Rev Esp Cardiol. 2026;79:557–567

Artículo original

Impacto del pretratamiento con inhibidores del receptor $P2Y_{12}$ sobre el infarto de miocardio periprocedimental (tipo 4a) y la hemorragia en el IAMSEST

Matteo Armillotta[a,b,◇], Francesca Bodega[a,c,◇], Luca Bergamaschi[a,b], Pasquale Paolisso[d], Marta Belmonte[d,e], Francesco Angeli[a,b], Damiano Fedele[a,b], Sara Amicone[a,b], Lisa Canton[a,b], Angelo Sansonetti[a,c], Daniele Cavallo[a,c], Francesco Pio Tattilo[a,c], Ornella Di Iuorio[a,c], Khrystyna Ryabenko[a,c], Nicolò Vasumini[a,c], Angelo Maida[a,c], Michele Di Leo[a,c], Tommaso Manaresi[a,c], Marco Basile[a,c], Andrea Rinaldi[c], Francesco Saia[a,c], Gianni Casella[f], Elio Fabbri[g], Paola Rucci[g], Alberto Foà[a,h], Marco Valgimigli[i] y Carmine Pizzi[a,b,*]

[a] *Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche (DIMEC) Alma Mater Studiorum, Università di Bologna, Bolonia, Italia*
[b] *Divisione di Cardiologia, Ospedale Universitario Morgagni-Pierantoni, Forlì, Italia*
[c] *Unità di Cardiologia, Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico (IRCCS) Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna, Bolonia, Italia*
[d] *Unità di Cardiologia, Ospedale Universitario Sant'Andrea, Roma, Italia*
[e] *Dipartimento di Scienze Biomediche Avanzate, Università Federico II, Nápoles, Italia*
[f] *Unità di Cardiologia, Ospedale Maggiore, Bolonia, Italia*
[g] *Divisione di Igiene e Biostatistica, Dipartimento di Scienze Biomediche e Neuromotorie, Alma Mater Studiorum, Università di Bologna, Bolonia, Italia*
[h] *Unità di Insufficienza Cardiaca e Trapianti, Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico (IRCCS) Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna, Bolonia, Italia*
[i] *Faculty of Biomedical Sciences, University of Italian Switzerland, Lugano, Switzerland; Cardiocentro Ticino Institute, Ente Ospedaliero Cantonale, Lugano, Suiza*

Historia del artículo:
Recibido el 20 de agosto de 2025
Aceptado el 20 de noviembre de 2025
On-line el 22 de enero de 2026

Palabras clave:
Infarto agudo de miocardio sin elevación del segmento ST
Inhibidores de $P2Y_{12}$
Tratamiento antiagregante plaquetario doble
Pretratamiento
Enfermedad coronaria
Infarto de miocardio periprocedimental

RESUMEN

Introducción y objetivos: Aunque aún frecuente en la práctica, el pretratamiento con un inhibidor del receptor $P2Y_{12}$ en pacientes con infarto agudo de miocardio sin elevación del segmento ST (IAMSEST) sigue siendo controvertido y las guías actuales no lo recomiendan. Este estudio evaluó el impacto del pretratamiento con inhibidores $P2Y_{12}$ sobre la incidencia del infarto de miocardio (IM) periprocedimental (tipo 4a) y la hemorragia intrahospitalaria en pacientes con IAMSEST que precisan una intervención coronaria percutánea (ICP).

Métodos: Se incluyó de forma consecutiva a pacientes con IAMSEST que precisan una ICP del registro multicéntrico AMIPE (NCT03883711) y se estratificaron según la estrategia de pretratamiento conforme a los tiempos recomendados por las guías de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC). Se excluyó a los pacientes cuya administración del inhibidor $P2Y_{12}$ no cumplía las recomendaciones vigentes de la ESC. El análisis comparó a los pacientes tratados antes y después de la recomendación de 2020 de la ESC en contra del pretratamiento sistemático. El criterio de valoración primario de eficacia fue el IM tipo 4a; el criterio de seguridad primario, la hemorragia intrahospitalaria tipos 2, 3 y 5 según la escala *Bleeding Academic Research Consortium* (BARC).

Resultados: Se incluyó a 1.254 pacientes, de los cuales 740 (59,0%) recibieron pretratamiento, sobre todo con clopidogrel (91,2%). El IM tipo 4a se dio en el 15,2% de los pacientes, sin diferencias significativas entre los grupos con y sin pretratamiento (el 15,9 frente al 14,2%; ORa = 1,08; p = 0,638). En cambio, la hemorragia intrahospitalaria fue significativamente mayor en el grupo con pretratamiento (el 7,7 frente al 3,9%; ORa = 2,17; p = 0,005), sobre todo a expensas de episodios BARC tipo 2.

Conclusiones: En pacientes con IAMSEST que precisan una ICP, el pretratamiento con inhibidores $P2Y_{12}$, mayoritariamente con clopidogrel, no redujo el IM tipo 4a y se asoció con un mayor riesgo de hemorragia intrahospitalaria.

© 2025 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la CC BY licencia (http://creativecommons.org/licencias/by/4.0/).

Impact of $P2Y_{12}$ inhibitor pretreatment on periprocedural (type 4a) myocardial infarction and bleeding in NSTEMI

Keywords:
Non–ST-segment elevation myocardial infarction
$P2Y_{12}$ inhibitors

ABSTRACT

Introduction and objectives: Although widely used in clinical practice, pretreatment with a $P2Y_{12}$ inhibitor in patients with non–ST-segment elevation myocardial infarction (NSTEMI) remains controversial and is not recommended by current guidelines. This study aimed to evaluate the impact of $P2Y_{12}$ inhibitor

* Autor para correspondencia.
Correo electrónico: carmine.pizzi@unibo.it (C. Pizzi).
◇ Ambos autores han contribuido por igual a este artículo.

https://doi.org/10.1016/j.recesp.2025.11.019
0300-8932/© 2025 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la CC BY licencia (http://creativecommons.org/licencias/by/4.0/).

Dual anti-platelet therapy
Pretreatment
Coronary artery disease
Periprocedural myocardial infarction

pretreatment on the incidence of periprocedural (type 4a) myocardial infarction (MI) and in-hospital bleeding in NSTEMI patients undergoing percutaneous coronary intervention (PCI).

Methods: Consecutive NSTEMI patients undergoing PCI were enrolled from the AMIPE multicenter registry (NCT03883711) and stratified based on pretreatment strategy according to European Society of Cardiology (ESC) guideline timelines. Patients whose $P2Y_{12}$ inhibitor administration did not comply with contemporaneous ESC recommendations were excluded. The analysis compared patients treated before and after the 2020 ESC recommendation against routine pretreatment. The primary efficacy endpoint was type 4a MI, and the primary safety endpoint was in-hospital bleeding defined as Bleeding Academic Research Consortium (BARC) types 2, 3, and 5.

Results: A total of 1254 patients were included, of whom 740 (59.0%) received pretreatment, mainly with clopidogrel (91.2%). Type 4a MI occurred in 15.2% of patients, with no significant difference between the pretreatment and no pretreatment groups (15.9% vs 14.2%; aOR, 1.08; $P = .638$). In contrast, in-hospital bleeding was significantly higher in the pretreatment group (7.7% vs 3.9%; aOR, 2.17; $P = .005$), mainly due to BARC type 2 events.

Conclusions: In NSTEMI patients undergoing PCI, pretreatment with $P2Y_{12}$ inhibitors, mainly clopidogrel, did not reduce the incidence of type 4a MI but was associated with an increased risk of in-hospital bleeding.

© 2025 Sociedad Española de Cardiología. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY license (http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).

Abreviaturas

ESC: Sociedad Europea de Cardiología
IAMSEST: infarto agudo de miocardio sin elevación del segmento ST
ICP: intervención coronaria percutánea
IM: infarto de miocardio
Tnc: troponina cardiaca

INTRODUCCIÓN

El tratamiento antiagregante plaquetario doble (TAPD) con ácido acetilsalicílico y un inhibidor del receptor $P2Y_{12}$ es un estrategia antitrombótica de prevención secundaria recomendada de clase I para pacientes con infarto agudo de miocardio sin elevación del segmento ST (IAMSEST)[1,2]. El momento de la administración oral del inhibidor del receptor $P2Y_{12}$ en este contexto ha sido objeto de debate continuo durante las últimas 2 décadas[3,4]. El pretratamiento, definido como la administración de un inhibidor del receptor $P2Y_{12}$ antes de la coronariografía, además del ácido acetilsalicílico, se ha considerado durante mucho tiempo el enfoque habitual en la época del clopidogrel[5]. Sin embargo, estudios recientes realizados con un tiempo relativamente más corto hasta la coronariografía y el uso de potentes inhibidores del receptor $P2Y_{12}$ no han logrado demostrar ningún beneficio claro en los resultados cardiovasculares[6–8]. Algunos estudios han sugerido un mayor riesgo de hemorragia con el pretratamiento. Además, el pretratamiento retrasaría la cirugía de revascularización aortocoronaria (CABG) y podría administrarse a pacientes sin un diagnóstico confirmado de IAMSEST[9,10].

