

Angioplastia coronaria en pacientes ancianos

Coronary angioplasty in elderly patients

Jorge Belardi¹, Mariano Albertal¹

RESUMEN

Las enfermedades cardiovasculares son la principal causa de muerte en el mundo, provocando 17,3 millones por año. Se estima que estos números aumentaran a 23,6 millones para el año 2030, en parte debido al aumento en la expectativa de vida. En Estados Unidos el cáncer sigue siendo la principal causa de muerte en los menores de 65 años; sin embargo el 80% de la muerte en pacientes mayores de 65 años es debido a la enfermedad cardiovascular, y provocando que ésta última sea la principal causa de muerte en personas mayores de 75 años.

En el mundo la población a envejecido debido a la mejor expectativa de vida y a la caída en los nacimientos, esto último principalmente en países desarrollados. Para el año 2050 las Naciones Unidas estiman que el porcentaje de población mayor a 65 años se duplicará, llegando a los 1000 millones. Se espera que este fenómeno genere un aumento en los costos de salud para el año 2020, hecho que requiere políticas dirigidas a resolver este problema.

Con la edad numerosos cambios ocurren en el sistema cardiovascular, aumentando la incidencia y prevalencia de enfermedades cardiovasculares en ambos sexos. Los adultos mayores tienen reservas cardíacas disminuidas y enfermedad coronaria más compleja, lo que implica mayor riesgo de sangrado y de complicaciones renales, aunque las nuevas generaciones de stents bioabsorbibles liberadores de drogas parecen ser seguros para el tratamiento de esta población particular.

Palabras claves: angioplastia, ancianos, comorbilidades, riesgo de sangrado.

ABSTRACT

Cardiovascular diseases are the main cause of death in the world, with 17.3 million per year. It is estimated that this numbers will rise to 23.6 million in 2030, in part due to higher life expectancy. In United States of America cancer remains the leading cause of death in people less than 75 years old, while more than 80% of deaths in people over 65 years old are caused by cardiovascular disease and making the latter the most common cause of death in people over 75.

In the entire world the population has aged due to better life expectancy and the drop in childbirth, the latter mainly in developed countries. For the year 2050, United Nations estimates that the percentage of world population over 65 years of age will duplicate, reaching 1000 million people. It is expected that this phenomenon will generate a great increase in health care costs for the year 2020, fact that requires political measures directed to this problem.

With aging numerous changes occur in the cardiovascular system, rising the incidence and prevalence of cardiovascular diseases in both genders. Elderly have poorer cardiovascular reserves and more complex coronary disease that increase the risk of bleeding and renal complications, although newer generations of bioabsorbable eluting stents seems to be safe for the treatment of this particular group.

Key words: coronary angioplasty, elderly patients, bleeding risk

Revista Argentina de Cardioangiología Intervencionista 2014;5(3):187-196

BREVE PERSPECTIVA HISTÓRICA

La enfermedad cardiovascular constituye la mayor causa de muerte en el mundo, sumando 17.3 millones de muertes por año.¹ Se estima que esta cifra aumente a >23.6 millones para el año 2030, en parte debido al aumento de la expectativa de vida de la población.^{1,2} Más del 80 % de las muertes atribuibles a la enfermedad cardiovascular ocurren en mayores de 65 años, especialmente en la población mayor de 75 años de edad. Por ejemplo, el cáncer permanece como la mayor causa en los Estados Unidos de América en personas menores de

75 años, mientras que la enfermedad cardiovascular surge como la causa dominante de muerte después de los 75 años de edad.¹

En todo el mundo, las poblaciones han envejecido a causa del crecimiento de la expectativa de vida y la caída en nacimientos, este último principalmente en países desarrollados. Para el año 2050, el organismo de las Naciones Unidas estima que la proporción de la población mundial por encima de los 65 años de edad se duplicara, llegando a 1000 millones de personas.² Se espera que dicho fenómeno genere un gran aumento en los gastos de salud para el año 2020, hecho que requiere medidas políticas dirigidas a este problema.

Con el envejecimiento ocurren numerosos cambios en el sistema cardiovascular, causando una reducción en la reserva cardíaca y un aumento en la incidencia y prevalencia de enfermedades cardiovasculares en ambos sexos.^{3,4} En los ancianos, una pobre reserva cardiovascular junto con la presencia de friabilidad del paciente y enfermedad coronaria compleja aumentan el riesgo de alteraciones renales y sangrado. Además, es frecuente una reducción del uso de terapias basadas en pacientes ancianos tratados con angioplastia, hecho que afec-

1. Departamento de Cardiología Intervencionista y Terapias Endovasculares, Instituto Cardiovascular de Buenos Aires, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

✉ Correspondencia: Jorge Belardi, MD, Departamento de Cardiología Intervencionista y Terapias Endovasculares, Av. Del Libertador 6302, Instituto Cardiovascular de Buenos Aires, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina. E-mail: jabelardi@icba.com.ar

Conflictos de intereses: no existen.

Recibido: 18-8-2014 | Aceptado: 28-8-2014

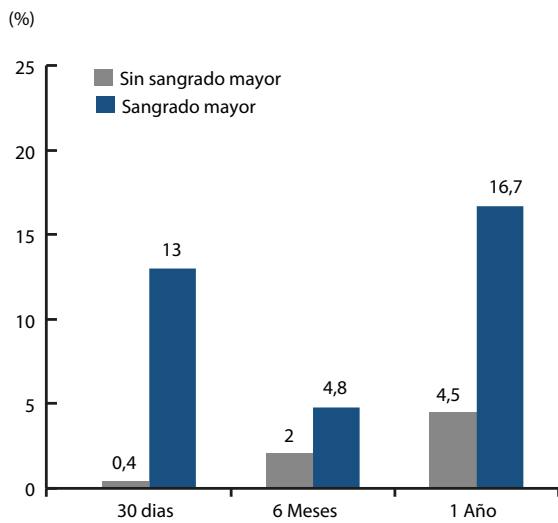


Figura 1. Tasa de mortalidad de acuerdo al status de sangrado. Estudio RE-PLACE-2.

ta negativamente los resultados clínicos en este grupo etario⁵ (Figura 1). Sin embargo, el entusiasmo por tratar de forma no invasiva a los pacientes ancianos ha ido en aumento. Actualmente, un 25% de las angioplastias son realizadas en pacientes mayores de 75 años de edad y 12% en mayores de 80. Varios factores han impulsado dicho entusiasmo: a) un aumento de los procedimientos ablativos de la placa coronaria previo al implante de stent en el contexto de lesiones severamente calcificadas, b) adopción masiva de stent farmacológicos de nueva generación que poseen una gran eficacia y seguridad c) creciente experiencia en el manejo periprocedimientopercutáneo. Como ejemplo ilustrativo, varios estudios en pacientes tratados con angioplastia han demostrado un aumento del riesgo de sangrado en este grupo etario. Es importante destacar que el desarrollo de eventos hemorrágicos luego de la angioplastia reduce la sobrevida, especialmente en los ancianos (Figura 1).⁶ Debido a eso y al riesgo reducido de trombosis intrastent con el uso de SF de nueva generación, muchos operadores están optando por un régimen corto de anti-agregación plaquetario para reducir los eventos hemorrágicos.

