

¿El pretratamiento en los SCASEST recomendado por las guías es lo que refleja el mundo real?

Is the NSTEACS pretreatment recommended by the guidelines what reflects the real world?

Julio Bono¹, Juan P. Ricarte-Bratti^{1,2*} y Raúl Barcudí³

¹Unidad Coronaria, Sanatorio Allende; ²Cátedra de Farmacología, Departamento de Farmacología, Universidad Nacional de Córdoba; ³Servicio de Cardiología, Clínica Universitaria Reina Fabiola, Universidad Católica de Córdoba. Córdoba, Argentina

Resumen

El momento adecuado para la administración de los inhibidores P2Y12 en pacientes con síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST es tema de debate desde hace dos décadas. Las recomendaciones actuales de las guías europeas sugieren administrar ácido acetilsalicílico y aguardar el momento de la cinecoronariografía, y una vez conocida la anatomía agregar un inhibidor P2Y12 solo en aquellos casos en que se programe una estrategia intervencionista precoz. Sin embargo, en el mundo real la estrategia de realizar o no pretratamiento es más compleja. Existe la incertidumbre respecto a que el paciente pueda acceder o no a una cinecoronariografía dentro de las 24 horas. En este escenario, el pretratamiento al ingreso de un paciente de riesgo intermedio o alto podría ser una opción si no va a ser estudiado con cateterismo dentro de las 2 a 4 horas del ingreso, analizando previamente el riesgo isquémico y de sangrado del paciente. Aún faltan estudios a gran escala que comparen estas dos opciones.

Palabras claves: Antiagregantes plaquetarios. Síndrome coronario agudo. Antitrombóticos. Pretratamiento.

Abstract

The appropriate time for the administration of P2Y12 inhibitors in patients with non-ST elevation acute coronary syndrome has been the subject of debate for two decades. The current recommendations of the European guidelines suggest administering acetylsalicylic acid and waiting for the coronary angiography and once the anatomy is known, adding a P2Y12 inhibitor only in those cases in which an early interventional strategy is scheduled. However, in the real world, the strategy to perform pretreatment or not is more complex. There is uncertainty regarding whether the patient can access a coronary angiography within 24 hours. In this scenario, pretreatment upon admission of intermediate or high-risk patients could be an option if it is not studied with catheterization within 2 to 4 hours of admission, previously analyzing the patient's ischemic and bleeding risk. Large-scale studies comparing these two options are still lacking.

Keywords: Platelet antiaggregants. Acute coronary syndrome. Antithrombotics. Pretreatment.

*Correspondencia:

Juan P. Ricarte-Bratti
E-mail: jpricartebratti@gmail.com

Fecha de recepción: 28-07-2022

Fecha de aceptación: 22-12-2022

DOI: 10.24875/ACM.22000198

Disponible en internet: 31-07-2023

Arch Cardiol Mex. 2023;93(4):476-481

www.archivoscardiologia.com

1405-9940 / © 2022 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/>).

Introducción

En pacientes con diagnóstico de síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST (SCASEST), el término «pretratamiento» se refiere al inicio de la combinación de ácido acetilsalicílico más un inhibidor P2Y12 (clopidogrel, prasugrel o ticagrelor) previo a conocer la anatomía coronaria por cateterismo (cinecoronariografía), realizado en la ambulancia, en la sala de emergencia o en la sala de hemodinamia¹.

La importancia del tratamiento con un inhibidor P2Y12 más ácido acetilsalicílico en pacientes con SCASEST sometidos a manejo invasivo previo a la cinecoronariografía, denominado «pretratamiento», ha sido y sigue siendo motivo de un controvertido debate, con argumentos eficaces y razonables a favor y en contra de esta estrategia².

