

Guía latinoamericana de recomendaciones al egreso de un síndrome coronario agudo

Latin-American guidelines of recommendations at discharge from an acute coronary syndrome

Coordinador: Carlos I. Ponte-Negretti^{1*}; Colaboradores: Ezequiel J. Zaide², Ricardo López-Santi³, Ana G. Múnera-Echeverri⁴, Alfonso Bryce⁵, Sandra Negrón⁶, Jessica Espinoza⁷, Juan C. Gaibor⁸, Yedid Valcárcel⁹, Cintia De Antonio⁹, Jorge Juárez-Lloclla¹⁰, Adriana Puente-Barragán¹¹, Vladimir E. Ullauri-Solórzano⁸, Franklin E. Cueva-Torres¹², Patricia L. Nuriulú-Escobar¹³, Salvador V. Spina¹⁴, Heidy L. Veitía¹⁵, Marco A. Alcocer-Gamba¹⁶, Jean P. Carrión-Arcela¹⁷, Ricardo A. Villarreal¹⁸, Araceli Martínez-Cervantes¹⁹, Marco Rodas-Díaz²⁰, Beatriz Domínguez-Méndez²¹, Fernando S. Wyss-Quintana²², Daniel L. Piskorz²³, Gonzalo E. Pérez²⁴, Cristhian E. Scatularo²⁵, Carlos E. Peñaherrera-Patiño²⁶, Osiris Valdez-Tiburcio²⁷, María I. Sosa-Liprandi¹⁸, Lucrecia M. Burgos²⁸, Gabriela Borrayo-Sánchez²⁹, Mónica Acevedo-Blanco³⁰, Juan P. Costabel²⁸, Miguel Quintana³¹, Juan J. Amaro-Alcalá³², Jorge A. Rivera-Pineda³³, Paola Varleta³⁴, Joffre Lara-Terán³⁵, Marianna A. García-Saldivia³⁶, Hermes Illaraza-Lomelí³⁶, Karina González-Carta³⁷, José R. González-Juanatey³⁸, Iván Mendoza³⁹, Adrián Baranchuk⁴⁰ y Luis Alcocer-B⁴¹

¹Instituto Médico La Floresta, Caracas, Venezuela; ²Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires, Argentina; ³Interamerican Society of Cardiology, La Plata, Argentina; ⁴Clínica Rosario Tesoro – Cardioestudio, Medellín, Colombia; ⁵Cardiogolf, Clínica El Golf, Lima, Perú; ⁶Clínica Delgado, Lima, Perú; ⁷Instituto Nacional Cardiovascular (INCOR), Lima, Perú; ⁸Hospital Metropolitano, Quito, Ecuador; ⁹Comité de Prevención Cardiovascular de la Sociedad Interamericana de Cardiología, Mendoza, Argentina; ¹⁰Hospital de la Amistad Perú-Corea, Santa Rosa, Piura, Perú; ¹¹Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado, Ciudad de México, México; ¹²CARDIOFE, Centro Cardiovascular, Loja, Ecuador; ¹³Instituto Cardiovascular de Hidalgo, Pachuca de Soto, Hidalgo, México; ¹⁴Hospital Aeronáutico Central, Buenos Aires, Argentina; ¹⁵Clínica Santa Sofía, Caracas, Venezuela; ¹⁶Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Querétaro, Santiago de Querétaro, Querétaro, México; ¹⁷Hospital Luis Heysen Incháustegui, Chiclayo, Perú; ¹⁸Sanatorio Güemes, Buenos Aires, Argentina; ¹⁹Centro de Estudios Clínicos de Querétaro, Santiago de Querétaro, Querétaro, México; ²⁰Unidad de Cirugía Cardiovascular UNICAR, Ciudad de Guatemala, Guatemala; ²¹Centro Médico, Hospital Herrera Llerandi, Tecnisacan, Guatemala; ²²Cardiosolutions, Ciudad de Guatemala, Guatemala; ²³Sanatorio Británico de Rosario, Santa Fe, Argentina; ²⁴Clínica Olivos, Buenos Aires, Argentina; ²⁵Sanatorio de la Trinidad, Buenos Aires, Argentina; ²⁶Hospital Luis Vernaza, Guayaquil, Ecuador; ²⁷Hospital Central Romana, La Romana, República Dominicana; ²⁸Instituto Cardiovascular de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina; ²⁹Instituto Mexicano del Seguro Social, México; ³⁰Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile, Región Metropolitana, Chile; ³¹Instituto Cardiovascular y Respiratorio LW Randall, Asunción, Paraguay; ³²Hospital Dr. Domingo Luciani, Caracas, Venezuela; ³³Hospital Roosevelt, Ciudad de Guatemala, Guatemala; ³⁴Centro Cardiovascular Hospital Dipreca, Santiago de Chile, Chile; ³⁵Hospital Juan Tanca Marengo, Guayaquil, Ecuador; ³⁶Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez, Ciudad de México, México; ³⁷Clínica Mayo, Rochester, Minnesota, Estados Unidos de América; ³⁸Hospital Clínico Universitario, Santiago de Compostela, España; ³⁹Instituto de Medicina Tropical, Universidad Central, Caracas, Venezuela; ⁴⁰Queen's University, Kingston, Ontario, Canada; ⁴¹Instituto Mexicano de Salud Cardiovascular Ciudad de México, México

*Correspondencia:

Carlos I. Ponte-Negretti
E-mail: ciponten@gmail.com

Fecha de recepción: 09-04-2024

Fecha de aceptación: 16-04-2024
DOI: 10.24875/ACM.M24000096

Disponible en internet: 31-05-2024

Arch Cardiol Mex. 2024;94(Supl 2):1-52
www.archivoscardiologia.com

1405-9940 / © 2024 Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez. Publicado por Permanyer. Este es un artículo *open access* bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Resumen

Los criterios diagnósticos, los tratamientos en el momento de la admisión y los fármacos utilizados en pacientes con síndrome coronario agudo están bien definidos en innumerables guías. Sin embargo, existe incertidumbre acerca de las medidas para recomendar durante la planificación del egreso de los pacientes. Este documento reúne las evidencias más recientes y el tratamiento estandarizado y óptimo para los pacientes al momento del egreso de una hospitalización por un síndrome coronario agudo, para un cuidado integral y seguro en la transición del paciente entre la atención del evento agudo y el cuidado ambulatorio, con el objetivo de optimizar la recuperación de miocardio viable, garantizar la prevención secundaria más adecuada, reducir el riesgo de un nuevo evento coronario y la mortalidad, así como la adecuada reinserción de los pacientes en la vida cotidiana.

Palabras clave: Síndrome coronario agudo. Infarto de miocardio. Rehabilitación cardíaca. Guías de práctica clínica.

Abstract

The diagnostic criteria, treatments at the time of admission, and drugs used in patients with acute coronary syndrome are well defined in countless guidelines. However, there is uncertainty about the measures to recommend during patient discharge planning. This document brings together the most recent evidence and the standardized and optimal treatment for patients at the time of discharge from hospitalization for an acute coronary syndrome, for comprehensive and safe care in the patient's transition between care from the acute event to the outpatient care, with the aim of optimizing the recovery of viable myocardium, guaranteeing the most appropriate secondary prevention, reducing the risk of a new coronary event and mortality, as well as the adequate reintegration of patients into daily life.

Keywords: Acute coronary syndrome. Myocardial infarction. Unstable angina. Cardiac rehabilitation. Practice guidelines.

Introducción y objetivos

Las enfermedades cardiovasculares (ECV), fundamentalmente la cardiopatía isquémica y su manifestación más frecuente y mortal, que es el síndrome coronario agudo (SCA), son el principal problema de salud y la primera causa de mortalidad y de gasto sanitario en Latinoamérica, al igual que en el resto del mundo. Se estima que las ECV causan aproximadamente 1.8 millones de muertes anuales en la región de las Américas¹, ocurriendo la mayoría de estas muertes en países de medianos y bajos ingresos, como son muchos de los países latinoamericanos, con 218 muertes por cada 100,000 habitantes cada año.

En las últimas tres décadas se han producido significativos avances en el tratamiento y el cuidado de los pacientes en la fase aguda de los SCA, pero a pesar de ello el riesgo de nuevos eventos cardiovasculares tras un SCA persiste elevado, en especial durante el primer año posterior al alta. Los estudios de cohorte y observacionales indican que la mayoría de los eventos cardiovasculares recurrentes ocurren en los supervivientes a un SCA, en particular en el primer año posterior al evento agudo².

Existen diversos indicadores clínicos durante la fase de hospitalización que identifican el aumento del riesgo: el puntaje de gravedad de Killip, el desarrollo de insuficiencia cardíaca (IC) y de lesión renal, así

como la presencia de factores de riesgo cardiovascular, comorbilidad (diabetes mellitus tipo 2 [DM2], hipertensión arterial, tabaquismo activo), bajo nivel socioeconómico y edad avanzada.

Está demostrado que el riesgo de un evento recurrente será proporcionalmente mayor cuanto mayor sea la carga de estos factores³. La presencia acumulada de las condiciones mencionadas se ha asociado con un aumento incremental en la tasa de ECV que llega hasta 9.98 por 10,000 personas/año.

Además del aumento del riesgo de ECV en el primer año, ya se había demostrado que el riesgo de muerte en comparación con la población general permanece significativamente elevado al menos hasta 7 años después del evento inicial⁴. Estas cifras ratifican la importancia no solo de una atención adecuada durante la fase aguda y la hospitalización, sino también la necesidad de un seguimiento ambulatorio basado en la mejor evidencia y estandarizado, que incluya la terapia médica óptima y la prevención secundaria de los pacientes al egreso de un SCA, con el objetivo de mejorar el pronóstico a largo plazo.

Para lograr la mayor reducción posible de la mortalidad y la recurrencia se deberían priorizar estrategias de prevención secundaria con evidencia demostrada, y garantizar la adherencia de los pacientes a los tratamientos indicados, incluyendo tanto los fármacos como

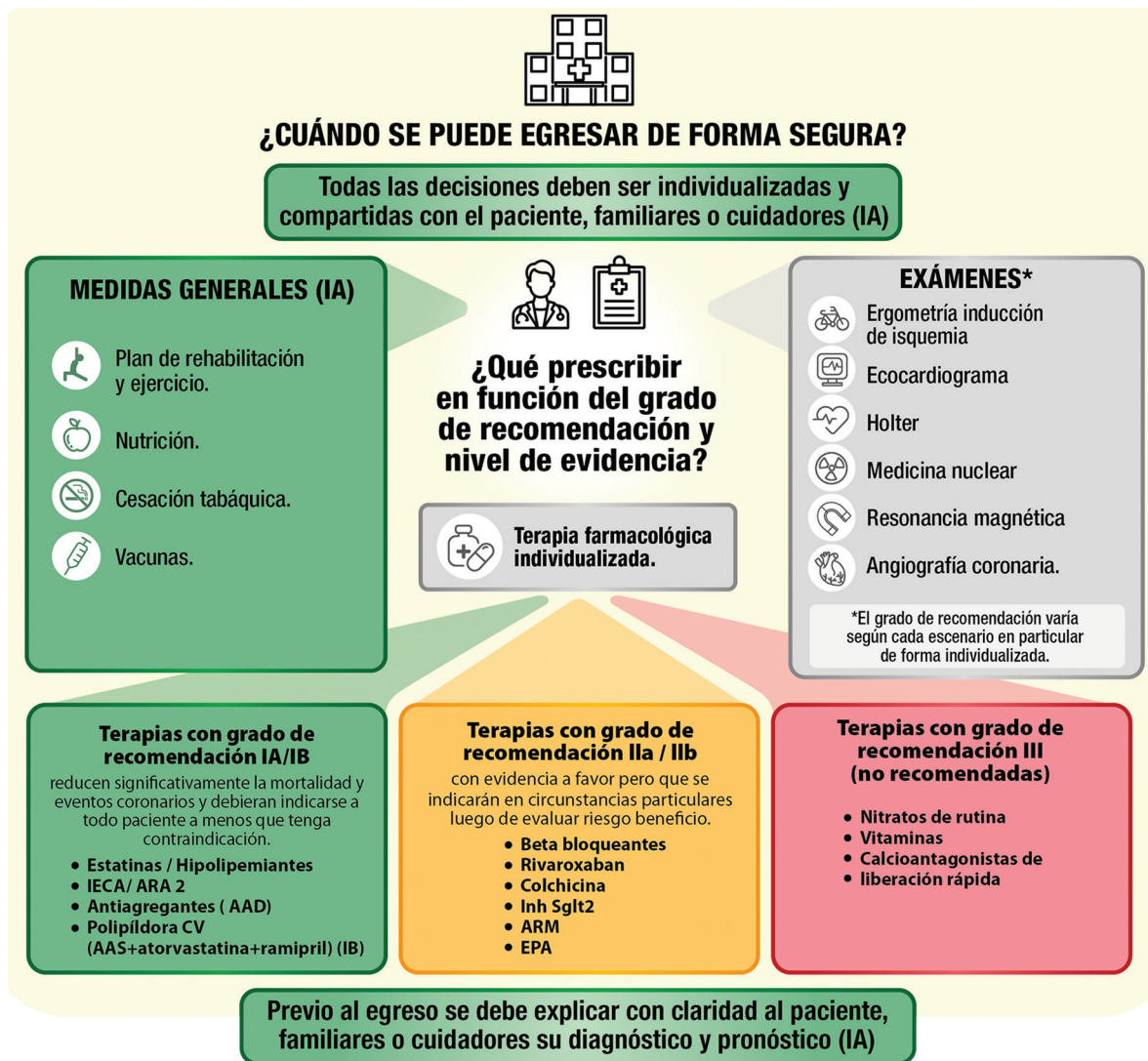


Figura 1. Recomendaciones al egreso tras SCA en función del grado de evidencia.

I, IIa/IIb y III: grados de recomendación. A, B: nivel de evidencia; AAD: antiagregación dual; AAS: ácido acetilsalicílico; ARA 2: antagonistas de los receptores de angiotensina 2; ARM: antagonistas de los receptores de aldosterona; CV: cardiovascular; EPA: ácido eicosapentaenoico; IECA: inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina; Inh SglT2: inhibidores del cotransportador de sodio y glucosa tipo 2.

las medidas generales (nutrición adecuada, ejercicio y actividad física diaria, vacunación y cesación del hábito tabáquico). Al momento del egreso de un paciente con SCA, desde el punto de vista terapéutico existen tres objetivos vitales sin jerarquizar su importancia: 1) mantener la arteria culpable abierta si se logró reperfundir al paciente durante la hospitalización o abrir la arteria culpable si no se abrió, 2) proteger al músculo cardíaco para mantener lo mejor posible la función contráctil, y 3) evitar un nuevo evento.

Para ello, al hacer las indicaciones para el alta debemos plantearnos las siguientes cuestiones (Fig. 1):

– ¿Qué indicaciones de nutrición, rehabilitación y ejercicio son apropiadas?

– ¿Cómo lograr la cesación del hábito tabáquico?

– ¿Qué terapia médica está indicada? (Estatinas y terapia hipolipidemiante, terapia antiplaquetaria, fármacos que modulan el sistema renina-angiotensina-aldosterona, betabloqueantes, fármacos para la diabetes y otros.)

– ¿Tiene indicación de polipíldora?

– ¿Tiene el paciente indicación de vacunación? ¿Con qué vacunas?

– ¿Qué exámenes, en qué orden y en cuánto tiempo debo indicar al paciente?

– ¿Tiene indicado cateterismo cardíaco?

La respuesta personalizada e individualizada a cada una de ellas dependerá del diagnóstico de egreso, la

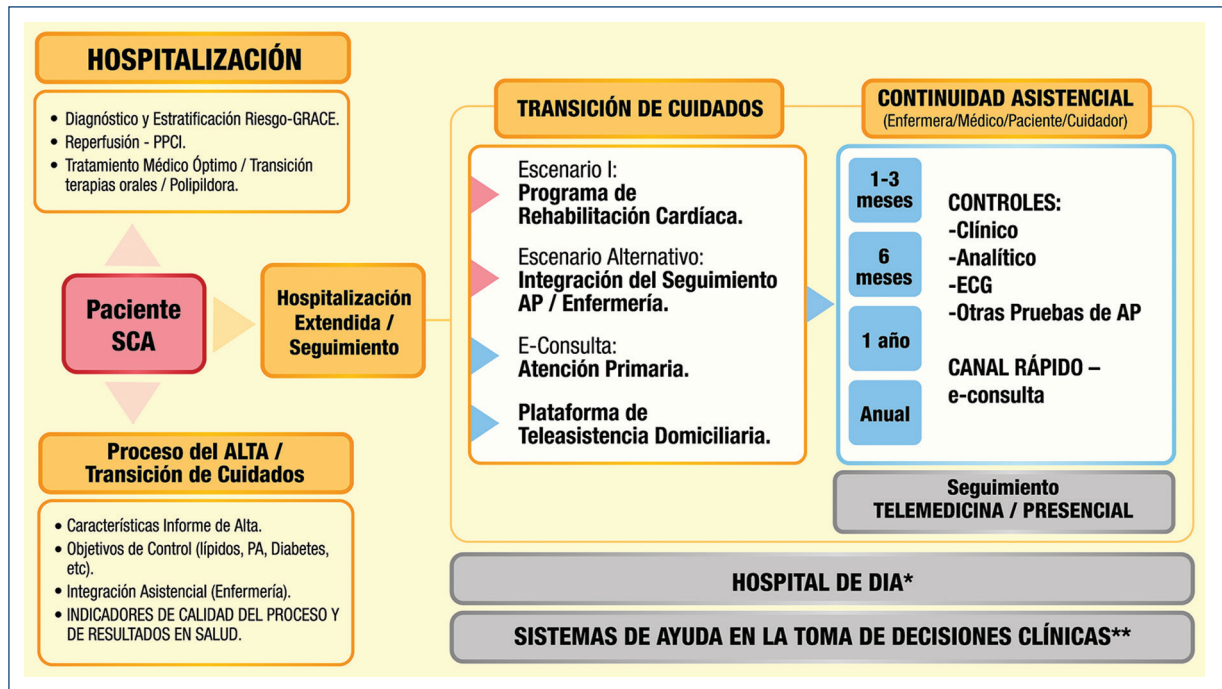


Figura 2. Proceso asistencial para toma de decisiones al momento del egreso de un paciente con síndrome coronario agudo.

*Recurso disponible para atender a pacientes con necesidades urgentes o programadas para evitar hospitalizaciones.

**Incorporación de sistemas de inteligencia artificial que ayuden a optimizar seguimiento y tratamiento.

AP: atención primaria; ECG: electrocardiograma; GRACE: global registry of acute coronary events; PA: presión arterial; PPCI: primary percutaneous coronary intervention; SCA: síndrome coronario agudo.

Tabla 1. Objetivos que debe cubrir la educación del paciente y sus cuidadores para mejorar la adherencia a todas las indicaciones

Objetivo general	Objetivo específico	Observaciones
Diagnóstico	Se debe entender claramente qué le pasó al paciente	
Causa	Explicación simple pero completa de la fisiopatología	Adecuada la explicación a diagnóstico específico (IAM, angina inestable, MINOCA, etc.)
Qué lo originó	Factores de riesgo	Se debe explicar claramente que los factores de riesgo modificables se deben controlar por tiempo indefinido y su control disminuye el riesgo de un nuevo evento
Pronóstico	Explicar sin rodeos el pronóstico según diagnóstico y riesgo	Dejar en claro que el pronóstico mejorará mientras el paciente cumpla la terapia
El por qué de cada indicación	Explicar la necesidad de cada estudio El objetivo del cambio en su alimentación, actividad física, cesación tabáquica, vacunación y la toma de medicamentos	El paciente debe entender para qué es cada medicina y la necesidad de tomarla por tiempo indefinido

evolución durante la fase aguda, el riesgo individual de nuevos eventos o de desarrollar complicaciones como la IC, la enfermedad renal crónica, la presencia de factores de riesgo, la edad y la condición socioeconómica. Las conclusiones de este análisis se deben

constituir en un plan en el momento de indicar el alta, y brindar explicaciones claras y sencillas, pero firmes, al paciente y sus familiares (Fig. 2).

Está demostrado que el mejor momento para prescribir los fármacos y las medidas generales es durante

la hospitalización o en el momento del alta, cuando la atención del paciente y sus familiares o cuidadores es mayor y la importancia de la terapia es más valorada. Por ello, diseñar un plan adecuado y basado en las mejores evidencias al momento del egreso contribuye a un mejor cumplimiento de todas las indicaciones, y en consecuencia a una mejora de la sobrevida a largo plazo. Se debe involucrar al paciente y sus familiares o cuidadores en la toma de decisiones.

Para optimizar la adherencia a todas las indicaciones es fundamental basarse en tres eslabones que se entrelazan y son indispensables:

- La educación simple, pero completa, al paciente y sus cuidadores, ya que mejora el cumplimiento del tratamiento. En la [tabla 1](#) se explican los objetivos específicos que debe incluir la educación al paciente y sus familiares o cuidadores.
- La inclusión en el proceso de egreso y de seguimiento de personal no médico calificado (enfermería, técnicos cardiopulmonares y de ejercicio, nutricionistas, farmaceutas), que deben estar involucrados en la toma de decisiones y entrenados en el porqué de cada medida, además de tener el conocimiento para participar en la educación del paciente y en la toma de decisiones en el seguimiento. El personal de salud no médico bien entrenado podría tomar decisiones bajo supervisión médica, hecho que optimiza la calidad de la atención.
- Si es posible, incorporar herramientas de telemedicina (aplicaciones en teléfonos celulares inteligentes, relojes inteligentes, *tablets* o computadoras). El uso de estas herramientas digitales puede incrementar la adherencia a las intervenciones propuestas.

Se debe destacar que el egreso hospitalario es un proceso que requiere tiempo, y no un simple trámite administrativo en el que se entrega al paciente una hoja con órdenes médicas, dietas y citas para estudios y controles. Se deben ofrecer en forma personalizada la mejor terapia y la secuencia de indicaciones de exámenes y controles con el objetivo claro de mejorar calidad de vida y reducir el riesgo de recurrencia y de muerte.

En los últimos años se han actualizado las guías de práctica clínica para el infarto agudo de miocardio (IAM) con elevación del segmento ST (IAMCEST) o sin elevación del segmento ST (IAMSEST), el manejo de la enfermedad coronaria estable y las estrategias de prevención o de manejo específico de los factores de riesgo cardiovascular. Sin embargo, en la literatura revisada no hay una guía de práctica clínica enfocada exclusivamente en qué indicar al paciente en el momento del alta, haciendo foco en la transición de

internación a ambulatorio. Por ello, la Sociedad Interamericana de Cardiología (SIAC) decidió convocar a un grupo de expertos para elaborar esta guía de práctica clínica de recomendaciones al egreso de un SCA, con el objetivo de reunir en un solo documento toda la información reciente, basada en las mejores evidencias, sobre cuáles son las mejores estrategias y las indicaciones óptimas en dicho contexto.

Los autores sugieren involucrar en las estrategias de egreso a un equipo multidisciplinario, (el cardioprevention team) que podría incluir cardiólogo clínico, hemodinamista, imagenólogo, médico general, personal de enfermería, nutriólogo, rehabilitador y psicólogo. Todos ellos deben estar alineados en los objetivos y en cómo lograrlos ([Fig. 1](#)).

Método

Este documento de consenso tiene como objetivo ser una guía de práctica clínica para orientar al clínico sobre las indicaciones en el momento de egresar a un paciente luego de haber estado hospitalizado con el diagnóstico de SCA con elevación del segmento ST (SCACEST) o sin elevación del segmento ST (SCASEST), habiendo recibido o no terapia de reperfusión (cualquiera que haya sido).

La metodología utilizada fue una adaptación de la propuesta por el American College of Cardiology⁵ y la European Society of Cardiology⁶, junto con un panel Delphi⁷. Esta metodología se describe en desarrollo en el Apéndice suplementario.

Análisis y clasificación de la evidencia

El análisis, la clasificación del nivel de evidencia (NE en las tablas de este documento) y el grado de recomendación (GR en las tablas de este documento) siguieron la escala propuesta por la European Society of Cardiology:

- Nivel de evidencia A: datos provenientes de múltiples estudios clínicos aleatorizados o metaanálisis.
- Nivel de evidencia B: datos provenientes de un estudio clínico simple aleatorizado o de varios estudios no aleatorizados.
- Nivel de evidencia C: consenso de opinión de expertos o datos de estudios pequeños, retrospectivos o registros.
- Grado de recomendación I: evidencia o acuerdo general en cuanto a que el tratamiento o procedimiento es beneficioso, útil o efectivo («es recomendado o está indicado»).

- Grado de recomendación II: evidencia conflictiva o divergencia de opiniones respecto a la utilidad o la eficacia de un tratamiento o procedimiento.
- Grado de recomendación IIa: peso de la evidencia u opinión a favor de la efectividad o beneficio del medicamento o procedimiento («puede ser considerado»).
- Grado de recomendación IIb: peso de la evidencia u opinión menos establecida en cuanto a la efectividad o beneficio del medicamento o procedimiento («podría considerarse»).
- Grado de recomendación III: evidencia o acuerdo general respecto a que el medicamento o procedimiento no es efectivo ni de utilidad, y en algunos casos puede ser perjudicial («no es recomendado»).

Financiamiento

El patrocinio del documento provino de un aporte educativo irrestricto a la SIAC proporcionado por Laboratorio Ferrer, el cual se utilizó para facilitar el desarrollo del trabajo y proporcionar las herramientas y el soporte necesarios tanto para la logística de los encuentros como para la elaboración del documento y su difusión posterior. El patrocinador no participó en la redacción, la revisión de la evidencia, las reuniones científicas ni la decisión de publicación o remisión a una revista científica.

Pregunta 1. ¿Es seguro dar el alta temprana (a las 48-72 horas) a los pacientes con SCACEST de bajo riesgo?

Una revisión sistemática y metaanálisis⁸ publicada en 2020, que incluyó siete ensayos clínicos aleatorizados (ECA) con un total de 1780 pacientes y cuatro estudios observacionales con 39,288 pacientes, no demostró diferencias significativas en términos de mortalidad por todas las causas (riesgo relativo [RR]: 0.97; intervalo de confianza del 95% [IC95%]: 0.23-4.05) y eventos cardiovasculares mayores (MACE, *major adverse cardiovascular events*) (RR: 0.84; IC95%: 0.56-1.26) entre el egreso precoz y el convencional en sujetos de bajo riesgo. Sin embargo, los estudios observacionales demostraron una reducción significativa de la mortalidad total (RR: 0.40; IC95%: 0.23-0.71) y de los MACE (RR: 0.41; IC95%: 0.26-0.78), y sin diferencias en rehospitalizaciones, entre el alta temprana y la tardía⁹.

Preguntas 2 y 3. ¿Es posible realizar un alta «muy temprana» (antes de las 48 horas) en un paciente con SCACEST de bajo riesgo? ¿Cuál es la mejor herramienta para decidir el alta temprana frente al alta tardía en los pacientes con SCACEST?

Varios estudios prospectivos¹⁰⁻¹³ han intentado responder estas preguntas. El estudio sueco¹⁰ utilizando el registro SWEDEHEART y el puntaje PAMI-II para evaluar a los pacientes con SCACEST de bajo riesgo definió como alta temprana la que se produjo antes de 2 días (1449 pacientes) y como alta tardía aquella posterior a 2 días (6643 pacientes). Las tasas de MACE al año del alta no mostraron diferencias estadísticamente significativas (4.3% en el grupo de alta tardía y 3.2% en el de alta temprana; *hazard ratio* [HR]: 1.31; IC95%: 0.92-1.87; *p* = 0.14).

Un análisis retrospectivo de 4033 pacientes con SCACEST, entre enero de 2014 y diciembre 2020, estratificados según alta temprana o tardía, no halló diferencias significativas al mes (HR: 0.54; IC95%: 0.20-1.47) ni a los 6 meses (HR: 0.73; IC95%: 0.38-1.41)¹². Por lo tanto, los pacientes de muy bajo riesgo pueden ser egresados de forma segura antes de las 48 horas desde el momento del ingreso.

En cuanto a cómo identificar a los pacientes de muy bajo riesgo, el puntaje PAMI-II se ha utilizado en varios estudios que han evaluado la seguridad del alta temprana en pacientes con SCACEST, logrando identificar los de bajo riesgo y menos probabilidad de complicaciones, por lo que sugerimos utilizar este puntaje¹³.

Pregunta 4. ¿Cuáles son los factores que permiten identificar a los pacientes de bajo riesgo con SCACEST para el alta temprana?

Un estudio prospectivo¹⁴ que evaluó 932 pacientes, de los cuales 401 fueron SCACEST y 528 SCASEST, sugiere que las variables predictoras de bajo riesgo (no mortalidad a los 30 días) son:

- Edad < 80 años.
- Clasificación Killip-Kimball grado A al ingreso.
- No necesidad de resucitación ni ventilación mecánica.
- Angioplastia transluminal coronaria (ATC) exitosa y sin complicaciones.
- Flujo TIMI (*Thrombolysis In Myocardial Infarction*) 3 tras el procedimiento sin signos de estenosis residual (< 10%).

Tabla 2. Recomendaciones de egreso precoz seguro tras un SCA

Recomendaciones		GR	NE
1	Se recomienda el egreso precoz (48-72 h) en pacientes con SCACEST de bajo riesgo, debiendo ser referidos a plan de RHCV	I	A
2	Se puede considerar un alta muy temprana (< 48 h) en pacientes de muy bajo riesgo con SCACEST, debiendo ser referidos a plan de RHCV	Ila	B
3	Se puede utilizar el puntaje PAMI-II para identificar a los pacientes con SCACEST con muy bajo riesgo	Ila	B
4	Se recomienda el uso de los predictores de SCACEST de bajo riesgo para determinar el alta temprana	Ila	B
5	Se recomienda considerar la presencia o no de fragilidad en la decisión del momento del egreso	Ila	C

- No afectación del tronco de la coronaria izquierda ni enfermedad de tres vasos.
- Fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) > 50%.
- Hemoglobina > 11 mg/dl durante la hospitalización.
- Buen soporte familiar.

Por su parte, un metaanálisis de cinco ensayos clínicos¹⁵ con un total de 20,410 pacientes con SCACEST reportó que no hubo complicaciones graves, muertes ni isquemias, a corto y mediano plazo, en aquellos pacientes de bajo riesgo que no presentaron complicaciones durante los primeros 2 días de hospitalización.

Para decidir el momento del egreso es necesario realizar un proceso sistemático de estratificación de riesgo post-SCA. La [tabla 2](#) resume las recomendaciones para el egreso seguro tras un SCA.

Sección 2: Actividad física luego de un síndrome coronario agudo

Pregunta 1. ¿El ejercicio físico es beneficioso luego de un SCA?

La rehabilitación cardíaca (RC) es un componente esencial de la atención para todos los pacientes con patología cardíaca, y en especial en prevención secundaria tras un SCA¹⁶. El éxito de la RC se basa en una intervención multidisciplinaria que incluya entrenamiento físico y control integral de todos los factores de riesgo^{17,18}. Diversos metaanálisis han demostrado los beneficios del ejercicio como base fundamental de los programas de RC.

En el metaanálisis de Taylor et al.¹⁹ se revisaron 48 estudios con 8940 pacientes y se comprobaron los beneficios en comparación con la atención habitual. La RC basada en ejercicio se asoció con una reducción de la mortalidad por todas las causas (*odds ratio* [OR]: 0.80; IC95%: 0.68-0.93); mejor control de los factores

de riesgo cardiovascular, con mayores reducciones en los niveles de colesterol total (–14.3 mg/dl), triglicéridos (–20.4 mg/dl) y presión sistólica (–3.2 mmHg); y tasas más altas de cesación del hábito tabáquico (36% más probabilidades de lograrlo). En dicho metaanálisis no se alcanzó a demostrar diferencia significativa en las tasas de IAM no fatal y revascularización. El efecto de la RC sobre la mortalidad total fue independiente del diagnóstico de enfermedad coronaria, el tipo de RC, la intensidad del ejercicio y el tiempo de seguimiento, así como de la calidad, la duración y la fecha de publicación de los estudios evaluados.

Lawler et al.²⁰ realizaron una revisión de 34 estudios aleatorizados y controlados, con 6111 pacientes, demostrando que la RC reduce el riesgo de reinfarto (OR: 0.53; IC95%: 0.38-0.76), de mortalidad de causa cardiovascular (OR: 0.64; IC95%: 0.46-0.88) y de mortalidad por todas las causas (OR: 0.74; IC95%: 0.58-0.95). Los beneficios fueron consistentes independientemente de los periodos de estudio, la duración de la RC y el tiempo posterior a la intervención activa. Además, la RC tuvo efectos favorables sobre el tabaquismo, la presión arterial, el peso y los lípidos.

En una actualización de la revisión sistemática Cochrane¹⁷ se confirmó que la RC redujo la mortalidad de causa cardiovascular y los ingresos hospitalarios, y mejoró la calidad de vida. Otro metaanálisis publicado en 2023 incluyó 85 ECA con 23.430 participantes, con una mediana de seguimiento de 12 meses, y demostró que la RC se asoció con reducciones significativas del riesgo de mortalidad por causa cardiovascular, hospitalizaciones (RR: 0.77; IC95%: 0.67-0.89; número necesario a tratar [NNT]: 37) e infarto (RR: 0.82; IC95%: 0.70-0.96; NNT: 100). No se observó una reducción de la mortalidad total ni de las revascularizaciones electivas subsiguientes, ni hubo diferencias en los subgrupos analizados²¹.

Pregunta 2. ¿Qué tipo de ejercicio se puede prescribir luego de un SCA?

Después de un IAM, el entrenamiento físico puede inducir efectos positivos, mejorar la calidad de vida, los equivalentes metabólicos (MET) y la frecuencia cardíaca, y reducir el riesgo de enfermedades crónicas y de mortalidad²²⁻²⁷.

El ejercicio de resistencia, incluso una vez o menos de 1 hora a la semana, se asocia con menos riesgo de ECV y menor mortalidad global²⁸. Un metaanálisis de 35 ECA mostró que el entrenamiento de fuerza progresivo aislado ejerció efectos beneficiosos en la fuerza corporal inferior (desviación media estandarizada [DME]: 0.57; IC95%: -0.17 a -0.96) y superior (DM estandarizada: 1.43; IC95%: 0.73-2.13). Además, el entrenamiento de resistencia progresiva más el entrenamiento aeróbico fue más efectivo tanto en la fuerza como en la forma física que el entrenamiento aeróbico solo²⁹. El ejercicio de resistencia en combinación con ejercicio aeróbico con una frecuencia de 2 días a la semana puede mejorar la fuerza muscular y la aptitud cardiorrespiratoria en todos los grupos de edad²³.

El-Sobkey³⁰ analizó 10 estudios con 3877 sujetos del estudio PRISMA y concluyó que el ejercicio aeróbico y el ejercicio de resistencia son seguros. Además, el ejercicio de resistencia agregado a ejercicio aeróbico evidenció efectos beneficiosos en la capacidad de ejercicio, presión arterial, fuerza y resistencia, composición corporal, calidad del sueño, depresión y calidad de vida. Otra revisión sistemática y metaanálisis³¹ sugiere que los ejercicios aeróbicos fueron más beneficiosos que los de resistencia solos para mejorar la función física. En la tabla suplementaria 1 se resumen los tipos de ejercicios sugeridos en los programas de RC.

Pregunta 3. ¿Existen beneficios de la derivación temprana a RC luego de un SCA?

Después de un IAM, actualmente se recomienda que la RC comience lo antes posible y que sea un programa multidisciplinario que incluya cardiólogos, enfermeras, fisioterapeutas, psicólogos, nutricionistas y médicos rehabilitadores, todos entrenados y especializados en los aspectos de prevención cardiovascular^{32,33}.

