

Guía sobre el manejo del síndrome coronario agudo con elevación persistente del segmento ST (SCACEST). - Actualización 2017.

Guidelines on the management of the acute coronary syndrome with persistent ST segment elevation (ACS-STEMI). - Update 2017.

Coordinador General:

DR. JULIO BONO jbonomd@sanatorioallende.com

Coordinador del capítulo SCACEST:

Dr. GERARDO ZAPATA zapatagerardo2013@gmail.com

Alejandro Amoroso, Lorena Atencio, Raúl Barcudi, Orlando Caruso, Roberto Colque, Guillermo Cursack, Gerardo Fernández Cid, Arturo Fernández Murga, Stella Macín, Daniel Mauro, Juan Muntaner, Mariela Onocko, Gustavo Paterlini, Walter Quiroga Castro, Hugo Ramos, Esteban Rengel, Rodrigo Zoni.

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Recibido 17-ENERO-2018 – **ACEPTADO** el 02-FEBRERO-2018.

Miembros del Comité de Cardiopatía Isquémica 2017-2018:

- **Presidente:** Rodrigo Zoni;
- **Secretario:** Alejandro Amoroso;
- **Vocales:** Sergio Argiró, Lorena Atencio, Guillermo Moises Azize, Raúl Barcudi, Gerardo Fernández Cid, Javier Hasbani, Arturo Fernández Murga, Raúl Figueroa Pensa, Héctor Luciardi, Stella Macín, Juan Manazzoni, Daniel Mauro, Mariela Onocko, Walter Quiroga Castro, Esteban Rengel.
- **Asesores:** Julio Bono, Ramiro Castellanos, Orlando Caruso, Eduardo Hasbani, Stella Macín, Juan Muntaner, Gustavo Paterlini, Hugo Ramos, Ramón Suasnabar, Jorge Vilariño, Gerardo Zapata.

Primera Actualización: 12 de noviembre 2003 (Dr. Ernesto Paolasso).

Segunda Actualización: 03 de abril 2006 (Dr. Ernesto Paolasso).

Tercera Actualización: 17 de noviembre 2010 (Dr. Ernesto Paolasso).

Cuarta Actualización: 17 de enero 2018 (Dres Julio Bono – Gerardo Zapata).

• **RESUMEN.**

La actualización 2017 de la Guía sobre el manejo del síndrome coronario agudo con elevación persistente del segmento ST (SCACEST) incluye los siguientes ítems: Resultados del Registro permanente para enfermedades cardiovasculares -ARGEN IAM ST- y el programa Stent for life. // Control de los tiempos en la reperfusión (retrasos) // Hipotermia controlada en el paro cardíaco post-IAM // Angioplastia (ATC) primaria // Antiagregación y anticoagulación como terapia coadyuvante de la ATC // ATC en enfermedad de múltiples vasos // ATC primaria con trombo-aspiración manual // Acceso radial // Estrategia fármaco-invasiva // Triple terapia anti-trombótica luego del IAM // Uso de Beta Bloqueantes // Infarto complicado con falla cardíaca // Uso de Swan-Ganz - ECO Doppler - Balón de contrapulsación aórtica - Ventilación no invasiva // Situaciones especiales // Bibliografía.

Esta versión 2017 de la guía incorpora y/o actualiza los siguientes ítems:

1)- Registro permanente para enfermedades cardiovasculares -ARGEN IAM ST- y el programa Stent for life. Resultados ARGEN IAM ST	6
2)- Control de los tiempos en la reperfusión (retrasos)	7
3)- Hipotermia controlada en el paro cardíaco post-IAM	8
4)- Angioplastia primaria (ATC primaria):	
a. Stent y stent liberadores de fármacos	8
b. Bivalirudina versus heparina con o sin inhibidor GP IIb/IIIa plaquetario	9
c. Uso prehospitalario de ticagrelor	10
d. Antiagregación plaquetaria más allá de los 12 meses	10
e. Doble antiagregación plaquetaria y uso de fibrinolíticos	13
f. Estrategias de antiagregación y/o anticoagulación oral en fibrilación auricular	14
g. Enfermedad de múltiples vasos	15
h. ATC primaria con trombo-aspiración manual	17
i. Acceso radial	17
j. Estrategia fármaco – invasiva	18
k. Cambio entre las distintas terapias de antiagregantes plaquetarios inhibidores de los receptores P2Y12. Fase aguda	19
5)- Triple terapia anti-trombótica luego del IAM	19
6)- Uso de Beta Bloqueantes	20
7)- Infarto complicado con falla cardíaca	21
a- Uso de Swan-Ganz y el monitoreo hemodinámico no invasivo por ECO Doppler	21
b- Balón de contrapulsación aórtica	21
c- Ventilación no invasiva	21
8)- Situaciones especiales	21
9)- Bibliografía	23

Abreviaturas: **AAS:** ácido acetilsalicílico, **ACV:** Accidente Cerebrovascular; **ADP:** adenosin difosfato; **AOD:** anticoagulantes orales directos; **ATC:** angioplastia coronaria, **ATCp:** ATC primaria; **BB:** betabloqueantes; **Ca²⁺:** calcio; **CCG:** cinecoronariografía; **DAP:** doble antiagregación plaquetaria, **DT:** doble terapia, **EC:** enfermedad coronaria; **ECG:** electrocardiograma; **EFI:** estrategia fármaco-invasiva, **EMV:** enfermedad de múltiples vasos, **FA:** fibrilación auricular, **FDA:** Food and Drug Administration; **HC** Hipotermia Controlada, **IAM:** infarto agudo de miocardio, **IM:** Infarto de Miocardio; **IAMCEST:** Infarto agudo de miocardio con elevación del ST; **IGP:** Inhibidor de las glicoproteínas; **MACE:** Eventos Adversos Cardiovasculares Mayores, **NACE:** Eventos Adversos Cardiovasculares Netos; **NYHA:** New York Heart Association; **PCM:** primer contacto médico; **RNM:** resonancia nuclear magnética; **r-tPa:** Activador recombinante del plasminógeno tisular; **SC:** shock cardiogénico; **SCA:** síndrome coronario agudo; **SCACEST:** síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST, **TBL:** trombolíticos; **TT:** triple terapia; **TV/FV:** taquicardia ventricular/fibrilación ventricular; **VNI:** ventilación no invasiva.

La Federación Argentina de Cardiología propuso, ya hace tiempo, clasificar a los **centros asistenciales según el nivel de complejidad** que los mismos dispongan:

- **Centros de Nivel A:** aquellos centros que disponen de Unidad de Cuidados Intensivos, Cirugía Cardíaca y Hemodinamia, además de poder contar con balón de contrapulsación;
 - **Nivel A1:** aquellos centros que disponen de hemodinamia los 7 días de la semana y las 24hs del día
 - **Nivel A2:** aquellos centros que NO disponen de hemodinamia los 7 días de la semana y/o las 24hs del día.
- **Centros de Nivel B:** centros que tienen sólo Unidad de Cuidados Intensivos;
- **Centros de Nivel C:** son los centros que tienen sala de guardia e internación de habitación de planta y no disponen de la complejidad detallada para los Centros A y B

En el manejo y tratamiento de los Síndromes Coronarios Agudos, con y sin elevación del segmento ST, a cada una de las indicaciones o intervenciones terapéuticas propuestas se le asigna un nivel de **Recomendación** (Clase I, II, IIa, IIb y III) y niveles de **Evidencia** (A, B y C), universalmente aceptado.

El nivel de **Recomendación clase I** señala que el beneficio supera claramente al riesgo, indicando que el tratamiento, intervención o estrategia debería implementarse. El nivel de **Recomendación clase II** indica que el beneficio supera al riesgo, se interpreta como **IIa)** si es razonable implementar el tratamiento, intervención o estrategia, y **IIb)** cuando en ocasiones pueden considerarse estas medidas. En el nivel de **Recomendación clase III** el tratamiento, intervención, o estrategia no deben administrarse o instrumentarse por ausencia de beneficio o daño.

En el nivel de **Evidencia A**, los datos provienen de múltiples estudios clínicos aleatorizados o randomizados, de grandes dimensiones o metaanálisis, en el nivel de **Evidencia B** los datos derivan de un solo estudio clínico aleatorizado o de estudios clínicos no aleatorizados, y el nivel de **Evidencia C** lo aporta el consenso de opinión de expertos o referentes.

INTRODUCCION.

Las guías de práctica clínica son un resumen de toda la evidencia disponible actualizada al momento de su publicación.

Este documento es la 4ta actualización de la guía SCAcEST actualizada por 3era vez en el año 2010. Estas recomendaciones destacan la evidencia que surge de los trabajos publicados desde esa oportunidad a la fecha, resaltando solo lo publicado en temas que sufrieron cambios. Además se presentan los resultados del registro **ARGEN IAM ST** fruto del trabajo conjunto de **SAC (Sociedad Argentina de Cardiología)** y **FAC (Federación Argentina de Cardiología)** con el apoyo del **MSN (Ministerio de Salud Pública de la Nación)** con la finalidad de identificar las debilidades en la atención de la población y justificar las actuales recomendaciones para el manejo de pacientes con IAMCEST.

Los cambios efectuados involucran las secciones: hipotermia controlada en pacientes post paro cardíaco; tratamiento coadyuvante, estrategia propiamente dicha vinculada a la ATCp; aspectos relacionados con la antiagregación plaquetaria; implementación de la EFI, uso de betabloqueantes y algunas situaciones planteadas en el contexto de un infarto complicado con falla de bomba y el

manejo de poblaciones especiales con infarto.

La finalidad de presentar el registro **ARGEN IAM ST** es mostrar los **tiempos reales de reperfusión en la población asistida**, destacando que sólo en 25% se logró un tiempo puerta aguja ≤ 30 minutos y que el 47.7% tuvo un tiempo puerta balón < 90 minutos por lo que una de las primeras recomendaciones es que se debe fijar como objetivo optimizar los **tiempos** diagnósticos, traslado del paciente, implementación de la reperfusión y según la infraestructura y logística del centro, la estrategia implementada. Para que estos objetivos se puedan cumplir, se debe ser muy estricto en la calificación del centro.

La **hipotermia profunda** post paro cardíaco se indica con una **recomendación clase IIa, con nivel de evidencia B**.

En lo que respecta a la **reperfusión**, nuevamente se resalta que la estrategia de elección es la **ATCp por acceso radial con la utilización de stents, preferentemente liberadores de droga**. Además, se debe tener SIEMPRE en cuenta que la indicación de la ATCp o fibrinolíticos depende de los tiempos, dado que si la ATCp no se puede realizar en los primeros 120 minutos se DEBE administrar el agente fibrinolítico. También se ha puesto de relieve, que la transferencia del paciente trombolizado debe ser dentro de las 2-24 hs (estrategia farmaco-invasiva). Transcurridas más de 12 hs del inicio de los síntomas, la ATCp supera ampliamente en beneficios a los TBL, por lo que está indicada hasta 48hs post IAM y luego de estos 48 hs sólo hacerla en situaciones especiales, como serían la inestabilidad eléctrica, hemodinámica o isquémica del paciente.

En relación a la presencia de **lesión de múltiples vasos**, la estrategia a implementar es de acuerdo a la presencia o no de shock cardiogénico. En presencia de shock no se recomienda implementar ATC en el resto de las lesiones; a su vez si el paciente no está en shock se recomienda realizar la ATC del resto de las lesiones durante la hospitalización. No se recomienda la trombo aspiración manual rutinaria en el marco de una ATCp.

En relación al **tratamiento coadyuvante de la ATCp**, la anticoagulación con **bivalirudina** tiene **recomendación IIa con nivel de evidencia A**.

