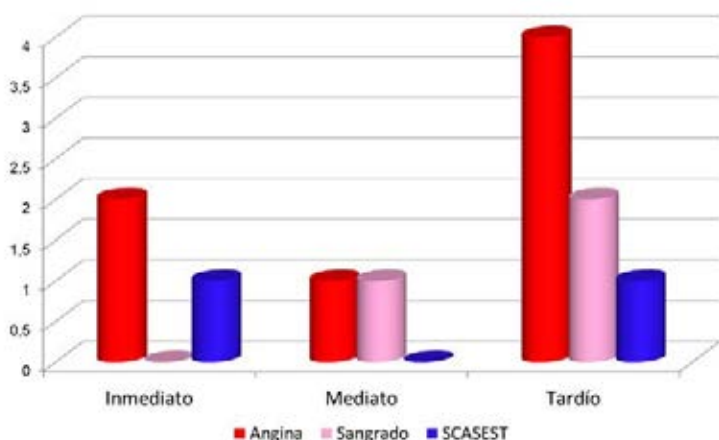


Figura 2. Distribución de pacientes, según ocurrencia de eventos menores y tiempo de intervención. SCASEST, síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST.

tardía fue donde se observó la mayor cantidad de complicaciones (20%), mientras que fue menor en los grupos de intervención inmediata (8,6%) y mediata (3,8%), con diferencia estadísticamente significativa ($p=0,049$).

Los eventos menores (combinado de angina, nuevo SCASEST y sangrado) se presentaron en un 6,1% del total de pacientes en estudio (**Figura 2**) y estuvieron representados, fundamentalmente, por el grupo de intervención tardía, donde un 14% presentaron alguno de los eventos considerados menores durante los 6 meses de seguimiento ($p<0,05$).

Al analizar la supervivencia del estudio en la curva de Kaplan-Meier se obtuvo como resultado una mayor probabilidad de supervivencia de los

pacientes en el grupo de tratamiento mediato (grupo B). El grupo con menor probabilidad de supervivencia en la evolución fue el de tratamiento tardío, donde se observó una caída brusca de la curva de supervivencia en el momento del ingreso y hasta el mes con tendencia al aplanamiento de la curva posteriormente en la evolución (**Figura 3**).

DISCUSIÓN

El estudio de los síndromes coronarios agudos ha generado múltiples investigaciones que han arrojado una heterogeneidad de resultados sobre todo en cuanto a la forma de abordarlo y la terapéutica adecuada. No obstante, la incidencia, características clínicas y demográficas de los pacientes, así como los principales hallazgos de laboratorio obtenidos son bastante similares¹⁶.

La edad es uno de los factores más importante para evaluar el riesgo de mortalidad tanto hospitalaria como en el seguimiento, por eso está incluida en los modelos de predicción de riesgo más significativos publicados y avalados como el GRACE (*Global Registry of Acute Coronary Events*) y el TIMI (*Trombolitics In Myocardial Infarction*)^{10,11}. El riesgo de padecer de enfermedad coronaria aumenta exponencialmente con los años de vida en ambos sexos.

Según Williams *et al*⁸, en el estudio CURE se observó una media de edad de 64 años y un 38,7% de los pacientes eran mujeres, datos similares a los del estudio RITA 3⁹ donde la edad promedio fue 63 años. En estudios más recientes que investigaron estrategias de tratamiento en el SCASEST, la edad promedio ha variado en el rango de 60 a 65 años y en todos predominó el sexo masculino, igual a esta investigación. En el estudio ISAR-COOL¹² también predominaron los hombres (66,9%) con una edad media de los sujetos de la investigación de 70 años, similar a la muestra de este estudio.

En el sexo masculino la aparición de cardiopatía manifiesta ocurre precozmente cuando se compara con el sexo femenino, aunque en edades tardías se equiparan, e incluso las mujeres pueden superar la incidencia de enfermedades cardiovasculares des-

pués de la séptima década de vida¹⁷. Se ha demostrado que en este sexo se produce un enfoque diagnóstico y un manejo terapéutico menos agresivo¹⁸⁻²⁰.

En cuanto a la edad de presentación y la distribución del sexo los datos encontrados tienen similitud con la investigación realizada.

La hipertensión arterial constituye por sí sola y como factor de riesgo vascular un contribuyente a la aparición de cardiopatía isquémica como forma de presentación de enfermedad coronaria. A medida que aumentan las cifras de tensión arterial se va perdiendo la capacidad vasodilatadora y se activa la vasoconstrictora. Así un endotelio normal se transforma en uno disfuncional, que además de presentar trastornos en el tono muscular va a mostrar una serie de cambios estructurales que conducen a la hipertensión y la aterosclerosis^{21,22}. En nuestro estudio se observó como el factor de riesgo de mayor prevalencia. Otros estudios han evidenciado porcentajes variables, en uno de ellos se encontró que el 60% de los pacientes con SCASEST padecían de hipertensión arterial (HTA)²¹, mientras que otros estudios han encontrado una prevalencia que varía entre el 60% y el 65%, otra investigación encontró una prevalencia del 70% entre sus pacientes²².

Los datos de la presente investigación muestran una prevalencia de HTA algo más elevada que la mayoría de los estudios referidos, solo es comparable con uno de ellos, esto pudiera estar relacionado, en primer lugar, con que los pacientes de esta muestra presentan un cuadro de enfermedad cardiovascular de riesgo elevado y constituyen una población con muy alto nivel de posibilidad de presentarla; y en segundo lugar, con que la HTA en nuestro país se encuentra en una prevalencia elevada de hasta 208 por 1000 habitantes⁶, de ahí que ocupe uno de los primeros lugares a nivel mundial.

El tabaquismo es uno de los factores de riesgo más importantes en la enfermedad cardiovascular, se considera un síndrome de daño multisistémico progresivo y se ha definido como enfermedad crónica, con tendencia a la recaída²³. El monóxido de carbono y la nicotina son los componentes más estudiados y ambos tienen efecto nocivo sobre la presión sistólica y la frecuencia cardíaca por los efectos simpáticos de la nicotina, lo que aumenta la demanda de oxígeno y, por otro lado, disminuye el transporte por aumento de la carboxihemoglobina²³.

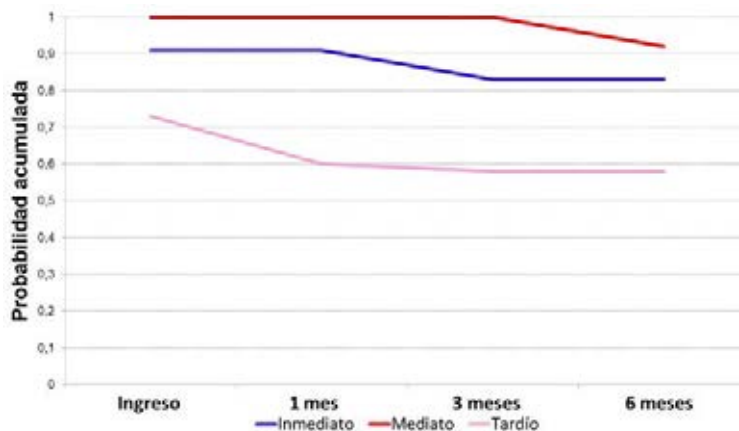


Figura 3. Probabilidad de supervivencia libre de complicaciones graves hasta los seis meses, según el momento de seguimiento y el tiempo de la intervención coronaria percutánea.