Los componentes habituales del programa incluyen entrenamiento físico, asesoría nutricional, control del estrés, cesación del hábito tabáquico y control de los

factores de riesgo cardiovascular modificables. La RC se divide en tres fases:

- Fase 1: durante el período de hospitalización.
- Fase 2: inicia tras el alta del paciente y puede ser en un gimnasio o una unidad de RC, o monitoreada o supervisada en el domicilio.
- Fase 3: el paciente continúa su programa de ejercicio de manera independiente³⁴.

La RC en la fase hospitalaria temprana es segura, se asocia a una disminución de la estancia y de los costos hospitalarios³⁵, y debe ser continuada precozmente en la fase ambulatoria³⁶.

Pregunta 4. ¿Puede el ejercicio físico reducir los reingresos en pacientes después de un SCA?

Un ensayo aleatorizado pequeño³⁴, con 118 pacientes tras una angioplastia coronaria seguidos por 33 meses, comprobó que el grupo que realizó entrenamiento físico (tres veces por semana por 6 meses) tuvo menor tasa de eventos cardíacos combinados que el grupo que recibió el tratamiento usual (11.9% vs. 32.2%; RR: 0.71; IC95%: 0.60-0.91; p = 0.008) y menor tasa de hospitalización (18.6% vs. 46%; RR: 0.69; IC95%: 0.55-0.93; p < 0.001). En el metaanálisis ya mencionado²⁰ se demostró una reducción del 23% en el riesgo de hospitalización precoz tras un SCA con la participación en programas de RC (RR: 0.77; IC95%: 0.67-0.89; I² = 32%), pero en el seguimiento a largo plazo no hubo diferencias significativas en la rehospitalización. Otros estudios reportaron tendencias a una reducción de las rehospitalizaciones por causa coronaria y por cualquier causa^{35,36}.

Pregunta 5. ¿Las nuevas modalidades de ejercicio (telerrehabilitación, híbrida y domiciliaria) tienen el mismo impacto en la mejora de la capacidad funcional después de un SCA?

Los programas de RC después de un IAM enfrentan el desafío de lograr una cobertura universal. Actualmente, las tasas de participación ambulatoria son bajas: en los Estados Unidos de América oscila entre el 14% y el 55%³⁷, mientras que en Latinoamérica esta cifra no se conoce. Existen diversas barreras de acceso, socio-demográficas, socioeconómicas, psicológicas, médicas y por responsabilidades laborales. En respuesta a esa realidad se ha desarrollado un conjunto de acciones para incrementar el porcentaje de pacientes en RC,

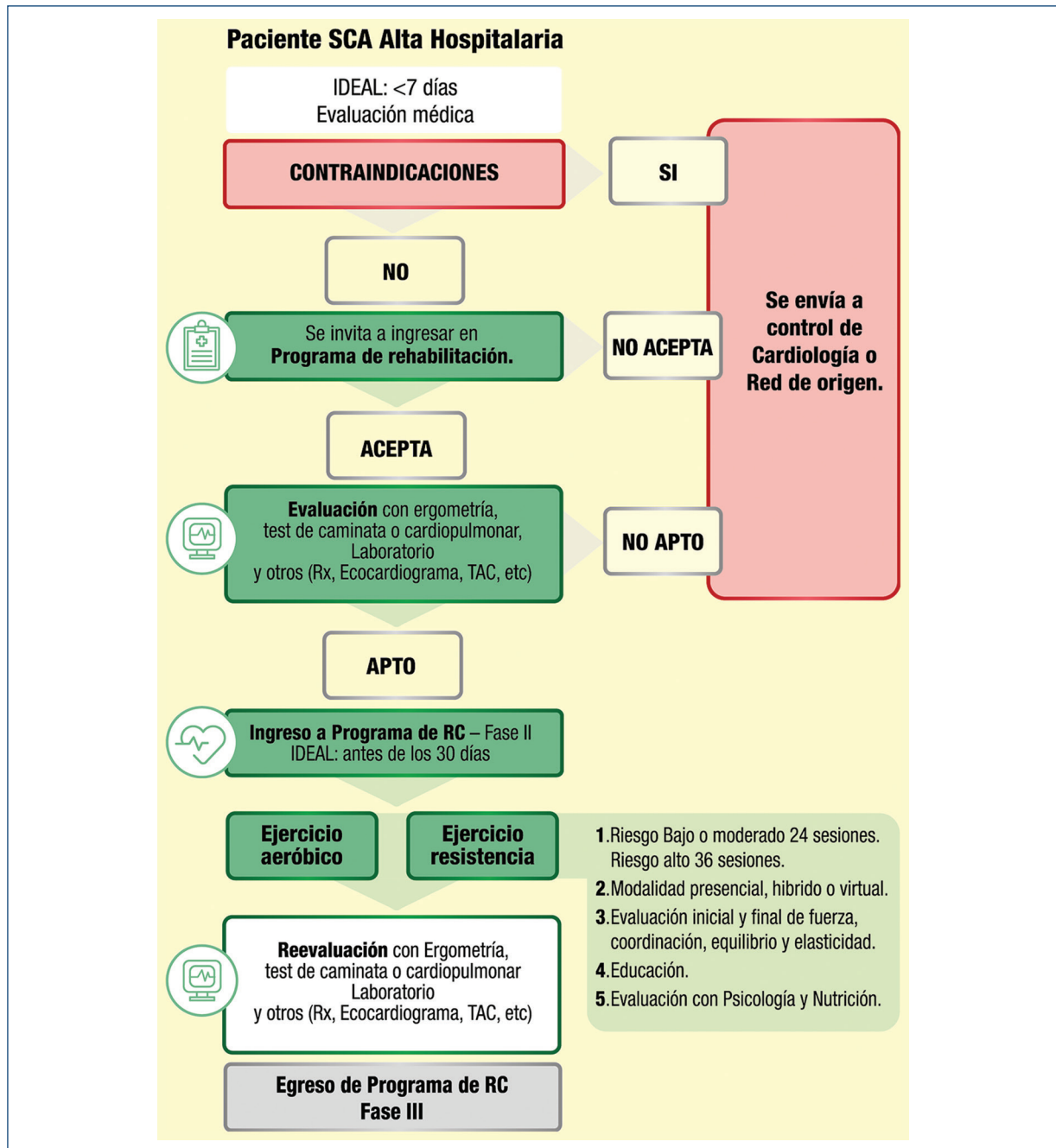


Figura 3. Algoritmo de toma de decisiones en relación a las recomendaciones no farmacológicas. RC: rehabilitación cardíaca; Rx: radiografía; SCA: síndrome coronario agudo; TAC: tomografía axial computorizada.

como los programas de RC domiciliaria, que se iniciaron desde principios la década de 1980, los programas híbridos (ambulatorio y domiciliario) y la tele-RC^{38,39}. Esto ha sido evaluado en distintas publicaciones.

Taylor et al.⁴⁰, en el análisis agrupado de 17 estudios (1876 participantes), con el objetivo de comparar la RC domiciliaria y la supervisada en un centro, no hallaron una diferencia estadísticamente significativa a corto

plazo. Otro estudio⁴¹ analizó 1316 pacientes con enfermedad coronaria, de los que 837 fueron a RC domiciliaria, 453 a RC habitual y 26 a RC híbrida (habitual y domiciliaria), y se encontró que la RC domiciliaria generó un incremento de 33.7 ± 17.3 metros recorridos en la prueba de la caminata de 6 minutos, mientras que la RC habitual demostró un incremento de 40.9 ± 15.4 metros.

Tabla 3. Recomendaciones de actividad física tras un infarto

Recomendaciones		GR	NE
1	Se debe incluir precozmente en fase I u hospitalaria de RC a los pacientes estables posterior a un SCA	I	A
2	Se debe derivar precozmente a la fase ambulatoria de RC en el momento de egreso a todos los pacientes posterior a un SCA	I	A
3	Se debe prescribir ejercicio aeróbico y de resistencia, combinados, para obtener beneficios en los parámetros de capacidad funcional y control de factores de riesgo tras un IAM	I	A
4	Se recomienda la participación en programas de RC, con entrenamiento físico supervisado, para reducir la mortalidad de causa cardiovascular, los eventos cardíacos recurrentes y las rehospitalizaciones	I	A
6	Se deben preferir programas de RC integrales y multidisciplinarios, en los que se aborden todos los factores de riesgo cardiometabólicos además de la prescripción de ejercicio, como las unidades de prevención cardiometabólicas de la SIAC	I	C
7	Se pueden recomendar programas de telerrehabilitación, híbridos y domiciliarios para incrementar la cobertura de la RC	IIa	B

Los programas híbridos, aunque pueden ser una solución, requieren una previa evaluación cardiovascular, una estratificación y una prescripción del entrenamiento, para tener la dosificación precisa del ejercicio y aumentar la seguridad del paciente. En una publicación⁴² que evaluó el impacto de un programa de RC híbrido en comparación con uno habitual se demostró que en ambas modalidades los pacientes aumentaron el número de MET alcanzados (RCT: $1,2 \pm 2,3$; RCH: $1,6 \pm 2,2$; $p = 0.068$). Otro estudio⁴³ sugiere una diferencia pequeña, pero significativa, en la capacidad de ejercicio a favor de la RC domiciliaria (DME: 0,25; IC95%: 0.02-0.48).

La reciente pandemia de COVID-19⁴⁴ obligó al sistema sanitario mundial a priorizar la atención de pacientes afectados por el virus, y consecuentemente se redujeron los espacios y el aforo para la atención de pacientes, impactando el acceso a los programas de RC tradicionales; circunstancia que aceleró la adopción de intervenciones digitales para la prestación de RC. La telesalud, que integra tecnologías móviles, el uso de dispositivos de medición y evaluación médica a distancia, con sesiones interactivas sincrónicas y asincrónicas, utilizando un sistema audiovisual en tiempo real, creció en cantidad y calidad. Estas intervenciones han sido analizadas en varios estudios prospectivos y retrospectivos, con resultados conflictivos, aunque sugieren la no inferioridad de los programas e-supervisados (diferencia en MET = 0.33; $p < 0.001$ de no inferioridad)^{45,46}.

La inclusión de pacientes tras un SCA en programas o unidades de atención integral del riesgo cardiovascular, como las unidades de prevención cardiometabólica propuestas por la SIAC, asegura un

abordaje multidisciplinario en un solo lugar y bajo un solo protocolo estandarizado, lo que contribuye a optimizar el tratamiento y facilitar el cumplimiento de todas las medidas, tanto farmacológicas como nutricionales, de prescripción de actividad física, de cesación del hábito tabáquico y otras⁴⁷. La figura 3 muestra un algoritmo de inclusión de pacientes en los programas de RC, y la tabla 3 resume las recomendaciones y niveles de evidencia de actividad física y RC

Sección 3. Recomendaciones de alimentación y manejo del peso luego de un síndrome coronario agudo

Pregunta 1. ¿Cuál es el patrón de dieta recomendado para los pacientes que egresan tras un SCA?

Mantener una dieta saludable es parte esencial en la prevención secundaria de los pacientes que han sufrido un SCA⁴⁸⁻⁵¹. Mejorar la calidad de la dieta después de un SCA, incluyendo mayor consumo de granos integrales, aumento de la ingesta de frutas, verduras y legumbres, consumo moderado de nueces, reducción de la ingesta de grasas trans y de carnes rojas y procesadas, y disminución del consumo de bebidas azucaradas y jugos de frutas, disminuye la mortalidad por causa cardiovascular y por todas las causas⁵⁰. Asimismo, el estudio PURE incluyó dentro de su escala de dieta cardiosaludable el consumo de lácteos⁵¹.

Para reducir los factores de riesgo cardiometabólicos y disminuir la probabilidad de desarrollar un nuevo

Tabla 4. Recomendaciones de alimentación y manejo de la obesidad luego de un SCA

Recomendaciones		GR	NE
1	Se puede recomendar un patrón de dieta saludable PURE a los pacientes con SCA para reducir el riesgo de mortalidad total, ECV e infarto	I	B
2	La recomendación del patrón de dieta dependerá de las características individuales de cada paciente, respetando las preferencias personales y culturales, para lograr una mayor adherencia	I	C
3	A todo paciente con SCA se le deben medir peso y talla, y calcular el IMC, considerando sobrepeso un IMC de 25-29.9 kg/m ² y obesidad un IMC > 30 kg/m ² . En adultos ≥ 65 años, el rango de IMC saludable es de 22-26.9 kg/m ² . Se deben medir la circunferencia de la cintura o el índice cintura/cadera como marcadores de obesidad central y de riesgo cardiometabólico	I	C
4	Todo paciente con SCA debe ser remitido a un dietista o nutriólogo para asesoramiento nutricional, independientemente de su IMC	I	C
5	Se recomienda a todo paciente con obesidad que egresa posterior a un SCA alcanzar y mantener un peso ideal a largo plazo mediante un programa controlado de cambios de estilo de vida	I	B
6	Se puede recomendar un patrón de dieta similar a la mediterránea, adaptado a los alimentos regionales, para reducir los factores de riesgo cardiometabólicos y disminuir la probabilidad de desarrollar un nuevo evento cardiovascular.	IIa	B
7	Los pacientes con obesidad crónica de grado 2-3 se deben derivar a programas específicos de reducción de peso y considerar el uso de arGLP-1 con evidencia de seguridad cardiovascular o cirugía metabólica	IIa	B
8	No se recomiendan objetivos de IMC ≤ 20 debido a que la mortalidad por todas las causas puede aumentar	III	C

evento se recomienda, posterior a un SCA, un patrón de dieta similar a la mediterránea adaptada a los alimentos disponibles en cada país de Latinoamérica. Esta dieta se caracteriza por ser rica en frutas, verduras, legumbres y cereales, carnes blancas y pescado como fuente principal de proteínas, y aceite de oliva como fuente principal de grasas.

El estudio CORDIOPREV (*Coronary Diet Intervention with Olive Oil and Cardiovascular Prevention*)⁵² fue un ECA de pacientes con EAC establecida y demostró que la dieta mediterránea fue superior a la dieta baja en grasas en la prevención de MACE, con una disminución de la HR del 26% y un NNT de 20. Asimismo, por cada incremento adicional de un punto del índice MED-LIFE (adherencia al patrón de dieta mediterránea) se logra un mejor estado cardiometabólico, un 24% menos de probabilidades de desarrollar obesidad abdominal e hipertrigliceridemia, disminución del colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (C-HDL), de la presión arterial alta y de la hiperglucemia, y un 21% más de probabilidades de revertir estas condiciones⁵³.

El *Lyon Diet Heart Study* mostró que una dieta mediterránea rica en ácido alfa-linolénico fue más eficaz en la prevención secundaria de eventos coronarios, con una reducción del 70% de las muertes de causa cardiovascular^{54,55}, hasta por 4 años tras un IAM⁵¹. Otros estudios que evaluaron patrones de dieta mediterránea concluyen que tanto la dieta mediterránea como la

dieta baja en grasas pueden ser beneficiosas en la prevención secundaria de eventos cardiovasculares⁵².

Por su parte, el estudio PURE sugiere un patrón de dieta para reducir el riesgo de mortalidad total, de ECV y de infarto cardiaco. La escala de dieta saludable PURE se caracteriza por un aumento de frutas y verduras, legumbres, frutos secos, pescado y lácteos (de preferencia enteros), con consumo moderado de carne roja y aves. Estas recomendaciones garantizan una dieta variada, equilibrada, con un aporte moderado de cada nutriente, más flexible y menos restrictiva⁵¹. Es importante destacar que aproximadamente el 15% de la población analizada correspondió a Latinoamérica.

La dieta PURE en pacientes con ECV previa se asoció con una disminución del 45% del riesgo de mortalidad total (HR: 0.55; IC95% 0.42-0.72; $p < 0.0001$), del 30% de MACE (HR: 0.70; IC95% 0.56-0.89; $p = 0.0002$) y del 42% de IAM (HR: 0.58; IC95% 0.42-0.81; $p < 0.0001$). Los resultados fueron concordantes con los de cinco estudios independientes (tres prospectivos y dos de casos y controles) que incluyeron un total de 96,955 pacientes con ECV en 70 países, que asociaron una mayor adherencia al patrón de dieta saludable PURE con un 27%, un 21% y un 15% de menor riesgo de mortalidad, de ECV y de IAM, respectivamente⁵¹.

Pregunta 2. ¿Se requiere una evaluación nutricional en los pacientes después de un SCA?

Todo paciente después de un SCA se beneficiaría de una evaluación nutricional que incluyera peso y talla, para determinar el índice de masa corporal (IMC), y definir la presencia o no de sobrepeso u obesidad. Además, se debe medir la circunferencia de la cintura o determinar el índice cintura/cadera como marcador de obesidad central y de riesgo cardiometabólico: si la circunferencia de la cintura es ≥ 80 cm en las mujeres o ≥ 94 cm en los hombres, las intervenciones terapéuticas en el estilo de vida deben intensificarse y centrarse en el control del peso. Por todo esto, el paciente debería ser remitido a un dietista o nutriólogo certificado para asesoramiento nutricional, independientemente de su IMC.

El sobrepeso (IMC = 25-29.9 kg/m²) y la obesidad (IMC ≥ 30 kg/m²) aumentan el riesgo de incidencia de ECV y de mortalidad de causa cardiovascular en la población general. Asimismo, el sobrepeso se ha asociado con un riesgo significativamente mayor de desarrollar ECV a una edad más temprana, y la obesidad con una esperanza de vida más corta⁵⁶. En los pacientes con SCA la evidencia es controversial, ya que la obesidad (IMC ≥ 30 kg/m²), pero no el sobrepeso (IMC 25-29.9 kg/m²), se ha asociado con un riesgo significativamente mayor de mortalidad a largo plazo⁵⁷. Es necesario tener en cuenta que el IMC por sí solo no considera otros factores, como la adiposidad central, la cantidad de masa magra y el estado físico o la funcionalidad.

El estudio INTERHEART, de casos con IAM y controles en 52 países, reportó que la obesidad abdominal es uno de los nueve factores independientes de predicción de IAM. Las personas con una mayor relación entre el perímetro de la cintura y el de la cadera, independientemente de la edad, el sexo e incluso del IMC, presentan 2.25 veces mayor riesgo de enfermedad coronaria⁵⁸.

Pregunta 3. ¿Se recomienda un programa de pérdida de peso en los pacientes con sobrepeso u obesidad posterior a un SCA?

Todo paciente con obesidad que egresa de un SCA debe alcanzar y mantener un peso ideal mediante un programa controlado de cambios de estilo de vida. Una revisión sistemática y metaanálisis de los efectos

pronósticos de la pérdida de peso en pacientes con SCA reveló que la pérdida de peso intencional se asoció con un riesgo significativamente menor de desenlaces clínicos adversos⁵⁹. Además, mantener un peso ideal a largo plazo posterior a un SCA tiene un efecto favorable sobre los factores de riesgo cardiometabólicos (presión arterial, dislipidemia y resistencia a la insulina o DM2) y sobre la mortalidad^{59,60}.

Por otro lado, no se recomiendan objetivos de IMC ≤ 20 debido a que la mortalidad por todas las causas parece aumentar⁶¹. Se requiere realizar ECA para definir con precisión el rango de peso saludable en los pacientes con ECV establecida. Finalmente, se debe planificar la referencia de los pacientes con obesidad de larga data, y especialmente de grado 2-3, a la participación en un programa de tratamiento de la obesidad con medidas que hayan demostrado una reducción de la ECV en forma sostenida. Esto puede lograrse mediante cirugía metabólica (bariátrica) o con fármacos específicos para la obesidad que hayan demostrado seguridad cardiovascular, y especialmente reducción de MACE, como algunos agonistas del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1 (arGLP-1), como la semaglutida⁶²⁻⁶⁵.

La [tabla 4](#) describe las recomendaciones de alimentación y manejo de pacientes con obesidad, y la [tabla suplementaria 2](#) resume las características de los alimentos y los elementos básicos de una dieta recomendada para sujetos tras un SCA⁵⁰⁻⁷³.

Sección 4. Vacunación tras un síndrome coronario agudo

Pregunta 1. ¿Todo paciente que egresa de un SCA debe recibir vacunación contra la influenza?

El metaanálisis de Udell et al.⁷⁴ incluyó 12 ECA y comparó la vacunación contra la influenza frente a placebo o tratamiento estándar. En el análisis de subgrupos con ECV previa, la vacuna contra la influenza redujo significativamente tanto los MACE (RR: 0.57; IC95%: 0.41-0.79; I² = 14%) como las muertes de causa cardiovascular (RR: 0.50; IC95%: 0.27-0.95; I² = 15%). En los pacientes con SCA reciente (≤ 1 año) (n = 815), la vacuna contra la influenza redujo significativamente los MACE (RR: 0.46; IC95%: 0.33-0.64; I² = 0%), pero no las muertes de causa cardiovascular (RR: 0.44; IC95%: 0.17-1.15; I² = 38%) ni la mortalidad por cualquier causa. Algunas

Tabla 5. Recomendaciones de vacunación al egreso de un SCA

Recomendaciones		GR	NE
1	Debe indicarse al momento del egreso la vacuna para la influenza en todo paciente posterior a un SCA por su efecto sobre la reducción de la mortalidad total, de la mortalidad por causa cardiovascular y de los eventos cardiovasculares	I	A
2	Se debe vacunar anualmente contra la influenza a todos los pacientes posterior a un SCA	I	A
3	La vacunación antineumocócica se recomienda en todos los pacientes tras un SCA, sobre todo en los mayores de 65 años, si no están previamente inmunizados	I	A
4	Se recomienda evaluar el esquema de vacunación contra influenza y neumococo vigente en cada país	I	C
5	Es recomendable vacunar contra la COVID-19 a todos los pacientes tras un SCA pronto tras el egreso, preferiblemente cuando estén estables	I lb	C

limitaciones de este metaanálisis son el pequeño número de eventos cardiovasculares y las diferencias en el diseño de los ensayos^{74,75}. En un metaanálisis de la Cochrane de ocho ECA, con un total de 1682 pacientes con ECV, se obtuvieron hallazgos similares⁷⁶.

Más recientemente, Burgos et al.⁷⁷ realizaron un metaanálisis actualizado incorporando los datos del estudio IAMI, en el que se comprobó que la vacunación redujo las muertes totales, las muertes de causa cardiovascular y los MACE, y mostró una tendencia a la reducción del reinfarto. Por ello, recomendamos prescribir la vacuna contra la influenza a todos los pacientes en el momento del alta de un SCA⁷⁷. El aumento de la tasa de vacunación entre los pacientes con SCA hospitalizados es, además, costo-efectivo⁷⁸. Para más información acerca de la seguridad, la eficacia, los tipos de vacunas contra la influenza y el costo-efectividad, se recomienda consultar las guías SIAC de vacunación contra la influenza para la prevención de la ECV en las Américas⁷⁵.

Pregunta 2. ¿Existe evidencia a favor de la vacunación contra el neumococo luego de un SCA?

La revisión sistemática y metaanálisis de Marra et al.⁷⁹ incluyó estudios que evaluaron la vacuna de polisacáridos contra el neumococo 23-valente en comparación con placebo, ninguna vacuna u otra vacuna, analizando cualquier evento cardiovascular (IAM, IC y eventos vasculares cerebrales). Concluyó que la vacunación antineumocócica con la vacuna de polisacáridos disminuyó el riesgo de algunos MACE, específicamente de IAM, en la población vacunada, sobre todo en las personas mayores de 65 años. De forma similar, Ren et al.⁸⁰, en una revisión sistemática y metaanálisis de ECA, concluyeron que la vacuna contra el neumococo se asoció con un riesgo significativamente menor de SCA en la población de mayor edad, pero no de accidente vascular cerebral (AVC).

Dos revisiones sistemáticas y metaanálisis de ECA y de estudios observacionales encontraron igualmente que la vacunación antineumocócica se asoció con una disminución en la mortalidad y los MACE, así como en la mortalidad por todas las causas^{81,82}, en especial en los pacientes de alto riesgo. Por ello, al alta de un SCA sugerimos considerar la vacunación contra el neumococo sobre todo en los mayores de 65 años y en los pacientes de alto riesgo.

Pregunta 3. ¿Existe evidencia a favor de la vacunación contra la COVID-19 luego de un SCA?

No se hallaron en la literatura ensayos clínicos prospectivos que fundamenten una recomendación específica sobre la vacunación contra la COVID-19 al egreso de un SCA. Sin embargo, es importante destacar que esta vacunación es segura en los pacientes con ECV⁸³. Además, está indicada para todos los pacientes con IC a menos que exista alguna contraindicación, incluidos los inmunocomprometidos (pacientes con trasplante de corazón que reciben terapia inmunosupresora) y aquellos con síndrome de fragilidad. Es recomendable vacunar contra la COVID-19 a todos los pacientes tras un SCA lo antes posible, preferiblemente al estar estables⁸⁴. La [tabla 5](#) resume las recomendaciones de vacunación tras un SCA.

Sección 5. Cesación del hábito tabáquico luego de un síndrome coronario agudo

Pregunta 1. ¿La cesación del hábito tabáquico en pacientes que presentaron un SCA se asocia a una reducción de la mortalidad y de los MACE?

El tabaquismo es uno de los factores de riesgo modificables más importantes, y su cesación contribuye

significativamente a prevenir eventos cardiovasculares y su recurrencia⁸⁵. Actualmente, más de la mitad de los pacientes luego de una hospitalización por SCA continúan fumando a pesar de las intervenciones que se les brindan, y esta cifra empeora a partir de 1 año⁸⁶⁻⁸⁹. En un estudio se comprobó que los pacientes que seguían fumando a los 6 meses tras una SCA presentaron una mortalidad del 7.9%, comparado con el 4.1% en los que dejaron de fumar, cifra similar a la de los no fumadores (4.9%)⁹⁰.

La cesación del hábito tabáquico reduce en estos pacientes un 30-40% la mortalidad por causa cardiovascular, la mortalidad por todas las causas, los IAM y los AVC no fatales⁸⁵⁻⁹². Los beneficios parecen más pronunciados en sujetos con una FEVI < 40%⁹³.

Pregunta 2. ¿Qué tratamientos están indicados para dejar de fumar en pacientes que presentaron un SCA?

La terapia para dejar de fumar incluye medidas no farmacológicas (conductuales, apoyo telefónico, material de autoayuda, etc.) y farmacológicas (terapia de reemplazo de nicotina – terapia de reemplazo de nicotina y bupropión)⁹⁴⁻⁹⁶. Todo paciente fumador que haya sufrido un SCA debe dejar de fumar, y para ello tiene que recibir una combinación de terapia conductual y farmacológica, sobre medidas mínimas (conductual o farmacológica) o placebo⁹⁷.

Pregunta 3. ¿Los tratamientos no farmacológicos mejoran la cesación del hábito tabáquico en los pacientes que presentaron un SCA?

Las múltiples formas de terapia conductual han demostrado tener eficacia para dejar de fumar después de un SCA, iniciando incluso durante la hospitalización⁹⁸. Un metaanálisis halló que las intervenciones conductuales (soporte telefónico y motivacional) produjeron unas tasas de abstinencia significativas^{96,99}. El tiempo de la intervención también es importante: los programas de 9 meses o más fueron más efectivos que los programas de 3 meses o menos¹⁰⁰. Un programa que utilizaba las 5R (relevancia, riesgos, recompensas, resistencias y repetición) y las 5A (averiguar, asesorar, apreciar, ayudar y acordar) para la cesación del hábito tabáquico fue mejor comparado con uno que solo utilizaba las 5R, presentando tasas de éxito a las 24 semanas significativamente mayores (23.8% vs. 15%; RR: 1.583; IC95%: 0.998-2.512; p = 0.048; NNT = 11); y en los que continuaron fumando, se redujo significativamente la cantidad diaria (13.21 ± 8.23 vs. 17.45 ± 10.71; p < 0.001)⁹⁵.

Pregunta 4. ¿Los tratamientos farmacológicos mejoran la cesación del hábito tabáquico con bajo riesgo de efectos adversos cardiovasculares en los pacientes que presentaron un SCA?

Complementariamente al tratamiento conductual, existen fármacos que mejoran la cesación del hábito tabáquico en pacientes después de un SCA, tales como la terapia de reemplazo de nicotina y el bupropión, incluso con un perfil de seguridad para un inicio rápido durante la hospitalización. En un ECA con 99 pacientes tras un SCA se les aleatorizó a terapia de reemplazo de nicotina durante la hospitalización o luego del alta, y a las 24 semanas no hubo diferencias significativas en la tasa de abandono del hábito de fumar, mientras que la adhesión mejoró con el inicio precoz (OR: 6.56; IC95%: 2.07-20.78)¹⁰¹.

Respecto al bupropión, una revisión sistemática que incluyó tres ECA con 773 participantes, la mayoría hospitalizados por SCA, con una duración del tratamiento entre 8 y 12 semanas, halló que el tratamiento con bupropión se asoció con un aumento significativo en la abstinencia de prevalencia puntual (RR: 1.21; IC95%: 1.02-1.45), pero no con la abstinencia continua (RR: 1.19; IC95%: 0.97-1.45); este efecto no persistió a los 12 meses⁸⁹.

Un ECA doble ciego y controlado con placebo, del uso de bupropión por 9 semanas en 388 fumadores hospitalizados con IAM, encontró que los pacientes adherentes tenían 7.6 veces más probabilidades de dejar de fumar que los no adherentes, independientemente del grupo de tratamiento; además, en los pacientes parcialmente adherentes, el bupropión confirió un beneficio importante a los 12 meses (un 13.3% de diferencia)¹⁰². Sin embargo, en un último metaanálisis con tres ensayos con bupropión frente a placebo en pacientes con SCA, no hubo un aumento significativo de las tasas de abstinencia a los 6 y 12 meses⁹⁶. Por todo esto, se requieren más estudios con este fármaco en este tipo de pacientes.

Es importante señalar que el fármaco vareniclina había mostrado mejores tasas de cesación del hábito tabáquico y con menos efectos adversos en los pacientes después de un SCA en comparación con placebo^{95,102,103}; sin embargo, fue retirado del mercado en junio de 2021 porque se encontraron nitrosaminas en su composición, que podrían ser cancerígenas¹⁰⁴.

Tabla 6. Cesación del hábito tabáquico tras un SCA

Recomendaciones		GR	NE
1	Se recomienda que todo paciente fumador de tabaco en cualquier modalidad ingrese en un programa de cesación del hábito tabáquico para reducir la mortalidad y los eventos cardiovasculares	I	A
2	Se recomienda indicar tratamiento conductual (no farmacológico) desde la hospitalización y continuar después del alta con protocolos de seguimiento a largo plazo (12 meses, presencial o virtual) a todo paciente fumador que haya sufrido un SCA	I	A
3	Identificar y tratar la depresión en pacientes fumadores que presentaron un SCA ayuda a mejorar la cesación del hábito tabáquico	I	A
4	Se recomienda indicar terapia farmacológica desde la hospitalización, de manera individualizada, a los pacientes fumadores que presentaron un SCA, para aumentar la tasa de cesación del hábito tabáquico	I	A
5	La cesación del hábito tabáquico debe formar parte integral de los programas de RC tras un SCA	I	A
6	Referir a los pacientes tras un SCA a un programa de cesación del hábito tabáquico se considera un marcador de calidad asistencial	I	A
7	Se recomienda la combinación de terapia conductual y farmacológica (terapia de reemplazo de nicotina, bupropión), que ha demostrado ser efectiva para dejar de fumar en los pacientes adultos	IIa	A
8	Los cigarrillos electrónicos no deben recomendarse como terapia para la cesación del hábito tabáquico en los pacientes que presentaron un SCA	III	A

Pregunta 5. ¿Los cigarrillos electrónicos pueden aumentar el riesgo de recurrencias de eventos cardiovasculares en los pacientes que presentaron un SCA?

No hay estudios sobre el uso de cigarrillos electrónicos posterior a un SCA. Los cigarrillos electrónicos se crearon teóricamente como una opción más saludable al cigarrillo tradicional, pero no se ha comprobado dicho beneficio. Por ello, no se recomienda su uso en pacientes fumadores como reemplazo del cigarrillo tradicional luego de un SCA. El cigarrillo electrónico, además, aumenta significativamente la frecuencia cardíaca y la presión diastólica y sistólica¹⁰⁵.

Pregunta 6. ¿La depresión disminuye la cesación del hábito tabáquico en los pacientes que presentaron un SCA?

La depresión es un factor importante por identificar y tratar oportunamente en los pacientes fumadores después de un SCA. En un metaanálisis de 39 estudios con 11,228 pacientes con SCA se halló que la presencia de depresión disminuía a la mitad la probabilidad de dejar de fumar (OR: 0.57; IC95%: 0.43-0.75)⁸⁶.

Pregunta 7. ¿Los programas de RC ayudan a mejorar la cesación del hábito tabáquico en los pacientes que presentaron un SCA?

La cesación del hábito tabáquico y todas las recomendaciones antes mencionadas deben integrarse en

los programas de RC para todos los pacientes fumadores después de un SCA. En un metaanálisis de más de 11,000 pacientes con SCA se halló que la asistencia a un programa de RC aumentaba la probabilidad de dejar de fumar de manera significativa (OR: 1.90; IC95%: 1.44-2.51)⁸⁶. La *tabla 6* resume las recomendaciones de cesación del hábito tabáquico.

Capítulo 2. Estudios de imágenes y pruebas de isquemia tras el alta de un síndrome coronario agudo (Fig. 4)

Sección 1. Recomendaciones de ecocardiografía al egreso de un evento coronario

El ecocardiograma transtorácico es un estudio mandatorio para los pacientes posterior a un SCA durante la hospitalización. Se indica para valorar la contractilidad global y segmentaria, determinar la fracción de eyección, evaluar alteraciones mecánicas y valvulares, y establecer la presencia o no de trombo. Definir en cuánto tiempo posterior al egreso se debe repetir es una pregunta clave para que el estudio se realice en el momento más eficiente y costo-efectivo para hacer seguimiento de la fracción de eyección, las anormalidades regionales de la contracción y su eventual recuperación después de la reperfusión, o tras aturdimiento, la evolución de las alteraciones mecánicas y la evolución del trombo en caso de que se hubiera evidenciado en el ecocardiograma transtorácico durante la hospitalización.