La Sociedad Europea de Cardiología (ESC) publicó en las guías de práctica clínica de 2020 una recomendación de clase III contra el pretratamiento habitual con inhibidores del receptor $P2Y_{12}$ en pacientes con anatomía coronaria desconocida a quienes se les indicaba una estrategia invasiva temprana[1], una postura que se mantuvo en sus guías de práctica clínica de 2023[2]. En cambio, las últimas guías de práctica clínica del *American College of Cardiology/American Heart Association* no ofrecen ninguna recomendación específica a favor o en contra del pretratamiento[11].

A pesar de esta controversia, el pretratamiento con inhibidores del receptor $P2Y_{12}$ todavía se aplica actualmente en contextos clínicos[5,12], impulsado principalmente por la creencia de que la inhibición antiagregante plaquetaria temprana puede reducir los episodios isquémicos perioperatorios[13]. Estos episodios son comunes en pacientes con IAMSEST y se asocian con peores resultados[14]. Sin embargo, ningún estudio previo ha evaluado específicamente el impacto del pretratamiento en la incidencia de infarto de miocardio (IM) perioperatorio (tipo 4a).

El objetivo de este estudio fue evaluar el impacto de una estrategia de pretratamiento habitual con inhibidores del receptor $P2Y_{12}$ frente a una estrategia habitual sin pretratamiento sobre la incidencia de IM tipo 4a y hemorragia hospitalaria en pacientes con IAMSEST tratados con ICP, mediante la comparación de individuos en quienes se siguió el momento de administración del inhibidor del receptor $P2Y_{12}$ recomendado por las guías de práctica clínica de la ESC durante los periodos correspondientes de las guías de práctica clínica.

MÉTODOS

Diseño del estudio y población

La población del estudio estuvo formada por pacientes consecutivos con IAMSEST tratados mediante ICP con cifras de troponina cardiaca (Tnc) estables (variación ≤ 20%) o decrecientes antes de la ICP, que se incluyeron prospectivamente en el registro observacional multicéntrico AMIPE (NCT03883711), todavía en curso, en centros del área metropolitana de Bolonia, en la región italiana de Emilia-Romaña, entre el 1 de enero de 2017 y el 30 de abril de 2023.

El diagnóstico de IAMSEST se basó en la cuarta actualización de la definición universal de infarto de miocardio y a los pacientes se les trató según las guías de práctica clínica de la ESC vigentes en el momento de su inclusión[1,2,15,16]. Hasta agosto de 2020, a los pacientes con IAMSEST con indicación de tratamiento invasivo se les recomendaba recibir un inhibidor del receptor $P2Y_{12}$ lo antes posible tras el diagnóstico y antes de la coronariografía[16]. A partir de septiembre de 2020, las guías de práctica clínica actualizadas de la ESC sobre síndromes coronarios agudos sin elevación del segmento ST (SCASEST) recomendaban iniciar un inhibidor del receptor $P2Y_{12}$ solo después de que se definiera la anatomía coronaria[1]. Por consiguiente, se asignó a los pacientes incluidos entre enero de 2017 y agosto de 2020 que realmente recibieron un inhibidor del receptor $P2Y_{12}$ antes de la coronariografía al grupo de pretratamiento,

y a los inscritos entre septiembre de 2020 y abril de 2023 que no recibieron pretratamiento, al grupo sin pretratamiento.

Los criterios de exclusión del análisis eran los siguientes: falta de disponibilidad de mediciones seriadas de Tnc; cifras elevadas de Tnc previas a la ICP con una tendencia al alza constante (inestables, con una variación > 20%); pacientes ya tratados con inhibidores del receptor $P2Y_{12}$ antes del ingreso; tiempo de administración del inhibidor del receptor $P2Y_{12}$ no acorde con las recomendaciones de las guías de práctica clínica de la ESC en ese momento (por ejemplo, pacientes no tratados previamente antes de las guías de práctica clínica de SCASEST de 2020 o tratados previamente después de su publicación), y edad < 18 años.

El comité de ética del centro aprobó el protocolo del estudio (número de registro: 600/2018/Oss/AOUBo), que se ajustó a los principios de la Declaración de Helsinki. Se informó a todos los pacientes sobre su participación y estos dieron su consentimiento para la publicación anónima de los datos científicos. Los detalles relativos a la recopilación de datos y los análisis de Tnc se pueden encontrar en los métodos del material adicional.

Administración de inhibidores del receptor $P2Y_{12}$

El pretratamiento se definió como la administración de un inhibidor del receptor $P2Y_{12}$ antes de la coronariografía, en contraposición a la administración en la sala de hemodinámica después de la coronariografía[5,17]. Los pacientes tratados previamente recibieron clopidogrel (dosis de carga de 300-600 mg, seguida de 75 mg al día) o ticagrelor (dosis de carga de 180 mg, seguida de 90 mg 2 veces al día). Con base en los ensayos TRITON-TIMI 38 y ACCOAST, el prasugrel no se utilizó como parte de la estrategia de pretratamiento[6,18]. Tras la ICP, el cambio de un inhibidor del receptor $P2Y_{12}$ a otro se dejó a criterio clínico y se llevó a cabo de conformidad con las recomendaciones de las guías y el consenso del *Academic Research Consortium* sobre la modulación del tratamiento antiplaquetario por aumento o reducción escalonada de la dosis[1,2,16,19].

Criterios de valoración principales

El criterio de valoración principal de la eficacia del estudio fue el IM tipo 4a. Según la cuarta definición universal del IM, se diagnosticó IM tipo 4a en los casos en que se produjo un aumento de la Tnc tras la ICP > 20%, con un valor absoluto tras la intervención de, por lo menos, 5 veces el límite superior del percentil 99, durante las 48 horas posteriores a la intervención, en pacientes con Tnc inicial elevada que presentaban cifras de Tnc estables (variación ≤ 20%) o decrecientes, además de uno de los siguientes criterios: *a*) nuevos cambios isquémicos en el electrocardiograma; *b*) aparición de nuevas ondas Q patológicas; *c*) evidencia en las imágenes de nueva pérdida de miocardio viable o nueva anomalía regional en el movimiento de la pared en un patrón compatible con una etiología isquémica, y *d*) hallazgos angiográficos compatibles con una complicación que limitara el flujo durante la intervención, como disección coronaria, pérdida de una rama lateral, flujo lento, trombo o embolización distal[15].

El criterio de valoración principal de seguridad fue la hemorragia hospitalaria clínicamente importante, definida como los tipos 2, 3 y 5 del *Bleeding Academic Research Consortium* (BARC) (métodos del material adicional)[20].

Dos expertos independientes, que desconocían el grupo de pretratamiento y que revisaron todos los datos clínicos, analíticos e instrumentales de la hospitalización inicial, evaluaron estos episodios. En caso de desacuerdo, un tercer revisor tomaba la decisión final.

Criterios de valoración secundarios

Los criterios de valoración secundarios compuestos fueron: *a*) eventos clínicos adversos netos (NACE) hospitalarios, como mortalidad por cualquier causa, reinfarto (tipos 1, 2 y 4), ictus isquémico no mortal, y hemorragia de tipo 2, 3 y 5 según la clasificación BARC, y *b*) NACE a los 30 días, como mortalidad por cualquier causa, reinfarto (tipos 1, 2 y 4), ictus isquémico no mortal, hospitalización por insuficiencia cardiaca (IC) y hemorragia de tipo 2, 3 y 5 según la clasificación BARC.

Se realizó un seguimiento de los pacientes tras el alta mediante visitas ambulatorias o contacto telefónico utilizando un cuestionario estándar. Solo se incluyó el primer episodio en el cálculo de los NACE. Las definiciones de cada componente individual de los criterios de valoración secundarios se presentan en los métodos del material adicional.

Análisis estadísticos

La normalidad de la distribución de las variables continuas se evaluó mediante la prueba de Shapiro-Wilk. Las variables con una distribución normal se presentan como media ± desviación estándar (DE), pero aquellas con una distribución no normal lo hacen como mediana [intervalo intercuartílico]. Las comparaciones entre variables continuas se realizaron mediante la prueba de la t de Student o la de la U de Mann-Whitney, dependiendo de la distribución. Las variables cualitativas se resumen en recuentos y porcentajes, y las comparaciones entre grupos se realizaron mediante la prueba de la χ^2 de Pearson o la prueba exacta de Fisher, según correspondiera.

Las *odds ratios* (OR) ajustadas y no ajustadas correspondientes a los criterios de valoración principales de eficacia y seguridad se calcularon mediante análisis de regresión logística. También se realizó un análisis de sensibilidad para comparar los criterios de valoración principales entre los pacientes a quienes se les aplicó una estrategia invasiva temprana (< 24 horas) frente a una tardía (≥ 24 horas). Se incluyeron para el cálculo las siguientes variables, seleccionadas *a priori* en función de estudios previos y su relevancia clínica: edad, sexo, diabetes mellitus, hipertensión, dislipemia, antecedentes de tabaquismo, IM previo, ICP previa, antecedentes de ictus, antecedentes de arteriopatía periférica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, insuficiencia renal crónica, puntuación GRACE (*Global Registry of Acute Coronary Events*) (clasificada como < 140 o ≥ 140), ICP compleja, revascularización completa, lugar de acceso arterial (radial o femoral) y hemoglobina en el momento del ingreso. Las variables con un valor p < 0,1 en el análisis univariante se incluyeron en modelos multivariante. No se aplicó ningún procedimiento de selección por pasos. La colinealidad entre las covariables se evaluó utilizando el factor de inflación de la variancia y solo se incluyeron en los modelos finales las variables con un factor de inflación de la variancia < 2,5. Se usaron las curvas de Kaplan-Meier y la prueba de *log-rank* para evaluar las funciones de supervivencia de los NACE en el seguimiento a los 30 días.