El monóxido de carbono tiene efecto aterogénico directo, reduce la oxigenación tisular, provoca activación plaquetaria, aumenta su adhesión y provoca daño en el endotelio vascular, lo que favorece la aterogénesis^{23,24}. En este estudio se encontró un elevado porcentaje de fumadores en la muestra investigada, lo que coincide con la bibliografía consultada²³⁻²⁵.

La aterosclerosis coronaria es el elemento subyacente más frecuente de las manifestaciones clínicas de la cardiopatía isquémica. La etiología de este proceso es multifactorial, es el resultado de la interacción de una carga genética predisponente y factores ambientales, y se relaciona íntimamente con el estilo de vida¹⁻³.

Entre los diabéticos, las complicaciones macrovasculares, que incluyen cardiopatía isquémica, infarto cerebral y enfermedad vascular periférica, son las causas principales de morbilidad y mortalidad^{25,26}. La diabetes tipo 2 produce una serie de trastornos metabólicos que apoyan un desequilibrio en el sistema coagulación/fibrinólisis que provocan la formación de coágulos y su estabilidad^{24,27}. Los enfermos diabéticos tienen altos niveles de fibrinógeno²⁷ y del inhibidor de la activación del plasminógeno de tipo I, tanto en el plasma como en lesiones cutáneas, además tienen una función plaquetaria anormal. Estas anomalías pueden contribuir a darle más peso al riesgo de las complicaciones producidas por la aterosclerosis^{24,28}.

Dos estudios mostraron un resultado semejante de hasta un 22% de presencia de diabetes mellitus en sus resultados^{25,26}. En otros estudios se ha encontrado este factor de riesgo entre 23% y 25%²⁹. El Euro

*Heart Survey*³⁰ ha revelado que el 37% de los pacientes con SCASEST tenía diabetes conocida o de reciente diagnóstico. Como se puede observar, los hallazgos de esta investigación no están en discordancia con la bibliografía revisada.

El modelo GRACE¹⁰ es el que proporciona mayor fidelidad en cuanto a la predicción de eventos en el momento de evaluar el riesgo cardiovascular para indicar el tratamiento, pero su uso es más complejo pues requiere para su implementación de un ordenador, mientras que el TIMI^{10,11} se puede usar fácilmente en la cabecera del paciente. Este fue derivado del análisis multivariado en el TIMI 11B. Además de estratificar el riesgo de estos pacientes, predice el beneficio del uso temprano de medidas terapéuticas como: heparina de bajo peso molecular, bloqueadores IIb/IIIa y la realización de una estrategia invasiva temprana en aquellos de alto riesgo³¹. En este estudio el promedio de puntaje de TIMI fue similar para todos los grupos, es decir que hubo homogeneidad entre ellos, lo que es relevante a la hora del análisis de los resultados alcanzados; sin embargo, en el estudio TIMI 18^{31,32} se mostró que un 60% de los pacientes se encontraron en una escala de riesgo intermedio según esta puntuación.

El análisis de las variables consideradas como complicaciones graves en la investigación realizada encontró una mortalidad neta de un 2,7% (4 pacientes). El estudio TRUCS¹⁴ distribuyó pacientes para recibir una estrategia intervencionista dentro de las primeras 24 horas o a tratamiento médico y coronariografía e intervencionismo coronario después de 6 días. La diferencia de resultados entre los dos grupos fue significativa a favor del intervencionismo temprano. Los eventos de la variable de terminación en los grupos a los doce meses de seguimiento fue de 7,9% para intervencionismo temprano y 16,7 % los de intervencionismo tardío. Esta investigación demostró que la realización de intervencionismo coronario relativamente temprano ofrece importantes ventajas a los pacientes.

Es interesante mostrar que el beneficio de la estrategia invasiva es más evidente en los pacientes de mayor riesgo. En cambio, los de bajo riesgo no mostraron beneficio con este tipo de estrategia. Estos datos coinciden con la investigación llevada a cabo, donde se observó beneficio de la estrategia invasiva temprana en los pacientes de alto riesgo, pero el tiempo de realización del procedimiento temprano no coincide con el del estudio TACTICS-TIMI¹¹.

En nuestro estudio, que coincide con los resultados anteriormente expuestos, las complicaciones

graves y las menores ocurrieron con mayor frecuencia en el grupo C, seguido del grupo A; se piensa que esto pueda suceder porque los pacientes de esta investigación fueron todos considerados de alto y moderado riesgo, con una puntuación del score TIMI, como promedio, alta. No existían pacientes de bajo riesgo, a diferencia del resto de las investigaciones analizadas^{11,22}; por tanto, eran pacientes con una alta probabilidad de complicaciones isquémicas. En el grupo C los pacientes estuvieron esperando un tiempo mayor de 24 horas para la realización del procedimiento intervencionista, que si bien está dentro de los tiempos analizados, en gran parte de la bibliografía revisada aún se considera largo y dio la posibilidad del aumento de observación de acontecimientos adversos.

Aunque las complicaciones graves quedaron en el límite de la posibilidad de significación estadística, se consideró que existe una tendencia a la diferencia significativa. Por otra parte, los autores reflexionan que aun cuando la significación estadística es importante se pudiera tomar en cuenta en este caso la significación clínica, porque muestra la producción de complicaciones graves más numerosas en el grupo tardío, aunque el número de pacientes en esta investigación se considera pequeño y quizás esta diferencia sea más visible con un incremento de la cantidad de pacientes.

Por otra parte, el combinado de eventos menores mostró gran significación estadística, con la mayoría de episodios encontrados en el grupo C, seguido del grupo A, lo cual fortalece la idea de que en el grupo C el tiempo de espera para la realización de un procedimiento angiográfico y revascularizador fue perjudicial.

El beneficio de la intervención temprana en el SCASEST está relacionado directamente con la evaluación del riesgo y la magnitud del beneficio clínico, con diferencia en los tiempos de cateterización en las diferentes estrategias, de acuerdo con varios estudios²². El intervencionismo temprano no es mejor que el tardío en prevenir la muerte, tiene un pequeño efecto en la reducción de infarto y una modesta reducción de los episodios de isquemia^{22,31}; pero la intervención urgente parece ser preferible en los pacientes de muy alto riesgo, mientras que en otras situaciones debe ser valorado individualmente para cada caso.

Estos datos coinciden con la investigación realizada donde la demora en la aplicación del tratamiento intervencionista trajo aparejada la presencia de complicaciones, mientras que una intervención

muy rápida, aunque fue mejor que una tardía, no mostró diferencias significativas con la aplicación de la terapia intervencionista en un período intermedio.

CONCLUSIONES

Los pacientes del grupo de intervención mediata (entre 12 y 24 horas, grupo B) mostraron los mayores beneficios de la estrategia de coronariografía y reperfusión.

Nota del Editor

* **Invasiva**, este término viene del inglés *invasive*, cuya traducción directa es “invasiva/o”. Siempre que se refiera a un procedimiento diagnóstico o terapéutico, es un anglicismo. La RAE acepta este vocablo solamente como adjetivo derivado del verbo invadir. A su vez se refiere a la penetración en el organismo sólo de agentes patógenos, por lo que no parece razonable aplicarlo a procedimientos diagnósticos o técnicas de tratamiento. La traducción más correcta, aunque no perfecta, es **cruenta**, que provoca efusión de sangre, también pueden ser **agresiva**, **penetrante**. No obstante, CorSalud ha decidido aceptar invasivo/a debido a su alta frecuencia de uso y de que además, creemos no es razonable sustituir por otros términos que quizás no expresen con claridad la complejidad de este tipo de procedimiento.

