

HOSPITAL UNIVERSITARIO "CAPITÁN ROBERTO RODRÍGUEZ FERNÁNDEZ"

DEPARTAMENTO DE CARDIOLOGÍA

MORÓN, CIEGO DE ÁVILA, CUBA

ARTICULO DE REVISIÓN

## ANGINA INESTABLE. PROPUESTA DE PROTOCOLO DE TRATAMIENTO EN EL HOSPITAL ROBERTO RODRÍGUEZ FERNÁNDEZ DE MORÓN

MSc.Dr. Leonel Hernández Cruz<sup>1</sup>, Dra. Shemanet García Cid<sup>2</sup> y MSc. Dr. Sergio I Trujillo Hernández<sup>3</sup>

1. Especialista de I Grado en Cardiología. Máster en Urgencias Médicas. Hospital Universitario "Capitán Roberto Rodríguez Fernández". Profesor Auxiliar. UCM de Ciego de Ávila. e-mail: [leonel@moron.cav.sld.cu](mailto:leonel@moron.cav.sld.cu)
2. Especialista de I Grado en Anestesiología y Reanimación y en Medicina General Integral. Diplomada en Terapia Intensiva de Adultos. Hospital Universitario "Capitán Roberto Rodríguez Fernández".
3. Especialista de I Grado en Medicina Interna. Máster en Urgencias Médicas. Hospital Universitario "Capitán Roberto Rodríguez Fernández". Instructor. UCM de Ciego de Ávila.

Recibido: 11 de Noviembre de 2009

Aceptado para su publicación: 14 de enero de 2010

---

### **Resumen**

La angina inestable es un síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST, clínicamente importante debido a su naturaleza amenazadora e incapacitante, por las posibilidades de que preceda a un infarto agudo de miocardio; por eso esta enfermedad tiene indicación de ingreso en la Unidad de Terapia Intensiva. Variadas son las estrategias terapéuticas, y diversas las formas en que se puede enfrentar el tratamiento de cada paciente, pero en muchas ocasiones se necesita de intervención coronaria percutánea, procedimiento que no se realiza en este hospital. Por estas razones se necesita establecer una guía de tratamiento para

esta enfermedad con el fin de optimizar los fármacos, y de seleccionar adecuadamente a los pacientes que necesitan traslado a un hospital con servicio de cardiología intervencionista. En este trabajo se presenta una propuesta de protocolo de tratamiento que sirva de guía a quienes atendemos diariamente a pacientes con esta enfermedad, en el Hospital Universitario "Roberto Rodríguez Fernández", de Morón.

**Palabras Clave:** *Angina inestable, cuidados intensivos, guías de actuación*

**Unstable angina: a proposal for treatment protocol at the Roberto Rodríguez Fernández**

**Hospital in Morón****Abstract**

Unstable angina is an acute coronary syndrome without elevation of the ST segment. It is clinically important because of its threatening and crippling nature, due to the possibility that it could precede acute myocardial infarction. That is why it is determined that the patient suffering from this condition must be hospitalized in the Intensive Care Unit. There are various therapeutic strategies and several forms to approach the treatment of each patient, but in many cases it is necessary a percutaneous coronary intervention and this

procedure is not carried out in this hospital. That is why it is necessary to establish a guideline for the treatment of this condition with the aim of optimizing the medications and making an adequate selection of the patients who require being transferred to a hospital with interventional cardiology services. A proposal for treatment protocol is presented in this work. It can function as a guideline for those who on daily basis treat patient with this condition at the Roberto Rodriguez Fernandez University Hospital in Morón city.

**Key words:** *Unstable angina, intensive care, practice guidelines*

**INTRODUCCIÓN**

Las enfermedades cardiovasculares, particularmente la cardiopatía isquémica, continúan siendo la primera causa de muerte en los países con un adecuado desarrollo socio-económico, nuestro país no es la excepción, pues esta enfermedad es la causa de casi un 25 % de la tasa de mortalidad total, o lo que es igual uno de cada cuatro fallecidos en Cuba muere por un infarto agudo de miocardio (IAM), con cifras anuales de 18 000 fallecidos aproximadamente<sup>1,2</sup>.

Por otra parte, la cardiopatía isquémica denota una marcada influencia en el aspecto socio-económico, observándose cada vez más en edades tempranas de la vida, precisamente en momentos en que el individuo es más útil a la sociedad, lo que representa la más importante causa de incapacidad prematura de la fuerza laboral en el país<sup>3,4</sup>.

A pesar del creciente desarrollo alcanzado en los últimos años por la medicina y en particular, por la Cardiología, no se ha observado una disminución consecuente en la mortalidad por IAM. Por esta razón, debemos encaminar nuestro trabajo hacia la prevención, no sólo en la atención primaria sino también en la atención secundaria, en especial en nuestros hospitales, donde en ocasiones se subvalora una enfermedad que en algunos casos puede evolucionar hacia el IAM, y en otros, a la muerte del paciente, nos referimos a la angina inestable, antes denominada, angina pre-infarto, angina progresiva, insuficiencia coronaria aguda o síndrome coronario intermedio<sup>1,5</sup>.

La angina inestable, un síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST (SCASEST), es clínicamente importante debido a su naturaleza amenazadora e incapacitante. En países con un notable desarrollo en el campo de la medicina como

es Estados Unidos los ingresos hospitalarios por esta enfermedad sólo son superados por los nacimientos<sup>6</sup>, y se estima que en ese país hay 570 000 enfermos al año que ingresan con este diagnóstico, lo que supone 3,1 millones de días de hospitalización<sup>7</sup>.

Ante esta situación y ante la necesidad de establecer normas de tratamiento para la angina inestable en nuestro centro hospitalario, revisamos la literatura publicada sobre el tema, sus clasificaciones, las diferentes pautas en su tratamiento y la conducta a seguir en cada una de sus formas, pues en nuestro hospital los ingresos por angina inestable son frecuentes y hemos observado diversidad de criterios con relación a la conducta terapéutica seguida con estos enfermos, es por ello que nos decidimos a confeccionar una propuesta de protocolo de tratamiento con el objetivo de proporcionar una mayor comprensión de este síndrome en su historia natural, así como una orientación más racional de su tratamiento<sup>1,5</sup>.

**CONCEPTO**

La angina de pecho inestable es una enfermedad clínica a menudo mal definida, que engloba un conjunto heterogéneo de situaciones ubicadas entre la angina de pecho estable y el IAM, y carece de modificaciones enzimáticas, cardíacas y electrocardiográficas precisas de IAM<sup>1</sup>.

Se aceptarán, por tanto, como anginas inestables los siguientes casos<sup>7</sup>:

- Angina en reposo o con esfuerzo mínimo: es aquella que aparece en reposo o con esfuerzo menor a los ordinarios (ejemplos: peinarse, cepillarse los dientes) (Grado IV de la *Canadian Cardiovascular Society*).

- Angina progresiva: es aquella sobreimpuesta a un patrón existente de angina de pecho, más grave, prolongada o frecuente, es decir aquellos enfermos con angina estable que se ha acelerado en los dos últimos meses, y que está relacionada con el ejercicio.
- Angina de comienzo reciente: por lo general menos de un mes de aparición, y que se manifiesta de esfuerzo y con gran intensidad (no se incluirán todas las anginas de nuevo comienzo, se reserva el término sólo para aquellas anginas que comienzan con gran intensidad).
- Angina post-IAM: es aquella que tiene lugar después de un IAM, en el tiempo en que el paciente está ingresado en el hospital después de controlado el cuadro agudo, aunque algunos autores aceptan hasta un mes después del IAM.

### CLASIFICACIÓN

Múltiples han sido los intentos de clasificación de esta enfermedad. La que mencionamos es una de las más aceptadas por la mayoría de los especialistas, pues abarca la gravedad, las circunstancias clínicas en que aparecen, así como la intensidad del tratamiento que utilizaba el paciente.

#### Según gravedad<sup>1,8</sup>

- Clase I. Reinicio grave o angina acelerada: paciente con angina de menos de dos meses de antigüedad, grave o que se presenta tres o más veces al día, o anginas más frecuentes desencadenadas por el ejercicio menos intenso, sin dolor en reposo en los últimos dos meses.
- Clase II. Angina en reposo subaguda: paciente con uno o más episodios de angina en reposo durante el mes previo, pero no en las últimas 48 horas.
- Clase III. Angina en reposo aguda: pacientes con uno o más episodios de angina en reposo durante las últimas 48 horas.

#### Según circunstancias clínicas en que aparece<sup>1,5,8</sup>

- Clase A. Angina inestable secundaria: cualquier padecimiento claramente identificado fuera del lecho vascular coronario que intensifique la isquemia al miocardio (Ejemplos: anemia, sepsis, fiebre, hipotensión arterial, taquiarritmias, tirotoxicosis, hipoxia secundaria a infecciones respiratoria)
- Clase B: Angina inestable primaria.

- Clase C: Angina post-IAM.

#### Según intensidad del tratamiento<sup>1,5,8</sup>

- Clase 1: sin o con tratamiento leve.
- Clase 2: aparece aún con tratamiento estándar para angina crónica estable, con dosis convencionales de betabloqueadores por vía oral, nitratos, antagonista del calcio.
- Clase 3: se presenta a pesar de dosis máximas toleradas de las tres categorías de tratamiento por vía oral, incluso de nitroglicerina intravenosa.

En todos los casos se especificará si hay o no cambios electrocardiográficos.

El médico que se enfrenta a un paciente con angina inestable lo primero que debe hacer es estratificarlo clínicamente, de acuerdo al riesgo de presentar IAM o muerte súbita y así, dirigir la conducta terapéutica adecuada, como lo sugiere el Comité de Expertos reunidos en la Universidad de Duke<sup>7</sup>.

### ESTRATIFICACION DEL RIESGO DE IAM O MUERTE EN PACIENTES CON ANGINA INESTABLE.

#### I - Alto riesgo

- Dolor anginoso en reposo mayor de 20 minutos.
- Edema pulmonar durante el episodio anginoso.
- Angina con insuficiencia mitral de nueva aparición o que empeora.
- Angina con alteraciones mayores de 1 mm del segmento ST.
- Angina con aparición de tercer ruido o crepitantes.
- Angina acompañada de hipotensión arterial.

#### II - Riesgo intermedio

- Episodios de angina de reposo prolongados, ya resueltos.
- Episodios de angina de reposo no prolongados que ceden con nitroglicerina sublingual.
- Angina con alteraciones de la onda T en el electrocardiograma.
- Angina nocturna.
- Edad mayor de 65 años.
- Angina de reciente comienzo en las últimas dos semanas de esfuerzos mínimos o en reposo.