Todos los análisis estadísticos se realizaron con Stata V.17 (StataCorp, Estados Unidos) y R V.4.2.1 (R Foundation for Statistical Computing, Austria). Se consideró estadísticamente significativo un valor de p bilateral < 0,05.

RESULTADOS

Como se muestra en el esquema del estudio (figura 1), se evaluó inicialmente a 1.925 pacientes ingresados por IAMSEST a quienes se les realizó una ICP entre enero de 2017 y abril de 2023. De ellos, se excluyó a 29 pacientes debido a la falta de mediciones seriadas de Tnc en serie no disponibles y a 164 por cifras elevadas e inestables de Tnc (variación > 20%) en el momento de la ICP. Además, se excluyó a 127 pacientes porque estaban recibiendo tratamiento crónico con un inhibidor del receptor $P2Y_{12}$ en el momento del ingreso hospitalario.

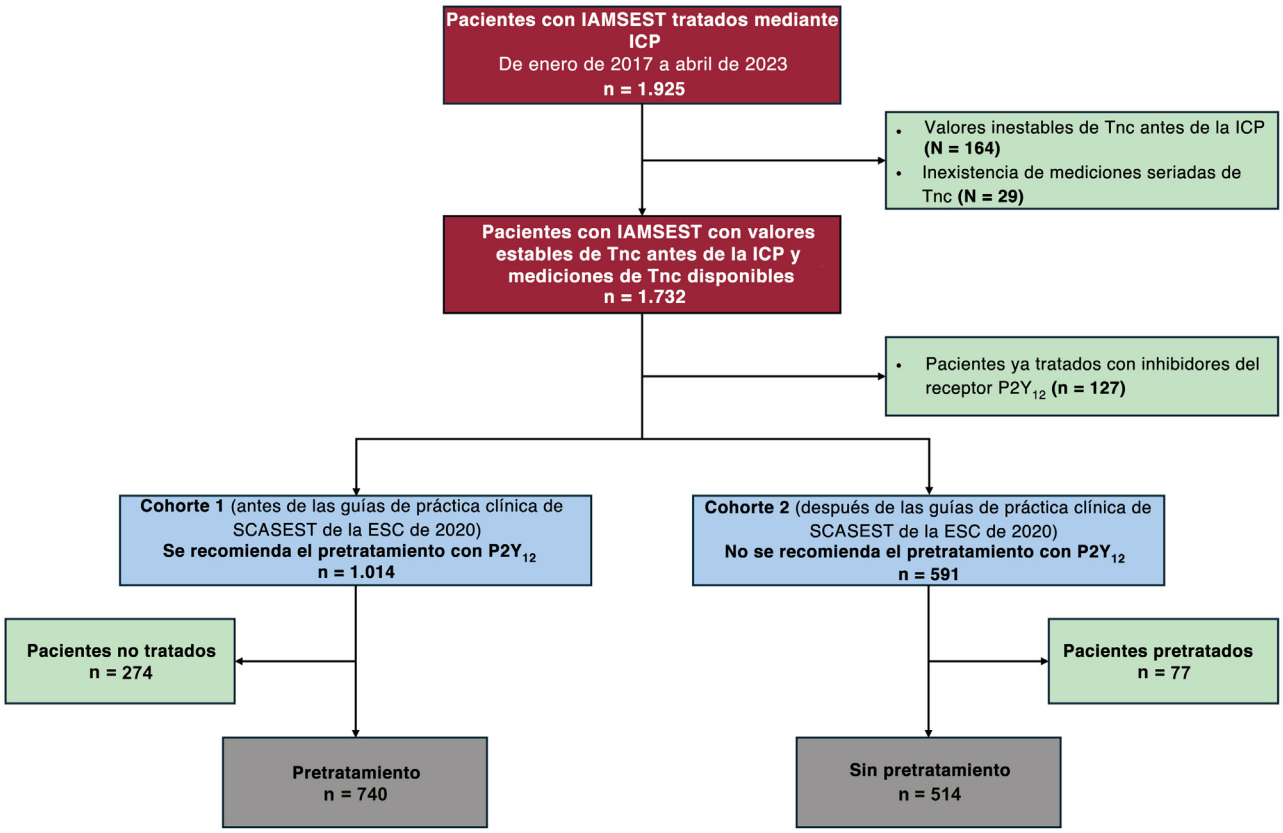

Figura 1. Esquema del estudio. ESC: Sociedad Europea de Cardiología; IAMSEST: infarto agudo de miocardio sin elevación del segmento ST; ICP: intervención coronaria percutánea; SCASEST: síndromes coronarios agudos sin elevación del segmento ST; Tnc: troponina cardiaca.

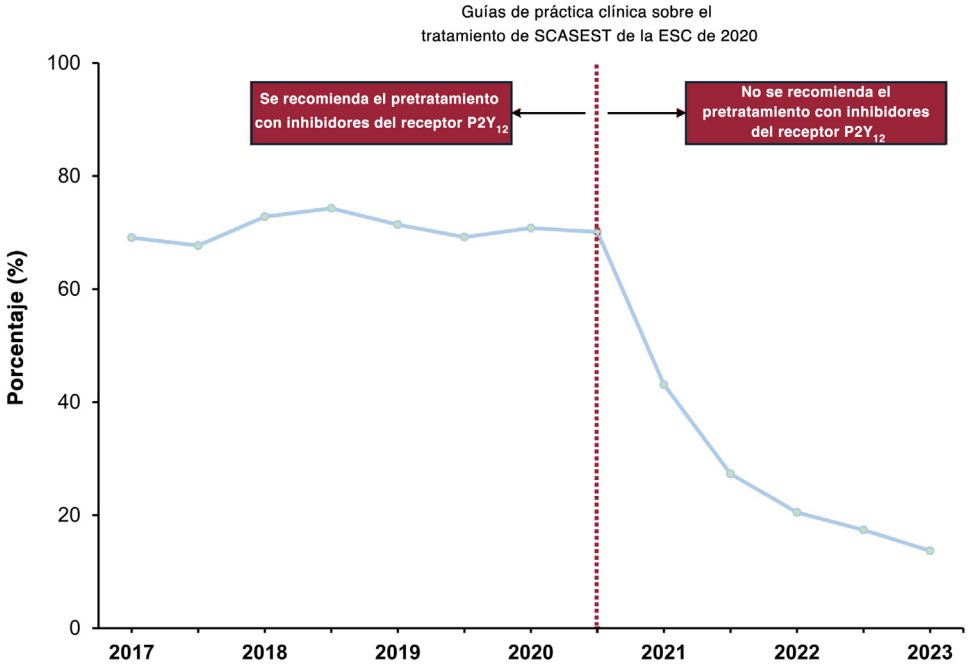

Figura 2. Incidencia del pretratamiento con inhibidores del receptor $P2Y_{12}$ antes y después de la publicación de las guías de práctica clínica de la ESC de 2020, que muestra el cambio en la práctica clínica de los centros participantes. ESC: Sociedad Europea de Cardiología; SCASEST: síndromes coronarios agudos sin elevación del segmento ST.

Tabla 1
Características iniciales de la población del estudio

Variables	General N = 1.254	Pretratamiento n = 740	Sin pretratamiento n = 514	p
Características demográficas y antropométricas				
Edad (años)	70,5 ± 12,6	70,5 ± 12,6	70,6 ± 12,7	0,968
Mujeres	340 (27,1)	211 (28,5)	129 (25,1)	0,181
IMC (kg/m^2)	27,4 ± 4,8	27,5 ± 5,1	27,2 ± 4,5	0,598
Factores de riesgo cardiovascular				
Fumador activo/exfumador	755 (60,2)	434 (58,6)	321 (62,5)	0,176
Hipertensión	937 (74,7)	559 (75,5)	378 (73,5)	0,423
Dislipemia	815 (65,0)	490 (66,2)	325 (63,2)	0,276
Diabetes tipo 2	371 (29,6)	212 (28,6)	159 (30,9)	0,383
Antecedentes médicos				
IM anterior	327 (26,1)	200 (27,0)	127 (24,7)	0,358
ICP anterior	315 (25,1)	187 (25,3)	128 (24,9)	0,883
CABG anterior	87 (6,9)	55 (7,4)	32 (6,2)	0,408
Ictus anterior	86 (6,8)	47 (6,4)	39 (7,6)	0,394
Fibrilación auricular	117 (9,3)	67 (9,1)	50 (9,7)	0,687
APP	114 (9,1)	71 (9,6)	43 (8,4)	0,457
EPOC	154 (12,3)	93 (12,6)	61 (11,9)	0,710
IRC	373 (29,7)	217 (29,3)	156 (30,4)	0,696
Presentación clínica				
Angina	1.081 (86,2)	638 (86,2)	443 (86,2)	0,988
Clase Killip ≥ 2	193 (15,4)	111 (15,0)	82 (16,0)	0,645
Puntuación GRACE > 140	583 (46,5)	344 (46,5)	239 (46,5)	0,997
FEVI bp (%)	53,0 ± 10,7	53,3 ± 10,5	52,6 ± 11,1	0,350
Análisis de laboratorio				
Hemoglobina (g/dl)	13,6 ± 1,96	13,6 ± 1,96	13,6 ± 1,89	0,967
TFGe (ml/min por 1,73)	68,7 ± 24,0	69,1 ± 23,9	70,6 ± 22,5	0,342
Valor máximo de troponina (× LSR)	41,3 (10,9-163)	46,3 (13,9-167)	53,5 (14,3-229)	0,190
Tratamiento médico en el momento del ingreso				
Ácido acetilsalicílico	550 (43,9)	328 (44,3)	222 (43,2)	0,691
Bloqueadores beta	550 (43,9)	321 (43,4)	229 (44,6)	0,680
Inhibidores del SRAA	691 (55,1)	405 (54,7)	286 (55,6)	0,749
Estatinas	480 (38,3)	270 (36,5)	210 (40,9)	0,117
Anticoagulantes orales	124 (9,9)	71 (9,6)	53 (10,3)	0,676
Régimen de carga del inhibidor del receptor P2Y$_{12}$				
Clopidogrel	675 (53,8)	675 (91,2)	0 (0)	—
Ticagrelor	65 (5,2)	65 (8,8)	0 (0)	—
Prasugrel	0 (0)	0 (0)	0 (0)	—

