



Infarto agudo del miocardio con elevación del segmento ST: Código I

Gabriela Borrayo-Sánchez,^a Martín Rosas-Peralta,^b Gilberto Pérez-Rodríguez,^c Erick Ramírez-Árias,^d Eduardo Almeida-Gutiérrez,^e José de Jesús Arriaga-Dávila^f

Acute myocardial infarction with ST-segment elevation: Code I

Code infarction is a timely strategy for the treatment of acute myocardial infarction (AMI) with elevation of the ST segment. This strategy has shown an increase in survival and quality of life of patients suffering from this event around the world. The processes of management and disposition aimed at the reduction of time for effective and timely reperfusion are undoubtedly a continuous challenge. In the Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) the mortality due to AMI has been reduced more than 50%, which is a historical situation that deserves much attention. Nonetheless, the continuous improvement and a wider coverage of this strategy in our country are the key factors that will outline a change in the natural history of the leading cause of death in Mexico. This review focuses on current strategies for the management of patients with acute myocardial infarction.

Código Infarto o Código I es el nombre internacional de una estrategia de atención médica eficaz y eficiente para el paciente que cursa con infarto agudo de miocardio (IAM). La cardiopatía isquémica es la causa más común de muerte en México y en el mundo. El infarto agudo de miocardio con o sin elevación del segmento ST (IAMCEST o IAMSEST, respectivamente) es una urgencia cardíaca común, con potencial de morbilidad y mortalidad. Estos se presentan como consecuencia de la inestabilidad, erosión o ruptura de una placa vulnerable. Las placas vulnerables tienden a tener entre 30 y 50% de estenosis, con capa fibrosa y contienen más células inflamatorias, como macrófagos cargados de lípidos sobre la ruptura. La placa libera su contenido trombogénico, lo cual causa la activación plaquetaria con iniciación de la cascada de coagulación, formación de trombo mural y embolización de desechos ateroscleróticos hacia el fondo de capilares. Este estado hipercoagulable podría contribuir a la ruptura de más ateromas vulnerables y por lo tanto puede haber más de una lesión culpable. El resultado final es la necrosis del miocito, detectable por la elevación de los biomarcadores cardíacos en la sangre periférica. Las isoformas de la troponina cardíaca (cTn) I y T han surgido como los biomarcadores diagnósticos preferidos, dado que son altamente sensibles y específicos para lesión del miocardio, la cual es perceptible en un rango de dos a tres horas y pico en 24-28 horas. A la llegada de la troponina cardíaca T de alta sensibilidad se ha llevado un aumento del 20% en el diagnóstico de IAMSEST y una reducción concomitante en el diagnóstico de angina inestable. El manejo del IAM ha mejorado dramáticamente durante las últimas tres décadas y continúa evolucionando. El tiempo para la reperusión de la arteria responsable del infarto es uno de los retos que demanda organiza-

Keywords	Palabras clave
Acute myocardial infarction	Infarto agudo de miocardio
Angioplasty	Angioplastia
Thrombolytic therapy	Terapia trombolítica
Mexico	México

^aDivisión de Evaluación y Rendición de Cuentas para los Procesos de Atención Médica de Unidades Médicas de Alta Especialidad, Coordinación de Unidades Médicas de Alta Especialidad

^bÁrea de Proyectos Especiales de la División de Evaluación y Rendición de Cuentas para la Atención Médica, Coordinación de Unidades Médicas de Alta Especialidad

^cCoordinación de Unidades Médicas de Alta Especialidad

^dServicio de Urgencias, Hospital de Cardiología, Centro Médico Nacional Siglo XXI

^eDirección de Educación e Investigación en Salud, Hospital de Cardiología, Centro Médico Nacional Siglo XXI

^fDirección de Prestaciones Médicas

Instituto Mexicano del Seguro Social, Ciudad de México, México

Comunicación con: Martín Rosas-Peralta

Teléfono: 5726 1700, extensión 16965

Correo electrónico: mrosas_peralta@hotmail.com

Recibido: 25/08/2017

Aceptado: 28/08/2017

Código Infarto es una estrategia de manejo oportuno del infarto agudo del miocardio (IAM) con elevación del segmento ST que ha demostrado en todo el mundo un incremento en la sobrevida y calidad de vida de los pacientes que sufren de este evento. Los procesos de gestión y atención oportuna dirigidos a la reducción de tiempo para la reperfusión eficaz y eficiente son sin duda un reto continuo. En el IMSS

se ha logrado más del 50% de reducción en la mortalidad, situación histórica que merece mucha atención. Sin embargo, será la mejora continua y la generalización de los servicios a todo el país lo que demarcará un cambio en la historia natural de la primera causa de muerte en nuestro país. Esta revisión se centra en las estrategias actuales del manejo de pacientes con infarto agudo de miocardio.

Resumen

ción y agilización de los procesos de atención médica integral. Esta revisión se centra en la presentación inicial y la gestión intrahospitalaria del infarto agudo de miocardio tipo 1 y describe los procesos clave para su atención médica exitosa.

Definición y tipos

El infarto agudo de miocardio es un evento de necrosis miocárdica causado por una obstrucción coronaria sostenida que es secundaria a un síndrome isquémico inestable.¹ En la práctica, el trastorno se diagnostica y se evalúa sobre la base clínica, el electrocardiograma (ECG), pruebas bioquímicas, imágenes invasivas y no invasivas, y la evaluación patológica.

El IAM se clasifica sobre la base de la presencia o ausencia de elevación del segmento ST en el ECG y se clasifica además en cinco tipos:

1. Debido a una aterotrombosis coronaria.
2. Debido a una falta de coincidencia de oferta y demanda que no es secundaria a una aterotrombosis aguda.
3. Infarto que genera la muerte repentina sin oportunidad de biomarcador o la confirmación por ECG.
4. Infarto relacionado con una intervención coronaria percutánea (ICP).
5. Infarto relacionado con la trombosis de un *stent* coronario

Características epidemiológicas en el mundo y México

Las características epidemiológicas del infarto agudo de miocardio han cambiado dramáticamente en las últimas tres o cuatro décadas. Desde 1987, la tasa de incidencia ajustada de hospitalización por infarto

agudo de miocardio o enfermedad coronaria mortal en los Estados Unidos ha disminuido en un 4-5% por año.² Sin embargo, aproximadamente 550 000 primeros episodios y 200 000 episodios recurrentes de infarto agudo de miocardio se producen anualmente.²

En México, por el contrario, no se ha percibido disminución y hay datos que sugieren un incremento. A nivel mundial, la cardiopatía isquémica se ha convertido en el principal factor contribuyente a la carga de la enfermedad, evaluada sobre la base de los años de vida ajustados por la discapacidad. Por su parte, la Organización Mundial de la Salud (OMS) reportó 15 millones de muertes por enfermedades cardiovasculares y evento vascular cerebral en 2015. En México el INEGI informó una muerte cada 4.3 minutos por cardiopatía isquémica (más de 121 000 en 2015), que es el primer motivo de consulta subsecuente en medicina familiar (más de 16.6 millones) y se conserva como la primera causa de años de vida saludable perdidos por muerte prematura y discapacidad. Hoy en el Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), que cubre a dos terceras partes de la población total de México (> 70 millones), fallecen 138 derechohabientes al día por infarto de miocardio. Hasta antes de la estrategia Código Infarto, la mortalidad reportada por esta causa según la OCDE era encabezada por México con 28%, comparado con 7.9% del promedio.^{3,4}

Así, la carga mundial de enfermedades cardiovasculares e infarto agudo de miocardio se ha desplazado a países de ingresos bajos y medios, donde más del 80% de las muertes por enfermedades cardiovasculares ocurren en todo el mundo.^{3,4} Entre 156 424 personas en 17 países que fueron seguidas durante una media de 4.1 años,⁵ la carga de factores de riesgo está directamente relacionada con los ingresos, con la mayor carga de factores de riesgo en los países de altos ingresos y con la carga más baja en países de bajo ingreso. Por el contrario, se observó una relación inversa con el ingreso para las tasas de infarto

agudo de miocardio (1.92, 2.21 y 4.13 casos por 1000 personas-año en los países de ingresos altos, medios y bajos, respectivamente, $p < 0.001$ para la tendencia).