En relación a la **terapia antiplaquetaria dual (DAP)** en la ATCp, la indicación del ticagrelor en fase prehospitalaria o más allá de los 12 meses hasta los 3 años del IAM tiene **recomendación IIb con nivel de evidencia B y A** respectivamente para los tres tipos de centros A-B-C. Dado que la administración de DAP más allá de 12 meses se puede asociar a incremento del sangrado, se recomienda la utilización del **score de riesgo DAP** para seleccionar más apropiadamente al paciente. Por último, sobre las recomendaciones de un consenso de expertos se podrá elegir entre diferentes esquemas para cambiar los inhibidores de P2Y12.

La **DAP con fibrinolíticos** está indicado sólo con clopidogrel y la carga dependerá de la edad del paciente. Otro aspecto a considerar con la DAP es cuando el paciente requiere además anticoagulación o sea triple terapia antitrombótica. En esta situación la doble o triple terapia como así también la extensión del tratamiento dependerá del riesgo isquémico y de sangrado del paciente, por lo tanto, se deberá evaluar al paciente con la utilización de los scores de riesgo, como el CHA2DS2-VASC, para la indicación del anticoagulante, que podrá ser un antagonista de la vitamina K o los nuevos anticoagulantes orales, y para limitar la extensión del tratamiento se deberá tener en cuenta el score de riesgo de sangrado HASBLED. La triple terapia con rivaroxabán, se podrá tener en cuenta en aquellos pacientes con alto riesgo isquémico y bajo riesgo de sangrado.

Por último, no se recomienda el uso rutinario de **BB** por vía endovenosa y si hacerlo por esta vía en situaciones tales como hipertensión arterial y taquicardia sinusal. Comenzar por vía oral en las primeras 24hs y luego al alta.

En el IAM complicado con FALLA de BOMBA se recomienda fuertemente la utilización del ecocardiograma Doppler para el manejo y tratamiento adecuado de estos pacientes como así también el uso de ventilación no invasiva (VNI).

Con respecto al uso del **Swan Ganz y del balón de contrapulsación** se considera que tienen su rol en aquellas situaciones que no responden con la adecuación de la precarga, manejo de la post carga con volumen y vasodilatadores. Se ha resaltado su uso en el manejo y tratamiento de pacientes con insuficiencia renal crónica, ancianos y/o diabéticos que requieren de un enfoque especial.

1) Registro permanente para enfermedades cardiovasculares -ARGEN IAM ST- y el programa *Stent for Life (Stent save a life)*.

La Federación Argentina de Cardiología participa en la actualidad de 2 proyectos nacionales vinculados a la problemática del infarto agudo de miocardio en nuestro país.

La **Encuesta Nacional de infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST (ARGEN-IAM-ST)** ⁽¹⁾ la llevan adelante la Sociedad Argentina de Cardiología (**SAC**) y la Federación Argentina de Cardiología (**FAC**), en conjunto con el Ministerio de Salud de la Nación (**MSN**), forma parte de un programa para el registro permanente de las enfermedades cardiovasculares de mayor prevalencia.

Los aspectos más relevantes del programa son:

- Evaluar los tiempos y causas de demora desde el inicio de los síntomas hasta el tratamiento de reperfusión. a) Tiempo de demora prehospitalaria, b) Tiempo de demora hospitalaria.
- Evaluar la prevalencia del tratamiento de reperfusión en los pacientes que ingresan con IAMCST: a) Modalidades de reperfusión, y b) Causas de no reperfusión.
- Evaluar la mortalidad y la evolución clínica intrahospitalaria y a los 30 días.
- Analizar las modalidades de tratamiento coadyuvante.
- Evaluar las políticas de derivación.

Resultados del **ARGEN IAM ST**.

El **primer reporte** evaluó 1.759 pacientes en 247 centros de todo el país, entre marzo y diciembre de 2015. El 83.5% de los pacientes recibió tratamiento de reperfusión, el 78.3% con ATCp. El 37% ingresó derivado de otra institución. Sólo el 16% recibió fibrinolíticos antes de la derivación y 25% tuvo un tiempo puerta-aguja ≤ 30 minutos, y el 47.7% de los tratados con ATC tuvo un tiempo puerta-balón ≤ 90 minutos. La mortalidad intrahospitalaria fue del 8.8% ⁽²⁾.

Un **segundo reporte** sobre pacientes con **IAMCEST** trasladados a centros con hemodinamia mostró que en Argentina 1 de cada 3 IAMCST es transferido a otro centro para recibir terapia de reperfusión. Los pacientes derivados tienen menor probabilidad de recibir tratamiento de reperfusión y menor utilización de ATCp. La diferencia de tiempo entre los pacientes que recibieron TBL previa a

la derivación y la espera para realizar una ATCp supera las 2 horas. La estrategia fármaco invasiva (**EFI**) fue mínima. La disponibilidad de recursos en los centros participantes indica que la mejor articulación de las redes de derivación podría mejorar los tiempos de acceso al tratamiento y disminuir la morbilidad del IAMCEST en Argentina ⁽³⁾.

El programa nacional para el tratamiento del infarto agudo de miocardio llamado “**Stent For Life**” surge del trabajo conjunto de la Sociedad Argentina de Cardiología (**SAC**), el Colegio Argentino de Cardiología Intervencionista (**CACI**) y la Federación Argentina de Cardiología (**FAC**).

Stent For Life (actualmente **Stent Save a Life**) es un programa europeo que se inició en el año 2008 desarrollado por la Sociedad Europea de Cardiología (**ESC**), la Asociación Europea de Intervenciones Cardiovasculares Percutáneas (**EAPCI**) y el **EuroPCR** (congreso oficial de la EAPCI) con el objeto de mejorar el acceso a la ATCp de los pacientes que cursan un IAM y ver así de reducir la mortalidad y morbilidad.

Esta iniciativa tiene dos objetivos: a) Definir regiones con necesidades incumplidas en el manejo óptimo de los pacientes con SCACEST, y b) Implementar un plan de acción para aumentar el acceso de los pacientes con IAM a la ATCp.

2) Control de los tiempos en la reperusión (retrasos).

Referido a la atención prehospitalaria, es necesario incorporar el concepto de CONTROL DE CALIDAD EN LA GESTION PREHOSPITALARIA, momento más crítico en la etapa inicial del IAM; las intervenciones en esta etapa tienen un significativo impacto sobre la mortalidad temprana. Las acciones más relevantes en este periodo tienen que ver con la DESFIBRILACION y el tratamiento de la REPERFUSION CORONARIA ⁽⁴⁾. Las **demoras o retrasos** impactan directamente en los resultados. Se propone la evaluación de los tiempos o retrasos en tres instancias:

RETRASOS:

- a. El **PACIENTE**, tiempo desde el inicio de los síntomas al primer contacto médico (**PCM**).

Para el correcto reconocimiento de los síntomas y el llamado al servicio de emergencia deben priorizarse los programas de educación y promoción de salud a la población, a cargo de las Sociedades Científicas y el Ministerio de Salud.

- b. Entre el **PCM** y el **DIAGNOSTICO**, el objetivo fundamental en este período es un retraso no mayor a 10 minutos para la realización de un ECG.

- c. Entre el **PCM** y la **TERAPIA DE REPERFUSION**, tienen que ver con aspectos organizativos para evitar el retraso o demora en el inicio de la reperusión. Este retraso suele estar ligado a tareas gubernamentales, de entidades científicas, sistemas médicos de urgencia y centros asistenciales públicos y privados. Los **objetivos** están destinados a minimizar el retraso a la ATCp o a la infusión de fibrinolíticos. Se deben implementar redes de traslado desde centros periféricos.

En estas 3 instancias de evaluación de control de calidad y demoras, se proponen los siguientes objetivos de tiempos para el manejo y la implementación del tratamiento del SCACEST:

- **Para PCM a ECG diagnóstico** < 10 minutos.
- **Para PCM a TBL (PCM a aguja)** < 30 minutos.
- Para PCM a ATCp.**
 - **PCM a balón en centros A1** < 60 minutos.
 - **Para PCM a ATCp** < 90 minutos.
aceptable para PCM a ATCp centros A2, B y C que no disponen de TBL < 120 minutos.
 - **Luego de TBL exitosa a CCG** entre 2 y 24 horas.

Es importante resaltar el concepto de PCM el cual hace referencia a la primera instancia de contacto presencial entre el paciente y el sistema de salud, ya sea en una ambulancia o en un centro de salud.

- *Se recomiendan como objetivo tener en cuenta los tiempos en el tratamiento del IAM*
Recomendación Clase I, Nivel de Evidencia B, Centros A, B y C.

3) Hipotermia controlada en el paro cardíaco post-IAM.

Se debe analizar cuidadosamente los datos sobre la hipotermia controlada (HC) post-paro cardíaco. Los pacientes que sobreviven a un paro cardíaco súbito sufren lesión por isquemia-reperusión general, denominada **síndrome tras parada cardíaca**, que puede provocar mala evolución neurológica y muerte. Este síndrome inicia una cascada de reacciones inflamatorias nocivas en el organismo que puede continuar durante varios días: el *International Liaison Committee on Resuscitation* (ILCOR) recomienda desde el 2003 la HC, a la que se define como una reducción de la temperatura corporal hasta 32-34°C durante un periodo de 12-24 horas ⁽⁵⁾. El principal efecto protector de la HC consiste en reducir: la lesión cerebral de manera multifactorial, el metabolismo corporal y cerebral en general, la apoptosis, el ingreso de Ca²⁺ en las células, la acidosis intracelular y extracelular, la acumulación de neurotransmisores, la liberación de glicina, la inflamación, y la producción de óxido nítrico y radicales libres. Un reciente informe Cochrane ⁽⁶⁾ ha llegado a la conclusión de que la HC parece mejorar la supervivencia y los resultados neurológicos después de la parada cardíaca. Se debe tener cuidado con las hiperglucemias, al reducir la sensibilidad a la insulina y a su secreción, alteraciones hidroelectrolíticas, falla renal y arritmias cardíaca; efectos colaterales minimizados con un lento calentamiento. Recientemente el estudio TTM comparó en 950 pacientes post-paro cardíaco fuera de un hospital la hipotermia sostenida a 33°C versus una temperatura de 36°C sin que hubiera diferencias en el punto final primario de muerte por todas las causas entre ambas estrategias, HR 1.06; 95% CI 0.89 a 1.28; P=0.51 ⁽⁷⁾. De este análisis surge la siguiente recomendación:

- *Se recomienda efectuar Hipotermia controlada post-paro cardíaco.* **Recomendación Clase IIa, Nivel de Evidencia B, Centros A.**

4) Angioplastia coronaria primaria.

ATCp, Stent y Stent liberador de fármacos.

Se resalta la importancia de considerar la ATC primaria (ATCp) como la estrategia preferida en el paciente con SCACEST siempre y cuando se ajuste a los tiempos recomendados ⁽⁸⁻¹⁰⁾. El uso de stent coronarios debe considerarse como una práctica habitual y los tipos de stent liberadores de fármacos sobre los metálicos, ya que han demostrado la reducción de futuras intervenciones en el vaso tratado, sin relacionarse significativamente con un incremento en la trombosis del mismo ⁽¹¹⁻¹³⁾.

- *Se recomienda en el IAMCEST la realización de ATCp con colocación de STENT, preferentemente STENT liberador de fármacos.* **Recomendación Clase I, Nivel de Evidencia A, Centros A1.**

Bivalirudina como coadyuvante a la ATCp.

Recientes estudios compararon heparina con bivalirudina con o sin IGP IIb-IIIa en el contexto de la ATCp. La **Tabla 1** muestra un resumen de los 4 grandes estudios (**HEAT-PPCI** ⁽¹⁴⁾, **HORIZONS AMI** ⁽¹⁵⁾, **BRIGHT** ⁽¹⁶⁾ y **EUROMAX** ⁽¹⁷⁾), con similares resultados respecto a eventos adversos mayores entre bivalirudina y heparinas, pero con una tasa significativamente menor de sangrado en el grupo bivalirudina.