APP: arteriopatía periférica; CABG: cirugía de revascularización aortocoronaria; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; FEVI bp: fracción de eyección del ventrículo izquierdo, método biplano de Simpson evaluado por ecocardiografía transtorácica; GRACE: *Global Registry of Acute Coronary Events*; ICP: intervención coronaria percutánea; IM: infarto de miocardio; IMC: índice de masa corporal; IRC: insuficiencia renal crónica; LSR: límite superior de referencia; SRAA: sistema renina-angiotensina-aldosterona; TFGe: tasa de filtrado glomerular estimado.
Los datos expresan n (%) o media ± desviación estándar.

Los 1.605 pacientes restantes se estratificaron en 2 cohortes según el momento de las recomendaciones de las guías de práctica clínica de la ESC respecto al pretratamiento con inhibidores del receptor P2Y$_{12}$: 1.014 pacientes en la cohorte 1 (enero de 2017-agosto de 2020) y 591 en la cohorte 2 (septiembre de 2020-abril de 2023). De los 1.014 pacientes de la cohorte 1, se excluyó a 274 porque no recibieron pretratamiento, pero de los 591 de la cohorte 2, se excluyó a 77 porque recibieron pretratamiento después de la publicación de las guías de práctica clínica de SCASEST de 2020.

La población final del estudio estuvo formada por 1.254 pacientes, divididos en 2 grupos secuenciales: el grupo de pretratamiento (pacientes con pretratamiento entre enero de 2017 y agosto de 2020, n = 740 pacientes) y el grupo sin pretratamiento (pacientes sin pretratamiento entre septiembre de 2020 y abril de 2023, n = 514 pacientes).

Como se muestra en la figura 2, hasta casi el 73% de los pacientes (740/1.014 pacientes de la cohorte 1) recibieron pretratamiento antes de septiembre de 2020. Tras la modificación de las guías de práctica clínica, se observó un claro cambio en la práctica, ya que aproximadamente el 87% de los pacientes (514/591 pacientes de la cohorte 2) dejaron de recibir pretratamiento de conformidad con las recomendaciones de la ESC.

Características de los pacientes y detalles de la intervención

Las características demográficas y clínicas iniciales se presentan en la tabla 1. La media de edad de la población de estudio fue de 70,5 ± 11,5 años y el 27% eran mujeres. No hubo diferencias significativas entre los 2 grupos en cuanto a edad, sexo, factores de riesgo cardiovascular, antecedentes médicos, presentación clínica,

Tabla 2
Descripción de la lesión coronaria, características de la intervención y tratamiento médico en el momento del alta

Variables	General N = 1.254	Pretratamiento n = 740	Sin pretratamiento n = 514	p
Detalles de la intervención				
Tiempo síntomas-globo (h)	30,8 (25,6-50,6)	31,1 (25,1-51,3)	30,4 (26,2-48,0)	0,633
Acceso radial	1.067 (85,1)	632 (85,4)	435 (84,6)	0,705
Enfermedad multivaso (≥ 2)	740 (59,0)	433 (58,5)	307 (59,7)	0,667
Solo enfermedad del tronco común izquierdo	13 (1,0)	7 (0,9)	6 (1,2)	0,703
Lesión en injerto coronario venoso o arterial	61 (4,9)	38 (5,1)	23 (4,5)	0,593
Asistencia circulatoria mecánica	13 (1,0)	7 (0,9)	6 (1,2)	0,703
Intervención coronaria percutánea				
ICP compleja	516 (41,1)	313 (42,3)	203 (39,5)	0,321
ICP multivaso	366 (29,2)	220 (29,7)	146 (28,4)	0,612
Número de stents *implantados ≥ 3*	304 (24,2)	198 (26,8)	106 (20,6)	0,013
Número de lesiones tratadas ≥ 3	316 (25,2)	199 (26,9)	117 (22,8)	0,098
Bifurcación con stents *implantados ≥ 2*	14 (1,1)	11 (1,5)	3 (0,6)	0,135
Longitud total del stent *≥ 60 mm*	257 (20,5)	146 (19,7)	111 (21,6)	0,421
Oclusión total crónica tratada	21 (1,7)	15 (2,0)	6 (1,2)	0,243
Diámetro máximo del stent *(mm)*	3,13 ± 0,53	3,10 ± 0,51	3,18 ± 0,56	0,008
Stent *farmacoactivo*	1.166 (93,0)	693 (93,6)	473 (92,0)	0,267
Balón farmacoactivo	85 (6,8)	20 (2,7)	65 (12,6)	< 0,001
Aterectomía	44 (3,5)	14 (1,9)	30 (5,8)	< 0,001
Uso de rescate de inhibidores de la Gp IIb/IIIa	48 (3,8)	26 (3,5)	22 (4,3)	0,486
Cangrelor	21 (1,7)	0 (0)	21 (4,1)	< 0,001
Revascularización completa	807 (64,4)	477 (64,5)	330 (64,2)	0,926
ICP por etapas	23 (1,8)	14 (1,9)	9 (1,8)	
Tratamiento médico secundario en el momento del alta*				
Ácido acetilsalicílico	1.214 (97,4)	721 (97,8)	493 (96,9)	0,209
Inhibidor del receptor $P2Y_{12}$	1.237 (99,3)	731 (99,2)	506 (99,4)	0,954
Clopidogrel	821 (65,9)	588 (79,8)	233 (45,8)	—
Ticagrelor	313 (25,1)	126 (17,1)	187 (36,7)	—
Prasugrel	103 (8,3)	17 (2,3)	86 (16,9)	—
TAPD	1.204 (96,6)	713 (96,7)	491 (96,4)	0,655
Bloqueadores beta	1.086 (87,2)	641 (87,0)	445 (87,4)	0,933
Inhibidores del SRAA	1.055 (84,7)	615 (83,4)	440 (86,4)	0,174
Diuréticos del asa	498 (40,0)	303 (41,1)	195 (38,3)	0,308
Estatinas	1.187 (95,3)	698 (94,7)	489 (96,1)	0,341
Anticoagulantes orales	162 (13,0)	91 (12,3)	71 (13,9)	0,416

ICP: intervención coronaria percutánea; SRAA: sistema renina-angiotensina-aldosterona; TAPD: tratamiento antiagregante plaquetario doble.
Los datos expresan n (%) o media ± desviación estándar.
* Porcentajes calculados sobre el número de pacientes dados de alta vivos.

comorbilidades o medicamentos en el momento del ingreso. El pretratamiento consistió principalmente en clopidogrel (91,2%). La mediana del tiempo de pretratamiento fue de 18,3 [11,4-37,7] horas.

Las características angiográficas y de la intervención se muestran en la tabla 2. El tiempo transcurrido desde el inicio de los síntomas hasta la ICP fue similar entre los grupos y el acceso radial fue el abordaje vascular más utilizado en ambos, sin diferencias. Los pacientes del grupo de pretratamiento recibieron un mayor número medio de *stents* (≥ 3 *stents*: el 26,8 frente al 20,6%; p = 0,013), aunque el número de lesiones ateroescleróticas tratadas fue comparable entre los grupos (≥ 3 lesiones: el 26,9 frente al 22,8%; p = 0,098). En cambio, a los pacientes del grupo sin pretratamiento se les realizó con mayor frecuencia ICP con balones farmacoactivos (el 12,6 frente al 2,7%; p < 0,001) e ICP con técnicas de modificación de la placa (el 5,8 frente al 1,9%; p < 0,001). Además, el cangrelor se utilizó exclusivamente en el grupo sin pretratamiento (el 0 frente al 4,1%; p < 0,001). Sin embargo, no hubo diferencias significativas entre los grupos respecto a las tasas de ICP compleja o el logro de una revascularización completa al alta.