Patobiología y factores de riesgo

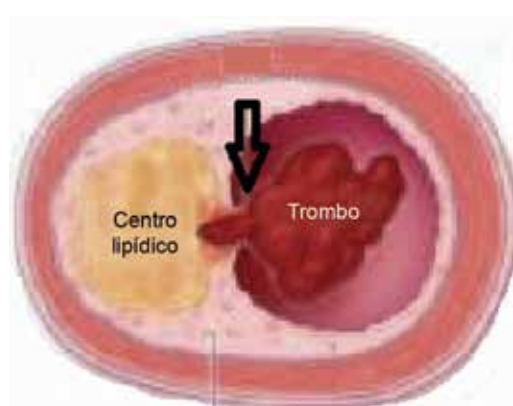
El mecanismo habitual de iniciación para el infarto agudo de miocardio es la ruptura o erosión de una placa coronaria vulnerable, aterosclerótica y cargada de lípidos, lo cual resulta en la exposición de la sangre circulante a materiales del centro lipídico y matriciales altamente trombogénicos en la placa (figura 1).⁶

Además, en la era actual de la potente terapia hipolipemiente es factible que la proporción de casos en los que la erosión es la causa subyacente, sobre todo en diabéticos, esté aumentando en comparación con la proporción de casos en los que la ruptura es la causa subyacente.⁷ Un trombo de oclusión total conduce típicamente a un IAMCEST.⁸ La oclusión parcial, o la oclusión en presencia de circulación colateral, resulta en angina inestable o infarto sin elevación del segmento ST (es decir, un síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST) (figura 2).⁹

Evaluación médica inicial, triage, diagnóstico y estratificación del riesgo

Los pacientes con IAMCEST pueden presentarse con malestar torácico típico de tipo isquémico o con disnea, náuseas, debilidad inexplicable, pérdida del estado de alerta o una combinación de estos síntomas. Si se sospecha que existe la presencia de un síndrome coronario agudo, el paciente debe ser referido inmediatamente a un servicio de urgencias para la evaluación (recomendación de la clase I del Colegio Americano del Corazón-Asociación Americana del Corazón [ACC-AHA], nivel de evidencia C).⁹

Figura 1 Ruptura de una placa coronaria vulnerable



Se obtiene y evalúa un ECG de 12 o 16 derivaciones (cuando se involucra la región inferior) para los cambios isquémicos, con el objetivo de realizar la evaluación en menos de 10 minutos después de la llegada del paciente al servicio de urgencias (recomendación de clase I de ACC-AHA, nivel de evidencia C) y sangre para pruebas de troponina cardíaca (recomendación de clase I de ACC-AHA, nivel de evidencia A). Sin embargo con la evaluación clínica y el ECG se puede establecer un diagnóstico rápido de IAMCEST en más del 80%, sin necesidad de tener los biomarcadores, los cuales son más útiles en un síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST, o dolor torácico no isquémico.¹⁰

Este patrón ascendente o descendente ha ido siendo cada vez más importante, ya que se han introducido ensayos más sensibles para la troponina de alta sensibilidad,⁹ los cuales aumentan la sensibilidad diagnóstica y hacen posible detectar con eficacia el infarto de miocardio en un lapso de una a dos horas. Estos incluyen ensayos que pueden descartar el infarto agudo de miocardio después de que se ha obtenido una sola muestra.¹¹ Sin embargo, tales pruebas han disminuido la especificidad clínica para el infarto agudo de miocardio, ya que los ensayos de alta sensibilidad detectan la presencia de la troponina en la mayoría de las personas normales y el aumento de los niveles de troponina se observa en un número de trastornos distintos de infarto agudo de miocardio, entre los que se incluyen la miocarditis y otra causas de lesión cardíaca, insuficiencia cardíaca, renal y respiratoria, accidente cerebrovascular o hemorragia intracraneal, choque séptico y enfermedad cardíaca estructural crónica.¹²

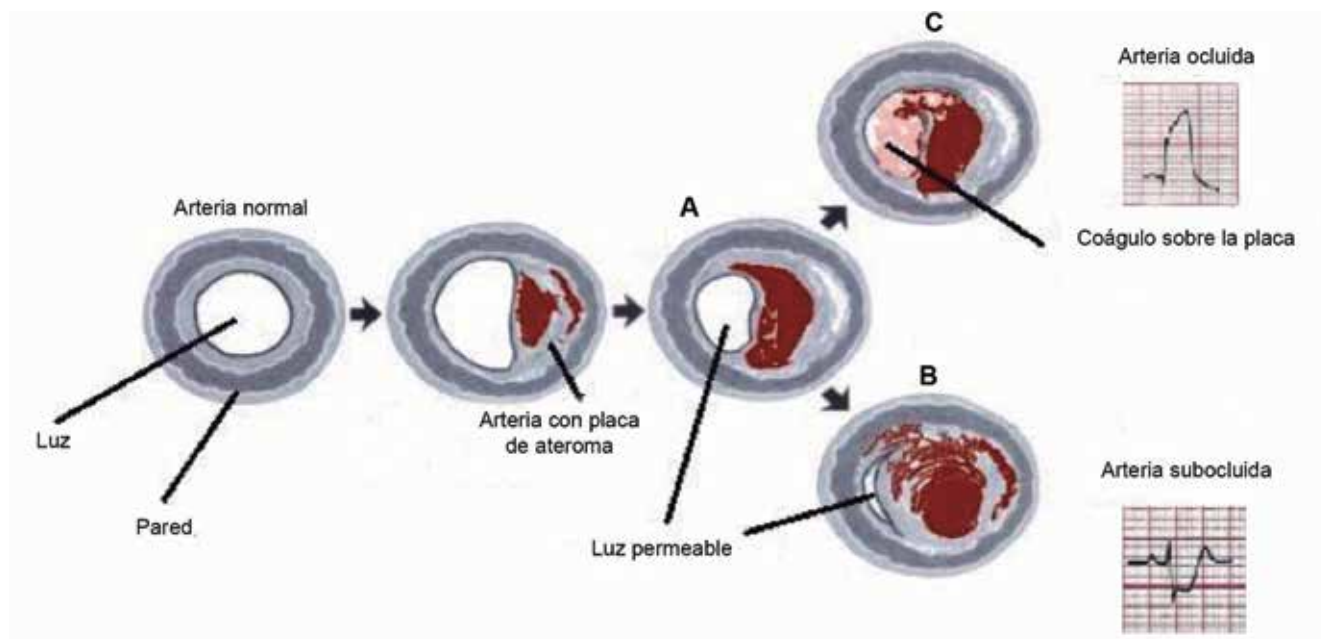
La evaluación del riesgo inicial de un paciente con sospecha de un síndrome coronario agudo debe abordar dos riesgos: el riesgo de que es en realidad un síndrome coronario agudo y, si lo es, el riesgo de un resultado adverso temprano.^{9,13} Este está más estrechamente relacionado con las características de presentación que con factores de riesgo de enfermedad coronaria. Dos modelos validados se han desarrollado para evaluar este riesgo: trombolisis en el infarto de miocardio (TIMI) y el Registro Mundial de Eventos Coronarios Agudos (por sus siglas en inglés, GRACE: Global Registry of Acute Coronary Events), que están disponibles en línea y pueden ser útiles en la atención al paciente (clase recomendación inicial IIa ACC-AHA, nivel de evidencia B).⁹