La justificación del pretratamiento es atractiva: la administración temprana garantizaría suficiente tiempo para que los agentes antiplaquetarios orales, que tienen un inicio de acción relativamente lento, logren su efecto óptimo antes y durante la intervención coronaria percutánea, y brinden más protección contra complicaciones trombóticas durante este periodo vulnerable. Por el contrario, el pretratamiento puede aumentar el riesgo de hemorragias (más notable en diagnósticos erróneos o en pacientes sin arteriopatía coronaria), además de prolongar la hospitalización si el paciente necesita una cirugía de *by-pass* aortocoronario³.

No siempre las recomendaciones de las guías son el reflejo del mundo real, como lo demuestra el registro sueco de angiografía coronaria y angioplastia, que incluye 64,857 pacientes con SCASEST que se sometieron a procedimientos entre 2010 y 2018. Un total de 59,894 pacientes (92.4 %) recibieron pretratamiento con un inhibidor del receptor P2Y12, el 43.7% con clopidogrel, el 54.5% con ticagrelor y el 1.8% con prasugrel⁴. El pretratamiento en el SCASEST de acuerdo con lo que recomiendan las guías europeas podría no ajustarse al mundo real y a los diferentes escenarios que se presentan. Esto cobra relevancia en centros hospitalarios y áreas sanitarias donde es difícil cumplir con un manejo precoz en numerosas ocasiones (centros sin intervencionismo percutáneo 24 horas, salas ocupadas, recurso humano no disponible, retrasos en los traslados, entre otros), haciendo necesaria una valoración individualizada de los pacientes⁵.

Recientemente se ha producido un cambio de las recomendaciones en las guías de práctica clínica. La guía europea del año 2017 sobre SCASEST

recomendaba el tratamiento sistemático en el momento del diagnóstico con un segundo antiagregante, con el objetivo de alcanzar una inhibición plaquetaria óptima en el momento del implante del *stent*, con un nivel de evidencia IA⁶; sin embargo, en la última edición de 2021 esta recomendación es de clase III A en quienes van a tener una estrategia invasiva precoz, quedando ligada esta indicación a la precocidad o no de la cinecoronariografía⁷.

Existen argumentos razonables a favor y en contra del pretratamiento. Basándonos en conceptos de aquellos que las defienden y de los que están en contra, hicimos una revisión sistemática exclusivamente de la búsqueda de pretratamiento en SCASEST en PubMed, Cochrane y Embase en los últimos 5 años, con las siguientes palabras clave: SCASEST, antitrombóticos, antiagregantes plaquetarios y pretratamiento.

El objetivo de nuestra revisión es demostrar que el pretratamiento no debería ser una recomendación de clase III como indican las guías actuales, sino que debería realizarse de acuerdo al riesgo isquémico y de sangrado que tiene el paciente cuando no es estudiado de emergencia, principalmente dentro de las 2 horas.

Pretratamiento sí o no

«Las deliberaciones sobre las guías son como las salchichas; es mejor no verlas hacerse»³. Con esta frase provocativa citando a Otto von Bismarck, Milton Packer expresó su escepticismo sobre las inconsistencias de algunas guías internacionales⁸.

Somos conscientes de que necesitamos guías, ya que potencialmente resumen la mejor evidencia científica disponible sobre un tema específico en un determinado momento y ayudan a estandarizar nuestros tratamientos. Sin embargo, estas deben interpretarse críticamente y no literalmente, ya que practicar la medicina implica combinar un conocimiento profundo de la literatura científica, el juicio clínico y una estricta metodología de «ensayo y error»⁹.

Sabemos que la inhibición de la actividad plaquetaria desempeña un papel clave en el tratamiento de los pacientes con diagnóstico de SCASEST, y en especial en aquellos que van a ser sometidos a una intervención coronaria percutánea, pues como mencionamos anteriormente esto lleva a una disminución de las complicaciones trombóticas. Sin embargo, solo el 65% de los pacientes representados en los ensayos clínicos (y aún menos en los registros de la práctica clínica) seguirán esta estrategia de tratamiento. El 35% restante, bien por tener un diagnóstico alternativo o por requerir

tratamiento quirúrgico, no solo no se beneficiarán de los efectos del pretratamiento, sino que tendrán un riesgo hemorrágico añadido.