Los tratamientos de prevención secundaria al alta fueron comparables entre ambos grupos (tabla 2). Cabe destacar que el clopidogrel se prescribió con mayor frecuencia al alta en el grupo con pretratamiento (el 79,8 frente al 45,7%; p < 0,001), pero los inhibidores potentes de $P2Y_{12}$ se utilizaron preferentemente en el grupo sin pretratamiento (ticagrelor: el 36,7 frente al 17,1%; p < 0,001, prasugrel: el 16,9 frente al 2,3%; p < 0,001). Durante la hospitalización, en el grupo de pretratamiento, 87 pacientes (11,8%) pasaron de clopidogrel a un potente inhibidor del receptor $P2Y_{12}$, pero solo 6 (0,8%) cambiaron de un potente inhibidor del receptor $P2Y_{12}$ a clopidogrel.

Criterios de valoración principales

En la población general, se observó un IM tipo 4a en 191 pacientes (15,2%). La tabla S1 presenta los datos angiográficos asociados con el IM tipo 4a. No hubo diferencias significativas en la incidencia de IM tipo 4a entre los pacientes pretratados con

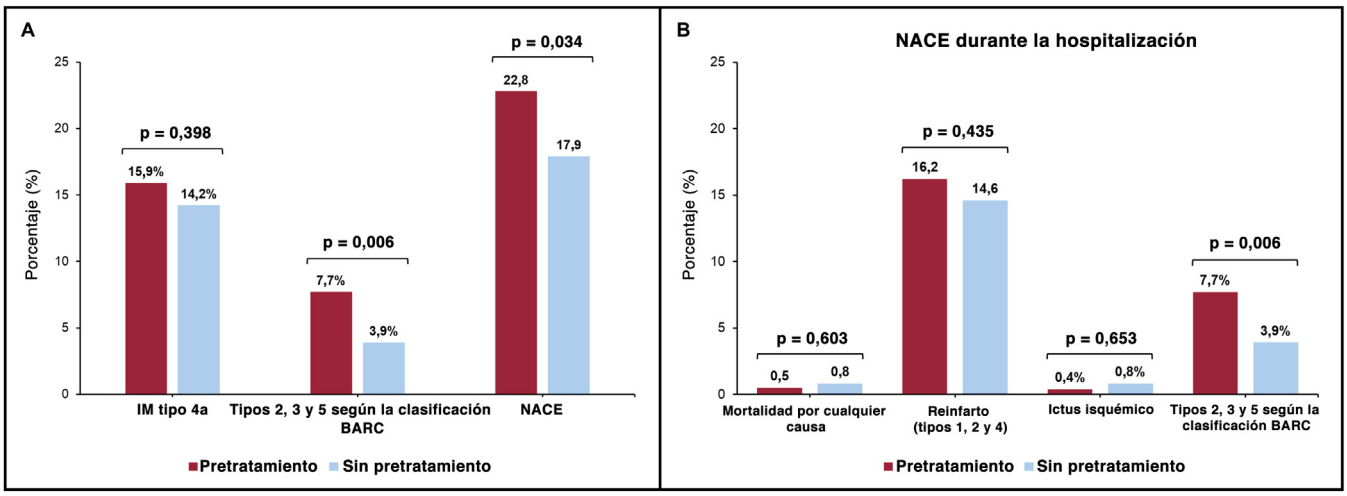

Figura 3. Episodios de isquemia y hemorragia hospitalarios según la estrategia de pretratamiento. A: cifras de IM tipo 4a, hemorragias hospitalarias tipos 2, 3 y 5 según la clasificación BARC y NACE compuestos durante la hospitalización. B: incidencia hospitalaria de los componentes individuales de NACE. BARC: *Bleeding Academic Research Consortium*; IM: infarto de miocardio; NACE: eventos clínicos adversos netos.

Tabla 3
Criterios de valoración principales: *odds ratios* no ajustadas y ajustadas

Criterios de valoración	Pretratamiento n = 740	Sin pretratamiento n = 514	OR no ajustada (IC95%)	p	OR ajustada (IC95%)	p
IM tipo 4a	118 (15,9)	73 (14,2)	1,15 (0,84-1,58)	*0,398*	1,08 (0,78-1,51)	0,638
Tipos 2, 3 y 5 según la clasificación BARC	57 (7,7)	20 (3,9)	2,06 (1,24-3,56)	*0,007*	2,17 (1,28-3,82)	0,005
Tipo 2 según la clasificación BARC	33 (4,5)	11 (2,1)	2,13 (1,10-4,46)	*0,032*	2,38 (1,21-5,06)	0,017
Tipo 3 según la clasificación BARC	24 (3,2)	9 (1,8)	1,88 (0,90-4,31)	*0,110*	1,75 (0,81-4,07)	0,170
Tipo 5 según la clasificación BARC	0 (0)	0 (0)	—	—	—	—

BARC: *Bleeding Academic Research Consortium*; GRACE: *Global Registry of Acute Coronary Events*; IC95%: intervalo de confianza del 95%; ICP: intervención coronaria percutánea; IM: infarto de miocardio; OR: *odds ratio*.
Los datos expresan n (%).
Los modelos de regresión logística multivariante se corrigieron por edad, sexo, diabetes mellitus, hipertensión, dislipemia, antecedentes de tabaquismo, infarto de miocardio anterior, intervención coronaria percutánea anterior, antecedentes de ictus, antecedentes de arteriopatía periférica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, insuficiencia renal crónica, puntuación GRACE, ICP compleja, revascularización completa, lugar de acceso arterial y hemoglobina en el momento del ingreso.

Tabla 4
Aparición de NACE durante la hospitalización y a los 30 días

Criterios de valoración	General N = 1.254	Pretratamiento n = 740	Sin pretratamiento n = 514	p
NACE durante la hospitalización	261 (20,8)	169 (22,8)	92 (17,9)	0,034
Mortalidad por cualquier causa	8 (0,6)	4 (0,5)	4 (0,8)	0,603
Reinfarto (tipos 1, 2 y 4)	195 (15,6)	120 (16,2)	75 (14,6)	0,435
Ictus isquémico	6 (0,5)	3 (0,4)	3 (0,6)	0,653
Tipos 2, 3 y 5 según la clasificación BARC	77 (6,1)	57 (7,7)	20 (3,9)	0,006
NACE a los 30 días	304 (24,2)	198 (26,8)	106 (20,6)	0,013
Mortalidad por cualquier causa	11 (0,9)	5 (0,7)	6 (1,2)	0,358
Reinfarto (tipos 1, 2 y 4)	197 (15,7)	121 (16,4)	76 (14,8)	0,454
Ictus isquémico	7 (0,6)	3 (0,4)	4 (0,8)	0,384
Hospitalización por IC	11 (0,9)	6 (0,8)	5 (1,0)	0,762
Tipos 2, 3 y 5 según la clasificación BARC	115 (9,2)	79 (10,7)	36 (7,0)	0,027

BARC: *Bleeding Academic Research Consortium*; IC: insuficiencia cardiaca; NACE: eventos clínicos adversos netos.
Los datos expresan n (%).

inhibidores del receptor $P2Y_{12}$ y los que recibieron una dosis de carga de $P2Y_{12}$ tras la coronariografía (el 15,9 frente al 14,2%; p = 0,398).

En cambio, la hemorragia hospitalaria fue más frecuente en el grupo de pretratamiento que en el grupo sin pretratamiento (el 7,7 frente al 3,9%; p = 0,006) (figura 3 A). Esta diferencia se debió principalmente a una mayor incidencia de episodios hemorrágicos tipo 2 según la clasificación BARC, relacionados principalmente con el acceso vascular (el 4,5 frente al 2,1%; p = 0,028). No se observaron diferencias significativas en los episodios hemorrágicos tipo 3 según la clasificación BARC (el 3,2 frente al 1,8%; p = 0,104). No se registraron episodios hemorrágicos tipo 5 según la clasificación BARC durante la hospitalización en toda la población del estudio.

En el modelo de regresión logística multivariable, el pretratamiento no se asoció con una reducción del riesgo del criterio de valoración principal de eficacia (OR = 1,15; intervalo de confianza

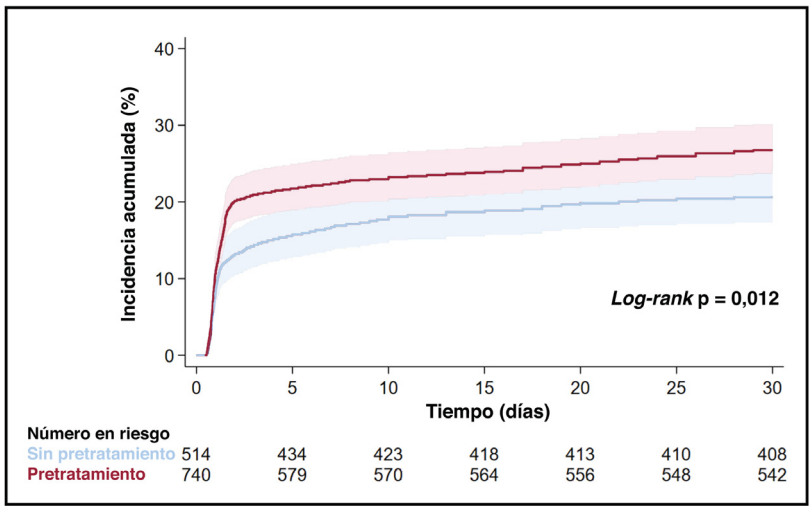

Figura 4. Incidencia acumulada a los 30 días de NACE según la estrategia de pretratamiento. Las curvas de Kaplan-Meier muestran tasas de episodios tempranos más elevadas en el grupo de pretratamiento, debido principalmente a episodios hospitalarios, con curvas paralelas a partir de entonces. NACE: eventos clínicos adversos netos.

del 95% [IC95%], 0,84-1,58; p = 0,398; OR ajustada [ORa] = 1,08; IC95%, 0,78-1,51; p = 0,638). En cambio, el pretratamiento se asoció con un mayor riesgo del criterio de valoración principal de seguridad (OR = 2,06; IC95%, 1,24-3,56; p = 0,007; ORa = 2,17; IC95%, 1,28-3,82; p = 0,005) (tabla 3, tablas S1-S3). Entre los pacientes pretratados, el cambio a un inhibidor del receptor $P2Y_{12}$ más potente no afectó significativamente al riesgo de hemorragia hospitalaria (tabla S4).

