

Actualización (2002) de las Guías de Práctica Clínica de la Sociedad Española de Cardiología en angina inestable/infarto sin elevación del segmento ST

Lorenzo López Bescós (coordinador), Fernando Arós Borau, Rosa M. Lidón Corbi, Ángel Cequier Fillat, Héctor Bueno, Joaquín J. Alonso, Isabel Coma Canella, Ángel Loma-Osorio, Julián Bayón Fernández, Rafael Masiá Martorell, José Tuñón Fernández, Antonio Fernández-Ortiz, Jaime Marrugat de la Iglesia y Miguel Palencia Pérez

Sociedad Española de Cardiología.

Desde la elaboración de las Guías de Práctica Clínica sobre angina inestable/infarto agudo de miocardio sin onda Q de la SEC en 1999, se han publicado numerosos trabajos cuyas conclusiones hacen recomendable modificar las recomendaciones vigentes hasta la fecha. Los hallazgos más importantes están relacionados con el papel emergente de las Unidades de Dolor Torácico en el manejo y la estratificación inicial de los síndromes coronarios agudos en las unidades de urgencias, los nuevos descubrimientos sobre la eficacia de los inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa, el clopidogrel y las heparinas de bajo peso molecular en el tratamiento farmacológico del síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST y el papel de la estrategia invasiva precoz para mejorar el pronóstico de estos pacientes.

En este documento se revisan las evidencias publicadas en estos campos y se actualizan las recomendaciones correspondientes en el manejo de los pacientes con síndrome coronario agudo sin elevación persistente del segmento ST.

Palabras clave: Síndrome coronario agudo. Unidades de dolor torácico. Inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa. Clopidogrel. Heparinas de bajo peso molecular. Estrategia invasiva.

2002 Update of the Guidelines of the Spanish Society of Cardiology for Unstable Angina/Without ST-Segment Elevation Myocardial Infarction

Since the Spanish Society of Cardiology Clinical Practice Guidelines on Unstable Angina/Non-Q-Wave Myocardial Infarction were released in 1999, the conclusions of several studies that have been published make it advisable to update current clinical recommendations. The main findings are related to the developing role of Chest Pain Units in the management and early risk stratification of acute coronary syndromes in the emergency department; new information concerning the efficacy of glycoprotein IIb/IIIa inhibitors, clopidogrel and low-molecular-weight heparins in the pharmacological treatment of acute coronary syndromes without ST-segment elevation; and the role of early invasive strategy in improving the prognosis of these patients.

The published evidence is reviewed and the corresponding clinical recommendations for the management of acute coronary syndromes without persistent ST-segment elevation are updated.

Key words: Acute coronary syndromes. Chest pain units. Glycoprotein IIb/IIIa inhibitors. Clopidogrel. Low-molecular-weight heparins. Invasive strategy.

Full English text available at: www.revespcardiol.org

INTRODUCCIÓN

Las Guías de Práctica Clínica deben ser un documento de referencia actualizado, por lo que es conveniente añadir periódicamente al documento inicial los

cambios con trascendencia clínica que se produzcan. En el tiempo transcurrido desde la elaboración de la última versión de esta Guía en 1999¹, se han publicado diversos estudios que aportan nuevos datos para el manejo del síndrome coronario agudo (SCA), que se están incorporando a la práctica clínica y que, por ello, no deben ignorarse. La propia Sección de Cardiopatía Isquémica y Unidades Coronarias ha elaborado un documento sobre las Unidades de Dolor Torácico² que incluye el manejo del SCA en urgencias y que no estaba contemplado en la versión inicial de la Guía.

Correspondencia: Dr. L. López Bescós.
Servicio de Cardiología. Fundación Hospital de Alcorcón.
Budapest, 1. 28922 Alcorcón. Madrid.
Correo electrónico: llopez@fhalcon.es

ABREVIATURAS

AAS: ácido acetilsalicílico.
CRC: cirugía de revascularización coronaria.
IAM: infarto agudo de miocardio.
IC: intervalo de confianza.
ICP: intervencionismo coronario percutáneo.
RR: riesgo relativo.
SCA: síndrome coronario agudo.
SCASEST: síndrome coronario agudo sin elevación de ST (engloba la antigua nomenclatura de angina inestable/infarto sin elevación de ST).
UDT: unidad de dolor torácico.

Con esta actualización no se pretende desarrollar una nueva edición de la Guía, sino solamente un *Adendum* en tres aspectos concretos: 1) incluir el concepto de Unidad de Dolor Torácico en el manejo y estratificación inicial del SCA en urgencias; 2) actualizar las indicaciones de los inhibidores de la glucoproteína (GP) IIb/IIIa, del clopidogrel y las heparinas de bajo peso molecular en la fase aguda del SCA, y 3) revisar las indicaciones de la coronariografía y revascularización en este contexto.

El contenido de estos tres apartados debe sustituir al texto de la versión original de la Guía que, por lo demás, conserva toda su vigencia.

En esta actualización escrita no se incluye el texto completo de la Guía, sino sólo los temas que se han actualizado. Para que al lector le resulte más claro, siempre figurará el encabezamiento del subapartado cuyo texto se ha modificado. Entre corchetes se reseña la página correspondiente de la versión original¹ en la que éste se inicia. Si el encabezamiento del subapartado se ha modificado, figura primero y en cursiva el encabezamiento antiguo que se retira y, seguido de éste, el nuevo encabezamiento sin cursiva. En el texto del subapartado modificado figurará en *letra cursiva* el texto de la versión original de la Guía que se mantiene y en letra redonda el nuevo texto que se añade o sustituye.

Se podrá consultar el texto completo de la guía actualizada en la página web de la SEC (www.secardiologia.es).

FASE PREHOSPITALARIA Y DEL ÁREA DE URGENCIAS HOSPITALARIA

Conducta ante dolor torácico no traumático sugestivo de angina o sintomatología equivalente en el área de urgencias hospitalaria [pág. 840]

Unidades de dolor torácico (UDT) (nuevo texto)

El dolor torácico es la expresión clínica más típica del SCA, pero también la causa más frecuente de presentación de los enfermos en la urgencia hospitalaria (del 5 al 20% de los pacientes que acuden al Servicio de Urgencias de un hospital lo hacen por dolor torácico)³. Es necesaria la discriminación rápida entre los enfermos que presentan dolor por isquemia miocárdica y aquellos que lo presentan por otras causas. En muchos de los enfermos con isquemia miocárdica, el resultado del tratamiento está determinado por la precocidad con que éste se inicia.

La solución que en la actualidad tiene más aceptación para mejorar el diagnóstico y el tratamiento del dolor torácico en el área de urgencias es la creación de las UDT⁴. El objetivo principal de estas unidades es la rápida clasificación de los enfermos en grupos de diferente riesgo. Esta clasificación debe completarse en 30 min, y posteriormente se sigue de una evaluación diagnóstica inicial en 6-9 h. Los enfermos cuya opción diagnóstica no queda clara se mantienen en observación durante 9-24 h. Estas 3 fases de evaluación del dolor torácico en las UDT se resumen a continuación:

1.ª fase. Clasificación rápida de los pacientes con dolor torácico agudo

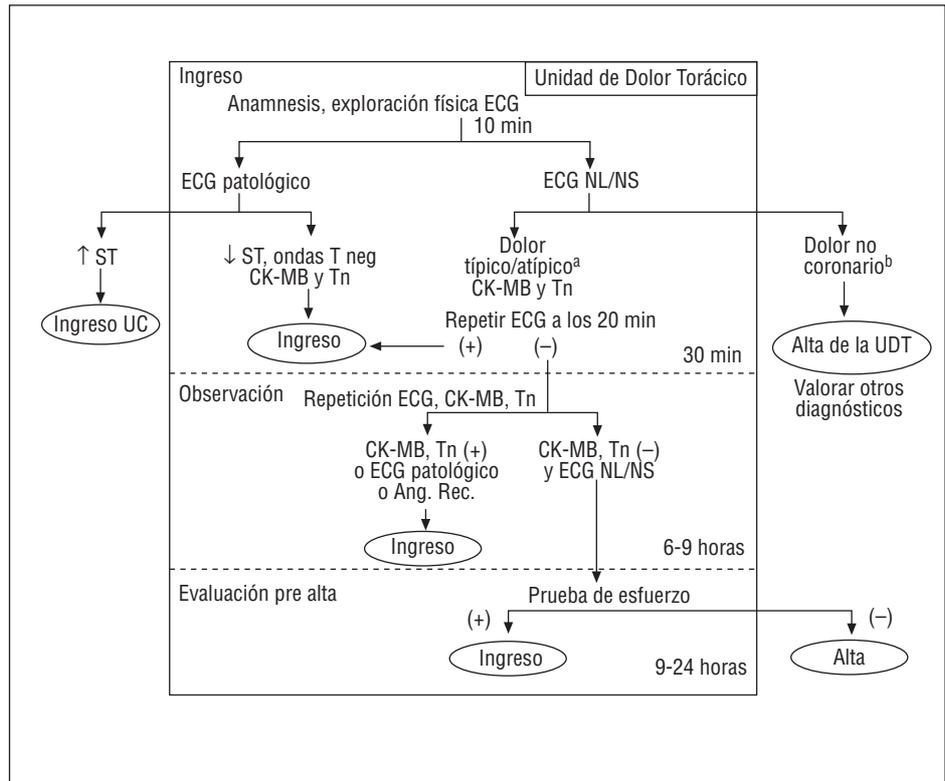
En esta primera clasificación se utilizan datos clínicos directos y un electrocardiograma (ECG), que debe realizarse en los primeros 10 min desde el ingreso, y se agrupan los enfermos en 4 categorías con implicaciones directas respecto al ingreso (tabla 1).

TABLA 1. Clasificación rápida de los pacientes con dolor torácico agudo a su llegada a la Unidad de Dolor Torácico

Grupo riesgo	Clínica SCA	Electrocardiograma	Destino/Ingreso
1	Sí	Elevación ST o BRI	Unidad Coronaria
2	Sí	Descenso ST o T negativa	Unidad Coronaria/Planta
3	Sí	Normal o no diagnóstico	Unidad Dolor Torácico
4	No	Normal o no diagnóstico	Alta/Otras áreas

BRI: bloqueo de rama izquierda; SCA: síndrome coronario agudo.

Fig. 1. Protocolo propuesto por la Sección de Cardiopatía Isquémica y Unidades Coronarias de la SEC para el diagnóstico del dolor torácico de origen no traumático en la Unidad de Dolor Torácico (modificado de Bayón Fernández et al²).
^aConsiderar ingreso en caso de dolor sugestivo de isquemia miocárdica con presencia de marcadores de riesgo: infarto de miocardio o revascularización coronaria previa, insuficiencia cardíaca, afectación de otro territorio vascular.
^bDescartar disección aórtica y tromboembolismo pulmonar.
 ECG NL/NS: ECG normal/no diagnóstico; Tn: troponinas; Ang rec: angina recurrente.



2.ª fase. Evaluación diagnóstica inicial

Una vez realizada esta primera orientación, debe procederse a una mayor aproximación diagnóstica incorporando los marcadores biológicos a los signos clínicos y el ECG⁵. Se basa en datos obtenidos de:

1. La anamnesis y exploración física. Aumenta la probabilidad de isquemia miocárdica la existencia de alguna de las siguientes circunstancias: *a)* dolor de características típicas o presencia de cortejo vegetativo; *b)* síntomas equivalentes en diabéticos, ancianos o enfermos con insuficiencia cardíaca previa; *c)* síntomas acompañantes como insuficiencia ventricular izquierda, arritmias o síncope, y *d)* antecedentes como la edad, factores de riesgo cardiovascular, historia de cardiopatía isquémica, afectación de otros territorios vasculares.

2. El ECG. Tiene mayor valor diagnóstico si se registra durante el dolor. Al paciente en esta unidad se le realizan ECG seriados y, si es posible, se le somete a un continuo control. Es necesario reseñar que: *a)* el ECG normal o inespecífico define un grupo de bajo riesgo, pero no excluye el diagnóstico de isquemia miocárdica^{6,7}; *b)* la elevación transitoria o descenso transitorio o mantenido de ST sugiere una mayor probabilidad de isquemia miocárdica y un riesgo mayor^{8,9}, y *c)* tienen menor significado las alteraciones de la onda T¹⁰.

3. Los marcadores del daño miocárdico. La apari-

ción en sangre periférica de marcadores intracelulares es diagnóstica de daño miocárdico. Los tres más útiles son: *a)* la mioglobina, que es el marcador más precoz. Es muy sensible y poco específico. Su negatividad durante las primeras 4-8 h descarta la necrosis miocárdica¹¹; *b)* la troponina (T o I) que comienza a elevarse a las 4-6 h. Es muy específica de daño miocárdico, aunque no patognomónica de SCA, y tiene valor pronóstico¹². Si es inicialmente negativa, debe repetirse a las 8-12 h del inicio de los síntomas, y *c)* la CK-MB masa, que según la National Academy of Clinical Biochemistry¹³ inicia su elevación a las 4-5 h, tiene menor sensibilidad que la troponina, pero es específica en relación a la necrosis miocárdica.

Con estos datos iniciales se clasifica a los pacientes en tres grupos diagnósticos que son la base de los algoritmos del tratamiento inicial del SCA (fig. 1):

1. Pacientes con SCA (con/sin elevación de ST). En este primer grupo, los enfermos con elevación de ST deben ser tratados de inmediato con una estrategia de reperfusión coronaria¹⁴. Los enfermos con SCA sin elevación de ST (SCASEST) y marcadores de riesgo deben ser ingresados y tratados según las recomendaciones de esta Guía.

2. Pacientes con dolor torácico no coronario. Estos enfermos se manejarán según su etiología.

3. Pacientes con dolor torácico de etiología incierta. Una vez identificados los pacientes con un diagnóstico de entrada de SCA y aquellos con dolor torá-

co de otras etiologías, queda aproximadamente un tercio de pacientes sin un diagnóstico claro que, para la mayoría de los protocolos, constituye la población susceptible de seguimiento en la UDT. Si el ECG sigue siendo normal, deben permanecer en observación y repetirse el ECG y los marcadores de necrosis a las 6-8 h. Por el contrario, si en el ECG aparecen cambios isquémicos, los marcadores se hacen positivos o aparece un nuevo episodio de angina, los pacientes deben ser ingresados. El período de observación recomendado oscila entre 6 y 24 h.

3.ª fase. Evaluación final en la UDT

Aproximadamente el 70% de los pacientes ingresados en la UDT que completan el período de observación de 6 a 24 h tienen marcadores de necrosis negativos, no muestran cambios en los ECG seriados ni presentan signos de inestabilidad hemodinámica¹⁵. No obstante, hasta un 3% de ellos puede tener un SCA y no debe ser dado de alta. Por este motivo, la mayor parte de los protocolos incluye una prueba de provocación de isquemia en la evaluación de estos pacientes en la UDT. Los enfermos con una prueba de provocación de isquemia positiva deben ser ingresados y tratados según esta Guía (fig. 1). Los enfermos en los que no se provoca isquemia constituyen un grupo de bajo riesgo y pueden ser tratados de forma ambulatoria.

FASE PREHOSPITALARIA Y DEL ÁREA DE URGENCIAS HOSPITALARIA

Clasificación propuesta para la estratificación del riesgo [pág. 841]

Estratificación riesgo en enfermo ingresado con SCA confirmado (nuevo texto)

El riesgo en este grupo de enfermos con SCA se refiere a la probabilidad de muerte, desarrollo de infarto agudo de miocardio (IAM), isquemia refractaria o arritmias ventriculares en los 30 días siguientes.