BIBLIOGRAFÍA

1. Gaziano TA, Gaziano JM. Repercusión global de las enfermedades cardiovasculares. En: Bonow RO, Mann DL, Zipes DP, Libby P, Braunwald E, eds. Braunwald Tratado de Cardiología: Texto de Medicina Cardiovascular. 9na ed. Barcelona: Elsevier España, SL; 2012. p. 1-20.
2. Doval HC, Tajer CD. Evidencias en Cardiología. 5ª ed. Buenos Aires: Editorial GEDIC; 2008.
3. Rosamond W, Flegal K, Friday G, Furie K, Go A, Greenlund K, *et al.* Heart disease and stroke statistics – 2007 update: A report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation*. 2007;115(5): e69-171.
4. Anderson JL, Adams CD, Antman EM, Bridges CR, Califf RM, Casey DE, *et al.* ACC/AHA 2007 guidelines for the management of patients with unstable angina/non-ST-Elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2002 Guidelines for the Management of Patients With Unstable Angina/Non-ST-Elevation Myocardial Infarction) developed in collaboration with the American College of Emergency Physicians, the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and the Society of Thoracic Surgeons endorsed by the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation and the Society for Academic Emergency Medicine. *J Am Coll Cardiol*. 2007; 50(7):e1-e157.
5. Anderson JL, Adams CD, Antman EM, Bridges CR, Califf RM, Casey DE, *et al.* 2011 ACCF/AHA Focused Update Incorporated Into the ACC/AHA 2007 Guidelines for the Management of Patients With Unstable Angina/Non-ST-Elevation Myocardial Infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2011;123(18):e426-e579.
6. Ministerio de Salud Pública. Anuario Estadístico de Salud 2012. La Habana: Dirección Nacional de Registros Médicos y Estadísticas de Salud; 2013.
7. Braunwald E. Unstable angina: An etiologic approach to management. *Circulation*. 1998;98(21): 2219-22.
8. Williams DO, Abbott JD, Kip KE; DEScover Investigators. Outcomes of 6906 patients undergoing percutaneous coronary intervention in the era of drug-eluting stents: report of the DEScover Registry. *Circulation*. 2011;114(20):2154-62.
9. Fox KA, Poole-Wilson P, Clayton TC, Henderson RA, Shaw TR, Wheatley DJ, *et al.* 5-year outcome of an interventional strategy in non-ST-elevation acute coronary syndrome: the British Heart Foundation RITA 3 randomised trial. *Lancet*. 2005; 366(9489):914-20.
10. Aragam KG, Tamhane UU, Kline-Rogers E, Li J, Fox KA, Goodman SG, *et al.* Does simplicity compromise accuracy in ACS risk prediction? A retrospective analysis of the TIMI and GRACE risk scores. *PLoS One* [Internet]. 2009 [citado 18 Abr 2017];4(11):e7947. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2776353/pdf/pone.0007947.pdf>
11. Antman EM, Cohen M, Bernink PJ, McCabe CH, Horacek T, Papuchis G, *et al.* The TIMI risk score for unstable angina/non-ST elevation MI: A method for prognostication and therapeutic decision

- making. *JAMA*. 2000;284(7):835-42.
12. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, Chrolavicius S, Tognoni G, Fox KK, *et al*. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med*. 2001;345(7):494-502.
 13. Fox KA, Poole-Wilson PA, Henderson RA, Clayton TC, Chamberlain DA, Shaw TR. Interventional versus conservative treatment for patients with unstable angina or non-ST-elevation myocardial infarction: the British Heart Foundation RITA 3 randomised trial. *Randomized Intervention Trial of unstable Angina*. *Lancet*. 2002;360(9335):743-51.
 14. Michalis LK, Stroumbis CS, Pappas K, Sourla E, Niokou D, Goudevenos JA, *et al*. Treatment of refractory unstable angina in geographically isolated areas without cardiac surgery. Invasive versus conservative strategy (TRUCS study). *Eur Heart J*. 2000;21(23):1954-9.
 15. Neumann FJ, Kastrati A, Pogatsa-Murray G, Mehili J, Bollwein H, Bestehorn HP, *et al*. Evaluation of prolonged antithrombotic pretreatment ("cooling-off" strategy) before intervention in patients with unstable coronary syndromes: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2003;290(12):1593-9.
 16. Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM, Benjamin EJ, Berry JD, Borden WB, *et al*. Heart disease and stroke statistics – 2012 update: A report from the American Heart Association. *Circulation*. 2012;125(1):e2-220.
 17. Heras M. Cardiopatía isquémica en la mujer: Presentación clínica, pruebas diagnósticas y tratamiento de los síndromes coronarios agudos. *Rev Esp Cardiol*. 2006;59(4):371-81.
 18. Alfredsson J, Stenestrand U, Wallentin L, Swahn E. Gender differences in management and outcome in non-ST-elevation acute coronary syndrome. *Heart*. 2012;93(11):1357-62.
 19. Mosca L, Barrett-Connor E, Wenger NK. Sex/gender differences in cardiovascular disease prevention: What a difference a decade makes. *Circulation*. 2011;124(19):2145-54.
 20. Filgueiras Frías CE, Laria Menchaca S, Cruz Pantoja M, López Pérez JE, Torres Pérez JA, López Ferrero L, *et al*. La coronariografía diagnóstica desde la perspectiva del sexo. *Rev Cuban Cardiol [Internet]*. 2011 [citado 15 Oct 2017];17(1):18-26. Disponible en: http://www.bvs.sld.cu/revistas/car/vol17_1_11/car04111.pdf
 21. Bendersky M. Asociaciones de drogas en hipertensión arterial. *Rev Fed Arg Cardiol*. 2010;39(1):16-21.
 22. MacMahon S, Peto R, Cutler J, Collins R, Sorlie P, Neaton J, *et al*. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 1 - Prolonged differences in blood pressure: prospective observational studies corrected for the regression dilution bias. *Lancet*. 1990;335(8692):765-74.
 23. Samet JM. Los riesgos del tabaquismo activo y pasivo. *Salud Pública Méx*. 2002;44(Supl. 1):144-60.
 24. Badimón L, Vilahur G, Padró T. Lipoproteínas, plaquetas y aterotrombosis. *Rev Esp Cardiol*. 2009;62(10):1161-78.
 25. Testamarian B, Cohen RA. Free radicals mediate endothelial cell dysfunction caused by elevated glucose. *Am J Physiol*. 1992;263(2 Pt 2):H321-6.
 26. Inzucchi SE. Diagnosis of diabetes. *N Engl J Med*. 2012;367(6):542-50.
 27. Imperatore G, Riccardi G, Iovine C, Rivellese AA, Vaccaro O. Plasma fibrinogen: A new factor of the metabolic syndrome. A population-based study. *Diabetes Care*. 1998;21(4):649-54.
 28. Reaven GM, Lithell H, Landsberg L. Hypertension and associated metabolic abnormalities - The role of insulin resistance and the sympathoadrenal system. *N Engl J Med*. 1996;334(6):374-81.
 29. Centers for Disease Control and Prevention. National Diabetes Fact Sheet [Internet], 2011 [citado 10 Oct 2017]. Disponible en: https://www.cdc.gov/diabetes/pubs/pdf/ndfs_2011.pdf
 30. 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(11):1542-50.
 31. Cannon CP, Weintraub WS, Demopoulos LA, Vicari R, Frey MJ, Lakkis N, *et al*. 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(25):1879-87.
 32. O'Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD, Casey DE, Chung MK, de Lemos JA, *et al*. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2013;127(4):e362-425.