#### III - Bajo riesgo

- Aumento de la frecuencia, intensidad o duración de la angina previa.
- Disminución del umbral de esfuerzo para la aparición de angina.

- Angina de reciente comienzo de más de 2 semanas y menos de 2 meses.
- Ausencia de cambios electrocardiográficos o electrocardiograma normal.

### **CONDUCTA A SEGUIR ANTE UN PACIENTE CON DIAGNÓSTICO DE ANGINA INESTABLE EN NUESTRO HOSPITAL.**

La adecuada asistencia de un paciente con angina inestable debe comenzar desde la atención primaria, lo que incluye su prevención y las medidas iniciales en consultorios, Policlínicos Principales de Urgencias, y otras instancias; no obstante, sin subvalorar la importancia de estas intervenciones en la comunidad, nuestro objetivo en este trabajo es el de aunar criterios en la conducta terapéutica a seguir en nuestro hospital desde su llegada a la Unidad de Cuidados Intensivos y de Emergencia (UCIE) hasta su destino final.

La clasificación y estratificación del riesgo del paciente con angina inestable lo establece el médico del cuerpo de guardia o de la UCIE, y una vez clasificado se iniciarán rápidamente una serie de medidas cuyos objetivos básicos son: ALIVIO DE LOS SÍNTOMAS y PREVENCIÓN DEL IAM O LA MUERTE.

La mayor atención y rapidez de las acciones serán brindadas, como es lógico, al grupo de alto riesgo cuya conducta sería la siguiente:

- Ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos.
- Reposo absoluto.
- Monitorización cardiovascular continua.
- Garantizar vía venosa central o periférica.
- Oxigenoterapia por catéter nasal o máscara a 3 L/min.
- Sedación: diazepam (5 mg) 1 tableta c/8-12h o meprobamato (400 mg) 1 tableta c/8-12h.
- Lanxantes: laxagar 2 cucharadas o bisacodilo 1 tableta a las 9:00 pm.
- Eliminar factores agravantes de la angina (fiebre, anemia, taquiarritmias, y otros)
- Exámenes complementarios a indicar: hemograma, glicemia, ionograma, creatinina, tiempo de coagulación, TGO (transaminasa) y electrocardiograma cada 8-12h.

### **MEDIDAS ESPECÍFICAS:**

#### **I – Alivio de los síntomas<sup>5,9</sup>**

##### **1. Alivio del dolor**

- Morfina, ampulas de 10-20 mg, dosis 1-3 mg endovenoso cada 1-5 minutos, sobre todo con

frecuencia cardíaca mayor de 70 y tensión arterial sistólica mayor de 90 mmHg.

- Meperidina, ampulas de 50-100 mg, dosis 50-100 mg intramuscular o subcutáneo, sobre todo si la frecuencia cardíaca es menor de 70 y la tensión arterial sistólica, menor de 90 mmHg.

##### **2. Nitratos**

- El medicamento básico es la nitroglicerina (ampulas de 5-10-25 mg), la que se recomienda para este grupo en infusión continua. La dosis es de 0,25-0,50 mcg/kg/min y se aumentará en relación con la respuesta de los síntomas y la tensión arterial. Un esquema de dosificación diseñado para reducir la tensión arterial media en un 10 %, es una forma segura y eficaz de tratar la angina inestable que no responde al tratamiento médico estándar.
- Debe mantenerse al menos 24 horas y comenzar con nitritos de acción prolongada, previo a la retirada de la infusión para evitar efecto de rebote.

#### **Debemos conocer que:**

- a) Los nitratos producen relajación de la musculatura lisa vascular pues permiten la formación de óxido nítrico y nitrosotrioles, lo que aumenta los niveles de AMPc y con ello, disminuye la disponibilidad de calcio citoplasmático.
- b) Provocan vasodilatación de las coronarias epicárdicas y vasos colaterales principales, tanto indemnes como estenóticos, de forma similar al factor relajante derivado del endotelio.
- c) Disminuyen las demandas de oxígeno miocárdico al disminuir la pre y poscarga.
- d) La actividad anticoagulante de la heparina se reduce cuando se usa conjuntamente con nitroglicerina endovenosa.
- e) Debe evitarse el fenómeno de tolerancia al comenzar con nitratos de acción prolongada mediante sistemas de dosificación excéntricos, al dejar libre de nitratos al paciente 12-14 horas del día para lograr la recuperación de los grupos sulfidrilos, por ejemplo: nitrosorbide de 10mg 1 tableta a las 07:00, 12:00 y 17:00 horas o a las 08:00, 14:00 y 20:00 horas.
- f) No debe usarse en pacientes con hipotensión arterial (tensión arterial sistólica menor de 90 mmHg) o en pacientes con hipersensibilidad conocida a la nitroglicerina.

### 3. Betabloqueadores<sup>5,10</sup>

Los bloqueadores betaadrenérgicos constituyen el segundo medicamento a considerar en el tratamiento, reducen la mortalidad y disminuyen la incidencia de IAM en el 15 % de los pacientes con angina inestable. Sus principales efectos beneficiosos son:

- Disminuyen las demandas miocárdicas de oxígeno, pues disminuyen la contractilidad, la tensión arterial y la frecuencia cardíaca.
- Tienen cierta actividad antiagregante plaquetaria.
- Tienen efecto estabilizador de la placa aterosclerótica y de las membranas celulares.
- Más efectivo cuando existe gran descarga de catecolaminas relacionadas con el estrés, la taquicardia y la hipertensión.

#### Modo de empleo recomendado:

- Atenolol (ámpulas de 5 mg y tabletas de 50-100 mg), se considera de mejor resultado por ser cardiosselectivo. Dosis: 5 mg endovenoso (EV) de entrada y a los 10 minutos otros 5 mg EV. A las 3 horas 50 mg por vía oral (VO) y 50-100 VO de mantenimiento.
- Propranolol (ámpulas de 1 mg y tabletas de 40 mg), dosis de 1-3 mg EV en 2-5 minutos, dosis máxima 0,1 mg/kg, y continuar con 1 tableta cada 8 horas.
- Metoprolol (tabletas 100-200 mg), dosis de 5 mg EV, cada 2 minutos hasta 15 mg, a los 15 minutos administrar 50-100 mg VO.

#### Recomendaciones para su uso:

- Pacientes con taquicardia refleja o hipertensión arterial.
- Pacientes con dolor precordial por isquemia recurrente o taquicardia como fibrilación auricular con respuesta ventricular rápida.
- Elevación enzimática por isquemia recurrente.

#### Contraindicaciones para el uso de los betabloqueadores

##### Absolutas

- a) Frecuencia cardíaca menor de 60 latidos por minuto.
- b) Tensión arterial sistólica menor de 100 mmHg.
- c) Disfunción moderada o grave del ventrículo izquierdo.
- d) Alteraciones de la conducción aurículo-ventricular (PR>0,22 segundos y bloqueo aurículo-ventricular de segundo y tercer grado).
- e) EPOC grave.

##### Relativas

- a) Pacientes asmáticos.
- b) Uso previo de betabloqueadores (reducir la

dosis).

- c) Uso previo de anticálcicos con efectos sobre la conducción aurículo-ventricular (verapamilo o diltiazem).
- d) Enfermedad vascular periférica grave.
- e) Pacientes diabéticos insulino-dependientes de difícil control.

## II - Prevención del IAM<sup>5,11</sup>

### 1. Antiagregante plaquetario

El papel rector lo tiene la aspirina (ASA), ya que se ha demostrado que el fármaco es muy potente si tenemos en cuenta que logra reducir el riesgo de muerte o de IAM en un 40 %.

La aspirina inhibe irreversiblemente la ciclooxigenasa (COX) 1, en plaquetas y, de esta forma, limita la formación de tromboxano A<sub>2</sub>, con lo que se inhibe la agregación plaquetaria.

Tres estudios clínicos han demostrado de forma consistente que la aspirina reduce la muerte o el IAM en pacientes con angina inestable<sup>12</sup>. En el metaanálisis del *Antithrombotic Trialists Collaboration*, se puso de manifiesto una reducción del 46 % en la tasa de episodios vasculares<sup>13</sup>. Este metaanálisis señaló que una dosis de 75-150 mg de aspirina era tan efectiva como las dosis mayores. No se ha demostrado una relación firme entre la dosis y la eficacia. Se recomiendan dosis iniciales de 160-325 mg de aspirina masticable no entérica, para minimizar el retraso en la inhibición de la COX-<sup>13</sup>. En otro metaanálisis que incluyó cuatro estudios, la reducción en la tasa de episodios vasculares fue del 53 %. La aspirina intravenosa es una forma alternativa de aplicación, pero no ha sido validada en estudios clínicos. El efecto secundario más común es la intolerancia gastrointestinal, que se produce en un 5-40 % de los pacientes que la utilizan.

Modo de empleo: Tabletas de 125-500 mg, la dosis inicial debe ser entre 160 y 325 mg, por lo que se acepta 250 mg, y la dosis de mantenimiento es de 125 mg/día. Dosis mayores no incrementan su eficacia y sí sus efectos adversos, si existiera hipersensibilidad o intolerancia demostrada pudiera utilizarse ticlopidina o trifusal, o si fuera posible clopidogrel (300 mg como dosis inicial y 75 mg/día como mantenimiento).

### 2. Heparina no fraccionada

La heparina no fraccionada (HNF) es una mezcla de moléculas polisacáridas, con un peso molecular que varía de 2.000 a 30.000 Da (principalmente 15-

18.000 Da). Una tercera parte de las moléculas que se encuentran en una preparación estándar de HNF contiene la secuencia pentasacárida, que se une a la antitrombina y acelera la velocidad a la cual la antitrombina inhibe el factor Xa<sup>5</sup>.

La HNF se absorbe mal por vía subcutánea, por lo que la infusión intravenosa es la vía de administración preferida. La ventana terapéutica es estrecha, lo que hace necesario un seguimiento frecuente del tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPa), con una diana óptima de 50-75 segundos, que corresponde a 1,5-2,5 veces el límite superior. Con valores más altos del TTPa aumenta el riesgo de complicaciones hemorrágicas sin que se produzcan beneficios antitrombóticos adicionales, pero con valores del TTPa < 50 segundos, el efecto antitrombótico es escaso y no se reduce el número de episodios isquémicos<sup>5</sup>.

Se recomienda entonces una dosis de HNF ajustada al peso, con un bolo inicial de 60-70 U/kg hasta un máximo de 5.000 U, seguido por una infusión de 12-15 U/kg/h hasta un máximo de 1.000 U/h. Este régimen es el que se recomienda actualmente porque es el que con más probabilidad puede alcanzar los valores deseados de TTPa<sup>14-16</sup>.