Cambios fisiológicos con la edad que pueden afectar las decisiones en cardiología intervencionista. Con especial foco en la complejidad de las lesiones coronarias, riesgo de sangrado, función renal y friabilidad del paciente

El envejecimiento conlleva diversos cambios fisiológicos, incluso en individuos sanos. Las personas ancianas presentan mayor disfunción endotelial y más frecuentemente aterosclerosis coronaria y no coronaria. (Figura 2) como resultado de un peor perfil de factores de riesgo cardiovascular y una mayor exposición a

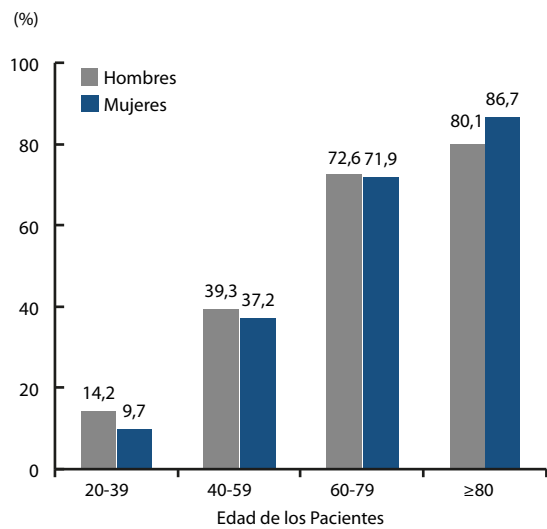


Figura 2. Prevalencia de enfermedad coronaria según la edad.

esos factores de riesgo que los individuos jóvenes.^{7,8} Pacientes ancianos tratados con angioplastia presentan una mayor prevalencia de lesiones complejas que los jóvenes, reduciendo de esa manera la tasa de éxito del procedimiento y aumentando la tasa de complicaciones. Debido a la elevada prevalencia de enfermedad vascular periférica, estos individuos son más propensos a complicaciones en el sitio de acceso vascular.

Estudios epidemiológicos han demostrado alteraciones en la homeostasis vascular con la edad, incluyendo elevación de la reactividad plaquetaria y de los niveles plasmáticos de algunos factores de la coagulación.⁹⁻¹¹ Dichas alteraciones se traducen en un aumento del riesgo de trombosis comparado con individuos jóvenes. En contrapartida, el envejecimiento se asocia con un incremento en la fibrinólisis, reducción de la estabilidad del trombo y un más rápido intercambio plaquetario, elevando el riesgo de sangrado.¹¹

En individuos ancianos, es común observar en individuos ancianos una reducción en la distensibilidad arterial sistémica (en gran medida debido a un engrosamiento de la pared de las grandes arterias) que aumenta la sobrecarga cardíaca.¹²⁻¹⁵ Una exposición prolongada a una sobrecarga aumentada normalmente genera el desarrollo de una hipertrofia ventricular izquierda.¹⁵ Aunque la función contráctil del ventrículo izquierdo se mantenga inicialmente preservada en la presencia de hipertrofia, el llenado inicial ventricular se reduce entre un 30-50% durante la tercera y la novena década de la vida.^{7,16} Sin embargo, el deterioro del llenado inicial ventricular se ve contrarrestado por un aumento del llenado tardío ventricular, manteniendo el volumen de fin de diástole.

Estudios de sección transversal demuestran que la capacidad funcional declina aproximadamente un 10 %

por década y este declinar aumenta aún más en individuos ancianos.^{17,18} Una respuesta cronotrópica subóptima al esfuerzo y junto con una reducción de la utilización periférica de oxígeno provocan una reducción en la capacidad aeróbica. Las alteraciones cardiovasculares relacionadas con la edad reducen la reserva cardíaca y aumenta el riesgo de muerte en pacientes tratados con angioplastia. La alteración del metabolismo de las drogas es un fenómeno muy frecuente en los individuos longevos y muchas veces requiere el ajuste de la dosis.⁵ Por ejemplo, es común en estos individuos una reducción del flujo hepático y de la actividad de la citocromo P450, resultando en un declinar del primer paso del metabolismo hepático. La reducción de la función renal también afecta la excreción de los agentes anti-trombocitos en los ancianos, hecho que también incrementa el riesgo de sangrado luego de la angioplastia. Además, los individuos ancianos poseen alteraciones en el volumen de distribución tornándolos más vulnerables al efecto de las medicaciones. De acuerdo con censos comunitarios, las personas mayores requieren de 2-9 medicaciones por día, sin dudas esto aumenta el riesgo de las interacciones medicamentosas.¹⁹

A pesar de que la tasa de accidentes cerebrovasculares peri-procedimiento es muy baja (0.2 a 0.4 %), la edad avanzada representa un predictor independiente debido al aumento de la carga de placa aórtica.²⁰ En paralelo, la angioplastia en pacientes mayores frecuentemente conlleva el uso de múltiples catéteres y de manipulación prolongada debido a la presencia de lesiones coronarias más complejas, predisponiendo a la embolización de placa aórtica.²⁰

Avances tecnológicos han permitido la revascularización percutánea de pacientes que antes eran considerados no aptos. Una mayor comprensión de la intrincada interacción de las alteraciones fisiológicas arriba mencionadas sigue siendo esencial para la estratificación de riesgo y la toma de decisiones con respecto a las intervenciones coronarias. La presencia de fragilidad se define como una reserva fisiológica baja y una gran vulnerabilidad al estrés. La evaluación de la fragilidad podría ayudar a la comprensión del impacto de las comorbilidades comunes con la edad avanzada en el resultado clínico.²¹ En un estudio reciente en pacientes tratados con angioplastia, un quinto de los pacientes de edad avanzada (≥ 65 años) poseían fragilidad y la mitad de los pacientes poseían un fenotipo de fragilidad intermedio según el criterio de Fried.²² Los pacientes frágiles poseen una pobre calidad de vida y un elevado riesgo de muerte.²² El uso de índices de fragilidad podría ser de utilidad en la toma de decisiones en pacientes de edad avanzada referidos a revascularización coronaria.

ANGIOPLASTIA ELECTIVA

Actualmente, existe evidencia en la literatura que ayuda a definir el criterio apropiado de revascularización

coronaria en pacientes menores de 75 años en diversos escenarios clínicos. Por consiguiente, cardiólogos típicamente ofrecen revascularización coronario en pacientes con angina crónica y lesiones coronarias hemodinámicamente significativas. Por décadas, los estudios clínicos randomizados han excluido sistemáticamente individuos ancianos porque los médicos son reticentes de referirlos a tratamiento invasivo.²³⁻²⁵ Con el afán de definir el rol de la angioplastia en pacientes ancianos, el estudio TIME (*Trial of Invasive versus Medical Therapy in the Elderly*) comparó la estrategia invasiva versus una basada en el tratamiento médico optimizado en 305 pacientes ancianos (≥ 75 años) portadores de angina clase \geq II, a pesar del tratamiento con dos agentes anti-anginosos.²⁶ En la rama invasiva, un 74% de los pacientes recibieron revascularización coronaria versus solo un 37% en la rama conservadora. A los 6 meses de seguimiento clínico, la rama invasiva tuvo una mayor reducción en la angina y un mayor incremento en la calidad de vida. Además, la tasa de eventos cardíacos mayores fue menor en la rama invasiva (19% vs. 49%, $p < 0,0001$).²⁶ Cabe destacar que el beneficio clínico observado en la rama persistió por 4 años. En pacientes de edad avanzada portadores de angina crónica estable, el tratamiento médico es raramente la mejor opción porque la enfermedad es más extensa y la carga isquemia mucho mayor que en los pacientes jóvenes. Asimismo, el uso de múltiples medicamentos en este grupo de pacientes puede derivar en múltiples interacciones medicamentosas y una elevada tasa de intolerancia a dichas medicaciones. Estas limitaciones junto con el deterioro cognitivo definitivamente previene una óptima dosificación y adherencia a las drogas anti-anginosas.