En un meta-análisis reciente (18) en el que se incluyeron trabajos clínicos randomizados que comparan bivalirudina y heparina con o sin administración previa de un IGP IIb/IIIa en pacientes con IAM a quienes se les efectuó ATCp, se analizaron 6 estudios, totalizando 14.095 pacientes con IAMCEST y con infradesnivel del ST aunque sólo se analizaban los datos del subgrupo IAMCEST. Se examinó el impacto del uso de rutina de los IGP, el acceso radial y el de los inhibidores de P2Y12 sobre los resultados de seguridad.

A 30 días, los pacientes con bivalirudina tenían mayor número de eventos cardíacos adversos similar a aquellos con heparina con o sin IGP (RR 1.02, 95% CI 0.87-1.19, P = 0.8), IM (RR 1.41, 95% CI 0.94-2.11, P = 0.089), revascularización del vaso culpable (RR 1.37, 95% CI 0.91-2.04, P = 0.122), y eventos clínicos adversos netos (RR 0.81, 95% CI 0.64-1.01, P = 0.069). Sin embargo, el uso de la bivalirudina disminuyó el riesgo de todas las causas de mortalidad (RR 0.81, 95% CI 0.67-0.99, P = 0.041) y la mortalidad cardíaca (RR 0.68, 95% CI 0.51-0.91, P = 0.009) a 30 días. Hubo una tasa más alta de trombosis aguda del stent (RR 3.31, 95% CI 1.79-6.10, P < 0.001) en los pacientes que recibieron bivalirudina. La bivalirudina disminuyó 37% el riesgo de sangrado mayor a los 30 días (RR 0.63, 95% CI 0.44-0.90, P = 0.012), pero el riesgo de sangrado varió dependiendo del uso de rutina de los IGP con heparina (RR 0.44, 95% CI 0.23-0.81, P = 0.009) vs de rescate (RR 0.73, 95% CI 0.42-1.25, P = 0.252), acceso predominantemente radial (RR 0.54, 95% CI 0.25-1.15, P = 0.114) vs acceso no radial (RR 0.60, 95% CI 0.36-0.99, P = 0.049), y el uso de los Inhibidores P2Y12 de segunda generación con bivalirudina (RR 0.70, 95% CI 0.40-1.24, P = 0.226) vs uso de clopidogrel (RR 0.39, 95% CI 0.18-0.85, P = 0.018).

En ATCp, bivalirudina, en comparación con heparina, disminuyó el riesgo a 30 días de mortalidad cardíaca, todas las causas de mortalidad y hemorragia mayor a expensas de mayor riesgo de trombosis aguda del stent. Sin embargo, el beneficio de la disminución del sangrado con bivalirudina se pierde por la administración de prasugrel o ticagrelor con bivalirudina, o lograrlo usando el acceso radial y evitando el uso de rutina de los IGP con heparina. Se deben tener en cuenta todos estos factores antes de seleccionar el anticoagulante para la ATCp.

• **TABLA 1.**

Incidencia de MACE y complicaciones por sangrado en los estudios que compararon bivalirudina vs heparina en ATCp.

	MACE		Sangrados	
	por 10000 ptes. día		por 10000 ptes. días	
	Bivalirudina	Heparinas	Bivalirudina	Heparinas
HEAT-PPCI.	31,1	20,5	44,5	48,1
BRIGHT.	17	19	13,6	41,3
HORIZONS AMI.	18,1	18,3	19,6	32
EUROMAX.	19,8	18,3	26	43,8

- La recomendación de administrar **Bivalirudina** durante la **ATCp** es de **Clase IIa, Nivel de Evidencia A, Centros A1.**

Doble antiagregación plaquetaria en fase prehospitalaria.

Es objetivo de esta actualización valorar el uso de la terapia antiagregante dual (AAS + inhibidor del receptor P2Y12 del ADP plaquetario) en fase prehospitalaria del IAM, antes de la realización de la ATC, ya sea por el servicio de emergencias médicas o en las salas de guardia.

El estudio **ATLANTIC (Prehospital Ticagrelor in ST-segment elevation myocardial infarction)** ⁽¹⁹⁾ evaluó en 1.862 pacientes con SCACEST con menos de 6 horas desde el inicio de los síntomas, la administración pre-hospitalaria (en la ambulancia) vs hospitalaria (sala de hemodinamia) de ticagrelor. Los puntos finales co-primarios fueron: no resolución del supradesnivel del segmento ST >70% y no tener flujo TIMI 3 antes de la ATCp; y el punto final secundario de tipo clínico, incluyó eventos mayores cardiovasculares y trombosis del stent. Considerando que el tiempo medio entre las 2 estrategias fue de 31 minutos. El estudio no mostró diferencias entre ambos grupos en el punto final co-primario, sin diferencias en sangrado. La trombosis del stent fue menor en el grupo ticagrelor prehospitalario: 0% y 0.8% a las 24 horas y a los 30 días del 0.2% y 1,2%, diferencia estadísticamente significativa.

- La administración de AAS más Ticagrelor en fase prehospitalaria tiene una **Recomendación Clase IIb, Nivel de Evidencia B, Centros A-B-C.**

Antiagregación plaquetaria más allá de los 12 meses.

En un análisis post hoc del estudio **CHARISMA (Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischemic Stabilization, Management, and Avoidance)** se randomizó a los pacientes con aterosclerosis establecida o con alto riesgo de aterosclerosis clínica a terapia antiplaquetaria dual (DAP) con clopidogrel más AAS vs monoterapia con AAS. Se encontró en los pacientes con IM previo, una disminución absoluta del 1,7% en el criterio de valoración combinado de muerte cardiovascular, IM o ACV con DAP, sin ningún beneficio en el resto de los subgrupos estudiados ⁽²⁰⁾.

En el estudio **PEGASUS-TIMI 54 (Prevention of Cardiovascular Events in Patients with Prior Heart Attack Using Ticagrelor Compared to Placebo on a Background of Aspirin-Thrombolysis In Myocardial Infarction TIMI 54)** se randomizaron pacientes con IAM previo de 1 y 3 años, con características adicionales de alto riesgo, a DAP (con ticagrelor 60 mg o 90 mg 2 veces al día) o a la continuación de la monoterapia con AAS. Después de una media de 33 meses de tratamiento, la DAP en comparación con la monoterapia resultó en una reducción absoluta del 1.2% al 1.3% en el punto final primario compuesto de muerte cardiovascular, IM o ACV, y un incremento absoluto del 1.2% al 1.5% en hemorragias grave, sin exceso de hemorragia fatal o hemorragia intracraneal ⁽²¹⁾.

En el análisis de subgrupos, la mayor reducción de eventos isquémicos con DAP prolongada fue en pacientes en los que el tratamiento con inhibidores P2Y12 o bien no se interrumpió o se discontinuó por ≤ 30 días (reducción absoluta de MACE: 1.9% a 2.5%). La relación riesgo/beneficio parece ser más favorable para la dosis de 60-mg/día. La dosis de ticagrelor 60 mg dos veces al día fue aprobada recientemente por la FDA para la reducción de eventos isquémicos en pacientes con SCA o antecedentes de IM ⁽²²⁾.

Para evaluar el riesgo y el beneficio de la terapia antiplaquetaria dual (DAP) existen varios scores publicados de riesgo de sangrado que surgieron de diferentes estudios. El **score de riesgo DAPT** derivado del estudio **DAPT (Dual Antiplatelet Therapy study)**, tiene la particularidad que involucra en sus análisis variables de riesgo isquémico y de sangrado y, por lo tanto, es un score de riesgo neto que nos puede resultar útil cuando debemos resolver si es seguro prolongar o no el tratamiento DUAL en pacientes tratados con el implante de un stent coronario.

El análisis de los datos del estudio sugiere que, en pacientes tratados durante 1 año, con tratamiento DUAL sin sangrado significativo o eventos isquémicos, la relación riesgo/beneficio con el tratamiento dual prolongado puede ser favorable para las pacientes con un alto score DAPT (≥ 2) al

reducir los eventos netos (isquémicos más sangrado), cuando se compara con el tratamiento no prolongado. Por el contrario, en aquellos con una puntuación DAPT baja (<2), la relación riesgo/beneficio no es favorable con la doble antiagregación prolongada (aumento de la hemorragia sin una reducción de eventos isquémicos). Los factores que pueden contribuir a un alto puntaje DAPT incluyen diabetes mellitus, tabaquismo actual, ATC previa, IM previo, insuficiencia cardíaca congestiva o fracción de eyección del ventrículo izquierdo <30%, ATC de puente venoso aorto coronario, y stent de <3 mm de diámetro. La edad avanzada contribuye a una puntuación DAPT baja (menos favorable) ⁽²³⁾.

TABLA 2. Variables incluidas para calcular el *Score DAPT* ⁽²³⁾

• Variables	Pts.
Edad ≥75	-2
Edad 65 – 75años	-1
Edad <65 años	0
Tabaquismo actual	1
Diabetes Mellitus	1
IM en la presentación	1
ATC previo	1
Diámetro del Stent <3mm	1
Stent liberador Paclitaxel	1
IM previo	1
ICC o FEVI <30%	2
ATC puente venoso	2

- Se sugiere continuar la DAP con Ticagrelor 60 mg 2 veces/día por 3 años en pacientes tratados por haber tenido un IM de más de 1 año de evolución con criterios de alto riesgo isquémico (diabetes, enfermedad vascular periférica y/o insuficiencia renal crónica, que toleraron la DAP durante 12 meses post SCA sin complicaciones de sangrado.

Intuitivamente la complejidad anatómica de una lesión sugiere que la DAP prolongada sería beneficiosa para disminuir el riesgo de trombosis de *stent*, por ser estos pacientes los que habitualmente presentan mayor carga de enfermedad coronaria.

Para demostrar si esta afirmación se ajusta a la realidad, los investigadores del ensayo DAPT analizaron el riesgo isquémico (IAM y trombosis de *stent*) y el hemorrágico (hemorragias moderadas / severas) según presentasen anatomía compleja de la lesión culpable o no, constatando que:

- Los pacientes con anatomía compleja presentaron más eventos isquémicos durante el primer año, sin que estas diferencias se mantuvieron más adelante.
- Ni la reducción de eventos isquémicos, ni el aumento de hemorragias durante el tratamiento prolongado (30 vs 12 meses) fue diferente en función de la complejidad de la anatomía coronaria.
- El *score* DAPT ≥2 en pacientes con anatomía compleja mostró mayor beneficio y menor riesgo hemorrágico con la antiagregación dual prolongada.

La anatomía compleja aumentaría el riesgo de eventos solo en los primeros 6-12 meses tras el implante de un *stent*, aunque estos datos varían según la definición de anatomía compleja y por lo tanto no parece tener un gran beneficio la extensión de la DAP.

La conclusión más determinante por interpretar del *score* DAPT es el valor de los datos relacionados con el paciente incluidos en las variables clínicas de DAPT y no tanto los que se refieren a la complejidad de la lesión, para el pronóstico en términos de isquemia / hemorragia.

En sentido contrario, en el trabajo de Gennaro Giustino y col (24), sobre 9.577 pacientes con ATC, 1.680 (17.5%) tuvieron **ATC compleja** definida como: 3 vasos, 3 stents, 3 lesiones tratadas, bifurcación con 2 stent, slargo total cubierto era >60 mm y lesión total crónica. Globalmente se observó que los pacientes con procedimientos más complejos presentaron casi el doble de eventos comparado con intervenciones simples.

Los pacientes con ATC compleja que recibieron DAP prolongada presentaron una significativa reducción de eventos comparados con DAP corta (HR 1.01; IC95% 0.75-1.35; interacción p=0.01).

A mayor complejidad del procedimiento, mayor el beneficio de prolongar DAP, pero a costa de mayor riesgo de sangrado, sin que este sangrado, específicamente, tuviera relación con la complejidad del procedimiento. Según este estudio, junto a los factores de riesgo clínicos establecidos, la complejidad del procedimiento es un parámetro importante a tener en cuenta para decidir el tiempo de DAP.