La evaluación de la probabilidad de evolución inmediata desfavorable se basa en la existencia de criterios de riesgo. Los enfermos se dividen en tres grupos con distinto pronóstico y manejo terapéutico:

1. Grupo de alto riesgo: enfermos que presentan alguno de los siguientes criterios:

- Inestabilidad hemodinámica: shock, edema agudo de pulmón, hipotensión arterial o insuficiencia mitral.
- Angina recurrente con tratamiento adecuado.
- Angina de reposo con cambios del segmento ST ≥ 1 mV durante la crisis.
- Alteraciones marcadas o persistentes del segmento ST.
- Troponina marcadamente elevada (troponina T =

10 veces su valor medio normal [$0,01 \times 10 = 0,1$ ng/ml]. Para troponina I existen varios métodos con valores diferentes, pero es válido también el criterio de aumento 10 veces)^{16,17}.

- Angina postinfarto.
- Arritmias ventriculares graves.
- FEVI $< 0,35$.

2. Grupo de riesgo intermedio: enfermos que no presentan ninguno de los criterios anteriores, pero sí alguna de las siguientes circunstancias:

- Angina de reposo o angina prolongada con cambios en el ECG en las 24-48 h previas.
- Angina de reposo con descenso del segmento ST < 1 mV.
- Onda T negativa profunda en varias derivaciones.
- Antecedentes de infarto de miocardio o de revascularización coronaria.
- Afección vascular de otros territorios (cerebral, periférico...).
- Diabetes mellitus.
- Edad > 70 años.
- Troponina moderadamente elevada (TnT: $\geq 0,01$; $< 0,1$)^{16,17}.

3. Grupo de bajo riesgo: enfermos que no presentan ninguno de los criterios ni circunstancias mencionados.

Esta estratificación permite la aplicación de un algoritmo de manejo terapéutico propuesto en esta actualización de las Guías (fig. 2).

MANEJO DEL ENFERMO CON ANGINA INESTABLE/IAM SIN ELEVACIÓN DEL SEGMENTO ST EN LA UNIDAD CORONARIA

Tratamiento farmacológico

Tratamiento antiagregante plaquetario [pág. 842]

(ver texto original guía para: Aspirina, Ticlopidina y Triflusal).

(Se añade nuevo texto):

Clopidogrel

El clopidogrel es un nuevo derivado de la tienopiridina que tiene menos efectos secundarios que la ticlopidina. Aún no ha sido probado directamente como sustituto del ácido acetilsalicílico (AAS) en el tratamiento inicial del SCASEST. Su efectividad se infiere de ensayos en otras situaciones clínicas. Así, ha demostrado directamente su eficacia como sustituto del AAS en la prevención secundaria a largo plazo. También se considera que tiene una eficacia similar a la ticlopidina con mejor tolerancia. Las guías americanas extrapolan los resultados del estudio CAPRIE¹⁸ para enfermos con SCA e intolerancia a la aspirina como recomendación de Clase I.

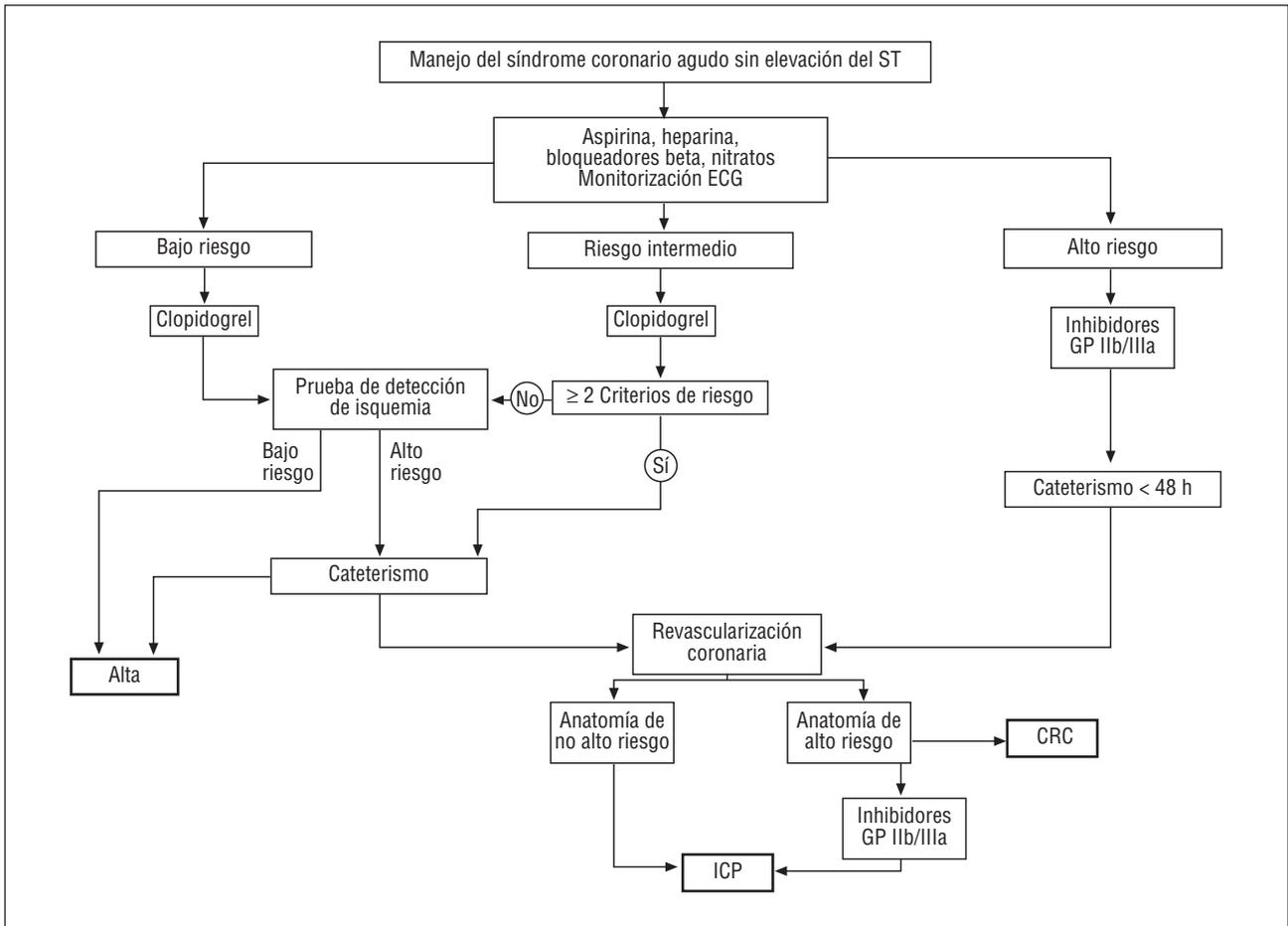


Fig. 2. Esquema propuesto de manejo del SCASEST. El algoritmo se basa en la estratificación de los pacientes en grupos de riesgo (ver texto). CRC: cirugía de revascularización coronaria; GP: glucoproteína; ICP: intervencionismo coronario percutáneo.

El estudio CURE^{19,20} comparó la evolución clínica de 12.562 pacientes con SCASEST asignados aleatoriamente en las primeras 24 h a tratamiento con aspirina (75-325 mg/día) o con AAS asociado a clopidogrel (300 mg en dosis de carga el primer día y luego 75 mg/día) con un seguimiento medio de 9 meses. En los pacientes asignados a tratamiento con aspirina y clopidogrel se observó una reducción absoluta en la incidencia de muerte, infarto o accidente cerebrovascular de un 2,1% (riesgo relativo [RR] = 0,80, intervalo de confianza [IC] del 95%, 0,72-0,90). La tasa de hemorragias mayores fue superior en los pacientes con tratamiento combinado (1% en términos absolutos) aunque no aumentaron en este grupo las hemorragias con riesgo vital. Si bien los grupos de riesgo no se definen en el estudio y los mismos autores advierten que el análisis de subgrupos debe considerarse con cautela, parece que los grupos que obtuvieron mayor beneficio fueron los de pacientes de medio y bajo riesgo y aquellos con historia de revascularización coronaria previa. Por tanto, la administración de clopidogrel estaría indicada en aquellos enfermos

con SCASEST de intermedio y bajo riesgo (Clase I). En pacientes con SCASEST de alto riesgo debe valorarse la relación riesgo-beneficio cuando reciben tratamiento con inhibidores de la GP IIb/IIIa, ya que los efectos de la asociación son desconocidos en la actualidad.