Atención médica inicial

Cuidado prehospitalario

El paro cardíaco prehospitalario y la extensión de la necrosis son factores determinantes en la morbilidad y

Figura 2 Espectro de los síndromes coronarios agudos: A: la reducción crítica de aporte puede generar angina estable o inestable; B: la suboclusión trombótica genera angina inestable o incluso infarto agudo sin elevación del segmento ST; C: la obstrucción completa genera IAMCEST



la mortalidad por IAMCEST, por lo que la evaluación inicial rápida, el tratamiento inmediato y el transporte a un hospital con sala de hemodinámica son elementos esenciales de la atención inicial. La evaluación del ECG por servicios médicos de urgencia, con la comunicación de un diagnóstico de IAMCEST al hospital receptor y transporte preferencial a un hospital con las instalaciones y experiencia para realizar ICP primaria resulta en un desempeño más rápido y resultados clínicos superiores.^{8,14,15} Sin embargo, en las primeras dos horas del inicio de los síntomas la terapia fibrinolítica es una opción equivalente en aquellas unidades que se encuentran a más de 90 minutos de un hospital con sala de hemodinámica.

La estrategia Código I tiene como objetivo primordial garantizar el diagnóstico y el tratamiento en los pacientes con IAMCEST, de manera que reciban terapia fibrinolítica en menos de 30 minutos o angioplastia primaria en menos de 90 minutos, mediante redes de comunicación robusta y efectiva, con actividades específicas en cada uno de los involucrados en la atención del paciente, tanto médicos como no médicos. El estudio piloto del IMSS se inició en 2015 en la Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Cardiología del Centro Médico Nacional Siglo XXI; incluyó nueve hospitales de segundo nivel y dos unidades de primer nivel de atención. En este estudio se incluyeron 1227 pacientes consecutivos, con promedio de edad de 64 ± 11 años. De ellos, 75% eran hombres (919) y 25% mujeres (308); 433 fueron antes de Código Infarto (2014) y 794 des-

pués (2015 y 2016). Las estrategias de reperfusión mejoraron hacia la reperfusión, principalmente con ICP primaria (16.6% antes y 42.6% después, $p < 0.001$), seguida de la terapia fibrinolítica (25%), lo cual suma 67.6% de pacientes reperfundidos, comparado con el 50% antes de la estrategia Código I (RENASCA, IMSS). Los tiempos de atención disminuyeron significativamente: el tiempo puerta aguja de 92 a 72 minutos ($p = 0.004$) y el tiempo puerta balón de 140 a 92 minutos ($p < 0.0001$). La mortalidad inicial era del 26% y después de Código I se redujo en un 12% ($p = 0.004$). A partir de estos resultados se hizo un despliegue nacional en 2016, el cual englobó 12 redes de atención bajo el mismo esquema, entre las que se incluyeron 170 Unidades Médicas de los tres niveles de atención, con una cobertura de 44.1 millones de derechohabientes del IMSS, con resultados muy similares al estudio piloto (figura 3).

Esta estrategia puede ahorrar aproximadamente un rango de 15 a 55 minutos, pero a un costo, ya que la tasa de falsa activación de un protocolo IAMCEST es tan alta como 36%.^{16,17} Sin embargo, con el advenimiento de los centros reguladores de código infarto (CRECI), que reciben la llamada de los servicios de urgencias que forman parte de las redes de atención en el área metropolitana de la Ciudad de México, se geolocaliza en dónde se encuentran los pacientes y se visualiza el electrocardiograma a través de un módulo de Código I (figura 4). La atención se agiliza y se incrementa la certeza diagnóstica, con los consecuentes ahorros económicos y la mejora en la atención oportuna (figura 5).

Figura 3 Red inicial de Código Infarto



Se ha probado que estas estrategias de comunicación impactan más que algunas medidas farmacológicas y que otras intervenciones, como lo demuestran dos ensayos aleatorios de inducción prehospitalaria de hipotermia terapéutica en pacientes reanimados con paro cardíaco extrahospitalario y fibrilación ventricular inicial, dado que mostraron que las infusiones rápidas de gran volumen de fluidos fríos administrados por paramédicos disminuyeron modestamente la temperatura central en el momento de la llegada al hospital, pero no mejoraron los resultados al alta, en comparación con el enfriamiento en el hospital.¹⁸⁻²⁰ El tratamiento fue seguro, pero no mejoró la perfusión coronaria previa a la ICP.

Servicio de urgencias y atención oportuna a pacientes hospitalizados

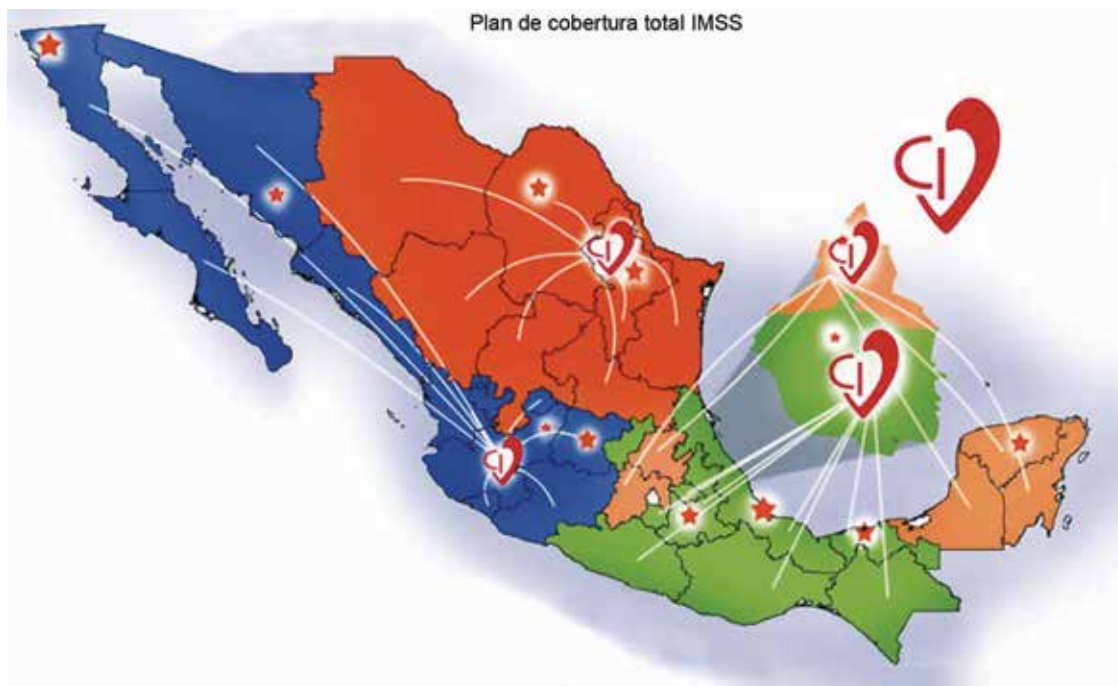
El manejo inicial de los síndromes coronarios agudos incluye reposo en cama con monitorización de ECG y pronta iniciación de terapia antitrombótica. La gravedad de los síntomas dicta otras medidas de la atención general. Aunque el uso rutinario de suplementos de oxígeno sigue siendo generalizado, la evidencia actual no apoya su beneficio en pacientes con niveles nor-