Este medicamento, como la aspirina, previene el IAM y tiene además, un efecto antiisquémico adicional que no posee esta, es por tanto un fármaco de primera línea en este grupo de alto riesgo. Se presenta en bulbos de 25 000 unidades que equivalen a 250 mg en 5 ml (1 ml = 5000 unidades = 50 mg).

También pueden utilizarse, si estuvieran disponibles, las heparinas de bajo peso molecular (HBPM) a dosis terapéutica<sup>14,17</sup>.

#### Recomendaciones para su uso:

- Usar infusión continua por 48-72h.
- No preparar la infusión en dextrosa pues su pH ácido la inactiva.
- Comenzar con ASA antes de su retirada para evitar efecto rebote.
- Seguir al paciente con tiempo de coagulación cada 4 horas durante la infusión y mantenerlo entre 2 - 2,5 veces su valor.
- Su eficacia anticoagulante disminuye cuando se usa conjuntamente con nitroglicerina EV.
- Los anticoagulantes orales no han demostrado eficacia clínica en el tratamiento de la angina inestable.
- Mayor efecto beneficioso al usarla junto con ASA.
- De existir sangramiento suspenderla y utilizar su

antídoto, sulfato de protamina a dosis de 0,5-0,75 mg de protamina por cada mg de heparina utilizado (1mg de heparina = 100 unidades), no administrar más de una vez.

- Si no existe bomba de infusión se recomienda su administración EV.

### 3. Antagonistas del calcio<sup>5,18</sup>

Se consideran fármacos de tercera línea y su uso sólo está justificado en la angina inestable cuando:

- La nitroglicerina y los betabloqueadores son ineficaces o no pueden ser usados por las razones que sean.
- Son de primera línea en la angina variante (vasoespástica o de Prinzmetal), ya que son eficaces para reducir el vasoespasmio.
- Después de la nitroglicerina y los betabloqueadores especialmente, si se mantiene hipertensión arterial.
- Los bloqueadores de los canales de calcio reducen los síntomas en pacientes que ya están recibiendo nitratos y betabloqueadores; son útiles en pacientes con contraindicaciones para el bloqueo beta y en el subgrupo de pacientes con angina vasoespástica.
- No se debe utilizar nifedipino u otros dihidropiridínicos, a menos que se combinen con betabloqueadores.

#### Modo de empleo:

- Verapamilo (tabletas de 80 mg). Dosis: 80 mg cada 8 horas y puede incrementarse.
- Diltiazem (tabletas de 90-120 mg). Dosis: 90 mg cada 8 horas y puede incrementarse.

Deben evitarse las dihidropiridinas, pues algunos autores señalan ausencia de beneficio con su uso.

### OTRAS ESTRATEGIAS TERAPÉUTICAS

No se recomienda el uso de trombolíticos, no se ha demostrado beneficio alguno y puede tener efectos adversos importantes, lo cual se ha demostrado en varios megaestudios, entre ellos se destaca el TIMI-IIIb, entre otros.

Existen otras posibilidades terapéuticas que serán comentadas más adelante aunque no contamos con ellas en nuestro hospital<sup>1,3,5</sup>.

### CONDUCTA A SEGUIR ANTE UN PACIENTE CON RIESGO INTERMEDIO

#### Medidas generales

- Ingreso en Unidad de Cuidados Intermedios.
- Reposo absoluto.

- Monitorización cardiovascular continua.
- Oxígeno por catéter o máscara durante la crisis de dolor.
- Sedación (igual que en el de alto riesgo).
- Laxante (igual que en el de alto riesgo).
- Eliminar factores agravantes de la angina.
- Indicar exámenes complementarios diarios (hemograma, glicemia, ionograma, creatinina, coagulación, TGO, electrocardiograma).

#### Medidas específicas

- ASA dosis: 250 mg primer día, mantenimiento 125 mg diario.
- Nitratos: se prefiere el uso por vía oral, los disponibles son: nitrosorbide (tabletas de 10 mg) dosis: 10-30mg 3 veces al día y nitropental (tabletas de 10-20 mg), dosis: 20-60 mg 3 veces al día. Ambos con sistema de dosificación extrínseco para evitar fenómeno de tolerancia.
- Nitroglicerina parche transdérmico de liberación continua que dure 12-14 horas.
- Betabloqueadores:
  - Atenolol (100 mg) VO dosis única diaria.
  - Metoprolol (100-200 mg) VO dividido en dos o tres subdosis.
  - Propranolol (40mg) VO dividido en tres dosis.
- Antagonistas del calcio: se recomiendan en triple terapia o en angina variante. Verapamilo 240-360 mg/día en tres dosis y diltiazem dosis 270-360 mg/día en tres o cuatro subdosis si son preparados de liberación rápida o dos subdosis si son de liberación prolongada.

#### CONDUCTA A SEGUIR CON EL PACIENTE DE BAJO RIESGO

La conducta médica debe seguir pautas similares a las utilizadas en el paciente de riesgo intermedio, se recomienda su ingreso en salas de medicina o incluso puede ser tratado en la comunidad, previa coordinación con el médico de la familia.

#### REHABILITACIÓN Y RETORNO A LA ACTIVIDAD FÍSICA

Después de una angina inestable, como en cualquier SCASEST, es preciso realizar una evaluación de la capacidad funcional y de la posibilidad del paciente para realizar las actividades básicas de la vida diaria o las laborales. Dicha capacidad funcional está influida, entre otros factores, por la función cardíaca, extensión de la enfermedad coronaria, la posible isquemia residual y su magnitud, y la propensión a las arritmias cardíacas<sup>5</sup>.

Un paciente que tenga la función sistólica ventricular izquierda preservada (fracción de eyección [FEVI] > 40) y no presente isquemia inducible o arritmias en una prueba de esfuerzo puede volver a su actividad profesional. Si el trabajo es de oficina, se puede reanudar una actividad de 8 horas diarias. Si el trabajo es manual, la carga de trabajo no debe exceder el 50 % de la capacidad máxima de ejercicio evaluada en la prueba de esfuerzo. La jornada laboral no debe exceder las 4 horas el primer mes, con progresivos aumentos mensuales de 2 horas. Un paciente que presente disfunción sistólica moderada (FEVI entre 30 y 40) o con isquemia leve en una prueba de esfuerzo puede reanudar el trabajo de oficina, pero su actividad debe limitarse a trabajo manual estático. Un paciente con disfunción sistólica grave (FEVI < 30) o isquemia significativa en una prueba de esfuerzo puede llevar a cabo trabajo de oficina siempre que la capacidad de ejercicio sea mayor de 5 METS, sin síntomas. Si no es así, el paciente debe abstenerse de trabajar.

Para las otras actividades físicas, incluida la actividad sexual, las pruebas incruentas también pueden guiar el consejo del médico. En general, un paciente con una capacidad de ejercicio físico de más de 5 METS puede reanudar su actividad sexual habitual. El facultativo debe informar al paciente sobre el momento en que puede reanudar su actividad física y sexual. En todos los casos, es importante que haya una estrecha colaboración entre el cardiólogo y el médico de cabecera.

#### Recomendaciones<sup>5-7</sup>

- Está recomendado realizar una evaluación de la capacidad funcional después de un SCASEST (I-C).
- Todos los pacientes que han tenido un SCASEST deben realizarse una prueba de esfuerzo guiada por un electrocardiograma (cuando sea técnicamente factible) o a una prueba equivalente incruenta para valorar la isquemia en las primeras 4-7 semanas después del alta hospitalaria (IIa-C).
- Sobre la base del estado cardiovascular y los resultados de la evaluación de la capacidad física funcional, los pacientes deben ser informados sobre el momento y la forma en que pueden reanudar su actividad física, incluidas las actividades de ocio, trabajo y sexuales (I-C).

## OTRAS CONSIDERACIONES

Existen otras modalidades terapéuticas que no están disponibles en nuestro hospital, pero son de imprescindible conocimiento y por eso las comentamos a continuación.

### Nuevos fármacos

En los últimos años se han investigado nuevos fármacos antianginosos que tienen mecanismos de acción diferentes. La ivabradina inhibe selectivamente la principal corriente marcapasos en el nódulo sinusal y puede utilizarse en pacientes con contraindicaciones para los betabloqueadores<sup>14</sup>. La trimetazidina tiene efectos metabólicos sin cambios hemodinámicos<sup>5</sup>. La ranolazina tiene efectos antianginosos por su acción inhibitoria de la corriente de sodio tardía<sup>17</sup>, pero no ha sido efectiva para reducir las complicaciones cardiovasculares graves en el estudio MERLIN-TIMI-36<sup>5</sup>. El nicorandil tiene propiedades parecidas a las de los nitratos. El nicorandil redujo significativamente la tasa de la principal variable de estudio compuesta (muerte coronaria, IAM no fatal u hospitalización no prevista por dolor cardíaco) en los pacientes con angina estable crónica del estudio IONA<sup>5-8</sup>, pero nunca se ha probado en el contexto de los SCASEST.

### Estrategias cruentas

- Cateterismo cardíaco con fines diagnósticos, seguido de la utilización de técnicas de intervencionismo coronario percutáneo (ICP) y revascularización quirúrgica, según el caso<sup>8</sup>.
- Dispositivo de contrapulsación intraaórtica, indicada en pacientes en quienes persiste la isquemia a pesar del tratamiento, independientemente a que sea antes del cateterismo, o después de este, como puente para la cirugía<sup>8</sup>.

### Anticoagulantes

Los anticoagulantes se utilizan para inhibir la generación y actividad de la trombina y, de esta forma, reducir los episodios relacionados con la formación de trombos. Hay evidencia clara de que la anticoagulación es efectiva junto con la inhibición plaquetaria, y que la combinación de las dos estrategias es más efectiva que cualquiera de ellas por separado<sup>15,16</sup>.

Se han estudiado diversos anticoagulantes que actúan en diferentes fases de la cascada de coagulación: HNF en infusión intravenosa, que ya fue comentada; HBPM con inyección subcutánea,

fondaparinux con inyección subcutánea, inhibidores directos de la trombina (IDT) con infusión intravenosa y antagonistas de la vitamina K (AVK) como medicación oral.

### Heparina de bajo peso molecular

La HBPM forma parte de una clase de compuestos derivados de heparina con pesos moleculares que varían de 2.000 a 10.000 Da. Se unen a la antitrombina a través de la secuencia pentasacárida y esta acción es la base de su actividad anti-Xa<sup>5</sup>.