Los datos referidos a los pacientes del estudio CURE que fueron tratados con revascularización percutánea se analizaron específicamente en una publicación paralela²⁰. La incidencia de isquemia refractaria o infarto se redujo en un 24% (3,2% en términos absolutos; p = 0,008) y la de infarto en un 32% (1,5% en términos absolutos) en el período comprendido entre el diagnóstico y la intervención. La tasa del episodio de muerte o infarto hasta los 30 días siguientes a la angioplastia fue un 30% menor en los pacientes que recibieron tratamiento con clopidogrel. Su administración posterior no se asoció a un beneficio significativo. Por tanto, el clopidogrel está indicado antes de la intervención si el paciente no ha recibido tratamiento con inhibidores de la GP IIb/IIIa y en todos los pacientes durante los 30 días siguientes a la angioplastia, sobre todo si se ha utiliza-

do *stent* (Clase I)²¹. El clopidogrel ha demostrado ser tan efectivo como la ticlopidina en la prevención de la oclusión trombótica del *stent* tras su implantación²². A partir de los 30 días de la angioplastia, la administración de clopidogrel no está justificada en función de los datos actuales (Clase IIb). La cirugía coronaria en estos pacientes se asocia a una mayor hemorragia perioperatoria cuya traducción en un aumento de las complicaciones está pendiente de estudio. No obstante, parece aconsejable la suspensión del tratamiento unos días antes de la revascularización quirúrgica.

Inhibidores de la glucoproteína IIb-IIIa de administración intravenosa [pág. 843] (texto original en cursiva y texto añadido en letra normal):

En el manejo de los SCA sin elevación de ST se han ensayado cuatro inhibidores de la glucoproteína plaquetaria GP IIb-IIIa intravenosos: eptifibatide, tirofiban, lamifiban y abciximab, todos ellos utilizados como terapia coadyuvante añadidos al AAS y, en su mayoría, también a la heparina.

1. Eptifibatide. *El estudio PURSUIT²³ incluyó a 10.948 enfermos con SCA y constituye el estudio más numeroso en esta patología que aleatorizó eptifibatide o placebo además del tratamiento estándar. Demostró una reducción significativa (que fue del 1,5% en términos absolutos) en la incidencia de muerte o infarto no fatal que era evidente a las 92 h, y se mantuvo en valores similares de significación a los 30 días y 6 meses. Los amplios criterios de inclusión de este estudio permiten que estén representados todos los niveles de riesgo como en la práctica clínica habitual, y que sus resultados sean extrapolables a los enfermos de la clínica diaria. No obstante, el análisis de subgrupos demostró que la efectividad era mayor en los enfermos de riesgo elevado y, sobre todo, en aquellos en los que se practicó intervencionismo coronario en las primeras 24 h²⁴. Por tanto, la administración de eptifibatide está recomendada como Clase I en pacientes con SCASEST de alto riesgo en los que exista la intención de realizar revascularización coronaria en las próximas 48 h, y como Clase IIa en los de alto riesgo sin intención de revascularización precoz. La indicación en pacientes que no son de alto riesgo es Clase IIb. Un análisis retrospectivo del PURSUIT observó un importante aumento en el riesgo de hemorragias mayores sin ningún efecto beneficioso (incremento no significativo de muerte e IAM) en pacientes mayores de 80 años (Clase III)²⁵.*

2. Tirofiban. *El estudio PRISM-PLUS²⁶ incluyó a 1.915 pacientes con angina inestable de alto riesgo que aleatorizó a tirofiban, heparina o tirofiban más heparina. El tirofiban intravenoso demostró una disminución absoluta de la incidencia de eventos isquémicos, definidos como muerte, IAM e isquemia recurrente, a los 7 días (5,3%), 30 días (3,5%) y 6 meses*

(2,2%), siempre y cuando este inhibidor fuese acompañado de heparina y AAS. El beneficio se centra en los pacientes de alto riesgo, particularmente en aquellos que se someten a revascularización precoz (Clase I), sin ser tan evidente en los que no se realiza revascularización precoz (Clase IIa). El estudio PRISM, que incluía a pacientes de bajo riesgo²⁷, no demostró un beneficio similar, comparando el efecto de tirofiban frente a heparina. El beneficio del tirofiban en pacientes con SCASEST que no son de alto riesgo es dudoso (Clase IIb), sin existir información para los ancianos.

3. Lamifiban. *En el estudio PARAGON²⁸, estudio de búsqueda de dosis del lamifiban por vía intravenosa, no se observaron diferencias significativas a favor del tratamiento activo a los 30 días. Estos resultados se repitieron en el estudio PARAGON B²⁹ realizado en 5.225 pacientes (reducción absoluta del objetivo primario del 1%, estadísticamente no significativa, con un incremento de hemorragias), por lo que su uso no está indicado (Clase III).*

4. Abciximab. *El estudio GUSTO IV ACS³⁰ aleatorizó a 7.800 pacientes con SCASEST a recibir placebo, una infusión de abciximab durante 24 o 48 h. Se recomendó evitar la realización de coronariografía durante la infusión del tratamiento. No se observó ningún beneficio del tratamiento con abciximab, y sí una mayor incidencia absoluta del objetivo del estudio (muerte e IAM a los 30 días) en los pacientes que recibieron la pauta prolongada de abciximab (1,1%, p = 0,19). Por tanto, la administración de abciximab en pacientes con SCA fuera del ámbito del laboratorio de hemodinámica está contraindicada (Clase III).*

Inhibidor de la GP IIb/IIIa recomendado según el momento de efectuar el intervencionismo percutáneo (ICP). Los fármacos inhibidores de la GP IIb/IIIa son eficaces en la reducción de las complicaciones isquémicas en los pacientes con SCASEST. Sin embargo, es en los pacientes que son sometidos a ICP donde estos fármacos han mostrado el mayor grado de beneficio. En esta situación, sin embargo, no todos los inhibidores han documentado un grado de eficacia similar.

Entre los diferentes inhibidores, el abciximab es el antagonista que ha demostrado de manera consistente un marcado beneficio en distintas situaciones asociadas al ICP, tanto en la angioplastia convencional con balón (estudios EPIC, CAPTURE, EPILOG)³¹⁻³³ como en los procedimientos en los que se realiza la implantación de *stents* (estudio EPIDENT)³⁴. El tirofiban y el eptifibatide (estudios RESTORE e IMPACT, respectivamente)^{35,36} demostraron una discreta eficacia en estudios realizados en angioplastia convencional. Sin embargo, recientemente se ha objetivado que el eptifibatide se asocia a una marcada reducción en la incidencia de complicaciones isquémicas durante la realización de procedimientos con implantación de *stents*

en pacientes de riesgo moderado o bajo (estudio ES-PRIT)³⁷. El único estudio comparativo entre dos inhibidores de la GP IIb/IIIa en ICP con implantación de *stents* ha demostrado un efecto beneficioso mayor con el abciximab que con el tirofiban³⁸.

Un hallazgo que concuerda con estos estudios es el hecho de que la mayor eficacia de estos fármacos se produce principalmente dentro de las primeras 24-48 h de haberse efectuado el procedimiento, y ejercen su influencia predominantemente sobre la reducción en la incidencia de IAM de extensión discreta o moderada. Asimismo, los estudios citados han revelado que subgrupos de pacientes, que pueden identificarse clínicamente o por determinadas características angiográficas, se benefician de forma mucho más importante de los inhibidores de la GP IIb/IIIa.