El registro Nacional Cardiovascular Americano (National Cardiovascular Data Registry) capturo pacientes referidos a angioplastia en los Estados Unidos de América entre el año 2001 y 2006. En este registro nacional, la mortalidad intrahospitalaria se redujo paulatinamente²⁷ y la mayor reducción absoluta en mortalidad se observó en pacientes con edad avanzada (>80 años)²⁷. Dicha mejora en la sobrevida de los pacientes probablemente se atribuya a una mayor selección de los pacientes, a los avances en las técnicas de revascularización percutánea y el manejo farmacológico peri-procedimiento, balanceando mejor el riesgo de trombosis y el riesgo de sangrado. El Registro Escocés de Angioplastia incluyó pacientes desde el año 2000 al 2007. En este registro, el número de morbilidades en los pacientes de edad avanzada aumentaron a través del tiempo mientras que los resultados clínicos a corto plazo permanecieron sin alteraciones.²⁸

A pesar de que existió una tendencia a una mejoría en la sobrevida en el Registro Nacional Americano, la tasa de mortalidad fue cinco veces mayor en los pacientes mayores de 80 años de edad comparado con los pacientes jóvenes, correspondiendo a casi el 30% de las muertes de los pacientes referidos a angioplastia.²⁷

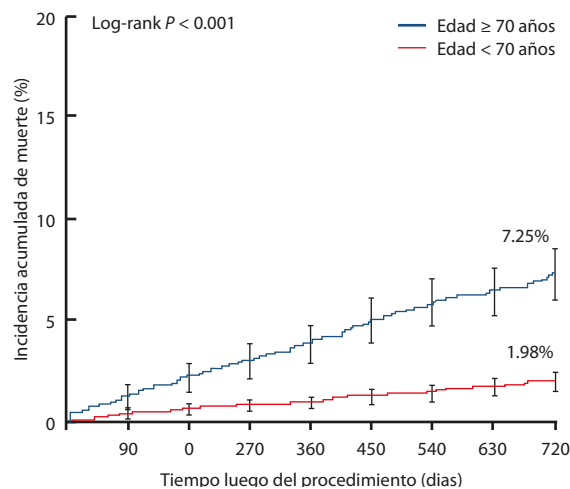


Figura 3. Incidencia acumulada de muerte a los 24 meses.

Entonces, debido al elevado riesgo de este grupo de pacientes, para proseguir con revascularizaciones necesario cotejar el riesgo agudo del procedimiento y el beneficio potencial a largo plazo de la revascularización. En este aspecto, existe suficiente evidencia sobre el gran beneficio obtenido en pacientes de alto riesgo comparado con el beneficio obtenido en pacientes de menor riesgo. Este concepto aplica directamente a pacientes con edad avanzada, que poseen un mayor número de factores de riesgo y de carga de placa justamente con una menor reserva cardíaca que los pacientes jóvenes. En un metaanálisis que incluyó estudios de pacientes ancianos (≥ 80 años) tratados con angioplastia, la mortalidad a 30 días y al año fue de 5.4% y 23%, respectivamente²⁹. Los resultados de estos estudios de angioplastia sugieren dos puntos en relación a los ancianos: 1) Existe un riesgo elevado de procedimiento relacionado a la edad avanzada, 2) los resultados clínicos y el pronóstico luego de la angioplastia han mejorado con el tiempo en pacientes longevos.

STENT FARMACOLÓGICOS VERSUS NO FARMACOLÓGICOS

Los SF han sido ampliamente adoptados en base a múltiples ensayos clínicos randomizados que demostraron una superioridad por sobre los stent no farmacológicos³⁰. Dicha superioridad no es afectada por la edad. Datos reportados de un estudio observacional utilizando la base de datos de Medicare que incluyó $>70,000$ pacientes tratados con angioplastia con un promedio de edad de 75 años demostró una reducción en la mortalidad con el uso de SF (HR 0.83, 95% CI 0.81±0.86) junto con una reducción en la tasa de infartos no-fatales y la necesidad de revascularización a dos años³¹. Un estudio

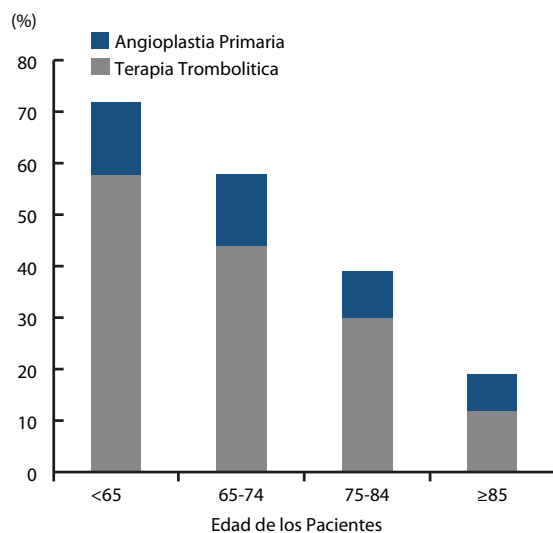


Figura 4. Terapias de reperfusión según la edad.

de 2453 pacientes tratados con SF realizado en la Clínica Mayo evaluó el efecto de la edad en el resultado clínico³². Al comparar pacientes ancianos (>80 años) y no ancianos, el éxito del procedimiento no difirió (97% vs. 98%, $p=0.1$), mientras que la mortalidad intrahospitalaria fue significativamente mayor en los pacientes ancianos (1.9% versus 0.6%, $p = 0.011$)³². Cabe destacar que la tasa de revascularización de la lesión tratada a 12 meses de seguimiento fue similar en ambos grupos. Como era de esperar, los pacientes ancianos tuvieron una mayor tasa de eventos adversos cardíacos mayores (16.1% vs. 9.4%, $p < 0.001$) junto con una mayor tasa de mortalidad (8.9% vs. 3.0%, $p < 0.001$).

Hassani et al. También evaluaron el resultado clínico luego del implante de SF en 339 pacientes de edad avanzada (≥ 80 años de edad) y 2827 pacientes jóvenes. Como era de imaginar, los individuos ancianos tenían mayor número de comorbilidades. En el análisis multivariado, la edad ≥ 80 años de edad resultó un predictor independiente de mortalidad.³³ Cabe resaltar que la reducción en la supervivencia observado en los octogenarios tratados con angioplastia se encuentra en sintonía con la expectativa de vida de individuos de esa faja etaria en la población del estado de Minnesota. Debemos ser cautelosos en la interpretación de los resultados de este registro debido a la posibilidad de un sesgo de selección así como de la posibilidad de un bajo reporte de los eventos adversos. Indudablemente, la realización de un ensayo clínico randomizado podría resolver estas cuestiones. Hasta ese momento, el uso de SF en pacientes longevos parece seguro y beneficioso.

En un análisis del Programa Resolute, los pacientes ancianos (≥ 75 años de edad) tuvieron similar tasa de re-intervención y de trombosis, aunque la mortalidad a 30 días y a los dos años fue mayor que en los pacientes jóve-

TABLA 1. Análisis del programa Resolute: Resultados clínicos a corto plazo de acuerdo a edad.

Punto final	Intrahospitalaria				30 días			
	Edad ≥ 70 (N = 1675)	Edad < 70 (N = 3455)	Valor P	Valor P (Ajustado)	Edad ≥ 70 (N = 1667)	Edad < 70 (N = 3448)	Valor P	Valor P (Ajustado)
Muerte	0.4% (6)	0.1% (2)	0.018	0.041	0.6% (10)	0.1% (4)	0.003	0.017
Muerte cardíaca	0.4% (6)	0.0% (1)	0.006	0.027	0.6% (10)	0.1% (3)	0.001	0.012
IAM-Vaso tratado	1.9% (31)	2.3% (81)	0.355	0.169	2.2% (36)	2.6% (88)	0.438	0.272
Muerte Cardíaca / IAM-Vaso tratado	2.1% (36)	2.3% (81)	0.764	0.470	2.6% (43)	2.6% (91)	0.926	0.705
IAM	2.3% (38)	2.4% (84)	0.770	0.492	2.2% (37)	2.6% (90)	0.444	0.319
ACV	0.1% (1/758)	0.1% (2/1591)	1.000	0.664	0.5% (4/756)	0.1% (2/1589)	0.089	0.124
Sangrado mayor	1.3% (10/758)	0.3% (5/1591)	0.009	0.018	1.6% (12/756)	0.5% (8/1589)	0.014	0.031
Trombosis intrastent	0.2% (3)	0.4% (13)	0.294	0.249	0.6% (10)	0.6% (20)	1.000	0.753
FLT	2.4% (41)	2.5% (88)	0.924	0.766	3.1% (52)	2.9% (101)	0.726	0.751
MACE	2.5% (42)	2.6% (90)	0.925	0.834	3.2% (53)	3.0% (104)	0.795	0.728

IAM-vaso tratado: infarto de miocardio en el territorio del vaso tratado. ACV: accidente cerebrovascular. FLT: fracaso de la lesión tratada. ECM: Eventos cardíacos mayores (muerte, IAM-Vaso tratado y RLT).