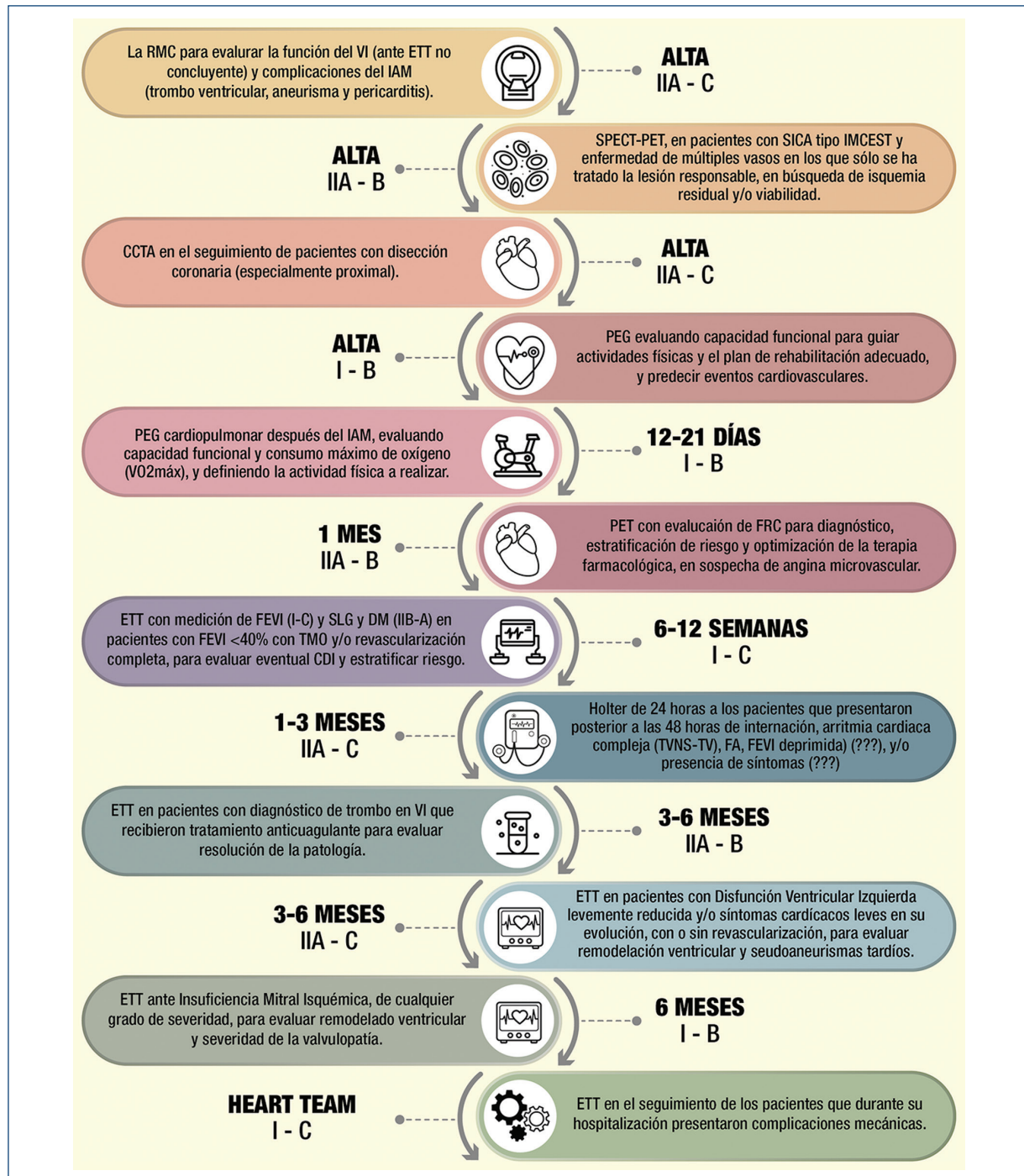


Figura 4. Esquema de toma de decisiones de indicaciones de estudios paraclínicos al momento del egreso post síndrome coronario agudo. Uso de la imagen cardiovascular al egreso del paciente post-SCA. Empleo de los diferentes métodos de imagen cardiovascular según la situación clínica, clase de indicación y nivel de evidencia. La elección del método debe realizarse, de acuerdo con la decisión del equipo cardiológico, disponibilidad de la técnica y experiencia del operador. SICA: síndrome isquémico coronario agudo; ETT: ecocardiograma transtorácico; CMI: complicaciones mecánicas intrahospitalarias; RMC: resonancia magnética cardíaca; VI: ventrículo izquierdo; IAM: infarto agudo de miocardio; SPECT: tomografía computarizada por emisión de fotón simple; PET: tomografía por emisión de positrones; IMCEST: infarto agudo de miocardio con elevación del ST; CCTA: angiografía coronaria por tomografía computarizada; PEG: prueba ergométrica graduada; VO2Max: volumen máximo de oxígeno; FRC: flujo de reserva coronario; IM: insuficiencia mitral; FEVI: fracción de eyección ventrículo izquierdo; SLG: strain longitudinal global; DM: dispersión mecánica; TMO: tratamiento médico óptimo; CDI: cardiodesfibrilador implantable; TVNS: taquicardia ventricular no sostenida; TV: taquicardia ventricular; FA: fibrilación auricular.

Pregunta 1. ¿Cuándo repetir el ecocardiograma transtorácico luego de un SCA y para qué?

El ecocardiograma es un estudio que ha demostrado utilidad para tamizar el riesgo de muerte súbita posterior a un SCA, y ayuda a decidir la indicación de desfibrilador automático implantable (DAI). El riesgo de muerte súbita aumenta significativamente en los pacientes con FEVI reducida después de un IAM. El uso de DAI previene significativamente esta complicación, tal como se comprobó en los estudios MADIT I y II^{106,107}. Basándose en estos estudios, y en el no beneficio del implante precoz¹⁰⁸, se sugiere repetir el ecocardiograma en los pacientes con FEVI < 40% aproximadamente a las 6 semanas del SCA, luego de implementar una terapia médica óptima o una revascularización completa, con la finalidad de evaluar la posible necesidad de implantar un DAI en prevención primaria, y como referencia para la subsecuente estratificación del riesgo (falla cardíaca, arritmia ventricular y mortalidad).

Pregunta 2. ¿Cuándo y cómo evaluar la insuficiencia mitral luego de un SCA?

La insuficiencia mitral (IM) isquémica es una complicación importante después del SCA. La presencia de IM isquémica de cualquier gravedad durante el SCA y su posterior evolución hacia la cronicidad empeoraron el pronóstico a corto y largo plazo después de un IAM^{109,110}. Aunque la isquemia aguda transitoria puede provocar IM isquémica reversible, su forma de presentación de origen coronario en la práctica clínica se asocia con miocardiopatía isquémica crónica¹¹¹. Se ha demostrado en numerosos estudios que la IM isquémica se asocia a un mal pronóstico, tanto en la fase aguda, en el ensayo SAVE¹¹⁰, como en la fase tardía tras un IAM^{112,113}.

En un estudio con 546 pacientes con un primer IAM tratado con angioplastia exitosa se realizó una evaluación ecocardiográfica seriada del grado de IM isquémica desde el primer acceso a la sala de emergencias (preangioplastia), antes del alta y a los 6-8 meses. Los autores evaluaron los cambios de la gravedad de la IM isquémica a lo largo del tiempo y los predictores de dichos cambios, determinando que la gravedad de la IM isquémica cambia en la fase temprana y crónica tras la angioplastia, lo cual es concordante con la naturaleza dinámica ya conocida de la IM funcional, y su potencial mejora con el remodelado ventricular tras la

revascularización. La presencia de IM isquémica en la fase aguda y la persistencia o el empeoramiento en la fase crónica empeoraron el pronóstico a corto y largo plazo después del IAM^{109,110}.

De acuerdo con estos estudios, se recomienda la reevaluación de la IM a los 6 meses del egreso hospitalario.

Pregunta 3. ¿Cuándo y cómo pesquisar complicaciones mecánicas tras un SCA?

Las complicaciones mecánicas ocurren en menos del 1% de los pacientes tras un SCA. Las complicaciones mecánicas posteriores al IAM se han asociado con unas muy altas morbilidad y mortalidad, especialmente en los pacientes de mayor edad^{114,115}. Las intervenciones quirúrgicas y las opciones terapéuticas percutáneas suelen ser complejas, y se requiere un equipo cardiovascular que incluya cirujano cardiovascular, intervencionista, cardiólogo clínico e intensivista para el manejo integral¹¹⁶.

La ruptura de la pared libre del ventrículo izquierdo (VI), la ruptura del tabique interventricular y la IM aguda son las tres complicaciones mecánicas más frecuentes. La presentación subaguda del pseudoaneurisma es la más frecuente (mediana de tiempo desde el SCA hasta el diagnóstico de 50 días); aproximadamente un tercio se presentan dentro de las 2 semanas posteriores al SCA¹¹⁷. Por el contrario, los aneurismas verdaderos en general se forman en las primeras 2 semanas posteriores al SCA como resultado de la necrosis miocárdica¹¹⁸.

La incidencia de comunicación interventricular después de un IAM es del 0.3%¹¹⁹, y ocurre entre los 3 y 5 días. La presentación puede oscilar desde un soplo incidental hasta un colapso circulatorio. La ecocardiografía es la técnica utilizada para el diagnóstico, evaluando el tamaño y la ubicación. El tratamiento óptimo debe discutirse en equipo, dependiendo de la gravedad del compromiso hemodinámico y de la anatomía de la lesión. La reparación quirúrgica urgente de la comunicación interventricular tras un IAM en pacientes con *shock* cardiogénico e insuficiencia respiratoria se asocia con un 40% de mortalidad¹¹⁸.

Por su parte, la IM ya se ha descrito arriba en el texto.

La recomendación de repetir el ecocardiograma tras las complicaciones mecánicas dependerá de cada caso en particular y del tratamiento instaurado.

La tabla suplementaria 3 resume las características de las complicaciones mecánicas.

Pregunta 4. ¿Cuándo y para qué repetir los ecocardiogramas al egreso de los pacientes con FEVI levemente deteriorada?

La remodelación del VI postinfarto se ha asociado con IC, IM funcional, arritmias ventriculares y aumento de la mortalidad¹²⁰. Por el contrario, la mejora a largo plazo de la FEVI está relacionada con la remodelación del VI provocada por la necrosis, la hipertrofia, la inflamación y la fibrosis en la zona del infarto, así como con la recuperación del miocardio aturdido. Se ha demostrado que casi la mitad de los pacientes con SCA y FEVI basal disminuida pueden mejorar su FEVI en los primeros meses¹²¹. La revascularización o la óptima farmacoterapia antiisquémica pueden causar una reversión de la hibernación y, en consecuencia, una mejora en la FEVI¹²².

En los pacientes que vuelven a presentar síntomas después de un IAMCEST se debe considerar repetir el ecocardiograma. En los pacientes que sufren un IAMCEST es razonable considerar la repetición de la ecocardiografía incluso con una disfunción leve del VI, especialmente con una presentación tardía luego del comienzo del dolor precordial o con biomarcadores desproporcionadamente altos¹²³.

Se recomienda repetir el ecocardiograma de 3 a 6 meses posterior al alta en los pacientes con FEVI levemente reducida en el contexto de SCA o síntomas leves en su evolución, con o sin revascularización, con la finalidad de evaluar la remodelación ventricular y los pseudoaneurismas tardíos.

Pregunta 5. ¿Cuándo y cómo pesquisar y tratar los trombos del VI tras un IAM?

La incidencia de trombos en el VI después de un IAM ha disminuido sustancialmente en los últimos años. El trombo en el VI sigue siendo una complicación importante del IAM, dado el potencial alto riesgo de desarrollar AVC y embolia sistémica. En un metaanálisis publicado en 2016, con más de 10,000 pacientes con IAMCEST, la incidencia general de trombo en el VI fue del 2.7%, y del 9.1% en aquellos con infarto anterior¹²⁴. Otro metaanálisis más reciente con más de 2000 pacientes con trombo en el VI detectado por resonancia magnética cardíaca (RMC) halló una incidencia mayor, del 6.3% en pacientes con IAMCEST, siendo del 12.2% en aquellos con infarto anterior y del 19.2% en aquellos con FEVI < 50%¹²⁵.

Por ello, en los pacientes con IAM de cara anterior o FEVI < 50% recomendamos realizar pesquisar sistemática de trombo. El tratamiento de los pacientes con trombo en el VI después de un SCA se discute en el capítulo 6.

Pregunta 6. ¿Cuándo, a quién y para qué se deben evaluar el strain longitudinal global y la dispersión mecánica al egreso de un SCA?

Desde los primeros estudios realizados para el análisis de la deformación miocárdica (*strain*) en la predicción de muerte súbita cardíaca y arritmia ventricular maligna tras un IAM se demostró que tanto el *strain* longitudinal global (SLG), en la medida del tamaño del infarto, como la dispersión mecánica, como medida de la heterogeneidad en la deformación miocárdica, se relacionaron de manera significativa e independiente con muerte súbita y arritmias malignas en los pacientes con IAM. En particular, el SLG mejoró la estratificación del riesgo más allá de los factores de riesgo existentes^{126,127}.

En estudios subsecuentes se demostró que la dispersión mecánica predijo eventos arrítmicos independientemente de la FEVI, y que la combinación de dispersión y SLG puede mejorar la selección de pacientes después de un IAM para la terapia con DAI, en particular en pacientes con FEVI > 35% que no presentan los criterios actuales de implante¹²⁶.

El SLG es un predictor muy preciso de arritmias ventriculares en los pacientes con FEVI reducida, aunque es necesario realizar estudios aleatorizados para determinar si puede contribuir a la selección de pacientes para la indicación o no de un DAI¹²⁸. En un metaanálisis de 12 estudios publicados sobre la dispersión con *strain* bidimensional se halló que proporciona un valor predictivo importante de arritmias ventriculares y que parece tener un valor predictivo superior sobre la FEVI y el SLG para la estratificación del riesgo¹²⁹.

En 2021, un estudio de *strain* ecocardiográfico en pacientes con miocardiopatía dilatada isquémica y no isquémica reveló que aquellos con miocardiopatía isquémica y dispersión miocárdica > 70 ms tenían el mayor riesgo de arritmias ventriculares. La combinación de la etiología de la IC y el *strain* ecocardiográfico fue útil para reclasificar a los pacientes con IC congestiva en riesgo de arritmia ventricular y para colaborar en la decisión de implante de un DAI¹³⁰. Finalmente, un estudio más reciente señala al SLG como predictor independiente de MACE incluso en un modelo ajustado

Tabla 7. Recomendaciones de ecocardiografía al egreso de un SCA

Recomendaciones		GR	NE
1	Se sugiere repetir el ecocardiograma transtorácico en pacientes con FEVI < 40%, luego de 6 semanas tras un SCA, con la finalidad de evaluar la posible necesidad de implantar un DAI en prevención primaria, y como referencia para la subsecuente estratificación del riesgo (falla cardíaca, arritmia ventricular y mortalidad)	I	B
2	Se sugiere repetir el ecocardiograma transtorácico Doppler a los 6 meses posterior al alta en pacientes con insuficiencia mitral isquémica en contexto de SCA (con o sin revascularización realizada), con la finalidad de evaluar la gravedad de la valvulopatía y del remodelado ventricular	I	B
3	Se recomienda repetir el ecocardiograma transtorácico en el seguimiento de los pacientes que durante su hospitalización por SCA presentaron complicaciones mecánicas, de acuerdo con las recomendaciones del equipo cardiovascular, individualizando cada caso según la complicación analizada	I	C
4	Se sugiere la pesquisa sistemática de trombo en el VI en pacientes con IAM anterior o anterolateral, o con FEVI < 50%	Ila	C
5	Se recomienda repetir el ecocardiograma transtorácico Doppler a los 3 a 6 meses posterior al alta en pacientes con FEVI levemente reducida en contexto de SCA o con síntomas cardíacos leves en su evolución, con o sin revascularización, con la finalidad de evaluar la remodelación ventricular y posibles pseudoaneurismas tardíos	Ila	C
6	Siempre que esté disponible, se debe realizar un ecocardiograma transtorácico con medición del SLG y dispersión mecánica en pacientes con FEVI < 40% antes del alta, de 6 a 12 semanas después de un SCA, con terapia médica óptima o revascularización completa, con la finalidad de evaluar la potencial indicación de un DAI en prevención primaria, y como referencia para la subsecuente estratificación del riesgo (falla cardíaca, arritmia ventricular y mortalidad)	Ila	A

a la FEVI y a las características angiográficas y clínicas, con una validez pronóstica superior en comparación con la evaluación aislada de la FEVI¹³¹.

La **tabla 7** resume las recomendaciones de ecocardiografía al egreso de un SCA.

Sección 2. Holter al egreso de un síndrome coronario agudo

Pregunta 1. ¿Cuándo y a quién realizar un Holter tras el alta de un SCA?

La importancia clínica de la taquicardia ventricular no sostenida (TVNS) tras un IAM sigue siendo controversial. Los primeros estudios sugerían que la TVNS se asociaba con peor pronóstico, pero se realizaron en la era previa a la reperfusión y se centraron en aquellos pacientes con FEVI < 40% y alto riesgo¹³². Los estudios posteriores no han podido replicar este hallazgo y se demostró un bajo valor predictivo para mortalidad de la TVNS en el periodo inmediato del SCA¹³³. Las arritmias durante la isquemia aguda es más probable que se deban a un automatismo aumentado en forma transitoria o a una actividad gatillada en la región de la isquemia o del infarto, en comparación con las arritmias tardías, en las que lo más probable es la reentrada ventricular mediada por una cicatriz.

La asociación de TVNS y riesgo de muerte de causa cardiovascular varió en relación con el momento de la arritmia ventricular: en comparación con los pacientes sin TVNS, aquellos con TVNS dentro de las primeras 48 horas no tenían mayor riesgo de muerte de causa cardiovascular, pero sí cuando la TVNS ocurrió más de 48 horas después de la admisión (6.5% vs. 3.5%; HR: 1.87; IC95%: 1.09-3.20; p = 0.02)^{132,134}. Además, se observó que el mayor riesgo de muerte de causa cardiovascular fue durante los primeros 30 días después del SCA. Muchos de los episodios de TVNS detectados durante los 7 días de seguimiento se habrían pasado por alto según los estándares de práctica actuales.

Extender el uso del monitoreo de 1 semana a 1 mes después de la presentación de un SCA podría identificar a los pacientes con mayor riesgo, en especial aquellos que presentan IAMCEST, y así mejorar la estratificación del riesgo^{132,135}. La taquicardia ventricular tardía se asoció con una mayor mortalidad en comparación con la temprana, con un aumento de cinco veces en la mortalidad a los 90 días^{136,137}.

De acuerdo con estos estudios, sugerimos realizar un Holter entre 1 y 3 meses luego del egreso, especialmente en los pacientes con FEVI < 40%.

La fibrilación auricular (FA) ocurre en el 6-21% de los pacientes con SCA¹³⁸. Suele atribuirse a una isquemia auricular, mientras que las presiones de llenado elevadas y el estiramiento auricular contribuyen a un inicio más tardío¹³⁹. Los pacientes que desarrollan FA luego

Tabla 8. Recomendaciones de Holter de 24 horas luego de un SCA

Recomendaciones		GR	NE
1	Se recomienda realizar Holter de 24 h posterior al alta de un SCA (1-3 meses) en los pacientes que presentaron, luego de 48 h de internación, arritmia cardíaca compleja (TVNS) y FEVI reducida	IIa	C
2	Podría considerarse realizar Holter a los 1-6 meses posterior al egreso de un SCA para pesquisa de FA	IIb	B

Tabla 9. Ergometrías y ergoespiometrías tras un SCA

Recomendaciones		GR	NE
1	Se podría considerar realizar una prueba de esfuerzo para la evaluación del pronóstico y la estratificación del riesgo residual después de un IAM y ayudar a predecir el riesgo de eventos cardiovasculares futuros, y como paso previo a la RC	IIb	B
2	Se recomienda realizar una prueba de esfuerzo de 7 a 14 días posterior al alta hospitalaria después de un IAM, y en caso de estar disponible efectuar una prueba cardiopulmonar con medición de la capacidad funcional en términos de consumo máximo de oxígeno para poder establecer un plan de rehabilitación adecuado y aconsejar sobre la actividad física a realizar	IIa	B

de un IAM tienen un mayor riesgo de AVC tanto en el hospital como en el seguimiento¹⁴⁰. En el estudio CARISMA se evaluaron monitores cardíacos implantables en una población de 271 pacientes después de un IAM durante un periodo de 2 años, y se diagnosticó FA en el 39.3% de los pacientes, la cual fue más frecuente en los primeros 2 meses posteriores al IAM¹⁴¹.

En el estudio observacional prospectivo ARREST en pacientes con FEVI > 40% que se sometieron a ATC dentro de los 7 días posteriores al SCA y se enrolaron para recibir un monitor implantable, el 29% de los pacientes desarrollaron FA de nueva aparición. La mediana de tiempo hasta el primer episodio de FA detectado fue de 4.8 meses y la carga acumulada máxima de FA se detectó entre los 3 y los 6 meses¹⁴². La [tabla 8](#) resume las recomendaciones de a quién y cuándo solicitar holter tras un SCA.

Sección 3. Prueba de esfuerzo, ergometrías y ergoespiometrías

Pregunta 1. ¿Cuándo y para qué realizar una ergoespiometría al egreso de un IAM?

La prueba de ejercicio cardiopulmonar es un método no invasivo y seguro para evaluar la capacidad de ejercicio y la función cardiopulmonar posteriores a un IAM, y además orienta para establecer un plan de rehabilitación adecuado.

La prueba de ejercicio cardiopulmonar es segura y puede realizarse a partir de los 3 días después del IAM o a los 7-14 días después del alta. Kavanagh et al.¹⁴³ demostraron en 12,169 hombres referidos a RC que el máximo consumo de oxígeno medido durante la prueba de esfuerzo fue un predictor independiente de eventos cardiovasculares a largo plazo tras un IAM: por cada aumento de 3.5 ml/kg/min en el máximo consumo de oxígeno, el riesgo de eventos cardiovasculares disminuyó un 15%.

Pregunta 2. ¿Cuál es la utilidad pronóstica de una ergometría tras un IAM?

Dentro del análisis del pronóstico del paciente que ha sufrido un IAM, la prueba de esfuerzo ha sido estudiada en numerosos estudios desde hace ya varias décadas, donde lo más importante es considerar la respuesta al ejercicio positiva después de la primera semana del infarto. Hedbäck y Perk¹⁴⁴, ya en 1987, comprobaron que los pacientes tienen una menor tasa de mortalidad (13%) a largo plazo en comparación con los que presentan una respuesta negativa (30%). Laukkanen et al.¹⁴⁵ realizaron un estudio más específico, y la capacidad aeróbica medida por la prueba de esfuerzo tuvo un valor predictivo independiente para los eventos cardiovasculares: el nivel más bajo de capacidad aeróbica tenía un riesgo relativo de eventos cardiovasculares de 2.8 (IC95%: 2.0-3.9) en comparación con el nivel más alto de capacidad aeróbica. Por lo tanto, la ergometría es útil en el proceso de estratificación del riesgo tras un SCA.

Pregunta 3. ¿En qué momento se debe realizar una prueba de esfuerzo cardiopulmonar tras un IAM?

Posterior a un IAM, la disfunción ventricular es el factor predominante en el deterioro de la capacidad funcional^{146,147}. Se ha evaluado la seguridad de realizar la prueba de esfuerzo en relación con el tiempo tras el IAM. Se recomienda realizar una prueba de esfuerzo cardiopulmonar después de un IAM para la evaluación de la capacidad funcional en términos de consumo máximo de oxígeno para poder aconsejar sobre la actividad física ordinaria a realizar. Debe realizarse 5-7 días posterior al infarto, y en caso de no poder hacerla antes del alta puede ser a los 12-21 días del egreso.

La recomendación de realizar ergometría es importante en la evaluación del riesgo residual y el seguimiento de los pacientes, en particular en los que irán a RC. Las recomendaciones se detallan en la [tabla 9](#).

Sección 4. Estudios de medicina nuclear tras un infarto

Pregunta 1. En los pacientes con infarto y enfermedad coronaria no obstructiva, ¿qué rol tiene la tomografía por emisión de positrones?

La tomografía por emisión de positrones (PET, *positron emission tomography*) cardíaca es la modalidad de imagen más validada para la cuantificación del flujo de reserva coronario y la evaluación de la enfermedad microvascular^{147,148}. Estudios prospectivos con PET han correlacionado la disfunción microvascular, definida como un valor de flujo de reserva coronario anormal (< 2.0), con un pronóstico adverso^{149,150}; su cuantificación y evaluación mejora la estratificación del riesgo en pacientes con sospecha de enfermedad microvascular¹⁵¹.

La cuantificación del flujo de reserva coronario por PET ha sido validada en comparación con mediciones invasivas en varios estudios y ha demostrado ser un parámetro preciso y reproducible^{152,153}. Utilizando PET con rubidio 82, Ziadi et al.¹⁵⁴ mencionan el valor pronóstico añadido de la cuantificación del flujo de reserva coronario sobre el puntaje sumado de estrés, evidenciando un incremento del doble en la tasa de eventos adversos en presencia de un valor < 2.0 y un puntaje de estrés normal¹⁵⁴⁻¹⁵⁶.

La estandarización de los criterios diagnósticos para disfunción microvascular coronaria del grupo COVADIS (*Coronary Vasomotion Disorders International Study Group*) menciona la importancia, como criterio

diagnóstico, de la cuantificación del flujo de reserva coronario. Su evaluación parte de los criterios clínicos para sospecha de angina microvascular, utilizando el punto de corte < 2.0 por PET, ya que evidencia la presencia de disfunción microvascular coronaria¹⁵⁷. Por ello, es recomendable, si hay disponibilidad, realizar una PET a todo paciente con un SCA, un IAM o una angina sin enfermedad coronaria obstructiva.

Pregunta 2. ¿Cuándo y cómo se debe buscar isquemia residual o viabilidad en pacientes con revascularización incompleta?

Los pacientes con enfermedad multivascular en los que solo se ha tratado la lesión culpable y aquellos con IAMCEST de presentación tardía pueden beneficiarse de una evaluación adicional de isquemia residual o viabilidad¹⁵⁸. Queda por determinar cuáles son el mejor momento y la mejor técnica de imagen para detectar isquemia residual y viabilidad miocárdica (ecocardiografía, tomografía computarizada por emisión de fotón único [SPECT, *single-photon emission computed tomography*], RMC o PET). Las pruebas con mayor accesibilidad y disponibilidad son la ecocardiografía y la SPECT, pero la PET y la RMC tienen mayores sensibilidad y especificidad.

La PET es una técnica utilizada, aunque su uso está limitado por el costo y la disponibilidad. Un ECA con imágenes de PET demostró que los pacientes con una cantidad sustancial de miocardio disfuncional, pero viable, son los que se benefician de un procedimiento de revascularización, mostrando mejoras en la función contráctil regional y global, los síntomas, la capacidad de ejercicio y el pronóstico a largo plazo¹⁵⁹. Un metaanálisis con un total de 3088 pacientes con un seguimiento de 25 ± 10 meses halló una asociación entre la viabilidad y la mayor supervivencia después de la revascularización¹⁶⁰.

Pregunta 3. ¿Cómo evaluar la FEVI cuando el ecocardiograma es subóptimo o no concluyente en un IAM?

La RMC es ampliamente reconocida como uno de los estudios de imágenes más precisos para la evaluación del VI, debido a su enfoque volumétrico en ventrículos asimétricos con anomalías en el movimiento de la pared. Además, es un parámetro fundamental que guía la toma de decisiones en varios escenarios clínicos¹⁶¹. Entre los aportes de los estudios de imagen cardíaca,

la FEVI con la estimación del volumen del VI sigue siendo el principal marcador pronóstico tras un IAM¹⁶².

En la práctica clínica habitual y en ensayos clínicos, el ecocardiograma transtorácico para evaluación de la FEVI con el método de Simpson biplanar es el método más utilizado y recomendado¹⁶³. La SPECT sincronizada con el electrocardiograma (*gated*-SPECT), además de la perfusión, permite la evaluación simultánea de la función del VI mediante la medición de los volúmenes ventriculares (sistólico y diastólico) y el cálculo la FEVI, siendo una técnica con alta resolución espacial y buena reproducibilidad¹⁶⁴. Se ha demostrado que la *gated*-SPECT también tiene una buena correlación con otras modalidades de imagen, y se ha recomendado el uso intercambiable de diferentes técnicas para la medición de la FEVI^{164,165}.

El valor de la RMC como método diagnóstico en los pacientes con IAM también ha sido demostrado y comparado con la ecocardiografía. Según los resultados de pequeños estudios,^{166,7} el ecocardiograma subestimó los volúmenes del VI en 69 ml para el volumen diastólico final y 35 ml para el volumen sistólico final (ambos con $p < 0.001$) y la FEVI un 4%. La RMC fue mucho más sensible para la detección de anomalías de la motilidad regional¹⁶⁶. La importancia clínica de esto se ha evaluado comparando el cálculo de la FEVI por ecocardiografía y RMC, y se ha demostrado que la RMC es mejor en la predicción de MACE en el grupo de pacientes con ecocardiografía y FEVI $< 50\%$ ¹⁶⁷.

Existen en la literatura diversos estudios que involucran parámetros evaluados por RMC y el pronóstico de los pacientes a largo plazo, sobre todo vinculados al desarrollo de IC y arritmias. El tamaño del infarto estimado por realce tardío entre los días 4 y 7 posteriores a un IAM parece ser un marcador de remodelado adverso y peor pronóstico, al igual que la hemorragia intramiocárdica. Sin embargo, hace falta mayor evidencia para conocer el momento oportuno tras el evento coronario y su utilidad a largo plazo. Hasta el momento, las evidencias sugieren que estos métodos podrían usarse en la evaluación de seguimiento de la función ventricular, en especial cuando la evaluación por ecocardiograma es difícil o no concluyente.

Pregunta 4. ¿Qué rol tiene la RMC en el seguimiento de las complicaciones mecánicas o de la pericarditis al egreso de un SCA?

La RMC puede proporcionar una ventaja diagnóstica sobre la ecocardiografía debido a su capacidad para

caracterizar el miocardio, además de proporcionar imágenes de cine-RMC¹⁶⁸. Los avances en el desarrollo de secuencias, combinados con la capacidad de los agentes de contraste paramagnéticos para aumentar la acumulación de sangre ventricular, suponen una ventaja potencial en la detección de trombos del VI^{169,170}.

En pacientes con complicaciones inherentes al IAM, como trombos ventriculares, la RMC ha mostrado tener mayor sensibilidad que el ecocardiograma y que el ecocardiograma transesofágico (sensibilidad del 89% y especificidad del 99%), por lo que podría usarse en el diagnóstico y el seguimiento, en especial cuando el ecocardiograma no es concluyente¹⁶⁹. De acuerdo con estos datos, parece razonable la realización de una RMC en pacientes con alto riesgo de trombo ventricular o signos sugestivos en el ecocardiograma transtorácico, pero no concluyentes, así como en pacientes con eventos cardioembólicos. Entre los días 9 y 12 posterior a un evento, la prevalencia de trombos y la sensibilidad para su detección son más altas¹⁷¹. Se sugiere realizar el seguimiento a los 3 meses y posteriormente de manera seriada hasta su resolución¹⁷².

La pericarditis tras un IAM, como parte de los síndromes por lesión pericárdica que ocurren un tiempo después de un daño al pericardio, conocida también como síndrome de Dressler, cada vez es menos frecuente en la era de la reperfusión. Amerita una alta sospecha clínica, y puede ser útil una evaluación multimodal con tomografía computarizada (TC) y RMC en los casos en que el ecocardiograma transtorácico no es diagnóstico, aportando información adicional en cuanto a características del líquido, grosor pericárdico (TC) y cuantificación de la cantidad de líquido, y caracterización del tejido pericárdico (RMC), pero no están indicadas en pacientes inestables¹⁷³.

Pregunta 5. ¿Qué rol tiene la TC en el seguimiento de los pacientes con disección coronaria?

La disección espontánea de la arteria coronaria es una causa poco frecuente de SCA. Se ha reportado que se asocia con diversas situaciones fisiopatológicas, como aterosclerosis, episodio periparto, enfermedades del colágeno, abuso de cocaína, hipertensión grave y anticonceptivos orales¹⁷⁴. Los estudios angiográficos han informado de que la prevalencia de disección espontánea de la arteria coronaria varía del 0.07%

Tabla 10. Recomendaciones de estudios de imágenes

Recomendaciones		GR	NE
1	En pacientes con SCA (angina o infarto) sin obstrucción coronaria, y dependiendo de la disponibilidad y la capacidad económica, se puede recomendar la realización de una PET dentro de los 30 días luego del alta para evaluar el flujo de reserva coronario, con fines de diagnóstico, estratificación del riesgo y optimización de la terapia farmacológica	IIb	B
2	En pacientes con IAMCEST y enfermedad de múltiples vasos en los que solo se ha tratado la lesión responsable, y dependiendo de la disponibilidad y de la capacidad económica, se puede realizar una SPECT o una PET, en búsqueda de isquemia residual o viabilidad con fines pronósticos y de evaluación para una nueva revascularización	IIb	B
3	La realización de otras técnicas de imagen, como la RMC y la SPECT, puede considerarse, dependiendo de la disponibilidad y de la capacidad económica, para la evaluación de la función del VI cuando el ecocardiograma es subóptimo o no concluyente en pacientes con SCA	IIb	C
4	En pacientes con trombos ventriculares, aneurisma o pseudoaneurisma del VI, o pericarditis, la RMC, dependiendo de la disponibilidad y de la capacidad económica, podría tener un rol importante en el seguimiento; el momento óptimo es a criterio del equipo tratante	IIa	C
5	En el seguimiento de pacientes con disección coronaria, especialmente si es proximal, la TC podría tener una utilidad y ser segura, pero depende de la disponibilidad y la capacidad económica	IIa	C

al 0.24% en pacientes con enfermedad arterial coronaria¹⁷⁵. Se estima que supone el 1-4% de los SCA, con mayor prevalencia en mujeres jóvenes y durante el embarazo¹⁷⁶.

La angiografía coronaria invasiva es la técnica de elección para el diagnóstico de las disecciones coronarias; sin embargo, parece que la TC se puede correlacionar bien tanto con la autopsia como con la angiografía coronaria¹⁷⁷. Roura et al.¹⁷⁸, en el seguimiento de pacientes 3 a 6 meses después del episodio de disección espontánea de la arteria coronaria, demostraron que la TC es una técnica no invasiva que puede ser de gran utilidad para evaluar la permeabilidad de los vasos coronarios. Su utilidad es mayor en los segmentos coronarios proximales.

Se debe considerar la limitación que se atribuye a la radiación en pacientes jóvenes y en el embarazo. La resolución espacial de la TC es subóptima para los vasos pequeños, lo que genera falsos negativos, y además las placas ateroscleróticas blandas pueden confundirse con un hematoma intramural¹⁷⁹.

Es fundamental dejar claro que la indicación de estudios imagenológicos complementarios dependerá siempre de la disponibilidad y la accesibilidad, del costo y las posibilidades económicas del paciente o del sistema, y de la experiencia del operador. La indicación debe ser discutida con el paciente y sus cuidadores.

La figura 4, así como la tabla 10, resumen las sugerencias acerca del uso de imágenes cardiovasculares al egreso de los pacientes que han sufrido un SCA.

Capítulo 3. Indicaciones de una coronariografía diagnóstica o terapéutica luego del egreso de un SCA

En Latinoamérica no existen ni se construirán a mediano plazo suficientes salas de hemodinamia operativas a tiempo completo. Esta limitación resulta en un porcentaje considerable de pacientes con SCA que no tienen acceso a una coronariografía en la etapa aguda, por lo que es una decisión clave escoger la opción de revascularización posterior a un IAM más costo-efectiva.

Pregunta 1. ¿Cuáles son las indicaciones de una coronariografía diagnóstica o terapéutica al egreso de un IAMCEST no reperfundido?

Dentro de este grupo de pacientes podemos englobar aquellos que recibieron terapia fibrinolítica no exitosa y aquellos sin acceso a terapia de reperfusión, siendo la mayoría de los casos atribuidos a la demora en la atención médica o a la falta de disponibilidad de fármacos fibrinolíticos^{180,181}. Posiblemente representan el mayor volumen de casos en los países de Latinoamérica.

En estos pacientes es importante valorar la clínica, pues si permanecen asintomáticos no se recomienda revascularizar la arteria responsable del infarto, esto sustentado en los resultados del ensayo clínico OAT (*Occluded Artery Trial*), que no encontró una mejora significativa en la mortalidad, el infarto recurrente ni la IC con la revascularización percutánea en comparación

con el tratamiento médico óptimo en pacientes IAM-CEST que tenían la arteria responsable del infarto ocluida después de 24-72 horas del evento¹⁸².

Además, de acuerdo con los resultados del estudio EXPLORE (*Evaluating Xience and Left Ventricular Function in Percutaneous Coronary Intervention on Occlusions After ST-Elevation Myocardial Infarction*), incluso la revascularización temprana (1 semana) de oclusiones totales crónicas concomitantes no responsables del infarto no presenta una mejoría de la FEVI ni del volumen diastólico final del VI en la RMC después de 4 meses¹⁸³.

A estos dos ensayos podemos sumar el metaanálisis realizado por Ioannidis y Katritsis¹⁸⁴, que concluyó que la ATC sistemática no fue superior al tratamiento médico en pacientes no revascularizados¹⁸⁴.