Teniendo en cuenta la relación existente entre la eficacia de los inhibidores de la GP IIb/IIIa y el momento de la realización del ICP en los pacientes con SCASEST, la recomendación del inhibidor puede relacionarse con el momento de efectuar el procedimiento intervencionista, cuando éste está indicado:

– Si el ICP puede realizarse dentro de las primeras 4-6 h, el inicio de la administración del inhibidor de la GP IIb/IIIa puede posponerse hasta conocer el resultado de la coronariografía. Si el ICP es factible y el paciente cumple alguno de los criterios clínicos o anatómicos de indicación de un inhibidor de la GP IIb/IIIa, el abciximab administrado antes del procedimiento y manteniendo la perfusión hasta 12 h después del mismo (Clase I) muestra una marcada reducción en la incidencia de complicaciones isquémicas. El eptifibatide en esta situación puede ofrecer también un beneficio significativo (Clase IIa). Si el ICP no es factible, y el riesgo clínico y anatómico es elevado, el eptifibatide o el tirofiban pueden estar indicados.

– Si el ICP no se puede realizar en las primeras horas, se recomienda iniciar eptifibatide o tirofiban y adelantar lo máximo posible la realización de la coronariografía. Si el ICP es factible, se continuará la administración del mismo inhibidor de la GP IIb/IIIa durante y después del procedimiento, manteniendo la perfusión durante 18-24 h. Si el ICP no es factible y el riesgo clínico y anatómico es elevado, se recomienda continuar con el inhibidor de la GP IIb/IIIa administrado inicialmente. En caso contrario, debe suspenderse.

Pacientes con SCASEST a los que se practica ICP que no están previamente bajo tratamiento con inhibidores de la GP IIb/IIIa. La administración rutinaria de fármacos inhibidores de la GP IIb/IIIa en todos los procedimientos de ICP en SCASEST confiere un beneficio estadísticamente significativo aunque clínicamente discreto. Por tanto, se han intentado identificar los subgrupos de pacientes en los que el beneficio de la administración de los inhibidores de la GP IIb/IIIa sea más marcado y en los que su indicación

sea clínicamente más rentable. Los pacientes sometidos a ICP con criterios clínicos (angina refractaria, marcadores de daño miocárdico elevados, etc.) y anatómicos de alto riesgo (lesiones complejas, enfermedad coronaria difusa) obtienen una importante reducción en la incidencia de episodios isquémicos con la administración de los inhibidores de la GP IIb/IIIa en el momento del inicio del procedimiento intervencionista (Clase I). En esta situación, el abciximab ha mostrado de forma consistente un marcado beneficio. La utilidad de la administración no electiva de los inhibidores de la GP IIb/IIIa durante o al final del procedimiento de ICP (rescate) no está demostrada en estudios controlados; sin embargo, existen situaciones de elevado riesgo de complicaciones isquémicas en las que su administración probablemente es beneficiosa.

Tratamiento anticoagulante

Heparinas de bajo peso molecular [pág. 843] (texto original en cursiva y texto añadido en letra no cursiva).

1. *Enoxaparina* (Clase I en fase aguda). *El estudio ESSENCE³⁹ aleatorizó a 3.171 pacientes a recibir enoxaparina o heparina no fraccionada intravenosa, durante la fase hospitalaria, de 48 h a un máximo de 8 días. Después de 14 y 30 días, el objetivo compuesto de muerte, IAM no fatal, angina recurrente o necesidad de revascularización fue significativamente menor en el grupo que recibió enoxaparina (16,5 frente a 19,8% de la heparina a los 14 días, 19,8 frente a 23,3% de la heparina a los 30 días) sin que el riesgo de hemorragia severa aumentara. La dosis recomendada es de 1 mg/kg/12 h subcutánea.*

En el estudio TIMI-11B⁴⁰ se aleatorizó a 3.910 pacientes a recibir heparina no fraccionada o enoxaparina en la fase aguda y en la fase extrahospitalaria. El objetivo primario (muerte, IAM o revascularización urgente) se evaluó a los 8 y a los 43 días. A los 8 días se observó una reducción estadísticamente significativa del objetivo primario en los pacientes tratados con enoxaparina frente a los tratados con heparina (12,4 frente a 14,5%; $p = 0,048$), diferencia que se mantuvo a los 43 días (17,3 frente a 19,7%; $p = 0,048$), lo que indica que no hubo beneficio añadido al prolongar el tratamiento, aunque sí aumentaron las hemorragias mayores. Por tanto, el tratamiento prolongado con este fármaco no está indicado (Clase III). En pacientes con insuficiencia renal, los datos disponibles son escasos pero apoyan la reducción de la dosis de enoxaparina en un 64% cuando el aclaramiento de creatinina es inferior a 30 ml/min⁴¹.

2. *Dalteparina* (Clase I en fase aguda). *En la fase aguda, tres estudios aleatorizados y controlados con placebo han evaluado el beneficio de esta heparina de bajo peso molecular en la angina inestable y el IAM*

no-Q. El estudio FRISC⁴² comparó la asociación de dalteparina con AAS frente a AAS solo. Los pacientes aleatorizados a dalteparina recibieron 120 UI/kg de peso en dos dosis subcutáneas al día durante 6 días, fase aguda, y una dosis fija subcutánea dos veces al día durante 35-45 días, fase crónica. La dalteparina disminuyó la incidencia de muerte e infarto de miocardio al sexto día de evolución (de 4,8% en el grupo placebo a 1,8% con dalteparina). Sin embargo, esta diferencia ya no era significativa a los 40 días y no estaba presente a los 6 meses. El estudio FRIC⁴³ incluyó en una primera fase, abierta, a 1.482 pacientes aleatorizados a recibir dalteparina en idéntica dosis que en el estudio anterior, o heparina no fraccionada, al menos durante 48 h. La segunda fase era aleatorizada (dalteparina, dosis fija de 7.500 UI subcutánea, en dos veces al día o placebo), doble ciego, de 45 días de duración. En ninguna de las fases se encontraron diferencias significativas en la disminución de los acontecimientos isquémicos entre dalteparina y heparina no fraccionada, o dalteparina y placebo.

Por último, en el estudio FRISC II⁴⁴ se evaluó la eficacia del tratamiento a largo plazo (3 meses) con dalteparina frente a placebo en 2.267 pacientes. A todos ellos se les administró dalteparina en la fase aguda durante un mínimo de 5 días. Aunque se observó una reducción de muerte o IAM a los 30 días en el grupo que recibió dalteparina (3,1 frente a 5,9%; $p = 0,002$), a los 3 meses no se apreció reducción de este objetivo primario (6,7% en el grupo de dalteparina y 8,0% en el grupo placebo, $p = 0,17$). En la cohorte total de pacientes se observó una reducción a los 3 meses en la incidencia de muerte, IAM y necesidad de revascularización con dalteparina (29,1 frente a 33,4%; $p = 0,031$), pero esta asociación de acontecimientos no había sido definida como objetivo del estudio. Estos beneficios no se mantuvieron a los 6 meses. Por tanto, la dalteparina estaría probablemente indicada en pacientes que esperan procedimientos invasivos (Clase IIa).

3. *Nadroparina* (Clase I en fase aguda). En 1995 Gurfinkel et al⁴⁵ demostraron que la nadroparina añadida al AAS disminuía significativamente la incidencia de muerte, angina recurrente o necesidad de revascularización frente a AAS solo (22 frente a 59%) durante la fase aguda de la angina inestable e IAM sin Q. El estudio FRAXIS⁴⁶ investigó el efecto de un período prolongado de tratamiento con nadroparina en un total de 3.468 pacientes tratados con aspirina y aleatorizados a tratamiento con heparina no fraccionada durante 6 días, nadroparina durante 6 ± 2 días y nadroparina durante 14 días. No hubo diferencias significativas entre los tres grupos en la incidencia de episodios cardíacos (muerte cardíaca, IAM, angina refractaria o recurrencia de angina inestable a los 14 días). Hubo un aumento de riesgo de hemorragias mayores en el grupo que recibió nadroparina durante 14 días, compara-

do con el grupo de heparina no fraccionada. La indicación de la fase crónica es Clase III.