Immediate, mediate and late invasive strategy in non-ST segment elevation acute coronary syndrome

Liliete Caraballoso García¹✉, MD; Victor J. Caraballoso García², MD; Idanis Orea Cordero², MD; and Dayma Solís de la Paz³, MD

¹ Cardiology Department, Hospital Militar Docente Dr. Mario Muñoz Monroy. Matanzas, Cuba.

² Surgical Specialties, Hospital Pediátrico Eliseo Noel Caamaño. Matanzas, Cuba.

³ Rehabilitation and Physics Medicine Department, Hospital Militar Docente Mario Muñoz Monroy. Matanzas, Cuba.

Este artículo también está disponible en español

ARTICLE INFORMATION

Received: January 25, 2018

Modified: April 18, 2018

Accepted: May 10, 2018

Competing interests

The authors declare no competing interests

Acronyms

AMI: acute myocardial infarction

HBP: high blood pressure

NSTE-ACS: non-ST segment elevation acute coronary syndrome

ABSTRACT

Introduction: Non-ST segment elevation acute coronary syndrome (NSTEMI-ACS) is responsible for 2 to 2.5 million deaths worldwide. The percutaneous coronary intervention is related to better evolution in patients of moderate and high risk; however, there are still doubts about the optimal time to carry out the procedure.

Objectives: To identify the optimal time for the coronary angiography and percutaneous coronary intervention in patients with NSTEMI-ACS of moderate-high risk.

Method: An observational, longitudinal and prospective study was conducted with 74 patients who were admitted with a diagnosis of NSTEMI-ACS at the «Instituto de Cardiología y Cirugía Cardiovascular», from January 1, 2011 to December 31, 2013.

Results: A total of 74 patients were analyzed, with a mean age of 69.7±9.56 and a predominance of males (55.4%). There were no discrepancies between the risk factors in each group (p>0.05). The TIMI average was 4.8. Most of patients presented two-vessel disease. The infarct-related artery was mostly the left anterior descending artery. Major events occurred in 8 patients (10.8%), the largest number was observed in the late intervention group. The most frequent minor event was angina, (7 patients), most frequently in the late intervention group. The group with the lowest probability of survival was that of late treatment.

Conclusions: The patients in the intermediate intervention group (between 12 and 24 hours, group B) showed the greatest benefits of the coronary angiography and reperfusion strategy.

Keywords: Acute coronary syndrome, Invasive strategy, Percutaneous coronary intervention

Estrategia invasiva, inmediata, mediata y tardía en el síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST

RESUMEN

Introducción: El síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST (SCASEST) es responsable de 2 a 2.5 millones de muertes en el mundo. El intervencionismo coronario percutáneo se relaciona con la mejor evolución en pacientes de moderado y alto riesgo; sin embargo, aún existe duda sobre el tiempo óptimo de realización del procedimiento.

Objetivo: Identificar el tiempo óptimo para coronariografía e intervencionismo coronario en pacientes con SCASEST de moderado-alto riesgo.

✉ L Caraballoso García
Hospital Militar Dr. Mario Muñoz Monroy. Carretera Central km 109, Rpto. 2 de diciembre, CP 40100. Matanzas, Cuba. E-mail address: revista.corsalud@gmail.com

Método: Se realizó un estudio observacional, longitudinal y prospectivo con 74 pacientes que ingresaron con diagnóstico de SCASEST en el Instituto de Cardiología y Cirugía Cardiovascular, desde el 1 de enero de 2011 hasta el 31 de diciembre de 2013.

Resultados: Se analizaron 74 pacientes con una edad media de $69,7 \pm 9,56$ y predominio del sexo masculino (55,4%). No existieron discrepancias entre los factores de riesgo en cada grupo ($p > 0,05$). El promedio TIMI fue 4,8. La mayoría de los pacientes presentaron enfermedad de dos vasos. El vaso responsable fue mayormente la arteria descendente anterior. Las complicaciones graves se presentaron en 8 pacientes (10,8%), en el grupo de intervención tardía se observó la mayor cantidad. La complicación menor más frecuente fue la angina (7 pacientes), con mayor frecuencia en el grupo de intervención tardía. El grupo con menor probabilidad de supervivencia fue el de tratamiento tardío.

Conclusiones: Los pacientes del grupo de intervención mediata (entre 12 y 24 horas, grupo B) mostraron los mayores beneficios de la estrategia de coronariografía y reperfusión.

Palabras clave: Síndrome coronario agudo, Estrategia invasiva, Intervencionismo coronario percutáneo

INTRODUCTION

The World Health Organization (WHO) predicts that, by 2020, cardiovascular diseases will be responsible for 11.1 million deaths worldwide; among them, the coronary artery disease is the most common manifestation and has a high morbidity and mortality^{1,2}.

Identifying patients who have an acute coronary syndrome, including many with suspected cardiac pain, poses a diagnostic challenge, especially in cases where there are no clear symptoms or electrocardiographic findings. Despite modern treatments, the rates of death, acute myocardial infarction (AMI) and re-admissions continue to be high^{3,4}.

Pathological, angiographic and biological observations have shown that the breakdown or erosion of the atherosclerotic plaque, with varying degrees of thrombotic complications and distal embolization, leading to a myocardial hypoperfusion, are the basic initial mechanism in most patients⁴. The average age of those who present this clinical picture is 65.8 years in men and 70.4 in women, and 43% belong to the female sex.

The term “acute coronary syndrome” is an operational and useful name to refer to a group of symptoms and signs that are compatible with the acute myocardial ischemia and includes the ST segment elevation acute coronary syndrome (STE-ACS) and the binomial, AMI without ST segment elevation and unstable angina; these last two components, with the name: non-ST segment elevation acute coronary syndrome (NSTEMI-ACS)⁵⁻⁷.

The NSTEMI-ACS represents a set of symptoms and

signs, usually produced by the atherosclerotic disease and associated with an increased risk of death or AMI. Its spectrum is defined by consistent electrocardiographic changes in the ST segment depression or prominent or inverted T waves, or positive necrosis biomarkers in the absence of ST segment elevation and with an appropriate clinical picture (typical chest pain or ischemic equivalents)⁸.

The NSTEMI-ACS is responsible for 3.5 to 4 million hospital admissions worldwide annually^{8,9}. In Cuba, it occupies the third position in the direct causes of death due to ischemic heart diseases⁶.

Since the NSTEMI-ACS is a clinical syndrome rather than a specific disease, an etiological approach has been proposed. There are five pathophysiological processes that contribute to its development: 1) rupture or erosion of an atherosclerotic plaque with superposition of a non-occlusive thrombus (the most frequent cause); 2) dynamic obstruction or spasm of an epicardial coronary artery; 3) progressive mechanical obstruction, 4) inflammation, infection or both; 5) secondary unstable angina, due to the increased myocardial oxygen demand or decreased of oxygen supply to the myocardium (e.g., anemia). Patients may present one, or simultaneously, several of these processes as the cause of their event^{10,11}.