males de oxígeno. Por lo tanto, su uso se recomienda solo para pacientes con hipoxemia (saturación de oxígeno < 90%), dificultad respiratoria u otros factores de riesgo de hipoxemia.^{8,9} Un gran ensayo clínico aleatorizado de suplementación de oxígeno en 6650 pacientes con IAMCEST (DETO2X-AMI está en ejecución (ClinicalTrials.gov número NCT01787110).

La nitroglicerina sublingual está inicialmente indicada para el alivio de la molestia isquémica y puede ser seguida por terapia intravenosa para el malestar isquémico continuo, insuficiencia cardíaca congestiva o hipertensión no controlada. El enfoque de la terapia con betabloqueador está todavía sujeto a debate, pero, en general, el inicio de su uso es favorecido durante las primeras 24 horas después de la admisión.^{8,9} La administración oral es generalmente segura con la terapia intravenosa reservada solo para la hipertensión que no cede. Los betabloqueadores deben evitarse si el paciente tiene factores de riesgo de choque cardiogénico o, bien, alteraciones de la conducción auriculoventricular. La iniciación o continuación de la terapia con estatinas de alta intensidad se basa en efectos pleiotrópicos favorables, así como en la reducción del colesterol y en la mejora de los resultados cardiovasculares.⁹

Además, los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (ECA), o los bloqueadores de los

Figura 4 Plan de cobertura nacional total del IMSS para el 2018



receptores de la angiotensina, tienen un papel en el tratamiento de los síndromes coronarios agudos, especialmente en pacientes con infarto agudo de miocardio anterior, disfunción ventricular o insuficiencia cardíaca. En ausencia de contraindicaciones, dicha terapia se inicia dentro de las 24 horas posteriores a la admisión.^{8,9,13}

Selección de una estrategia de manejo

El algoritmo sugerido para Código I se describe en la figura 6.

Tratamiento del IAMCEST

Existe evidencia suficiente para afirmar que la reperusión de emergencia del miocardio isquémico que está en proceso de infarto es el avance más importante en el tratamiento del IAMCEST en las últimas tres décadas y es el principal objetivo terapéutico. La reperusión coronaria se realiza por medio de la ICP primaria (angioplastia y *stent*) o terapia fibrinolítica intravenosa y cuanto más rápido se lleve a cabo, es mejor. En la ICP primaria el objetivo de ejecución es ≤ 90 minutos desde el primer contacto médico. Se prefiere en los hospitales con capacidad para atender IAMCEST con sala de hemodinámica con inicio de síntomas en las 12 horas previas (recomendación de clase I de ACC-AHA, nivel de evidencia A), aunque

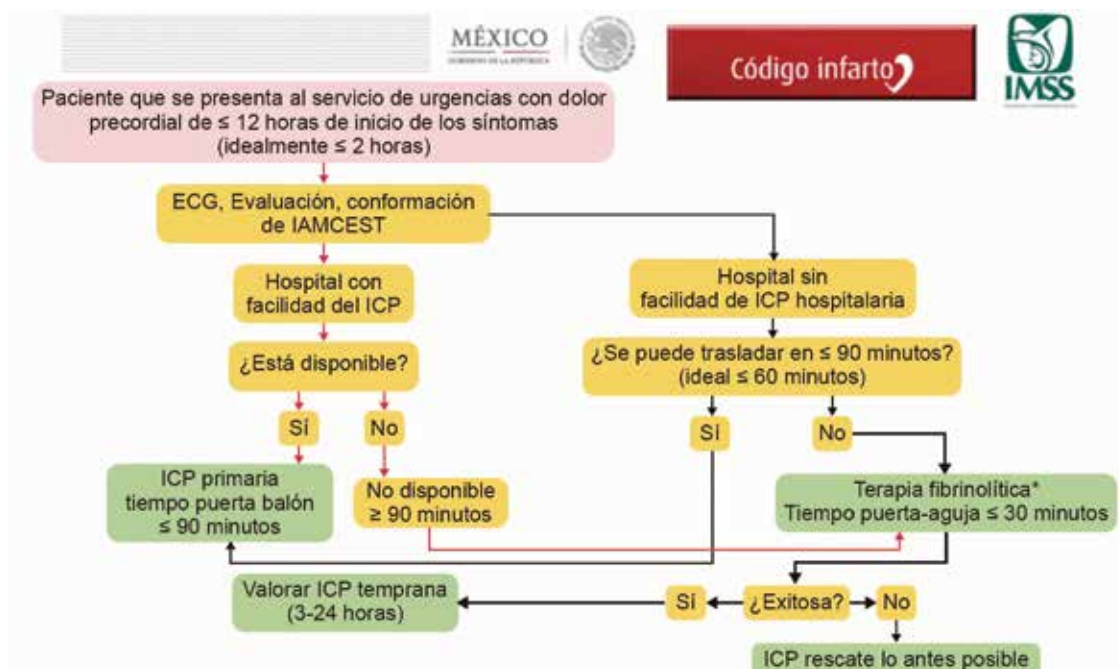
en estado de choque en cualquier momento y se debe tratar otros vasos además de la arteria responsable (recomendación de clase I de ACC-AHA, nivel de evidencia B).⁸

Las ventajas de la ICP primaria sobre la fibrinólisis incluyen menores tasas de muerte temprana, reinfarto y hemorragia intracraneal. Sin embargo, cuando se retrasa más de 120 minutos, se debe administrar la terapia fibrinolítica si no existe contraindicación (recomendación de la clase I de ACC-AHA, nivel de evidencia A), seguida de la consideración rutinaria de la transferencia para una estrategia farmacoinvasiva en las siguientes 3 a 24 horas a un hospital con capacidad de sala hemodinámica (recomendación ACC-AHA clase IIa, nivel de evidencia B).⁸ Con una amplia aplicación de la terapia de reperusión para IAMCEST,

Figura 5 Centro Regulador de Código Infarto, Instituto Mexicano del Seguro Social



Figura 6 Ruta crítica para el manejo inicial del paciente con IAMCEST



ECG = electrocardiograma, IAMCEST = infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST; ICP = intervención coronaria percutánea *Si no existe contraindicación

las tasas de mortalidad a los 30 días han disminuido progresivamente de más del 20% a cerca del 5%.²¹

La evolución reciente en el tratamiento del IAMCEST implica en gran medida la gestión ágil y efectiva del laboratorio de cateterismo, tal como se prioriza en el Código I del IMSS. La implantación de *stents* farmacológicos o de metal desnudo está respaldada por las guías IAMCEST. Los *stents* de liberación de fármacos de segunda generación han asumido un papel dominante en la ICP primaria. Un análisis de la red de 2013, que incluyó 22 ensayos y un total de 12 548 pacientes con IAMCEST, mostró evidencia de mejora constante en los resultados en asociación con el cambio de *stents* de metal desnudo a la primera generación y segunda generación de *stents* liberadores de fármacos.²² Las endoprótesis con everolimus de cromo cobalto tenían el perfil de seguridad y eficacia más favorable, con tasas reducidas de muerte cardiaca, infarto agudo de miocardio y trombosis de *stent*, en comparación con *stents* de metal desnudo.