Esto fue demostrado en el estudio ACUITY, en el que aproximadamente el 30% de todos los pacientes incluidos no tuvieron diagnóstico de SCASEST¹⁰. Además, dentro de las primeras 48 horas del ingreso del paciente la tasa de eventos isquémicos durante esta ventana de tiempo fue extremadamente baja (< 1%), y por lo tanto difícil de prevenir, no demostrándose un beneficio en cuanto a su disminución¹¹. Por lo tanto, los que sostienen que el pretratamiento no estaría indicado se basan en priorizar la seguridad del paciente evitando procedimientos diagnósticos agresivos y tratamientos farmacológicos innecesarios, sosteniendo el principio *Primum non nocere*¹¹.

La recomendación III A para el pretratamiento sugerida por las guías se basa en el *Swedish Coronary Angiography and Angioplasty Registry*⁴ y los estudios PRAGUE-8¹², CREDO¹³, ISAR-REACT-5¹⁴ y ACCOAST¹⁵. Todos tienen importantes limitaciones para sostener esta recomendación², y además, solo el estudio ACCOAST comparó directamente con y sin pretratamiento con el mismo inhibidor potente de P2Y12 (prasugrel) entre pacientes con SCASEST con manejo invasivo planificado (2 a 48 horas antes de la angiografía coronaria). El pretratamiento se llevó a cabo con una dosis de carga de 30 mg de prasugrel en el momento del diagnóstico de SCASEST (que ocurrió 4.2 horas antes de la angiografía), con la dosis de carga aprobada de 60 mg administrada después de la angiografía selectiva para pacientes sometidos a intervención coronaria percutánea. El estudio demostró un efecto perjudicial a los 30 días en términos de seguridad (aumento de sangrados y de sangrados potencialmente mortales) y sin ninguna señal de eficacia, concluyendo que el pretratamiento con prasugrel no reduce significativamente los eventos isquémicos y es causa de un aumento significativo del sangrado mayor⁴.

El estudio tiene importantes limitaciones, además de haber sido suspendido precozmente, pues fueron incluidos pacientes que tenían contraindicación en las guías para la utilización de prasugrel, como mayores de 75 años y con bajo peso corporal (< 60 kg), constituyendo el 23% del total de los pacientes; estas características clínicas confieren un alto riesgo de sangrado, y se observó que 13 de los 25 eventos de sangrado sucedieron en este grupo de pacientes. Otro de los aspectos relevantes es que los pacientes tratados médicamente fueron el 25% de la cohorte del estudio (n = 1014), comparando el pretratamiento con prasugrel con un

inhibidor P2Y12 sin protocolo, o sea, a criterio del médico tratante².

Debemos considerar que la contraindicación del pretratamiento está en relación al riesgo isquémico que presentan los pacientes. Con intermedio o alto riesgo es mandatorio el estudio angiográfico dentro de las primeras 24 horas, por lo cual quedan expuestos a un tiempo más prolongado sin pretratamiento. De acuerdo con la opinión de los autores de las guías europeas, esta recomendación se basa en el resultado de un análisis de subgrupos del ensayo global neutral TIMAC (*Timing of Intervention in Acute Coronary Syndromes*)¹⁶, que demostró que la revascularización tardía estaba asociada con una mayor incidencia de revascularización de urgencia del vaso culpable, apoyando así una evaluación invasiva temprana sistemática y una eventual revascularización. Sobre estos resultados, las guías europeas, publicadas en agosto de 2021, recomiendan una estrategia invasiva precoz para pacientes con SCASEST con un riesgo GRACE > 140 (clase I, nivel de evidencia A), quedando discrepancias sobre cuál es el momento óptimo para la angiografía invasiva en los pacientes con SCASEST de intermedio y alto riesgo¹⁷.