Una vez que el paciente ha superado el evento agudo y permanece asintomático y estable al momento del alta, anteriormente se consideraba realizar pruebas no invasivas para detectar isquemia miocárdica residual y evaluar la viabilidad en un territorio miocárdico extenso, y con ello valorar la necesidad de una coronariografía electiva (en caso de que aún no se conociera la anatomía) y definir la factibilidad de una estrategia de revascularización^{185,186}. Sin embargo, a diferencia de los resultados de estos informes retrospectivos iniciales, ninguno de los ensayos prospectivos pudo validar la utilidad de la evaluación de la viabilidad miocárdica para las decisiones sobre la revascularización quirúrgica en pacientes con cardiopatía isquémica, como se mencionó anteriormente. Incluso en pacientes ambulatorios, la perfusión guiada por isquemia continúa siendo controversial¹⁸⁷⁻¹⁸⁹. Para más información acerca de estudios de imágenes al egreso, véase el capítulo 2.

Podemos observar entonces que tanto la revascularización temprana como la valoración de la viabilidad en los pacientes no reperfundidos parece no tener impacto en la mortalidad de causa cardiovascular ni en la disfunción ventricular izquierda. Por ello, para este tipo de pacientes que permanecen asintomáticos y estables al momento del alta, mantener un manejo médico óptimo sería la recomendación principal, pues como se demostró en el estudio ISCHEMIA (*International Study of Comparative Health Effectiveness With Medical and Invasive Approaches*)¹⁹⁰, en pacientes con enfermedad coronaria estable, un enfoque de tratamiento médico intensivo óptimo puede ser tan efectivo como una intervención invasiva¹⁹⁰ (con la excepción de la afectación del tronco de la coronaria izquierda).

Pregunta 2. ¿Cuáles son las indicaciones de la coronariografía y la revascularización en pacientes con IAMCEST que tienen lesiones remanentes o revascularización incompleta?

Este grupo incluye pacientes que recibieron angioplastia solo en la arteria responsable del infarto y tienen enfermedad multivaso, y aquellos que recibieron terapia fibrinolítica exitosa pero luego no se les realizó coronariografía (estrategia farmacoinvasiva).

Los pacientes con enfermedad multivaso tienen peores desenlaces clínicos y, contrario a lo que se creía previamente, diferentes ECA han mostrado resultados favorables de la revascularización completa en SCA sin shock cardiogénico, principalmente debido a una reducción significativa de la mortalidad y de las vascularizaciones ulteriores¹⁹¹. La evidencia inicial obtenida del ensayo DANAMI-3-PRIMULTI (publicado en 2015) mostró que, en pacientes con IAMCEST y enfermedad multivaso, la revascularización completa guiada por mediciones de FFR reduce significativamente el riesgo de eventos isquémicos futuros en comparación con ninguna intervención invasiva adicional después de la ATC primaria¹⁹².

Estos resultados a favor de la revascularización completa fueron similares a los del estudio COMPLETE, en el que también se evidenció que la revascularización completa era superior a solo revascularizar la arteria responsable del infarto en la reducción de MACE en un 26%, independientemente del momento en que se revascularice (durante la hospitalización o hasta 45 días después del alta, o luego de este tiempo)^{193,194}. Incluso la reducción de eventos isquémicos se mantiene en el largo plazo (mediana de seguimiento de 5.6 años), como muestra el estudio CULPRIT¹⁹⁵.

Con esto podemos llegar a una primera conclusión, y es que el objetivo principal debe ser asegurar que el paciente cuente con una revascularización completa incluso luego del alta, siendo variable el tiempo óptimo para lograr este objetivo, pues de acuerdo con estudios observacionales la ATC por etapas se puede realizar en un plazo de 7 días¹⁹⁶, 14 días^{197,198} o 30 días¹⁹⁹ después de la ATC primaria, siempre que sea económicamente y logísticamente viable, dado que sea cual sea el tiempo se asocia con mejores resultados, como demuestra el metaanálisis realizado por Abouelmagd et al.²⁰⁰ (tasa de MACE del 11.81% en revascularización completa electiva y del 10.37% en revascularización completa temprana).

Pregunta 3. ¿Cuáles son las indicaciones de la coronariografía al egreso de los pacientes con SCA?

En los pacientes con SCASEST (angina inestable o IAM) que son dados de alta podemos plantear dos enfoques de abordaje mediante revascularización: 1) una estrategia «invasiva de rutina», mediante la cual todos los pacientes se someten a una angiografía coronaria y, si está indicada, a una revascularización coronaria, o 2) una estrategia «selectivamente invasiva» (también denominada «conservadora»), en la que inicialmente se utiliza solo tratamiento médico, con una selección de pacientes para angiografía basada en la demostración de isquemia miocárdica persistente. Para poder determinar cuál de estas dos estrategias brinda mejores resultados clínicos, Fanning et al.²⁰¹ realizaron un metaanálisis en el que incluyeron ocho ensayos clínicos (8915 participantes) y no hallaron diferencia significativa en el desenlace principal (mortalidad por todas las causas y muerte o IAM no fatal a 6-12 meses) entre ambas estrategias. Si bien la revascularización de rutina mostró una reducción de angina refractaria y de las rehospitalizaciones en el seguimiento, este beneficio fue superado por un riesgo mayor (casi el doble) de IAM relacionado con el procedimiento y un riesgo mayor de complicaciones hemorrágicas. Por ello, la estrategia selectivamente invasiva (conservadora), en función del riesgo clínico de eventos recurrentes, debe ser de elección. A los resultados de este metaanálisis se suma la evidencia derivada del ensayo clínico TOMAHAWK, el cual comparó la efectividad entre la estrategia invasiva inmediata (de rutina) y la estrategia invasiva selectiva en 554 pacientes que sufrieron un paro cardíaco extrahospitalario y fueron reanimados con éxito, con posible origen coronario, pero sin evidencia de elevación del segmento ST en dos momentos distintos: a los 30 días y al año. En este ensayo no se observó un beneficio clínico significativo en la mortalidad a 30 días en los pacientes sometidos a estrategia invasiva temprana. En el seguimiento a 1 año, tampoco se observó un beneficio en la mortalidad ni en el desarrollo de déficits neurológicos graves, IAM o rehospitalización por IC con la estrategia invasiva inmediata²⁰²⁻²⁰⁴.

Podemos concluir que el enfoque a considerar en los pacientes con SCASEST que han sido dados de alta es la estrategia de revascularización selectivamente invasiva, que se realizará en función del riesgo clínico de eventos isquémicos recurrentes. En pacientes con

criterios de riesgo isquémico alto (mayores de 75 años, con diagnóstico de diabetes *mellitus* o puntaje GRACE > 140) se prefiere que la estrategia se realice de forma precoz, pues ha demostrado disminuir la mortalidad²⁰⁵, mientras que en pacientes con riesgo isquémico bajo la estrategia se realizará luego de las pruebas de isquemia²⁰⁶.

Pregunta 4. ¿Qué pacientes deben recibir cirugía de revascularización miocárdica luego del alta de un SCA?

Los ECA sobre ATC en el IAMCEST apoyan la seguridad y la eficacia de la ATC multivaso en pacientes seleccionados²⁰⁷. Solo un tercio de los pacientes incluidos en estos ECA tenían enfermedad de triple vaso, y la mayoría de estos ensayos excluyeron a los pacientes con enfermedad del tronco, oclusión total crónica coronaria o enfermedad compleja de arterias no infartadas. Por esta razón, la cirugía de revascularización miocárdica (CRM) sigue siendo una opción razonable en pacientes con enfermedad arterial compleja de los vasos no infartados que incluyan una gran área de miocardio en riesgo, y que no tengan comorbilidad significativa que aumente el riesgo de la cirugía.

En cuanto a los pacientes que cursan con un IAMSEST, no existe una comparación aleatorizada de ATC frente a CRM. En el análisis de datos de pacientes individuales de los ensayos BEST, PRECOMBAT y SYNTAX, que compararon la ATC y la CRM, de los 3280 pacientes con enfermedad multivaso o del tronco solo 77 (2.2%) presentaron IAMSEST y 1169 (35.7%) presentaron angina inestable. En el seguimiento a 5 años de la población completa, el riesgo de muerte, IAM o AVC se redujo significativamente con la CRM en comparación con la ATC, a expensas de una reducción del infarto²⁰⁸.

En un análisis poblacional, el beneficio de la CRM en comparación con la ATC se confirmó en pacientes con diabetes que presentaron IAMSEST. A los 3 años de seguimiento, la incidencia combinada de MACE fue menor con la CRM²⁰⁹. En conjunto, la evidencia se limita a estos estudios y sugiere indirectamente que los criterios aplicados en pacientes con enfermedad estable deben guiar la elección de la modalidad de revascularización en este grupo de pacientes.

Para la selección de CRM como método de revascularización se recomienda la discusión en el equipo cardiovascular, apoyados por el cálculo del puntaje SYNTAX (> 33 puntos)²¹⁰ y de la Society of Thoracic

Tabla 11. Recomendaciones de coronariografía y revascularización luego de una internación por SCA

Recomendaciones		GR	NE
1	En pacientes no reperfundidos, asintomáticos y estables, se debe mantener el manejo médico óptimo	I	B
2	En los pacientes con IAMCEST en quienes solo se trató la arteria responsable y tengan enfermedad multivascular se recomienda realizar la revascularización completa, idealmente en las primeras 4 semanas luego del alta	I	A
3	En los pacientes con SCASEST y riesgo isquémico bajo o moderado se debe plantear una estrategia invasiva selectiva en función de las pruebas de isquemia	I	B
4	En pacientes con IAMSEST y alto riesgo isquémico en quienes no se realizó estrategia invasiva durante la hospitalización se sugiere la realización precoz de coronariografía	I	B
5	Todo paciente luego de un IAM con indicación quirúrgica debe ser evaluado de manera individualizada por el equipo médico multidisciplinario, incluyendo cardiólogos intervencionistas y cirujanos cardiovasculares, para determinar la mejor estrategia de tratamiento y el momento adecuado para la CRM	I	C
6	La indicación definitiva de CRM debe ser discutida y decidida con el paciente, luego de informar a él y sus cuidadores, adecuadamente y en lenguaje sencillo, sobre los beneficios y riesgos del procedimiento quirúrgico	I	C
7	Para los pacientes con ATC de la arteria responsable, la CRM se pospone generalmente hasta que se complete el periodo de tratamiento con AAPD, con una duración mínima recomendada de 1 mes	I	A
8	En los pacientes con IAMCEST que recibieron terapia fibrinolítica, pero que no recibieron estrategia farmacoinvasiva durante la hospitalización, se sugiere la realización de coronariografía en el menor tiempo posible	IIa	C
9	Previo a la CRM se sugiere continuar el tratamiento con AAS	IIa	B
10	Previo a la CRM en pacientes con muy alto riesgo trombótico se podría considerar el uso de cangrelor o de inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa	IIb	B

Surgeons (STS)²¹¹ que valore el riesgo quirúrgico. Las características clínicas y anatómicas a favor de la CRM incluyen diagnóstico de DM2, FEVI < 40%, contraindicaciones para antiagregación plaquetaria dual (AAPD) con ácido acetilsalicílico (AAS) y un inhibidor del receptor P2Y12 del difosfato de adenosina (ADP), reestenosis difusa recurrente en *stents*, aspectos anatómicos y técnicos que probablemente resulten en una revascularización incompleta con ATC, y necesidad de cirugía valvular concomitante^{212,213}.

El momento seguro y apropiado de la CRM electiva en pacientes estables tras un IAM se determina de manera individual y cuidadosa por el equipo cardiovascular. Una revisión de los datos de egresos de California comparó los pacientes que se sometieron a CRM tras un IAM de forma temprana (< 3 días, n = 4676) con los que la recibieron de forma tardía (> 3 días, n = 4800)²¹⁴. Los pacientes con CRM temprana tuvieron una tasa de mortalidad un 40% más alta. Sin embargo, no se hizo ninguna diferenciación entre el IAMSEST y el IAMCEST, y los pacientes con mayor riesgo tenían más probabilidades de ser tratados rápidamente.

En los pacientes con deterioro hemodinámico o con alto riesgo de eventos isquémicos recurrentes (es decir,

aquellos con una gran área de miocardio en peligro debido a estenosis coronarias críticas o isquemia recurrente) se debe considerar la cirugía lo más precoz posible.

La evidencia documentada por estudios observacionales, ensayos clínicos y metaanálisis ha demostrado que la prolongación de la AAPD hasta el momento de la CRM aumenta el riesgo de sangrado excesivo, transfusiones y necesidad de nuevas exploraciones por sangrado. Por lo tanto, se recomienda interrumpir el tratamiento con un inhibidor del receptor P2Y12 del ADP antes de la CRM electiva siempre que sea posible²¹³⁻²¹⁶. En los pacientes en quienes se implantó un *stent*, la cirugía electiva puede posponerse hasta que se complete el periodo de tratamiento con AAPD, considerándose como mínimo 1 mes.

En los casos urgentes, que suelen ser pacientes con IAM reciente, se debe sopesar el riesgo de episodios trombóticos (trombosis del *stent* o IAM) mientras se espera que desaparezca el efecto del inhibidor del receptor P2Y12 del ADP, frente al riesgo perioperatorio de complicaciones hemorrágicas. Para los pacientes con un riesgo extremadamente alto se puede considerar un tratamiento puente con cangrelor o con un antagonista de la glucoproteína IIb/IIIa²¹⁶.

En cuanto al uso de AAS, un estudio de cohorte con más de 8000 pacientes demostró que su

Tabla 12. Recomendaciones de fármacos moduladores del sistema renina-angiotensina-aldosterona y de inhibidores de la neprilisina tras un SCA

Recomendaciones		GR	NE
1	Se debe iniciar un IECA tras un SCA en pacientes con FEVI < 40%, con o sin signos de IC	I	A
2	Se debe iniciar un IECA tras un SCA en pacientes con hipertensión arterial, DM2 o IAM anterior	I	A
3	Se debe considerar iniciar un IECA tras un SCA en pacientes con IC y FEVI > 40%	I	B
4	Ante el desarrollo de tos o angioedema por IECA se debe rotar a un ARA-II, preferiblemente valsartán	I	B
5	Se debe iniciar un antagonista del receptor de mineralocorticoides tras un SCA en pacientes con fracción de eyección < 40%, con IC clínica o con DM2. El tratamiento debe indicarse en forma precoz	I	A
6	Se puede considerar iniciar un IECA tras un SCA en pacientes con IC y fracción de eyección < 40%	IIa	B
7	Se puede considerar iniciar un antagonista del receptor de mineralocorticoides tras un SCA en pacientes con fracción de eyección > 40%	IIb	C
8	No se debe indicar un ARNI tras un SCA independientemente de la FEVI y del tipo de SCA	III	B

utilización dentro de los 5 días previos a la CRM se asoció con una reducción de la mortalidad general sin un aumento concomitante del riesgo de reintervención por hemorragia grave (pericárdica o necesidad de transfusión de sangre)²¹⁷, por lo que, de acuerdo con distintas guías²¹³⁻²¹⁶, se favorece continuarlo sobre interrumpirlo.

La indicación definitiva de CRM debe ser discutida y decidida con el paciente, luego que se informe adecuadamente y en lenguaje sencillo sobre los beneficios y los riesgos del procedimiento quirúrgico. La [tabla 11](#) resumen las recomendaciones de cateterismos y revascularización al egreso de un SCA.

Capítulo 4. Tratamiento farmacológico

Sección 1. Inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona y de la neprilisina

Pregunta 1. ¿A quién indicar un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina o un antagonista de los receptores de la angiotensina II?

Numerosos estudios aleatorizados y metaanálisis confirman los beneficios de iniciar un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) en pacientes tras un SCA con hipertensión arterial, DM2, signos de IC congestiva o un IAM anterior extenso, en términos de mejoría del remodelado ventricular, reducción de nuevos eventos isquémicos,

mortalidad por causa cardiovascular y hospitalizaciones por IC²¹⁸⁻²³⁵. Ante el desarrollo de tos o angioedema por IECA se recomienda cambiar a un antagonista de los receptores de la angiotensina II (ARA-II), preferiblemente valsartán, que es el único que tiene evidencia en este escenario^{223,224}.

Aunque los estudios que han incluido pacientes cuyo tratamiento comenzó a las 48 h del inicio del infarto han demostrado que los IECA se asocian a un mayor beneficio en comparación con el inicio temprano²¹⁸⁻²³⁵, en la actualidad se recomienda iniciar el IECA lo antes posible y titular la dosis hasta la máxima tolerada. Dado que los IECA tienen beneficio en la enfermedad aterosclerótica a largo plazo, se considera que deben mantenerse indefinidamente^{234,235}.

Pregunta 2. ¿Se puede indicar un inhibidor de la neprilisina y del receptor de la angiotensina en pacientes con IAM?

Si bien los estudios con sacubitrilo-valsartán han demostrado beneficios en pacientes con IC y disfunción ventricular en cuanto a reducción de mortalidad y de internaciones por IC, en los pacientes que han sufrido un SCA los beneficios no han podido demostrarse. En el estudio PARADISE-MI, el sacubitrilo-valsartán, en comparación con ramipril, no redujo la mortalidad, las hospitalizaciones ni los eventos de IC en los pacientes con disfunción ventricular tras un IAM, a pesar de que los eventos fueron numéricamente menores con sacubitrilo-valsartán²³⁶. De acuerdo con estos resultados, no se recomienda indicar un inhibidor de la neprilisina y

Tabla 13. Recomendaciones de BB tras un SCA

Recomendaciones		GR	NE
1	Se debe iniciar un BB oral (bisoprolol, carvedilol o succinato de metoprolol) tras un SCA en pacientes con FEVI < 40%, con o sin IC	I	A
2	Se debe mantener el tratamiento con BB (bisoprolol, carvedilol o tartrato de metoprolol) a largo plazo luego de un SCA solo en pacientes con IC y FEVI reducida, angina persistente, isquemia residual, revascularización incompleta o arritmia ventricular	I	A
3	Se debe iniciar un BB (bisoprolol, carvedilol o tartrato de metoprolol) tras un SCA en pacientes con angina y anatomía coronaria no revascularizable	I	B
4	Se debe considerar iniciar un BB (bisoprolol, carvedilol o tartrato de metoprolol) tras un SCA en pacientes con arritmia ventricular pese a una revascularización completa	IIa	B
5	Se debe considerar iniciar un BB (bisoprolol, carvedilol o succinato de metoprolol) tras un SCA en pacientes con IC y FEVI del 40-50%	IIa	C
6	Se puede considerar iniciar un BB (bisoprolol, carvedilol o succinato de metoprolol) tras un SCA en pacientes con IC y FEVI > 50%	IIb	B
7	No está recomendado el uso sistemático de BB en todos los pacientes posterior a un SCA	III	A

del receptor de la angiotensina (ARNI, *angiotensin receptor-neprilysin inhibitor*) tras un SCA, independientemente de la FEVI y del tipo de IAM.

Pregunta 3. ¿Cuándo y a quién agregar un antagonista del receptor de mineralocorticoides?

Estos medicamentos tienen un rol establecido en el tratamiento de la IC, aunque su efecto no es claro en pacientes tras un SCA sin IC ni disfunción ventricular. El estudio EPHESUS demostró que la eplerenona en dosis hasta 50 mg tras un IAM con IC, FEVI < 40% y crepitantes basales redujo la mortalidad de causa cardiovascular y las hospitalizaciones por IC²³⁷. Sin embargo, no se dispone de evidencia en pacientes tras un SCA sin IC ni FEVI reducida, por lo que las recomendaciones actuales se extrapolan de los beneficios hallados en pacientes con signos de IC²³⁷⁻²⁴⁴. El inicio precoz se ha asociado con mejores resultados clínicos²⁴⁵.

Se recomienda iniciar un antagonista del receptor de mineralocorticoides tras un SCA en pacientes con IC, crepitantes basales, edema o disfunción ventricular, empezando lo antes posible el tratamiento. La dosis de espironolactona o de eplerenona es de hasta 50 mg al día. Se debe iniciar lo antes posible y monitorear el desarrollo de efectos adversos. Se recomienda la eplerenona en caso de ginecomastia por espironolactona en los hombres.

No hay estudios que evalúen el tiempo de indicación, aunque se sugiere que se administren en forma indefinida (tabla 12).

Sección 2. Betabloqueantes

Pregunta 1. ¿A quién, cuándo y cómo debe indicarse un betabloqueante tras un infarto?

Diferentes ensayos clínicos, metaanálisis y revisiones sistemáticas apoyan un beneficio en términos de reducción de la mortalidad por causa cardiovascular, las hospitalizaciones por IC, la angina y la arritmia ventricular con la administración de betabloqueantes (BB) en los pacientes tras un SCA, especialmente con disfunción ventricular, IC, arritmia ventricular o isquemia persistente²⁴⁶⁻²⁶⁷. Sin embargo, no se ha demostrado que el beneficio se mantenga tras 12 meses del infarto en los pacientes sin IC o disfunción ventricular^{246-259,268,269}.

Tras un SCA se recomienda iniciar un BB oral, preferiblemente de última generación (bisoprolol, carvedilol o metoprolol), en los pacientes con FEVI < 40% independientemente del desarrollo de IC clínica, IC con FEVI levemente reducida, arritmia ventricular, isquemia residual o revascularización incompleta. Se debe iniciar lo antes posible tras la estabilización clínica y titular hasta la dosis máxima posible según la tolerancia^{246-259,268,269}. Recientemente, en el estudio Reduce-AMI no se ha evidenciado beneficio en la tasa de

Tabla 14. Recomendaciones de antianginosos tras un SCA

Recomendaciones		GR	NE
1	Los nitratos de acción corta por vía sublingual, en aerosol o intravenosa se recomiendan exclusivamente para el alivio inmediato de la angina	I	C
2	Se debe iniciar un bloqueante de los canales de calcio no dihidropiridínico en caso de pacientes con fracción de eyección > 40% ante angina persistente o con frecuencia cardíaca > 70 l.p.m., en caso de intolerancia, contraindicación o insuficiente respuesta al tratamiento con un BB	I	B
3	Se debe iniciar un bloqueante de los canales de calcio no dihidropiridínico en los pacientes con fracción de eyección > 40% ante la sospecha de vasoespasmó	I	B
4	Se debe considerar iniciar un bloqueante de los canales de calcio dihidropiridínico tras un SCA en pacientes con mal control de la hipertensión arterial con un IECA	I	B
5	Cuando se prescriben nitratos de acción prolongada se debe considerar un intervalo diario (horario excéntrico) sin nitratos para reducir la tolerancia	IIa	C
6	Se debe considerar iniciar un bloqueante de los canales de calcio dihidropiridínico junto a un BB cuando estos últimos son insuficientes para el control de la angina o de la frecuencia cardíaca	IIa	C
7	No deben indicarse nitratos de forma sistemática al egreso posterior a un SCA	III	A

mortalidad, los eventos isquémicos y la hospitalización por IC luego de 12 meses en pacientes jóvenes, sin arritmia ventricular, con revascularización completa, sin isquemia residual y sin deterioro de la FEVI²⁷⁰ (Tabla 13).

Sección 3. Antianginosos

Pregunta 1. ¿Debemos prescribir nitritos al egreso de un SCA?

Un porcentaje no despreciable de sujetos admitidos por un SCA no reciben tratamiento de reperfusión o son revascularizados en forma incompleta, y otros pacientes presentan fenotipos de angina sin obstrucciones epicárdicas significativas, como es el caso del vasoespasmó coronario y de la angina microvascular. Es posible que estos sujetos persistan con síntomas anginosos al egreso hospitalario.

Los nitritos son fármacos antiisquémicos que han demostrado beneficios en la disminución de los síntomas, pero sin efecto en los MACE. Se puede considerar el uso de mononitrato de isosorbida cuando la terapia inicial con un BB o un bloqueante de los canales del calcio está contraindicada, no es tolerada o no es suficiente para controlar la angina. Se sugiere un horario excéntrico para evitar la tolerancia. Además, la interrupción debe ser gradual y no abrupta para evitar la angina de rebote²⁷¹.

Las dosis recomendadas de dinitrato de isosorbida oral son de 10-60 mg (2-3 veces al día) y para la

forma *retard* oral de 80-120 mg (1 vez al día); las de mononitrato de isosorbida oral son de 20 mg (2 veces al día) y para la forma *retard* oral de 60-120 mg (1 vez al día). Los nitratos de acción retardada tienen una duración de 10-14 horas. Su uso debe ser limitado mientras persista la angina, principalmente en pacientes no revascularizados o con revascularización incompleta.

Pregunta 2. ¿A quién hay que indicar un bloqueante de los canales del calcio tras un SCA y cuál de ellos?

Los bloqueantes de los canales del calcio no dihidropiridínicos son el verapamilo y el diltiazem. El diltiazem tiene ventajas en comparación con el verapamilo en el tratamiento de la angina de esfuerzo. Entre los dihidropiridínicos, el amlodipino es el único con eficacia antianginosa si se combina con un BB. Su principal recomendación posterior a un SCA es como fármaco antianginoso y para control de la frecuencia cardíaca. Además, son de especial beneficio en sujetos con vasoespasmó coronario²⁷¹⁻²⁷⁸.

Se recomienda titular a la dosis máxima tolerada según la frecuencia cardíaca, con especial atención si se requiere combinar con un BB. Su uso no ha demostrado reducir la mortalidad ni los MACE en este contexto. Por ello, se recomienda limitar su administración a pacientes con síntomas anginosos persistentes o frecuencia cardíaca elevada. Se debe evitar su uso en

Tabla 15. Tratamiento hipolipidemiante tras un SCA

Recomendaciones		GR	NE
1	En pacientes que han sufrido un SCA, el objetivo primario del tratamiento hipolipidemiante es una reducción del C-LDL de al menos un 50%, con un objetivo de C-LDL < 55 mg/dl	I	A
2	En pacientes que han sufrido un SCA se debe iniciar inmediatamente una estatina potente a dosis alta y por tiempo indefinido	I	A
3	Una vez lograda la meta de C-LDL y de colesterol no HDL, la terapia utilizada (estatinas solas o combinadas) debe ser mantenida de por vida	I	A
4	A las 6-8 semanas de un SCA se debe solicitar un perfil lipídico para verificar que el paciente esté en meta terapéutica	I	C
5	En pacientes jóvenes o con historia de enfermedad aterosclerótica coronaria precoz en la familia se debe sospechar hipercolesterolemia familiar, y si se confirma el diagnóstico, referir a un centro especializado	I	C
6	En pacientes con SCA recurrente a pesar de estar en tratamiento con estatinas potentes y estar en meta, el objetivo de C-LDL debe ser < 40 mg/dl	IIa	A
7	En pacientes tras un SCA, el objetivo secundario del tratamiento hipolipidemiante, una vez alcanzada la meta de C-LDL, debe ser el colesterol no HDL < 30 mg/dl por encima de la meta de C-LDL y de apolipoproteína B < 80 mg/dl, si está disponible	IIa	A
8	En caso de intolerancia demostrada a las estatinas se debe considerar la monoterapia con ezetimiba, la combinación de ezetimiba y ácido bempedoico, o PCSK9-i, considerando su disponibilidad y costo	IIa	A
9	Para reducir el colesterol no HDL luego de alcanzar la meta de C-LDL en pacientes que persistan con triglicéridos > 200 mg/dl podría considerarse el icosapento de etilo a dosis de 4 g en combinación con estatinas	IIb	B

pacientes con disfunción ventricular grave. Por otro lado, se puede considerar su uso para optimizar el manejo de la hipertensión arterial cuando no se alcanzan las metas (Tabla 14).

Sección 4. Estatinas y otros hipolipidemiantes

Pregunta 1. ¿Cuáles son las metas de colesterol y qué fármacos y dosis utilizar tras un SCA?

La dislipidemia se debe controlar con tratamiento farmacológico e intervenciones en el estilo de vida en los pacientes que han sufrido un SCA, debido a que se trata de uno de los principales factores de riesgo del inicio y la progresión de la enfermedad coronaria. De hecho, el colesterol debe considerarse como un factor etiopatogénico y no solo como un factor de riesgo¹⁻¹¹. Las estatinas son los fármacos hipolipidemiantes de elección²⁷⁹⁻²⁹⁰. En caso de intolerancia o insuficiente eficacia con dosis altas de estatinas tras un SCA, es posible la administración de otros fármacos hipolipidemiantes²⁹¹⁻²⁹⁷.

Todo paciente que haya sufrido un SCA debe recibir desde el ingreso estatinas potentes a altas dosis (atorvastatina 80 mg o rosuvastatina 40 mg) como primera opción de tratamiento hipolipidemiante, independientemente de

los valores de lípidos séricos de base, para lograr una reducción del colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (C-LDL) de al menos un 50% del valor basal y con un objetivo de C-LDL < 55 mg/dl²⁷⁹⁻²⁹⁰. En caso de no alcanzarse la meta a los 2 meses, aun recibiendo dosis altas de estatinas potentes es posible la administración combinada de otros fármacos hipolipidemiantes, como ezetimiba, inhibidores de la proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9 o ácido bempedoico en caso de intolerancia demostrada a las estatinas, siempre de acuerdo con la disponibilidad y las posibilidades económicas²⁹¹⁻²⁹⁷. La estatina o la combinación que logre alcanzar la meta de C-LDL debe mantenerse en forma indefinida a la dosis máxima tolerada.

En pacientes con SCA recurrente, considerados de muy alto riesgo, los valores meta de C-LDL deben ser < 45 mg/dl. Además, en estos pacientes se recomienda solicitar determinaciones de C-LDL, C-HDL, triglicéridos, colesterol total, colesterol no HDL y en la medida de lo posible apolipoproteína B y lipoproteína (a), para estratificar el tipo y la gravedad de la dislipidemia. También hay que investigar patología tiroidea y diabetes como causas alternativas de la dislipidemia²⁹⁸⁻³⁰⁰.

En niños, adolescentes y pacientes jóvenes con infarto y valores muy elevados de C-LDL debe evaluarse la presencia de xantomas, xantelasmas, arco corneal e historia familiar, ya que existe la posibilidad

Tabla 16. Objetivos de glucemia tras un SCA

Recomendaciones		GR	NE
1	Todo paciente con diabetes después de un SCA debe considerarse de muy alto riesgo, por lo que deben indicarse fármacos con probado efecto en la reducción del riesgo cardiovascular	I	A
2	En pacientes tras un SCA y con antecedente de DM2 se debe mantener un control glucémico exhaustivo, evitando valores < 110 mg/dl	I	A
3	En pacientes tras un SCA y con antecedente de DM2 se recomienda mantener una HbA1c ≤ 7%	I	A
4	En pacientes tras un SCA, con DM2 y antecedentes de hipoglucemia o insuficiencia renal grave, y en aquellos con deterioro cognitivo, se recomienda como meta terapéutica una HbA1c del 7-8%	I	C
5	En pacientes con DM2 posterior a un SCA no se deben utilizar fármacos que precipiten hipoglucemias	III	C

de que se trate de una hipercolesterolemia familiar homocigota. En caso de alta sospecha, se debe referir a servicios especializados (Tabla 15).

Sección 5. Fármacos para la diabetes mellitus tipo 2 y metas terapéuticas

Pregunta 1. ¿Cuáles son las metas de glucemia al egreso de un SCA?

No existe indicación de los valores óptimos de glucemia a corto plazo en los pacientes con DM2 al momento del egreso de un SCA, pero sí existe consenso en que se debe alcanzar como meta terapéutica a largo plazo una hemoglobina glucosilada (HbA1c) ≤ 7%³⁰¹. Concordamos con la American Association of Clinical Endocrinologists en las metas de glucemia en ayunas < 110 mg/dl y de glucemia posprandial a las 2 horas < 140 mg/dl³⁰¹. Si bien el control intensivo de la glucemia y de la HbA1c ha demostrado reducir el riesgo de los desenlaces microvasculares³⁰², los ECA no han demostrado beneficio en la enfermedad macrovascular en comparación con el control estándar^{303,304}.

Es importante evitar los eventos de hipoglucemia, por lo que en pacientes con antecedentes de hipoglucemia, insuficiencia renal grave o deterioro cognitivo se recomienda una HbA1c objetivo del 7-8%³⁰¹. Sin embargo, cabe señalar que esta recomendación proviene de la época en que los fármacos para la DM2 provocaban hipoglucemias, siendo un aspecto actualmente bajo evaluación. Se recuerda que existen cuatro grupos de fármacos para la DM2 que presentan unas tasas de hipoglucemia bajas o nulas: las biguanidas (metformina), los inhibidores del cotransportador de sodio y glucosa tipo 2 (iSGLT2), los inhibidores de la dipeptidil

peptidasa-4 (iDPP4) y los arGLP-1. La tabla 16 resume los objetivos de glucemia al egreso de un SCA.

Pregunta 2. ¿Cuáles son los fármacos para la diabetes recomendados tras un SCA?

METFORMINA

La utilización de metformina en este contexto fue evaluada en algunos ensayos clínicos. El estudio SPREAD-DIMCAD halló, en 304 pacientes con DM2 y enfermedad coronaria, que el tratamiento con metformina se asociaba con menor recurrencia de eventos cardiovasculares que el tratamiento basado en sulfonilureas³⁰⁵. Datos similares se observaron en el registro REACH³⁰⁶. Sin embargo, estos ensayos clínicos compararon la utilización de metformina con sulfonilureas o ningún tratamiento, y fueron realizados antes de la publicación de los ensayos clínicos con iSGLT-2 y arGLP-1.

Si un paciente utilizaba previamente metformina puede continuar con dicho tratamiento, con precaución por el riesgo de acidosis durante la fase aguda del infarto. También se puede utilizar en caso de que los iSGLT-2 o los arGLP-1 no sean accesibles, estén contraindicados o no alcancen las metas glucémicas. Sin embargo, se recomienda su utilización como alternativa terapéutica de segunda elección, dado el beneficio encontrado con los dos grupos mencionados. En los pacientes con valores elevados de HbA1c (> 8%) probablemente se requiera una asociación de fármacos, incluyendo metformina, en dosis de 500 a 2000 mg.

iSGLT2

En ECA a gran escala se evaluaron diferentes iSGLT2 en pacientes con ECV (EMPA-REG OUTCOME,

Tabla 17. Fármacos para la diabetes en pacientes que han sufrido un SCA

Recomendaciones		GR	NE
1	Se debe iniciar empagliflozina, canagliflozina o dapagliflozina tras un SCA en pacientes con IC, para reducir el riesgo de internaciones y de muerte por IC	I	A
	Se debe iniciar empagliflozina o dapagliflozina tras un SCA en pacientes con insuficiencia renal crónica estable y filtrado glomerular entre 20 y 45 ml/min/m ² , para reducir el riesgo de eventos cardiovasculares y renales combinados	I	A
	Se debe iniciar un arGLP-1 (liraglutida, dulaglutida, semaglutida) al egreso de un SCA en pacientes con DM2 para reducir el riesgo de muerte por causa cardiovascular y de eventos cardiovasculares recurrentes, y para control de metas glucémicas	I	A
	Se debe iniciar empagliflozina, canagliflozina o dapagliflozina tras un SCA en pacientes con DM2 con fracción de eyección < 40%, para reducir el riesgo de IC	I	C
	Se debe iniciar empagliflozina, canagliflozina o dapagliflozina en pacientes que no han alcanzado metas terapéuticas de glucemia o HbA1c bajo tratamiento con arGLP-1 o metformina	I	C
	Se debe iniciar un arGLP-1 tras un SCA en pacientes con DM2 que no han alcanzado metas terapéuticas de glucemia o HbA1c bajo tratamiento con iSGLT2 o metformina	I	C
2	Se puede iniciar empagliflozina, canagliflozina o dapagliflozina al egreso de un SCA en pacientes con DM2, independientemente del valor de HbA1c, para mejorar el control de metas glucémicas y reducir los eventos cardiovasculares	IIa	A
3	En pacientes con DM2 tratados previamente con metformina, se recomienda continuar su uso	IIa	B
4	En pacientes con HbA1c > 8% se puede considerar una combinación de fármacos que incluya metformina junto con iSGLT2 o arGLP-1	IIa	C
11	Considerar iniciar un arGLP-1 para lograr alcanzar las metas de peso corporal, colesterol y presión arterial en pacientes con DM2	IIa	C
12	Se podría considerar iniciar un iDPP4 en pacientes sin IC que no logran las metas terapéuticas de glucemia o HbA1c con otros fármacos	IIb	B
13	Dado el riesgo de hipoglucemias y la no reducción de eventos cardiovasculares, se podría considerar el uso de sulfonilureas o insulina exclusivamente en pacientes con alguna contraindicación absoluta para recibir los fármacos anteriormente descritos	IIb	C

CANVAS, DECLARE-TIMI 58, VERTIS CV) y se observó una reducción de los eventos cardiovasculares en general, incluyendo mortalidad por causa cardiovascular, principalmente por una gran reducción en la tasa de hospitalizaciones por IC y en la tasa de progresión de la enfermedad renal crónica³⁰⁷⁻³¹³. No se halló una reducción significativa de los eventos coronarios en dichos ensayos clínicos. Se destaca que estos fármacos también logran una reducción de los desenlaces en sujetos con IC³¹⁴⁻³¹⁸ o enfermedad renal crónica³¹⁹⁻³²² independientemente del estado de diabetes. Se encuentran en desarrollo nuevos ensayos clínicos para analizar el impacto en el SCA con disfunción ventricular.