Combinación de heparinas de bajo peso molecular e inhibidores de la GP IIb/IIIa. La utilización de fármacos antiagregantes y antitrombóticos constituye la piedra angular en el tratamiento del SCASEST. Diversos estudios han demostrado la eficacia de estos fármacos. La asociación entre ellos, interesante desde el punto de vista fisiopatológico, debe garantizar un aumento de la eficacia sin reducir la seguridad. Cohen et al⁴⁷ han comparado la combinación de AAS, tirofibrán y enoxaparina con la combinación de AAS, tirofibrán y heparina no fraccionada en 55 pacientes con SCASEST. El grado de inhibición de la agregación plaquetar fue más uniforme y los tiempos de hemorragia fueron ligeramente inferiores en los tratados con enoxaparina (1 mg/kg/12 h) que en los tratados con heparina no fraccionada. El estudio ACUTE II, pendiente de publicación, establece la seguridad de la combinación de tirofibrán y enoxaparina (315 pacientes) comparado con heparina no fraccionada (210 pacientes). En la actualidad están en curso estudios aleatorizados con un número suficiente de pacientes para valorar la combinación de heparinas de bajo peso molecular con inhibidores de la GP IIb/IIIa (TETAMI⁴⁸, A to Z⁴⁹), pero cuyos resultados todavía no están disponibles.

Heparinas de bajo peso molecular en el ICP en pacientes con SCASEST. Datos clínicos recientemente publicados indican que la enoxaparina proporciona una anticoagulación eficaz en pacientes con SCASEST sometidos a ICP, sin aumento de complicaciones hemorrágicas mayores⁵⁰. En los estudios NICE 1 y NICE 4⁵¹, se analiza la asociación de abciximab (0,25 mg/kg en bolo, seguido de perfusión a 0,125 μ g/kg/min durante 12 h) y un bolo i.v. de enoxaparina (1 mg/kg en NICE 1 y 0,75 mg/kg en el NICE 4) durante el ICP. Engloban a más de 1.600 pacientes, y los resultados indican que esta combinación terapéutica parece ser segura y eficaz. Los resultados del estudio NICE 3⁵² han sido comunicados (pero no publicados) y parecen ampliar los buenos resultados obtenidos de la combinación de enoxaparina también a eptifibatide y tirofibrán.

MANEJO DEL ENFERMO CON ANGINA INESTABLE/IAM SIN ELEVACIÓN DEL SEGMENTO ST EN LA UNIDAD CORONARIA [pág. 842] Y PLANTA DE HOSPITALIZACIÓN DE CARDIOLOGÍA [pág. 845]

Indicaciones de coronariografía y revascularización en la unidad coronaria [pág. 845] e indicaciones de coronariografía en planta [pág. 848] (nuevo texto):

Estrategia invasiva frente a estrategia conservadora.

A principio de la década de los noventa, dos estudios aleatorizados (el TIMI IIIB⁵³ y el VANQWISH⁵⁴) intentaron responder a la pregunta de si en los pacientes con SCASEST era más adecuado un tratamiento invasivo rutinario (coronariografía sistemática con revascularización, si era posible) a un tratamiento conservador (coronariografía y revascularización únicamente en los pacientes con isquemia recurrente espontánea o inducida mediante pruebas no invasivas). Los resultados de estos ensayos no evidenciaron superioridad de la estrategia invasiva, pero fueron realizados antes de la introducción de dos de los principales avances en el ICP, la introducción de los *stents* intracoronarios y la aparición de los inhibidores de la GP IIb/IIIa.

Indicaciones actuales de coronariografía y revascularización

Dos estudios aleatorizados publicados posteriormente han condicionado un cambio significativo en el tratamiento de los pacientes con SCASEST. El estudio FRISC II⁵⁵ analizó de forma aleatorizada la influencia en el pronóstico de una estrategia invasiva rutinaria en comparación con una estrategia conservadora en pacientes con SCASEST. Se incluyó a 2.457 pacientes en tratamiento con AAS e, inicialmente, con dalteparina. La coronariografía se realizó dentro de los primeros 7 días (media 4.º día) en el 90% de los pacientes de la rama invasiva y en el 10% de los pacientes incluidos en la rama conservadora. La revascularización se realizó dentro de los primeros 10 días en el 71 y el 9% de los pacientes, respectivamente. Entre los pacientes sometidos a ICP, un 61 y un 70%, respectivamente, recibieron *stents* intracoronarios, y un 10% recibió tratamiento con abciximab. La incidencia de episodios isquémicos (muerte e infarto) a los 6 meses fue significativamente menor en el grupo de pacientes inicialmente asignado a la estrategia invasiva en comparación con el de aquellos asignados a la estrategia conservadora (9,4 frente a 12,1%; RR = 0,78; IC del 95% 0,62-0,98; p = 0,031), ventaja que se mantenía al año de seguimiento (10,4 frente a 14,1%; p = 0,005) con lo que se sugiere un efecto beneficioso persistente de la asignación inicial al tratamiento invasivo rutinario⁵⁶.

El estudio TACTICS-TIMI 18⁵⁷ aleatorizó a 2.220 pacientes con SCASEST a una estrategia invasiva inicial (cateterismo rutinario en las primeras 4-48 h y revascularización si técnicamente era factible) o a una estrategia más conservadora (cateterismo si existían isquemia recurrente o prueba de estrés anormal). Todos los pacientes estaban bajo tratamiento con AAS, heparina y tirofiban, administrados sistemáticamente antes de la aleatorización. A los 6 meses de seguimiento, la incidencia del objetivo primario (muerte, infarto no

mortal o reingreso por SCA) fue significativamente menor en los pacientes asignados inicialmente a la estrategia invasiva que en aquellos aleatorizados a la estrategia conservadora (15,9 frente a 19,4%; *odds ratio* (OR) = 0,78; IC del 95%, 0,62-0,97; p = 0,025). La incidencia de muerte o infarto no mortal también fue significativamente menor (7,3 frente a 9,5%; p < 0,05). El estudio concluyó que en los pacientes con SCASEST tratados con tirofiban, una estrategia inicial invasiva reduce significativamente la incidencia de episodios isquémicos mayores en comparación con una estrategia conservadora.

Ambos estudios también identifican de forma concordante determinados subgrupos de pacientes en los que el beneficio de una estrategia invasiva rutinaria condiciona un cambio muy importante en el pronóstico. Los pacientes con cambios en el ECG inicial y los pacientes con elevación de los marcadores de daño miocárdico (troponinas)¹⁵ fueron los subgrupos que en ambos estudios mostraron un marcado beneficio con la asignación inicial a la estrategia invasiva^{55,57}.

Teniendo en cuenta los estudios comentados, las recomendaciones de la estrategia a seguir pueden ser adaptadas a diferentes tipos de hospitales sin condicionar una modificación importante en el beneficio que aporta la estrategia inicial invasiva.

1. Estrategia en hospitales con disponibilidad de coronariografía e ICP *in situ*. En estos centros puede aplicarse una estrategia intervencionista (coronariografía y revascularización, si técnicamente es factible) en los pacientes estratificados clínicamente como de riesgo elevado (Clase I). Entre ellos, los enfermos con cambios en el ECG inicial o con elevación de los marcadores de daño miocárdico se benefician marcadamente de una estrategia inicial invasiva^{55,57}. Es recomendable la realización de dichos procedimientos dentro de las primeras 24-48 h desde el diagnóstico. En los pacientes con varios criterios de riesgo intermedio, una estrategia invasiva es preferible, aunque el intervalo de realización puede ser más amplio (primeros 4 días). Asimismo, se recomienda coronariografía y posible revascularización en los pacientes sin otros factores de riesgo en los que las pruebas no invasivas sean positivas para isquemia u otros criterios de mal pronóstico. Serán excluidos de esta estrategia los siguientes pacientes: pacientes en los que el episodio de inestabilidad pueda estar desencadenado por una causa extracardíaca (insuficiencia renal, hipertiroidismo, anemia, etc.) y pacientes con anatomía coronaria conocida previamente que no son susceptibles de revascularización coronaria.