TABLA 2: Análisis del Programa Resolute: Resultados Clínicos a 1-2 años de acuerdo a la edad

Punto final	1 Año				2 Años			
	Edad ≥ 70 (N = 1660)	Edad < 70 (N = 3429)	Valor P	Valor P (Ajustada)	Edad ≥ 70 (N = 1643)	Edad < 70 (N = 3371)	Valor P	Valor P (Ajustada)
Muerte	3.9% (64)	0.9% (32)	<0.001	<.001	7.2% (118)	2.0% (67)	<0.001	<0.001
Muerte Cardíaca	2.3% (38)	0.6% (20)	<0.001	<.001	4.4% (72)	1.2% (40)	<0.001	<0.001
IAM-Vaso tratado	2.7% (45)	3.0% (104)	0.595	0.266	3.4% (56)	3.5% (117)	0.935	0.429
Muerte Cardíaca / IAM-Vaso tratado	4.6% (77)	3.5% (121)	0.063	0.204	7.1% (117)	4.5% (153)	<0.001	0.004
ACV	1.6% (12/753)	0.3% (5/1581)	0.001	0.020	2.6% (19/743)	0.7% (11/1553)	<0.001	0.005
Sangrado mayor	2.9% (22/753)	0.9% (15/1581)	<0.001	0.001	3.6% (27/743)	1.1% (17/1553)	<0.001	<0.001
Trombosis intrastent	1.7% (29)	1.1% (39)	0.090	0.145	3.3% (54)	1.8% (6)	0.001	0.013
RLT	3.3% (54)	3.2% (111)	1.000	0.729	4.4% (72)	4.9% (165)	0.436	0.299
FLT*	7.4% (123)	6.2% (211)	0.091	0.349	10.8% (177)	8.5% (288)	0.013	0.061
FVT†	8.7% (144)	6.9% (236)	0.026	0.208	12.7% (208)	10.1% (339)	0.006	0.079
ECM‡	9.2% (153)	6.7% (229)	0.001	0.018	13.8% (227)	9.7% (326)	<0.001	<0.001

RLT: revascularización de la lesión tratada. FVT: Fracaso del vaso tratado.

nes (Figura 3, Tablas 1 y 2).³⁴ Vale la pena señalar que el 10% de las muertes observadas en el grupo de edad avanzada fueron relacionadas a un episodio de sangrado y dichos episodios ocurrieron en todos los casos cercano al fallecimiento (mediana tiempo del episodio de sangrado al fallecimiento 21 días),³⁴ sugiriendo que el sangrado juega un papel relevante en la tasa de sangrado en los individuos ancianos, posiblemente asociada a una reserva cardíaca limitada y una pobre tolerancia al sangrado. Este concepto enfatiza la necesidad de reducir el periodo de doble anti-agregación plaquetaria con el afán de limitar los episodios de sangrado.³⁵

SÍNDROME CORONARIO AGUDO CON SUPRADESIVEL DEL SEGMENTO ST

Pacientes longevos (≥75 años) con síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST (SCACEST) representan un 30% de todas las hospitalizaciones por

SCACEST.³⁶ La información arrojada por un registro de SCACEST indica que las personas ancianas con SCACEST sin contraindicación de terapia de reperfusión reciben dicha terapia en solo un 40-75 % de los casos.²⁴ En el registro NRMI, un 72% de los pacientes <65 años de edad reciben terapia de reperfusión; sin embargo, menos del 40% de los pacientes de 75-84 años y menos del 20% de los pacientes mayores de 85 años reciben un tratamiento adecuado para infarto agudo de miocardio (Figure 4).³⁷ Además, los pacientes ancianos típicamente poseen un tiempo isquémico más largo que el de los pacientes jóvenes, comúnmente debido a una presentación atípica y la suma de comorbilidades.

Data del Proyecto Cooperativo Cardiovascular reveló superioridad de la angioplastia primaria pro sobre la terapia fibrinolítica en términos de mortalidad 30 días y al año de seguimiento (8.7% vs. 11.9% y 14.4% vs. 17.6%, respectivamente).³⁸ Hasta el momento, única-

mente dos ensayos randomizados de SCACEST se enfocaron especialmente en identificar la mejor estrategia de reperfusión en pacientes ancianos. Boer y colaboradores aleatorizaron 87 pacientes ancianos con SCACEST a angioplastia versus terapia fibrinolítica con estreptoquinasa, demostrando un gran beneficio de la estrategia invasiva en términos de mortalidad intrahospitalaria (7% vs. 20%), a 30 días (7% vs. 22%) y al año de seguimiento (13% vs. 41%), así como de las tasas de accidente cerebrovascular (1% vs. 7%) y re-infarto (2% vs. 15%).³⁹ Goldenberg y colaboradores aleatorizaron de forma consecutiva 130 pacientes ancianos con SCACESTI a alteplase o angioplastia primaria.⁴⁰ A los 6 meses de seguimiento, la angioplastia primaria se asoció a una menor incidencia de (2% vs. 14%, $p = 0.05$), isquemia recurrente (9% vs. 61%, $p < 0.001$) junto con una reducción significativa de los eventos combinados de muerte, infarto y nueva revascularización (29% vs. 93%, $p < 0.01$).⁴⁰ La tasa de sangrado mayor también fue significativamente menor con la angioplastia primaria (0% vs. 17%, $p = 0.03$). Un metaanálisis de 22 ensayos aleatorizados que comparaban las dos estrategias de reperfusión demostró una reducción en la tasa de mortalidad, infarto no fatal y accidente cerebrovascular con la angioplastia, independientemente de la edad.⁴¹

Como fue sugerido anteriormente, la terapia fibrinolítica arroja una elevada tasa de sangrado en pacientes ancianos y es por eso que la angioplastia primaria constituye el tratamiento estándar en pacientes ancianos con SCACEST.

En una serie consecutiva de pacientes con SCACEST ($n=2262$, Marzo 2003 to Diciembre 2008), los autores compararon el resultado clínico en tres subgrupos de pacientes: jóvenes (<75 años), ancianos (75-84 años) y muy ancianos (>85 años).⁴² Es notable que el tiempo puerta-balón y el régimen antiplaquetario no varío entre los tres grupos. A pesar de esto, la edad constituyó un factor independiente predictor de sobrevida intrahospitalaria y al año de seguimiento.⁴²

En el ensayo aleatorizado CADILLAC (Controlled Abciximab and Device Investigation to Lower Late Angioplasty Complications), la mortalidad al año de seguimiento se incrementó con la edad.⁴³ Asimismo, los pacientes ancianos tuvieron un mayor riesgo de accidente cerebrovascular y de sangrado.⁴³ En este ensayo, la administración de abciximab fue segura pero no beneficio a los pacientes ancianos.