Las ventajas de las HBPM sobre la HNF son: absorción casi completa después de la administración subcutánea, menor unión a proteínas plasmáticas, menor activación plaquetaria y, como consecuencia, una relación dosis-efecto más predecible<sup>15,16</sup>. Además, con las HBPM hay menos riesgo de trombocitopenia inducida por heparina, debido a su menor interacción con el factor 4 plaquetario.

Las HBPM se eliminan parcialmente por vía renal, por lo que están contraindicadas en caso de insuficiencia renal con aclaramiento de creatinina < 30 ml/min, aunque en algunos países, como Estados Unidos, se recomienda un ajuste de la dosis.

Las dosis de HBPM utilizadas en cualquier SCASEST se deben ajustar por el peso corporal, se administran normalmente por vía subcutánea cada 12 horas, para evitar el riesgo de alcanzar inadecuadas concentraciones anti-Xa durante el tratamiento<sup>19,20</sup>. Se ha propuesto la administración de un bolo inicial intravenoso en los pacientes de alto riesgo<sup>19</sup>. El intervalo terapéutico para una actividad anti-Xa es de 0,6-1,0 U/ml, sin que haya una relación clara entre la actividad anti-Xa y el resultado clínico.

No obstante, el riesgo de hemorragia aumenta cuando la actividad anti-Xa está por encima de 1,0 U/ml<sup>15,16</sup>. En el estudio TIMI-11A, en el que la dosis de enoxaparina fue de 1,5 mg/kg dos veces al día, los pacientes con hemorragias mayores tenían una actividad anti-Xa en 1,8-2 U/ml. El exceso de sangrado condujo a una reducción de la dosis<sup>5</sup>. Con las dosis que se utilizan actualmente en la práctica clínica, la determinación de la actividad anti-Xa no es necesaria, excepto en poblaciones especiales de pacientes, como los que tienen insuficiencia renal y obesidad.

Debido a que el tratamiento prolongado no produce una protección mayor contra la recurrencia de episodios isquémicos pero aumenta el riesgo de hemorragias, se recomienda interrumpir el



tratamiento con HBPM en el momento del alta hospitalaria<sup>5</sup>. El riesgo de hemorragias con HBPM depende de la dosis y aumenta con la edad, el sexo femenino, el bajo peso corporal y la reducción de la función renal<sup>16</sup>.

### Inhibidores del factor Xa

El único inhibidor selectivo del factor Xa disponible para su uso en la práctica clínica es el fondaparinux. Se trata de un pentasacárido sintético diseñado a partir de la secuencia de HNF que se une a la antitrombina. Ejerce una inhibición selectiva del factor Xa mediada por antitrombina, una inhibición dependiente de dosis de la generación de trombina sin producir inhibición de la molécula de trombina *per se*. Tiene una biodisponibilidad del 100 % tras la inyección subcutánea y una vida media de eliminación de 17 horas, por lo que puede administrarse una vez al día. Se elimina principalmente por vía renal y, en consecuencia, está contraindicada cuando la aclaramiento de creatinina es menor de 30 ml/min. Es insensible a la inactivación por proteínas neutralizadoras de heparina liberadas por plaquetas. Debido a que no induce la formación de complejos heparina- factor 4 plaquetario, es muy poco probable que se produzca un cuadro de trombocitopenia inducido por heparina como consecuencia del tratamiento con fondaparinux. No se ha informado de ningún caso de trombocitopenia con este fármaco, incluso después de usarse ampliamente para la prevención y el tratamiento de la enfermedad tromboembólica venosa. Por lo tanto, no es necesario realizar una determinación del conteo de plaquetas<sup>5</sup>.

En los síndromes coronarios agudos se recomienda una dosis fija de 2,5 mg. No se requieren ajustes de dosis ni monitorización de la actividad anti-Xa. El fondaparinux no tiene una influencia significativa en las variables normales que evalúan la actividad anticoagulante, como el TTPa, el tiempo de coagulación activado (TCA) y los tiempos de protrombina y trombina<sup>5</sup>.

### Inhibidores directos de la trombina (IDT)

Estos fármacos se unen directamente a la trombina (factor IIa) y, de esta forma, inhiben la conversión del fibrinógeno a fibrina dependiente de trombina. Inactivan la trombina que está unida a la fibrina y también, la trombina circulante. Como no se unen a las proteínas plasmáticas, sus efectos anticoagulantes son más predecibles. A diferencia de la

heparina, los IDT no interactúan con el factor 4 plaquetario. El compuesto modelo de este principio terapéutico es la hirudina extraída de las sanguijuelas para uso médico (*Hirudo medicinalis*). Actualmente hay disponibles varios IDT (hirudina, argatrobán y bivalirudina). La hirudina y sus derivados se eliminan por vía renal. La hirudina y la bivalirudina prolongan el TTPa y el TCA. Las pruebas de coagulación se correlacionan bien con las concentraciones plasmáticas. Por lo tanto, estas dos pruebas pueden utilizarse para monitorizar la actividad anticoagulante de estos compuestos<sup>11-13</sup>.

### Antagonistas de la vitamina K

Aunque no se ha demostrado su utilidad en la angina inestable, comentamos algunos aspectos de interés. Producen el efecto anticoagulante interfiriendo con el metabolismo hepático de la vitamina K, lo que da lugar a la producción de proteínas parcialmente carboxiladas y descarboxiladas con una actividad coagulante reducida. Sus efectos terapéuticos no se observan hasta después de 3-5 días de tratamiento. Por lo tanto, este tratamiento no es útil en la fase aguda de los SCASEST. Para mantener la eficacia anticoagulante sin que se produzca un riesgo excesivo de hemorragias, se requiere de una determinación del tiempo de protrombina con el objetivo de alcanzar una razón internacional normalizada (INR, por sus siglas en inglés) de 2-3<sup>21</sup>. Conocer el grado de anticoagulación requiere de un seguimiento continuo porque está influida por diversas interacciones alimentarias y farmacológicas. El tratamiento, especialmente cuando se realiza en combinación con la aspirina, ha demostrado ser más efectivo que la aspirina sola en la prevención, a largo plazo, de la muerte, reinfarto y accidente cerebrovascular<sup>22</sup>, aunque al precio de un mayor riesgo de hemorragias<sup>23,24</sup>. En la época actual, en la que se combina la aspirina con el clopidogrel para el tratamiento de los SCASEST, los AVK se utilizan sobre todo cuando se producen otros cuadros en que está indicada la anticoagulación, como la fibrilación auricular o tras implantar una válvula cardíaca mecánica.

Según la experiencia procedente de la práctica clínica, parece ser que la combinación de antiplaquetarios y AVK produce sólo un aumento modesto del riesgo de hemorragias en pacientes ancianos, siempre que se realice un control estricto de la INR<sup>23-25</sup>. En pacientes bajo tratamiento activo con estos fármacos que presenten angina inestable,

no se debe iniciar el tratamiento anticoagulante recomendado durante la fase aguda (HNF, HBPM, fondaparinux o bivalirudina) hasta que se conozca el INR, y no se debe empezar antes de que sea  $< 2$ . No está recomendada la reversión de la anticoagulación con suplementos de vitamina K, a menos que sea necesario por complicaciones hemorrágicas.

### Anticoagulantes durante el ICP en el SCASEST

El uso de inhibición plaquetaria con aspirina y anticoagulación sistémica con HNF ha sido el tratamiento estándar en el ICP desde el inicio<sup>26,27</sup>. Las recomendaciones actuales, basadas en la evidencia empírica, son administrar HNF en forma de bolo intravenoso de 100 U/kg o 50-60 U/kg si se administran inhibidores del receptor de la glucoproteína (GP) IIb/IIIa<sup>182</sup>. La inhibición directa de la trombina con bivalirudina y una infusión provisional con un inhibidor del receptor de la GP IIb/IIIa, ha demostrado ser por lo menos igual de efectiva y con menor riesgo de hemorragias que la HNF/HBPM junto a los inhibidores del receptor de la GP IIb/IIIa en el contexto del ICP programado<sup>28</sup>.

### Recomendaciones para la anticoagulación<sup>5, 29-33</sup>

- La anticoagulación está recomendada en todos los pacientes con angina inestable además, del tratamiento antiplaquetario (I-A).
- La anticoagulación debe seleccionarse de acuerdo con el riesgo de episodios isquémicos y complicaciones hemorrágicas (I-B).
- Existen diversos anticoagulantes disponibles, principalmente HNF, HBPM, fondaparinux y bivalirudina. La elección depende de la estrategia inicial (intervencionista urgente, intervencionista precoz o conservadora) (I-B).
- En una estrategia intervencionista urgente, debe iniciarse inmediatamente el tratamiento con HNF (I-C), enoxaparina (IIa-B) o bivalirudina (I-B).
- En una situación no urgente, mientras se toma la decisión entre una estrategia intervencionista precoz o una estrategia conservadora:
  - El fondaparinux está recomendado sobre la base de un perfil de eficacia/seguridad más favorable (I-A).
  - La enoxaparina, con un perfil de eficacia/seguridad menos favorable que el fondaparinux, sólo debe usarse cuando el riesgo hemorrágico sea bajo (IIa-B).
  - Como no se conoce el perfil de eficacia/seguridad de las HBPM (aparte de la enoxapa-

rina) o de la HNF, respecto al fondaparinux, no se debe recomendar estos anticoagulantes en lugar del fondaparinux (IIa-B).

- En el ICP, los anticoagulantes iniciales deben mantenerse también durante el procedimiento, independientemente de si el tratamiento es con HNF (I-C), enoxaparina (IIa-B) o bivalirudina (IB), mientras que debe administrarse una dosis adicional estándar de HNF (bolo de 50-100 UI/kg) en caso de tratamiento con fondaparinux (IIa-C).
- La anticoagulación puede interrumpirse en las primeras 24 h después de un procedimiento intervencionista (IIa-C). En caso de estrategia conservadora, el fondaparinux, la enoxaparina u otra HBPM pueden mantenerse hasta el alta hospitalaria (I-B).

### Antiplaquetarios

La activación plaquetaria desempeña un papel fisiopatológico crítico en los SCASEST. Una vez que se ha realizado el diagnóstico, el curso temporal de los episodios que siguen a la presentación de los SCASEST, requiere un tratamiento inmediato con fármacos antiagregantes plaquetarios<sup>33</sup>.

La activación plaquetaria tiene que ser considerada no sólo en el contexto de la rotura aguda de una placa, sino también como uno de los factores que contribuyen al tratamiento de los episodios aterotrombóticos posteriores en pacientes con inflamación activa en la pared arterial y la circulación sistémica<sup>29,34</sup>. Por lo tanto, el tratamiento antiplaquetario es necesario para el episodio agudo y para el posterior mantenimiento terapéutico<sup>29</sup>.