The immediate objectives of the treatment of these patients, even nowadays, are aimed at pain relief, prevention of AMI and death, by stabilizing the thrombotic process and coronary lesion, treating residual ischemia and applying preventive secondary measures. The antithrombotic therapy is used to prevent a new thrombosis, for facilitating endoge-

nous thrombosis and decrease the degree of stenosis, and it should be continued long term to reduce the occurrence of future complications and progression to complete occlusion. The coronary revascularization should be performed when there is significant stenosis (>70%) of the responsible artery⁸. Therefore, the current debate would focus on when to perform cardiac catheterization y revascularization to the patient¹¹⁻¹⁵.

Early coronary intervention relates to improved outcomes in patients with moderate and high risk NSTEMI-ACS⁵; however, there still remains the question about the optimal time for performing this procedure. On one hand, the realization of early intervention and will prevent the ischemic events that may develop while the patient is treated with drugs and waits for late procedure; secondly, maintaining intensive medical treatment, delaying the intervention days can decrease complications related to the procedure, by allowing to act on a plate and a stable patient⁵.

For these reasons, it was decided to conduct this research in order to identify the optimal time for coronary angiography and coronary intervention in patients with NSTEMI-ACS of moderate-high risk.

METHOD

An observational, longitudinal and prospective study was conducted with 74 patients, who were admitted with a diagnosis of NSTEMI-ACS at the *Instituto de Cardiología y Cirugía Cardiovascular*, from January 1, 2011 to December 31, 2013.

The study population consisted of all patients of both sexes and over 18 years of age, who came with precordial pain to the Emergency Department of the *Instituto de Cardiología y Cirugía Cardiovascular* of Havana, Cuba, consecutively. Those who were diagnosed with NSTEMI-ACS (population), defined according to the clinical practice guidelines^{4,5}, were applied the TIMI risk score^{10,11} by medical researchers.

The variables studied were: age ≥ 65 years, three or more risk factors, aspirin use in the previous seven days, known coronary artery disease (stenosis $\geq 50\%$), recent angina (in the last 24 hours), elevated cardiac markers and ST segment deviation ≥ 0.5 mm.

Definition of risk

Patients with a score of 0 to 2 points were considered low risk; of 3 or 4 points at risk, and 5 to 7 points high risk.

Definition of the study sample

The sample consisted of 74 patients with 3 or more points on the TIMI risk score or presence of hemodynamic or electrical instability, although the application of the TIMI risk score was lower than 3 points.

The presence of hemodynamic instability was considered to the finding of sustained arterial hypotension and of difficult control, with systolic pressure less than 90 mmHg or the need for pharmacological support to maintain the pressure or the cardiac output. Moreover, the occurrence of rhythm disturbances in the electrocardiogram, that might endanger the patient's life, was taken into account as electrical instability: supraventricular tachycardia, sustained ventricular tachycardia or not, and ventricular fibrillation.

A randomization was performed through a computer program, which divided the patients into three groups. A first group (A, comprised of 23 patients) received the interventionist strategy as soon as possible upon arrival at the emergency department and the onset of symptoms (immediate strategy) and before 12 hours of the onset. A second group (B, 26 patients) was assigned to receive the interventional strategy in a time window between 12 and 24 hours from the onset of symptoms (mediate strategy). The group assigned to late interventional treatment (C, 25 patients) underwent diagnostic coronary angiography after 24 hours of the onset of symptoms and no time limit (late strategy).

The follow-up was maintained by external consultation for six months.

Processing of information

The instrument for collecting the information was a survey, specially prepared for the research, to be filled out by the medical researcher. The data obtained by quantitative techniques were captured from the collection documents and transferred to a database programmed in Microsoft Excel 2010. The processing was developed using the statistical package SPSS version 19.0 for Windows. This included the calculation of absolute, relative frequencies and other summary measures. The statistical significance was defined by a bilateral value of $p < 0.05$.

The resources of the inferential statistics to be used depended on the type and number of variables. The information was presented in tables and graphs, as applicable. The quantitative variables were presented as mean \pm standard deviation and were analyzed by the variance analysis technique. The categorical variables were compared using the

Chi squared and the Fisher's exact test.

The multivariate analysis was performed through the logistic regression method. Cumulative survival curves, through the Kaplan-Meier methods, were developed and the groups were compared using the log-rank tests and the Breslow's.

Ethics

The study was carried out in accordance with existing regulations and ethical principles for human research and clinical studies. No ethical principle was infringed. Informed consent was requested from all patients and when this was not possible due to their clinical state, it was confirmed by a family member, always explaining to him/her the benefits and risks of the research, as well as its purposes; data confidentiality is guaranteed. Patients were able to ask all the questions they considered necessary and all their doubts were clarified. They, in turn, had the right not to sign the consent, in which case it did not influence in any way the selection of the most appropriate therapeutic strategy.

RESULTS

The study included a total of 74 patients, randomized to 23 in the immediate treatment group, 26 in the medium treatment group and 25 in the late treatment group. The mean age was 69.7 ± 9.56 years. There was a predominance of males (55.4%) and the distribution of sex between the mediate, immediate and late groups was proportional, with a greater representation of men in the immediate and mediate groups, and superiority of women in the late group,

although the difference was not significant (**Table 1**).

The most frequently risk factors found (**Table 2**) were high blood pressure (89.2%), which reached 100% in the late treatment group, followed by smoking (64.9%) and hyperlipidemia (51.4%). It is important to note that 31.1% of these researched patients had diabetes mellitus.

The average TIMI score, through which patients were distributed into each of the treatment groups, was 4.8 ± 1.27 in the immediate group; 4.8 ± 1.13 in the mediate group and 4.8 ± 1.16 in the late group, with a total average of 4.8 ± 1.17 , similar for all groups (**Table 3**).

There was a predominance of type C coronary lesions (43.5%) and the immediate and mediate (38.5%) groups, while the B1 predominated in the late treatment group (40.0%) (**Table 4**). Type C lesions were predominant in all groups (35.1%), without finding statistically significant differences.

Regarding major adverse events throughout the follow-up and in general, the combination of death, NSTEMI-ACS and stroke occurred in eight patients (10.8% of the total), throughout the evolution of the study (**Figure 1**). The late intervention group was the one with most complications (20%), while they were lower in the immediate (8.6%) and mediate (3.8%) intervention groups, with statistically significant difference ($p=0.049$).

The minor events (combined angina, new NSTEMI-ACS and bleeding) took place in 6.1% of patients in the study (**Figure 2**) and they were represented mainly by the late intervention group, where 14% presented some of the events considered minor during the 6 months of follow-up ($p<0.05$).

Table 1. Distribution of patients according to age, sex and intervention time.

Demography	Intervention time						Total (n=74)	
	Immediate (n=23)		Mediate (n=26)		Late (n=25)		Nº	%
	Nº	%	Nº	%	Nº	%		
Male	14	60.9	16	61.5	11	44.0	41	55.4
Female	9	39.1	10	38.5	14	56.0	33	44.6
Age (years, $\bar{x} \pm SD$)	70.7 \pm 9.81		68.7 \pm 9.56		69.9 \pm 9.57		69.7 \pm 9.56	
IC 95%	66.50; 74.98		64.85; 72.61		65.93; 73.83		67.53; 71.96	

F=0.268; p=0.766

SD, standard deviation

Table 2. Distribution of patients according to type of risk factors, history and intervention time.