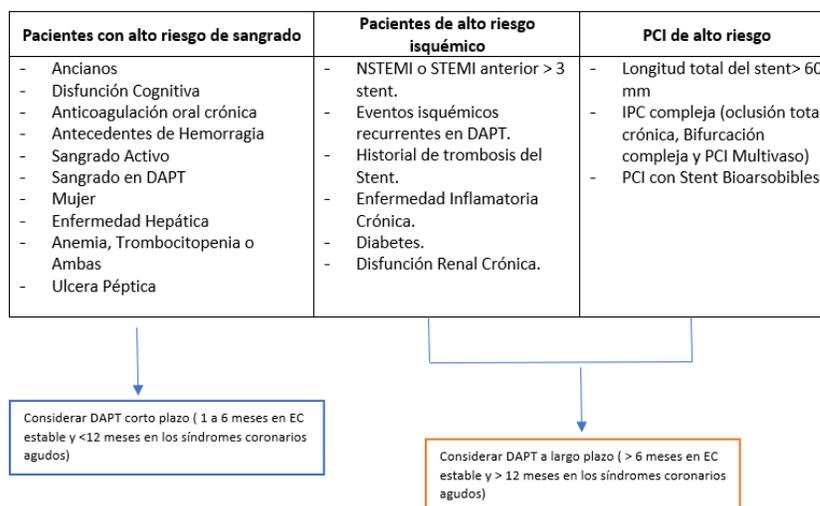
- Nuevamente, es muy importante destacar la individualización del tratamiento por parte del clínico, basada en una comunicación activa con el cardiólogo intervencionista.

La diferencia existente en los resultados de una intervención, entre pacientes con un SCA vs pacientes estables, se podría explicar porque no se trata de los mismos pacientes, son diferentes, la duración de los tratamientos fueron diferentes, y distintas las definiciones de ATC compleja.

La puntuación **PRECISE-DAPT** (25) se ha desarrollado para predecir tasas de eventos hemorrágicos. Consiste en combinar hemoglobina, edad, cantidad de glóbulos blancos, clearance de creatinina y sangrado previo en DAP durante la hospitalización índice del paciente. Sus valores van de 0 a 100 y aquellos pacientes con valores <25 tienen menor probabilidad de sangrado después de 7 días del evento coronario agudo y la ATC, y a la inversa los que tienen valores >25.

La utilización de DAP o la triple terapia, con el agregado de anticoagulación a la DAP, fue motivo de distintos estudios y metaanálisis publicados recientemente con importante experiencia acumulada en este tiempo, sin embargo aún se sigue discutiendo el tiempo de la misma y el régimen a seguir en ese tiempo, sin un acuerdo definitivo de acuerdo a características del paciente, tipo y número de stents (23-29).

Extensión de la terapia DAP según riesgo isquémico/hemorrágico.



- La **recomendación** de la **terapia antiplaquetaria dual extendida** es **de clase IIb, Nivel de evidencia A. Centros A - B - C.**
- La **recomendación** de la **continuación de la antiagregación dual** con clopidogrel o ticagrelor más allá de 12 meses después de un SCA a pacientes tratados con ATC e implante de un stent coronario, con alto riesgo isquémico y bajo riesgo hemorrágico, en aquellos que toleraron la DAP sin complicaciones de sangrado es **clase IIa, Nivel de evidencia A. Centros A - B - C.**
- Recurrir al **score de riesgo DAPT** para establecer el riesgo neto (isquémico / hemorrágico) del paciente y resolver si la prolongación del tratamiento dual está indicada y es segura para el paciente tiene **Recomendación clase IIa, Nivel de evidencia B. Centros A - B - C.**
- La extensión de terapia DAP con Stent de primera generación más allá de 12 meses y hasta 3 años tiene **Recomendación clase IIb, Nivel de evidencia B. Centros A - B - C.**

Doble antiagregación plaquetaria y uso de Fibrinolíticos:

El estudio **ISIS-2 (Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction)** ⁽³⁰⁾ demostró que los efectos beneficiosos de AAS y los fibrinolíticos eran aditivos.

El estudio **CLARITY-TIMI 28 (Clopidogrel as Adjunctive Reperfusion Therapy-Thrombolysis In Myocardial Infarction 28) trial** ⁽³¹⁾ y el **COMMIT (Clopidogrel and Metoprolol in Myocardial Infarction Trial)** ⁽³²⁾ demostraron que la administración de Clopidogrel más AAS, por vía endovenosa la primera dosis, y luego dosis bajas dadas por vía oral (75-100mg) reduce el riesgo de eventos cardiovasculares y mortalidad por todas las causas, cuando se añaden a la terapia fibrinolítica.

En el estudio **CLARITY** en pacientes con SCACEST tratados con fibrinolíticos se administró hasta 8 días después del evento índice, clopidogrel más AAS, con mejoría del flujo TIMI de la arteria culpable y reducción del punto final combinado muerte cardiovascular, reinfarto o necesidad de revascularización de urgencia. En el estudio **COMMIT** se administró clopidogrel más AAS por 2 semanas o más, obteniendo a los 28 días una reducción absoluta del punto final combinado de muerte, reinfarto o ACV, y una reducción absoluta de mortalidad de 0.6%. Al momento no se dispone de evidencia con prasugrel y ticagrelor como adyuvantes a la fibrinólisis (ensayos en curso con ticagrelor actualmente NCT02298088).

No existe evidencia de que la administración de los IGP IIb/IIIa mejoren la perfusión o los resultados en pacientes con fibrinólisis, al margen de aumentar el sangrado ^(33,34).

- Los pacientes con SCACEST a los que se les realizó fibrinolíticos la administración de AAS (200-300 mg dosis de carga) y Clopidogrel (300 mg dosis de carga para pacientes <75 años de edad y sin carga en >75 años) tiene **Recomendación clase I, Nivel de evidencia A - Centros A - B - C.**
- Los pacientes con SCA con ST a los que se les administró fibrinolíticos la terapia coadyuvante con AAS 100 mg/día más clopidogrel 75 mg/día hasta los 12 meses tiene **Recomendación clase I, Nivel de evidencia C. centros A - B - C.**

ATC primaria y fibrilación auricular (FA) / Estrategias de antiagregación y anticoagulación.

La FA y la enfermedad coronaria son hallazgos frecuentes y fuertemente asociadas con la edad y comparten factores de riesgo comunes. Se estima que la EC ocurre en 20-45% de los pacientes con FA ^(35,36) y que 20 a 25% de los pacientes con FA y EC requieren de algún tipo de revascularización coronaria ^(37,38) y alrededor de un 6% a 8% de los pacientes que requieren ATC tiene indicación de recibir anticoagulantes orales ya sea por la presencia de FA, válvulas cardíacas protésicas, trombos

en ventrículo izquierdo o enfermedad tromboembólica, lo que asociado a la DAP incrementa entre 2 y 3 veces el riesgo de complicaciones hemorrágicas (39-42).

El estudio **WOEST** fue diseñado para evaluar el punto final de seguridad al año, randomizando a 573 pacientes a una rama con doble terapia (DT) antitrombótica (clopidogrel + warfarina) vs una rama con triple terapia (AAS + clopidogrel + warfarina). Al año todos los sangrados definidos por criterio TIMI ocurrieron en el 19.5% en el grupo DT vs el 44.9% en el grupo TT, HR 0.36 IC95% 0.26 a 0.50; p<0.001. El punto final secundario de muerte, IM o stroke, trombosis del stent y necesidad de revascularización del vaso tratado, ocurrió también en menor proporción en el grupo DT con respecto al grupo TT, 11.3% vs 17.7% respectivamente, p 0.025.

Este estudio presenta limitaciones de diseño como por ejemplo ser un estudio abierto, no doble ciego, y el punto final secundario fue calculado como de no inferioridad (43).

Recientemente se publicaron los estudios **PIONEER AF-PCI trial (Prevention of Bleeding in Patients with Atrial Fibrillation Undergoing PCI)** y **RE-DUAL-PCI trial (Evaluation of Dual Therapy With Dabigatran vs. Triple Therapy With Warfarin in Patients With AF That Undergo a PCI With Stenting)** los que evaluaron la DT con anticoagulantes orales de acción directa, rivaroxabán y dabigatrán respectivamente, en el espectro de pacientes con antecedentes de FA permanente o paroxística no valvular, a los que se le realizaban una ATC por estar cursando un SCACEST advirtiendo en ambos una disminución estadísticamente significativa en el riesgo de sangrado, con igual riesgo isquémico, en los pacientes que recibieron terapia antiplaquetaria dual (44,45). Es importante resaltar que en los estudios **PIONEER AF-PCI** y **RE-DUAL-PCI** el principal antiagregante utilizado fue el clopidogrel (junto con AAS en los pacientes que recibieron Triple Terapia) en los que, sólo el 6% de los pacientes fueron tratados con ticagrelor o prasugrel en el estudio **PIONEER AF-PCI** y al 12% de los pacientes recibieron ticagrelor en el estudio **RE-DUAL PCI**, por lo que no se debe utilizar ticagrelor o prasugrel como parte de la triple terapia (TT).

Si se toma en cuenta el registro danés de FA también se observa que los pacientes con TT tienen mayor riesgo hemorrágico al compararlos con los que reciben terapia dual (DT) sin diferencias en el riesgo isquémico (46,47). Aún se aguardan los resultados del estudio **AUGUSTUS** en pacientes con un SCA y FA de Novo (48).

Transcurridos 12 meses desde la ATC, se puede considerar suspender la antiagregación plaquetaria y continuar solamente con anticoagulantes orales en pacientes con alto riesgo de sangrado (49).

Se sugiere evaluar cuidadosamente el riesgo tromboembólico y el de sangrado con los scores **CHA2DS2-VASC** (50) y **HASBLED** (51) respectivamente al considerar la triple terapia. En los pacientes con alto riesgo de sangrado la TT se debería realizar por el tiempo lo más corto posible, con un RIN entre 2-2.5, sólo emplear clopidogrel y realizar protección gástrica con inhibidores de bomba de protones.

En pacientes con IAM tratados con ATC y antecedentes de FA no valvular, permanente, paroxística o persistente, que requieren anticoagulación la recomendación es que se puede llevar a cabo con antagonistas de la vitamina K o con los anticoagulantes orales directos.

- La recomendación de TT con AAS, clopidogrel y anticoagulación oral durante al menos 1 mes en pacientes de alto riesgo hemorrágicos de **clase IIa, Nivel de Evidencia B, centros A B C**.
- Se puede considerar la TT con AAS, clopidogrel y anticoagulación oral entre 1 mes y 6 meses en aquellos con alto riesgo isquémico (por ej. síndrome coronario agudo) y bajo riesgo hemorrágico. **Recomendación clase IIa, Nivel de Evidencia B, centros A B C**.
- Se puede indicar Terapia Dual (DT) con clopidogrel y anticoagulación oral en lugar de TT en los pacientes con riesgo de sangrado mayor al isquémico. **Recomendación clase IIa, Nivel de Evidencia A, centros A B C**

- Luego de los 12 meses, se debe considerar la suspensión de la terapia antiplaquetaria y continuar solo con anticoagulación oral. **Recomendación clase IIa, Nivel de Evidencia B, centros A B C.**
- Se sugiere utilizar Rivaroxabán (15 mg/día) o Dabigatrán (dosis recomendada) en combinación con clopidogrel hasta los 12 meses y luego continuar con la dosis recomendada para pacientes con FA. **Recomendación clase IIa, Nivel de Evidencia B, centros A B C.**
- No se recomienda incorporar ticagrelor o prasugrel en la TT. **Recomendación clase III, Nivel de Evidencia C, centros A B C.**

ATC en el IAM y enfermedad de múltiples vasos (EMV).

Aproximadamente la mitad de los pacientes con IAM presentan EMV. En la anterior edición de las guías no estaba recomendado el tratamiento de los vasos considerados no culpables del infarto, con excepción del infarto complicado con shock cardiogénico temprano, conforme datos provenientes fundamentalmente de registro ^(52,53).