Hay tres estrategias relacionadas pero complementarias, que proporcionan un tratamiento antiplaquetario efectivo: la inhibición de la COX-1 (aspirina), la inhibición de la agregación plaquetaria mediada por difosfato de adenosina (ADP) con tienopiridinas (ticlopidina y clopidogrel), y los inhibidores del receptor de la GP IIb/IIIa (tirofiban, eptifibatida, abciximab)<sup>8</sup>.

### Ácido acetilsalicílico

Ya fue comentado con anterioridad.

### Tienopiridinas

Tanto la ticlopidina como el clopidogrel son antagonistas de los receptores de ADP y bloquean la vía de activación plaquetaria inducida por ADP mediante una inhibición específica del receptor

P2Y12 del ADP. El tratamiento con ticlopidina en los SCASEST se ha investigado en un único estudio clínico, en el que se documentó una reducción significativa (46 %) del riesgo de muerte y de IAM a los 6 meses<sup>35</sup>. Sin embargo, el uso de ticlopidina se ha reducido debido a los importantes efectos secundarios potenciales, en especial los gastrointestinales, y por el riesgo de neutropenia o trombocitopenia, y un inicio más lento de su efecto. Como consecuencia, la ticlopidina ha sido reemplazada por el clopidogrel<sup>5,8</sup>.

En el estudio CURE, se administró clopidogrel durante 9-12 meses junto con aspirina (75-325 mg) a pacientes con SCASEST, y se observó una reducción significativa del riesgo de muerte por causas cardiovasculares, IAM no fatal o accidente cerebrovascular. Esta reducción del riesgo fue constante en todos los grupos de riesgo (bajo, moderado o alto) y entre todos los subgrupos de pacientes (ancianos, con desviación ST, con o sin elevación de los biomarcadores cardíacos, diabéticos)<sup>33</sup>. El beneficio se produjo precozmente, con una reducción significativa del riesgo del 34 % de muerte cardiovascular, IAM, accidentes cerebrovasculares o isquemia grave a las 24 horas<sup>35</sup>.

Numerosos estudios han empleado dosis de carga más altas de clopidogrel (normalmente 600 mg) y han demostrado una inhibición más rápida de la agregación plaquetaria que la alcanzada con 300 mg, que es la habitual. Sin embargo, ningún gran estudio clínico ha probado las dosis más altas de clopidogrel en los SCASEST. No obstante, la experiencia en otros contextos, como el ICP, indica que la inhibición plaquetaria más rápida con dosis de carga más altas (600 mg) puede ser más efectiva para reducir las variables clínicas de estudio<sup>36-40</sup>. El pretratamiento de pacientes no seleccionados con clopidogrel antes de la angioplastia produce un mejor resultado del ICP<sup>41-43</sup>. En los pacientes a quienes no se pueda administrar clopidogrel antes de la intervención coronaria percutánea, se les debe dar inhibidores del receptor de la GP IIb/IIIa.

#### **Recomendaciones para los fármacos antiplaquetarios orales (Tabla 1)**<sup>29-32, 36-40, 43</sup>

- La aspirina está recomendada en todos los pacientes con SCASEST que no tengan contraindicaciones, a una dosis de carga inicial de 160-325 mg (no entérica) (I-A), y a una dosis de mantenimiento a largo plazo de 75-100 mg (I-A).

- En todos los pacientes se recomienda una dosis de carga inmediata de 300 mg de clopidogrel, seguida por 75 mg diarios (I-A). El clopidogrel debe mantenerse durante 12 meses a menos que haya excesivo riesgo de hemorragias (I-A).
- En todos los pacientes con contraindicación de aspirina se debe administrar clopidogrel en su lugar (IB).
- En los pacientes que se considere para estrategia intervencionista/ICP, debe usarse una dosis de carga de clopidogrel de 600 mg para alcanzar una inhibición más rápida de la función plaquetaria (IIa-B).
- En el caso de pacientes pretratados con clopidogrel que necesiten una derivación aortocoronaria, la operación debe posponerse a 5 días después de la interrupción del tratamiento con este medicamento, cuando sea factible clínicamente (IIa-C).

#### **Inhibidores del receptor de la glucoproteína IIb/IIIa**

Se han aprobado tres inhibidores del receptor de la GP IIb/IIIa para uso clínico: abciximab, eptifibatida y tirofiban. Estos actúan bloqueando la vía final común de la activación plaquetaria, se unen al fibrinógeno y, en condiciones de estrés por cizallamiento, al factor de Von Willebrand, con lo que inhiben la formación de puentes entre las plaquetas activadas. El abciximab es un fragmento de un anticuerpo monoclonal, la eptifibatida es un péptido cíclico y el tirofiban es un inhibidor peptidomimético<sup>44,45</sup>.

Los resultados obtenidos con los inhibidores del receptor de la GP IIb/IIIa han diferido en dependencia de si se utilizan en una modalidad terapéutica conservadora o intervencionista 30,31. En la primera el uso de inhibidores del receptor de GP IIb/IIIa se asoció a un aumento de las complicaciones hemorrágicas graves, aunque no se produjo un aumento significativo en las hemorragias intracraniales<sup>46</sup>.

Un metaanálisis posterior en pacientes que recibieron tratamiento médico inicial y luego se les realizó ICP<sup>47</sup>, confirmó una reducción general del riesgo del 9 %, pero el beneficio no fue significativo en los pacientes que recibieron exclusivamente tratamiento médico y fueron tratados con inhibidores del receptor de GP IIb/IIIa frente a placebo. El único efecto beneficioso significativo se observó cuando los inhibidores de GP IIb/IIIa se mantenían durante el ICP.

Tabla 1. Uso clínico del tratamiento antitrombótico.

<b>Tratamiento antiplaquetario oral</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Dosis inicial de aspirina: 160-325 mg formulación no entérica, seguida por 75-125 mg diarios</li> <li>- Clopidogrel 75 mg/día después de una dosis de carga de 300 mg (ó 600 mg cuando se quiere tener un inicio rápido de su acción)</li> </ul>
<b>Anticoagulantes</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Fondaparinux 2,5 mg/día subcutáneo</li> <li>- Enoxaparina 1 mg/kg/12 h subcutánea</li> <li>- Dalteparina 120 U/kg/12 h</li> <li>- Nadroparina 86 U/kg/12 h</li> <li>- HNF, bolo intravenoso 60-70 U/kg (máximo 5.000 UI) seguido por infusión de 12-15 U/kg/h (máximo 1.000 U/h) titulado a un TTPa 1,5-2,5 veces el control</li> <li>- Bivalirudina bolo intravenoso de 0,1 mg/kg e infusión de 0,25 mg/kg/h. Bolos intravenosos adicionales de 0,5 mg/kg e infusión aumentada a 1,75 mg/kg/h antes del ICP</li> </ul>
<b>Inhibidores de la GP IIb/IIIa</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Abciximab, 0,25 mg/kg bolo intravenoso seguido de infusión de 0,125 µg/kg/min (máximo 10 µg/min) durante 12-24 h</li> <li>- Eptifibatida, 180 µg/kg bolo intravenoso (segundo bolo a los 10 min para ICP) seguido de infusión de 2 µg/kg/min durante 72-96 h</li> <li>- Tirofiban, 0,4 µg/kg/min intravenoso durante 30 min seguido de infusión de 0,10 µg/kg/min durante 48-96 h. Algunos estudios clínicos están probando un régimen de dosis más altas (bolo de 25 µg/kg e infusión de 0,15 µg/kg/min durante 18 h).</li> </ul>

Estos resultados confirman las observaciones obtenidas en estudios previos que demostraban una reducción del riesgo de episodios isquémicos en pacientes pretratados con inhibidores del receptor de GP IIb/IIIa antes de realizárseles un ICP<sup>5,48</sup>.

Para la estrategia intervencionista sí existe un consenso unánime sobre el beneficio de estos fármacos<sup>49,50</sup>. El tirofiban y la eptifibatida han demostrado ser eficaces en la reducción de los episodios isquémicos en los SCASEST, sobre todo en los subgrupos de alto riesgo, como es el caso de los pacientes diabéticos o con resultado positivo de las troponinas<sup>32</sup>, y en los que se realiza revascularización<sup>5,51</sup>. El abciximab se reserva, habitualmente, para el uso en el laboratorio de cateterismo cardíaco, durante el ICP.

Por lo tanto, pueden utilizarse como tratamiento de primera elección junto con otros fármacos antitrombóticos antes de realizar el ICP del paciente. Este uso de los inhibidores del receptor de GP IIb/IIIa, previo a la revascularización percutánea, ha demostrado reducir el riesgo de muerte e IAM a los 30 días, cuando se prescriben antes y durante el procedimiento de ICP<sup>47,48</sup>

Todos los estudios clínicos realizados con inhibidores del receptor de GP IIb/IIIa han utilizado HNF. Actualmente, el uso de HBPM, sobre todo enoxaparina, está más extendido. Diversos estudios en el campo de los SCASEST, así como estudios observacionales sobre ICP, han demostrado que las HBPM, sobre todo la enoxaparina, se pueden utilizar de forma segura con los inhibidores del receptor de GP IIb/IIIa sin comprometer su eficacia<sup>52-57</sup>.

En el estudio ACUITY, la bivalirudina y las HNF/HBPM han demostrado tener seguridad y eficacia equivalentes cuando se usan con el tratamiento antiplaquetario triple, que incluya inhibidores del receptor de GP IIb/IIIa. Sin embargo, la bivalirudina sola se ha asociado a un menor riesgo hemorrágico cuando se compara con cualquier otra combinación con inhibidores del receptor de GP IIb/IIIa<sup>58,59</sup>.

#### **Recomendaciones para los inhibidores del receptor de la GP IIb/IIIa (tabla 1)**<sup>53-59</sup>

- En pacientes con riesgo intermedio y alto, particularmente aquellos con elevación de las troponinas, depresión del segmento ST o diabetes, se recomienda el uso de eptifibatida o

tirofiban para el tratamiento precoz inicial, de conjunto con los fármacos antiplaquetarios orales (IIa-A).