Los argumentos que sostienen que el pretratamiento es beneficioso en estos pacientes son las ventajas teóricas que ofrece esta estrategia, como se mencionó anteriormente, entre las que se incluyen más tiempo para que el inhibidor del P2Y12 oral logre sus efectos antiplaquetarios completos, más protección isquémica a la espera de la coronariografía, menos complicaciones tromboticas periprocedimiento y menos necesidad de administración de rescate de inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa en caso de intervención coronaria percutánea¹⁸.

Varios ensayos han comparado estas dos estrategias y en general no se han observado diferencias significativas con respecto a los resultados clínicos^{16,19-21}. Sin embargo, los análisis *post hoc* de estos ensayos y metaanálisis recientes sugieren que una estrategia precoz puede reducir los eventos isquémicos recurrentes²² y la mortalidad, en especial en los subgrupos de mayor riesgo²³.

Probablemente el primer trabajo publicado sobre esta estrategia sin pretratamiento fue el estudio EARLY, que investigó cuál era el momento óptimo de la estrategia invasiva en el SCASEST sin tratamiento previo con inhibidores del receptor P2Y12. Fue un estudio prospectivo, multicéntrico, abierto, aleatorizado y controlado para comparar, en pacientes con SCASEST de riesgo intermedio y alto, dos estrategias invasivas