El estudio **PRAMI (Preventive Angioplasty in Acute Myocardial Infarction)**⁽⁵⁴⁾ evaluó en 5 centros de Reino Unido en 465 pacientes enrolados con SCACEST con EMV el tratamiento percutáneo con ATC preventiva (a lesiones no responsables del evento agudo) y la ATC no preventiva. El punto final primario combinado fue muerte por cualquier causa, infarto no fatal y angina inestable. En los 23 meses de seguimiento el punto final ocurrió en 21 pacientes asignados a ATC preventiva y en 53 pacientes asignados a ATC no preventiva (HR en ATC preventiva 0.35; IC95% 0.21 a 0.58; p<0.001).

Recientemente se publicó el estudio **CVLPRIT (Complete versus Lesion-only Primary PCI)** ⁽⁵⁵⁻⁵⁷⁾ que evaluó en forma aleatorizada en 296 pacientes la revascularización completa antes del alta hospitalaria (150 pacientes) o sólo del vaso relacionado al IAM (146 pacientes). El punto final primario de muerte por cualquier causa, infarto recurrente, insuficiencia cardíaca e isquemia con necesidad de revascularización al año ocurrió en el 10% del grupo que recibió revascularización completa y en el 21.2% en el grupo con revascularización solo del vaso responsable (HR 0,45 IC 95% 0.24 a 0.84; p = 0.0009).

Claro está que, la indicación y el momento oportuno de la intervención coronaria de las lesiones no culpables en el curso del IAM permanecen como materia de debate. Un análisis post-hoc del **AIDA STEMI trial (Abciximab iv. versus Abciximab ic. in ST-elevation Myocardial Infarction)** mostró que la ATC solo de la lesión culpable no tenía efectos negativos sobre el éxito de la reperfusión y el salvataje de miocardio, en pacientes con EMV, en comparación con pacientes con SCACEST con enfermedad de un solo vaso.

A pesar de que la presencia de EMV es un factor de riesgo independiente (asociado al incremento de 3 veces más eventos cardíacos mayores durante el seguimiento a largo plazo), este estudio mostró que la ATC inmediata de múltiples vasos no es necesaria para mejorar la reperfusión coronaria, y que una **revascularización en etapas** de las lesiones no culpables podría ser una buena estrategia para mejorar los resultados a largo plazo en este grupo de pacientes ⁽⁵⁸⁾.

Al presente no existe consenso sobre la revascularización óptima de la EMV en el curso del SCACEST en pacientes que presentan con shock cardiogenico. En un análisis post-hoc del estudio randomizado **IABP-SHOCK II** que investigó el efecto del balón de contrapulsación intraaórtico en la evolución del IAM complicado por shock, la EMV estaba presente en el 75% de los pacientes ⁽⁵⁹⁾.

En contraste con lo que recomiendan las Guías Europeas para SCACEST de considerar la ATC inmediata de todas las lesiones significativas no relacionadas al IAM, 2/3 de los pacientes con EMV fueron tratados con ATCp solamente de la arteria culpable, y la ATC en etapas o la cirugía de revascularización miocárdica fueron excepcionalmente realizadas ⁽⁶⁰⁾.

La ATC inmediata de múltiples vasos se realizó en solamente 37% de los pacientes sin que se asocie con ningún beneficio sobre mortalidad a largo plazo, flujo TIMI 3 inmediato o alguno de los puntos finales clínicos secundarios. Por lo tanto, **la ATCp sólo de la arteria culpable es suficiente como procedimiento de revascularización inmediata en pacientes con IAM complicado por shock cardiogénico.**

La actualidad de esta controversia sobre la estrategia óptima de revascularización en pacientes con IAM, enfermedad de MV y Shock acaba de ser reforzada con la publicación del estudio **CULPRIT-SHOCK (PCI Strategies in Patients with Acute Myocardial Infarction and Cardiogenic Shock)** ⁽⁶¹⁾, estudio prospectivo, multicéntrico y randomizado de 706 pacientes con IAM, EMV y shock cardiogénico (SC) que fueron sometidos a 2 estrategias de revascularización: ATC solo de la lesión culpable, con la opción de revascularización por etapas de lesiones no culpables, o ATC de múltiples vasos en forma inmediata. El punto final primario compuesto fue muerte o insuficiencia renal grave con necesidad de hemodiálisis dentro de los 30 días después de la aleatorización. Los puntos finales de seguridad incluyeron sangrado y ACV.

En los resultados a 30 días, el punto final primario compuesto ocurrió en 158 de los 344 pacientes (45.9%) en el grupo de ATC sólo de la lesión culpable y en 189 de los 341 pacientes (55.4%) en el grupo ATC multivaso (riesgo relativo 0.83; intervalo de confianza [IC] del 95%, 0.71-0.96; P = 0.01).

El riesgo relativo de muerte en el grupo de ATC solo de la lesión culpable en comparación con el grupo de ATC multivaso fue de 0.84 (IC 95%, 0.72 a 0.98; p = 0.03) y el riesgo relativo de hemodiálisis fue de 0.71 (IC del 95%, 0,49 a 1,03; P = 0,07). En los puntos finales secundarios las tasas de hemorragia y ACV no difieren significativamente entre los dos grupos.

En conclusión, el estudio **CULPRIT-SHOCK** demostró que los pacientes con EMV e IAM con SC, el riesgo de muerte o insuficiencia renal grave (hemodiálisis) a 30 días fue menor en los que inicialmente se sometieron sólo a ATC de la lesión culpable, respecto a los tratados mediante ATC inmediata de múltiples vasos. Es de señalar las limitaciones de este estudio relacionadas con el diseño, metodología y población estudiada.

El **COMPLETE Trial (Complete vs Culprit-only revascularization to treat multi-vessel disease after primary PCI for STEMI)** estudio en marcha de grandes dimensiones, aleatoriza ambas estrategias luego de la ATC primaria y antes de los 30 días del evento índice. Este estudio prevé la incorporación de 3.900 pacientes y finalizará en diciembre del 2018.

- La **ATC de múltiples vasos**, luego de la ATC primaria **sin shock cardiogénico** tiene **Recomendación Clase IIa, Nivel de Evidencia A, Centros A1.**
- La **ATC de múltiples vasos**, luego de la ATC primaria **con shock cardiogénico** tiene **Recomendación Clase IIb, Nivel de Evidencia B, Centros A1.**

ATC primaria y trombo-aspiración manual.

El estudio aleatorizado **TAPAS (Thrombus Aspiration during Primary Percutaneous Coronary Intervention)** ⁽⁶²⁾, único con aspiración manual del trombo ha mostrado reducción de eventos cardiovasculares tempranos y mortalidad al año.

Otros estudios recientes con trombectomías mecánica y sistemas de protección no han podido reproducir iguales resultados. Uno de ellos, el estudio **TASTE (Thrombus Aspiration during ST-Segment Elevation Myocardial Infarction)** ⁽⁶³⁾ randomizó en 7.244 pacientes con IAMCEST, a trombo aspiración manual seguidos de ATCp vs ATCp sola. El punto primario de mortalidad por cualquier causa fue el mismo en ambos grupos. El recientemente publicado estudio **TOTAL (Routine Aspiration Thrombectomy with PCI versus PCI Alone in Patients with STEMI)** ⁽⁶⁴⁾ aleatorizó a ambas estrategias a 10.732 pacientes con IAMCEST. El punto final primario combinado fue: muerte cardiovascular, infarto recurrente, shock cardiogénico o insuficiencia cardíaca clase funcional IV de la

NYHA a los 180 días. No mostró diferencias en ambos grupos con mayor tasa de ACV en el grupo aspiración manual del trombo a los 30 días.

Recientemente se publicó un metaanálisis de 26 ensayos controlados y aleatorizados con un total de 11.943 pacientes ⁽⁶⁵⁾. Los resultados clínicos se analizaron durante el periodo máximo de seguimiento y se utilizaron modelos de efectos aleatorios para evaluar las diferencias de los resultados. No hubo diferencias en el riesgo de muerte por cualquier causa (razón de riesgos combinada = 0.88; intervalo de confianza del 95%, 0.74-1.04; p = 0.124), reinfarto (razón de riesgos combinada = 0.85; intervalo de confianza del 95%, 0.67-1.08; p = 0.176), revascularización de vaso diana (razón de riesgos combinada = 0.86; intervalo de confianza del 95%, 0.73-1.00; p = 0.052) o trombosis del stent definitiva (razón de riesgos combinada = 0.76; intervalo de confianza del 95%, 0.49-1.16; p = 0.202) entre los 2 grupos tras una media ponderada de tiempo de seguimiento de 10.4 meses.

- La Trombo-aspiración manual rutinaria durante la ATCp no se recomienda. **Recomendación Clase III, Nivel de Evidencia A, Centros A1.**

ATC primaria y acceso radial.

Finalmente relacionado con la ATCp para disminuir riesgo de sangrados, se evaluó el acceso radial como alternativa al acceso femoral. Dos estudios de óptimo diseño **RIVAL** y **RIFLE STEACS** mostraron la disminución de la morbi-mortalidad y de las complicaciones hemorrágicas sobre todo en manos de operadores entrenados ^(66,67). Recientemente el estudio **STEMI RADIAL** en una población con IAM no mostró diferencias en sobrevida comparando el acceso femoral con el acceso radial, con menos complicaciones hemorrágicas con el acceso radial ⁽⁶⁸⁾.

Además, el estudio **MATRIX (The Minimizing Adverse Haemorrhagic Events by TRansradial Access Site and Systemic Implementation of angioX)** ⁽⁶⁹⁾ mostró en 8404 pacientes con aproximadamente 50% de IAM la reducción de la mortalidad como punto de mayor importancia, pero también hubo reducción del sangrado en el sitio de acceso, complicaciones vasculares y necesidad de transfusión.

Se debe hacer la salvedad de que en especialistas sin experiencia deberá utilizarse el acceso con mayor experiencia, recordando de que en estudios recientes como **CULPRIT SHOCK**, la tasa de uso de acceso radial, en un centro de excelencia y gran volumen de trabajo, fue cercana al 18% ⁽⁶¹⁾.

- El acceso radial para realizar la ATCp tiene **Recomendación Clase I, Nivel de Evidencia A, Centros A1.**

Estrategia fármaco-invasiva (EFI).

Las estrategias de reperfusión precoz, mecánica o farmacológicas son la modalidad de tratamiento del SCACEST. La ATCp es la opción terapéutica preferida, sin embargo, se ha demostrado que en el mundo real no es siempre factible de llevarla a cabo, porque no está universalmente disponible por distintas razones y por ese motivo, se ha propuesto la EFI en aquellos pacientes con SCACEST a quienes no se les pudiera realizar oportunamente la ATCp. ^(70,71)

Recientemente se publicó el **STREAM trial (Strategic Reperfusion Early After Myocardial Infarction)** que demostró que la EFI podría ser una razonable alternativa a la ATCp en pacientes con SCACEST con <3hs desde el inicio de los síntomas y un retraso a la ATCp de >1hs desde el primer contacto médico. Este estudio se detuvo porque hubo un exceso de hemorragia cerebral 5 veces mayor en el grupo con fibrinolíticos. El protocolo sufrió una enmienda disminuyendo la dosis de tenecteplase (TNK) a la mitad y sus resultados no mostraron diferencias significativas entre los grupos en el punto final combinado de muerte por todas las causas, shock, insuficiencia cardiaca congestiva o reinfarto a 30 días y al año de seguimiento ^(72,73). Este resultado sugirió que el régimen de mitad de dosis del fibrinolítico era una opción segura y efectiva en pacientes con SCACEST a quienes no se les pudiera realizar ATCp como primera opción.

Estos resultados lo confirmó un registro observacional en Estados Unidos, en pacientes con SCACEST que residían alejados de centros de complejidad para efectuar una ATCp obteniendo eficacia similar a la ATCp sin riesgo de sangrado (74).