2. Estrategia en hospitales sin posibilidad de coronariografía e ICP *in situ*. Los pacientes con SCASEST estratificados como de riesgo alto ingresados en estos centros deben intentar ser trasladados a hospitales con

disponibilidad de coronariografía e ICP lo más precozmente posible (Clase I)^{55,57}. Dicho traslado debe efectuarse dentro de las primeras 48 h de realizado el diagnóstico. En los pacientes con varios criterios de riesgo intermedio el traslado puede demorarse hasta 4 días. Una adecuada valoración clínica y con pruebas no invasivas debe permitir identificar a los pacientes que deben ser remitidos para realización de coronariografía y revascularización antes del alta. Como en el grupo anterior también se recomienda coronariografía y posible revascularización en los pacientes cuyas pruebas no invasivas sean positivas para isquemia u otros criterios de mal pronóstico, aunque no se detectaran otros factores de riesgo. El intervalo de realización de la coronariografía e ICP en estos pacientes puede ser más amplio.

COMENTARIO FINAL SOBRE LAS RECOMENDACIONES Y SUS IMPLICACIONES ASISTENCIALES

Coincidencias de fármacos con recomendación Clase I

Las recomendaciones de Clase I deben considerarse como de primera elección siempre que clínicamente sean aplicables. En ésta y en otras guías existe para determinadas situaciones clínicas una coincidencia de recomendación de Clase I para varios fármacos. La mayor parte de las recomendaciones se hacen para cada fármaco de forma individual y no se valora la prescripción simultánea de varios o todos los fármacos que se recomiendan con esa prioridad. En la mayoría de los casos no existe evidencia del efecto beneficioso de su administración simultánea o incluso de su compatibilidad, ya que por el momento no existen suficientes trabajos publicados en ese sentido. Por este motivo es necesaria la aplicación del sentido clínico a la individualidad del enfermo para prescribir el tratamiento adecuado. En esta Guía existe esta situación en la indicación de los fármacos antiagregantes plaquetarios y antitrombóticos en la fase aguda de los SCASEST: heparina no fraccionada, heparinas de bajo peso molecular, aspirina, tienopiridinas e inhibidores de la GP IIb/IIIa. En la actualidad existen trabajos en marcha que en el futuro aportarán nuevas evidencias que pueden matizar y modificar estas recomendaciones.

BIBLIOGRAFÍA

1. López Bescós L, Fernández Ortiz A, Bueno Zamora H, Coma Canella I, Lidón Corbí RM, Cequier 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: 838-50.

2. 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.
3. Farkouh MF, Smars PA, Reeder GS, Zinsmeister AR, Evans RW, Meloy TD, et al. A clinical trial of a chest-pain observation unit for patients with unstable angina. Chest Pain Evaluation in the Emergency Room (CHEER) Investigators. *N Engl J Med* 1998; 339:1882-8.
4. Zalenski RJ, Selker HP, Cannon CP, Farin HM, Gibler WB, Goldberg RJ, et al. National Heart Attack Alert Program position paper: Chest pain centres and programs for the evaluation of acute cardiac ischemia. *Ann Emerg Med* 2000;35:462-71.
5. Arós F, Loma-Osorio A. Diagnóstico de la angina inestable en el servicio de urgencias. Valor y limitaciones de la clínica, el electrocardiograma y las pruebas complementarias. *Rev Esp Cardiol* 1999;52(Supl):139-45.
6. Norel M, Lytham D, Coghlan G, Cheng A, Kushawa S, Swan J. Limited value of the resting electrocardiogram in assessing patients with recent onset chest pain: Lessons from a chest pain clinic. *Br Heart J* 1992;67:53-6.
7. Lee TH, Juarez G, Cook EF, Weisberg MC, Rouan G, Brand DA, et al. Ruling out acute myocardial infarction. A prospective multicenter validation of a 12-hour strategy for patients at low risk. *N Engl J Med* 1991;324:1239-46.
8. Goldman L, Cook EF, Johnson PA, Brand DA, Rouan G, Lee TH. Prediction of the need for intensive care in patients who come to emergency departments with acute chest pain. *N Engl J Med* 1996;334:1498-504.
9. Holmvang L, Clemmensen P, Wagner G, Grande P, on behalf of the TRIM investigators. Admission standard electrocardiogram for early risk stratification in patients with unstable coronary artery disease not eligible for acute revascularization therapy: a TRIM substudy Thrombin Inhibition in Myocardial Infarction. *Am Heart J* 1999;137:24-33.
10. Cannon CP, McCabe CH, Stone PH, Rogers WJ, Schactman M, Thompson BW. The electrocardiogram predicts one-year outcome of patients with unstable angina and non-Q wave myocardial infarction: results of the TIMI III Registry ECG Ancillary Study Thrombolysis in Myocardial Ischemia. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30:133-40.
11. Maynard SJ, Menown IB, Adgey AA. Troponin T or troponin I as cardiac markers in ischaemic heart disease. *Heart* 2000;83:371-3.
12. Zimmerman J, Fromm R, Meyer D, Boudreaux X, Wun CC, Smalling R, et al. Diagnostic marker cooperative study for the diagnosis of myocardial infarction. *Circulation* 1999;99:1671-6.
13. Christenson RH, Duh SH, Newby K, Ohman EM, Califf RM, Granger CR, et al. Cardiac troponin T and cardiac troponin I: relative value in short-term risk stratification of patients with acute coronary syndromes. *Clin Chem* 1998;44:494-501.
14. Arós F, Loma-Osorio A, Alonso A, Alonso JJ, Cabadés A, Coma I, et al. Guías de actuación clínica de la Sociedad Española de Cardiología en el infarto agudo de miocardio. *Rev Esp Cardiol* 1999;52:919-56.
15. Antman EM, Cohen M, Berman PJ, McCabe CH, Horacek T, Papuchis G, et al. The TIMI risk score for unstable angina/non ST elevation MI: A method for prognostication and therapeutic decision making. *JAMA* 2000;35:521-44.
16. Antman EN, Corbalan R, Huber K, Jaffe AS. Issues in early risk stratification for UA/NSTEMI. *Eur Heart J* 2001;3(Suppl):J16-J14.
17. Boersma E, Harrington RA, Moliterno DJ, White H, Thérault P, Van de Werf F, et al. Platelet lycoprotein IIb/IIIa inhibitors in acute coronary syndromes: a meta-analysis of all major randomized clinical trials. *Lancet* 2002;359:189-98.
18. CAPRIE Steering Committee. A randomized blinded trial of clopidogrel vs. aspirin in patients at risk of ischemic events. *Lancet*