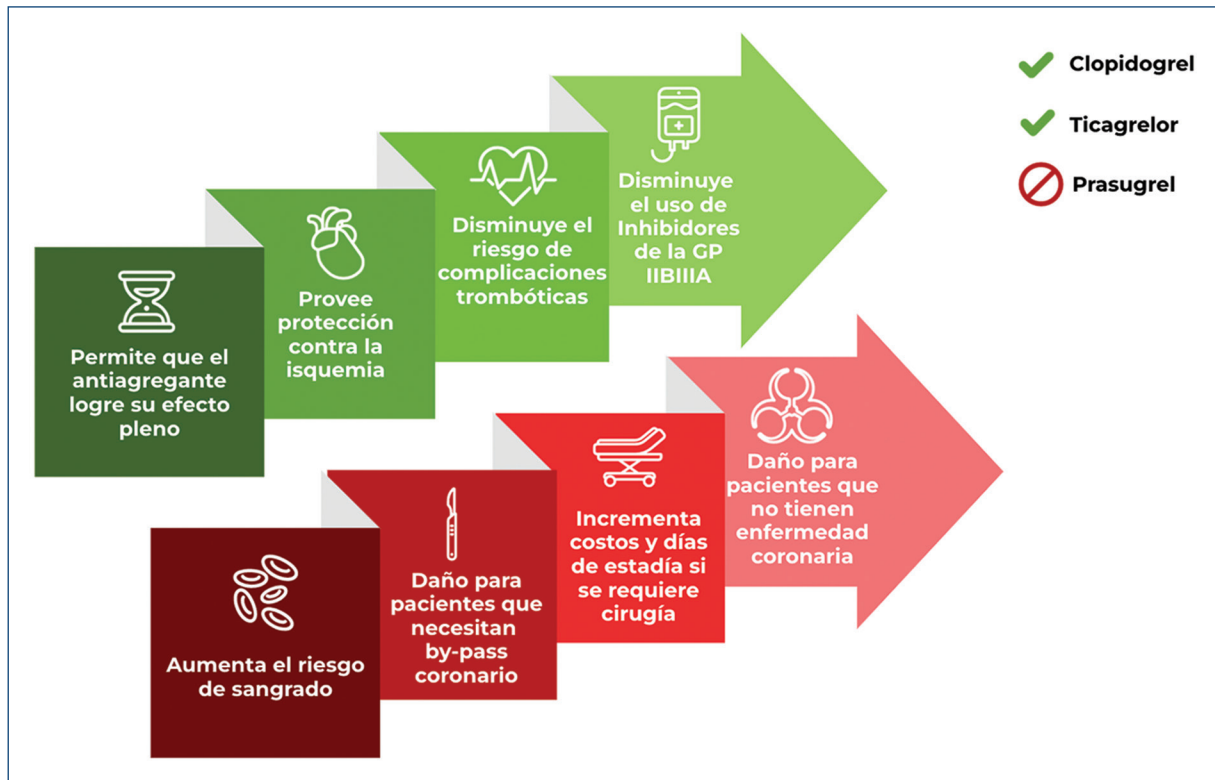


Figura 1. Ventajas y desventajas de realizar pretratamiento en el síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST.

(muy precoz y tardía) en cuanto a eficacia. El objetivo primario fue la tasa de muerte de causa cardiovascular y los eventos isquémicos recurrentes en 1 mes²⁴.

Este estudio demostró que una estrategia muy temprana (< 2 horas) se asoció con una tasa significativamente menor de muerte de causa cardiovascular y de eventos isquémicos recurrentes que requieren revascularización urgente en comparación con una estrategia diferida (12 a 72 horas). Reforzando aún más este resultado, una estrategia muy temprana se asoció con una tasa más baja de oclusión total de la arteria culpable en el momento de la angiografía coronaria, en comparación con una estrategia diferida. Ambas estrategias tuvieron una seguridad similar en términos de eventos hemorrágicos. También la estrategia temprana se asoció con una hospitalización más corta, lo cual estuvo relacionado con una reducción significativa de los eventos isquémicos recurrentes que requieren revascularización urgente en aquellos pacientes que fueron a una estrategia invasiva precoz. Es de destacar que, fortaleciendo aún más estos hallazgos, se observó una tasa significativamente más alta de vasos culpables totalmente ocluidos en el grupo diferido en el momento de la coronariografía inicial. Estos resultados apoyan que, en pacientes no pretratados, una

estrategia invasiva muy precoz es superior a una estrategia invasiva tardía²⁴.

Por lo tanto, este estudio demostró que, en los pacientes con SCASEST de riesgo intermedio y alto sin tratamiento previo, una estrategia invasiva muy temprana se asoció con una reducción significativa de los eventos isquémicos en el momento de la intervención coronaria percutánea, pero en los que se retrasó la estrategia invasiva, cuyo promedio fue de 18 horas y con intervalos de tiempo entre 11 y 23 horas, similar a los intervalos que las guías actuales sugieren sin tratamiento, se traduce en una alta recurrencia de eventos isquémicos en el momento de la coronariografía. Este trabajo avala nuestra hipótesis de que el paciente que no es estudiado de emergencia, o sea, en las primeras horas de ingresado, debería recibir pretratamiento con inhibidores del receptor P2Y12 hasta que se realice la coronariografía.

En el año 2020 fue publicado el estudio DUBIUS, un ensayo multicéntrico, aleatorizado, realizado en pacientes con SCASEST tratados de forma invasiva, que evaluó la eficacia y la seguridad de una estrategia de tratamiento previo con ticagrelor en comparación con ningún tratamiento previo y la administración de ticagrelor o prasugrel después de definir la anatomía

coronaria con manejo invasivo planificado²⁵. A diferencia del estudio EARLY, se observaron tasas bajas y similares del criterio principal de valoración entre los grupos. En consecuencia, el estudio se detuvo después del segundo análisis intermedio para evitar una aleatorización inútil de pacientes a tratamientos que muy probablemente no se asociaran con diferentes resultados clínicos. Los eventos adversos que contribuyeron al criterio principal de valoración combinado fueron menos frecuentes de lo previsto.