El **EARLY-MYO (Early Routine Catheterization After Alteplase Fibrinolysis Versus Primary PCI in Acute ST Segment–Elevation Myocardial Infarction)** (75), recientemente publicado, fue el primer trabajo clínico randomizado que comparó eficacia y seguridad de una EFI con mitad de dosis de r-tPa seguido de ATC vs ATCp en pacientes con SCACEST, con demora >6hs para la ATCp. Este trabajo mostró que en pacientes con SCACEST de bajo riesgo, admitidos con <6hs desde el inicio de los síntomas y con retraso para hacer la ATCp, la estrategia fármaco invasiva (EFI) con mitad de dosis de r-tPA y ATC en tiempo apropiado, fue no inferior y aun superior a la ATCp en la incidencia de reperfusión miocárdica y epicárdica completa. La función del VI y el tamaño del infarto definidos por RNM, como así también la tasa de eventos clínicos a 30 días fue similar. La tasa de eventos de sangrados mayores fue similar sin hemorragia intracraneal en ninguno de los 2 grupos, pero con mayor número de sangrados menores en el grupo fármaco invasivo.

Los resultados obtenidos referidos a la función ventricular son comparables con los publicados en el estudio **GRACIA-2 (Primary angioplasty vs. early routine post-fibrinolysis angioplasty for acute myocardial infarction with ST-segment elevation)** (76) que mostró que la fracción de eyección del ventrículo izquierdo a 6 semanas fue similar en ambos grupos de tratamiento (p= 0.11), mientras que el ventriculograma izquierdo en el **FAST-IM trial (French Registry on Acute ST. Elevation Miocardial Infarction)** mostró que la fracción de eyección del ventrículo izquierdo fue significativamente mayor en la rama de tratamiento fármaco invasiva que en la ATC (P=0.003) (77).

Un metaanálisis de siete estudios con 2.961 pacientes en los que se utilizó TBL fibrino-específicos (**NORD STEMI, CAPITAL-AMI, CAREES-AMI, TRANSFER-AMI, SIAM III, GRACIA 1**) (78), concluyó que en pacientes con IAMCEST en los que no es posible la intervención coronaria percutánea en la ventana de tiempo óptima, la intervención percutánea rutinaria y temprana luego de la fibrinólisis exitosa se asocia a una reducción significativa, temprana y tardía de eventos clínicos isquémicos, sin aumento significativo de eventos hemorrágicos. El beneficio se mantuvo a 6 y 12 meses.

TABLA 3. ATC sistemática vs conducta conservadora: Resultados a 30 días				
Variable	ATC sistemática (%)	Conducta conservadora (%)	OR (IC95%)	Valor p
Muerte	3,3	3,8	0.87 (0.6-1.3)	NS
Reinfarto	2,6	4,7	0.55 (0.4-0.8)	0.01
Recurrencia isquémica	1,9	7,1	0.25 (0.1-0.5)	<0.001

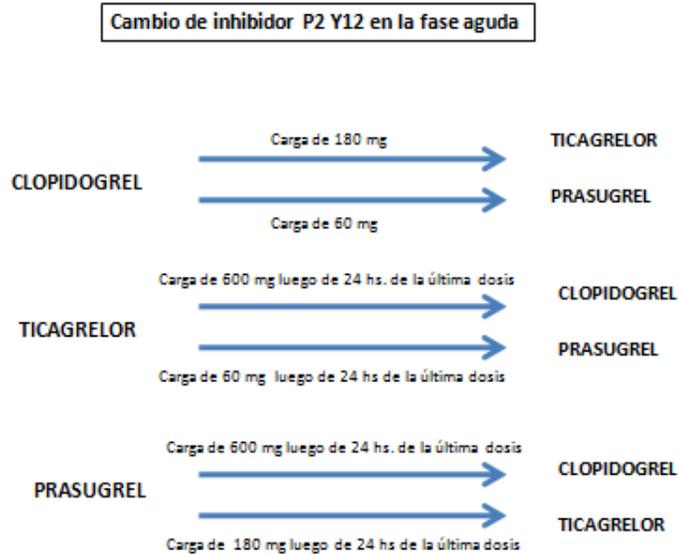
D'Souza publicó un segundo metaanálisis que incluyó 8 estudios (n=3.195), con importante variación en la tasa de uso de IGP IIb/IIIa (79). No se utilizaron en el **CAPITAL-AMI trial (Combined angioplasty and pharmacological intervention versus thrombolysis alone in acute myocardial infarction)** (80) ni en el **PRAGUE-I trial (PRimary Angioplasty in patients transferred from General community hospitals to specialized PTCA Units with or without Emergency thrombolysis)** (81) y si se emplearon los IGP lib/IIIa en el 100% de los casos en el **CARESS-AMI trial (Combined Abciximab REteplase Stent Study in Acute Myocardial Infarction)** (82).

La STK se utilizó en PRAGUE-I, el tiempo entre la fibrinólisis y la intervención percutánea temprana varió entre 2.7 hs y 24 hs. El punto final compuesto de mortalidad, re-IAM e isquemia a 30 días ocurrió en el 7.3% de los pacientes del grupo intervención coronaria percutánea temprana y en 13.5% de los pacientes con intervención coronaria percutánea guiada por isquemia después de la fibrinólisis (OR (IC95%): 0,47 (0.34-0.65), p<0.0001). La diferencia podría explicarse mayormente por una reducción significativa en la tasa de re-IAM e isquemia, dado que la mortalidad no fue diferente.

Los autores concluyen que cuando la intervención percutánea coronaria no está disponible la evidencia apoya la fibrinólisis seguida, en forma temprana y rutinaria, de CCG dentro de las 24 hs ⁽⁸³⁾.

- Cuando la ATCp no se puede realizar dentro de los 120 min, se recomienda fuertemente la indicación de fibrinolíticos (TBL) y posteriormente coronariografía dentro de las 2 a 24hs de administrado el TBL. **Recomendación clase I nivel de evidencia A. Centros A-B.**

5) Modalidad de cambio de estrategia antiagregante plaquetaria con inhibidores de los receptores P2Y12 en fase aguda. Según el International expert consensus ⁽⁸⁴⁾.



Triple terapia antitrombótica luego del IAM.

Sobre la triple terapia (TT) antitrombótica, se conoce que a pesar de la terapia dual (DAP) de uso rutinario luego de un SCA existe riesgo trombotico residual. El agregado de un anticoagulante oral directo, rivaroxaban, a bajas dosis, como inhibidor del factor Xa, fue evaluado en el estudio **ATLAS ACS- 2 TIMI 51 (Rivaroxaban in Patients with Recent Acute Coronary Syndrome)** ⁽⁸⁵⁾. Con diseño aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, se administraron 2 dosis de Rivaroxabán (2,5 mg dos veces al día y 5 mg dos veces al día) en 15.526 pacientes en la semana siguiente al SCA con una media de seguimiento de 13 meses. La mitad de los pacientes fueron SCACEST y el punto primario de eficacia fue la combinación de muerte, IM y ACV. En el grupo Rivaroxabán hubo una reducción del punto final primario, 8.9% vs 10.8% del grupo placebo, HR 0,84 IC 95% 074 a 096 p 0.008. En el grupo Rivaroxabán también se advirtió un significativo incremento del sangrado mayor y de la hemorragia intracraneal, con menor incidencia de sangrado mayor no relacionado a la cirugía coronaria con dosis bajas de Rivaroxabán (2,5 mg dos veces al día).

- La doble antiangregación plaquetaria (AAS 100mg + clopidogrel 75 mg/día), más Rivaroxabán (2,5 mg c/12 hs) tendría indicación en los pacientes con bajo riesgo de sangrado y alto riesgo isquémico, durante 1 año, previa evaluación riesgo / beneficio con el score de riesgo DAPT. **Recomendación Clase IIb, Nivel de Evidencia B. Centros A-B-C**

6) Uso de Beta bloqueantes.

En esta actualización consideramos ordenar las indicaciones del tratamiento con beta bloqueantes (BB) como coadyuvantes a la reperfusión, ya que luego del estudio **COMMIT/CSS2 (CLOpidogrel and Metoprolol in Myocardial Infarction Trial)** ⁽⁸⁶⁾ su uso fue prácticamente desterrado en muchos casos por falta de claridad en las recomendaciones de guías o consensos. El estudio no demostró

beneficio del BB por vía endovenosa en forma rutinaria en todos los pacientes con IAM seguido de altas dosis vía oral (200 mg de metoprolol) en relación con el punto primario combinado. Se observó en el subgrupo de mayor riesgo una elevada incidencia de SC, sin embargo, la muerte arrítmica por TV/FV fue significativamente menor y en el metaanálisis desarrollado en el estudio, el subgrupo de riesgo menor fue significativamente beneficiado con el tratamiento BB en términos de reducción de muerte, infarto y ACV.

- En pacientes con hipertensión arterial y taquicardia sinusal, el uso de BB endovenoso antes de la reperfusión tiene **Recomendación Clase IIa, Nivel de Evidencia B, Centros A y B.**
- El uso de BB por vía endovenosa de manera sistemática, antes de la reperfusión, tiene **Recomendación Clase III, Nivel de Evidencia B, Centros A y B.**
- El uso de BB por vía oral en pacientes dentro de las primeras 24 horas tiene **Recomendación Clase I, Nivel de Evidencia B, Centros A y B.**
- El uso de BB por vía oral luego del alta hospitalaria tiene **Recomendación Clase IIa, Nivel de Evidencia B, Centros A y B.**
- El uso de BB por vía oral al alta en pacientes estables con insuficiencia cardíaca o disfunción del VI tiene **Recomendación Clase I, Nivel de Evidencia A, Centros A y B.**

7) IAM complicado con falla de bomba.

El tratamiento de pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva que complica a un IAM depende inicialmente del reconocimiento del grupo clínico o hemodinámico en que se encuentren. Para ello es muy útil la **clasificación clínica de Killip-Kimball**, la realización de un ecocardiograma Doppler para evaluar función ventricular sistólica y diastólica, descartar complicaciones mecánicas, o con la actualmente controvertida inserción de un catéter balón flotante en la arteria pulmonar o cateter de Swan-Ganz.

En relación con el shock cardiogénico (SC) post-IAM, el ecocardiograma Doppler aporta información pronóstica relevante como el índice de volumen y trabajo sistólico del ventrículo izquierdo, la función del ventrículo derecho, información hemodinámica a través del flujo mitral, y el estudio de complicaciones mecánicas. Por intermedio del patrón de flujo mitral se puede establecer el tipo de disfunción diastólica del ventrículo izquierdo, correlacionar la velocidad de la onda E con la presión de lleno del ventrículo izquierdo o presión de enclave y también con el Doppler tisular valorar la velocidad de la e'. Es recomendación de esta guía destimar la necesidad del monitoreo hemodinámico invasivo con *catéter de Swan-Ganz* como primera medida.

- El monitoreo hemodinámico invasivo con catéter de Swan-Ganz en presencia de shock cardiogénico tiene **Recomendación Clase IIa, Nivel de Evidencia A, Centros A y B.**
- El monitoreo hemodinámico no invasivo con ecocardiograma Doppler tiene **Recomendación Clase I, Nivel de Evidencia C, Centros A y B.**

El **balón de contrapulsación intra-aórtico** demostró ser útil en el manejo del shock cardiogénico (SC), empleado de forma temprana, al provocar incrementos en el flujo diastólico coronario, disminuir la poscarga y el estrés parietal del ventrículo izquierdo y aumentar el volumen minuto. Estos efectos son superiores a los de cualquier droga de soporte en el manejo del SC. Los resultados del **estudio IABP-SHOCK II (Intraaortic Balloon Support for Myocardial Infarction with Cardiogenic Shock)** ⁽⁸⁷⁾ no ha mostrado reducción de la mortalidad a corto plazo, sin exceso de complicaciones.