Dado que no provocan hipoglucemias, reducen la mortalidad por causa cardiovascular y no incrementan el riesgo de infarto o trombosis, se recomienda el inicio de estos fármacos en sujetos con DM2 al egreso de un SCA. La empagliflozina (10-25 mg), la dapagliflozina

(10 mg) y la canagliflozina (300 mg) se deben utilizar con precaución en caso de valores extremos de insuficiencia renal (evaluar las recomendaciones locales y el tipo de indicación, si es por insuficiencia renal crónica o por DM2 sin insuficiencia renal) y en pacientes en riesgo de acidosis. Se ha comprobado un incremento en el riesgo de infecciones genitales, incluso graves, con el uso de estos fármacos.

arGLP-1

Poseen efectos insulínótropicos a través de la estimulación de las células beta y la supresión de la liberación de glucagón por parte de las células alfa, asociado a generación de saciedad, pérdida de peso y prevención de la ECV³²³⁻³²⁹. Tres fármacos de esta familia reducen los MACE combinados y se encuentran disponibles en Latinoamérica: liraglutida, dulaglutida y semaglutida³²³⁻³²⁷.

Tabla 18. Inflamación y antiinflamatorios tras un SCA

Recomendaciones		GR	NE
1	Se puede considerar iniciar colchicina para disminuir el riesgo inflamatorio residual, especialmente en pacientes de alto riesgo con ECV recurrente	IIa	A
2	No se recomienda la determinación sistemática de biomarcadores de inflamación en los pacientes que han sufrido un SCA	III	C

Los beneficios clínicos de estos fármacos parecen estar relacionados con una reducción de los eventos cardiovasculares ateroscleróticos recurrentes, tal como han demostrado diversos metaanálisis^{328,329}. Se observa una reducción de la glucemia y de la HbA1c sin riesgo de hipoglucemias, y una reducción del peso corporal, la presión arterial, el colesterol y los marcadores inflamatorios. Las dosis recomendadas son 0.6 a 1.8 mg/día para liraglutida, 0.25 a 1.0 mg/semana para semaglutida y 1.5 mg/semana para dulaglutida, por vía subcutánea. Por su mecanismo de acción son esperables efectos adversos gastrointestinales; sin embargo, el inicio paulatino en dosis bajas se asocia con mejor tolerancia.

iDPP4

Cuando la DPP4 es inhibida, la vida media de las incretinas es mayor, lo que deriva en un efecto insulinomimético. Actualmente están disponibles sitagliptina, saxagliptina, linagliptina, vildagliptina, alogliptina y teneligliptina³³⁰⁻³⁴². En diversos ensayos clínicos y metaanálisis los desenlaces cardiovasculares fueron neutros. Se recomienda no administrar saxagliptina en pacientes con IC³⁴². Estos fármacos pueden utilizarse en caso de insuficiencia renal. Se puede considerar iniciar un iDPP4 si no se logran las metas glucémicas o de HbA1c con iSGLT2, metformina y arGLP-1. No deben asociarse iDPP4 con arGLP-1.

SULFONILUREAS E INSULINAS

Las sulfonilureas reducen eficientemente la glucemia, pero no se recomiendan en la fase aguda del infarto. Dado el riesgo de hipoglucemias y que no han demostrado beneficios cardiovasculares, se recomienda priorizar otros fármacos para la DM2 al egreso de un SCA. Las insulinas tienen indicación para el manejo de la hiperglucemia durante la fase aguda del infarto tanto en sujetos con DM2 previa como con DM2 *de novo* o sin diabetes, pero con hiperglucemia de estrés (glucemias elevadas en el infarto con HbA1c

normal). En caso de HbA1c > 9, las guías de DM2 recomiendan la insulinoterapia. El manejo específico de las insulinas excede este documento y se recomienda un abordaje integral con médicos especialistas en diabetes. La [tabla 17](#) resume las recomendaciones de fármacos para diabetes al egreso de un SCA.

Sección 6. Riesgo residual inflamatorio y uso de antiinflamatorios tras un SCA

Pregunta 1. ¿A quién se deben indicar antiinflamatorios tras un SCA?

Actualmente se considera que la inflamación crónica es causa de riesgo residual de eventos cardiovasculares, de forma independiente de otros factores de riesgo, y por ello se han explorado diversos fármacos en pacientes con enfermedad coronaria. La mayoría de ellos no han demostrado una clara eficacia, con excepción del canakinumab, un inhibidor de la interleucina 1 β que logró una reducción de los eventos cardiovasculares, pero incrementó el riesgo de infecciones, lo cual limita su uso³⁴³. Uno de los marcadores propuestos para determinar o no el uso de antiinflamatorios es la proteína C reactiva ultrasensible; sin embargo, por el momento no se recomienda como herramienta sistemática.

Como fármaco antiinflamatorio, la colchicina modula el inflammasoma y reduce los niveles de proteína C reactiva y de interleucinas 1 β , 6 y 18, estabiliza las placas de ateroma, disminuye la agregación plaquetaria local y aumenta la liberación de óxido nítrico intracoronario³⁴⁴. En el metaanálisis de Verma et al.³⁴⁵, la colchicina redujo la incidencia de SCA con una tendencia a reducir la mortalidad por todas las causas, con mayor eficacia en el SCA que en las afecciones coronarias crónicas. Los ensayos COLCOT, LoDoCo y LoDoCo 2 demostraron que la colchicina a dosis de 0.5 mg al día redujo los eventos cardiovasculares isquémicos (compuesto de muerte de causa cardiovascular, paro cardíaco, IAM, AVC u

hospitalizaciones por angina) en pacientes tras un SCA, y no se evidenciaron resultados en la mortalidad total³⁴⁶⁻³⁴⁹ (Tabla 18).

Capítulo 5. Uso de la polipíldora posterior a un síndrome coronario agudo

La idea de asociar compuestos activos en un solo comprimido para reducir el riesgo cardiovascular fue propuesta por primera vez hace más de dos décadas, en un documento publicado por la Organización Mundial de la Salud (OMS)³⁵⁰, y reforzada posteriormente por Wald y Law³⁵¹. Esta estrategia, basada en combinaciones a dosis fijas de fármacos con probada eficacia en el control de los factores de riesgo cardiovascular, supondría una reducción de eventos debido a la mejora en la adherencia terapéutica, optimizando además el gasto en el sistema de salud.

Sección 1. Evidencias del beneficio en la reducción de eventos cardiovasculares con la polipíldora como tratamiento estándar tras un SCA

Recientemente se han publicado los resultados del único ensayo clínico diseñado hasta el momento para establecer la eficacia posterior a un SCA de una polipíldora en comparación con la terapia habitual (estudio SECURE)³⁵². El objetivo primario de este estudio fue el efecto de la polipíldora sobre los eventos cardiovasculares y la mortalidad en el contexto de la prevención cardiovascular secundaria. Fueron aleatorizados 2499 pacientes mayores de 65 años con IAM y una media de tiempo desde el evento de 8 días (rango intercuartil: 3-37), es decir, precozmente tras el SCA, para recibir una estrategia de polipíldora o la atención habitual. La polipíldora contenía AAS (100 mg), atorvastatina (20 o 40 mg) y ramipril (2.5, 5 o 10 mg). El desenlace principal fue el compuesto de muerte por causa cardiovascular, IAM no fatal, AVC isquémico no fatal o revascularización urgente. En el grupo asignado a polipíldora se redujo significativamente el objetivo primario (24%; HR: 0.76; IC95%: 0.60-0.96; $p = 0.02$), y el secundario, compuesto de muerte por causa cardiovascular, IAM no fatal o AVC isquémico no fatal también se redujo significativamente (30%; HR: 0.70; IC95%: 0.54-0.90; $p = 0.005$). La tasa de muerte por causa cardiovascular se redujo un 33% en el grupo de polipíldora. Estos resultados fueron consistentes en todos los subgrupos preespecificados según edad (< 75 o ≥ 75 años), sexo, diabetes, enfermedad renal crónica y eventos

cardiovasculares previos. Es importante destacar que los beneficios en términos de reducción de ECV se evidenciaron tempranamente. La adherencia al tratamiento reportada por los pacientes fue un 17% más alta en el grupo de polipíldora que en el grupo de atención habitual a los 24 meses, y los eventos adversos fueron similares en ambos grupos. El ensayo SECURE fue el primer ECA que demostró una reducción significativa en eventos cardiovasculares y mortalidad con el uso de una estrategia basada en polipíldora en pacientes tras un SCA, que puede explicarse en parte por una mayor adherencia.

La polipíldora en pacientes con antecedentes definidos de ECV (cardiopatía isquémica, ictus isquémico y enfermedad arterial periférica) en la práctica clínica habitual también ha sido evaluada. El estudio NEPTUNO³⁵³ fue un estudio observacional, retrospectivo, del mundo real, que incluyó adultos con diagnóstico de enfermedad cardiovascular aterosclerótica que iniciaron tratamiento por prevención secundaria. Los pacientes se distribuyeron en cuatro cohortes: los tratados con una polipíldora de AAS, atorvastatina y ramipril (cohorte de casos) fueron comparados con tres cohortes de control que recibieron los mismos monocomponentes tomados por separado (grupo de monocomponentes), fármacos equipotentes (grupo de equipotentes) u otros fármacos no incluidos en las cohortes anteriores (grupo de otras terapias).

Tras 2 años de seguimiento, los pacientes tratados con polipíldora presentaron una reducción significativa en el número de eventos cardiovasculares recurrentes (muerte de causa cardiovascular, IAM, angina, AVC isquémico, accidente isquémico transitorio o enfermedad arterial periférica) en comparación con las tres cohortes de control (19.8% vs. 23.3%, 25.5% y 26.8%, respectivamente). El riesgo relativo de presentar un evento recurrente fue significativamente mayor en las tres cohortes de control (22% [$p = 0.042$], 24% [$p = 0.031$] y 27% [$p = 0.016$], respectivamente) que en la cohorte de polipíldora.

Es interesante que la proporción de pacientes que alcanzaron el control de la presión arterial y del C-LDL fue mayor en el grupo de polipíldora que en los otros tres, así como la persistencia del tratamiento tras 2 años de seguimiento (72.1% vs. 62.2%, 60% y 54.2%; $p < 0.05$ en todas las comparaciones respecto a la polipíldora)³⁵³⁻³⁵⁵. Este estudio observacional³⁵⁴ demostró que el uso de la polipíldora está asociado con una reducción significativa en la incidencia de MACE recurrentes.

Sección 2. Evidencias de costo-efectividad de la estrategia con polipíldora en prevención secundaria

Se realizó un análisis farmacoeconómico para estimar la costo-efectividad de una polipíldora cardiovascular que contiene AAS, atorvastatina y ramipril utilizando datos del estudio SECURE, mediante el desarrollo de un modelo de Markov que comparó dicha polipíldora cardiovascular con la atención habitual en un horizonte temporal de por vida. Se ajustaron distribuciones paramétricas para extrapolar más allá del tiempo observado hasta el reinfarto, el AVC isquémico o la muerte (de causa cardiovascular y no cardiovascular). El modelo demostró que el tratamiento con esta polipíldora se asoció con un ahorro de costos por paciente y un aumento de los años de vida ajustados por calidad (QUALYs) de 592 € y 0.079 QUALYs, respectivamente. El modelo también estimó la prevención de 40 reinfartos y 42 AVC en la cohorte de pacientes SECURE y en un horizonte de por vida³⁵⁶.

En el estudio NEPTUNO, los pacientes del grupo de polipíldora cardiovascular también mostraron un menor uso de recursos en comparación con las otras cohortes³⁵⁷⁻³⁵⁹. Las pérdidas de productividad también fueron menores en los pacientes que recibieron la polipíldora cardiovascular en comparación con las otras cohortes, no solo en cuanto al número de pacientes que no tuvieron reinserción laboral (11.5% vs. 14.7% en grupo de monocomponentes, 15.2% en grupo de equipotentes y 15.6% en grupo de otras terapias; $p < 0.003$), sino también en cuanto al número de días no trabajados por enfermedad durante el periodo de seguimiento (6.4 días vs. 8.4 días en grupo de monocomponentes, 8.3 días en grupo de equipotentes y 7.9 días en grupo de otras terapias; $p < 0.001$).

Sección 3. Rol de la adherencia a la medicación cardiovascular en la reducción de eventos

Como ya se ha mencionado, en el estudio SECURE, en los pacientes que sufrieron un SCA, tras un seguimiento de 3 años la adherencia a la medicación fue un 17% más alta en el grupo de polipíldora cardiovascular que en el grupo de atención habitual a 24 meses³⁵², e igualmente en el estudio NEPTUNO en pacientes en prevención secundaria, con una persistencia al tratamiento en la cohorte con polipíldora cardiovascular (AAS, atorvastatina y ramipril) a 2 años del 72.1%, frente al 62.2% en el grupo de monocomponentes, el

60% en el grupo de equipotentes y el 54.2% en el grupo de otros tratamientos ($p < 0.05$ en todas las comparaciones respecto a polipíldora)^{353,354}.

La relación entre la adherencia al tratamiento y los eventos cardiovasculares recurrentes tras un IAM la evaluaron Bansilal et al.³⁶⁰ consultando una base de datos de una aseguradora de salud en los Estados Unidos de América. El desenlace principal considerado fue muerte por cualquier causa, IAM, AVC o revascularización coronaria. Solo se evaluó la adherencia a las estatinas y a los IECA (adherentes $\geq 80\%$, parcialmente adherentes entre $\geq 40\%$ y $\leq 79\%$, y no adherentes $< 40\%$). Entre 4015 pacientes, los adherentes tuvieron una tasa significativamente menor de MACE que los no adherentes (18.9% vs. 26.3%; RR: 0.73; $p = 0.0004$) a los 2 años.

El estudio FOCUS³⁶¹ fue un ensayo aleatorizado sobre el impacto de una estrategia de una polipíldora cardiovascular en la adherencia en pacientes tras un IAM, que incluyó pacientes de Latinoamérica. Se evaluó el efecto de una polipíldora con 100 mg de AAS, 40 mg de simvastatina y 2.5, 5 o 10 mg de ramipril, en comparación con los tres fármacos administrados por separado, en cuanto a la adherencia medida por la escala de Morisky Green, la seguridad y la tolerabilidad en un seguimiento a 9 meses. El grupo tratado con la polipíldora mostró una mejor adherencia: 50.8% frente al 41% ($p = 0.019$, por intención de tratar). No hubo diferencias en la presión arterial sistólica media, los valores medios de C-LDL ni los eventos adversos graves.

Chen et al.³⁶², en un metaanálisis, evaluaron los riesgos absoluto y relativo de mortalidad en pacientes coronarios en escenarios de la vida real. Incluyeron 18 estudios prospectivos, con 402,201 pacientes, y encontraron una asociación inversa significativa entre la adherencia a la medicación cardiovascular (administrada en comprimidos por separado, no en forma de polipíldora) y los eventos cardiovasculares o la mortalidad por todas las causas. Un incremento del 20% en la adherencia a la medicación se asoció a un 8% de reducción del riesgo de cualquier evento cardiovascular y un 12% de reducción de la mortalidad.

Sección 3. Manejo práctico del tratamiento con la polipíldora cardiovascular: la polipíldora en las guías de tratamiento

— Por todas las evidencias hasta ahora expuestas en este consenso, la OMS ha incluido la polipíldora

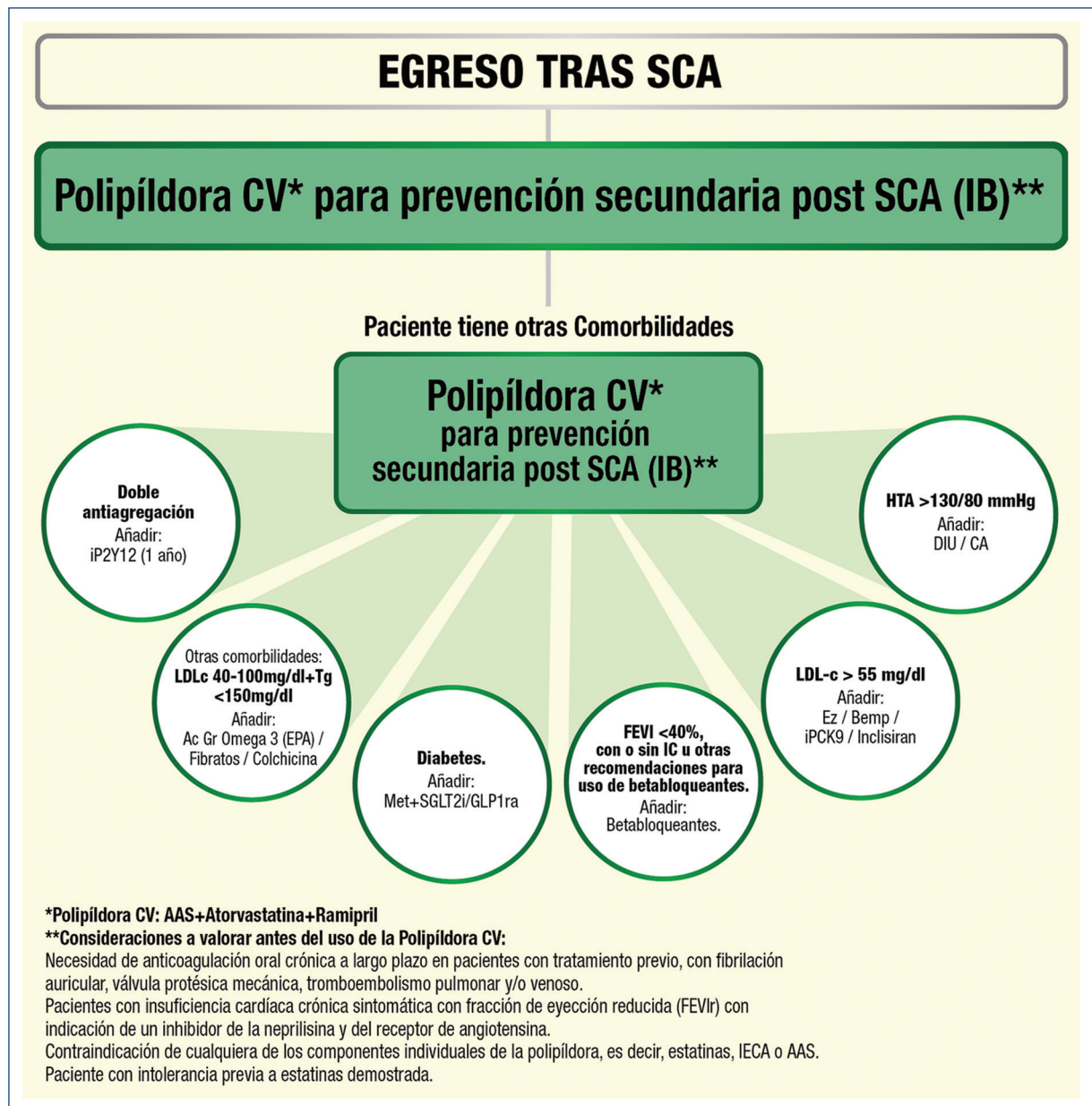


Figura 5. Algoritmo de toma de decisiones en pacientes tratados con la polipíldora CV tras un SCA.

Bemp: ácido bempedoico; CA: calcioantagonistas; cLDL: colesterol unido a proteínas de baja densidad; DIU: diuréticos; Ez: ezetimibe; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; GLP1: péptido similar al glucagón tipo 1; HA: hipertensión arterial; IC: insuficiencia cardíaca; iPCCK9: inhibidores de propeptidasa convertasa plasmática subtilisin kexin tipo 9; iSGLT2: inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2; Met: metformina; Tg: triglicéridos.

cardiovascular (AAS, atorvastatina y ramipril) como combinación fija para la prevención cardiovascular secundaria en su listado de 2023 de medicamentos esenciales³⁶³, y recomienda que, si no hay ninguna razón que contraindique la utilización de una polipíldora conteniendo AAS, atorvastatina y ramipril, se debería considerar su uso como tratamiento de base al momento del egreso en todo paciente tras un IAM,

ya que mejora el pronóstico de los pacientes al reducir los eventos recurrentes y la mortalidad, y además es coste-efectiva³⁵²⁻³⁵⁸.

Por otro lado, el tratamiento convencional es la opción preferida (en comparación con la polipíldora) en los siguientes casos:

– Necesidad de anticoagulación oral crónica a largo plazo en pacientes con tratamiento previo, con FA,

Tabla 19. Recomendaciones para la polipíldora tras un SCA

Recomendaciones		GR	NE
1	Luego de un SCA se debe considerar, al momento del egreso, el tratamiento con una polipíldora que contenga AAS, estatina e IECA para reducir la incidencia de MACE	I	B
2	Se debe priorizar el uso de una polipíldora para aumentar la adherencia a los fármacos esenciales luego de un SCA	I	B
3	Tras un SCA, la polipíldora se recomienda como un tratamiento simple, costo-efectivo y escalable para prevenir eventos cardiovasculares recurrentes	I	B
4	No se recomienda el uso de la polipíldora en pacientes que reciben anticoagulación, que presenten contraindicación o intolerancia a algún componente individual de la polipíldora o que tengan IC crónica sintomática con fracción de eyección reducida e indicación de un ARNI	III	B

válvula protésica mecánica o tromboembolia pulmonar o venosa.

- Pacientes con IC crónica sintomática con fracción de eyección reducida con indicación de un ARNI.
- Contraindicación de cualquiera de los componentes individuales de la polipíldora, es decir, estatinas, IECA o AAS.
- Paciente con intolerancia previa a las estatinas demostrada.

En resumen, el uso de la polipíldora en la prevención secundaria de la ECV tras un SCA es una estrategia válida, eficaz y segura en la práctica clínica. Representa una oportunidad única para implementar un programa de salud basado en un abordaje global de los factores de riesgo cardiovascular, cambiando el modelo de prescripción e incorporando el paradigma de tratar el riesgo total del paciente más que un factor individual. La disponibilidad de la polipíldora cardiovascular permite implementar esta estrategia para disminuir el riesgo de eventos cardiovasculares y de muerte gracias al aumento del control de los factores de riesgo conjuntamente con una mejoría de la accesibilidad y la adherencia al tratamiento. La [figura 5](#) esquematiza el lugar que ocupa la polipíldora entre las recomendaciones al egreso de un SCA, y la [tabla 19](#) describe el grado de recomendación y nivel de evidencia de la misma.

Capítulo 6. Estrategias antitrombóticas en pacientes con síndrome coronario agudo al momento del alta

En los últimos años se han publicado una serie de trabajos de investigación sobre estrategias de tratamiento en pacientes con SCA en pos de reducir los eventos isquémicos minimizando los hemorrágicos. En este capítulo valoraremos el

riesgo isquémico y hemorrágico para definir las estrategias durante el primer año en los distintos escenarios de SCA.

Sección 1. Estratificación de los riesgos isquémico y hemorrágico

Una vez establecido el diagnóstico de SCA, la estratificación de los riesgos isquémico y hemorrágico es clave para tomar decisiones en relación con el tratamiento. Las herramientas disponibles para valorar dichos riesgos dependen del momento evolutivo de cada paciente.

Para valorar el riesgo isquémico inicial se pueden utilizar:

- Variables clínicas: persistencia, recurrencia o refractariedad del dolor anginoso, inestabilidad hemodinámica o eléctrica, signos de IC, presencia de comorbilidad con alto componente inflamatorio.
- Electrocardiograma: supradesnivel transitorio o infra-desnivel del segmento ST, extensión de los cambios isquémicos.
- Biomarcadores: troponinas o péptido natriurético cerebral.
- Imágenes: la detección de trastornos segmentarios de la motilidad y su extensión, o la detección de reflujo mitral de probable mecanismo isquémico, tienen valor pronóstico cuando se realiza este estudio durante el episodio de dolor o asociado a los cambios del electrocardiograma. La TC coronaria, en caso de ser el estudio inicial, brinda información anatómica que se asocia al riesgo. La radiografía de tórax con signos de redistribución de flujo aumenta el riesgo.
- Puntajes de riesgo: muchas de las variables antes mencionadas que determinan riesgo están incluidas en el puntaje GRACE, que además incluye la función renal. Este puntaje tiene buen poder de

Tabla 20. Valoración de los riesgos isquémico y hemorrágico

Recomendaciones		GR	NE
1	Se recomienda la estimación de los riesgos isquémico y hemorrágico en todo paciente con SCA, utilizando las múltiples variables que intervienen en su valoración	I	C
3	En pacientes con alto riesgo de hemorragia gastrointestinal se deben utilizar inhibidores de la bomba de protones, idealmente con la menor interacción farmacológica posible, mientras dure la indicación de terapia antitrombótica intensa	I	B

discriminación y está accesible abiertamente en Internet para realizar su cálculo. Se recomienda usarlo en conjunto con el resto de los determinantes de riesgo mencionados³⁶⁴⁻³⁶⁸.

La valoración del riesgo isquémico una vez conocida la anatomía coronaria considera lo siguiente:

- Variables angiográficas: lesiones con alto componente trombótico, múltiples lesiones, lesiones en arterias principales y a nivel proximal, o en bifurcaciones, y complejidad anatómica, marcan un riesgo isquémico elevado³⁶⁹⁻³⁷³.
- Variables del tratamiento: el tratamiento con angioplastia en bifurcaciones, lesiones de tronco de coronaria izquierda, puentes venosos, múltiples *stents* implantados, optimización o no del *stent* implantado, complicaciones durante el implante del *stent*, longitud de los *stents* > 30 mm o diámetro < 3 mm son marcadores de riesgo trombótico^{371,374-376}.
- Los puntajes Precise-DAPT y PARIS pueden ser útiles para definir los riesgos isquémico y hemorrágico durante el primer año posterior a la angioplastia. El puntaje DAPT fue diseñado para evaluar el beneficio del tratamiento después de 1 año con doble antiagregación plaquetaria, y tiene en cuenta factores clínicos y angiográficos^{377,378}.

Para evaluar el riesgo hemorrágico se recomienda, en la etapa inicial, además de considerar las variables clínicas (edad, sangrado previo, AVC previo, IMC bajo, insuficiencia renal), utilizar puntajes que califican el riesgo, como CRUSADE y HBR-ARC³⁷⁹. Un aspecto para destacar es que la utilización de inhibidores de la bomba de protones en pacientes con alto riesgo de hemorragia gastrointestinal reduce el riesgo de eventos hemorrágicos. La farmacología impresiona favorecer el uso de aquellos que menos interacción tienen con los citocromos hepáticos (pantoprazol y esomeprazol), principalmente cuando se utiliza clopidogrel (Tabla 20).

Sección 2. Estrategias de tratamiento antitrombótico durante el primer año

Pregunta 1. ¿Cuáles son los antiagregantes habitualmente utilizados tras un SCA?

El AAS, en combinación con un antagonista del receptor P2Y₁₂ del ADP oral (clopidogrel, prasugrel o ticagrelor), sigue siendo la piedra angular del tratamiento para los pacientes con SCA³⁸⁰. La duración estándar del tratamiento es de 12 meses, pero a continuación discutiremos los escenarios de menor y mayor duración.

El clopidogrel se evaluó en ECA hace ya más de 25 años y sigue siendo recomendado en pacientes sometidos a una angioplastia por un síndrome coronario crónico. En el escenario de los SCA, los inhibidores de P2Y₁₂ más potentes, como el ticagrelor y el prasugrel, han demostrado superioridad para la prevención de eventos isquémicos, pero con un aumento de los eventos hemorrágicos. En el estudio TRITON-TIMI 38, el prasugrel demostró una reducción del evento combinado de muerte, infarto no fatal y AVC (9.9% vs. 12.1%; $p < 0.001$)³⁸¹. El prasugrel redujo también la incidencia de trombosis del *stent* (1.1% vs. 2.4%; $p < 0.001$). Estos resultados confirman el beneficio del prasugrel sobre el clopidogrel en los SCA en cuanto a eventos trombóticos asociados con la angioplastia. Sin embargo, también incrementa el riesgo de hemorragias fatales (1.4% vs. 0.9%; $p = 0.01$). Teniendo en cuenta su asociación con un mayor riesgo hemorrágico, no debe utilizarse en pacientes con antecedentes de enfermedad vascular cerebral (AVC o accidente isquémico transitorio), mayores de 75 años o con peso < 60 kg, dado que un análisis *post hoc* demostró que el prasugrel, en las dosis utilizadas en el estudio TRITON, no aportaba beneficios y hasta era perjudicial en estos subgrupos. En caso de utilizarlo en estos pacientes sin contraindicación absoluta

(edad > 75 años o peso < 60 kg) se sugiere reducir la dosis de mantenimiento a la mitad (5 mg/día), de acuerdo con la evidencia obtenida en los estudios TRILOGY e ISAR-REACT 5^{381,382}.

En el estudio PLATO, el ticagrelor mostró una reducción absoluta del 1.9% y una reducción relativa del 16% en el criterio de valoración principal compuesto de muerte por causa cardiovascular, IAM y AVC no fatales³⁸³. El ticagrelor redujo el IAM (5.8% vs. 6.9%; $p = 0.005$), la trombosis del *stent* (1.3% vs. 1.9%; $p = 0.009$) y la mortalidad por causas vasculares (4.0% vs. 5.1%; $p = 0.001$). En relación con los eventos hemorrágicos, el ticagrelor se asoció a un aumento de los sangrados mayores (4.5% vs. 3.8%; $p = 0.03$), incluyendo una mayor tasa de sangrado intracraneal.

Tanto el prasugrel como el ticagrelor son más potentes y rápidos antiagregantes plaquetarios que el clopidogrel, previniendo sobre todo la trombosis del *stent*. Esto se ha reflejado en las recomendaciones de muchas guías. El ticagrelor se comparó en forma directa con el prasugrel en el estudio ISAR REACT-5³⁸². El criterio de valoración principal fue el compuesto de muerte, IAM o AVC a 1 año, y ocurrió en el 9.3% de los pacientes en el grupo de ticagrelor y en el 6.9% en el grupo de prasugrel (HR: 1.36; IC95%: 1.09-1.70; $p = 0.006$). La tasa de muerte por cualquier causa a 1 año fue similar. La tasa de IAM fue mayor en el grupo de ticagrelor que en el de prasugrel (4.8% vs. 3.0%; HR: 1.63; IC95%: 1.18-2.25), sin diferencias en AVC. No se observaron diferencias en sangrado mayor, definido por escala de BARC (*Bleeding Academic Research Consortium*), entre ambos grupos (5.4% vs. 4.8%; p no significativa). Contrario a la hipótesis de los investigadores, el uso de prasugrel resultó en una menor tasa de eventos cardiovasculares mayores sin un aumento de sangrados.

Pregunta 2. ¿Cuáles son las estrategias para la reducción de los eventos hemorrágicos?

En la mayoría de los grandes estudios de doble terapia antiplaquetaria se han empleado 12 meses de AAPD, posterior a la cual se suspende el inhibidor de P2Y12 y se continúa con AAS de por vida. El beneficio de la doble antiagregación es doble, al reducir el riesgo de trombosis del *stent* y los eventos clínicos vinculados a los nuevos accidentes de placas coronarias. Sin embargo, los eventos hemorrágicos claramente aumentan cuanto mayor es la duración de la AAPD, impactando de manera negativa en el pronóstico. Por ello,

se siguen buscando estrategias para reducir los eventos hemorrágicos sin perder protección antiisquémica. Hasta ahora, las estrategias para reducir del riesgo hemorrágico han sido tres: 1) reducción del tiempo de AAPD y continuar con AAS solo, 2) reducir la potencia «desescalando» el inhibidor de P2Y12 y 3) reducir el tiempo de AAPD y continuar con monoterapia con un inhibidor de P2Y12.

En cuanto a la reducción del tiempo de tratamiento con inhibidores de P2Y12 a menos de 1 año, se han realizado más de 20 ECA que evaluaron diferentes estrategias de duración de la AAPD que desafían el estándar recomendado de 12 meses. Los pacientes estratificados según PRECISE-DAPT como de alto riesgo hemorrágico (≥ 25 puntos) tuvieron un aumento significativo en el sangrado después de un curso de AAPD más largo, sin obtener ninguna reducción en los eventos isquémicos. Un tratamiento de AAPD más prolongado en este subgrupo resultó en un sangrado mayor cada 38 pacientes tratados. Por el contrario, en los pacientes con una puntuación PRECISE-DAPT baja (< 25 puntos), la extensión de la duración de la AAPD no se asoció a un aumento de los eventos hemorrágicos, pero sí a una reducción significativa en el compuesto isquémico de IAM, trombosis del *stent*, AVC y nueva revascularización del vaso tratado. El tratamiento con AAPD en este subgrupo previno un evento isquémico por cada 65 pacientes tratados. Es importante destacar que los resultados de esta toma de decisiones se mantuvieron cuando el análisis fue restringido a pacientes que presentaban SCA en el momento del implante del *stent*.

Respecto a la desescalada de los inhibidores de P2Y12 dentro del año, dado que el aumento de la reactividad plaquetaria durante el SCA se observa principalmente en los primeros días o semanas después del evento índice, en los últimos tiempos se han investigado en estudios clínicos estrategias que utilizan un tratamiento antiplaquetario potente temprano en la fase aguda seguidas de un régimen antiplaquetario de menor potencia. Esta hipótesis también está apoyada por el análisis *post hoc* de los estudios PLATO y TRITON-TIMI 38, que muestra un mayor beneficio isquémico con los fármacos antiplaquetarios más potentes en la fase temprana del SCA, mientras que los eventos hemorrágicos ocurrieron en general durante todo el seguimiento, incluida la fase crónica.