En un estudio unicéntrico prospectiva recientemente reportado que incluyó 937 pacientes con SCACEST, la mortalidad a corto plazo en el grupo de edad avanzada (≥ 75 años) fue mayor que el grupo de pacientes jóvenes (8.1% vs. 4.0%, $p = 0.0057$), sin embargo; cuando se obtuvo la reperfusión la mortalidad no varío entre los dos grupos (4.6% en pacientes ancianos vs. 2.8% en los jóvenes, $p = 0.14$).⁴⁴ Entonces, parece conveniente que pacientes de edad avanzada con SCACEST

sean referidos a angioplastia primaria con implante de stent, debido a una mejor relación entre riesgo/beneficio que con la terapia fibrinolítica.

SÍNDROME CORONARIO AGUDO SIN ELEVACIÓN DEL SEGMENTO ST (SCASEST)

Los pacientes longevos con SCASEST típicamente poseen más comorbilidades y un mayor riesgo según el score TIMI que los pacientes con SCACEST de la misma edad. En estudio TACTICS-TIMI 18, la estrategia invasiva fue superior a la estrategia conservadora en pacientes ≥ 65 años de edad, aunque el beneficio fue aún mayor en pacientes >75 años de edad (muerte o infarto: 10.8% vs. 21.6%) a pesar de un aumento del riesgo de sangrado mayor.⁴⁵

A pesar de la evidencia sólida sobre el beneficio de revascularización en personas longevas de alto riesgo, diversos estudios han demostrado de forma consistente la presencia de un tratamiento subóptimo en estos sujetos. En un reporte del Registro Canadiense de Síndrome Coronario Agudo ($n=4627$), los pacientes ancianos presentaban un mayor riesgo pero recibieron con menor frecuencia terapias basadas en la evidencia y revascularización que los jóvenes.⁴⁶ Más aun, una análisis retrospectivo del Registro GRACE, Avezum y colaboradores evaluaron el impacto de la edad en el tratamiento. En este estudio, los individuos ancianos recibieron con menor frecuencia medicina basada en la evidencia (aspirina, beta bloqueantes, terapia fibrinolítica, estatinas, e inhibidores de la glicoproteína IIb/IIIa), cateterismo y angioplastia que los jóvenes.⁴⁷ En el estudio CRUSADE, pacientes ancianos tuvieron mayor mortalidad que los jóvenes, aunque aquellos pacientes ancianos que recibieron la terapia recomendada por la medicina basada en la evidencia presentaron una mayor sobrevida.⁴⁸

SHOCK CARDIOGÉNICO

El ensayo SHOCK (The SHould we emergently revascularize Occluded Coronaries for Cardiogenic Shock?) reportó mayor sobrevida con la estrategia de revascularización precoz en pacientes jóvenes en shock cardiogénico.⁴⁹ Por otro lado, individuos ancianos (>75 años de edad) revascularizados de forma precoz arrojaron una tendencia a una peor sobrevida que los ancianos que no fueron revascularizados.⁴⁹ Sin embargo, data contemporánea del Registro SHOCK demostró una reducción significativa en la mortalidad intrahospitalaria con la revascularización precoz tanto en ancianos (riesgo relativo 0.46) como en jóvenes (riesgo relativo 0.76).^{50,51} Estudios observacionales en personas longevas con shock cardiogénico isquémico han sugerido una ventaja significativa en la sobrevida con la

angioplastia primaria con implante de stent.^{52,53} En el Registro GRACE (Global Registry of Acute Coronary Events, 199-2001), 583 pacientes ancianos (≥ 75 años) en shock cardiogénico arrojaron un tasa de mortalidad de 59%, 35% con implante de stent y 74% con tratamiento médico.⁵²

Un análisis multivariado en pacientes en shock cardiogénico identificó al implante primario de stent como el predictor positivo más poderoso de sobrevida hospitalaria (OR 3.99, 95% IC 2.41 \pm 6.62) y la edad avanzada como el más poderoso predictor negativo de sobrevida (OR 0.70, 95% IC 0.60 \pm 0.83 por cada 10 años de incremento).

Dos estudios evaluaron el rol de abciximab en pacientes en shock tratados con angioplastia primaria con stent, demostrando un éxito angiográfico (flujo TIMI-3) de 85% con abciximab y 64 \pm 67% sin abciximab.^{53,54} La mortalidad con abciximab fue de 13% a 22% (vs. 36% \pm 52% en el grupo sin la droga), indicando un beneficio significativo con la medicación en pacientes revascularizados de alto riesgo.^{53,54} En la experiencia de la Clínica Mayo, los individuos ancianos en shock cardiogénico del tipo isquémico tratados con angioplastia presentaron una mortalidad intrahospitalaria del 44%, sin embargo, luego del alta hospitalaria, la sobrevida al primer año de seguimiento fue de 75%.⁵⁵

Entonces, la información arriba citada sugiere que una revascularización precoz, preferentemente con implante de stent, es beneficiosa en pacientes ancianos. El rol de la administración de abciximab parece beneficioso en este subgrupo de alta riesgo.

MEDICACIONES

La selección de la medicación y la dosis apropiada resulta un desafío en las personas longevas debido a las alteraciones en la distribución de la droga, su metabolismo y excreción. Una reducida masa libre de grasa, un limitado metabolismo hepático y clearance renal son ejemplos de este desafío. La terapia farmacológica individualizada es esencial en estos individuos para reducir los efectos adversos.

La dosis del clopidogrel no necesita modificaciones con la edad y un subestudio del PCI-CURE reveló una tendencia al beneficio en individuos ancianos (>65 años de edad) con síndrome coronario agudo (riesgo relativo 0.79 comparado con grupo placebo, 95% IC 0.57 \pm 1.08).⁵⁶ Sin embargo, los pacientes ancianos presentaron un mayor riesgo de sangrado (OR 2.4, 95% IC 1.97 \pm 2.91, $p < 0.0001$) en el estudio CHARISMA.⁵⁷ Prasugrel, por otra parte, es un agente antiplaquetario más potente que reduce los eventos isquémicos luego de la angioplastia, aunque el beneficio se reduce drásticamente con el incremento en la edad del 25% en <65 años de edad a 14% en pacientes de 65 \pm 74 años a solo 6% en pacientes ≥ 75 años, a un costo de mayor sangrado (OR

1.32, 95% IC 1.03 \pm 1.68).⁵⁸ Es por eso que no existió beneficio en pacientes ≥ 75 años de edad con el uso de prasugrel (OR 0.99, 95% IC 0.81 \pm 1.21, $p = 0.92$) y su administración no es recomendada en esta faja etaria.⁵⁸

El ticagrelor constituye otra opción antiplaquetaria durante la angioplastia (droga de administración oral, reversible, acción directa inhibitoria al receptor de la adenosina difosfato P2Y₁₂). Dicha droga posee un inicio de acción más rápido y es más potente que el clopidogrel. En el ensayo multicéntrico PLATO ($n=18,624$), el ticagrelor se mostró superior al clopidogrel para la prevención de eventos cardiovasculares en pacientes con síndrome coronario agudo (SCACEST o SCASEST)⁵⁹. A los 12 meses, el objetivo primario (muerte de causa vascular, infarto o accidente cerebrovascular) ocurrió en 9.8% con ticagrelor y 11.7% con clopidogrel (OR 0.84, 95% IC 0.77 \pm 0.92, $p < 0.001$)⁵⁹. En el estudio PLATO, no se observaron diferencias en la tasa de sangrado mayor entre los grupos ticagrelor y clopidogrel (11.6% and 11.2%, respectivamente; $p = 0.43$), aunque el ticagrelor se asoció a una mayor tasa de sangrado mayor no relacionado a cirugía cardíaca (4.5% vs. 3.8%, $p = 0.03$), incluyendo una mayor frecuencia de sangrado fatal intracraneano.⁵⁹ Cabe señalar que no se encontró interacción entre la edad y el objetivo primario o sangrado mayor, resultando ticagrelor una alternativa viable en los individuos ancianos tratados con angioplastia en el contexto de síndrome coronario agudo.⁵⁹