Una controversia en curso en el uso de ICP para IAMCEST es el abordaje de las estenosis en arterias coronarias no culpables del evento agudo en proceso.²³ La ICP de estenosis no relacionadas con el IAM ha sido contraindicada con base en estudios observacionales, sujetos a sesgo de selección. Recientemente, tres ensayos aleatorios de tamaño intermedio (de 296

a 627 pacientes) mostraron reducciones en la revascularización inducida por la isquemia y efectos variables en los riesgos de infarto de miocardio recurrente y muerte, con tratamiento de estenosis críticas no relacionadas al evento agudo.²⁴⁻²⁶ Una revisión sistemática del 2015 de cinco ensayos con un total de 1568 pacientes confirmó un menor riesgo de revascularización repetida (riesgo relativo [RR], 0.36; intervalo de confianza al 95% [IC 95%], 0.27-0.48) y un menor riesgo de infarto de miocardio no fatal (RR, 0.58; IC 95%, 0.36-0.93), pero con un efecto incierto sobre el riesgo de muerte (RR, 0.82; IC 95%: 0.53-1.26).²⁷

Sobre la base de esta evidencia,²⁴⁻²⁷ la ICP de las lesiones críticas no relacionadas puede considerarse en el momento de la ICP primaria en pacientes hemodinámicamente estables como procedimiento escalonado (recomendación de la clase IIb de ACC-AHA, nivel de evidencia B). Se necesitan ensayos multicéntricos, aleatorizados de mayor tamaño, entre los que se incluyen ensayos que comparen la escalonada frente a la ICP inmediata de las arterias obstructivas no relacionadas con el evento agudo. Un ensayo de este tipo, COMPLETE, está en curso (NCT01740479).²⁴⁻²⁷

Por otra parte, aunque los primeros datos favorecieron la aspiración manual del trombo durante la ICP primaria, las controversias continúan,²⁸ puesto que datos de ensayos más recientes no lo han hecho.²⁹⁻³¹ En el

ensayo más grande (con 10 732 pacientes), la aspiración manual no tuvo un efecto significativo en el riesgo de muerte por causas cardiovasculares, infarto de miocardio o insuficiencia cardiaca severa a los 180 días, en comparación con la convencional (sin trombectomía por aspiración, hazard ratio [HR], 0.99), y el riesgo de accidente cerebrovascular a los 30 días fue mayor con aspiración manual (0.7% frente a 0.3%).³⁰ Del mismo modo, en un metaanálisis de 17 ensayos que incluía 20 960 pacientes, la trombectomía por aspiración no demostró ser de beneficio en la reducción del riesgo de muerte o reinfarcto (RR, 0.90; $p = 0.11$).³¹ En la actualidad, el uso rutinario de la aspiración del trombo durante la ICP no está indicado y el uso selectivo se considera mal fundamentado (recomendación de la clase IIb de ACC-AHA, nivel de evidencia C).²³⁻³¹

En respuesta a resultados adversos asociados con las complicaciones de la ICP, el acceso de la arteria radial se ha recomendado para la angiografía coronaria y la ICP,³² particularmente para pacientes con IAMCEST en los que el sangrado en el lugar de acceso es lo más común. Un metaanálisis de 12 ensayos aleatorios que compararon el acceso radial con la ICP femoral para el tratamiento del IAMCEST mostró que el acceso radial se asoció con menores tasas de hemorragia en el sitio de acceso (2.1% frente a 5.6%), sangrado mayor (1.4% frente a 2.9%), y muerte (2.7% frente a 4.7%), a pesar de un tiempo mayor del procedimiento, de casi dos minutos más.³³ El ensayo más reciente y más grande asignó al azar a 8404 pacientes con síndrome isquémico coronario agudo (SICA), con o sin elevación del ST, radiales o con acceso femoral. El acceso radial se asoció con una reducción en la tasa de eventos clínicos adversos a los 30 días, impulsada por la disminución de las muertes y eventos hemorrágicos importantes, y fue beneficiosa para ambos tipos de infarto agudo de miocardio.³⁴

En un estudio aleatorizado con pacientes con síndromes coronarios agudos sometidos a angiografía coronaria, intervención temprana o de rutina (≤ 24 horas) y otros con intervención diferida (≥ 36), se reportó el resultado primario de muerte, infarto de miocardio o accidente cerebrovascular a los seis meses. La intervención temprana no difirió mucho de la intervención diferida, pero sí redujo la tasa del resultado secundario combinado de muerte, infarto de miocardio o isquemia refractaria en pacientes de alto riesgo.³⁵

Terapia antitrombótica

Dado el papel crítico de la trombosis coronaria en la precipitación del infarto agudo de miocardio, la terapia antitrombótica ha asumido un papel cardinal en el manejo de los síndromes coronarios agudos.³⁶

Agentes antiplaquetarios

Se recomienda la administración de aspirina sin recubrimiento entérico, a una dosis de 162 a 325 mg, en el momento del primer contacto médico para todos los pacientes con síndrome coronario agudo (recomendación de clase I de ACC-AHA, nivel de evidencia A).^{8,9} La dosis inicial es seguida por una dosis de mantenimiento diario de 81 a 325 mg de aspirina, que se administra indefinidamente (recomendación de clase I de ACC-AHA, nivel de evidencia A).^{8,9} Sin embargo, mientras que se requiere una dosis de mantenimiento de 81 mg de aspirina con ticagrelor y se prefiere con prasugrel, la dosis con clopidogrel es incierta. En el ensayo CURRENT-OASIS 7, que tenía un diseño factorial, los pacientes con síndromes coronarios agudos fueron asignados aleatoriamente a una dosis doble de clopidogrel (dosis de carga de 600 mg al día 1, seguida de 150 mg diarios durante 6 días y 75 mg diarios después) o clopidogrel (dosis de carga de 300 mg y 75 mg diarios después) y aspirina en dosis altas (300 a 325 mg diarios) o dosis bajas de aspirina (75 a 100 mg al día). Se observó una ventaja nominal para los pacientes sometidos a ICP por protocolo que recibieron clopidogrel doble dosis de aspirina en dosis altas durante una semana ($p = 0.03$ para la interacción).^{37,38} Al momento se está probando un estudio con una dosis de mantenimiento diario de 81 mg frente a 325 mg de aspirina para la prevención de la aterotrombosis secundaria (NCT02697916).