- La colocación de un **Balón de contrapulsación aórtica** en pacientes con hipotensión persistente, bajo gasto cardíaco, SC o isquemia recurrente que no respondieron a otras intervenciones como primera medida tiene **Recomendación Clase IIa, Nivel de Evidencia C, Centros A.**

La ventilación no invasiva (**VNI**) con flujo positivo intermitente o con flujo positivo continuo, debe de considerarse en todo paciente con edema agudo de pulmón cardiogénico por los resultados favorables de un estudio randomizado que evidenció alivio de síntomas y disminución en la necesidad de intubación endotraqueal en comparación con oxígeno. ⁽⁸⁸⁾ Esta técnica también demostró disminuir significativamente mortalidad en varios metaanálisis publicados, aunque con resultados controvertidos ^(89,90).

Por su sencillez y disponibilidad, la VNI con flujo positivo continuo en el ámbito prehospitalario y en las salas de emergencias, en pacientes con edema agudo de pulmón cardiogénico tiene **Recomendación Clase I, Nivel de Evidencia A, Centros A y B.**

8) CONSIDERACIONES EN EL TRATAMIENTO DE LOS SINDROMES CORONARIOS AGUDOS EN GRUPOS ESPECIALES.

OCTOGENARIOS.

- Considerar las dosis de las drogas según función renal (por clearance y no por creatinina).
- DAP con clopidogrel.
- Recomendar la estrategia invasiva.
- Acceso radial para cateterismo.
- En ocasión de acceso femoral considerar bivalirudina.
- Uso corriente de stents liberadores de drogas.
- Evaluar acortar la duración de la terapia DAP.

DIABÉTICOS.

- Optimizar tiempos para el diagnóstico (posibles retrasos por presentaciones atípicas).
- Uso de potentes inhibidores P2 Y12 (Prasugrel o Ticagrelor).
- Control glucométrico durante la estancia hospitalaria.
- Evaluar la función renal periódicamente.
- Se sugiere el conocimiento de la anatomía coronaria.

INSUFICIENCIA RENAL.

- Optimizar diagnósticos (posibles retrasos).
- Ajustar dosis de terapia antitrombótica y anti-isquémica.
- Preferible utilizar heparina no fraccionada.
- Preferible el uso de clopidogrel.
- Utilizar contraste de baja osmolaridad para estudios.
- Asegurar una adecuada hidratación de los pacientes.

BIBLIOGRAFÍA.

1- FAC, SAC y CETIFAC. Registro nacional permanente de enfermedades cardiovasculares para el monitoreo de políticas públicas. Estudio piloto de infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST (ARGEN-IAM-ST). *Rev Fed Arg. Cardiol* **2014**; 43 (4): 197-201.

2- Gagliardi JA, Charask A, Perna E, et al. Encuesta Nacional de Infarto Agudo de Miocardio con elevación del segmento ST en la República Argentina (ARGENT-IAM-ST) *Rev Fed Arg Cardiol* **2017**; 46(1): 15-21.

3- Charask AA, Castillo Costa YB, D'imperio H, et al. Pacientes con infarto agudo de miocardio con elevación del ST trasladados a centros con hemodinamia. Encuesta Nacional de Infarto agudo de Miocardio con Elevación del Segmento ST en la República Argentina. *Rev Argent Cardiol* **2017**; 85:90-99.

4- Luepker RV, Raczynski JM, Osganian S, et al. Effect of a community intervention on patient delay and emergency medical service use in acute coronary heart disease: The Rapid Early Action for Coronary Treatment (REACT) Trial. *JAMA* **2000**; 284: 60-7.

5- Neumar RW, Barnhart JM, Berg RA, et al. American Heart Association Emergency Cardiovascular Care Committee; Council on Cardiopulmonary, Critical Care, Perioperative, and Resuscitation; Council on Clinical Cardiology; Council on Epidemiology and Prevention; Council on Quality of Care and Outcomes Research; Advocacy Coordinating Committee. Implementation strategies for improving survival after out-of-hospital cardiac arrest in the United States: consensus recommendations from the 2009 American Heart Association Cardiac Arrest Survival Summit. *Circulation* **2011**; 123: 2898-910.

6- Tomte O, Andersen GO, Jacobsen D, et al. Strong and weak aspects of an established post-resuscitation treatment protocol - A five-year observational study. *Resuscitation* **2011**; 82: 1186-93.

7- Nielsen N, Wetterslev J, Cronberg T, et al. Targeted Temperature Management at 33°C versus 36°C after Cardiac Arrest for the TTM Trial Investigator. *N Engl J Med* **2013**; 369: 2197-2206.

8- Terkelsen CJ, Sorensen JT, Maeng M, et al. System delay and mortality among patients with STEMI treated with primary percutaneous coronary intervention. *JAMA* **2010**; 304: 763-71.

9- Steg PG, Bonnefoy E, Chabaud S, et al. Impact of time to treatment on mortality after pre-hospital fibrinolysis or primary angioplasty: data from the CAPTIM randomized clinical trial. *Circulation* **2003**; 108: 2851-6.

10- Pinto DS, Kirtane AJ, Nallamothu BK, et al. Hospital delays in reperfusion for ST-elevation myocardial infarction: implications when selecting a reperfusion strategy. *Circulation* **2006**; 114: 2019-25.

11- Kastrati A, Dibra A, Spaulding C, et al. Meta-analysis of randomized trials on drug-eluting stents vs. bare metal stents in patients with acute myocardial infarction. *Eur Heart J* **2007**; 28: 2706-13.

12- Piccolo R, Cassese S, Galasso G, et al. Long-term safety and efficacy of drug-eluting stents in patients with acute myocardial infarction: a meta-analysis of randomized trials. *Atherosclerosis* **2011**; 217: 149-57.

13- Stone GW, Witzenbichler B, Guagliumi G, et al. Heparin plus a glycoprotein IIb/IIIa inhibitor vs. bivalirudin monotherapy and paclitaxel-eluting stents vs. bare-metal stents in acute myocardial infarction (HORIZONS-AMI): final 3-year results from a multicenter, randomized controlled trial. *Lancet* **2011**; 377: 2193-204.

- 14- Shahzad A, Kemp I, Mars C, et al. Unfractionated heparin vs bivalirudin in primary percutaneous coronary intervention. *Lancet* **2014**; 384: 1849-58.
- 15- Stone GW, Witzenbichler B, Guagliumi G, et al, Bivalirudin during Primary PCI in Acute Myocardial Infarction. *N Eng J Med* **2008**; 358: 2218-30.
- 16- Han Y, Guo J, Zheng Y, et al. Bivalirudin vs heparin with or without tirofiban during percutaneous coronary intervention in acute coronary infarction. *JAMA* **2015**; 313: 1336-46.
- 17- Steg PG, van't Hof AW, Hamm CW, et al. Bivalirudin started during emergency transport for primary PCI. *N Eng J Med* **2013**; 369: 2207-17.
- 18-Shah R, Rogers KC, Matin K, et al. An updated comprehensive meta-analysis of bivalirudin vs heparin use in primary percutaneous coronary intervention. *Am Heart J* **2016**; 171: 14-24.
- 19- Montalescot G, van't Hof AW, Lapostolle F, et al. Prehospital ticagrelor in ST-segment elevation myocardial infarction. *N Eng J Med* **2014**; 371: 1016-27.
20. Bonaca MP, Bhatt DL, Cohen M, et al. Long-term use of ticagrelor in patients with prior myocardial infarction. *N Engl J Med* **2015**; 372: 1791-800.
21. Bhatt DL, Flather MD, Hacke W, et al. Patients with prior myocardial infarction, stroke, or symptomatic peripheral arterial disease in the CHARISMA trial. *J Am Coll Cardiol* **2007**; 49: 1982-8.
22. Bonaca MP, Bhatt DL, Steg PG, et al. Ischaemic risk and efficacy of ticagrelor in relation to time from P2Y12 inhibitor withdrawal in patients with prior myocardial infarction: insights from PEGASUS-TIMI 54. *Eur Heart J* **2016**; 37: 133-42.
23. Yeh RW, Secemsky E, Kereiakes DJ, et al. Development and validation of a prediction rule for benefit and harm of dual antiplatelet therapy beyond one year after percutaneous coronary intervention: an analysis from the randomized Dual Antiplatelet Therapy Study. *JAMA* **2016**; 315: 1735-49.
- 24- Giustino G, Chieffo A, Palmerini T, et al. Efficacy and safety of dual antiplatelet therapy after complex PCI. *J Am Coll Cardiol* **2016**, 68 (17) 1851-1864.
- 25- Costa F, van Klaveren D, James S, et al. Derivation and validation of the predicting bleeding complications in patients undergoing stent implantation and subsequent dual antiplatelet therapy (PRECISE-DAPT) score: a pooled analysis of individual-patient datasets from clinical trials. *Lancet* **2017**; 389 (10073): 1025-34.
- 26- Almedro-Delia M, García-Alcántara A, de la Torres-Prado MV, et al. Seguridad y eficacia clínica con Prasugrel y ticagrelor en síndrome coronario agudo. Resultados de un registro multicéntrico en el mundo real. *Rev Esp Cardiol* **2017**; 70: 952-9.
- 27- Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* **2007**; 357: 2001-15.
- 28- Wallentin L, Becker RC, Budaj A, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* **2009**; 361: 1045-57.
- 29- Mauri L, Kereiakes DJ, Yeh RW y col. Twelve or 30 months of dual antiplatelet therapy after drug-eluting stents. *N Engl J Med* **2014**; 371: 2155-66.
- 30- ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. Randomized trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. *Lancet* **1988**; 2 (8607): 349-60.
- 31- Sabatine MS, Cannon CP, Gibson CM, et al. Addition of clopidogrel to aspirin and fibrinolytic therapy for myocardial infarction with ST-segment elevation. *N Engl J Med* **2005**; 352 (12): 1179-89.
- 32- Chen ZM, Jiang LX, Chen YP, et al. Collaborative Group. Addition of clopidogrel to aspirin in 45,852 patients with acute myocardial infarction: randomized placebo-controlled trial. *Lancet* **2005**; 366 (9497): 1607-21.

- 33- Sánchez PL, Gimeno F, Ancillo P, et al. Role of the paclitaxel-eluting stent and tirofiban in patients with ST-elevation myocardial infarction undergoing post fibrinolysis angioplasty: the GRACIA-3 randomized clinical trial. *Circ Cardiovasc Interv* **2010**; 3 (4): 297-307.
- 34- Steinhubl SR, Bhatt DL, Brennan DM, et al. Aspirin to prevent cardiovascular disease: the association of aspirin dose and clopidogrel with thrombosis and bleeding. *Ann Intern Med* **2009**; 150: 379-86.
- 35- The AFFIRM Investigators. Baseline characteristics of patients with atrial fibrillation: the AFFIRM Study. *Am Heart J* **2002**; 143: 991-1001.
- 36- Capodanno D, Angiolillo DJ. Management of antiplatelet and anticoagulant therapy in patients with atrial fibrillation in the setting of acute coronary syndromes or percutaneous coronary interventions. *Circ Cardiovasc Interv* **2014**; 7: 113-24.
- 37- KraleV S, Schneider K, Lang S, et al. Incidence and severity of coronary artery disease in patients with atrial fibrillation undergoing first-time coronary angiography. *KraleV PLoS One* **2011**; 6: e24964
- 38- Bahit MC, Lopes RD, Wojdyla DM, et al. Apixaban in patients with atrial fibrillation and prior coronary artery disease: insights from the ARISTOTLE trial. *Int J Cardiol* **2013**; 170: 215-20.
- 39- Sorensen R, Hansen ML, Abildstrom SZ, et al. Risk of bleeding in patients with acute myocardial infarction treated with different combinations of aspirin, clopidogrel, and vitamin K antagonists in Denmark: a retrospective analysis of nationwide registry data. *Lancet* **2009**; 374: 1967-74.
- 40- Hansen ML, Sorensen R, Clausen MT, et al. Risk of bleeding with single, dual, or triple therapy with warfarin, aspirin, and clopidogrel in patients with atrial fibrillation. *Arch Intern Med* **2010**; 170: 1433-41.
- 41- Dans AL, Connolly SJ, Wallentin L, et al. Concomitant use of antiplatelet therapy with dabigatran or warfarin in the Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy (RE-LY) trial. *Circulation* **2013**; 127: 634-40.
- 42- Oldgren J, Budaj A, Granger CB, et al. Dabigatran vs. placebo in patients with acute coronary syndromes on dual antiplatelet therapy: a randomized, double-blind, phase II trial. *Eur Heart J* **2011**; 32: 2781-9.
- 43- Dewilde WJ, Oirbans T, Verheugt FW. et al. Use clopidogrel with or without aspirin in patients taking oral anticoagulant therapy and undergoing percutaneous coronary intervention: an open-label, randomized, controlled trial. *Lancet* **2013**; 381; 1107-15.
- 44- Gibson M, Mehran R, Bode C, et al. Prevention of bleeding in patient with atrial fibrillation undergoing PCI. *N Eng J Med* **2016**; 375: 2423-34.
- 45- Cannon CP, Bhatt DL, Oldgren J, et al. Dual antithrombotic with dabigatran after PCI in atrial fibrillation. *N Eng J Med* **2017**; 377:1513-24.
- 46- Lamberts M, Olesen JB, Ruwald MH, et al. Bleeding after initiation of multiple antithrombotic drugs, including triple therapy, in atrial fibrillation patients following myocardial infarction and coronary intervention: a nationwide cohort study. *Circulation* **2012**; 126: 1185-93.
- 47- Lamberts M, Gislason GH, Olesen JB, et al. Oral anticoagulation and antiplatelets in atrial fibrillation patients after myocardial infarction and coronary intervention. *J Am Coll Cardiol* **2013**; 62: 981-9.
- 48- <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02415400>