En este ensayo se planteó la hipótesis de que una estrategia sin pretratamiento sería superior al pretratamiento en términos de resultados netos, basándose esta suposición de superioridad en el impacto anticipado de eventos hemorrágicos en el grupo de pretratamiento en comparación con los eventos isquémicos en el grupo sin tratamiento previo. Tal suposición se basó en el ensayo ACCOAST. El intervalo medio de 23 horas entre la aleatorización y la angiografía coronaria observado en el DUBIUS y de 18 horas en el EARLY es lo que refleja la práctica común de la estrategia invasiva temprana en los pacientes con SCASEST, lo cual pudo haber contribuido a las bajas tasas de eventos adversos observadas en el primero. De hecho, en series del mundo real, el tiempo medio hasta la angiografía coronaria es más largo, lo que teóricamente podría dar más aval al pretratamiento y alterar positivamente la ecuación del beneficio neto²⁶.

Ferreiro²⁷, en su editorial sobre el ensayo EARLY, concluye que el debate sobre el pretratamiento con inhibidores orales de P2Y12 en pacientes con SCASEST está lejos de terminar, y más importante aún, la evidencia disponible sugiere que una estrategia de «talla única» (es decir, el uso sistemático de pretratamiento o la contraindicación absoluta de este) como establecen las guías es ciertamente inadecuada. El camino a seguir debe ser un enfoque individualizado basado en una evaluación cuidadosa del riesgo isquémico y hemorrágico individual, y de la logística local y los estándares de práctica particular de cada centro.

Las ventajas y desventajas del pretratamiento se esquematizan en la [figura 1](#).

Conclusión

El debate sobre el pretratamiento con inhibidores del receptor P2Y12 en pacientes con SCASEST está lejos de terminar. La evidencia disponible sugiere que una estrategia de «talla única», es decir, el uso sistemático de pretratamiento o su evitación absoluta, es inadecuada. El objetivo debería ser un enfoque individualizado

basado en una evaluación cuidadosa del riesgo isquémico y hemorrágico, de la logística local y de los estándares de la práctica diaria.

Contribución de los autores

Conceptualización: JOEB, RB y JPRB. Metodología: RB, JOEB y JPRB. Preparación del documento original: JPRB, JOEB y RB. Revisión y edición: JPRB, JOEB y RB.

Financiamiento

Ninguno.

Conflicto de intereses

Ninguno.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Bibliografía

1. Sibbing D, Kastrati A, Berger PB. Pre-treatment with P2Y12 inhibitors in ACS patients: who, when, why, and which agent? *Eur Heart J*. 2016;37:1284-95.
2. Crea F, Thiele H, Sibbing D, Barthélémy O, Bauersachs J, Bhatt DL, et al. Debate: Prasugrel rather than ticagrelor is the preferred treatment for NSTEMI-ACS patients who proceed to PCI and pretreatment should not be performed in patients planned for an early invasive strategy. *Eur Heart J*. 2021;42:2973-85.
3. Nairooz R, Valgimigli M, Rochlani Y, Pothineni NV, Raina S, Sardar P, et al. Meta-analysis of clopidogrel pretreatment in acute coronary syndrome patients undergoing invasive strategy. *Int J Cardiol*. 2017; 229:82-9.
4. Dworeck C, Redfors B, Angerås O, Haraldsson I, Odenstedt J, Ioanes D, 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.
5. Capodanno D, Angiolillo DJ. Pretreatment with antiplatelet drugs in invasively managed patients with coronary artery disease in the contemporary era: review of the evidence and practice guidelines. *Circ Cardiovasc Interv*. 2015;8:e002301.
6. Ibáñez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2017;70:1082.
7. Collet JP, 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*. 2021;42:1289-367.
8. Packer M. The room where it happens: a skeptic's analysis of the new heart failure guidelines. *J Card Fail*. 2016;22:726-30.