En el estudio TROPICAL-ACS, a los pacientes con clopidogrel que tuvieron alta reactividad plaquetaria se

Tabla 21. Antitrombóticos al egreso de un SCA sin requerimiento de anticoagulación

Recomendaciones		GR	NE
1	Se deben indicar dosis bajas de AAS (75-100 mg) al egreso de todo paciente con SCA	I	A
2	En pacientes con bajo riesgo hemorrágico tratados con ATC, los inhibidores como prasugrel y ticagrelor se recomiendan sobre clopidogrel, ya que han demostrado superioridad para la prevención de eventos isquémicos, con aumento de eventos hemorrágicos. Siempre asociados a AAS por 12 meses	I	A
	En pacientes con alto riesgo hemorrágico y bajo o moderado riesgo isquémico tratados con intervención coronaria percutánea se recomienda el uso de clopidogrel asociado a AAS por 12 meses	I	A
	En pacientes tratados con cirugía de revascularización coronaria se debe utilizar la combinación de AAS y clopidogrel por 12 meses	I	A
	En pacientes sin alto riesgo isquémico, tratados médicamente, la combinación de AAS y clopidogrel durante 12 meses debe ser la opción	I	B
3	En pacientes con bajo riesgo hemorrágico tratados con ATC, el prasugrel puede ser la primera opción sobre el ticagrelor	IIa	A
4	En pacientes con alto riesgo isquémico y moderado o alto riesgo hemorrágico tratados con intervención coronaria percutánea puede considerarse la opción de monoterapia con ticagrelor, luego de 3 meses con la combinación de AAS y ticagrelor sin eventos hemorrágicos	IIa	B
	En pacientes con alto riesgo isquémico y bajo o moderado riesgo hemorrágico tratados en forma conservadora (sin angioplastia), la combinación de AAS y ticagrelor puede ser la mejor opción	IIa	B
6	En pacientes con alto riesgo isquémico y bajo riesgo hemorrágico tratados con intervención coronaria percutánea podría considerarse el uso de AAS, clopidogrel y rivaroxabán, 2.5 mg/12 h, por 12 meses	IIb	B
7	En pacientes con alto riesgo isquémico y moderado o alto riesgo hemorrágico tratados con intervención coronaria percutánea puede considerarse la opción de desescalar a AAS y clopidogrel luego de 1 mes de doble terapia con AAS y prasugrel o ticagrelor	IIb	B

les modificó el tratamiento a prasugrel (39%) y los pacientes sin alta reactividad plaquetaria se mantuvieron con clopidogrel durante 1 año. Al año, el desenlace principal (compuesto de muerte de causa cardiovascular, IAM, AVC y sangrado BARC ≥ 2) se produjo en 95 pacientes (7%) en el grupo de desescalada guiada y en 118 pacientes (9%) en el grupo de control (p para no inferioridad = 0.0004; HR: 0.81; IC95%: 0.62-1.06; p para superioridad = 0.12)³⁸⁴.

El estudio unicéntrico TOPIC comparó las estrategias de AAPD con AAS y un antagonista de P2Y12 potente (ticagrelor o prasugrel) frente a la combinación de AAS más clopidogrel en pacientes que habían cumplido 1 mes luego de una angioplastia por un SCA sin eventos isquémicos ni hemorrágicos³⁸⁵. En este caso no se utilizó test de agregabilidad plaquetaria para guiar la conducta. Los resultados del estudio principal mostraron que la estrategia de desescalada redujo la incidencia de hemorragia BARC ≥ 2 (4.0% vs. 14.9%; HR: 0.30; IC95%: 0.18-0.50; $p < 0.01$), mientras que los eventos isquémicos no fueron diferentes entre los dos

grupos (9.3% vs. 11.5%; HR: 0.80; IC95%: 0.50-1.29; $p = 0.36$)³⁸⁵.

El estudio TALOS AMI³⁸⁶ mostró que en los pacientes que estuvieron libres de eventos después del tratamiento para un SCA, y fueron tratados inicialmente con AAS más un antagonista de ADP potente durante 1 mes, fue beneficioso desescalar hacia AAS/clopidogrel a largo plazo. Esta estrategia se asoció con una reducción del sangrado (BARC ≥ 2), mientras que los eventos isquémicos fueron similares entre los grupos de tratamiento.

En general, los estudios TROPICAL ACS y TOPIC sugieren que la desescalada de un inhibidor de P2Y12 potente a clopidogrel, después de un SCA, reduce el riesgo de complicaciones hemorrágicas sin un aumento aparente del riesgo de eventos isquémicos. Esta estrategia podría ser una alternativa a la inhibición plaquetaria potente de 12 meses, especialmente para pacientes muy seleccionados, considerados de alto riesgo hemorrágico.

Por último, en la estrategia de monoterapia con inhibidores de P2Y12 dentro del primer año y retirando el AAS, con la aparición de fármacos más potentes

Tabla 22. Antitrombóticos al egreso de un SCA con indicación de anticoagulación por FA

Recomendaciones		GR	NE
1	En pacientes con SCA, tratados con ATC, de bajo o moderado riesgo isquémico, la administración de AAS, clopidogrel y un ACOD (apixabán o rivaroxabán) debe realizarse hasta 1 semana. Luego se sugiere continuar con clopidogrel y ACOD	I	A
2	Se deben utilizar ACOD sobre los AVK siempre que no exista contraindicación	I	A
3	En los paciente con SCA tratados con ATC, el clopidogrel debe mantenerse por 12 meses junto con el anticoagulante oral	I	C
4	En pacientes con SCA con alto riesgo isquémico, tratados con ATC, la administración de AAS, clopidogrel y un ACOD puede extenderse hasta 1 mes. Luego se continúa con clopidogrel y ACOD	IIa	C
5	En pacientes con SCA tratados con ATC, el clopidogrel puede mantenerse hasta 6 meses si existe un alto riesgo hemorrágico	IIa	C
6	En pacientes con SCA tratados médicamente se pueden administrar clopidogrel y ACOD por 12 meses	IIa	C

(prasugrel y ticagrelor) se comenzó a pensar en la monoterapia, suspendiendo el AAS después del periodo agudo de mayor riesgo trombótico. Esta hipótesis se sostiene en ensayos *in vitro* que muestran que, al utilizar este tipo de antiagregantes potentes, la adición de AAS no mejora la antiagregación plaquetaria.

El estudio STOP-DAPT 2 ACS buscó probar la hipótesis de no inferioridad de 1 mes de AAPD en comparación con los 12 meses estándar de AAPD para un resultado final compuesto de eventos cardiovasculares y hemorrágicos. Los pacientes fueron asignados al azar a 1 mes de AAPD con clopidogrel seguido de monoterapia con clopidogrel o a 12 meses de AAPD con AAS y clopidogrel. El criterio de valoración principal fue una combinación de muerte de causa cardiovascular, IAM, AVC isquémico o hemorrágico, trombosis definitiva del *stent* o hemorragia mayor o menor a los 12 meses, con un margen de no inferioridad relativo del 50%³⁸⁷.

El estudio TWILIGHT evaluó el efecto de ticagrelor como monoterapia en comparación con ticagrelor más AAS en pacientes sometidos a una ATC programada o urgente luego de superar los primeros 3 meses de tratamiento con ticagrelor más AAS sin complicaciones³⁸⁸. El criterio de valoración principal fue el sangrado BARC ≥ 2 . La incidencia del desenlace principal fue del 4.0% en los pacientes del grupo de ticagrelor más placebo y del 7.1% en los de ticagrelor más AAS (HR: 0.56; IC95%: 0.45-0.68; $p < 0.001$). La diferencia en el riesgo entre los grupos fue significativa para el sangrado BARC 3 o 5 (1.0% vs. 2.0%; HR: 0.49; IC95%: 0.33-0.74). La incidencia de muerte por cualquier causa, IAM no fatal o AVC no fatal fue del 3.9% en ambos grupos. Se realizaron subanálisis preespecificados en la población con SCA, DM2 y angioplastias

complejas, mostrando consistencia en la reducción de eventos hemorrágicos y ninguna señal de aumento de los eventos isquémicos³⁸⁹⁻³⁹¹.

Por otro lado, en pacientes seleccionados con alto riesgo trombótico y bajo riesgo hemorrágico también podría considerarse agregar un anticoagulante a dosis bajas, como se evaluó en el estudio ATLAS-ACS 2-TIMI 51 con rivaroxabán 2.5 mg cada 12 h agregado a la AAPD³⁹² (Tabla 21).

Pregunta 3. ¿Cuáles son las estrategias antitrombóticas ideales en los pacientes que requieren anticoagulación por FA?

La incidencia de FA en el contexto del SCA oscila entre el 6% y el 10%. En estos pacientes nos enfrentamos con la necesidad de indicar doble antiagregación plaquetaria para evitar las complicaciones isquémicas y anticoagulación para evitar los fenómenos embólicos. Evaluar el riesgo isquémico y hemorrágico, y tomar la decisión terapéutica adecuada, es un gran desafío porque la mayoría de los estudios fueron diseñados con el objetivo de optimizar la seguridad sobre la eficacia.

En general, en los pacientes con FA sin prótesis valvulares mecánicas o estenosis mitral moderada a grave, la evidencia respalda el uso de anticoagulantes orales directos (ACOD) en lugar de antagonistas de la vitamina K (AVK) en términos de seguridad (es decir, menor riesgo de hemorragia). En este escenario, los ensayos han probado el beneficio de la utilización de apixabán (estudio AUGUSTUS), dabigatrán (estudio REDUAL-PCI) y rivaroxabán (estudio PIONEER). Sin embargo, las dosis utilizadas de rivaroxabán fueron menores que las que demostraron ser útiles en FA para prevención cardioembólica. En el caso del dabigatrán, el subanálisis

Tabla 23. Antitrombóticos en sujetos con válvula cardíaca mecánica o estenosis mitral grave

Recomendaciones		GR	NE
1	En pacientes con SCA, en presencia de válvula mecánica o estenosis mitral grave, la indicación es utilizar AVK y clopidogrel	I	A
2	En pacientes con SCA, en presencia de válvula mecánica o estenosis mitral grave, no deben utilizarse ACOD	III	A

Tabla 24. Antitrombóticos al egreso de un SCA con indicación de anticoagulación por trombo mural o por riesgo de presentarlo

Recomendaciones		GR	NE
1	La terapia anticoagulante con un AVK, con un INR de 2-2.5, por al menos 3 a 6 meses, se debe utilizar para pacientes con un SCA y trombo mural en el VI	I	C
2	En todos los casos en que se utilicen anticoagulantes, en pacientes con ATC, se deberán combinar con clopidogrel y AAS (este último por 1 semana a 1 mes)	I	C
3	En todos los casos en que se utilicen anticoagulantes, en pacientes sin ATC, se deberán combinar con clopidogrel o AAS	I	C
4	La terapia con un ACOD, por al menos 3 a 6 meses, se puede considerar para pacientes con un SCA y trombo mural en el VI	IIa	B
5	Se puede considerar la terapia preventiva con anticoagulación plena en pacientes con un SCA y discinesia apical anterior, con alto riesgo de formación de trombos y bajo riesgo hemorrágico	IIb	C
6	Se puede considerar la terapia preventiva con rivaroxabán 2.5 mg/12 h, más AAS y clopidogrel, en pacientes con SCA y discinesia apical anterior con alto riesgo de formación de trombos, que hayan sido tratados con ATC y no tengan alto riesgo hemorrágico	IIb	C

de pacientes tratados por SCA mostró una tendencia significativa al aumento de la tasa de reinfarto en el subgrupo tratado con dabigatrán 110 mg cada 12 h. Los AVK serían de elección solo en aquellos pacientes con contraindicación de los ACOD. En los pacientes con FA luego de un SCA, la terapia antitrombótica dual con un ACOD para la prevención de eventos embólicos y un inhibidor de P2Y12 para la protección coronaria parece la estrategia con el mejor balance entre protección isquémica y minimización de hemorragias. La evidencia para el uso de anticoagulación oral junto con ticagrelor o prasugrel como terapia dual es limitada, ya que en la mayoría de los estudios se utilizó clopidogrel, por lo que la combinación con estos inhibidores más potentes debería utilizarse solo en casos muy seleccionados.

En cuanto al AAS, todos los ensayos lo utilizaron durante la fase aguda (entre 2 y 7 días), por lo que no hay evidencia para evitarlo en esta etapa. Por otro lado, en aquellos pacientes con alto riesgo isquémico, teniendo en cuenta que la mayor tasa de eventos relacionados con el vaso tratado se da en los primeros 30 días, parece razonable prolongarlo hasta 1 mes, seguido de terapia antitrombótica dual hasta cumplir los 12 meses (Tabla 22).

Pregunta 4. ¿Cuáles son las estrategias antitrombóticas ideales en los pacientes que requieren anticoagulación por válvulas protésicas mecánicas o estenosis mitral moderada a grave?

En este grupo de pacientes, la indicación de anticoagulación es con AVK. En un metaanálisis en red, la terapia dual (AVK más clopidogrel) se asoció a una tendencia en la reducción de la hemorragia mayor frente a la triple terapia (AVK, clopidogrel y AAS) por criterios TIMI (OR: 0.58; IC95%: 0.31-1.08), mientras que no se observó diferencia significativa en MACE (OR: 0.96; IC95%: 0.60-1.46)³⁹³ (Tabla 23).

Pregunta 5. ¿Cuáles son las estrategias antitrombóticas ideales en los pacientes que requieren anticoagulación por un trombo intraventricular o que están en riesgo de presentarlo?

La incidencia de trombos en el VI después de un IAM de cara anterior varía ampliamente en diferentes reportes, del 4% al 39%, lo que probablemente refleja la

población de pacientes estudiados, el momento y la frecuencia de los estudios de detección, la era de observación y los métodos utilizados^{394,395}. La evidencia de las estrategias de anticoagulación para prevenir la trombosis ventricular es limitada.

En un metaanálisis de 307 pacientes con IAM anterior de cuatro ensayos pequeños en la era previa a la reperfusión (década de 1980), la anticoagulación terapéutica con heparina intravenosa, AVK o ambos redujo la incidencia de trombos en el VI (OR: 0.32; IC95%: 0.20-0.52), pero no se informaron datos sobre eventos de seguridad, y estos ensayos no tuvieron el poder estadístico suficiente para determinar si hubo una reducción beneficiosa en MACE o en embolia sistémica.

Por otro lado, en un metaanálisis de siete estudios observacionales que incluyeron 270 pacientes con IAM anterior y trombo en el VI, la anticoagulación se asoció con un menor riesgo de eventos embólicos (OR: 0.14; IC95%: 0.04-0.52). Y en un estudio más reciente, en los pacientes tratados con warfarina, un mayor tiempo en rango terapéutico (TTR) se asoció con menos tromboembolias sistémicas (TTR $\geq$ 50%, 2.9%; TTR < 50%, 19%; $p = 0.036$). La magnitud del beneficio con un buen control de la anticoagulación (comúnmente definido cuando se usa warfarina con un TTR $\geq$ 70%) probablemente supere el posible aumento del riesgo de hemorragia en los pacientes con un trombo en el VI, incluso en presencia de terapia antiplaquetaria^{396,397}.

La utilización de ACOD en este escenario cuenta con ensayos aleatorizados de pequeña escala y ensayos observacionales que parecen mostrar una efectividad al menos no inferior a los AVK, con una potencial mayor seguridad^{398,399}. Se requieren ensayos de mayor escala para definir este concepto. El estudio más reciente, de Albabtain et al.³⁹⁹, orienta a un posible beneficio de rivaroxabán sobre la warfarina en la resolución del trombo.

El ensayo WARCEF (*Warfarin versus Aspirin in Reduced Cardiac Ejection Fraction*) aleatorizó a 2860 pacientes con IC y fracción de eyección reducida ($\approx$ 57% con DCM) para recibir warfarina o AAS. Los resultados del estudio mostraron un beneficio con la warfarina en términos de disminución del riesgo de AVC isquémico (0.72 eventos por 100 pacientes-año vs. 1.36 eventos por 100 pacientes-año; HR: 0.52; IC95%: 0.33-0.82; $p = 0.005$). Sin embargo, el grupo de warfarina presentó un aumento del sangrado mayor en comparación con el grupo de AAS (1.78 eventos por 100 pacientes-años vs. 0.87 eventos por 100 años-paciente; $p < 0.001$)⁴⁰⁰.

Un ensayo aleatorizado, abierto, de un solo centro y de tamaño modesto, con 279 pacientes, evaluó específicamente si la anticoagulación con dosis bajas (rivaroxabán 2.5 mg 2 veces al día durante 30 días) además de la AAPD podría disminuir el riesgo de trombosis del VI en comparación con la AAPD sola. La adición de dosis bajas de rivaroxabán en comparación con ningún tratamiento de este tipo redujo el riesgo de formación de trombos en el VI (0.7% vs. 8.6%), así como los eventos clínicos adversos netos, sin un aumento del sangrado⁴⁰¹. Esto va en línea con los resultados de los estudios COM-MANDER y ATLAS ACS, en los que se evidenció una reducción de la ocurrencia de trombosis intraventricular en los pacientes que recibieron dosis bajas de rivaroxabán, a expensas de un aumento del riesgo hemorrágico⁴⁰². Por ello, entendemos que tanto esta estrategia como la anticoagulación plena, en ausencia de trombo constatado, deben usarse con cautela y tras una selección adecuada de los pacientes (Tabla 24).

Bibliografía

1. OECD/The World Bank. Health at a Glance: Latin America and the Caribbean 2023. Paris: OECD Publishing; 2023. Disponible en: <https://www.oecd.org/health/health-at-a-glance-latin-america-and-the-caribbean-2023-532b0e2d-en.htm>.
2. Steen DL, Khan I, Andrade K, Koumas A, Giugliano RP. Event rates and risk factors for recurrent cardiovascular events and mortality in a contemporary post acute coronary syndrome population representing 239 234 patients during 2005 to 2018 in the United States. *J Am Heart Assoc.* 2022;11(9):e022198.
3. Hwang SY, Kim SH, Uhm IA, Shin JH, Lim YH. Prognostic implications for patients after myocardial infarction: an integrative literature review and in-depth interviews with patients and experts. *BMC Cardiovasc Disord.* 2022;22:348.
4. Smolina K, Wright FL, Rayner M, Goldacre MJ. Long-term survival and recurrence after acute myocardial infarction in England, 2004 to 2010. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2012;5:532-40.
5. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, Beam C, Birtcher KK, Blumenthal RS, et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APHA/ASPC/NLA/PCNA guideline on the management of blood cholesterol: Executive summary: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2019;73:3168-209.
6. Metodología de las guías Europeas de Cardiología. (Consultado el 01-06-2023.) Disponible en: <https://www.escardio.org/static-file/Escardio/Guidelines/Documents/ESC%20Clinical%20Practice%20Guidelines%20-%20Policies%20and%20Procedures-updated.pdf>
7. De Villiers M, De Villiers P, Athol K. The Delphi technique in health sciences education research. *Med Teach.* 2005;27:639-43.
8. Asad ZUA, Khan SU, Amritphale A, Shroff A, Lata K, Seto AH, et al. Early vs. late discharge in low-risk ST-elevation myocardial infarction patients treated with percutaneous coronary intervention: a systematic review and meta-analysis. *Cardiovasc Revasc Med.* 2020;21:1360-8.
9. Hosseini SK, Naghshtabrizi B, Emami F, Yazdi A, Naghshtabrizi N, Zebbarjadi S. Very early discharge of patients with ST-segment-elevation myocardial infarction after primary percutaneous coronary intervention. *J Tehran Heart Cent.* 2021;16:113-8.
10. Yndigegn T, Gilje P, Dankiewicz J, Mokhtari A, Isma N, Holmqvist J, et al. Safety of early hospital discharge following admission with ST-elevation myocardial infarction treated with percutaneous coronary intervention: a nationwide cohort study. *EuroIntervention.* 2022;17:1091-9.
11. Khaled S, Jaha N, Shalaby G, Niazi AK, Alhazmi F, Alqasimi H, et al. Early discharge (within 24-72 h) in low-risk AMI patients treated with PCI: feasibility and safety — Hajj study. *Egypt Heart J.* 2020;72:55.
12. Bawamia B, Brown A, Spyridopoulos I, Bagnall A, Edwards R, Purcell I, et al. Very early discharge after primary percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction: mortality outcomes at six months. *Cardiovasc Revasc Med.* 2023;46:12-8.

13. Grines CL, Marsalese DL, Brodie B, Griffin J, Donohue B, Costantini CR, et al. Safety and cost-effectiveness of early discharge after primary angioplasty in low risk patients with acute myocardial infarction. PAMI-II Investigators. Primary Angioplasty in Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol*. 1998;31:967-72.
14. Bauer D, Neuberg M, Nováčková M, Mašek P, Kočka V, Motovská Z, et al. Predictors allowing early discharge after interventional treatment of acute coronary syndrome patients. *Eur Heart J Suppl*. 2022;24(Suppl B):B10-5.
15. Rymer JA, Tempelhof MW, Clare RM, Pieper KS, Granger CB, Van de Werf F, et al. Discharge timing and outcomes after uncomplicated non-ST-segment elevation acute myocardial infarction. *Am Heart J*. 2018;201:103-10.
16. World Health Organization. Rehabilitation after cardiovascular diseases, with special emphasis on developing countries: report of a WHO expert committee [meeting held in Geneva from 21 to 18 October 1991]. Geneva: WHO; 1993. (Consultado el 04-12-2023.) Disponible en: <https://iris.who.int/handle/10665/38455?&locale-attribute=zh>.
17. Anderson L, Oldridge N, Thompson DR, Zwisler AD, Rees K, Martin N, et al. Exercise-based cardiac rehabilitation for coronary heart disease: Cochrane systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67:1-12.
18. Clark RA, Conway A, Poulsen V, Keech W, Tirimacco R, Tideman P. Alternative models of cardiac rehabilitation: a systematic review. *Eur J Prev Cardiol*. 2015;22:35-74.
19. Taylor RS, Brown A, Ebrahim S, Jolliffe J, Noorani H, Rees K, et al. Exercise-based rehabilitation for patients with coronary heart disease: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Med*. 2004;116:682-92.
20. Lawler PR, Filion KB, Eisenberg MJ. Efficacy of exercise-based cardiac rehabilitation post-myocardial infarction: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Am Heart J*. 2011;162:571-84.e2.
21. Dibben GO, Faulkner J, Oldridge N, Rees K, Thompson DR, Zwisler AD, et al. Exercise-based cardiac rehabilitation for coronary heart disease: a meta-analysis. *Eur Heart J*. 2023;44:452-69.
22. Ferrera C, Echavarría-Pinto M, Núñez-Gil I, Alfonso F. Bikram yoga and acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63:1223.
23. Ostman C, Jewiss D, Smart NA. The effect of exercise training intensity on quality of life in heart failure patients: a systematic review and meta-analysis. *Cardiology*. 2017;136:79-89.
24. Greif H, Kreitler S, Kaplinsky E, Behar S, Scheinowitz M. The effects of short-term exercise on the cognitive orientation for health and adjustment in myocardial infarction patients. *Behav Med*. 1995;21:75-85.
25. Adams V, Reich B, Uhlemann M, Niebauer J. Molecular effects of exercise training in patients with cardiovascular disease: focus on skeletal muscle, endothelium, and myocardium. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2017;313:H72-88.
26. Elshazly A, Khorshid H, Hanna H, Ali A. Effect of exercise training on heart rate recovery in patients post anterior myocardial infarction. *Egypt Heart J*. 2018;70:283-5.
27. Mora JC, Valencia WM. Exercise and older adults. *Clin Geriatr Med*. 2018;34:145-62.
28. Liu Y, Lee DC, Li Y, Zhu W, Zhang, Sui X, et al. Associations of resistance exercise with cardiovascular disease morbidity and mortality. *Med Sci Sports Exerc*. 2019;51:499-508.
29. Ciolac E, Roberts C, Rodrigues da Silva J, Guimarães G. Age affects exercise-induced improvements in heart rate response to exercise. *Int J Sports Med*. 2013;35:371-8.
30. El-Sobkey SB. Resistance training is an effective exercise therapy in cardiac rehabilitation program for patients with coronary artery disease: a systematic review. *Beni Suef Univ J Basic Appl Sci*. 2022;11:22.
31. Xanthos PD, Gordon BA, Kingsley MIC. Implementing resistance training in the rehabilitation of coronary heart disease: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol*. 2017;230:493-508.
32. Nakamura K, Ohbe H, Uda K, Fushimi K, Yasunaga H. Early rehabilitation after acute myocardial infarction: a nationwide inpatient database study. *J Cardiol*. 2021;78:456-62.
33. Fell J, Dale V, Doherty P. Does the timing of cardiac rehabilitation impact fitness outcomes? An observational analysis. *Open Heart*. 2016;3:e000369.
34. Belardinelli R, Paolini I, Cianci G, Piva R, Georgiou D, Purcaro A. Exercise training intervention after coronary angioplasty: the ETICA trial. *J Am Coll Cardiol*. 2001;37:1891-900.
35. Salzwedel A, Jensen K, Rauch B, Doherty P, Metzendorf MI, Hackbusch M, et al. Effectiveness of comprehensive cardiac rehabilitation in coronary artery disease patients treated according to contemporary evidence based medicine: update of the Cardiac Rehabilitation Outcome Study (CROS-II). *Eur J Prev Cardiol*. 2020;27:1756-74.
36. Santaularia N, Arnau A, Jaarsma T, Torà N, Vázquez-Oliva G. Efficacy of a supervised exercise training program on five-year readmission rates in patients with acute coronary syndrome. A randomised controlled trial. *Rehabilitation (Madr)*. 2023;57:100720.
37. Dunlay SM, Witt BJ, Allison TG, Hayes SN, Weston SA, Koepsell E, et al. Barriers to participation in cardiac rehabilitation. *Am Heart J*. 2009;158:852-9.
38. Cordero SJ. Rehabilitación cardíaca y prevención. México: PyDESA; 2017. 237 p.
39. Nkonde-Price C, Reynolds K, Najem M, Yang SJ, Batiste C, Cotter T, et al. Comparison of home-based vs center-based cardiac rehabilitation in hospitalization, medication adherence, and risk factor control among patients with cardiovascular disease. *JAMA Netw Open*. 2022;5:e2228720.
40. Taylor RS, Dalal H, Jolly K, Zawada A, Dean SG, Cowie A, et al. Home-based versus centre-based cardiac rehabilitation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;(8):CD007130.
41. Trejos-Montoya J, Rojas-Valverde D, Esquivel-Rodríguez M, Alfaro Chaverri A, Marco Molina-de Bernardi L, Araya-Ramírez F, et al. Rehabilitación cardíaca domiciliaria como alternativa en tiempos de pandemia: una revisión sistemática. *Rev Costarric Cardiol*. 2020;22:24-31.
42. Yuen T, Buijs DM, Hong Y, Van Damme A, Meyer TC, Nagendran J, et al. Comparing the effectiveness of 2 cardiac rehabilitation exercise therapy programs. *CJC Open*. 2023;5:215-9.
43. Claes J, Buys R, Budts W, Smart N, Cornelissen VA. Longer-term effects of home-based exercise interventions on exercise capacity and physical activity in coronary artery disease patients: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol*. 2017;24:244-56.
44. Barison A, Aimo A, Castiglione V, Arzilli C, Lupón J, Codina P, et al. Cardiovascular disease and COVID-19: les liaisons dangereuses. *Eur J Prev Cardiol*. 2020;27:1017-25.
45. Bashir Z, Misquith C, Shahab A, Has P, Bukhari S. The impact of virtual reality on anxiety and functional capacity in cardiac rehabilitation: a systematic review and meta-analysis. *Curr Probl Cardiol*. 2023;48:101628.
46. Campuzano Ruiz R, Castro Conde A, Arrarte Esteban V, de Pablo Zarzosa C, Marzal Martín D, Fernández Olmo R, et al. Selección de lo mejor de 2020 en riesgo vascular y rehabilitación cardíaca. *REC: CardioClinics*. 2021;56:27-34.
47. Ponte-Negretti CI, Wyss FS, Piskorz D, Liprandi AS, Lorenzatti A, Machado L, et al. Considerations and guidance for the structure, organisation, and operation of cardiometabolic prevention units: a consensus statement of the Inter-American Society of Cardiology. *Glob Heart*. 2021;16:27.
48. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, Capodanno D, Barbato E, Funck-Brentano C, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2020;41:407-77.
49. Panattoni G, Monzo L, Gugliotta M, Piroietti G, Tatangelo M, Jacomelli I, et al. Optimal management of patients after acute coronary syndrome. *Eur Heart J Suppl*. 2023;25(Suppl C):C84-9.
50. Li S, Chiuvé SE, Flint A, Pai JK, Forman JP, Hu FB, et al. Better diet quality and decreased mortality among myocardial infarction survivors. *JAMA Intern Med*. 2013;173:1808.
51. Mente A, Dehghan M, Rangarajan S, O'Donnell M, Hu W, Dagenais G, et al. Diet, cardiovascular disease, and mortality in 80 countries. *Eur Heart J*. 2023;44:2560-79.
52. Delgado-Lista J, Alcalá-Díaz JF, Torres-Peña JD, Quintana-Navarro GM, Fuentes F, García-Ríos A, et al. Long-term secondary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet and a low-fat diet (CORDIOPREV): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2022;399:1876-85.
53. Romero-Cabrera JL, García-Ríos A, Sotos-Prieto M, Quintana-Navarro G, Alcalá-Díaz JF, Martín-Piedra L, et al. Adherence to a Mediterranean lifestyle improves metabolic status in coronary heart disease patients: a prospective analysis from the CORDIOPREV study. *J Intern Med*. 2023;293:574-88.
54. de Lorgeril M, Renaud S, Salen P, Monjaud I, Mamelle N, Martin JL, et al. Mediterranean alpha-linolenic acid-rich diet in secondary prevention of coronary heart disease. *Lancet*. 1994;343:1454-9.
55. de Lorgeril M, Salen P, Martin JL, Monjaud I, Delaye J, Mamelle N. Mediterranean diet, traditional risk factors, and the rate of cardiovascular complications after myocardial infarction. *Circulation*. 1999;99:779-85.
56. Khan SS, Ning H, Wilkins JT, Allen N, Carnethon M, Berry JD, et al. Association of body mass index with lifetime risk of cardiovascular disease and compression of morbidity. *JAMA Cardiol*. 2018;3:280.
57. Younis A, Younis A, Goldkorn R, Goldenberg I, Peled Y, Tzur B, et al. The association of body mass index and 20-year all-cause mortality among patients with stable coronary artery disease. *Heart Lung Circ*. 2019;28:719-26.
58. Yusuf S, Hawken S, Ōunpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet*. 2004;364:937-52.
59. Pack QR, Rodríguez-Escudero JP, Thomas RJ, Ades PA, West CP, Somers VK, et al. The prognostic importance of weight loss in coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis. *Mayo Clin Proc*. 2014;89:1368-77.
60. Guh DP, Zhang W, Bansback N, Amarsi Z, Birmingham CL, Anis AH. The incidence of co-morbidities related to obesity and overweight: a systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health*. 2009;9:88.
61. Held C, Hadziosmanovic N, Aylward PE, Hagström E, Hochman JS, Stewart RAH, et al. Body mass index and association with cardiovascular outcomes in patients with stable coronary heart disease – a STABILITY substudy. *J Am Heart Assoc*. 2022;11:e023667.