El uso de inhibidores de la glicoproteína IIb/IIIa (GP IIb/IIIa) en las personas ancianas deriva en un beneficio significativo anti-isquémico con un posible aumento en el riesgo de sangrado.⁶⁰ Un subanálisis del ADMIRAL trial reportó que el beneficio en el SCACEST con el uso de GP IIb/IIIa es mayor en pacientes ≥ 65 años de edad que en pacientes jóvenes.⁶¹ En este grupo de pacientes, el punto combinado de muerte, infarto no-fatal y revascularización a los 6 meses fue menor con abciximab (7.6% versus 21.7%), mientras que un metaanálisis en pacientes añosos con SCASEST no demostró beneficio clínico con GP IIb/IIIa.⁶⁰ En el estudio ESPRIT, los pacientes tratados con angioplastia por un síndrome coronario agudo o crónico que recibieron eptifibatide presentaron una menor tasa de punto combinado de muerte, infarto y revascularización de urgencia que el grupo placebo, fundamentalmente debido al beneficio observado en el subgrupo de pacientes ≥ 65 años de edad (OR 0.47, 95% IC 0.31 \pm 0.72).

La mayor preocupación del uso de GP IIb/IIIa en ancianos es el riesgo inherente de sangrado; sin embargo, estos agentes anti-trombocitos no han aumentado el riesgo de sangrado intracraneano o la tasa de transfusiones.⁶⁰ Actualmente, el uso de dispositivos de oclusión del acceso vascular o un abordaje transradial pueden limitar el riesgo de sangrado en el sitio del acceso

vascular asociado a GP IIB/IIIa. Sin embargo, el riesgo de sangrado con la administración concomitante de GP IIa/IIb y ticagrelor en estos individuos es actualmente desconocido.

Información derivada del Registro CRUSADE indica que es frecuente la sobredosificación de GP IIb/IIa (64.5%) en los ancianos, mientras que esto ocurre solo en 8.5% de los pacientes jóvenes.⁶² Probablemente un dosaje cuidadoso limitaría los eventos de sangrado. El abciximab no requiere ajuste en el contexto de insuficiencia renal, mientras que se requiere de ajuste para eptifibatide y tirofiban. El uso de heparina no fraccionada no requiere ajuste de la dosis, mientras que la heparina de bajo peso debe evitarse en pacientes con un clearance ≤ 30 ml/min o en diálisis.

Bivalirudina, inhibidor directo de trombinaha mostrado superiores resultados comparado con la heparina y GP IIb/IIIa en pacientes >75 año de edad (ensayo REPLACE-2, OR 0.51, 95% IC 0.26 \pm 0.98).⁶³ Asimismo, el estudio ACUITY mostro un riesgo menor riesgo de sangrado periprocedimiento en pacientes con síndrome coronario agudo ≥ 75 años de edad tratados con bivalirudina, con un número necesario de pacientes tratados de 16 versus 38 en pacientes jóvenes (<55 años).⁶⁴

Si se administra Bivalirudina, la dosis del bolo es de 0.75 mg/kg endovenoso seguido de una infusión de 1.75 mg/kg/hr, que debe reducirse a 1 mg/kg/hr en pacientes con clearance de 10 \pm 29 ml/min y a 0.25 mg/kg/hr en pacientes dialíticos.

REFERENCIAS

- Smith SC, Jr, Collins A, Ferrari R, Holmes DR, Jr, Logstrup S, McGhie DV, Ralston J, Sacco RL, Stam H, Taubert K, Wood DA, Zoghbi WA. Our time: A call to save preventable death from cardiovascular disease (heart disease and stroke). *Circulation*. 2012;126:2769-2775
- Mathers CD, Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *PLoS medicine*. 2006;3:e442
- Wissler RW, Robert L. Aging and cardiovascular disease: A summary of the eighth munster international arteriosclerosis symposium. *Circulation*. 1996;93:1608-1612
- Robert L. Aging of the vascular wall and atherogenesis: Role of the elastin-laminin receptor. *Atherosclerosis*. 1996;123:169-179
- Wang TY, Gutierrez A, Peterson ED. Percutaneous coronary intervention in the elderly. *Nature reviews. Cardiology*. 2011;8:79-90
- Doyle BJ, Rihal CS, Gastineau DA, Holmes DR, Jr. Bleeding, blood transfusion, and increased mortality after percutaneous coronary intervention: Implications for contemporary practice. *Journal of the American College of Cardiology*. 2009;53:2019-2027
- Lakatta EG, Levy D. Arterial and cardiac aging: Major shareholders in cardiovascular disease enterprises: Part ii: The aging heart in health: Links to heart disease. *Circulation*. 2003;107:346-354
- Lakatta E. Aging effects on the vasculature in health: Risk factors for cardiovascular disease. *The American journal of geriatric cardiology*. 1994;3:11-17
- Knight CJ, Panesar M, Wright C, Clarke D, Butowski PS, Patel D, Patrinely A, Fox K, Goodall AH. Altered platelet function detected by flow cytometry. Effects of coronary artery disease and age. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 1997;17:2044-2053
- Zahavi J, Jones NA, Leyton J, Dubiel M, Kakkar VV. Enhanced in vivo platelet "release reaction" in old healthy individuals. *Thrombosis research*. 1980;17:329-336
- Balleisen L, Assmann G, Bailey J, Epping PH, Schulte H, van de Loo J. Epidemiological study on factor vii, factor viii and fibrinogen in an industrial population—ii. Baseline data on the relation to blood pressure, blood glucose, uric acid, and lipid fractions. *Thrombosis and haemostasis*. 1985;54:721-723
- AlGhatrif M, Strait JB, Morrell CH, Canepa M, Wright J, Elango P, Scuteri A, Najjar SS, Ferrucci L, Lakatta EG. Longitudinal trajectories of arterial stiffness and the role of blood pressure: The baltimore longitudinal study of aging. *Hypertension*. 2013;62:934-941
- Chantler PD, Lakatta EG. Arterial-ventricular coupling with aging and disease. *Frontiers in physiology*. 2012;3:90
- Geokas MC, Lakatta EG, Makinodan T, Timiras PS. The aging process. *Annals of internal medicine*. 1990;113:455-466
- Lakatta EG, Levy D. Arterial and cardiac aging: Major share holders in cardiovascular disease enterprises: Part i: Aging arteries: A "set up" for vascular disease. *Circulation*. 2003;107:139-146
- Fleg JL, Shapiro EP, O'Connor F, et al. Left ventricular diastolic filling performance in older male athletes. *Jama*. 1995;273:1371-1375
- Fleg JL, Morrell CH, Bos AG, Brant LJ, Talbot LA, Wright JG, Lakatta EG. Accelerated longitudinal decline of aerobic capacity in healthy older adults. *Circulation*. 2005;112:674-682
- Jackson AS, Wier LT, Ayers GW, Beard EF, Stuteville JE, Blair SN. Changes in aerobic power of women, ages 20-64 yr. *Medicine and science in sports and exercise*. 1996;28:884-891
- Gurwitz JH, Rochon P. Improving the quality of medication use in elderly patients: A not-so-simple prescription. *Archives of internal medicine*. 2002;162:1670-1672
- Fuchs S, Stabile E, Kinnaird TD, Mintz GS, Gruberg L, Canos DA, Pinnow EE, Kornowski R, Suddath WO, Satler LF, Pichard AD, Kent KM, Weissman NJ. Stroke complicating percutaneous coronary interventions: Incidence, predictors, and prognostic implications. *Circulation*. 2002;106:86-91

FUTURAS PERSPECTIVAS

La preocupación sobre el efecto deletéreo renal del contraste endovenoso en ancianos ha provocado una reducción del volumen de contraste utilizado por parte de los hemodinamistas. Sin dudas, la adopción de las técnicas de angiografía rotacional y reconstrucción coronaria tridimensional ha contribuido a la reducción del volumen de contraste utilizado. El crecimiento constante en la adopción del abordaje transradial ha reducido drásticamente el sangrado en el sitio de acceso. Asimismo, el uso irrestricto de SF de nueva generación ha arrojado tasas muy bajas de trombosis intrastent, sugiriendo una menor dependencia a una terapia de doble antiagregación prolongada que los SF de primera generación. Entonces, un régimen corto de antiagregación probablemente no afectara la tasa contemporánea de trombosis aunque reducirá el riesgo de sangrado no relacionado al sitio de acceso vascular, particularmente en las personas longevas.