- 49- Lamberts M, Gislason GH, Lip GY, et al. Antiplatelet therapy for stable coronary artery disease in atrial fibrillation patients taking an oral anticoagulant: a nationwide cohort study. *Circulation* **2014**; 129: 1577-85.
- 50- Lip GY, Nieuwlaat R, Pisters R, et al. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the euro heart survey on atrial fibrillation. *Chest* **2010**; 137 (2): 263-72.
- 51- Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, et al. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess one-year risk of major bleeding in atrial fibrillation patients: The Euro Heart Survey. *Chest* **2010**; 138 (5): 1093-100.
- 52- Widimsky P, Holmes DR. How to treat patients with ST-elevation acute myocardial infarction and multi-vessel disease? *Eur Heart J*. **2011**; 32: 396-403.
- 53- Cavender MA, Milford-Beland S, Roe MT, et al. Prevalence, predictors, and in-hospital outcomes of non-infarct artery intervention during primary percutaneous coronary intervention for ST-segment elevation myocardial infarction (from the National Cardiovascular Data Registry). *Am J Cardiol* **2009**;104: 507-13.
- 54- Wald D, Morris JK, Wald NJ, et al. Randomized trial of preventive angioplasty in myocardial infarction. *N Engl J Med* **2013**; 369: 1115-23.
- 55- Gershlick AH, Khan JN, Kelly DJ, et al. Randomized trial of complete vs lesion-only revascularization in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention for STEMI and multi vessel disease. *J Am Coll Cardiol* **2015**; 65: 963-72.
- 56- Bhatt DL. Do we really know the culprit in myocardial infarction? or just stent all lesion? *J Am Coll Cardiol* **2015**; 65 (10): 973-5.
- 57- Winck J, Azevedo LF, Costa-Pereira A, et al. Efficacy and safety of non-invasive ventilation in the treatment of acute cardiogenic pulmonary edema: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care* **2006**; 10: R69.
- 58- De Waha S, Eitel I, Desch S, et al. Impact of multi vessel coronary artery disease on reperfusion success in patients with ST-elevation myocardial infarction: A substudy of the AIDA STEMI trial. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* **2017**; 6 (7): 592-600.
- 59- Zeymer U, Werdan K, Schuler G, et al. Impact of immediate multivessel percutaneous coronary intervention versus culprit lesion intervention 1-year outcome in patients with acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock: Results of the randomised IABP-SHOCK II trial. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* **2017**; 6 (7): 601-9.
- 60- Ibanez B, James S, Agewall S, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* **2018**; 39 (2): 119-77.
- 61- Thiele H, Akin I, Sandri M, et al. PCI Strategies in Patients with Acute Myocardial Infarction and Cardiogenic Shock. *N Engl J Med* **2017**, 377 (25): 2419-32.
- 62- Vlaar PJ, Svilaas T, van der Horst IC, et al. Cardiac death and reinfarction after 1 year in the Thrombus Aspiration during Percutaneous coronary intervention in Acute myocardial infarction Study (TAPAS): a 1-year follow-up study. *Lancet* **2008**; 371: 1915-20.
- 63- Fröbert O, Lagerqvist B, Olivecrona GK, et al. Thrombus aspiration during ST-segment elevation myocardial infarction. *N Engl J Med* **2013**; 369: 587-97.
- 64- Sanjit S, Cairns JA, Yusuf S, et al. Randomized trial of primary PCI with or without routine manual thrombectomy. *N Engl J Med* **2015**; 372: 1389-98.

- 65- Spitzer E, Heg D, Stefanini G, et al. Trombectomía por aspiración en el tratamiento del infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST: un metaanálisis de 26 ensayos aleatorizados con 11.943 pacientes. *Rev Esp Cardiol* **2015**; 68: 737-9.
- 66- Jolly SS, Yusuf S, Cairns J, et al. Radial vs. femoral access for coronary angiography and intervention in patients with acute coronary syndromes (RIVAL): a randomised, parallel group, multicentre trial. *Lancet* **2011**; 377: 1409-20.
- 67- Romagnoli E, Biondi-Zoccai G, Sciahbasi A, et al. Radial vs. femoral randomized investigation in ST elevation acute coronary syndromes: The RIFLE STEACS study. *J Am Coll Cardiol* **2012**; 60: 2481-9.
- 68- Bernat I, Horak D, Stasek J, et al. ST-segment elevation myocardial infarction treated by radial or femoral approach in a multicenter randomized clinical trial: the STEMI-RADIAL trial. *J Am Coll Cardiol* **2014**; 63 (10) 964-72.
- 69- Vranckx P, Frigoli E, Rothenbühler M, et al. Radial versus femoral access in patients with acute coronary syndromes with or without ST-segment elevation. *Eur Heart J* **2017**; 38 (14): 1069-80.
- 70- Gershlick AH, Banning AP, Myat A, y col Reperfusion therapy for STEMI: is there still a role for thrombolysis in the era of primary percutaneous coronary intervention? *Lancet* **2013**; 382: 624-32.
- 71- Lassen JF, Bøtker HE, Terkelsen CJ. Timely and optimal treatment of patients with STEMI. *Nat Rev Cardiol* **2013**; 10: 41-8.
- 72- Armstrong PW, Gershlick AH, Goldstein P, et al. Fibrinolysis or primary PCI in ST-segment elevation myocardial infarction. *N Engl J Med* **2013**; 368: 1379-87.
- 73- Sinnaeve PR, Armstrong PW, Gershlick AH, et al. ST-segment-elevation myocardial infarction patients randomized to a pharmacoinvasive strategy or primary percutaneous coronary intervention: Strategic Reperfusion Early After Myocardial Infarction 1-year mortality follow-up. *Circulation* **2014**; 130: 1139-45.
- 74- Larson DM, Duval S, Sharkey SW, et al. Safety and efficacy of a pharmaco-invasive reperfusion strategy in rural ST-elevation myocardial infarction patients with expected delays due to long-distance transfers. *Eur Heart J* **2012**; 33: 1232-40.
- 75- Pu J, Ding S, Ge H, et al. Efficacy and safety of a pharmaco-invasive strategy with half-dose alteplase versus primary angioplasty in st-segment-elevation myocardial infarction EARLY-MYO Trial (Early Routine Catheterization After Alteplase Fibrinolysis Versus Primary PCI in Acute ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction). *Circulation* **2017**; 136: 1462-73.
- 76- Fernández-Avilés F, Alonso JJ, Peña G, et al. Primary angioplasty vs. early routine post-fibrinolysis angioplasty for acute myocardial infarction with ST-segment elevation: the GRACIA-2 non-inferiority, randomized, controlled trial. *Eur Heart J* **2007**; 28: 949-60.
- 77- Danchin N, Coste P, Ferrières J, et al. Comparison of thrombolysis followed by broad use of percutaneous coronary intervention with primary percutaneous coronary intervention for ST-segment-elevation acute myocardial infarction: data from the french registry on acute ST-elevation myocardial infarction (FAST-MI). *Circulation* **2008**; 118: 268-76.
- 78- Borgia F, Goodman SG, Halvorsen S, et al. Early routine percutaneous coronary intervention after fibrinolysis vs. standard therapy in ST-segment elevation myocardial infarction: a meta-analysis. *Eur Heart J* **2010**; 31: 2156-69.
- 79- D'Souza S, Douglas M, Fraser G, et al. Routine early coronary angioplasty versus ischaemia-guided angioplasty after thrombolysis in acute ST-elevation myocardial infarction: a meta-analysis. *Eur Heart J* **2011**; 32: 972-82.
- 80- Le May MR, Wells GA, Labinaz M, et al. Combined Angioplasty and Pharmacological Intervention Versus Thrombolysis Alone in Acute Myocardial Infarction (CAPITAL AMI Study). *J Am Coll Cardiol* **2005**; 46: 417-24.

81- Widimský P, Groch L, Zelízko M, et al. Multicentre randomized trial comparing transport to primary angioplasty vs immediate thrombolysis vs combined strategy for patients with acute myocardial infarction presenting to a community hospital without a catheterization laboratory. The PRAGUE study. *Eur Heart J* **2000**; 21 (10): 823-31.

82- Di Mario C, Dudek D, Piscione F, et al. Immediate angioplasty versus standard therapy with rescue angioplasty after thrombolysis in the Combined Abciximab REteplase Stent Study in Acute Myocardial Infarction (CARESS-in-AMI): an open, prospective, randomised, multicentre trial. *Lancet* **2008**; 371: 559-68.

83- Madan M, Halvorsen S, Di Mario C, et al. Relationship between time to invasive assessment and clinical outcomes of patients undergoing an early invasive strategy after fibrinolysis for ST-segment elevation myocardial infarction: a patient-level analysis of the randomized early routine invasive clinical trials. *JACC Cardiovasc Interv* 2015; 8 (1 Pt B): 166-74.

84- Angiolillo D, Rollini F, Storey R, et al. International Expert Consensus on Switching Platelet P2Y₁₂Receptor–Inhibiting Therapies. *Circulation* **2017**; 136: 1955-75.

85- Mega JL, Braunwald E, Wiviott SD, et al. Rivaroxaban in patients with recent acute coronary syndrome. *N Eng J Med* **2012**; 366: 9-19.

86- Chen ZM, Pan HC, Chen YP, et al. Early intravenous then oral metoprolol in 45,852 patients with acute myocardial infarction: randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* **2005**; 366: 1622-32.

87- Thiele H, Zeymer U, Neumann FJ, et al. Intraaortic balloon support for myocardial infarction with cardiogenic shock. *N Eng J Med* **2012**, 367: 1287-96.

88- Peter JV, Moran JL, Phillips-Hughes J, et al. Effect of non-invasive positive pressure ventilation (NIPPV) on mortality in patients with acute cardiogenic pulmonary edema: a meta-analysis. *Lancet* **2006**; 367: 1155-63.

89- Winck JC, Azevedo LF, Costa-Pereira A, et al. Efficacy and safety of non-invasive ventilator in the treatment of acute cardiogenic pulmonary edema. A systematic review a meta-analysis. *Critical Care* **2006**, 10 R69.

90- Masip J, Roque M, Sanchez B, et al. Noninvasive ventilation in acute cardiogenic pulmonary edema. Systematic review and metaanalysis. *JAMA* **2005**; 294: 3124-30.