9. Sanna GD. Lesson learnt from the new 2020 ESC guidelines on NSTEMI-ACS: when clinical judgement precedes and overpasses weak recommendations. *Eur Heart J*. 2021;42:2605-6.
10. Stone GW, McLaurin BT, Cox DA, Bertrand ME, Lincoff AM, Moses JW, et al. Bivalirudin for patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2006;355:2203-16.
11. Collet JP, Thiele H. Lesson learnt from the new 2020 ESC guidelines on non-ST-segment elevation acute coronary syndrome: when clinical judgement precedes and overpasses weak recommendations. 2020 Non-ST-segment elevation acute coronary syndrome guidelines on pre-treatment: primum non nocere! *Eur Heart J*. 2021;42:2607-8.
12. Widimsky P, Motovská Z, Simek S, Kala P, Pudil R, Holm F, 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 PRA-GUE-8. *Eur Heart J*. 2008;29:1495-503.
13. Steinhubl SR, Berger PB, Mann JT, Fry ET, DeLago A, Wilmer C, et al. Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2002;288:2411-20.
14. Schüpke S, Neumann FJ, Menichelli M, Mayer K, Bernlochner I, Wöhrle J, et al. Ticagrelor or prasugrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2019;381:1524-34.
15. Montalescot G, Bolognese L, Dudek D, Goldstein P, Hamm C, Tanguay JF, et al. Pretreatment with prasugrel in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2013;369:999-1010.
16. Mehta SR, Granger CB, Boden WE, Steg PG, Bassand JP, Faxon DP, et al. Early versus delayed invasive intervention in acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2009;360:2165-75.
17. Jobs A, Collet JP, Thiele H. Optimal timing of invasive angiography in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes — do we need more data? *Eur Heart J*. 2021;42:353-4.
18. Capodanno D, Angiolillo DJ. Pre-treatment with oral P2Y12 inhibitors in acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73:915-8.
19. Milosevic A, Vasiljevic-Pokrajcic Z, Milasinovic D, Marinkovic J, Vukcevic V, Stefanovic B, et al. Immediate versus delayed invasive intervention for non-STEMI patients: the RIDDLE-NSTEMI study. *JACC Cardiovasc Interv*. 2016;9:541-9.
20. Montalescot G, Cayla G, Collet JP, Elhadad S, Beygui F, Le Breton H, et al. Immediate vs delayed intervention for acute coronary syndromes: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2009;302:947-54.
21. Thiele H, Rach J, Klein N, Pfeiffer D, Hartmann A, Hambrecht R, et al. Optimal timing of invasive angiography in stable non-ST-elevation myocardial infarction: the Leipzig Immediate versus early and late Percutaneous coronary Intervention trial in NSTEMI (LIPSIA-NSTEMI Trial). *Eur Heart J*. 2012;33:2035-43.
22. Bonello L, Laine M, Puymirat E, Lemesle G, Thuny F, Paganelli F, et al. Timing of coronary invasive strategy in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes and clinical outcomes: an updated meta-analysis. *JACC Cardiovasc Interv*. 2016;9:2267-76.
23. Jobs A, Mehta SR, Montalescot G, Vicaut E, Van't Hof AWJ, Badings EA, 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.
24. Lemesle G, Laine M, Pankert M, Boueri Z, Motreff P, Paganelli F, et al. Optimal timing of intervention in NSTEMI-ACS without pre-treatment: the EARLY randomized trial. *JACC Cardiovasc Interv*. 2020;13:907-17.
25. Tarantini G, Mojoli M, Varbella F, Caporale R, Rigattieri S, Andò G, et al. Timing of oral P2Y. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76:2450-9.
26. De Luca L, Leonardi S, Cavallini C, Lucci D, Musumeci G, Caporale R, et al. Contemporary antithrombotic strategies in patients with acute coronary syndrome admitted to cardiac care units in Italy: the EYESHOT study. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2015;4:441-52.
27. Ferreiro JL. Pre-treatment with oral P2Y. *JACC Cardiovasc Interv*. 2020;13:918-20.