Cuando se estratificó la población según el momento de la estrategia invasiva, el pretratamiento no se asoció con una reducción del IM tipo 4a ni en el grupo temprano (< 24 horas) ni en el tardío (≥ 24 horas). Sin embargo, se observó un aumento considerable e independiente del riesgo de hemorragia hospitalaria en ambos subgrupos (tablas S5, S6).

Criterios de valoración secundarios

La tabla 4 presenta los criterios de valoración secundarios compuestos para la población total del estudio y los 2 grupos de tratamiento. Durante la hospitalización fallecieron 8 pacientes (0,6%); 195 (15,5%) tuvieron un nuevo infarto, predominantemente de tipo 4a (191 de 195; 97,9%); 6 (0,5%), un ictus isquémico, y 77 (6,1%), episodios tipo 2, 3 o 5 según la clasificación BARC. La tasa compuesta de NACE se dio en 261 pacientes (20,8%) durante la hospitalización inicial, con una mayor incidencia en el grupo de pretratamiento que en el grupo sin pretratamiento (el 22,8 frente al 17,9%; p = 0,034), debido principalmente a episodios hemorrágicos tipo 2 según la clasificación BARC (figura 3 B).

A los 30 días de seguimiento se produjeron 11 (0,9%) muertes, 197 (15,7%) reinfartos, 7 (0,6%) ictus isquémicos, 11 (0,9%) hospitalizaciones por IC y 115 (9,2%) episodios hemorrágicos tipo 2, 3 o 5 según la clasificación BARC. La incidencia acumulada de NACE a los 30 días se muestra en la figura 4. Se observó una tasa de acontecimientos significativamente mayor en el grupo de pretratamiento (p = 0,012 de la prueba de *log-rank*), debido principalmente a episodios hospitalarios tempranos. Tras este periodo inicial, las curvas de episodios se mantuvieron paralelas durante el resto del seguimiento a los 30 días.

DISCUSIÓN

Este es el primer estudio centrado específicamente en la evaluación del impacto del pretratamiento con inhibidores del receptor $P2Y_{12}$ en la incidencia de IM tipo 4a en pacientes con IAMSEST tratados mediante ICP. En este análisis, el pretratamiento (principalmente con clopidogrel) antes de la coronariografía no se asoció con una reducción del riesgo de IM tipo 4a. Por el contrario, se asoció significativamente con una mayor incidencia de episodios hemorrágicos hospitalarios, sobre todo de tipo 2 según la clasificación BARC. Además, la tasa de NACE, tanto durante la hospitalización como a los 30 días, fue considerablemente mayor en el grupo de pretratamiento, debido a una mayor incidencia de episodios hemorrágicos hospitalarios leves (figura 5).

Estos datos concuerdan con la evidencia previa de los ensayos ACCOAST e ISAR-REACT 5, así como con las del Registro Sueco de Coronariografía y Angioplastia, que no mostraron ningún beneficio isquémico y sí un mayor riesgo de hemorragia con el pretratamiento con inhibidores del receptor $P2Y_{12}$ en pacientes con IAMSEST[6,7,9]. Sin embargo, a diferencia de esos estudios, este análisis se centra en el IM tipo 4a, un episodio perioperatorio que no se ha investigado de forma sistemática y exhaustiva en este contexto, y que conlleva, según lo demostrado recientemente, un riesgo considerable de mortalidad por todas las causas 1 año después de la ICP[14]. La falta de impacto del pretratamiento con inhibidores del receptor $P2Y_{12}$ en la incidencia de IM tipo 4a en este contexto también es coherente con los datos de estudios realizados en pacientes con síndromes coronarios crónicos. En el ensayo PRAGUE-8, por ejemplo, las dosis de carga de clopidogrel administradas además del ácido acetilsalicílico antes de la coronariografía programada aumentaron el riesgo de complicaciones hemorrágicas sin aportar ningún beneficio en cuanto a la reducción del IM perioperatorio[21].

Varios mecanismos pueden explicar la falta de efecto protector del pretratamiento frente a la aparición de IM tipo 4a. En primer lugar, la patogenia del IM perioperatorio es multifactorial. Aunque el aumento del riesgo trombótico perioperatorio es uno de los factores implicados, solo representa un aspecto de un conjunto más amplio de mecanismos. Otros elementos, como el entorno proinflamatorio desencadenado por la fase aguda del IM, caracterizada por la liberación de citoquinas y quimiocinas, pueden aumentar la susceptibilidad a la lesión miocárdica, ya que promueven la disfunción endotelial, elevan la resistencia microvascular y deterioran la perfusión miocárdica[14]. Además, el IM tipo 4a suele atribuirse a factores mecánicos relacionados con la intervención, como demuestran estos hallazgos angiográficos, entre los cuales se incluyen la disección de la arteria coronaria, la oclusión de ramas laterales debido al desplazamiento de la placa o

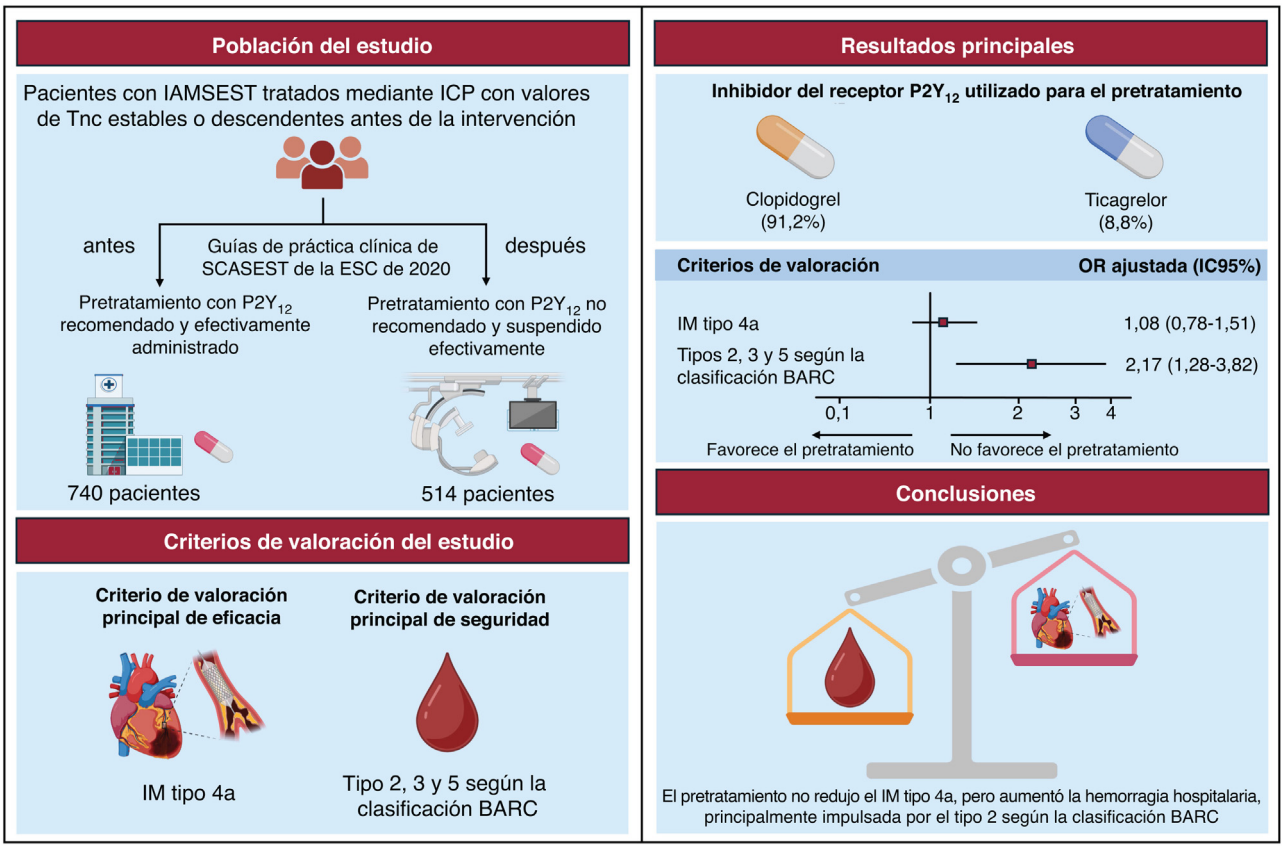

Figura 5. Ilustración central. Impacto del pretratamiento con inhibidores del receptor $P2Y_{12}$ en los episodios hospitalarios en pacientes con IAMSEST tratados mediante ICP. BARC: *Bleeding Academic Research Consortium*; ESC: Sociedad Europea de Cardiología; IAMSEST: infarto agudo de miocardio sin elevación del segmento ST; IC95%: intervalo de confianza del 95%; ICP: intervención coronaria percutánea; IM: infarto de miocardio; SCASEST: síndromes coronarios agudos sin elevación del segmento ST; Tnc: troponina cardiaca.

la embolización distal de material ateromatoso[15]. Estos mecanismos no se ven afectados en gran medida por el tratamiento antitrombótico, lo que limita el beneficio potencial del pretratamiento con inhibidores del receptor $P2Y_{12}$ en este contexto.