Risk factor/PPB	Intervention time						Total (n=74)		p
	Immediate(n=23)		Mediate (n=26)		Late (n=25)		Nº	%	
	Nº	%	Nº	%	Nº	%			
Ischemic heart disease	9	39.1	14	53.8	13	52.0	36	48.6	0.541
High blood pressure	19	82.6	22	84.6	25	100	66	89.2	0.099
Smoking	16	69.6	18	69.2	14	56.0	48	64.9	0.521
Hyperlipidemia	11	47.8	12	46.2	15	60.0	38	51.4	0.564
Diabetes mellitus	6	26.1	8	30.8	9	36.0	23	31.1	0.759
Obesity	14	60.9	14	53.8	7	28.0	35	47.3	0.053
CHF	1	4.3	3	11.5	1	4.0	5	6.8	0.483
Previous PTCA	3	13.0	5	19.2	6	24.0	14	18.9	0.617
Previous coronary surgery	0	0	3	11.5	2	8.0	5	6.8	0.131

CHF, congestive heart failure; PPB, personal pathological background; PTCA, percutaneous transluminal coronary angioplasty

Table 3. Distribution of patients according to TIMI score and intervention time.

TIMI	Intervention time						Total	
	Immediate		Mediate		Late		Nº	%
	Nº	%	Nº	%	Nº	%		
Medium risk	11	47.8	10	38.5	13	52.0	34	45.9
High risk	12	52.2	16	61.5	12	48.0	40	54.1
Total	23	100	26	100	25	100	74	100
$\bar{x} \pm$ standard deviation	4.8±1.27		4.8±1.13		4.8±1.16		4.8±1.17	
IC 95%	4.28; 5.37		4.35; 5.26		4.32; 5.28		5.54; 5.08	

F=0.003; p=0.997
CI, confidence interval

Table 4. Distribution of patients according to type of lesion and intervention time.

Type of lesion	Intervention time						Total	
	Immediate		Mediate		Late		Nº	%
	Nº	%	Nº	%	Nº	%		
A	6	26.1	3	11.5	6	24.0	15	20.3
B1	3	13.0	5	19.2	10	40.0	18	24.3
B2	4	17.4	8	30.8	3	12.0	15	20.3
C	10	43.5	10	38.5	6	24.0	26	35.1
Total	23	100	26	100	25	100	74	100

$\bar{x} = 9.311$; p=0.157

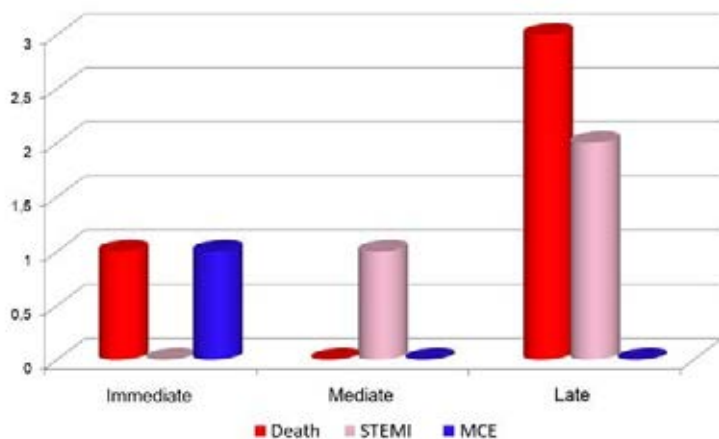


Figure 1. Distribution of patients by occurrence of major adverse events and intervention time ($p=0,049$). MCE, major cerebrovascular event; STEMI, ST segment elevation myocardial infarction.

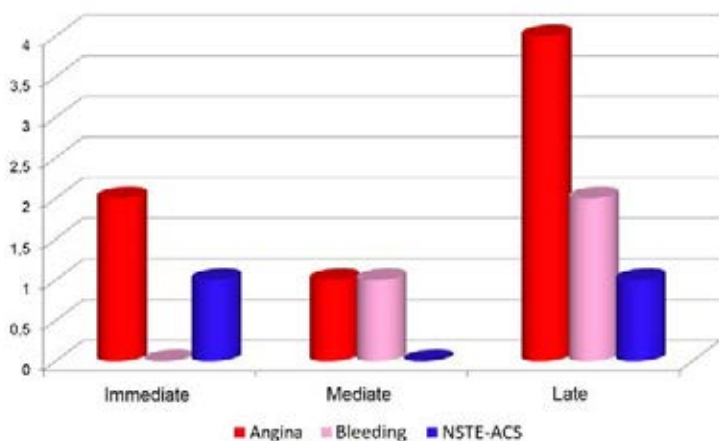


Figure 2. Distribution of patients according to the occurrence of minor events and intervention time. NSTE-ACS, Non-ST segment elevation acute coronary syndrome.

When analyzing the survival of the study in the Kaplan-Meier curve, a higher probability of survival of the patients was obtained in the group of mediate treatment (group B). The group with the lowest probability of survival in the evolution was the one of late treatment, where an abrupt drop in the survival curve was observed at the time of admission and after a month, with a tendency to flatten the curve later in the evolution (**Figure 3**).

DISCUSSION

The study of acute coronary syndromes has gener-

ated multiple research that have led to a heterogeneity of results, especially in terms of the way to approach it and the appropriate therapy. However, the incidence, clinical and demographic characteristics of the patients and the principal laboratory findings are quite similar¹⁶.

Age is one of the most important factors for assessing the risk of both hospital mortality and follow-up, which is why it is included in the most significant risk prediction models published and endorsed, such as GRACE (Global Registry or Acute Coronary Events) and the TIMI (Thrombolysis in Myocardial Infarction)^{10,11}. The risk of coronary heart disease increases exponentially with the years of life in both sexes.

According to Williams *et al*⁸, and in the CURE study, was observed an average age of 64 years and 38.7% of patients were women, similar to the RITA 3⁹ study, where the average age was 63 years. In more recent studies that researched treatment strategies in NSTEMI-ACS, the average age has varied in the range from 60 to 65 years and in all, the male sex predominated, the same result as in this research. In the ISAR-COOL¹² study, men also predominated (66.9%) with an average age of the research subjects of 70 years, similar to the sample of this study.

In men, the occurrence of manifest heart disease takes place early, when compared to women, although in later ages they are equated, and even women can overcome the incidence of cardiovascular diseases after the seventh decade of life¹⁷. It has been demonstrated that in this sex, there is a diagnostic approach and a less aggressive therapeutic management¹⁸⁻²⁰.

Regarding the age of presentation and the distribution of sex, the data found are similar to the present research.

The high blood pressure represents, by itself, a vascular risk factor, a contributor to the appearance of ischemic heart disease as a form of coronary heart disease. As the blood pressure levels increase, the vasodilator capacity is lost and the vasoconstrictor is activated. Thus, a normal endothelium becomes a dysfunctional one, which above having abnormal muscle tone will show a series of structur-

al changes that lead to high blood pressure and atherosclerosis^{21,22}. In our study, it was observed as the risk factor with the highest prevalence. Other studies have evidenced variable percentages, in one of them was found that 60% of patients with NSTEMI-ACS suffered from high blood pressure (HBP)²¹; while other studies have found prevalence ranging between 60% and 65%, another research found a prevalence of 70% among their patients²².