- La elección de combinar fármacos antiplaquetarios con anticoagulantes debe realizarse en función del riesgo de episodios isquémicos y hemorrágicos (I-B).
- Los pacientes que reciban un tratamiento inicial con eptifibatida o tirofiban previo a la angiografía deben mantener el mismo tratamiento durante y después del ICP (IIa-B).
- En pacientes de alto riesgo no pretratados con inhibidores del receptor de GP IIb/IIIa que vayan a realizarse ICP, se recomienda administrar abciximab inmediatamente después de la angiografía (I-A). El uso de eptifibatida y tirofiban en este contexto está menos establecido (IIa-B).
- Los inhibidores del receptor de GP IIb/IIIa deben combinarse con un anticoagulante (I-A).
- La bivalirudina puede utilizarse como una alternativa a los inhibidores del receptor de GP IIb/IIIa más HNF/HBPM (IIa-B).
- Cuando se conoce la anatomía coronaria y el ICP se va a realizar en las siguientes 24 horas con inhibidores del receptor de GP IIb/IIIa, la evidencia más segura es la que se ha obtenido con abciximab (IIa-B).

### Resistencia a los fármacos antiplaquetarios e interacciones farmacológicas

La resistencia a los fármacos antiplaquetarios describe la ineficacia parcial o total de uno de estos medicamentos para producir la inhibición esperada de la función plaquetaria y, por lo tanto, se debería denominar, respuesta escasa o hiporrespuesta<sup>5</sup>.

La resistencia a los fármacos antiplaquetarios se confunde a menudo con la recurrencia de episodios a pesar del tratamiento antiplaquetario. Esto no implica necesariamente que la resistencia a estos fármacos sea el fenómeno causal, ya que la aterotrombosis es una afección multifactorial y la recurrencia de los episodios puede deberse a otros mecanismos que no sean la resistencia al tratamiento<sup>60</sup>.

La resistencia a los fármacos antiplaquetarios puede medirse mediante varias pruebas de función plaquetaria, aunque la magnitud de la resistencia real a estos fármacos sigue siendo difícil porque no hay ninguna prueba sencilla que se haya podido validar de forma fiable para medir el grado de inhibición de la función plaquetaria en el tratamiento de la aterotrombosis<sup>61,62</sup>. Además, las interacciones farmacológicas

pueden producir una inhibición parcial o total de la actividad de un compuesto determinado.

La resistencia a la aspirina describe un conjunto de fenómenos, como incapacidad para proteger a los pacientes de las complicaciones trombóticas, prolongar el tiempo de sangría, reducir la producción de tromboxano A2 y la insuficiente producción del efecto anticipado en una o más pruebas *in vitro* de función plaquetaria, en particular la agregometría, la activación inducida por estrés de cizallamiento y la expresión de factores plaquetarios de superficie<sup>62</sup>. En una proporción de los pacientes tratados para cualquiera de las manifestaciones de la aterotrombosis, con el tiempo, puede desarrollarse una insuficiente respuesta al tratamiento, incluso cuando se aumentan las dosis<sup>5,63</sup>. No obstante, sólo unos pocos estudios han demostrado que la resistencia a la aspirina puede conducir a una ineficacia del tratamiento.

Existen por lo menos tres mecanismos que favorecen la resistencia a la aspirina, principalmente la expresión transitoria de COX-2 en plaquetas de nueva formación<sup>64</sup>, la existencia de fuentes extraplaquetarias de tromboxano A2<sup>65</sup> y la interferencia con los antiinflamatorios no esteroideos (AINE). La administración concomitante de AINE, como el ibuprofeno, puede interferir con la inactivación de COX-1 debido a una acción competitiva sobre el lugar de unión de la aspirina en el canal de la COX<sup>66</sup>. Esta posible interacción no se observa con los inhibidores selectivos de la COX-2 u otros fármacos antiinflamatorios, como el diclofenaco. Sin embargo, en algunos estudios se ha demostrado que los pacientes tratados con esta combinación farmacológica pueden presentar más episodios<sup>61,67,68</sup>. Recientemente, un análisis retrospectivo de una gran cohorte de pacientes dados de alta después de un IAM, ha demostrado que el uso de cualesquiera inhibidores selectivos de la COX-2 y AINE no selectivos durante el período postinfarto, aumenta el riesgo de muerte<sup>69</sup>. El clopidogrel es un compuesto inactivo que tiene que ser oxidado por el citocromo P450 hepático para generar un metabolito activo. El CYP3A4 y el CYP3A5 son las isoformas de P450 encargadas de la oxidación del clopidogrel que, por una vía de degradación metabólica que comprende varias fases, produce la forma activa del fármaco. La dosis estándar de clopidogrel produce, a partir del antagonismo del receptor plaquetario P2Y12 del ADP, un 30-50 % de inhibición de la agregación plaquetaria inducida por ADP275. Con estas restric-

ciones, la resistencia al clopidogrel se ha demostrado en un 4-30 % de los pacientes<sup>61,70</sup>. Esta es una de las razones por la que se han desarrollado nuevos antagonistas de los receptores del ADP como el prasugrel y el cangrelor<sup>5</sup>.

Por último, no se recomienda combinar clopidogrel y AVK, ya que puede aumentar el riesgo hemorrágico. Esta combinación puede ser necesaria en el contexto de las válvulas cardíacas mecánicas o en caso de riesgo alto de episodios tromboembólicos, situaciones en las que los AVK no pueden ser interrumpidos y el clopidogrel es imprescindible. En estos casos, se debe buscar como objetivo la INR eficaz más baja y la mínima duración en el tratamiento.

### Recomendaciones para la resistencia al tratamiento antiplaquetario y las interacciones farmacológicas<sup>5,67-70</sup>

- No se recomienda la evaluación sistemática de la inhibición de la agregación plaquetaria en pacientes que reciban tratamiento con aspirina, clopidogrel o ambos (IIb-C).
- Los AINE (inhibidores selectivos de la COX-2 y AINE no selectivos) no deben administrarse junto con aspirina o clopidogrel (III-C).
- El clopidogrel puede administrarse con todas las estatinas (I-B).
- La combinación triple de aspirina, clopidogrel y AVK sólo debe administrarse cuando la indicación sea ineludible, en cuyo caso el objetivo debe ser la INR eficaz más baja y la menor duración posible del tratamiento (IIa-C).

### Supresión de los fármacos antiplaquetarios

Algunos estudios recientes han demostrado que en pacientes con EAC la supresión de los fármacos antiplaquetarios, cualquiera que sea la razón, puede producir un aumento de la tasa de recurrencia de episodios<sup>71</sup>. En un estudio multicéntrico y prospectivo que incluyó una cohorte de 1.521 pacientes con IAM reciente, 184 pacientes interrumpieron las tres medicaciones recomendadas (aspirinas, betabloqueadores y estatinas), 56 pacientes interrumpieron dos medicaciones y 272 pacientes interrumpieron una de las medicaciones durante un período de seguimiento de 12 meses. Los pacientes que interrumpieron las tres medicaciones tuvieron la tasa de supervivencia a los 12 meses más baja (el 88,5 frente al 97,7 %;  $p < 0,001$ ), comparados con los pacientes que mantuvieron al menos una medicación. En el análisis multivariable, la interrupción de la

medicación se asoció de forma independiente a tasas más elevadas de mortalidad (RR = 3,81; IC del 95 %, 1,88-7,72). Los resultados concordaron al evaluar de forma separada la aspirina, los betabloqueadores y las estatinas<sup>72</sup>.

La interrupción del tratamiento antiplaquetario doble, poco después de implantar un *stent*, aumenta el riesgo de trombosis aguda en el lugar de este, que tiene un pronóstico especialmente adverso, con una mortalidad que oscila entre el 15 y el 45 % a 1 mes<sup>60,73,74</sup>. Además, la interrupción de los fármacos antiplaquetarios mucho tiempo después de implantar un *stent* fármaco-activo, puede exponer al paciente a una trombosis tardía del *stent*<sup>75,76</sup>. De forma similar, la interrupción del tratamiento antiplaquetario doble, poco después de la fase aguda de un SCASEST, puede exponer al paciente a un riesgo elevado de recurrencia de episodios, incluso en pacientes que no llevan *stent*, aunque hay pocos datos disponibles para avalar este concepto<sup>33,77,78</sup>.

No obstante, puede ser razonable interrumpir el tratamiento antiplaquetario doble en caso de necesidad de intervención quirúrgica al cabo de más de 1 mes después del SCA, en pacientes que no lleven implantado un *stent* fármaco-activo<sup>77,78</sup>. Cuando la interrupción del tratamiento antiplaquetario doble sea imprescindible, como en el caso de tener que realizar cirugía urgente o cuando hay hemorragias graves que no se pueden controlar con tratamiento local, no existe una alternativa terapéutica con eficacia probada que pueda proponerse como sustituta. Se han propuesto diferentes alternativas al tratamiento antiplaquetario doble en dependencia del contexto clínico, el tipo de *stent* y la fecha de su implantación, y el tipo de cirugía. Ninguna de ellas ha demostrado ser eficaz y todas están basadas en la opinión de consenso de expertos sin ninguna prueba real de su eficacia, por eso se ha propuesto el uso de HBPM<sup>79,80</sup>.

### Recomendaciones para la supresión del tratamiento antiplaquetario

- Está desaconsejada la interrupción temporal del tratamiento antiplaquetario doble (aspirina y clopidogrel) en los primeros 12 meses después del episodio inicial (I-C).
- Es obligatorio interrumpir de forma temporal el tratamiento antiplaquetario en caso de hemorragias graves o que pongan en peligro la vida del paciente o porque se vaya a realizar una intervención quirúrgica, en la que incluso, una

hemorragia menor podría tener consecuencias graves (cirugía cerebral o espinal) (IIa-C).

- La interrupción prolongada o permanente de aspirina, clopidogrel o ambos, está desaconsejada a menos que haya una indicación clínica. Se debe tener en cuenta el riesgo de recurrencia de episodios isquémicos que dependen, entre otros factores, del riesgo inicial, el implante y el tipo de *stent* implantado, y el lapso entre la interrupción propuesta y el episodio, o revascularización (I-C).