Otro factor importante es que, en la presente población, el pretratamiento se administró de manera predominante con clopidogrel (aproximadamente el 91%). Varios estudios han demostrado que una cifra variable de pacientes responden mal al clopidogrel (hasta el 30% continúan presentando una alta reactividad plaquetaria) y, por tanto, continúan teniendo un mayor riesgo de complicaciones isquémicas[22]. La fisiopatología latente de la resistencia al clopidogrel es multifactorial e implica tanto factores intrínsecos (por ejemplo, los polimorfismos del receptor $P2Y_{12}$ o las enzimas CYP2C19) como factores extrínsecos, es decir, las interacciones farmacológicas y una absorción intestinal deficiente[23]. Por consiguiente, es razonable suponer que un número considerable de pacientes del grupo de pretratamiento podría no haber obtenido ningún beneficio antiplaquetario eficaz, lo que explicaría en parte la falta de eficacia en la reducción del IM perioperatorio.

Por tanto, estos resultados no deben interpretarse como evidencia concluyente frente a la estrategia de pretratamiento en sí, sino más bien como una limitación del clopidogrel como agente utilizado. De hecho, algunos estudios han sugerido que el pretratamiento con ticagrelor o el uso selectivo de inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa, como el tirofibán, en pacientes que no responden al clopidogrel podría reducir la incidencia de episodios isquémicos perioperatorios[24,25].

Por último, el presente estudio refleja la práctica clínica contemporánea, en la que a los pacientes con IAMSEST tratados mediante una estrategia invasiva temprana se les suele realizar una coronariografía en un plazo relativamente corto. En esta cohorte, la mediana de tiempo transcurrido desde el inicio de los síntomas hasta la angiografía fue de unas 30 horas, sin diferencias importantes entre los grupos, y la mediana de la duración del pretratamiento, de 18,4 horas. En ese contexto, el pretratamiento tiene pocas posibilidades de ejercer un efecto notorio sobre la recurrencia del IM y los episodios isquémicos perioperatorios[13]. De manera coherente, cuando se estratificó la cohorte según el momento del tratamiento invasivo (< 24 horas frente a ≥ 24 horas), el pretratamiento no se asoció con una menor incidencia de IM tipo 4a en ninguno de los 2 subgrupos. En cambio, estudios anteriores que sugerían un beneficio del pretratamiento, como el ensayo PCI-CURE, implicaban retrasos considerablemente más largos entre el pretratamiento y el tratamiento invasivo (por ejemplo, una mediana de 6 días), un supuesto que ya no se ajusta con las recomendaciones internacionales actuales que promueven la evaluación invasiva temprana, al menos durante la hospitalización inicial[26].

Aunque el pretratamiento se asoció con un mayor riesgo de hemorragia, esto no se tradujo en una mayor mortalidad a los 30 días. No obstante, investigaciones anteriores han sugerido una posible asociación entre la hemorragia tipo 2 según la clasificación BARC y los resultados adversos a largo plazo[27,28], pero esta relación continúa siendo controvertida. Las complicaciones hemorrágicas también pueden prolongar la hospitaliza-

ción y aumentar los costes sanitarios[29]. En los pacientes pretratados con inhibidores del receptor $P2Y_{12}$, el tratamiento de la hemorragia activa continúa siendo un reto debido a la falta de antagonistas específicos y a la eficacia limitada de las transfusiones de plaquetas[30]. En cambio, la interrupción prematura del TAPD puede aumentar el riesgo de trombosis en el *stent*[31]. Además, no a todos los pacientes que reciben inhibidores del receptor $P2Y_{12}$ antes de la coronariografía se les realiza finalmente ICP; en aquellos que requieren CABG, el pretratamiento puede retrasar la cirugía y aumentar el riesgo de hemorragia, en especial en situaciones urgentes[32].

En conjunto, estos hallazgos respaldan las actuales guías de práctica clínica de la ESC que desaconsejan el pretratamiento habitual en pacientes con anatomía coronaria desconocida programados para un tratamiento invasivo temprano[2]. La encuesta READAPT puso de manifiesto una amplia variabilidad entre países por lo que respecta a la aplicación de las recomendaciones de pretratamiento de la ESC de 2020, lo que reafirma la necesidad de continuar con la evaluación en la vida real[12]. El registro READAPT2, actualmente en curso, ampliará esta evidencia en el contexto de las guías de práctica clínica de la ESC de 2023. Los estudios futuros deben tener como objetivo perfeccionar las estrategias antiagregantes plaquetarias individualizadas en función del riesgo del paciente, la carga isquémica y el momento de la intervención para optimizar la seguridad y la eficacia en el tratamiento agudo del IAMSEST.

Limitaciones del estudio

Este estudio tiene algunas limitaciones que deben tenerse en cuenta. En primer lugar, debido a su diseño observacional, no se puede descartar la posibilidad de confusión residual, a pesar del ajuste mediante análisis multivariable. En concreto, no se pudieron tener en cuenta algunas variables no medidas que podrían haber influido en la toma de decisiones clínicas y en los resultados, por lo que estos deben interpretarse como generadores de hipótesis. Para paliar esta limitación, se excluyó a los pacientes cuya administración del inhibidor del receptor $P2Y_{12}$ no seguía las recomendaciones de la guías de práctica clínica de la ESC vigentes en ese momento, ya que esos casos probablemente reflejaran un razonamiento clínico individualizado, a menudo basado en un desequilibrio percibido entre los riesgos de isquemia y hemorragia, lo que podría haber sesgado la asignación del tratamiento. Además, el análisis se limitó a los pacientes con IAMSEST tratados mediante ICP. Sin embargo, en la práctica clínica, en el momento en que se toma la decisión de iniciar el pretratamiento, aún no se sabe si al paciente podrá realizársele una ICP o no. Por último, el clopidogrel fue el fármaco preferido en la estrategia de pretratamiento; por tanto, estas conclusiones reflejan principalmente su efecto y quizá no representen plenamente el impacto del pretratamiento con inhibidores del receptor $P2Y_{12}$ más potentes. La baja tasa de aumento a un fármaco más potente en el grupo de pretratamiento limita aún más la capacidad de extraer conclusiones firmes respecto a estrategias alternativas de pretratamiento. Sin embargo, este estudio refleja la práctica clínica real durante el periodo en que las guías de práctica clínica de la ESC (2017-2020) respaldaban el pretratamiento y el clopidogrel continuaba siendo el fármaco predominante utilizado en muchos centros italianos[33]. Esto se debió en gran medida al hecho de que durante ese periodo los principales ensayos que investigaban el ticagrelor en el contexto del pretratamiento aún se estaban llevando a cabo. Por tanto, el papel del pretratamiento (sobre todo con estrategias antiagregantes plaquetarias más potentes o personalizadas) aún debe definirse mejor y merece una investigación más profunda en ensayos aleatorizados con la potencia estadística adecuada.

CONCLUSIONES

En pacientes con IAMSEST tratados mediante ICP durante la hospitalización inicial, el pretratamiento con inhibidores del receptor $P2Y_{12}$, principalmente con clopidogrel, no se asoció con una reducción del IM tipo 4a, pero sí con una incidencia considerablemente mayor de hemorragias intrahospitalarias, en especial en el acceso vascular. Se necesitan más estudios para definir estrategias antiagregantes plaquetarias individualizadas adaptadas a los perfiles de riesgo de los pacientes y al contexto de la intervención.

FINANCIACIÓN

Esta investigación no recibió ninguna subvención específica de organismos de financiación del sector público, comercial o sin ánimo de lucro.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

El comité de ética de la institución de inscripción aprobó el protocolo del estudio (registro n.° 600/2018/Oss/AOUBo). La investigación se llevó a cabo de conformidad con los principios de la Declaración de Helsinki. Se informó a todos los pacientes sobre la participación, que dieron el consentimiento para la publicación anónima de sus datos. Se siguieron las directrices SAGER respecto a posibles sesgos de sexo/género.

DECLARACIÓN SOBRE EL USO DE INTELIGENCIA ARTIFICIAL

No se utilizó inteligencia artificial (IA) generativa ni instrumentos asistidos por IA en la preparación de este artículo.