The data of the present research show a somewhat higher prevalence of HBP than most of the referred studies; it is only comparable with one of them, this could be related, first of all, to the fact that the patients of this sample present a picture of cardiovascular disease of high risk and represent a population with a very high level of possibility of presenting it; and secondly, that the HBP in our country is in a high prevalence up to 208 per 1 000 inhabitants⁶, hence, it occupies one of the first places worldwide.

Smoking is one of the most important risk factors in cardiovascular disease, it is considered a progressive multisystem damage syndrome and it has been defined as a chronic disease, with a tendency to relapse²³. Carbon monoxide and nicotine components are the most studied and both have deleterious effect on systolic pressure and heart rate by sympathetic effects of nicotine, which increases the oxygen demand and, on the other hand, it decreases transport due to increased carboxyhemoglobin²³.

The carbon monoxide has a direct atherogenic effect, reduces tissue oxygenation, triggers platelet activation, increases the adhesion and causes damage to the vascular endothelium, which promotes atherogenesis^{23,24}. In this study, a high percentage of smokers was found in the sample, which coincides with the bibliography consulted²³⁻²⁵.

The coronary atherosclerosis is the most frequent underlying element of the clinical manifestations of ischemic heart disease. The etiology of this process is multifactorial, it is the result of the interaction of a predisposing genetic load and environmental factors, and it is intimately related to lifestyle¹⁻³.

Among diabetics, macrovascular complications, which include ischemic heart disease, stroke and peripheral vascular disease are major causes of morbidity and mortality^{25,26}. The type 2 diabetes produces a series of metabolic disorders supporting an imbalance in the coagulation/fibrinolysis system

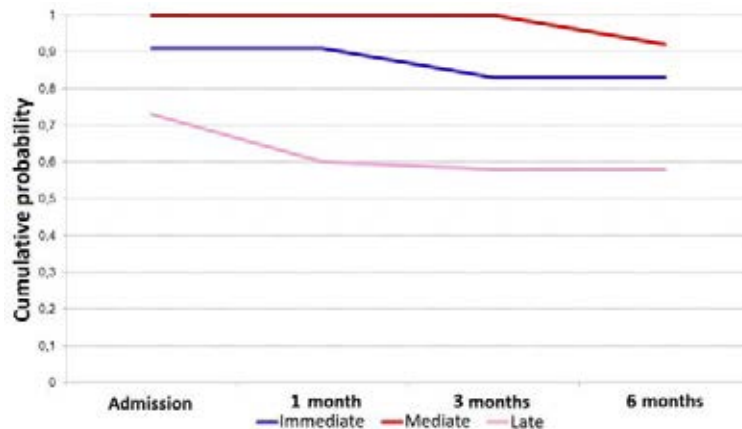


Figura 3. Probability of survival free of major adverse events up to six months, depending on the moment of follow-up and time of percutaneous coronary intervention.

causing the formation of clots and their stability^{24,27}. Diabetic patients have high levels of fibrinogen²⁷ and the plasminogen activator inhibitor-type 1, both in plasma and in skin lesions; they also have an abnormal platelet function. These anomalies can contribute to giving more weight to the risk of complications caused by atherosclerosis^{24,28}.

Two studies showed a similar result of up to 22% of the presence of diabetes mellitus in their results^{25,26}. In other studies, this risk factor has been found between 23% and 25%²⁹. The Euro Heart Survey³⁰ has revealed that 37% of patients with NSTEMI-ACS had known or recently diagnosed diabetes. As can be observed, the findings of this research are not in disagreement with the literature reviewed.

The GRACE¹⁰ model is the one that provides the greatest fidelity in the prediction of events at the time of evaluating cardiovascular risk to indicate treatment, but its use is more complex since it requires the implementation of a computer, while the TIMI^{10,11} can be easily used at the bedside of the patient. This was derived from the multivariate analysis in TIMI 11B. Besides the risk stratification of these patients, it predicts the benefit of early use of therapeutic measures such as: low molecular weight heparin, blockers IIb/IIIa and performing invasive approach in those at high risk³¹. In this study, the average of the TIMI score was similar for all groups, that is, there was homogeneity among them, which is relevant when analyzing the results achieved; however, the TIMI 18^{31,32} study showed that 60% of patients were in a scale according to this intermediate risk of this score.

The analysis of the variables considered as seri-

ous complications in the research conducted found a net mortality of 2.7% (4 patients). The TRUCS¹⁴ study distributed patients to receive an interventional strategy within the first 24 hours or to medical treatment and coronary angiography and coronary intervention after six days. The difference in results between the two groups was significant in favor of early interventionism. The events of the termination variable in the groups at twelve months of follow-up were 7.9% for early interventionism and 16.7% for late interventionism. This research showed that the performance of relatively early coronary interventionism offers important advantages to patients.

It is interesting to show that the benefit of the invasive strategy is more evident in patients at higher risk. On the other hand, those with low risk showed no benefit with this type of strategy. These data are consistent with the research conducted, where a benefit of early invasive strategy in patients at high risk was observed, but the completion time of early procedure does not match the TACTICS-TIMI¹¹ study.

In our study, which coincides with the above results, severe and minor complications take place more often in group C, followed by group A; it is thought that this could happen because the patients in this study were all considered at high and moderate risk, with a TIMI score, on average, high. There were no low risk patients, unlike the rest of the research analyzed^{11,22}; therefore, they were patients with a high probability of ischemic complications. In group C, patients were expecting more than 24 hours for conducting the interventional procedure, that although it is within the times discussed in much of the bibliography reviewed, it is still considered long and gave the possibility of increasing the observation of adverse events.

Although severe complications are left on the edge of the possibility of statistical significance, it was considered that there is a trend towards significant difference. Moreover, the authors reflect about that, although the statistical significance is important, the clinical significance could be taken into account in this case, because it shows the occurrence of more severe complications in the late group, although the number of patients in this study is considered small and perhaps this difference is more visible with an increase in the number of patients.

Likewise, the combination of minor events showed great statistical significance, with most events found in group C, followed by group A, which strengthens the idea that in group C, the waiting time

for the realization of angiographic and revascularization procedure was harmful.

According to several studies²², the benefit of early intervention in NSTEMI-ACS is directly related to the risk assessment and the magnitude of the clinical benefit, with difference in catheterization times in the different strategies. The early interventionism is not better than late one in preventing death, it has a small effect in the reduction of infarction and a modest reduction in episodes of ischemia^{22,31}; but the urgent intervention appears to be preferable in patients at very high risk, while in other situations, it must be evaluated individually for each case.

These data coincide with the research carried out, where the delay in the application of the interventionist treatment brought with it the presence of complications, while a very rapid intervention, although it was better than a delayed one, did not show significant differences with the application of the interventional therapy in an intermediate period.

CONCLUSIONS

The patients of the intermediate intervention group (between 12 and 24 hours, group B) showed the greatest benefits of the coronary angiography and reperfusion strategy.