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Patel MR, Dehmer GJ, Hirshfeld JW, Smith PK, Spertus JA. ACCF/SCAI/STS/AATS/ AHA/ASNC. 2009 Appropriateness Criteria for Coronary Revascularization: A Report by the American College of Cardiology Foundation Appropriateness Criteria Task Force, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Thoracic Surgeons, American Association for Thoracic Surgery, American Heart Association, and the American Society of Nuclear Cardiology Endorsed by the American Society of Echocardiography, the Heart Failure Society of America, and the Society of Cardiovascular Computed Tomography. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53:530-53.
2. Ministerio de Salud Pública. Anuario estadístico. La Habana: MINSAP; 2007.
3. Moreno-Martínez FL, Escobar A, Díaz F, Alegret F, López-Bernal OJ, Aladro I, et al. Factores de riesgo coronario y riesgo cardiovascular en personas adultas de un área de salud de Rancho Veloz (Cuba). *Clin Invest Arterioscl*. 2008;20(4): 151-61.
4. Rodríguez-Granillo GA, McFadden EP, Valgimigli M, Van Mieghem CA, Regar E, De Feyter PJ, et al. Coronary plaque composition of nonculprit lesions, assessed by in vivo intracoronary ultrasound radio frequency data analysis, is related to clinical presentation. *Am Heart J*. 2006;151:1020-4.
5. Bassand JP, Hamm CW, Ardissino D, Boersma E, Budaj A, Fernández-Avilés F, et al; Grupo de Trabajo para el diagnóstico y tratamiento del síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST de la Sociedad Europea de Cardiología. Guía de Práctica Clínica para el diagnóstico y tratamiento del síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST. *Rev Esp Cardiol*. 2007;60(10):1070.e1-e80.
6. Ryden L, Standl E, Bartnik M, Van den Berghe G, Betteridge J, De Boer MJ, et al. Guidelines on diabetes, prediabetes, and cardiovascular diseases: executive summary: The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J*. 2007;28:88-136.
7. Mehta RH, Roe MT, Chen AY, Lytle BL, Pollack CV Jr, Brindis RG, et al. Recent trends in the care of patients with non-ST segment elevation acute coronary syndromes: insights from the CRUSADE initiative. *Arch Intern Med*. 2006;166: 2027-34.
8. Cannon CP, Braunwald E. Unstable Angina and non-ST elevation myocardial infarction. En: Zipes DP, Libby P, Bonow RO, Braunwald E. Braunwald's Heart Disease. A Textbook of Cardiovascular Medicine. 7ma. Ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2005:1243-79.
9. Martín Luengo C, Abeytua Jiménez M, Bosch Genover X, López Bescós L, Tamargo Menéndez J, Tobaruela González A, et al. Drug treatment of angina pectoris. Study Group on Angina Pectoris of the Ischemic Cardiopathy and Coronary Units Section of the Spanish Society of Cardiology. *Rev Esp Cardiol*. 1995; 48(7):447-59.
10. López Bescósa L, Fernández-Ortiza A, Bueno Zamoraa H, Coma Canellaa I, Lidón Corbia RM, Cequier Fillata A, et al. Guías de práctica clínica de la Sociedad Española de Cardiología en la angina inestable/infarto sin elevación ST. *Rev Esp Cardiol* 2000;53(6):838-850.
11. López Bescós L, Arós Boraua F, Lidón Corbia RM, Cequier Fillata A, Buena J; J Alonso J, et al. Actualización 2002 de las Guías de Práctica Clínica en angina inestable/infarto sin elevación del ST. *Rev Esp Cardiol*. 2002;55:631-42.
12. Theroux P, Waters D, Qiu S, McCans J, De Guise P, Juneau M. Aspirin versus heparin to prevent myocardial infarction during the acute phase of unstable angina. *Circulation*. 1993;88: 2045-8.
13. Antithrombotic Trialists Collaboration. Collaborative metaanalysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ*. 2002;324:71-86.
14. Borer JS. Therapeutic effects of I(f) blockade: evidence and perspective. *Pharmacol Res*. 2006; 53:440-5.

15. Harrington RA, Becker RC, Ezekowitz M, Meade TW, O'Connor CM, Vorchheimer DA, *et al.* Antithrombotic therapy for coronary artery disease: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest*. 2004;126:S513-48.
16. Hirsh J, Raschke R. Heparin and low-molecular-weight heparin: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest*. 2004;126:188S-203S.
17. Chaitman BR. Ranolazine for the treatment of chronic angina and potential use in other cardiovascular conditions. *Circulation*. 2006;113:2462-72.
18. Bayón Fernández J, Alegría Ezquerro E, Bosch Genover X, Cabadés O'Callaghan A, Iglesias Gárriz I, Jiménez Nacher JJ, *et al.* Unidades de Dolor Torácico. Organización y protocolos para el diagnóstico del síndrome coronario agudo. *Rev Esp Cardiol*. 2002;55:143-54.
19. Antman EM, McCabe CH, Gurfinkel EP, Turpie AG, Bernink PJ, Salein D, *et al.* Enoxaparin prevents death and cardiac ischemic events in unstable angina/non-Q-wave myocardial infarction. Results of the thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) 11B trial. *Circulation*. 1999;100:1593-601.
20. Fragmin and Fast Revascularisation During Instability in Coronary Artery Disease Investigators. Long-term low-molecular-mass heparin in unstable coronary-artery disease: FRISC II prospective randomised multicentre study. *Lancet*. 1999;354:701-7.
21. Ansell J, Hirsh J, Poller L, Bussey H, Jacobson A, Hylek E. The pharmacology and management of the vitamin K antagonists: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest*. 2004;126:S204-33.
22. Hurlen M, Abdelnoor M, Smith P, Erikssen J, Arnesen H. Warfarin, aspirin, or both after myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2002;347:969-74.
23. Andreotti F, Testa L, Biondi-Zoccai GG, Crea F. Aspirin plus warfarin compared to aspirin alone after acute coronary syndromes: an updated and comprehensive meta-analysis of 25 307 patients. *Eur Heart J*. 2006;27:519-26.
24. Organization to Assess Strategies for Ischemic Syndromes (OASIS) Investigators. Effects of long-term, moderate-intensity oral anticoagulation in addition to aspirin in unstable angina. *J Am Coll Cardiol*. 2001;37:475-84.
25. Buresly K, Eisenberg MJ, Zhang X, Pilote L. Bleeding complications associated with combinations of aspirin, thienopyridine derivatives, and warfarin in elderly patients following acute myocardial infarction. *Arch Intern Med*. 2005;165:784-9.
26. Silber S, Albertsson P, Aviles FF, Camici PG, Colombo A, Hamm C, *et al.* Guidelines for percutaneous coronary interventions. The Task Force for Percutaneous Coronary Interventions of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2005;26:804-47.
27. Fox KA, Anderson FA, Dabbous OH, Steg PG, Lopez-Sendon JL, Van de Werf F, *et al.* Intervention in acute coronary syndromes: do patients undergo intervention on the basis of their risk characteristics? The global registry of acute coronary events (GRACE). *Heart*. 2007;93:177-82.
28. Lincoff AM, Kleiman NS, Kereiakes DJ, Feit F, Bittl JA, Jackman JD, *et al.* Long-term efficacy of bivalirudin and provisional glycoprotein IIb/IIIa blockade vs. heparin and planned glycoprotein IIb/IIIa blockade during percutaneous coronary revascularization: REPLACE-2 randomized trial. *JAMA*. 2004;292:696-703.
29. Yan AT, Yan RT, Tan M, Chow CM, Fitchett DH, Georgescu AA, *et al.* ST-segment depression in non-ST elevation acute coronary syndromes: quantitative analysis may not provide incremental prognostic value beyond comprehensive risk stratification. *Am Heart J*. 2006;152:270-6.
30. Bavry AA, Kumbhani DJ, Rassi AN, Bhatt DL, Askari AT. Benefit of early invasive therapy in acute coronary syndromes: a meta-analysis of contemporary randomized clinical trials. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48:1319-25.
31. Hoenig MR, Doust JA, Aroney CN, Scott IA. Early invasive versus conservative strategies for unstable angina & non-ST-elevation myocardial infarction in the stent era. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;3: CD004815.
32. Hirsch A, Windhausen F, Tijssen JG, Verheugt FW, Cornel JH, De Winter RJ. Long-term outcome after an early invasive versus selective invasive treatment strategy in patients with non-ST-elevation acute coronary syndrome and elevated cardiac troponin T (the ICTUS trial): a follow-up study. *Lancet*. 2007;369:827-35.



33. Mehta RH, Roe MT, Chen AY, Lytle BL, Pollack CV Jr, Brindis RG, *et al.* Recent trends in the care of patients with non-ST segment elevation acute coronary syndromes: insights from the CRUSADE initiative. *Arch Intern Med.* 2006;166: 2027-34.
34. Rodríguez-Granillo GA, García-García HM, Valgimigli M, Vaina S, Van Mieghem C, Van Geuns RJ, *et al.* Global characterization of coronary plaque rupture phenotype using three-vessel intravascular ultrasound radiofrequency data analysis. *Eur Heart J.* 2006;27:1921-7.
35. Budaj A, Yusuf S, Mehta SR, Fox KA, Tognoni G, Zhao F, *et al.* Benefit of clopidogrel in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation in various risk groups. *Circulation.* 2002;106:1622-6.
36. Kandzari DE, Berger PB, Kastrati A, Steinhubl SR, Mehilli J, Dotzer F, *et al.* Influence of treatment duration with a 600-mg dose of clopidogrel before percutaneous coronary revascularization. *J Am Coll Cardiol.* 2004;44:2133-6.
37. Montalescot G, Sideris G, Meuleman C, Bal-dit-Sollier C, Lellouche N, Steg PG, *et al.* A randomized comparison of high clopidogrel loading doses in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: the ALBION (Assessment of the Best Loading Dose of Clopidogrel to Blunt Platelet Activation, Inflammation and Ongoing Necrosis) trial. *J Am Coll Cardiol.* 2006;48:931-8.
38. Patti G, Colonna G, Pasceri V, Pepe LL, Montinaro A, Di Sciascio G. Randomized trial of high loading dose of clopidogrel for reduction of periprocedural myocardial infarction in patients undergoing coronary intervention: results from the ARMYDA-2 (Antiplatelet therapy for Reduction of MYocardial Damage during Angioplasty) study. *Circulation.* 2005;111:2099-106.
39. Von Beckerath N, Taubert D, Pogatsa-Murray G, Schomig E, Kastrati A, Schomig A. Absorption, metabolization, and antiplatelet effects of 300-, 600-, and 900-mg loading doses of clopidogrel: results of the ISAR-CHOICE (Intracoronary Stenting and Antithrombotic Regimen: Choose Between 3 High Oral Doses for Immediate Clopidogrel Effect) Trial. *Circulation.* 2005;112: 2946-50.
40. Hochholzer W, Trenk D, Bestehorn HP, Fischer B, Valina CM, Ferenc M, *et al.* Impact of the degree of peri-interventional platelet inhibition after loading with clopidogrel on early clinical outcome of elective coronary stent placement. *J Am Coll Cardiol.* 2006;48:1742-50.
41. Chan AW, Moliterno DJ, Berger PB, Stone GW, DiBattiste PM, Yakubov SL, *et al.* Triple antiplatelet therapy during percutaneous coronary intervention is associated with improved outcomes including one-year survival: results from the Do Tirofiban and ReoPro Give Similar Efficacy Outcome Trial (TARGET). *J Am Coll Cardiol.* 2003;42:1188-95.
42. Steinhubl SR, Berger PB, Mann JT III, 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.
43. Szuk T, Gyongyosi M, Homorodi N, Kristof E, Kiraly C, Edes IF, *et al.* Effect of timing of clopidogrel administration on 30-day clinical outcomes: 300-mg loading dose immediately after coronary stenting versus pretreatment 6 to 24 h before stenting in a large unselected patient cohort. *Am Heart J.* 2007;153:289-95.
44. SYMPHONY Investigators. Comparison of sibrifiban with aspirin for prevention of cardiovascular events after acute coronary syndromes: a randomised trial. The SYMPHONY Investigators. Sibrifiban versus Aspirin to Yield Maximum Protection from Ischemic Heart Events Post-acute Coronary Syndromes. *Lancet.* 2000;355: 337-45.
45. Topol EJ, Easton D, Harrington RA, Amarenco P, Califf RM, Graffagnino C, *et al.* Randomized, double-blind, placebo-controlled, international trial of the oral IIb/IIIa antagonist lotrafiban in coronary and cerebrovascular disease. *Circulation.* 2003; 108:399-406.
46. Boersma E, Harrington RA, Moliterno DJ, White H, Theroux P, Van de Werf F, *et al.* Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in acute coronary syndromes: a meta-analysis of all major randomised clinical trials. *Lancet.* 2002;359:189-98.
47. Roffi M, Chew DP, Mukherjee D, Bhatt DL, White JA, Moliterno DJ, *et al.* Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibition in acute coronary syndromes. Gradient of benefit related to the revascularization strategy. *Eur Heart J.* 2002;23:1441-8.
48. Boersma E, Akkerhuis KM, Theroux P, Califf RM, Topol EJ, Simoons ML. Platelet glycoprotein