- 1996;348:1329-39.
19. The Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events Trial Investigators. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2001;345:494-502.
 20. Mehta SR, Yusuf S, Peters RJG, Bertrand ME, Lewis BS, Natarajan MK, et al. Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary interventions: the PCI-CURE study. *Lancet* 2001;358:527-33.
 21. Bhatt DL, Bertrand ME, Berger PB, L'Allier PL, Moussa I, Moses JW, et al. Meta-analysis of randomised and registry comparisons of ticlopidine with clopidogrel after stenting. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:9-14.
 22. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002;324:71-86.
 23. The PURSUIT Trial Investigators. Inhibition of platelet glycoprotein IIb/IIIa with eptifibatid in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 1998;330:436-43.
 24. Ronner E, Boersma E, Akkerhuis KM, Harrington RA, Lincoff AM, Deckers JW, et al. Patients with acute coronary syndromes without persistent ST elevation undergoing percutaneous coronary intervention benefit most from early intervention with protection by a glycoprotein IIb/IIIa receptor blocker. *Eur Heart J* 2002;23:239-46.
 25. Hasdai D, Holmes DR Jr, Criger DA, Topol EJ, Califf RM, Harrington RA. Age and outcome after acute coronary syndromes without persistent ST-segment elevation. *Am Heart J* 2000;139:858-66.
 26. PRISM-PLUS Study Investigators. Inhibition of platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor with tirofiban in unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction. Platelet receptor inhibition in ischemic syndrome management in patients limited by unstable signs and symptoms (PRISM-PLUS) study investigators. *N Engl J Med* 1998;338:1488-97.
 27. PRISM Study investigators. A comparison of aspirin plus tirofiban with aspirin plus heparin for unstable angina. *N Engl J Med* 1998;338:1498-505.
 28. The PARAGON Trial investigators. International randomized controlled trial of lamifiban (a platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitor), heparin or both in unstable angina. The PARAGON Investigators. Platelet IIb/IIIa antagonism for the reduction of acute coronary syndrome events in a global organization network. *Circulation* 1998;97:2386-95.
 29. The PARAGON-B Investigators. Randomized, placebo-controlled trial of titrated intravenous lamifiban for acute coronary syndromes. *Circulation* 2002;105:316-21.
 30. The GUSTO IV-ACS Investigators. Effect of glycoprotein IIb/IIIa receptor blocker abciximab on outcome in patients with acute coronary syndromes without early coronary revascularization: the GUSTO IV-ACS randomised trial. *Lancet* 2001;357:1915-24.
 31. The EPIC Investigators. Use of a monoclonal antibody directed against the platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor in high-risk coronary angioplasty. *N Engl J Med* 1994;330:956-61.
 32. The CAPTURE investigators. Randomised placebo-controlled trial of abciximab before and during coronary intervention in refractory unstable angina: the CAPTURE study. *Lancet* 1997;349:1429-35.
 33. The EPILOG investigators. Platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor blockage and low-dose heparin during percutaneous coronary revascularization. *N Engl J Med* 1997;336:1689-96.
 34. Lincoff AM, Califf RM, Moliterno DJ, Ellis SG, Ducas J, Kramer JH, et al. Complementary clinical benefits of coronary artery stenting and blockade of platelet glycoprotein IIb/IIIa receptors. *N Engl J Med* 1999;341:319-27.
 35. The RESTORE Investigators. Effects of platelet glycoprotein IIb/IIIa blockade with tirofiban on adverse cardiac events in patients with unstable angina or acute myocardial infarction undergoing coronary angioplasty. *Circulation* 1997;96:1445-53.
 36. The IMPACT II Investigators. Randomised placebo-controlled trial of effect of eptifibatid on complications of percutaneous coronary intervention: IMPACT II. *Lancet* 1997;349:1422-8.
 37. The ESPRIT Investigators. Novel dosing regimen of eptifibatid in planned coronary stent implantation (ESPRIT): a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2000;356:2037-44.
 38. 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.
 39. Cohen M, Demers G, Gurfinkel E, Turpie AG, Fromell GJ, Godman S, et al. A comparison of low molecular weight heparin with unfractionated heparin for unstable coronary artery disease. *N Engl J Med* 1997;337:447-52.
 40. Antman EM, McCabe CH, Gurfinkel EP, Turpie AGG, Bernink PJLM, 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.
 41. Collet JPh, Montalescot G, Choussat R, Lison L, Ankri A. Enoxaparin in unstable angina patients with heart failure. *Intern J Cardiol* 2001;80:81-2.
 42. Fragmin During Instability in Coronary Artery Disease (FRISC) study group. Low-molecular-weight heparin during instability in coronary artery disease. *Lancet* 1996;347:561-8.
 43. Klein W, Buchwald A, Hilliss SE, Monrad S, Sanz G, Turpie AG, et al. Fragmin in unstable angina pectoris or in non-Q-wave acute myocardial infarction (the FRIC study). Fragmin in Unstable Coronary Disease. *Am J Cardiol* 1997;80:30-4.
 44. Fragmin and Fast Revascularization during Instability in Coronary artery disease (FRISC II) Investigators. Long-term low-molecular-mass heparin in unstable coronary artery disease: FRISC II prospective randomized multicentre study. *Lancet* 1999;354:701-7.
 45. Gurfinkel EP, Manos EJ, Mejail IR, Cerda MA, Doronto EA, Garcia CN, et al. Low molecular weight heparin versus regular heparin or aspirin in the treatment of unstable angina and silent ischemia. *J Am Coll Cardiol* 1995;26:313-8.
 46. The FRAXIS Study Group. Comparison of two treatment durations (6 days and 14 days) of a low molecular weight heparin with a 6-day treatment of unfractionated heparin in the initial management of unstable angina or non-Q wave myocardial infarction: FRAXIS (FRAXiparine in Ischemic Syndrome). *Eur Heart J* 1999;20:1553-62.
 47. Cohen M, Theroux P, Weber S, Laramee P, Huynh T, Borzak S, et al. Combination therapy with tirofiban and enoxaparin in acute coronary syndromes. *Int J Cardiol* 1999;71:273-81.
 48. Cohen M, Maritz F, Gensini GF, Danchin N, Timerman A, Huber K, et al. The TETAMI trial: the safety and efficacy of subcutaneous enoxaparin versus intravenous unfractionated heparin and of tirofiban versus placebo in the treatment of acute myocardial infarction for patients not thrombolized: methods and design. *J Thromb Thrombolysis* 2000;10:241-6.
 49. Cohen M. The role of low-molecular-weight heparin in the management of acute coronary syndromes. *Curr Opin Cardiol* 2001;16:384-9.
 50. Collet JP, Montalescot G, Lison L, Choussat R, Ankri A, Drobinski G, et al. Percutaneous coronary intervention after subcutaneous enoxaparin pre-treatment in patients with unstable angina pectoris. *Circulation* 2001;103:658-63.
 51. Kereiakes DJ, Grines C, Fry E, Esente P, Hoppensteadt D, Midei M, et al. Enoxaparin and abciximab adjunctive pharmacotherapy during percutaneous coronary intervention. *J Invasive Cardiol* 2001;13:272-8.
 52. Ferguson JJ, Antman EM, Bates ER, Cohen M, Every NR, Harrington RA, et al. The NICE 3 Investigators. The use of enoxa-

- parin and IIb/IIIa antagonists in acute coronary syndromes including PCI: final results of the NICE 3 Study. *J Am Coll Cardiol* 2001;37(Suppl A):365A.
53. Anderson HV, Cannon CP, Stone PH, Williams DO, McCabe CH, Knatterud GL, et al. One-year results of the Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) IIIB clinical trial: a randomized comparison of tissue-type plasminogen activator vs. placebo and early invasive vs. early conservative strategies in unstable angina and non Q-wave myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1995;26:1643-50.
54. Boden WE, O'Rourke RA, Crawford MH, Blaustein AS, Deedwania PC, Zoble RG, et al. Outcomes in patients with acute non Q-wave myocardial infarction assigned to an invasive as compared with a conservative management strategy: VANQWISH Trial. *N Engl J Med* 1998;338:1785-92.
55. FRISC Investigators. Invasive compared with non-invasive treatment in unstable coronary artery disease: FRISC II prospective randomised multicentre study. *Lancet* 1999;354:708-15.
56. Wallentin L, Lagerqvist B, Husted S, Kontny F, Stahle E, Swahn E. Outcome at 1 year after an invasive compared with a non-invasive strategy in unstable coronary artery disease: the FRISC II invasive randomised trial. *Lancet* 2000;356:9-16.
57. 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 glycoprotein IIb/IIIa inhibitor tirofiban. *N Engl J Med* 2001;344:1879-87.