62. Doumouras AG, Wong JA, Paterson JM, Lee Y, Sivapathasundaram B, Tarried JE, et al. Bariatric surgery and cardiovascular outcomes in patients with obesity and cardiovascular disease. *Circulation*. 2021;143:1468-80.
63. Sjöström L, Peltonen M, Jacobson P, Sjöström CD, Karason K, Wedel H, et al. Bariatric surgery and long-term cardiovascular events. *JAMA*. 2012;307:56.
64. van Veldhuisen SL, Gorter TM, van Woerden G, de Boer RA, Rienstra M, Hazebroek EJ, et al. Bariatric surgery and cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J*. 2022;43:1955-69.
65. Lincoff AM, Brown-Frandsen K, Colhoun HM, Deanfield J, Emerson SS, Esbjerg S, et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes in obesity without diabetes. *N Engl J Med*. 2023;389:2221-32.
66. Kelly RK, Tong TYN, Watling CZ, Reynolds A, Piernas C, Schmidt JA, et al. Associations between types and sources of dietary carbohydrates and cardiovascular disease risk: a prospective cohort study of UK Biobank participants. *BMC Med*. 2023;21:34.
67. Hu H, Zhao Y, Feng Y, Yang X, Li Y, Wu Y, et al. Consumption of whole grains and refined grains and associated risk of cardiovascular disease events and all-cause mortality: a systematic review and dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. *Am J Clin Nutr*. 2023;117:149-59.
68. Miller V, Mente A, Dehghan M, Rangarajan S, Zhang X, Swaminathan S, et al. Fruit, vegetable, and legume intake, and cardiovascular disease and deaths in 18 countries (PURE): a prospective cohort study. *Lancet*. 2017;390:2037-49.
69. Ness AR, Powles JW. Fruit and vegetables, and cardiovascular disease: a review. *Int J Epidemiol*. 1997;26:1-13.
70. Law M, Morris J. By how much does fruit and vegetable consumption reduce the risk of ischaemic heart disease? *Eur J Clin Nutr*. 1998;52:549-56.
71. Glenn AJ, Aune D, Freisling H, Mohammadifard N, Kendall CWC, Salas-Salvadó J, et al. Nuts and cardiovascular disease outcomes: a review of the evidence and future directions. *Nutrients*. 2023;15:911.
72. Estruch R, Ros E, Salas-Salvadó J, Covas MI, Corella D, Arós F, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet supplemented with extra-virgin olive oil or nuts. *N Engl J Med*. 2018;378:e34.
73. Rimm EB, Appel LJ, Chiuve SE, Djoussé L, Engler MB, Kris-Etherton PM, et al. Seafood long-chain n-3 polyunsaturated fatty acids and cardiovascular disease: a Science Advisory From the American Heart Association. *Circulation*. 2018;138:e35-e47.
74. Udell JA, Zawi R, Bhatt DL, Keshkar-Jahromi M, Gaughran F, Phrommintikul A, et al. Association between influenza vaccination and cardiovascular outcomes in high-risk patients. *JAMA*. 2013;310:1711.
75. Liprandi AS, Liprandi MIS, Zaidel EJ, Aisenberg GM, Baranchuk A, Barbosa ECD, et al. Influenza vaccination for the prevention of cardiovascular disease in the Americas: Consensus document of the Inter-American Society of Cardiology and the World Heart Federation. *Glob Heart*. 2021;16:55.
76. Clar C, Oseni Z, Flowers N, Keshkar-Jahromi M, Rees K. Influenza vaccines for preventing cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;(5):CD005050.
77. Burgos LM, Zaidel EJ, Sosa Liprandi A, Baranchuk A. Efecto de la vacunación contra la influenza en pacientes con enfermedad cardiovascular: un metaanálisis actualizado de ensayos clínicos controlados aleatorizados. *Rev Argent Cardiol*. 2023;91:6-19.
78. Peasah SK, Meltzer MI, Vu M, Moulia DL, Bridges CB. Cost-effectiveness of increased influenza vaccination uptake against readmissions of major adverse cardiac events in the US. *PLoS One*. 2019;14:e0213499.
79. Marra F, Zhang A, Gillman E, Bessai K, Parhar K, Vadlamudi NK. The protective effect of pneumococcal vaccination on cardiovascular disease in adults: a systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis*. 2020;99:204-13.
80. Ren S, Newby D, Li SC, Walkom E, Miller P, Hure A, et al. Effect of the adult pneumococcal polysaccharide vaccine on cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. *Open Heart*. 2015;2:e000247.
81. Marques Antunes M, Duarte GS, Brito D, Borges M, Costa J, Ferreira JJ, et al. Pneumococcal vaccination in adults at very high risk or with established cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes*. 2021;7:97-106.
82. Jaiswal V, Ang SP, Lnu K, Ishak A, Pokhrel NB, Chia JE, et al. Effect of pneumococcal vaccine on mortality and cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Med*. 2022;11:3799.
83. Ye X, Ma T, Blais JE, Yan VKC, Kang W, Chui CSL, et al. Association between BNT162b2 or CoronaVac COVID-19 vaccines and major adverse cardiovascular events among individuals with cardiovascular disease. *Cardiovasc Res*. 2022;118:2329-38.
84. Rosano G, Jankowska EA, Ray R, Metra M, Abdelhamid M, Adamopoulos S, et al. COVID-19 vaccination in patients with heart failure: a position paper of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail*. 2021;23:1806-18.
85. Hackshaw A, Morris JK, Boniface S, Tang JL, Milenković D. Low cigarette consumption and risk of coronary heart disease and stroke: meta-analysis of 141 cohort studies in 55 study reports. *BMJ*. 2018;360:j5855.
86. Lovatt S, Wong CW, Holroyd E, Butler R, Phan T, Patwala A, et al. Smoking cessation after acute coronary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Int J Clin Pract*. 2021;75:e14894.
87. Perkins KA. Maintaining smoking abstinence after myocardial infarction. *J Subst Abuse*. 1988;1:91-107.
88. Chow CK, Jolly S, Rao-Melacini P, Fox KAA, Anand SS, Yusuf S. Association of diet, exercise, and smoking modification with risk of early cardiovascular events after acute coronary syndromes. *Circulation*. 2010;121:750-8.
89. Grandi SM, Shimony A, Eisenberg MJ. Bupropion for smoking cessation in patients hospitalized with cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *CJC*. 2013;29:1704-11.
90. Burr ML, Holliday RM, Fehily AM, Whitehead PJ. Haematological prognostic indices after myocardial infarction: evidence from the diet and reinfarction trial (DART). *Eur Heart J*. 1992;13:166-70.
91. Wu AD, Lindson N, Hartmann-Boyce J, Wahedi A, Hajizadeh A, Theodoulou A, et al. Smoking cessation for secondary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2022;(8):CD014936.
92. Wilson K, Gibson N, Willan A, Cook D. Effect of smoking cessation on mortality after myocardial infarction. *Arch Intern Med*. 2000;160:939.
93. Shah AM, Pfeffer MA, Hartley LH, Moyé LA, Gersh BJ, Rutherford JD, et al. Risk of all-cause mortality, recurrent myocardial infarction, and heart failure hospitalization associated with smoking status following myocardial infarction with left ventricular dysfunction. *Am J Cardiol*. 2010;106:911-6.
94. Giulietti F, Filippini A, Rosettani G, Giordano P, Iacocci C, Spannella F, et al. Pharmacological approach to smoking cessation: an updated review for daily clinical practice. *High Blood Press Cardiovasc Prev*. 2020;27:349-62.
95. Luo JG, Han L, Chen LW, Gao Y, Ding XJ, Li Y, et al. Effect of intensive personalized "5As+5Rs" intervention on smoking cessation in hospitalized acute coronary syndrome patients not ready to quit immediately: a randomized controlled trial. *Nicotine Tob Res*. 2018;20:596-605.
96. Franck C, Filion KB, Eisenberg MJ. Smoking cessation in patients with acute coronary syndrome. *Am J Cardiol*. 2018;121:1105-11.
97. Patnode CD, Henderson JT, Coppola EL, Melnikow J, Durbin S, Thomas RG. Interventions for tobacco cessation in adults, including pregnant persons. *JAMA*. 2021;325:280.
98. Wienbergen H, Fach A, Meyer S, Meyer J, Stehmeier J, Backhaus T, et al. Effects of an intensive long-term prevention programme after myocardial infarction — a randomized trial. *Eur J Prev Cardiol*. 2019;26:522-30.
99. Osteresch R, Fach A, Frielitz FS, Meyer S, Schmucker J, Rühle S, et al. Long-term effects of an intensive prevention program after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 2021;154:7-13.
100. Sunamura M, ter Hoeve N, van den Berg-Emons RJG, Geleijnse ML, Haverkamp M, Stam HJ, et al. Randomised controlled trial of two advanced and extended cardiac rehabilitation programmes. *Heart*. 2018;104:430-7.
101. Abroug H, El Hraiech A, Mehrez O, Ben Fredj M, Zemni I, Ben Salah A, et al. Acute coronary syndrome: factors predicting smoking cessation. *East Mediterr Health J*. 2020;26:315-22.
102. Grandi SM, Eisenberg MJ, Joseph L, O'Loughlin J, Paradis G, Filion KB. Cessation treatment adherence and smoking abstinence in patients after acute myocardial infarction. *Am Heart J*. 2016;173:35-40.
103. Windle SB, Dehghani P, Roy N, Old W, Grondin FR, Bata I, et al. Smoking abstinence 1 year after acute coronary syndrome: follow-up from a randomized controlled trial of varenicline in patients admitted to hospital. *Can Med Assoc J*. 2018;190:E347-54.
104. DHSC & NHS England and Improvement. Supply disruption alert. Champix (varenicline) 0.5mg and 1mg tablets - Supply Disruption. England; 2021 Jun. Disponible en: <https://www.cas.mhra.gov.uk/ViewandAcknowledge/ViewAlert.aspx?AlertID=103160>.
105. Skotsimara G, Antonopoulos AS, Oikonomou E, Siasos G, Ioakeimidis N, Tsalamandris S, et al. Cardiovascular effects of electronic cigarettes: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol*. 2019;26:1219-28.
106. Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, Daubert JP, Higgins SL, Klein H, et al. Improved survival with an implanted defibrillator in patients with coronary disease at high risk for ventricular arrhythmia. Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial Investigators. *N Engl J Med*. 1996;335:1933-40.
107. Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, Klein H, Wilber DJ, Cannom DS, et al. Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. *N Engl J Med*. 2002;346:877-83.
108. Hohnloser SH, Kuck KH, Dorian P, Roberts RS, Hampton JR, Hatala R, et al. Prophylactic use of an implantable cardioverter-defibrillator after acute myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2004;351:2481-8.
109. Sannino A, Grayburn PA. Ischemic mitral regurgitation after acute myocardial infarction in the percutaneous coronary intervention era. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2016;9:e005323.
110. Nishino S, Watanabe N, Kimura T, Enriquez-Sarano M, Nakama T, Furugen M, et al. The course of ischemic mitral regurgitation in acute myocardial infarction after primary percutaneous coronary intervention: from emergency room to long-term follow-up. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2016;9:e004841.
111. Ennezat PV, Darchis J, Lamblin N, Tricot O, Elkohen M, Aumégat N, et al. Left ventricular remodeling is associated with the severity of mitral regurgitation after inaugural anterior myocardial infarction — optimal timing for echocardiographic imaging. *Am Heart J*. 2008;155:959-65.

112. Lamas GA, Mitchell GF, Flaker GC, et al. Clinical significance of mitral regurgitation after acute myocardial infarction. Survival and Ventricular Enlargement Investigators. *Circulation*. 1997;96:827-33.
113. Persson A, Hartford M, Herlitz J, Karlsson T, Omland T, Caidahl K. Long-term prognostic value of mitral regurgitation in acute coronary syndromes. *Heart*. 2010;96:1803-8.
114. Elbadawi A, Elgendy IY, Mahmoud K, et al. Temporal trends and outcomes of mechanical complications in patients with acute myocardial infarction. *JACC Cardiovasc Interv*. 2019;12:1825-36.
115. Puerto E, Viana-Tejedor A, Martínez-Sellés M, et al. Temporal trends in mechanical complications of acute myocardial infarction in the elderly. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72:959-66.
116. Damluji AA, van Diepen S, Katz JN, et al. Mechanical complications of acute myocardial infarction: A Scientific Statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2021;144:e16-e35.
117. Atik FA, Navia JL, Vega PR, et al. Surgical treatment of postinfarction left ventricular pseudoaneurysm. *Ann Thorac Surg*. 2007;83:526-31.
118. Gong FF, Vaitenas I, Malaisrie SC, Maganti K. Mechanical complications of acute myocardial infarction: a review. *JAMA Cardiol*. 2021;6:341-9.
119. Jones BM, Kapadia SR, Smedira NG, et al. Ventricular septal rupture complicating acute myocardial infarction: a contemporary review. *Eur Heart J*. 2014;35:2060-8.
120. van der Bijl P, Abou R, Goedemans L, et al. Left ventricular post-infarct remodeling: implications for systolic function improvement and outcomes in the modern era. *JACC Heart Fail*. 2020;8:131-40.
121. Ottavanger JP, van't Hof AW, Reiffers S, et al. Long-term recovery of left ventricular function after primary angioplasty for acute myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2001;22:785-90.
122. Galli M, Marcassa C, Bolli R, et al. Spontaneous delayed recovery of perfusion and contraction after the first 5 weeks after anterior infarction. Evidence for the presence of hibernating myocardium in the infarcted area. *Circulation*. 1994;90:1386-97.
123. Parasuraman SK, Srinivasan J, Broadhurst P. Is follow-up echocardiogram mandatory after a STEMI? *Echo Res Pract*. 2020;7:K27-30.
124. Robinson AA, Jain A, Gentry M, McNamara RL. Left ventricular thrombi after STEMI in the primary PCI era: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol*. 2016;221:554-9.
125. Bulluck H, Chan MHH, Paradies V, et al. Incidence and predictors of left ventricular thrombus by cardiovascular magnetic resonance in acute ST-segment elevation myocardial infarction treated by primary percutaneous coronary intervention: a meta-analysis. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2018;20:72.
126. Haugaa KH, Grenne BL, Eek CH, et al. Strain echocardiography improves risk prediction of ventricular arrhythmias after myocardial infarction. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2013;6:841-50.
127. Antoni ML, Mollema SA, Delgado V, et al. Prognostic importance of strain and strain rate after acute myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2010;31:1640-7.
128. Nikoo MH, Naeemi R, Moaref A, Attar A. Global longitudinal strain for prediction of ventricular arrhythmia in patients with heart failure. *ESC Heart Fail*. 2020;7:2956-61.
129. Kawakami H, Nerlekar N, Haugaa KH, Edvardsen T, Marwick TH. Prediction of ventricular arrhythmias with left ventricular mechanical dispersion: a systematic review and meta-analysis. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2020;13:562-72.
130. Melichova D, Nguyen TM, Salte IM, et al. Strain echocardiography improves prediction of arrhythmic events in ischemic and non-ischemic dilated cardiomyopathy. *Int J Cardiol*. 2021;342:56-62.
131. Reindl M, Tiller C, Holzknecht M, et al. Global longitudinal strain by feature tracking for optimized prediction of adverse remodeling after ST-elevation myocardial infarction. *Clin Res Cardiol*. 2021;110:61-71.
132. Frampton J, Ortgren AR, Zeitler EP. Arrhythmias after acute myocardial infarction. *Yale J Biol Med*. 2023;96:83-94.
133. Hohnloser SH, Klingenhoven T, Zabel M, Schöpperl M, Mauss O. Prevalence, characteristics and prognostic value during long-term follow-up of nonsustained ventricular tachycardia after myocardial infarction in the thrombolytic era. *J Am Coll Cardiol*. 1999;33:1895-902.
134. Bui AH, Cannon CP, Steg PG, et al. Relationship between early and late nonsustained ventricular tachycardia and cardiovascular death in patients with acute coronary syndrome in the Platelet Inhibition and Patient Outcomes (PLATO) trial. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2016;9:e002951.
135. Scirica BM, Braunwald E, Belardinelli L, et al. Relationship between nonsustained ventricular tachycardia after non-ST-elevation acute coronary syndrome and sudden cardiac death: observations from the Metabolic Efficiency with Ranolazine for Less Ischemia in Non-ST-elevation Acute Coronary Syndrome-Thrombolysis in Myocardial Infarction 36 (MERLIN-TIMI 36) randomized controlled trial. *Circulation*. 2010;122:455-62.
136. Mehta RH, Starr AZ, Lopes RD, et al. Incidence of and outcomes associated with ventricular tachycardia or fibrillation in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention. *JAMA*. 2009;301:1779-89.
137. Orvin K, Eisen A, Goldenberg I, et al. Outcome of contemporary acute coronary syndrome complicated by ventricular tachyarrhythmias. *Europace*. 2016;18:219-26.
138. Schmitt J, Duray G, Gersh BJ, Hohnloser SH. Atrial fibrillation in acute myocardial infarction: a systematic review of the incidence, clinical features and prognostic implications. *Eur Heart J*. 2009;30:1038-45.
139. Lehto M, Snapinn S, Dickstein K, Swedberg K, Nieminen MS; OPTIMAAL Investigators. Prognostic risk of atrial fibrillation in acute myocardial infarction complicated by left ventricular dysfunction: the OPTIMAAL experience. *Eur Heart J*. 2005;26:350-6.
140. Buchta P, Kalarus Z, Mizia-Stec K, Myrda K, Skrzypek M, Ga Sior M. De novo and pre-existing atrial fibrillation in acute coronary syndromes: impact on prognosis and cardiovascular events in long-term follow-up. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2021;10:1129-39.
141. Jons C, Jacobsen UG, Joergensen RM, et al. The incidence and prognostic significance of new-onset atrial fibrillation in patients with acute myocardial infarction and left ventricular systolic dysfunction: a CARISMA substudy. *Heart Rhythm*. 2011;8:342-8.
142. Romanov A, Martinek M, Pürerfellner H, et al. Incidence of atrial fibrillation detected by continuous rhythm monitoring after acute myocardial infarction in patients with preserved left ventricular ejection fraction: results of the ARREST study. [published correction appears in *Europace*. 2017;19:811]. *Europace*. 2018;20:263-70.
143. Kavanagh T, Mertens DJ, Hamm LF, et al. Prediction of long-term prognosis in 12 169 men referred for cardiac rehabilitation. *Circulation*. 2002;106:666-71.
144. Hedbäck B, Perk J. 5-year results of a comprehensive rehabilitation programme after myocardial infarction. *Eur Heart J*. 1987;8:234-42.
145. Laakkonen JA, Kurl S, Salonen R, Rauramaa R, Salonen JT. The predictive value of cardiorespiratory fitness for cardiovascular events in men with various risk profiles: a prospective population-based cohort study. *Eur Heart J*. 2004;25:1428-37.
146. Bourscheid G, Just KR, Costa RR, et al. Effect of different physical training modalities on peak oxygen consumptions in post-acute myocardial infarction patients: systematic review and meta-analysis. *J Vasc Bras*. 2021;20:e20210056.
147. Mathew RC, Bourque JM, Salerno M, Kramer CM. Cardiovascular imaging techniques to assess microvascular dysfunction. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2020;13:1577-90.
148. Salerno M, Beller GA. Noninvasive assessment of myocardial perfusion. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2009;2:412-24.
149. Ziadi MC, Dekemp RA, Williams KA, et al. Impaired myocardial flow reserve on rubidium-82 positron emission tomography imaging predicts adverse outcomes in patients assessed for myocardial ischemia. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58:740-8.
150. Farhad H, Dunet V, Bachelard K, Allenbach G, Kaufmann PA, Prior JO. Added prognostic value of myocardial blood flow quantitation in rubidium-82 positron emission tomography imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2013;14:1203-10.
151. Bradley C, Berry C. Definition and epidemiology of coronary microvascular disease. *J Nucl Cardiol*. 2022;29:1763-75.
152. Taxk RA, Blomberg BA, El Aidi H, et al. Diagnostic accuracy of stress myocardial perfusion imaging compared to invasive coronary angiography with fractional flow reserve meta-analysis. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2015;8:e002666.
153. Feher A, Sinusas AJ. Quantitative assessment of coronary microvascular function: dynamic single-photon emission computed tomography, positron emission tomography, ultrasound, computed tomography, and magnetic resonance imaging. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2017;10:e006427.
154. Ziadi MC, Dekemp RA, Williams KA, et al. Impaired myocardial flow reserve on rubidium-82 positron emission tomography imaging predicts adverse outcomes in patients assessed for myocardial ischemia. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58:740-8.
155. Mathew RC, Bourque JM, Salerno M, Kramer CM. Cardiovascular imaging techniques to assess microvascular dysfunction. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2020;13:1577-90.
156. Gulati M, Cooper-DeHoff RM, McClure C, et al. Adverse cardiovascular outcomes in women with nonobstructive coronary artery disease: a report from the Women's Ischemia Syndrome Evaluation Study and the St James Women Take Heart Project. *Arch Intern Med*. 2009;169:843-50.
157. Ong P, Camici PG, Beltrame JF, et al. International standardization of diagnostic criteria for microvascular angina. *Int J Cardiol*. 2018;250:16-20.
158. van Loon RB, Veen G, Baur LH, Twisk JW, van Rossum AC. Long-term follow-up of the viability guided angioplasty after acute myocardial infarction (VIAMI) trial. *Int J Cardiol*. 2015;186:111-6.
159. Beanlands RS, Nichol G, Huszti E, et al. F-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography imaging-assisted management of patients with severe left ventricular dysfunction and suspected coronary disease: a randomized, controlled trial (PARR-2). *J Am Coll Cardiol*. 2007;50:2002-12.
160. Allman KC, Shaw LJ, Hachamovitch R, Udelsion JE. Myocardial viability testing and impact of revascularization on prognosis in patients with coronary artery disease and left ventricular dysfunction: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2002;39:1151-8.
161. Ismail TF, Strugnell W, Coletti C, et al. Cardiac MR: from theory to practice. *Front Cardiovasc Med*. 2022;9:826283.

162. Curtis JP, Sokol SI, Wang Y, et al. The association of left ventricular ejection fraction, mortality, and cause of death in stable outpatients with heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2003;42:736-42.
163. Huttin O, Petit MA, Bozec E, et al. Assessment of left ventricular ejection fraction calculation on long-axis views from cardiac magnetic resonance imaging in patients with acute myocardial infarction. *Medicine (Baltimore)*. 2015;94:e1856.
164. Shojaeifard M, Ghaedian T, Yaghoobi N, et al. Comparison of gated SPECT myocardial perfusion imaging with echocardiography for the measurement of left ventricular volumes and ejection fraction in patients with severe heart failure. *Res Cardiovasc Med*. 2015;5:e29005.
165. van derWall EE, Scholte AJ, Siebelink HM, Bax JJ. Assessment of left ventricular volumes; reliable by gated SPECT? *Int J Cardiovasc Imaging*. 2011;27:635-8.
166. Gardner BI, Bingham SE, Allen MR, Blatter DD, Anderson JL. Cardiac magnetic resonance versus transthoracic echocardiography for the assessment of cardiac volumes and regional function after myocardial infarction: an intrasubject comparison using simultaneous intrasubject recordings. *Cardiovasc Ultrasound*. 2009;7:38.
167. Marcos-Garcés V, Gávara J, López-Lereu MP, et al. Ejection fraction by echocardiography for a selective use of magnetic resonance after infarction. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2020;13:e011491.
168. Kramer CM, Barkhausen J, Bucciarelli-Ducci C, Flamm SD, Kim RJ, Nagel E. Standardized cardiovascular magnetic resonance imaging (CMR) protocols: 2020 update. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2020;22:17.
169. Roifman I, Connelly KA, Wright GA, Wijeyesundera HC. Echocardiography vs. cardiac magnetic resonance imaging for the diagnosis of left ventricular thrombus: a systematic review. *Can J Cardiol*. 2015;31:785-91.
170. Chaosuwanakitt N, Makarawate P. Left ventricular thrombi: insights from cardiac magnetic resonance imaging. *Tomography*. 2021;7:180-8.
171. Gellen B, Biere L, Logeart D, et al. Timing of cardiac magnetic resonance imaging impacts on the detection rate of left ventricular thrombus after myocardial infarction. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2017;10:1404-5.
172. Lattuca B, Bouziri N, Kerneis M, et al. Antithrombotic therapy for patients with left ventricular mural thrombus. *J Am Coll Cardiol*. 2020;75:1676-85.
173. Verma BR, Chetrit M, Gentry IJ, et al. Multimodality imaging in patients with post-cardiac injury syndrome. *Heart*. 2020;106:639-46.
174. Nishiguchi T, Tanaka A, Ozaki Y, et al. Prevalence of spontaneous coronary artery dissection in patients with acute coronary syndrome. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2016;5:263-70.
175. Mortensen KH, Thuesen L, Kristensen IB, Christiansen EH. Spontaneous coronary artery dissection: a Western Denmark Heart Registry study. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2009;74:710-7.
176. Gupta S, Meyersohn NM, Wood MJ, et al. Role of coronary CT angiography in spontaneous coronary artery dissection. *Radiol Cardiothorac Imaging*. 2020;2:e200364.
177. Saw J, Starovoytov A, Humphries K, et al. Canadian Spontaneous Coronary Artery Dissection Cohort Study: in-hospital and 30-day outcomes. *Eur Heart J*. 2019;40:1188-97.
178. Roura G, Ariza-Solé A, Rodríguez-Caballero IF, et al. Noninvasive follow-up of patients with spontaneous coronary artery dissection with CT angiography. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2016;9:896-7.
179. Teruzzi G, Santagostino Baldi G, Gili S, Guarneri G, Montorsi P, Trabattini D. Spontaneous coronary artery dissections: a systematic review. *J Clin Med*. 2021;10:5925.
180. Gopar-Nieto R, González-Pacheco H, Arias-Mendoza A, Briseño-De-la-Cruz JL, Araiza-Garayzardobal D, Sierra-Lara-Martínez D, et al. Non-reperfused ST-elevation myocardial infarction: notions from a low-to-middle-income country. *Arch Cardiol Mex*. 2023;93:4-12.
181. Cohen Arazí H, Zapata G, Marturano MP, et al. Angioplastia primaria en Argentina. Registro ARGEN-IAM-ST (Relevamiento Nacional del Infarto Agudo de Miocardio con Elevación del Segmento ST). *Medicina (B Aires)*. 2019;79:251-6.
182. Menon V, Pearte CA, Buller CE, Steg PG, Forman SA, White HD, et al. Lack of benefit from percutaneous intervention of persistently occluded infarct arteries after the acute phase of myocardial infarction is time independent: insights from Occluded Artery Trial. *Eur Heart J*. 2009;30:183-91.
183. Henriques JP, Hoehers LP, Råmunddal T, Laanmets P, Eriksen E, Bax M, et al.; EXPLORE Trial Investigators. Percutaneous intervention for concurrent chronic total occlusions in patients with STEMI: the EXPLORE trial. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68:1622-32.
184. Ioannidis JP, Katritsis DG. Percutaneous coronary intervention for late reperfusion after myocardial infarction in stable patients. *Am Heart J*. 2007;154:1065-71.
185. Van Loon RB, Veen G, Baur LH, Twisk JW, van Rossum AC. Long-term follow-up of the viability guided angioplasty after acute myocardial infarction (VIAMI) trial. *Int J Cardiol*. 2015;186:111-6.
186. Allman KC, Shaw LJ, Hachamovitch R, Udelson JE. Myocardial viability testing and impact of revascularization on prognosis in patients with coronary artery disease and left ventricular dysfunction: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2002;39:1151-8.
187. Beanlands RSB, Nichol G, Huszti E, et al. F-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography imaging-assisted management of patients with severe left ventricular dysfunction and suspected coronary disease: a randomized, controlled trial (PARR-2). *J Am Coll Cardiol*. 2007;50:2002-12.
188. Panza JA, Ellis AM, Al-Khalidi HR, et al. Myocardial viability and long-term outcomes in ischemic cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2019;381:739-48.
189. Orlandini A, Castellana N, Pascual A, et al. Myocardial viability for decision-making concerning revascularization in patients with left ventricular dysfunction and coronary artery disease: a meta-analysis of non-randomized and randomized studies. *Int J Cardiol*. 2015;182:494-9.
190. Maron DJ, Hochman JS, Reynolds HR, Bangalore S, O'Brien SM, Boden WE, et al.; ISCHEMIA Research Group. Initial invasive or conservative strategy for stable coronary disease. *N Engl J Med*. 2020;382:1395-407.
191. Wu J, Wang Y, Li C, et al. Multivessel vs. culprit vessel-only percutaneous coronary intervention in ST-segment elevation myocardial infarction with and without cardiogenic shock. *Front Cardiovasc Med*. 2022;9:992456.
192. Engström T, Kelbæk H, Helqvist S, et al. Complete revascularisation versus treatment of the culprit lesion only in patients with ST-segment elevation myocardial infarction and multivessel disease (DANAMI-3—PRIMULTI): an open-label, randomised controlled trial. *Lancet*. 2015;386:665-71.
193. Wood DA, Cairns JA, Wang J, Mehran R, Storey RF, Nguyen H, et al. Timing of staged nonculprit artery revascularization in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2019;74:2713-23.
194. Mehta SR, Wood DA, Storey RF, Mehran R, Bainey KR, Nguyen H, et al.; COMPLETE Trial Steering Committee and Investigators. Complete revascularization with multivessel PCI for myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2019;381:1411-21.
195. 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.
196. Kim I, Kim MC, Jeong HC, Park KH, Sim DS, Hong YJ, et al. Optimal timing of percutaneous coronary intervention for nonculprit vessel in patients with ST-segment elevation myocardial infarction and multivessel disease. *Korean Circ J*. 2017;47:36-43.
197. Zhao X-D, Zhao G-Q, Wang X, Shi S-T, Zheng W, Guo R-F, et al. Optimal timing of staged percutaneous coronary intervention in ST-segment elevation myocardial infarction patients with multivessel disease. *J Geriatr Cardiol*. 2018;15:356-62.
198. Fukutomi M, Toriumi S, Ogoyama Y, Oba Y, Takahashi M, Funayama H, et al. Outcome of staged percutaneous coronary intervention within two weeks from admission in patients with ST-segment elevation myocardial infarction with multivessel disease. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2019;93:E262-8.
199. Marino M, Crimi G, Leonardi S, Ferlini M, Repetto A, Camporotondo R, et al. Comparison of outcomes of staged complete revascularization versus culprit lesion-only revascularization for ST-elevation myocardial infarction and multivessel coronary artery disease. *Am J Cardiol*. 2017;119:508-14.
200. Abouelmagd K, Tayel H, Atta A, Ladwiniec A, Ibrahim M. Early versus delayed complete revascularisation in patients presenting with ST-segment elevation myocardial infarction and multivessel disease: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Open Heart*. 2022;9:e001975.
201. Fanning JP, Nyong J, Scott IA, Aroney CN, Walters DL. Routine invasive strategies versus selective invasive strategies for unstable angina and non-ST elevation myocardial infarction in the stent era. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;(5):CD004815.
202. Goldfarb M, Cercek B. Early coronary angiography for survivors of out-of-hospital cardiac arrests without ST elevation. *Cardiol Rev*. 2017;25:331-5.
203. Desch S, Freund A, Akin I, et al. Angiography after out-of-hospital cardiac arrest without ST-segment elevation. *N Engl J Med*. 2021;385:2544-53.
204. Desch S, Freund A, Akin I, et al. Coronary angiography after out-of-hospital cardiac arrest without ST-segment elevation: one-year outcomes of a randomized clinical trial. *JAMA Cardiol*. 2023;8:827-34.
205. Jobs A, Mehta SR, Montalescot G, et al. Optimal timing of an invasive strategy in patients with non-ST-elevation acute coronary syndrome: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet*. 2017;390:737-46.
206. Fox KA, Clayton TC, Damman P, et al. Long-term outcome of a routine versus selective invasive strategy in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome: a meta-analysis of individual patient data. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55:2435-45.
207. Collet J-P, Thiele H, Barbato E, Barthélémy O, Bauersachs J, Bhatt DL, et al. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J*. 2020;42:1289-367.
208. Chang M, Lee CW, Ahn JM, Cavalcante R, Sotomi Y, Onuma Y, et al. Comparison of outcome of coronary artery bypass grafting versus drug-eluting stent implantation for non-ST-elevation acute coronary syndrome. *Am J Cardiol*. 2017;120:380386.

209. Ramanathan K, Abel JG, Park JE, Fung A, Mathew V, Taylor CM, et al. Surgical versus percutaneous coronary revascularization in patients with diabetes and acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70:29953006.
210. Palmerini T, Genereux P, Caixeta A, Cristea E, Lansky A, Mehran R, et al. Prognostic value of the SYNTAX score in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention: analysis from the ACUITY (Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage Strategy) trial. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57:23892397.
211. Shahian DM, O'Brien SM, Filardo G, Ferraris VA, Haan CK, Rich JB, et al.; Society of Thoracic Surgeons Quality Measurement Task Force. The Society of Thoracic Surgeons 2008 cardiac surgery risk models: part 1 — coronary artery bypass grafting surgery. *Ann Thorac Surg*. 2009;88(1 Suppl):S2-22.
212. Osnabrugge RL, Speir AM, Head SJ, Fonner CE, Fonner E, Kappetein AP, et al. Performance of EuroSCORE II in a large US database: implications for transcatheter aortic valve implantation. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2014;46:400408; discussion 408.
213. Lawton JS, Tamis-Holland JE, Bangalore S, Bates ER, Beckie TM, Bischoff JM, et al. 2021 ACC/AHA/SCAI guideline for coronary artery revascularization: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2022;145:e4-e17.
214. Weiss ES, Chang DD, Joyce DL, Nwakanma LU, Yuh DD. Optimal timing of coronary artery bypass after acute myocardial infarction: a review of California discharge data. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2008;135:503-11.
215. Douketis JD, Spyropoulos AC, Murad MH, Arcelus JL, Dager WE, Dunn AS, et al. Perioperative management of antithrombotic therapy: an American College of Chest Physicians Clinical Practice Guideline. *Chest*. 2022;162:e207-43.
216. Keeling D, Campbell R, Watson H. Peri-operative management of anticoagulation and antiplatelet therapy. *Br J Haematol*. 2016;175:602-13.
217. Dacey LJ, Munoz JJ, Johnson ER, et al. Effect of preoperative aspirin use on mortality in coronary artery bypass grafting patients. *Ann Thorac Surg*. 2000;70:1986-99.
218. Flather MD, Yusuf S, Kober L, Pfeffer M, Hall A, Murray G, et al. Long-term ACE-inhibitor therapy in patients with heart failure or left-ventricular dysfunction: a systematic overview of data from individual patients. ACE-Inhibitor Myocardial Infarction Collaborative Group. *Lancet*. 2000;355:15751581.
219. SOLVD Investigators; Yusuf S, Pitt B, Davis CE, Hood WB, Cohn JN. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N Engl J Med*. 1991;325:293302.
220. Pfeffer MA, Braunwald E, Moye LA, Basta L, Brown EJ Jr., Cuddy TE, et al. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Results of the survival and ventricular enlargement trial. The SAVE Investigators. *N Engl J Med*. 1992;327:669677.
221. Effect of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. The Acute Infarction Ramipril Efficacy (AIRE) Study Investigators. *Lancet*. 1993;342:821-8.
222. Køber L, Torp-Pedersen C, Carlsen JE, Bagger H, Eliassen P, Lyngborg K, et al. A clinical trial of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor trandolapril in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Trandolapril Cardiac Evaluation (TRACE) Study Group. *N Engl J Med*. 1995;333:1670-6.
223. Dickstein K, Kjekshus J; OPTIMAAL Steering Committee of the OPTIMAAL Study Group. Effects of losartan and captopril on mortality and morbidity in high-risk patients after acute myocardial infarction: the OPTIMAAL randomised trial. *Optimal Trial in Myocardial Infarction with Angiotensin II Antagonist Losartan*. *Lancet*. 2002;360:752-60.
224. Pfeffer MA, McMurray JJ, Velazquez EJ, Rouleau JL, Køber L, Maggioni AP, et al.; Valsartan in Acute Myocardial Infarction Trial Investigators. Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both. *N Engl J Med*. 2003;349:1893-906.
225. Lund LH, Claggett B, Liu J, et al. Heart failure with mid-range ejection fraction in CHARM: characteristics, outcomes and effect of candesartan across the entire ejection fraction spectrum. *Eur J Heart Fail*. 2018;20:1230-9.
226. Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved Trial. *Lancet*. 2003;362:777-81.
227. Gottlieb S, Leor J, Shotan A, Harpaz D, Boyko V, Rott D, et al. Comparison of effectiveness of angiotensin-converting enzyme inhibitors after acute myocardial infarction in diabetic versus nondiabetic patients. *Am J Cardiol*. 2003;92:1020-5.
228. Swedberg K, Held P, Kjekshus J, et al. Effects of early administration of enalapril on mortality in patients with acute myocardial infarction. Results of the Cooperative New Scandinavian Enalapril Survival Study II (CONSENSUS II). *N Engl J Med*. 1992;327:678-84.
229. Fourth International Study of Infarct Survival Collaborative Group. ISIS-IV: a randomised factorial trial assessing early oral captopril, oral mononitrate and intravenous magnesium sulphate in 58,050 patients with suspected acute myocardial infarction. *Lancet*. 1995;345:669-85.
230. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico. GISSI-3. Effects of lisinopril and transdermal glyceryl trinitrate singly and together on 6 week mortality and ventricular function after acute myocardial infarction. *Lancet*. 1994;343:1115-22.
231. Chinese Cardiac Study Collaborative Group. Oral captopril versus placebo among 13634 patients with suspected acute myocardial infarction: interim report from the Chinese Cardiac Study. *Lancet*. 1995;345:686-7.
232. Ambrosioni E, Borghi C, Magnani B; Survival of Myocardial Infarction Long Term Evaluation (SMILE) Study Investigators. The effect of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor on mortality and morbidity after anterior myocardial infarction. *N Engl J Med*. 1995;332:80-5.
233. ACE Inhibitor Myocardial Infarction Collaborative Group. Indications for ACE inhibitors in the early treatment of acute myocardial infarction: systematic overview of individual data from 100 000 patients in randomized trials. *Circulation*. 1998;97:2202-12.
234. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators (HOPE). Effects of angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med*. 2000;342:145-53.
235. The EUROpean trial On reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease Investigators. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomized, double blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). *Lancet*. 2003;362:782-8.
236. Pfeffer MA, Claggett B, Lewis EF, et al. Angiotensin receptor-neprilysin inhibition in acute myocardial infarction. [published correction appears in *N Engl J Med*. 2021;385:2592]. *N Engl J Med*. 2021;385:1845-55.
237. Pitt B, Williams G, Remme W, Martínez F, López-Sendón J, Zannad F, et al. The EPHEsus trial: eplerenone in patients with heart failure due to systolic dysfunction complicating acute myocardial infarction. Eplerenone Post-AMI Heart Failure Efficacy and Survival Study. *Cardiovasc Ther*. 2001;15:79-87.
238. Pitt B, Remme W, Zannad F, Neaton J, Martínez F, Roniker B, et al.; Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study Investigators. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2003;348:13091321.
239. Pitt B, Ferrari R, Gheorghiade M, van Veldhuisen DJ, Krum H, McMurray J, et al. Aldosterone blockade in post-acute myocardial infarction heart failure. *Clin Cardiol*. 2006;29:434-8.
240. Shah NC, Pringle S, Struthers A. Aldosterone blockade over and above ACE-inhibitors in patients with coronary artery disease but without heart failure. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst*. 2006;7:20-30.
241. Carrillo S, Zhang Y, Fay R, Angioi M, Vincent J, Sutradhor SC, et al. Heart failure with systolic dysfunction complicating acute myocardial infarction — differential outcomes but similar eplerenone efficacy by ST-segment or non-ST-segment elevation: a post hoc substudy of the EPHEsus trial. *Arch Cardiovasc Dis*. 2014;107:149-57.
242. Enzan N, Matsushima S, Ide T, Kaku H, Higo T, Tsuchihashi-Makaya M, et al. Spironolactone use is associated with improved outcomes in heart failure with mid-range ejection fraction. *ESC Heart Fail*. 2020;7:339-47.
243. Pitt B, Pfeffer MA, Assmann SF, et al. Spironolactone for heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med*. 2014;370:1383-92.
244. Pfeffer MA, Claggett B, Assmann SF, et al. Regional variation in patients and outcomes in the Treatment of Preserved Cardiac Function Heart Failure with an Aldosterone Antagonist (TOPCAT) trial. *Circulation*. 2015;131:34-42.
245. Adamopoulos C, Ahmed A, Fay R, et al. Timing of eplerenone initiation and outcomes in patients with heart failure after acute myocardial infarction complicated by left ventricular systolic dysfunction: insights from the EPHEsus trial. *Eur J Heart Fail*. 2009;11:1099-105.
246. Ishak D, Aktas S, Lindhagen L, et al. Association of beta-blockers beyond 1 year after myocardial infarction and cardiovascular outcomes. *Heart*. 2023;109:1159-65.
247. Hwang D, Lee JM, Kim HK, et al. Prognostic impact of β -blocker dose after acute myocardial infarction. *Circ*. 2019;83:410-7.
248. Martínez-Milla J, Raposeiras-Roubín S, Pascual-Figal DA, Ibáñez B. Role of beta-blockers in cardiovascular disease in 2019. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2019;72:844-52.
249. Bangalore S, Makani H, Radford M, Thakur K, Toklu B, Katz SD, et al. Clinical outcomes with β -blockers for myocardial infarction: a meta-analysis of randomized trials. *Am J Med*. 2014;127:939-53.
250. Al-Reesi A, Al-Zadjali N, Perry J, Fergusson D, Al-Shamsi M, Al-Thagafi M, et al. Do beta-blockers reduce short-term mortality following acute myocardial infarction? A systematic review and meta-analysis. *CJEM*. 2008;10:215-23.
251. Flather MD, Shibata MC, Coats AJ, et al. Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS). *Eur Heart J*. 2005;26:215-25.
252. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet*. 1999;353(9146):9-13.
253. Hjalmarson A, Goldstein S, Fagerberg B, et al. Effects of controlled-release metoprolol on total mortality, hospitalizations, and well-being in patients with heart failure: the Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in congestive heart failure (MERIT-HF). *MERIT-HF Study Group*. *JAMA*. 2000;283:1295-302.