CONTRIBUCIÓN DE LOS AUTORES

Cada uno de los autores ha contribuido de manera significativa al artículo presentado. Los siguientes autores han realizado contribuciones importantes a la concepción o el diseño del artículo, o a la obtención, el análisis o la interpretación de los datos: M. Armillotta y F. Bodega han contribuido a partes iguales al texto y son coautores principales. M. Armillotta, F. Bodega, L. Bergamaschi, P. Paolisso, M. Belmonte, F. Angeli, A. Foà, M. Valgimigli y C. Pizzi han contribuido a la conceptualización y redacción del texto. M. Armillotta, F. Bodega, D. Fedele, S. Amicone, L. Canton, A. Sansonetti, D. Cavallo, F.P. Tattilo, O. Di Iuorio, K. Ryabenko, N. Vasumini, A. Maida, M. Di Leo, T. Manaresi, M. Basile, A. Rinaldi, F. Saia y G. Casella han contribuido a la recopilación de datos. M. Armillotta, L. Bergamaschi, E. Fabbri y P. Rucci han contribuido al análisis estadístico. C. Pizzi ha contribuido a la coordinación y supervisión. Todos los autores aprobaron la versión final para su publicación y aceptaron responsabilizarse de todos los aspectos del artículo, y garantizan que cualquier cuestión relacionada con la exactitud o integridad de cualquier parte de este se investigara y resolviera adecuadamente.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores han declarado que no tienen ninguna relación relevante con el contenido de este artículo que deba declararse.

¿QUÉ SE SABE DEL TEMA?

- El infarto de miocardio tipo 4a es una frecuente complicación perioperatoria en pacientes con IAMSEST tratados mediante ICP y se asocia con resultados adversos.
- Aunque la evidencia reciente y las guías de práctica clínica de la ESC de 2020 desaconsejan el pretratamiento habitual con inhibidores del receptor $P2Y_{12}$ debido a su limitado beneficio isquémico y al aumento del riesgo de hemorragia, esta práctica continúa siendo frecuente en el ámbito clínico, a menudo basándose en el supuesto beneficio de la inhibición plaquetaria temprana.

¿QUÉ APORTA DE NUEVO?

- Este es el primer estudio que evalúa sistemáticamente el efecto del pretratamiento con $P2Y_{12}$ sobre la incidencia del IM tipo 4a en pacientes con IAMSEST tratados mediante ICP.
- El pretratamiento no reduce el riesgo de IM tipo 4a ni su efecto varía en función de una estrategia invasiva temprana o tardía; sin embargo, se asocia con un aumento considerable de la hemorragia hospitalaria, relacionada principalmente con el acceso vascular.
- Estos datos respaldan las recomendaciones actuales de las guías de práctica clínica frente al pretratamiento habitual en pacientes con anatomía coronaria desconocida y ponen de relieve la necesidad de estrategias de tratamiento más personalizadas.

ANEXO. MATERIAL ADICIONAL

Se puede consultar material adicional a este artículo en su versión electrónica disponible en https://doi.org/10.1016/j.recesp.2025.11.019

BIBLIOGRAFÍA

1. 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. *Eur Heart J.* 2021;42:1289–1367.
2. Byrne RA, Rossello X, Coughlan JJ, et al. 2023 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes. *Eur Heart J.* 2023;44:3720–3826.
3. Valgimigli M. Pretreatment with P2Y12 inhibitors in non-ST-segment-elevation acute coronary syndrome is clinically justified. *Circulation.* 2014;130:1891–1903discussion 1903.
4. Collet JP, Silvain J, Bellemain-Appaix A, Montalescot G. Pretreatment with P2Y12 inhibitors in non-ST-Segment-elevation acute coronary syndrome: an outdated and harmful strategy. *Circulation.* 2014;130:1904–1914discussion 1914.
5. Ueyama HA, Kennedy KF, Rymer JA, et al. P2Y(12) Inhibitor Pretreatment in Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndrome: The NCDR Chest Pain-MI Registry. *J Am Coll Cardiol.* 2025;85:322–334.
6. Montalescot G, Bolognese L, Dudek D, et al. Pretreatment with prasugrel in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *N Engl J Med.* 2013;369:999–1010.
7. Schupke S, Neumann FJ, Menichelli M, et al. Ticagrelor or Prasugrel in Patients with Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med.* 2019;381:1524–1534.
8. Tarantini G, Mojoli M, Varbella F, et al. Timing of Oral P2Y(12) Inhibitor Administration in Patients With Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndrome. *J Am Coll Cardiol.* 2020;76:2450–2459.
9. Dworeck C, Redfors B, Angeras O, et al. Association of Pretreatment With P2Y12 Receptor Antagonists Preceding Percutaneous Coronary Intervention in Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes With Outcomes. *JAMA Netw Open.* 2020;3:e2018735.
10. Dawson LP, Chen D, Dagan M, et al. Assessment of Pretreatment With Oral P2Y12 Inhibitors and Cardiovascular and Bleeding Outcomes in Patients With Non-ST Elevation Acute Coronary Syndromes: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Netw Open.* 2021;4:e2134322.
11. Rao SV, O'Donoghue ML, Ruel M, et al. 2025 ACC/AHA/ACEP/NAEMSP/SCAI Guideline for the Management of Patients With Acute Coronary Syndromes: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2025;85:2135–2237.
12. Angiolillo DJ, Erlinge D, Ferreiro JL, et al. European practice patterns for antiplatelet management in NSTE-ACS patients: Results from the REal-world ADoption survey focus on Acute antiPlatelet Treatment (READAPT) survey. *Int J Cardiol.* 2023;386:8–16.
13. Capodanno D, Angiolillo DJ. Timing, Selection Modulation, and Duration of P2Y(12) Inhibitors for Patients With Acute Coronary Syndromes Undergoing PCI. *JACC Cardiovasc Interv.* 2023;16:1–18.
14. Armillotta M, Bergamaschi L, Paolisso P, et al. Prognostic Relevance of Type 4 a Myocardial Infarction and Periprocedural Myocardial Injury in Patients With Non-ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction. *Circulation.* 2025;151:760–772.
15. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al. Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction (2018). *Circulation.* 2018;138:e618–e651.
16. Roffi M, Patrono C, Collet JP, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2016;37:267–315.
17. Sibbing D, Kastrati A, Berger PB. Pre-treatment with P2Y12 inhibitors in ACS patients: who, when, why, and which agent? *Eur Heart J.* 2016;37:1284–1295.
18. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med.* 2007;357:2001–2015.
19. Capodanno D, Mehran R, Krucoff MW, et al. Defining Strategies of Modulation of Antiplatelet Therapy in Patients With Coronary Artery Disease: A Consensus Document from the Academic Research Consortium. *Circulation.* 2023;147:1933–1944.
20. Mehran R, Rao SV, Bhatt DL, et al. Standardized bleeding definitions for cardiovascular clinical trials: a consensus report from the Bleeding Academic Research Consortium. *Circulation.* 2011;123:2736–2747.
21. Widimsky P, Motovska Z, Simek S, et al. Clopidogrel pre-treatment in stable angina: for all patients> 6 h before elective coronary angiography or only for angiographically selected patients a few minutes before PCI?. A randomized multicentre trial PRAGUE-8. *Eur Heart J.* 2008;29:1495–1503.
22. Angiolillo DJ, Galli M, Alexopoulos D, et al. International Consensus Statement on Platelet Function and Genetic Testing in Percutaneous Coronary Intervention: 2024 Update. *JACC Cardiovasc Interv.* 2024;17:2639–2663.
23. Nguyen TA, Diodati JG, Pharand C. Resistance to clopidogrel: a review of the evidence. *J Am Coll Cardiol.* 2005;45:1157–1164.
24. Valgimigli M, Campo G, de Cesare N, et al. Intensifying platelet inhibition with tirofiban in poor responders to aspirin, clopidogrel, or both agents undergoing elective coronary intervention: results from the double-blind; Prospective, randomized Tailoring Treatment with Tirofiban in Patients Showing Resistance to Aspirin and/or Resistance to Clopidogrel study. *Circulation.* 2009;119:3215–3222.
25. Zhang YR, Xue ZK, Chen KY, et al. Loading doses of ticagrelor versus clopidogrel in preventing periprocedural myocardial infarction in Asian patients with acute coronary syndrome. *Perfusion.* 2021;36:122–129.
26. Mehta SR, Yusuf S, Peters RJ, et al. Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI-CURE study. *Lancet.* 2001;358:527–533.
27. Vranckx P, White HD, Huang Z, et al. Validation of BARC Bleeding Criteria in Patients With Acute Coronary Syndromes: The TRACER Trial. *J Am Coll Cardiol.* 2016;67:2135–2144.
28. Hara H, Takahashi K, Kogame N, et al. Impact of Bleeding and Myocardial Infarction on Mortality in All-Comer Patients Undergoing Percutaneous Coronary Intervention. *Circ Cardiovasc Interv.* 2020;13:e009177.
29. Johnston SS, Afolabi M, Tewari P, Danker W. Clinical and Economic Burden Associated with Disruptive Surgical Bleeding: A Retrospective Database Analysis. *Clinicoecon Outcomes Res.* 2023;15:535–547.
30. Ndrepepa G, Neumann FJ, Richardt G, et al. Prognostic value of access and non-access sites bleeding after percutaneous coronary intervention. *Circ Cardiovasc Interv.* 2013;6:354–361.
31. Moukarbel GV. Coronary Stent Thrombosis and Mortality: Does the Relationship Stand the Test of Time? *J Am Heart Assoc.* 2022;11:e025341.
32. Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A, et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J.* 2019;40:87–165.
33. Singh M, Valgimigli M. Pretreatment With P2Y(12) Inhibitors in Contemporary Practice: Where Do We Stand? *Mayo Clin Proc.* 2025;100:868–881.