Preliminarmente, el implante de stent bioabsorbibles ha demostrado ser seguro y eficaz. Es probable que dicha tecnología sea adoptada de forma masiva. Con esta tecnología, la edad no parece ser un factor crítico con excepción de la presencia de calcio, hecho que puede desalentar su uso o requiera preparación de la lesión previo a su implante. Estudios futuros podrán individualizar el rol de estos dispositivos en este grupo de pacientes.

21. Singh M, Alexander K, Roger VL, Rihal CS, Whitson HE, Lerman A, Jahangir A, Nair KS. Frailty and its potential relevance to cardiovascular care. *Mayo Clinic proceedings*. 2008;83:1146-1153
22. Afialo J, Alexander KP, Mack MJ, Maurer MS, Green P, Allen LA, Popma JJ, Ferrucci L, Forman DE. Frailty assessment in the cardiovascular care of older adults. *Journal of the American College of Cardiology*. 2014;63:747-762
23. Gurwitz JH, Goldberg RJ. Age-based exclusions from cardiovascular clinical trials: Implications for elderly individuals (and for all of us): Comment on "the persistent exclusion of older patients from ongoing clinical trials regarding heart failure". *Archives of internal medicine*. 2011;171:557-558
24. Alexander KP, Newby LK, Armstrong PW, Cannon CP, Gibler WB, Rich MW, Van de Werf F, White HD, Weaver WD, Naylor MD, Gore JM, Krumholz HM, Ohman EM. Acute coronary care in the elderly, part ii: St-segment-elevation myocardial infarction: A scientific statement for healthcare professionals from the american heart association council on clinical cardiology: In collaboration with the society of geriatric cardiology. *Circulation*. 2007;115:2570-2589
25. Alexander KP, Newby LK, Cannon CP, Armstrong PW, Gibler WB, Rich MW, Van de Werf F, White HD, Weaver WD, Naylor MD, Gore JM, Krumholz HM, Ohman EM. Acute coronary care in the elderly, part i: Non-st-segment-elevation acute coronary syndromes: A scientific statement for healthcare professionals from the american heart association council on clinical cardiology: In collaboration with the society of geriatric cardiology. *Circulation*. 2007;115:2549-2569
26. Trial of invasive versus medical therapy in elderly patients with chronic symptomatic coronary-artery disease (time): A randomised trial. *Lancet*. 2001;358:951-957
27. Singh M, Peterson ED, Roe MT, Ou FS, Spertus JA, Rumsfeld JS, Anderson HV, Klein LW, Ho KK, Holmes DR. Trends in the association between age and in-hospital mortality after percutaneous coronary intervention: National cardiovascular data registry experience. *Circulation*. 2009;220:20-26
28. Johnman C, Oldroyd KG, Mackay DF, Slack R, Pell AC, Flapan AD, Jennings KP, Eteiba H, Irving J, Pell JP. Percutaneous coronary intervention in the elderly: Changes in case-mix and periprocedural outcomes in 31,758 patients treated between 2000 and 2007. *Circulation*. 2010;3:341-345
29. McKellar SH, Brown ML, Frye RL, Schaff HV, Sundt TM, 3rd. Comparison of coronary revascularization procedures in octogenarians: A systematic review and meta-analysis. *Nature clinical practice. Cardiovascular medicine*. 2008;5:738-746
30. Kirtane AJ, Gupta A, Iyengar S, Moses JW, Leon MB, Applegate R, Brodie B, Hannan E, Harjai K, Jensen LO, Park SJ, Perry R, Raczy M, Saia F, Tu JV, Waksman R, Lansky AJ, Mehran R, Stone GW. Safety and efficacy of drug-eluting and bare metal stents: Comprehensive meta-analysis of randomized trials and observational studies. *Circulation*. 2009;119:3198-3206
31. Groeneveld PW, Matta MA, Greenhut AP, Yang F. Drug-eluting compared with bare-metal coronary stents among elderly patients. *Journal of the American College of Cardiology*. 2008;51:2017-2024
32. Vlaar PJ, Lennon RJ, Rihal CS, Singh M, Ting HH, Bresnahan JF, Holmes DR, Jr. Drug-eluting stents in octogenarians: Early and intermediate outcome. *American heart journal*. 2008;155:680-686
33. Hassani SE, Wolfram RM, Kuchulakanti PK, Xue Z, Gevorkian N, Suddath WO, Satler LF, Kent KM, Pichard AD, Weissman NJ, Waksman R. Percutaneous coronary intervention with drug-eluting stents in octogenarians: Characteristics, clinical presentation, and outcomes. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2006;68:36-43
34. Belardi J, Manoharan G, Albertal M, Widimsky P, Neumann FJ, Silber S, Leon MB, Saito S. The influence of age on clinical outcomes in patients treated with the resolute zotarolimus-eluting stent. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2013
35. Feres F, Costa RA, Abizaid A, Leon MB, Marin-Neto JA, Botelho RV, King SB, 3rd, Negoita M, Liu M, de Paula JE, Mangione JA, Meireles GX, Castello HJ, Jr, Nicoletti EL, Jr, Perin MA, Devito FS, Labrunie A, Salvadori D, Jr, Gusmao M, Staico R, Costa JR, Jr, de Castro JP, Abizaid AS, Bhatt DL. Three vs twelve months of dual antiplatelet therapy after zotarolimus-eluting stents: The optimize randomized trial. *Jama*. 2013;310:2510-2522
36. Goldberg RJ, McCormick D, Gurwitz JH, Yarzebski J, Lessard D, Gore JM. Age-related trends in short- and long-term survival after acute myocardial infarction: A 20-year population-based perspective (1975-1995). *The American journal of cardiology*. 1998;82:1311-1317
37. Barron HV, Rundle A, Gurwitz J, Tiefenbrunn A. Reperfusion therapy for acute myocardial infarction: Observations from the national registry of myocardial infarction 2. *Cardiology in review*. 1999;7:156-160
38. Berger AK, Schulman KA, Gersh BJ, Pirzada S, Breall JA, Johnson AE, Every NR. Primary coronary angioplasty vs thrombolysis for the management of acute myocardial infarction in elderly patients. *Jama*. 1999;282:341-348
39. de Boer MJ, Ottervanger JP, van 't Hof AW, Hoorntje JC, Suryapranata H, Zijlstra F. Reperfusion therapy in elderly patients with acute myocardial infarction: A randomized comparison of primary angioplasty and thrombolytic therapy. *Journal of the American College of Cardiology*. 2002;39:1723-1728
40. Goldenberg I, Matetzky S, Halkin A, Roth A, Di Segni E, Freimark D, Elion D, Agranat O, Har Zahav Y, Guetta V, Hod H. Primary angioplasty with routine stenting compared with thrombolytic therapy in elderly patients with acute myocardial infarction. *American heart journal*. 2003;145:862-867
41. de Boer SP, Westerhout CM, Simes RJ, Granger CB, Zijlstra F, Boersma E. Mortality and morbidity reduction by primary percutaneous coronary intervention is independent of the patient's age. *Jacc*. 2010;3:324-331
42. Newell MC, Henry JT, Henry TD, Duval S, Browning JA, Christiansen EC, Larson DM, Berger AK. Impact of age on treatment and outcomes in st-elevation myocardial infarction. *American heart journal*. 2011;161:664-672
43. Guagliumi G, Stone GW, Cox DA, Stuckey T, Tcheng JE, Turco M, Musumeci G, Griffin JJ, Lansky AJ, Mehran R, Grines CL, Garcia E. Outcome in elderly patients undergoing primary coronary intervention for acute myocardial infarction: Results from the controlled abciximab and device investigation to lower late angioplasty complications (cadillac) trial. *Circulation*. 2004;110:1598-1604
44. Sakai K, Nakagawa Y, Soga Y, Ando K, Yokoi H, Iwabuchi M, Yasumoto H, Nosaka H, Nobuyoshi M. Comparison of 30-day outcomes in patients <75 years of age versus >or=75 years of age with acute myocardial infarction treated by primary coronary angioplasty. *The American journal of cardiology*. 2006;98:1018-1021
45. Bach RG, Cannon CP, Weintraub WS, DiBattiste PM, Demopoulos LA, Anderson HV, DeLucca PT, Mahoney EM, Murphy SA, Braunwald E. The effect of routine, early invasive management on outcome for elderly patients with non-st-segment elevation acute coronary syndromes. *Annals of internal medicine*. 2004;141:186-195
46. Yan AT, Tan M, Fitchett D, Chow CM, Fowlis RA, McAvinue TG, Roe MT, Peterson ED, Tu JV, Langer A, Goodman SG. One-year outcome of patients after acute coronary syndromes (from the canadian acute coronary syndromes registry). *The American journal of cardiology*. 2004;94:25-29
47. Avezum A, Makdisse M, Spencer F, Gore JM, Fox KA, Montalescot G, Eagle KA, White K, Mehta RH, Knobel E, Collet JP. Impact of age on management and outcome of acute coronary syndrome: Observations from the global registry of acute coronary events (grace). *American heart journal*. 2005;149:67-73
48. Alexander KP, Roe MT, Chen AY, Lytle BL, Pollack CV, Jr., Foody JM, Boden WE, Smith SC, Jr., Gibler WB, Ohman EM, Peterson ED. Evolution in cardiovascular care for elderly patients with non-st-segment elevation acute coronary syndromes: Results from the crusade national quality improvement initiative. *Journal of the American College of Cardiology*. 2005;46:1479-1487
49. Hochman JS, Sleeper LA, Godfrey E, McKinlay SM, Sanborn T, Col J, LeJemtel T. Should we emergently revascularize occluded coronaries for cardiogenic shock: An international randomized trial of emergency ptca/cabg-trial design. *The shock trial study group. American heart journal*. 1999;137:313-321
50. Hochman JS, Skolnick AH. Contemporary management of cardiogenic shock: Age is opportunity. *Jacc*. 2009;2:153-155
51. Dzavik V, Sleeper LA, Cocke TP, Moscucci M, Saucedo J, Hosat S, Jiang X, Slater J, LeJemtel T, Hochman JS. Early revascularization is associated with improved survival in elderly patients with acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock: A report from the shock trial registry. *European heart journal*. 2003;24:828-837
52. Dauerman HL, Goldberg RJ, White K, Gore JM, Sadiq I, Gurfinkel E, Budaj A, Lopez de Sa E, Lopez-Sendon J. Revascularization, stenting, and outcomes of patients with acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. *The American journal of cardiology*. 2002;90:838-842
53. Chan AW, Chew DP, Bhatt DL, Moliterno DJ, Topol EJ, Ellis SG. Long-term mortality benefit with the combination of stents and abciximab for cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction. *The American journal of cardiology*. 2002;89:132-136