Además de la aspirina, se recomienda una dosis oral de un inhibidor P2Y₁₂ (clopidogrel, prasugrel o ticagrelor) para todos los pacientes de alto riesgo. Para los pacientes con IAMCEST que se someten a una ICP primaria, se debe administrar una dosis de carga (300 o 600 mg) tan pronto como sea posible o en el momento de la ICP, seguida de una dosis de mantenimiento diaria durante al menos un año (recomendación de la clase I de ACC-AHA, nivel de evidencia A).⁸ Dos ensayos aleatorios no han apoyado la administración rutinaria de prasugrel o ticagrelor antes de la ICP en pacientes con síndromes coronarios agudos.^{18,39,40} Mientras que el prasugrel y el ticagrelor, que son más potentes que el clopidogrel, pueden ser preferidos con la ICP primaria,⁴¹ el clopidogrel se recomienda en asociación con la terapia fibrinolítica y se da después de esta durante un mínimo de 14 días (ACC-AHA recomendación de clase I, nivel de evidencia A) y por un máximo de un año (recomendación ACC-AHA clase I, nivel de evidencia C).⁸

Los inhibidores de la glicoproteína IIb/IIIa, una clase de fármacos antiplaquetarios administrados por vía intravenosa, tienen un papel más limitado en el tratamiento de los síndromes coronarios agudos, pero cuando son necesarios, pueden proporcionar un

comienzo rápido de la actividad antiplaquetaria antes de que el paciente sea llevado al laboratorio de catecterización o para la prevención y el tratamiento de complicaciones tromboticas periprocedimiento. El cangrelor tiene una acción corta intravenosa P2Y₁₂ inhibidor; se ha convertido recientemente en un complemento de la ICP para reducir el riesgo de eventos isquémicos periprocedimiento en pacientes que no han sido tratados previamente con un P2Y₁₂ o un inhibidor de la glicoproteína IIb/IIIa. Con sus acciones de desplazamiento rápido, el cangrelor es superior al clopidogrel cuando la precarga del clopidogrel no se ha producido,^{42,43} pero el cangrelor no ha sido comparado con el prasugrel, el ticagrelor o los inhibidores de la glicoproteína IIb/IIIa.³⁶

Anticoagulantes

Se recomienda la administración de un agente anticoagulante parenteral (es decir, heparina no fraccionada, enoxaparina, bivalirudina o fondaparinux) para pacientes que presentan un síndrome coronario agudo (recomendación de clase I de ACC-AHA, nivel de evidencia A). El fondaparinux por sí solo no proporciona anticoagulación adecuada para apoyar la ICP, pero es útil para la terapia médica, especialmente si el riesgo de sangrado es alto. La enoxaparina es algo más eficaz que la heparina no fraccionada, particularmente en pacientes tratados con una estrategia no invasiva. Los primeros ensayos mostraron que la bivalirudina redujo el riesgo de hemorragia mayor, en comparación con la heparina o enoxaparina más un inhibidor de la glicoproteína IIb/IIIa.^{44,45} Sin embargo, en estos ensayos los aumentos numéricos en eventos isquémicos se observaron con bivalirudina, así como aumentos en la trombosis aguda del *stent* en pacientes con IAM-CEST.⁴⁶⁻⁴⁹

Anticoagulante oral combinado y terapia antiplaquetaria

Sobre la base de pruebas limitadas y la opinión de expertos, las directrices actuales recomiendan la terapia antiplaquetaria combinada con terapia anticoagulante oral con un antagonista de la vitamina K en pacientes con IAMCEST que tienen un elevado riesgo de fibrilación auricular, válvulas cardiacas mecánicas, tromboembolismo venoso o trastornos hipercoagulables. Las directrices establecen que la duración de la terapia triple (por ejemplo, un antagonista de la vitamina K y un tratamiento antiplaquetario dual con aspirina y clopidogrel) debe ser lo más breve posible, dado el riesgo de un aumento del sangrado.^{9,50}

En un ensayo con 573 pacientes se mostró que un anticoagulante oral más clopidogrel sin aspirina, en

comparación con un anticoagulante oral más clopidogrel y aspirina, redujo el riesgo de sangrado clínico (HR, 0.36; IC 95%, 0.26-0.50) sin aumento de los eventos tromboticos.⁵¹

En un estudio más reciente, el PIONEER AF-PCI, 2124 pacientes con fibrilación auricular (50% de los cuales tenían síndromes coronarios agudos) fueron sometidos a ICP y *stent*.⁵² En este estudio, dosis bajas de rivaroxabán (15 mg diarios) más un inhibidor de P2Y₁₂ (principalmente clopidogrel, a 75 mg diarios), sin aspirina, durante 12 meses o dosis muy bajas de rivaroxabán (2.5 mg dos veces al día) y el tratamiento antiagregante plaquetario durante 1, 6 o 12 meses se compararon con el tratamiento estándar, (un antagonista de la vitamina K más un tratamiento antiplaquetario dual durante 1, 6 o 12 meses). Las tasas de hemorragia clínicamente significativa fueron menores con cualquiera de los regímenes de rivaroxabán que con la terapia estándar, con una RR con el régimen de dosis baja de 0.59, IC 95%, 0.47-0.76, RR con el régimen de dosis muy baja de 0.63, IC 95%, 0.50-0.80, $p < 0.001$ para ambas comparaciones. Las tasas de muerte por causas cardiovasculares, infarto de miocardio o accidente cerebrovascular fueron similares entre los grupos. Esta base de datos emergente de evidencia acumulada de ensayos clínicos apunta a nuevas opciones para mejorar los resultados clínicos en pacientes con infarto agudo de miocardio que tienen indicaciones para terapia anticoagulante oral⁵⁰ a 0.80; $p < 0.001$ para ambas comparaciones.

Complicaciones

Las tasas de complicaciones mayores del infarto agudo de miocardio han disminuido drásticamente con la reperfusión temprana y la terapia médica actual.⁵³ En los datos preliminares del estudio piloto de la implementación de Código I en el IMSS, hubo una menor frecuencia de insuficiencia cardiaca, reinfarto, complicaciones mayores durante la hospitalización (35.3 a 29.3%, $p = 0.034$) y muerte (21 contra 12% $p = 0.004$). También observamos una reducción significativa de días de estancia en la unidad de cuidados intensivos (4.3 a 3 días, $p < 0.0001$), un día menos en hospitalización (6 a 5 días, $p = 0.05$) y en la hospitalización total (10 a 8 días, $p = 0.02$). Sin embargo, las complicaciones son la principal causa de muerte y merecen una cuidadosa consideración.^{8,9,13,21}

Atención tardía para pacientes internados

En la era de la ICP primaria, la duración de la hospitalización fue tan corta como tres días para el infarto agudo de miocardio sin complicaciones, con estudios

observacionales que sugieren que los resultados de los pacientes ingresados en una unidad de cuidados intermedios son similares a los resultados de la terapia intensiva. Durante la fase posterior del hospital, la actividad de los pacientes se incrementa, pero debe seguir siendo monitoreada de cerca. La terapia médica se transforma en medicamentos orales que son apropiados para el uso ambulatorio a largo plazo.

Cerca del momento del alta, se realizan evaluaciones funcionales, entre las que se incluye ecocardiografía para la evaluación funcional del ventrículo izquierdo, en pacientes seleccionados (por ejemplo, pacientes tratados con una estrategia guiada por isquemia). Se proporciona educación sobre la dieta, la actividad, el tabaquismo y otros factores de riesgo (por ejemplo, lípidos, hipertensión y diabetes). Se revisan las terapias de prevención médica y secundaria para pacientes ambulatorios y se produce la planificación de seguimiento. Con tres grandes ensayos clínicos aleatorizados se está investigando si potentes regímenes de tratamiento antiinflamatorio con colchicina, metotrexato, o canakinumab pueden ser eficaces como prevención secundaria para reducir el riesgo de posterior infarto agudo de miocardio (NCT02551094, NCT01594333 y NCT01327846).