254. Dargie HJ. Effect of carvedilol on outcome after myocardial infarction in patients with left-ventricular dysfunction: the CAPRICORN randomised trial. *Lancet*. 2001;357:1385-90.
255. Packer M, Fowler MB, Roecker EB, et al. Effect of carvedilol on the morbidity of patients with severe chronic heart failure: results of the carvedilol prospective randomized cumulative survival (COPERNICUS) study. *Circulation*. 2002;106:2194-9.
256. Poole-Wilson PA, Swedberg K, Cleland JG, et al. Comparison of carvedilol and metoprolol on clinical outcomes in patients with chronic heart failure in the Carvedilol Or Metoprolol European Trial (COMET): randomised controlled trial. *Lancet*. 2003;362:7-13.
257. Chatterjee S, Biondi-Zoccai G, Abbate A, et al. Benefits of β blockers in patients with heart failure and reduced ejection fraction: network meta-analysis. [published correction appears in *BMJ*. 2013;346:f596]. *BMJ*. 2013;346:f55.
258. Colucci WS, Koliadis TJ, Adams KF, et al. Metoprolol reverses left ventricular remodeling in patients with asymptomatic systolic dysfunction: the REversal of VEntricular Remodeling with Toprol-XL (REVERT) trial. *Circulation*. 2007;116:49-56.
259. Aronow WS, Ahn C, Kronzon I. Effect of beta blockers alone, of angiotensin-converting enzyme inhibitors alone, and of beta blockers plus angiotensin-converting enzyme inhibitors on new coronary events and on congestive heart failure in older persons with healed myocardial infarcts and asymptomatic left ventricular systolic dysfunction. *Am J Cardiol*. 2001;88:1298-300.
260. Lund LH, Benson L, Dahlström U, Edner M, Friberg L. Association between use of β -blockers and outcomes in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *JAMA*. 2014;312:2008-18.
261. Tsujimoto T, Kajio H. Beta-blocker use and cardiovascular event risk in patients with heart failure with preserved ejection fraction. *Sci Rep*. 2018;8:9556.
262. Yamamoto K, Origasa H, Hori M; J-DHF Investigators. Effects of carvedilol on heart failure with preserved ejection fraction: the Japanese Diastolic Heart Failure Study (J-DHF). *Eur J Heart Fail*. 2013;15:110-8.
263. Puymirat E, Riant E, Aissaoui N, et al. β blockers and mortality after myocardial infarction in patients without heart failure: multicentre prospective cohort study. [published correction appears in *BMJ*. 2016;355:i5602]. *BMJ*. 2016;354:i4801.
264. Dondo TB, Hall M, West RM, et al. β -Blockers and mortality after acute myocardial infarction in patients without heart failure or ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69:2710-20.
265. Kim J, Kang D, Park H, et al. Long-term β -blocker therapy and clinical outcomes after acute myocardial infarction in patients without heart failure: nationwide cohort study. *Eur Heart J*. 2020;41:3521-9.
266. Davidson SM, Ferdinandy P, Andreadou I, et al. Multitarget strategies to reduce myocardial ischemia/reperfusion injury. *JACC Review Topic of the Week*. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73:89-99.
267. Priori SG, Blomström-Lundqvist C, Mazzanti A, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: The Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC). *Eur Heart J*. 2015;36:2793-867.
268. Neumann A, Maura G, Weill A, Alla F, Danchin N. Clinical events after discontinuation of beta-blockers in patients without heart failure optimally treated after acute myocardial infarction: a cohort study on the French healthcare databases. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2018;11:e004356.
269. Yndeggen T, Lindahl B, Mars K, Alfredsson J, Benatar J, Brandin L, et al.; REDUCE-AMI Investigators. Beta-blockers after myocardial infarction and preserved ejection fraction. *N Engl J Med*. 2024;390:1372-81.
270. Pascual I, Moris C, Avanzas P. Beta-blockers and calcium channel blockers: first line agents. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2016;30:357-365.
271. Cooper-DeHoff RM, Chang SW, Pepine CJ. Calcium antagonists in the treatment of coronary artery disease. *Curr Opin Pharmacol*. 2013;13:301-8.
272. Rehnqvist N, Hjemdahl P, Billing E, Björkander I, Eriksson SV, Forslund L, et al. Effects of metoprolol vs verapamil in patients with stable angina pectoris. The Angina Prognosis Study in Stockholm (APSiS). *Eur Heart J*. 1996;17:76-81.
273. Frishman WH, Glasser S, Stone P, Deedwania PC, Johnson M, Fakouhi TD. Comparison of controlled-onset, extended-release verapamil with amlodipine and amlodipine plus atenolol on exercise performance and ambulatory ischemia in patients with chronic stable angina pectoris. *Am J Cardiol*. 1999;83:507-14.
274. Bugiardini R, Cenko E. A short history of vasospastic angina. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70:2359-62.
275. Pepine CJ, Handberg EM, Cooper-DeHoff RM, Marks RG, Kowey P, Messerli FH, et al.; INVEST Investigators. A calcium antagonist vs a non-calcium antagonist hypertension treatment strategy for patients with coronary artery disease. The International Verapamil-Trandolapril Study (INVEST): a randomized controlled trial. *JAMA*. 2003;290:2805.
276. Ried LD, Tueth MJ, Handberg E, Kupfer S, Pepine CJ; INVEST Study Group. A Study of Antihypertensive Drugs and Depressive Symptoms (SADD-Sx) in patients treated with a calcium antagonist versus an atenolol hypertension treatment strategy in the International Verapamil SR-Trandolapril Study (INVEST). *Psychosom Med*. 2005;67:398-406.
277. Nissen SE, Tuzcu EM, Libby P, Thompson PD, Ghali M, Garza D, et al.; CAMELOT Investigators. Effect of antihypertensive agents on cardiovascular events in patients with coronary disease and normal blood pressure: the CAMELOT study: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2004;292:2217-25.
278. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators; Kearney PM, Blackwell L, Collins R, Keech A, Simes J, Peto R, et al. Efficacy of cholesterol lowering therapy in 18,686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis. *Lancet*. 2008;371:117-25.
279. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration; Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, Bhalra N, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet*. 2010;376:1670-81.
280. Gitt AK, Lautsch D, Ferrières J, et al. Cholesterol target value attainment and lipid-lowering therapy in patients with stable or acute coronary heart disease: Results from the Dyslipidemia International Study II. *Atherosclerosis*. 2017;266:158-66.
281. Schubert J, Lindahl B, Melhus H, et al. Low-density lipoprotein cholesterol reduction and statin intensity in myocardial infarction patients and major adverse outcomes: a Swedish nationwide cohort study. *Eur Heart J*. 2021;42:243-52.
282. De Backer G, Jankowski P, Kotseva K, et al. Management of dyslipidaemia in patients with coronary heart disease: Results from the ESC-EORP EUROASPIRE V survey in 27 countries. *Atherosclerosis*. 2019;285:135-46.
283. Collins R, Reith C, Emberson J, et al. Interpretation of the evidence for the efficacy and safety of statin therapy. [published correction appears in *Lancet*. 2017;389:602]. *Lancet*. 2016;388:2532-61.
284. Ray KK, Molemans B, Schoonen WM, et al. EU-wide cross-sectional observational study of lipid-modifying therapy use in secondary and primary care: the DA VINCI study. *Eur J Prev Cardiol*. 2021;28:1279-89.
285. Cybulska B, Kłosiewicz-Latoszek L, Penson PE, et al. How much should LDL cholesterol be lowered in secondary prevention? Clinical efficacy and safety in the era of PCSK9 inhibitors. *Prog Cardiovasc Dis*. 2021;67:65-74.
286. Ray KK, Cannon CP, McCabe CH, et al. Early and late benefits of high-dose atorvastatin in patients with acute coronary syndromes: results from the PROVE IT-TIMI 22 trial. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46:1405-10.
287. Schwartz GG, Olsson AG, Ezekowitz MD, et al. Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes: the MIRACL study: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2001;285:1711-8.
288. Collet JP, Thiele H, Barbato E, et al. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2021;74:544.
289. Banach M, Penson PE, Vrablik M, et al. Optimal use of lipid-lowering therapy after acute coronary syndromes: a Position Paper endorsed by the International Lipid Expert Panel (ILEP). *Pharmacol Res*. 2021;166:105499.
290. Serban MC, Colantonio LD, Manthripragada AD, Monda KL, Bittner VA, Banach M, et al. Statin intolerance and risk of coronary heart events and all-cause mortality following myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69:1386-95.
291. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, McCagg A, White JA, Theroux P, et al. IMPROVE-IT Investigators. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2015;372:2387-97.
292. Nissen SE, Lincoff AM, Brennan D, Ray KK, Mason D, Kastelein JJP, et al.; CLEAR Outcomes Investigators. Bempedoic acid and cardiovascular outcomes in statin-intolerant patients. *N Engl J Med*. 2023;388:1353-64.
293. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, Honarpour N, Wiviott SD, Murphy SA, et al.; FOURIER Steering Committee and Investigators. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. *N Engl J Med*. 2017;376:1713-22.
294. Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, Bhatt DL, Bittner VA, Diaz R, et al. ODYSSEY OUTCOMES Committees and Investigators. Alirocumab and cardiovascular outcomes after acute coronary syndrome. *N Engl J Med*. 2018;379:2097-107.
295. Gaudet D, López-Sendón JL, Aversa M, Bigot G, Banach M, Letierie A, et al. Safety and efficacy of alirocumab in a real-life setting: the ODYSSEY APPRISE study. *Eur J Prev Cardiol*. 2022;28:1864-72.
296. Diaz R, Li QH, Bhatt DL, et al. Intensity of statin treatment after acute coronary syndrome, residual risk, and its modification by alirocumab: insights from the ODYSSEY OUTCOMES trial. *Eur J Prev Cardiol*. 2021;28:33-43.
297. Gencer B, Giugliano RP. Management of LDL-cholesterol after an acute coronary syndrome: key comparisons of the American and European clinical guidelines to the attention of the healthcare providers. *Clin Cardiol*. 2020;43:684-90.
298. Cannon CP. Low-density lipoprotein cholesterol: lower is totally better. *J Am Coll Cardiol*. 2020;75:2119-21.
299. Mitkowski P, Witkowski A, Stepińska J, et al. Position of the Polish Cardiac Society on therapeutic targets for LDL cholesterol concentrations in secondary prevention of myocardial infarctions. *Kardiologia*. 2023;81:818-23.
300. Samson SL, Vellanki P, Blonde L, Christofides EA, Galindo RJ, Hirsch IB, et al. American Association of Clinical Endocrinology Consensus Statement: Comprehensive Type 2 Diabetes Management Algorithm — 2023 Update. *Endocr Pract*. 2023;29:305-40.

301. Ismail-Beigi F, Craven T, Banerji MA, et al. Effect of intensive treatment of hyperglycemia on microvascular outcomes in type 2 diabetes: an analysis of the ACCORD randomized trial. *Lancet*. 2010;376:419e430.
302. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, et al. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2009;360:e129-39.
303. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group; Gerstein HC, Miller ME, et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;358:e2545-59.
304. Hong J, Zhang Y, Lai S, Lv A, Su Q, Dong Y, et al.; SPREAD-DIMCAD Investigators. Effects of metformin versus glipizide on cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and coronary artery disease. *Diabetes Care*. 2013;36:1304-11.
305. Roussel R, Travers F, Pasquet B, Wilson PW, Smith SC Jr, Goto S, et al.; Reduction of Atherothrombosis for Continued Health (REACH) Registry Investigators. Metformin use and mortality among patients with diabetes and atherothrombosis. *Arch Intern Med*. 2010;170:1892-9.
306. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et al.; EMPA-REG OUTCOMES Investigators. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2015;373:2117-28.
307. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, de Zeeuw D, Fulcher G, Erond N, et al.; CANVAS Program Collaborative Group. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2017;377:644-57.
308. Mahaffey KW, Neal B, Perkovic V, de Zeeuw D, Fulcher G, Erond N, et al.; CANVAS Program Collaborative Group. Canagliflozin for primary and secondary prevention of cardiovascular events: results from the CANVAS Program (Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study). *Circulation*. 2018;137:323-34.
309. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A, et al.; DECLARE-TIMI 58 Investigators. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2019;380:347-57.
310. Furtado RHM, Bonaca MP, Raz I, Zelniker TA, Mosenzon O, Cahn A, et al. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus and previous myocardial infarction. *Circulation*. 2019;139:2516-27.
311. Cannon CP, Pratley R, Dagogo-Jack S, Mancuso J, Huyck S, Masiukiewicz U, et al.; VERTIS CV Investigators. Cardiovascular outcomes with ertugliflozin in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2020;383:1425-35.
312. Cosentino F, Cannon CP, Cherney DZI, Masiukiewicz U, Pratley R, Dagogo-Jack S, et al.; VERTIS CV Investigators. Efficacy of ertugliflozin on heart failure related events in patients with type 2 diabetes mellitus and established atherosclerotic cardiovascular disease: results of the VERTIS CV Trial. *Circulation*. 2020;142:2205-15.
313. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, Køber L, Kosiborod MN, Martínez FA, et al.; DAPA-HF Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med*. 2019;381:1995-2008.
314. Packer M, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Pocock SJ, Carson P, et al.; EMPEROR-Reduced Trial Investigators. Cardiovascular and renal outcomes with empagliflozin in heart failure. *N Engl J Med*. 2020;383:1413-24.
315. Bhatt DL, Szarek M, Steg PG, Cannon CP, Leiter LA, McGuire DK, et al.; SOLOIST-WHF Trial Investigators. Sotagliflozin in patients with diabetes and recent worsening heart failure. *N Engl J Med*. 2021;384:117-28.
316. Anker SD, Butler J, Filippatos G, Ferreira JP, Bocchi E, Böhm M, et al.; EMPEROR Preserved Trial Investigators. Empagliflozin in heart failure with a preserved ejection fraction. *N Engl J Med*. 2021;385:1451-61.
317. Solomon SD, McMurray JJV, Claggett B, de Boer RA, DeMets D, Hernández AF, et al. Dapagliflozin in heart failure with mildly reduced or preserved ejection fraction. *N Engl J Med*. 2022;387:1089-98.
318. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, Bompoint S, Heerspink HJL, Charytan DM, et al.; CREDESCENCE Trial Investigators. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med*. 2019;380:2295-306.
319. Heerspink HJL, Stefansson BV, Correa-Rotter R, Chertow GM, Greene T, Hou FF, et al.; DAPA-CKD Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in patients with chronic kidney disease. *N Engl J Med*. 2020;383:1436-46.
320. Bhatt DL, Szarek M, Pitt B, Cannon CP, Leiter LA, McGuire DK, et al.; SCORED Investigators. Sotagliflozin in patients with diabetes and chronic kidney disease. *N Engl J Med*. 2021;384:129-39.
321. The EMPA-KIDNEY Collaborative Group. Empagliflozin in patients with chronic kidney disease. *N Engl J Med*. 2023;388:117-27.
322. Verma S, Bain SC, Buse JB, Idorn T, Rasmussen S, Orsted DD, et al. Occurrence of first and recurrent major adverse cardiovascular events with liraglutide treatment among patients with type 2 diabetes and high risk of cardiovascular events: a post hoc analysis of a randomized clinical trial. *JAMA Cardiol*. 2019;4:1214-20.
323. Marso SP, Bain SC, Consoli A, Eliaschewitz FG, Jodar E, Leiter LA, et al.; SUSTAIN-6 Investigators. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2016;375:1834-44.
324. Husain M, Birkenfeld AL, Donsmark M, Dungan K, Eliaschewitz FG, Franco DR, et al.; PIONEER 6 Investigators. Oral semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2019;381:841-51.
325. Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, Díaz R, Lakshmanan M, Pais P, et al.; REWIND Investigators. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2019;394:121-30.
326. Hernández AF, Green JB, Janmohamed S, D'Agostino RB, Granger CB, Jones NP, et al.; Harmony Outcomes Committees and Investigators. Albiglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease (Harmony Outcomes): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2018;392:1519-29.
327. Holman RR, Bethel MA, Mentz RJ, Thompson VP, Lokhnygina Y, Buse JB, et al.; EXSCEL Study Group. Effects of once-weekly exenatide on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2017;377:1228-39.
328. Sattar N, Lee MMY, Kristensen SL, Branch KRH, Del Prato S, Khurmi NS, et al. Cardiovascular, mortality, and kidney outcomes with GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomised trials. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2021;9:653-62.
329. Thomas MC, Paldanius PM, Ayyagari R, Ong SH, Groop PH. Systematic literature review of dpp-4 inhibitors in patients with type 2 diabetes mellitus and renal impairment. *Diabetes Ther*. 2016;7:439-54.
330. Deacon CF. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in the treatment of type 2 diabetes: a comparative review. *Diabetes Obes Metab*. 2011;13:7-18.
331. Drucker DJ. Therapeutic potential of dipeptidyl peptidase IV inhibitors for the treatment of type 2 diabetes. *Expert Opin Investig Drugs*. 2003;12:87-100.
332. Neumiller JJ, Wood L, Campbell RK. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Pharmacotherapy*. 2010;30:463-84.
333. Goößen K, Gräber S. Longer term safety of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in patients with type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab*. 2012;14:1061-72.
334. Yap-Campos K, Sánchez-Gálvez X, Rivero-López CA. El papel de los inhibidores de la DPP4: un enfoque actual en el manejo de la diabetes mellitus tipo 2. *Aten Fam*. 2017;24:136-9.
335. White WB, Cannon CP, Heller SR, et al. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2013;369:1327-35.
336. Karagiannis T, Paschos P, Paletas K, Matthews DR, Tsapas A. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors for treatment of type 2 diabetes mellitus in the clinical setting: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2012;344:e1369.
337. Johansen OE, Neubacher D, von Eynatten M, Patel S, Woerle HJ. Cardiovascular safety with linagliptin in patients with type 2 diabetes mellitus: a pre-specified, prospective, and adjudicated meta-analysis of a phase 3 programme. *Cardiovasc Diabetol*. 2012;11:3.
338. Gallwitz B, Rosenstock J, Emser A, von Eynatten M, Woerle HJ. Linagliptin is more effective than glimepiride at achieving a composite outcome of target HbA1c < 7% with no hypoglycaemia and no weight gain over 2 years. *Int J Clin Pract*. 2013;67:317-21.
339. Del Prato S, Barnett AH, Huisman H, Neubacher D, Woerle HJ, Dugi KA. Effect of linagliptin monotherapy on glycaemic control and markers of β -cell function in patients with inadequately controlled type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *Diabetes Obes Metab*. 2011;13:258-67.
340. Rehman MB, Tudrej BV, Soustre J, et al. Efficacy and safety of DPP-4 inhibitors in patients with type 2 diabetes: meta-analysis of placebo-controlled randomized clinical trials. *Diabetes Metab*. 2017;43:48-58.
341. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, et al. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2013;369:1317-26.
342. Monami M, Dicembrini I, Mannucci E. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and heart failure: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2014;24:689-97.
343. Ridker PM, Everett BM, Thuren T, MacFadyen JG, Chang WH, Ballantyne C, et al.; CANTOS Trial Group. Anti-inflammatory therapy with canakinumab for atherosclerotic disease. *N Engl J Med*. 2017;377:1119-31.
344. Imazio M, Andreis A, Brucato A, Adler Y, De Ferrari GM. Colchicine for acute and chronic coronary syndromes. *Heart*. 2020;106:1555-60.
345. Verma S, Eikelboom JW, Nidorf SM, et al. Colchicine in cardiac disease: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Cardiovasc Disord*. 2015;15:96.
346. Bouabdallaoui N, Tardif JC, Waters DD, Pinto FJ, Maggioni AP, Díaz R, et al. Time-to-treatment initiation of colchicine and cardiovascular outcomes after myocardial infarction in the colchicine cardiovascular outcomes trial (COLCOT). *Eur Heart J*. 2020;41:4092-9.
347. Tardif JC, Kouz S, Waters DD, Bertrand OF, Díaz R, Maggioni AP, et al. Efficacy and safety of low-dose colchicine after myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2019;381:2497-505.
348. Nidorf SM, Fiolet AT, Mosterd A, Eikelboom JW, Schut A, Opstal TS, et al.; LoDoCo2 Trial Investigators. Colchicine in patients with chronic coronary disease. *N Engl J Med*. 2020;383:1838-47.
349. Tong DC, Quinn S, Nasir A, Hiew C, Roberts-Thomson P, Adams H, et al. Colchicine in patients with acute coronary syndrome: the Australian COPS randomized clinical trial. *Circulation*. 2020;142:1890-900.

350. World Health Organization. Secondary prevention of non-communicable diseases in low-and middle-income countries through community-based and health service interventions: World Health Organization-Wellcome Trust meeting report, 1-3 August 2001. Disponible en: <https://iris.who.int/handle/10665/42567>.
351. Wald NJ, Law MR. A strategy to reduce cardiovascular disease by more than 80%. *BMJ*. 2003;326:1419.
352. Castellano JM, Pocock SJ, Bhatt DL, et al. Polypill strategy in secondary cardiovascular prevention. *N Engl J Med*. 2022;387:967-77.
353. González-Juanatey JR, Cordero A, Castellano JM, Masana L, Dalmau R, Ruiz E, et al. The CNIC-polypill reduces recurrent major cardiovascular events in real-life secondary prevention patients in Spain: the NEPTUNO study. *Int J Cardiol*. 2022;361:116-23.
354. González-Juanatey JR, Cordero Fort A, Dalmau R, Castellano Vázquez JM, Masana L, Sicras Mainar A, et al. Reducción del riesgo de eventos cardiovasculares (MACE) recurrentes en pacientes tratados con la polipíldora-CNIC de 20 mg de atorvastatina en comparación con 3 cohortes de medicación activa: un subanálisis del estudio NEPTUNO. *Int J Cardiovasc Sci*. 2023;36(Suppl B):15, Abst. 18.
355. Webster R, Patel A, Selak V, Billot L, Bots ML, Brown A, et al. Effectiveness of fixed dose combination medication ('polypills') compared with usual care in patients with cardiovascular disease or at high risk: a prospective, individual patient data meta-analysis of 3140 patients in six countries. *Int J Cardiol*. 2016;205:147-56.
356. Hopmans M, Castellano Vázquez JM, Gaziano T, Dymond A, Looby A, et al. A cost-effectiveness analysis of the CNIC-polypill strategy, compared to usual care, in secondary cardiovascular prevention from a Spanish perspective using data from the Secure Trial. *Value in Health*. 2023;26:S2. Disponible en: <https://www.ispor.org/heor-resources/presentations-database/presentation/euro2023-3788/131804>.
357. Cordero A, Dalmau González-Gallarza R, Masana L, Fuster V, Castellano JM, Ruiz Oliver JE, et al. Economic burden associated with the treatment with a cardiovascular polypill in secondary prevention in Spain: cost-effectiveness results of the NEPTUNO Study. *Clinicoecon Outcomes Res*. 2023;15:559-71.
358. Aguiar C, Araujo F, Rubio-Mercade G, Carcedo D, Paz S, Castellano JM, et al. Cost-effectiveness of the CNIC-polypill strategy compared with separate monocomponents in secondary prevention of cardiovascular and cerebrovascular disease in Portugal: the MERCURY Study. *J Health Econ Outcomes Res*. 2022;9:134-46.
359. Perelman J, Soares M, Mateus C, et al. Orientações metodológicas para estudos de avaliação económica de medicamentos. Lisbon (Portugal): INFARMED; 2019. (Consultado el 18-01-2024.) Disponible en: https://www.infarmed.pt/web/infarmed/cidadãos/medicamentos-de-uso-humano/informacao-tematica?p_id=101&p_p_lifecycle=0&p_p_state=maximized&p_p_mode=view&_101_struts_actions=%2Fasset_publisher%2Fview_content&_101_assetEntryId=4001482&_101_type=document&inheritRedirect=false
360. Bansilal S, Castellano JM, Garrido E, et al. Assessing the impact of medication adherence on long-term cardiovascular outcomes. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68:789-801.
361. Castellano JM, Sanz G, Penalva JL, et al. A polypill strategy to improve adherence: results from the FOCUS project. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64:2071-82.
362. Chen C, Li X, Su Y, et al. Adherence with cardiovascular medications and the outcomes in patients with coronary arterial disease: "Real-world" evidence. *Clin Cardiol*. 2022;45:1220-8.
363. World Health Organization. The selection and use of essential medicines 2023: Executive summary of the report of the 24th WHO Expert Committee on the Selection and Use of Essential Medicines, 24-28 April 2023. Geneva: WHO; 2023. (Consultado el 14-01-2024.) Disponible en: <https://www.who.int/publications/item/WHO-MHP-HPS-EML-2023.01>.
364. Mueller C. Biomarkers and acute coronary syndromes: an update. *Eur Heart J*. 2014;35:552-6.
365. Burgos L, Garmendia C, Giordano E, Godoy Armando C, Cigalini I, García Zamora S, et al. Validación y comparación de dos modelos de estratificación de riesgo en infarto de miocardio con elevación del segmento ST. *Rev Argent Cardiol*. 2019;87:118-24.
366. Polderwaard JM, Langedijk M, Backus BE, Dekker IMC, Six AJ, Doevendans PA, et al. Comparison of the GRACE, HEART and TIMI score to predict major adverse cardiac events in chest pain patients at the emergency department. *Int J Cardiol*. 2017;227:656-61.
367. Luo JG, Yang M, Han L, Chen LW, Chen X, Gao K, et al. Validity of the Global Registry of Acute Coronary Events risk score in prediction of acute myocardial infarction mortality in hospitalised Chinese patients aged 80 and over. *Australas J Ageing*. 2014;33:E1-5.
368. Goto K, Lansky AJ, Ng VG, Pietras C, Nargileci E, Mehran R, et al. Prognostic value of angiographic lesion complexity in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention (from the Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage Strategy Trial). *Am J Cardiol*. 2014;114:1638-45.
369. Tsiamis E, Toutouzias K, Syntetos A, Karambelas J, Karanasos A, Dempouneras C, et al. Prognostic clinical and angiographic characteristics for the development of a new significant lesion in remote segments after successful percutaneous coronary intervention. *Int J Cardiol*. 2010;143:29-34.
370. Kastrati A, Schömig A, Elezi S, Dirschinger J, Mehilli J, Schühlen H, et al. Prognostic value of the modified American College of Cardiology/American Heart Association stenosis morphology classification for long-term angiographic and clinical outcome after coronary stent placement. *Circulation*. 1999;100:1285-90.
371. Königstein M, Redfors B, Zhang Z, Kotinkaduwa LN, Mintz GS, Smits PC, et al. Utility of the ACC/AHA Lesion Classification to Predict Outcomes After Contemporary DES Treatment: Individual Patient Data Pooled Analysis From 7 Randomized Trials. *J Am Heart Assoc*. 2022;11(24):e025275. doi:10.1161/JAHA.121.025275
372. Oduncu V, Erkol A, Turan B, Akgün T, Karabay CY, Tanboğa IH, et al. Predictors and long-term prognostic significance of angiographically visible distal embolization during primary percutaneous coronary intervention. *Türk Kardiyol Dern Ars*. 2013;41:486-94.
373. Bechiri MY, Souteyrand G, Lefèvre T, Trouillet C, Rangé G, Cayla G, et al. Characteristics of stent thrombosis in bifurcation lesions analysed by optical coherence tomography. *EuroIntervention*. 2018;13:e2174-81.
374. Iakovou I, Kadota K, Papamantzelopoulos S, Pavlides G, Mitsudo K. Is there a higher risk of stent thrombosis in bifurcation lesion or is it related to the technique? *EuroIntervention*. 2010;6(Suppl J):J107-11.
375. Kamenik M, Widimsky P. Stent thrombosis in acute coronary syndromes: patient-related factors and operator-related factors. *Anatol J Cardiol*. 2020;24:274-9.
376. Palmerini T, Stone GW. Optimal duration of dual antiplatelet therapy after drug-eluting stent implantation: conceptual evolution based on emerging evidence. *Eur Heart J*. 2016;37:353-64.
377. Ueda P, Jernberg T, James S, Alfredsson J, Erlinge D, Omerovic E, et al. External validation of the AAPD score in a nationwide population. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72:1069-78.
378. Ariza-Solé A, Salazar-Mendiguchía J, Lorente V, Sánchez-Salado JC, Romaguera R, Ferreira JL, et al. Predictive ability of bleeding risk scores in the routine clinical practice. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2015;4:205-10.
379. 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.
380. Roe MT, Armstrong PW, Fox KAA, White HD, Prabhakaran D, Goodman SG, et al. Prasugrel versus clopidogrel for acute coronary syndromes without revascularization. *N Engl J Med*. 2012;367:1297-309.
381. Schüpke S, Neumann FJ, Menichelli M, et al. Ticagrelor or prasugrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2019;381:1524-34.
382. 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.
383. Sibbing D, Aradi D, Jacobshagen C, et al. Guided de-escalation of antiplatelet treatment in patients with acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention (TROPICAL-ACS): a randomised, open-label, multicentre trial. *Lancet*. 2017;390:1747-57.
384. Cuisset T, Deharo P, Quilici J, et al. Benefit of switching dual antiplatelet therapy after acute coronary syndrome: the TOPIC (Timing of Platelet Inhibition after Acute Coronary Syndrome) randomized study. *Eur Heart J*. 2017;38:3070-8.
385. Kim CJ, Park MW, Kim MC, et al. Unguided de-escalation from ticagrelor to clopidogrel in stabilised patients with acute myocardial infarction undergoing percutaneous coronary intervention (TALOS-AMI): an investigator-initiated, open-label, multicentre, non-inferiority, randomised trial. *Lancet*. 2021;398:1305-16.
386. Watanabe H, Morimoto T, Natsuaki M, et al. Comparison of clopidogrel monotherapy after 1 to 2 months of dual antiplatelet therapy with 12 months of dual antiplatelet therapy in patients with acute coronary syndrome: the STOPDAPT-2 ACS randomized clinical trial. *JAMA Cardiol*. 2022;7:407-17.
387. Hahn JY, Song YB, Oh JH, Chun WJ, Park YH, Jang WJ, et al. Effect of P2Y12 inhibitor monotherapy vs dual antiplatelet therapy on cardiovascular events in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *JAMA*. 2019;321:2428.
388. Baber U, Dangas G, Angiolillo DJ, Cohen DJ, Sharma SK, Nicolas J, et al. Ticagrelor alone vs. ticagrelor plus aspirin following percutaneous coronary intervention in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: TWILIGHT-ACS. *Eur Heart J*. 2020;41:3533-45.
389. Angiolillo DJ, Baber U, Mehran R. Ticagrelor monotherapy in patients with diabetes mellitus undergoing percutaneous coronary interventions: insights from the TWILIGHT trial. *Cardiovasc Res*. 2020;116:e70-2.
390. McCaw ZR, Wei LJ. P2Y12 Inhibitor Monotherapy vs Dual Antiplatelet Therapy After Percutaneous Coronary Intervention. *JAMA*. 2019 Oct 22;322(16):1607. doi: 10.1001/jama.2019.13159. PMID: 31638667. Mega JL, Braunwald E, Wiviott SD, et al. Rivaroxaban in patients with a recent acute coronary syndrome. *N Engl J Med*. 2012;366:9-19.
391. Alexander JH, Wojdyla D, Vora AN, Thomas L, Granger CB, Goodman SG, et al. Risk/benefit tradeoff of antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation early and late after an acute coronary syndrome or percutaneous coronary intervention: insights from AUGUSTUS. *Circulation*. 2020;141:1618-27.

392. Ileri M, Tandogan I, Kosar F, Yetkin E, Buyukasik Y, Kutuk E. Influence of thrombolytic therapy on the incidence of left ventricular thrombi after acute anterior myocardial infarction: role of successful reperfusion. *Clin Cardiol.* 1999;22:477-80.
393. McCarthy CP, Vaduganathan M, McCarthy KJ, Januzzi JL, Bhatt DL, McEvoy JW. Left ventricular thrombus after acute myocardial infarction: screening, prevention, and treatment. *JAMA Cardiol.* 2018;3:642-9.
394. Vaitkus PT, Barnathan ES. Embolic potential, prevention and management of mural thrombus complicating anterior myocardial infarction: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol.* 1993;22:1004-9.
395. Keeley EC, Hillis LD. Left ventricular mural thrombus after acute myocardial infarction. *Clin Cardiol.* 1996;19:83-6.
396. He J, Ge H, Dong JX, Zhang W, Kong LC, Qiao ZQ, et al. Rationale and design of a prospective multi-center randomized trial of EARLY treatment by rivaroxaban versus warfarin in ST-segment elevation MYOcardial infarction with Left Ventricular Thrombus (EARLY-MYO-LVT trial). *Ann Transl Med.* 2020;8:392.
397. Alcalai R, Butnaru A, Moravsky G, Yagel O, Rashad R, Ibrahimli M, et al. Apixaban vs. warfarin in patients with left ventricular thrombus: a prospective multicentre randomized clinical trial. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother.* 2022;8:660-7.
398. Albabtain MA, Alhebaishi Y, Al-Yafi O, Kheirallah H, Othman A, Alghosoon H, et al. Rivaroxaban versus warfarin for the management of left ventricle thrombus. *Egypt Heart J.* 2021;73:41.
399. Homma S, Thompson JL, Pullicino PM, Levin B, Freudenberger RS, Teerlink JR, et al. Warfarin and aspirin in patients with heart failure and sinus rhythm. *N Engl J Med.* 2012;366:1859-69.
400. Zhang Z, Si D, Zhang Q, Jin L, Zheng H, Qu M, et al. Prophylactic rivaroxaban therapy for left ventricular thrombus after anterior ST-segment elevation myocardial infarction. *JACC Cardiovasc Interv.* 2022;15: 861-72.
401. Greenberg B, Neaton JD, Anker SD, Byra WM, Cleland JGF, Deng H, et al. Association of rivaroxaban with thromboembolic events in patients with heart failure, coronary disease, and sinus rhythm: a post hoc analysis of the COMMANDER HF trial. *JAMA Cardiol.* 2019;4: 515-23.
402. Greenberg B, Neaton JD, Anker SD, Byra WM, Cleland JGF, Deng H, et al. Association of Rivaroxaban With Thromboembolic Events in Patients With Heart Failure, Coronary Disease, and Sinus Rhythm: A Post Hoc Analysis of the COMMANDER HF Trial. *JAMA Cardiol.* 2019;4(6): 515-23.