- IIb/IIIa receptor inhibition in non-ST-elevation acute coronary syndromes: early benefit during medical treatment only, with additional protection during percutaneous coronary intervention. *Circulation*. 1999;100:2045-8.
49. Topol EJ, Moliterno DJ, Herrmann HC, Powers ER, Grines CL, Cohen DJ, *et al*. Comparison of two platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitors, tirofiban and abciximab, for the prevention of ischemic events with percutaneous coronary revascularization. *N Engl J Med*. 2001;344:1888-94.
  50. Moliterno DJ, Yakubov SJ, DiBattiste PM, Herrmann HC, Stone GW, Macaya C, *et al*. Outcomes at 6 months for the direct comparison of tirofiban and abciximab during percutaneous coronary revascularisation with stent placement: the TARGET follow-up study. *Lancet*. 2002;360:355-60.
  51. Cannon CP, Weintraub WS, Demopoulos LA, Vicari R, Frey MJ, Lakkis N, *et al*. Comparison of early invasive and conservative strategies in patients with unstable coronary syndromes treated with the glycoprotein IIb/IIIa inhibitor tirofiban. *N Engl J Med*. 2001;344:1879-87.
  52. Alexander KP, Chen AY, Roe MT, Newby LK, Gibson CM, Allen-LaPointe NM, *et al*. Excess dosing of antiplatelet and antithrombin agents in the treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *JAMA*. 2005;294:3108-16.
  53. Ferguson JJ, Antman EM, Bates ER, Cohen M, Every NR, Harrington RA, *et al*. Combining enoxaparin and glycoprotein IIb/IIIa antagonists for the treatment of acute coronary syndromes: final results of the National Investigators Collaborating on Enoxaparin-3 (NICE-3) study. *Am Heart J*. 2003;146:628-34.
  54. James S, Armstrong P, Califf R, Husted S, Kontny F, Nieminen M, *et al*. Safety and efficacy of abciximab combined with dalteparin in treatment of acute coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2002;23:1538-45.
  55. Mukherjee D, Mahaffey KW, Moliterno DJ, Harrington RA, Yadav JS, Pieper KS, *et al*. Promise of combined low-molecular-weight heparin and platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibition: results from Platelet IIb/IIIa Antagonist for the Reduction of Acute coronary syndrome events in a Global Organization Network B (PARAGON B). *Am Heart J*. 2002;144:995-1002.
  56. Zeymer U, Gitt A, Junger C, Koeth O, Zahn R, Wienbergen H, *et al*. Clinical benefit of enoxaparin in patients with high-risk acute coronary syndromes without ST elevations in clinical practice. *Am J Cardiol*. 2006;98:19-22.
  57. De Lemos JA, Blazing MA, Wiviott SD, Brady WE, White HD, Fox KA, *et al*. Enoxaparin versus unfractionated heparin in patients treated with tirofiban, aspirin and an early conservative initial management strategy: results from the A phase of the A-to-Z trial. *Eur Heart J*. 2004;25:1688-94.
  58. Kastrati A, Mehilli J, Neumann FJ, Dotzer F, Ten Berg J, Bollwein H, *et al*. Abciximab in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention after clopidogrel pretreatment: the ISAR-REACT 2 randomized trial. *JAMA*. 2006;295:1531-8.
  59. Stone GW, McLaurin BT, Cox DA, Bertrand ME, Lincoff AM, Moses JW, *et al*; for the ACUITY Investigators. Bivalirudin for patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2006;355:2203-16.
  60. Farb A, Boam AB. Stent thrombosis redux—the FDA perspective. *N Engl J Med*. 2007;356:984-7.
  61. Patrono C, Collier B, FitzGerald GA, Hirsh J, Roth G. Plateletactive drugs: the relationships among dose, effectiveness, and side effects: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest*. 2004;126:S234-64.
  62. Patrono C. Aspirin resistance: definition, mechanisms and clinical readouts. *J Thromb Haemost*. 2003;1:1710-3.
  63. Mueller MR, Salat A, Stangl P, Murabito M, Pulaki S, Boehm D, *et al*. Variable platelet response to low-dose ASA and the risk of limb deterioration in patients submitted to peripheral arterial angioplasty. *Thromb Haemost*. 1997;78:1003-7.
  64. Rocca B, Secchiero P, Ciabattini G, Ranelletti FO, Catani L, Guidotti L, *et al*. Cyclooxygenase-2 expression is induced during human megakaryopoiesis and characterizes newly formed platelets. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2002;99:7634-9.
  65. Cipollone F, Ciabattini G, Patrignani P, Pasquale M, Di Gregorio D, Bucciarelli T, *et al*. Oxidant stress and aspirin-insensitive thromboxane biosynthesis in severe unstable angina. *Circulation*. 2000;102:1007-13.
  66. Catella-Lawson F, Reilly MP, Kapoor SC, Cucchiara AJ, De-Marco S, Tournier B, *et al*. Cyclooxygenase inhibitors and the antiplatelet

- effects of aspirin. *N Engl J Med.* 2001;345:1809-17.
67. Kurth T, Glynn RJ, Walker AM, Chan KA, Buring JE, Hennekens CH, *et al.* Inhibition of clinical benefits of aspirin on first myocardial infarction by nonsteroidal antiinflammatory drugs. *Circulation.* 2003;108:1191-5.
  68. MacDonald TM, Wei L. Effect of ibuprofen on cardioprotective effect of aspirin. *Lancet.* 2003;361:573-4.
  69. Gislason GH, Jacobsen S, Rasmussen JN, Rasmussen S, Buch P, Friberg J, *et al.* Risk of death or reinfarction associated with the use of selective cyclooxygenase-2 inhibitors and non-selective nonsteroidal antiinflammatory drugs after acute myocardial infarction. *Circulation.* 2006;113:2906-13.
  70. Nguyen TA, Diodati JG, Pharand C. Resistance to clopidogrel: a review of the evidence. *J Am Coll Cardiol.* 2005;45:1157-64.
  71. Collet JP, Montalescot G, Blanchet B, Tanguy ML, Golmard JL, Choussat R, *et al.* Impact of prior use or recent withdrawal of oral antiplatelet agents on acute coronary syndromes. *Circulation.* 2004;110:2361-7.
  72. Ho PM, Spertus JA, Masoudi FA, Reid KJ, Peterson ED, Magid DJ, *et al.* Impact of medication therapy discontinuation on mortality after myocardial infarction. *Arch Intern Med.* 2006;166:1842-7.
  73. Jeremias A, Sylvia B, Bridges J, Kirtane AJ, Bigelow B, Pinto DS, *et al.* Stent thrombosis after successful sirolimus-eluting stent implantation. *Circulation.* 2004;109:1930-2.
  74. Ong AT, Hoyer A, Aoki J, Van Mieghem CA, Rodríguez Granillo GA, Sonnenschein K, *et al.* Thirty-day incidence and sixmonth clinical outcome of thrombotic stent occlusion after bare-metal, sirolimus, or paclitaxel stent implantation. *J Am Coll Cardiol.* 2005;45:947-53.
  75. Iakovou I, Schmidt T, Bonizzi E, Ge L, Sangiorgi GM, Stankovic G, *et al.* Incidence, predictors, and outcome of thrombosis after successful implantation of drug-eluting stents. *JAMA.* 2005;293:2126-30.
  76. McFadden EP, Stabile E, Regar E, Cheneau E, Ong AT, Kinnaird T, *et al.* Late thrombosis in drug-eluting coronary stents after discontinuation of antiplatelet therapy. *Lancet.* 2004;364:1519-21.
  77. Eisenstein EL, Anstrom KJ, Kong DF, Shaw LK, Tuttle RH, Mark DB, *et al.* Clopidogrel use and long-term clinical outcomes after drug-eluting stent implantation. *JAMA.* 2007;297:159-68.
  78. Fajadet J, Wijns W, Laarman GJ, Kuck KH, Ormiston J, Munzel T, *et al.* Randomized, double-blind, multicenter study of the Endeavor zotarolimus-eluting phosphorylcholine-encapsulated stent for treatment of native coronary artery lesions: clinical and angiographic results of the ENDEAVOR II trial. *Circulation.* 2006;114:798-806.
  79. Albaladejo P, Marret E, Piriou V, Samama CM. Perioperative management of antiplatelet agents in patients with coronary stents: recommendations of a French Task Force. *Br J Anaesth.* 2006;97:580-2.
  80. Grines CL, Bonow RO, Casey DE Jr, Gardner TJ, Lockhart PB, Moliterno DJ, *et al.* Prevention of premature discontinuation of dual antiplatelet therapy in patients with coronary artery stents. A Science Advisory from the American Heart Association, American College of Cardiology, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, American College of Surgeons, and American Dental Association, with Representation from the American College of Physicians. *Circulation.* 2007;115:813-8.