Direcciones futuras

Aunque las tasas de letalidad entre los pacientes con infarto agudo de miocardio han disminuido sustancialmente, siguen existiendo considerables oportunidades de mejora. Código Infarto es una estrategia de manejo oportuno del IAM con elevación del segmento ST que ha demostrado en todo el mundo un incremento en la sobrevida y calidad de vida de los pacientes que sufren de este evento. Los procesos de gestión y atención oportuna dirigidos a la reducción de tiempo para la reperfusión oportuna y eficaz son sin duda un reto continuo. En el IMSS se ha logrado más del 50% de reducción en la mortalidad, lo cual es una situación histórica que merece mucha atención. Sin embargo

será la mejora continua y la generalización de los servicios a todo el país lo que demarcará un cambio en la historia natural de esta entidad. El cuidado de pacientes con IAMCEST ha avanzado notablemente durante las últimas tres décadas y continúa evolucionando. La adhesión a directrices basadas en la evidencia para el cuidado de estos pacientes con mayor oportunidad se correlaciona con mejores resultados. Son esenciales los esfuerzos continuos encaminados a mejorar la traducción de las intervenciones basadas en la evidencia en la práctica rutinaria.⁵⁴ Se están investigando activamente algunos nuevos enfoques terapéuticos, como la reducción de la inflamación, la mitigación de la lesión por reperfusión, la inducción de la regeneración miocárdica y la mejora de la remodelación adversa, pero hasta ahora no han demostrado ser beneficiosos en el entorno de cuidados agudos. Debido a las tasas mejoradas de supervivencia a corto plazo gracias a los métodos de administración contemporáneos, el desarrollo posterior de la insuficiencia cardíaca está emergiendo como una causa prominente de la enfermedad a largo plazo y la muerte. La alta tasa de mortalidad (> 40%) entre los pacientes con choque cardiogénico después del infarto agudo de miocardio sigue siendo un reto particular en la necesidad de soluciones y continúa teniendo un efecto importante en la salud nacional y global, por lo que sigue siendo un objetivo crucial para el avance científico en la medicina.

Agradecimiento

Los autores agradecen a Fundación IMSS, en especial a su directora general, licenciada Patricia Guerra Menéndez.

Declaración de conflicto de interés: los autores han completado y enviado la forma traducida al español de la declaración de conflictos potenciales de interés del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, y no fue reportado alguno relacionado con este artículo.

Referencias

1. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Simoons ML, Chaitman BR, White HD, et al.; Joint ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force for the Universal Definition of Myocardial Infarction. Third universal definition of myocardial infarction. *Circulation*. 2012 Oct 16;126(16):2020-35.
2. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, Arnett DK, Blaha MJ, Cushman M, et al. American Heart Association Statistics Committee; Stroke Statistics Subcommittee. Heart Disease and Stroke Statistics-2016 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2016 Jan 26;133(4):e38-360.
3. Murray CJ, Barber RM, Foreman KJ, Abbasoglu Ozgoren A, Abd-Allah F, Abera SF, et al. Global, regional, and national disability adjusted life years (DALYs) for 306 diseases and injuries and healthy life expectancy (HALE) for 188 countries, 1990-2013: quantifying the epidemiological transition. *Lancet*. 2015; 386(10009):2145-91.
4. Murray CJ, Vos T, Lozano R, Naghavi M, Flaxman AD, Michaud C, et al. Disability-adjusted life years (DALYs) for 291 diseases and injuries in 21 regions, 1990-

- 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2012;380:2197-223.
5. Yusuf S, Rangarajan S, Teo K, Islam S, Li W, Liu L, et al; PURE Investigators. Cardiovascular risk and events in 17 low-,middle-, and high-income countries. *N Engl J Med*. 2014;371:818-27.
 6. Libby P. Mechanisms of acute coronary syndromes and their implications for therapy. *N Engl J Med*. 2013;368:2004-13.
 7. Libby P, Bornfeldt KE, Tall AR. Atherosclerosis: successes, surprises, and future challenges. *Circ Res*. 2016;118:531-4.
 8. O'Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD, Casey DE Jr, 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 Jan 29;127(4):e362-425.
 9. Amsterdam EA, Wenger NK, Brindis RG, Casey DE Jr, Ganiats TG, Holmes DR Jr, et al. 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients with Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndromes: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2014 Dec 23;64(24):e139-e228.
 10. Morrow DA, ed. *Myocardial infarction: a companion to Braunwald's Heart Disease*. St. Louis: Elsevier; 2016. p. 2.
 11. Morrow DA. Evidence-based algorithms using high-sensitivity cardiac troponin in the emergency department. *JAMA Cardiol*. 2016;1:379-81.
 12. Volz KA, McGillicuddy DC, Horowitz GL, Sanchez LD. Creatine kinase-MB does not add additional benefit to a negative troponin in the evaluation of chest pain. *Am J Emerg Med*. 2012;30:188-90.
 13. Anderson JL, Adams CD, Antman EM, Bridges CR, Califf RM, Casey DE Jr, 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. *Circulation*. 2007 Aug 14;116(7):e148-304.
 14. Ting HH, Krumholz HM, Bradley EH, Cone DC, Curtis JP, Drew BJ, et al. Implementation and integration of prehospital ECGs into systems of care for acute coronary syndrome: a scientific statement from the American Heart Association Interdisciplinary Council on Quality of Care and Outcomes Research, Emergency Cardiovascular Care Committee, Council on Cardiovascular Nursing, and Council on Clinical Cardiology. *Circulation*. 2008 Sep 2;118(10):1066-79.
 15. Bagai A, Jollis JG, Dauerman HL, Peng SA, Rokos IC, Bates ER, et al. Emergency department bypass for ST-segment-elevation myocardial infarction patients identified with a prehospital electrocardiogram: a report from the American Heart Association Mission: Lifeline program. *Circulation*. 2013 Jul 23;128(4):352-9.
 16. Diercks DB, Kontos MC, Chen AY, Pollack CV Jr, Wiviott SD, Rumsfeld JS, et al. Utilization and impact of pre-hospital electrocardiograms for patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction: data from the NCDR (National Cardiovascular Data Registry) ACTION (Acute Coronary Treatment and Intervention Outcomes Network) Registry. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53:161-6.
 17. McCabe JM, Armstrong EJ, Kulkarni A, Hoffmayer KS, Bhave PD, Garg S, et al. Prevalence and factors associated with false-positive ST-segment elevation myocardial infarction diagnoses at primary percutaneous coronary intervention-capable centers: a report from the Activate-SF registry. *Arch Intern Med* 2012; 172: 864-71.
 18. Montalescot G, van 't Hof AW, Lapostolle F, Silvain J, Lassen JF, Bolognese L, et al. Prehospital ticagrelor in ST segment elevation myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2014;371:1016-27.
 19. Bernard SA, Smith K, Cameron P, et al. Induction of therapeutic hypothermia by paramedics after resuscitation from out-of-hospital ventricular fibrillation cardiac arrest: a randomized controlled trial. *Circulation*. 2010;122:737-42.
 20. Kim F, Nichol G, Maynard C, et al. Effect of prehospital induction of mild hypothermia on survival and neurological status among adults with cardiac arrest: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2014;311:45-52.
 21. Anderson JL. ST-elevation acute myocardial infarction and complications of myocardial infarction. In: Goldman L, Schafer AI, eds. *Goldman's Cecil Medicine*. 25th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2016. pp. 441-56.
 22. Palmerini T, Biondi-Zoccai G, Della Riva D, et al. Clinical outcomes with drug-eluting and bare-metal stents in patients with ST-segment elevation myocardial infarction: evidence from a comprehensive network meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62:496-504.
 23. Levine GN, Bates ER, Blankenship JC, et al. 2015 ACC/AHA/SCAI focused update on primary percutaneous coronary intervention for patients with ST-elevation myocardial infarction: an update of the 2011 ACCF/AHA/SCAI guideline for percutaneous coronary intervention and the 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67:1235-50.
 24. Wald DS, Morris JK, Wald NJ, Chase AJ, Edwards RJ, Hughes LO, et al. Randomized trial of preventive angioplasty in myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2013;369:1115-23.
 25. Engstrom T, Kelbak H, Helqvist S, et al. Complete revascularization versus treatment of the culprit lesion only in patients with ST-segment elevation myocardial infarction and multivessel disease (DANAMI-3-PRIMULTI): an open-label, randomized controlled trial. *Lancet*. 2015;386:665-71.