REFERENCES

1. Gaziano TA, Gaziano JM. Repercusión global de las enfermedades cardiovasculares. En: Bonow RO, Mann DL, Zipes DP, Libby P, Braunwald E, eds. Braunwald Tratado de Cardiología: Texto de Medicina Cardiovascular. 9na ed. Barcelona: Elsevier España, SL; 2012. p. 1-20.
2. Doval HC, Tajer CD. Evidencias en Cardiología. 5ª ed. Buenos Aires: Editorial GEDIC; 2008.
3. Rosamond W, Flegal K, Friday G, Furie K, Go A, Greenlund K, *et al.* Heart disease and stroke statistics – 2007 update: A report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation*. 2007;115(5): e69-171.
4. Anderson JL, Adams CD, Antman EM, Bridges CR, Califf RM, Casey DE, *et al.* ACC/AHA 2007 guidelines for the management of patients with unstable angina/non-ST-Elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force

- on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2002 Guidelines for the Management of Patients With Unstable Angina/Non-ST-Elevation Myocardial Infarction) developed in collaboration with the American College of Emergency Physicians, the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and the Society of Thoracic Surgeons endorsed by the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation and the Society for Academic Emergency Medicine. *J Am Coll Cardiol.* 2007; 50(7):e1-e157.
5. Anderson JL, Adams CD, Antman EM, Bridges CR, Califf RM, Casey DE, *et al.* 2011 ACCF/AHA Focused Update Incorporated Into the ACC/AHA 2007 Guidelines for the Management of Patients With Unstable Angina/Non-ST-Elevation Myocardial Infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation.* 2011;123(18):e426-e579.
 6. Ministerio de Salud Pública. Anuario Estadístico de Salud 2012. La Habana: Dirección Nacional de Registros Médicos y Estadísticas de Salud; 2013.
 7. Braunwald E. Unstable angina: An etiologic approach to management. *Circulation.* 1998;98(21): 2219-22.
 8. Williams DO, Abbott JD, Kip KE; DEScover Investigators. Outcomes of 6906 patients undergoing percutaneous coronary intervention in the era of drug-eluting stents: report of the DEScover Registry. *Circulation.* 2011;114(20):2154-62.
 9. Fox KA, Poole-Wilson P, Clayton TC, Henderson RA, Shaw TR, Wheatley DJ, *et al.* 5-year outcome of an interventional strategy in non-ST-elevation acute coronary syndrome: the British Heart Foundation RITA 3 randomised trial. *Lancet.* 2005; 366(9489):914-20.
 10. Aragam KG, Tamhane UU, Kline-Rogers E, Li J, Fox KA, Goodman SG, *et al.* Does simplicity compromise accuracy in ACS risk prediction? A retrospective analysis of the TIMI and GRACE risk scores. *PLoS One* [Internet]. 2009 [citado 18 Abr 2017];4(11):e7947. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2776353/pdf/pone.0007947.pdf>
 11. Antman EM, Cohen M, Bernink PJ, McCabe CH, Horacek T, Papuchis G, *et al.* The TIMI risk score for unstable angina/non-ST elevation MI: A method for prognostication and therapeutic decision making. *JAMA.* 2000;284(7):835-42.
 12. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, Chrolavicius S, Tononi G, Fox KK, *et al.* Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med.* 2001;345(7):494-502.
 13. Fox KA, Poole-Wilson PA, Henderson RA, Clayton TC, Chamberlain DA, Shaw TR. Interventional versus conservative treatment for patients with unstable angina or non-ST-elevation myocardial infarction: the British Heart Foundation RITA 3 randomised trial. *Randomized Intervention Trial of unstable Angina. Lancet.* 2002;360(9335):743-51.
 14. Michalis LK, Stroumbis CS, Pappas K, Sourla E, Niokou D, Goudevenos JA, *et al.* Treatment of refractory unstable angina in geographically isolated areas without cardiac surgery. Invasive versus conservative strategy (TRUCS study). *Eur Heart J.* 2000;21(23):1954-9.
 15. Neumann FJ, Kastrati A, Pogatsa-Murray G, Mehilli J, Bollwein H, Bestehorn HP, *et al.* Evaluation of prolonged antithrombotic pretreatment (“cooling-off” strategy) before intervention in patients with unstable coronary syndromes: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2003;290(12):1593-9.
 16. Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM, Benjamin EJ, Berry JD, Borden WB, *et al.* Heart disease and stroke statistics – 2012 update: A report from the American Heart Association. *Circulation.* 2012; 125(1):e2-220.
 17. Heras M. Cardiopatía isquémica en la mujer: Presentación clínica, pruebas diagnósticas y tratamiento de los síndromes coronarios agudos. *Rev Esp Cardiol.* 2006;59(4):371-81.
 18. Alfredsson J, Stenestrand U, Wallentin L, Swahn E. Gender differences in management and outcome in non-ST-elevation acute coronary syndrome. *Heart.* 2012;93(11):1357-62.
 19. Mosca L, Barrett-Connor E, Wenger NK. Sex/gender differences in cardiovascular disease prevention: What a difference a decade makes. *Circulation.* 2011;124(19):2145-54.
 20. Filgueiras Frías CE, Laria Menchaca S, Cruz Pantoja M, López Pérez JE, Torres Pérez JA, López Ferrero L, *et al.* La coronariografía diagnóstica desde la perspectiva del sexo. *Rev Cuban Cardiol* [Internet]. 2011 [citado 15 Oct 2017];17(1):18-26. Available at: http://www.bvs.sld.cu/revistas/car/vol17_1_11/car04111.pdf
 21. Bendersky M. Asociaciones de drogas en hipertensión arterial. *Rev Fed Arg Cardiol.* 2010;39(1): 16-21.
 22. MacMahon S, Peto R, Cutler J, Collins R, Sorlie P,

- Neaton J, *et al.* Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 1 - Prolonged differences in blood pressure: prospective observational studies corrected for the regression dilution bias. *Lancet*. 1990;335(8692):765-74.
23. Samet JM. Los riesgos del tabaquismo activo y pasivo. *Salud Pública Méx.* 2002;44(Supl. 1):144-60.
24. Badimón L, Vilahur G, Padró T. Lipoproteínas, plaquetas y aterotrombosis. *Rev Esp Cardiol*. 2009;62(10):1161-78.
25. Testamariam B, Cohen RA. Free radicals mediate endothelial cell dysfunction caused by elevated glucose. *Am J Physiol*. 1992;263(2 Pt 2):H321-6.
26. Inzucchi SE. Diagnosis of diabetes. *N Engl J Med*. 2012;367(6):542-50.
27. Imperatore G, Riccardi G, Iovine C, Rivellese AA, Vaccaro O. Plasma fibrinogen: A new factor of the metabolic syndrome. A population-based study. *Diabetes Care*. 1998;21(4):649-54.
28. Reaven GM, Lithell H, Landsberg L. Hypertension and associated metabolic abnormalities - The role of insulin resistance and the sympathoadrenal system. *N Engl J Med*. 1996;334(6):374-81.
29. Centers for Disease Control and Prevention. National Diabetes Fact Sheet [Internet], 2011 [citado 10 Oct 2017]. Available at: https://www.cdc.gov/diabetes/pubs/pdf/ndfs_2011.pdf
30. 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(11):1542-50.
31. Cannon CP, Weintraub WS, Demopoulos LA, Vicari R, Frey MJ, Lakkis N, *et al.* 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(25):1879-87.
32. O'Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD, Casey DE, Chung MK, de Lemos JA, *et al.* 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2013;127(4):e362-425.