54. Giri S, Mitchel J, Azar RR, Kiernan FJ, Fram DB, McKay RG, Mennett R, Clive J, Hirst JA. Results of primary percutaneous transluminal coronary angioplasty plus abciximab with or without stenting for acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. *The American journal of cardiology*. 2002;89:126-131
55. Prasad A, Lennon RJ, Rihal CS, Berger PB, Holmes DR, Jr. Outcomes of elderly patients with cardiogenic shock treated with early percutaneous revascularization. *American heart journal*. 2004;147:1066-1070
56. Mehta RH, Sadiq I, Goldberg RJ, Gore JM, Avezum A, Spencer F, Kline-Rogers E, Allegrone J, Pieper K, Fox KA, Eagle KA. Effectiveness of primary percutaneous coronary intervention compared with that of thrombolytic therapy in elderly patients with acute myocardial infarction. *American heart journal*. 2004;147:253-259
57. Berger PB, Bhatt DL, Fuster V, Steg PG, Fox KA, Shao M, Brennan DM, Hacke W, Montalescot G, Steinhubl SR, Topol EJ. Bleeding complications with dual antiplatelet therapy among patients with stable vascular disease or risk factors for vascular disease: Results from the clopidogrel for high atherothrombotic risk and ischemic stabilization, management, and avoidance (charisma) trial. *Circulation*. 2010;121:2575-2583
58. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, Montalescot G, Ruzyllo W, Gottlieb S, Neumann FJ, Ardissino D, De Servi S, Murphy SA, Riesmeyer J, Weerakkody G, Gibson CM, Antman EM. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *The New England journal of medicine*. 2007;357:2001-2015
59. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, Cannon CP, Emanuelsson H, Held C, Horrow J, Husted S, James S, Katus H, Mahaffey KW, Scirica BM, Skene A, Steg PG, Storey RF, Harrington RA, Freij A, Thorsen M. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *The New England journal of medicine*. 2009;361:1045-1057
60. Boersma E, Harrington RA, Moliterno DJ, White H, Simoons ML. Platelet glycoprotein iib/iiiia inhibitors in acute coronary syndromes. *Lancet*. 2002;360:342-343
61. Montalescot G, Barragan P, Wittenberg O, Ecollan P, Elhadad S, Villain P, Boulenc JM, Morice MC, Maillard L, Pansieri M, Choussat R, Pinton P. Platelet glycoprotein iib/iiiia inhibition with coronary stenting for acute myocardial infarction. *The New England journal of medicine*. 2001;344:1895-1903
62. Alexander KP, Chen AY, Roe MT, Newby LK, Gibson CM, Allen-LaPointe NM, Pollack C, Gibler WB, Ohman EM, Peterson ED. Excess dosing of antiplatelet and antithrombin agents in the treatment of non-st-segment elevation acute coronary syndromes. *Jama*. 2005;294:3108-3116
63. Lincoff AM, Bittl JA, Harrington RA, Feit F, Kleiman NS, Jackman JD, Sarrembock IJ, Cohen DJ, Spriggs D, Ebrahimi R, Keren G, Carr J, Cohen EA, Betriu A, Desmet W, Kereiakes DJ, Rutsch W, Wilcox RG, de Feyter PJ, Vahanian A, Topol EJ. Bivalirudin and provisional glycoprotein iib/iiiia blockade compared with heparin and planned glycoprotein iib/iiiia blockade during percutaneous coronary intervention: Replace-2 randomized trial. *Jama*. 2003;289:853-863
64. Feit F, Manoukian SV, Ebrahimi R, Pollack CV, Ohman EM, Attubato MJ, Mehran R, Stone GW. Safety and efficacy of bivalirudin monotherapy in patients with diabetes mellitus and acute coronary syndromes: A report from the acuity (acute catheterization and urgent intervention triage strategy) trial. *Journal of the American College of Cardiology*. 2008;51:1645-1652