26. Gershlick AH, Khan JN, Kelly DJ, et al. Randomized trial of complete versus lesion-only revascularization in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention for STEMI and multivessel disease: the CvLPRIT trial. *J Am Coll Cardiol.* 2015;65:963-72.
27. Spencer FA, Sekercioglu N, Prasad M, Lopes LC, Guyatt GH. Culprit vessel versus immediate complete revascularization in patients with ST-segment myocardial infarction—a systematic review. *Am Heart J.* 2015;170:1133-9.
28. Svilaas T, Vlaar PJ, van der Horst IC, Diercks GF, de Smet BJ, van den Heuvel AF, et al. Thrombus aspiration during primary percutaneous coronary intervention. *N Engl J Med.* 2008;358:557-67.
29. Fröbert O, Lagerqvist B, Olivecrona GK, Omerovic E, Gudnason T, Maeng M, et al. Thrombus aspiration during ST segment elevation myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2013;369:1587-97.
30. Jolly SS, Cairns JA, Yusuf S, Meeks B, Pogue J, Rokoss MJ, et al. Randomized trial of primary ICP with or without routine manual thrombectomy. *N Engl J Med.* 2015;372:1389-98.
31. Elgendy IY, Huo T, Bhatt DL, Bavry AA. Is aspiration thrombectomy beneficial in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention? *Circ Cardiovasc Interv.* 2015; 8(7):e002258.
32. Hinojara TT, Rao SV. Current state of radial artery catheterization in ST-elevation myocardial infarction. *Prog Cardiovasc Dis.* 2015;58:241-6.
33. Karrowni W, Vyas A, Giacomino B, Schweizer M, Blevins A, Girotra S, et al. Radial versus femoral access for primary percutaneous interventions in ST segment elevation myocardial infarction patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JACC Cardiovasc Interv.* 2013;6:814-23.
34. Valgimigli M, Gagnor A, Calabro P, Frigoli E, Leonardi S, Zaro T, et al. Radial versus femoral access in patients with acute coronary syndromes undergoing invasive management: a randomised multicentre trial. *Lancet.* 2015;385:2465-76.
35. Mehta SR, Granger CB, Boden WE, Steg PG, Bassand JP, Faxon DP, et al. Early versus delayed invasive intervention in acute coronary syndromes. *N Engl J Med.* 2009;360:2165-75.
36. Huber K, Bates ER, Valgimigli M, Wallentin L, Kristensen SD, Anderson JL, et al. Antiplatelet and anticoagulation agents in acute coronary syndromes: what is the current status and what does the future hold? *Am Heart J.* 2014;168:611-21.
37. The CURRENT-OASIS 7 Investigators. Dose comparisons of clopidogrel and aspirin in acute coronary syndromes. *N Engl J Med.* 2010;363:930-42.
38. Mehta SR, Tanguay JF, Eikelboom JW, et al. Double-dose versus standard-dose clopidogrel and high-dose versus low-dose aspirin in individuals undergoing percutaneous coronary intervention for acute coronary syndromes (CURRENT-OASIS 7): a randomised factorial trial. *Lancet.* 2010;376:1233-43.
39. Montalescot G, Bolognese L, Dudek D, Goldstein P, Hamm C, Tanguay JF, et al. Pretreatment with prasugrel in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *N Engl J Med.* 2013;369:999-1010.
40. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, Montalescot G, Ruzyllo W, Gottlieb S, et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med.* 2007;357:2001-15.
41. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, Cannon CP, Emanuelsson H, Held C, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med.* 2009;361:1045-57.
42. Bhatt DL, Stone GW, Mahaffey KW, Gibson CM, Steg PG, Hamm CW, et al. Effect of platelet inhibition with cangrelor during ICP on ischemic events. *N Engl J Med.* 2013;368:1303-13.
43. Steg PG, Bhatt DL, Hamm CW, Stone GW, Gibson CM, Mahaffey KW, et al. Effect of cangrelor on periprocedural outcomes in percutaneous coronary interventions: a pooled analysis of patient-level data. *Lancet.* 2013;382:1981-92.
44. Stone GW, McLaurin BT, Cox DA, et al. Bivalirudin for patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med.* 2006;355:2203-16.
45. Stone GW, Witzenbichler B, Guagliumi G, et al. Bivalirudin during primary ICP in acute myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2008;358:2218-30.
46. Cavender MA, Sabatine MS. Bivalirudin versus heparin in patients planned for percutaneous coronary intervention: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet.* 2014;384:599-606.
47. Shahzad A, Kemp I, Mars C, et al. Unfractionated heparin versus bivalirudin in primary percutaneous coronary intervention (HEAT-PICP): an open-label, single centre, randomised controlled trial. *Lancet.* 2014;384:1849-58.
48. Han Y, Guo J, Zheng Y, Zang H, Su X, Wang Y, et al. Bivalirudin vs heparin with or without tirofiban during primary percutaneous coronary intervention in acute myocardial infarction: the BRIGHT randomised clinical trial. *JAMA.* 2015;313:1336-46.
49. Cavender MA, Faxon DP. Can BRIGHT restore the glow of bivalirudin? *JAMA.* 2015;313:1323-4.
50. Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, Schotten U, Savelieva I, Ernst S, et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2010;31:2369-429.
51. Dewilde WJ, Oirbans T, Verheugt FW, Kelder JC, De Smet BJ, Herrman JP, et al. Use of clopidogrel with or without aspirin in patients taking oral anticoagulant therapy and undergoing percutaneous coronary intervention: an open-label, randomised, controlled trial. *Lancet.* 2013;381:1107-15.
52. Gibson CM, Mehran R, Bode C, Halperin J, Verheugt FW, Wildgoose P, et al. Prevention of bleeding in patients with atrial fibrillation undergoing ICP. *N Engl J Med.* 2016;375:2423-34.
53. French JK, Hellkamp AS, Armstrong PW, Cohen E, Kleiman NS, O'Connor CM, et al. Mechanical complications after percutaneous coronary intervention in ST-elevation myocardial infarction (from APEX-AMI). *Am J Cardiol.* 2010;105:59-63.
54. Wallentin L, Kristensen SD, Anderson JL, Tubaro M, Sendon JL, Granger CB, et al. How can we optimize the processes of care for acute coronary syndromes to improve outcomes? *Am Heart J.* 2014;168:622-31.