

Guías de actuación clínica de la Sociedad Española de Cardiología. Recomendaciones para el uso del tratamiento antitrombótico en cardiología

Magda Heras (coordinadora), Antonio Fernández Ortiz,
José A. Gómez Guindal, José A. Iriarte, Rosa-María Lidón,
Francisco Pérez Gómez e Inmaculada Roldán

Sociedad Española de Cardiología.

ácido acetilsalicílico / angina inestable / angioplastia coronaria transluminal percutánea / antiagregantes plaquetarios / anticoagulantes / anticoagulantes orales / complejo de glucoproteína plaquetaria GPIIb-IIIa / dicumarínicos / enfermedad coronaria

Las indicaciones de los antitrombóticos en cardiología van cambiando a medida que se incorporan nuevas familias de fármacos o se establecen nuevas indicaciones o nuevas dosis para fármacos ya conocidos.

El presente documento es una puesta al día del documento previo publicado en el año 1994. Para ello se ha hecho una revisión exhaustiva de la literatura de los últimos 15 años. Siguiendo las pautas de la medicina basada en la evidencia, y con la finalidad de seleccionar las publicaciones relevantes para cada patología, todas las publicaciones seleccionadas con el MEDLINE, utilizando las palabras clave escogidas para cada apartado, se pasaron por los filtros siguientes: *a)* se han escogido solamente estudios aleatorizados, controlados, metaanálisis, guías clínicas y artículos de revisión; *b)* seguidamente se consultaron las bases de datos del Best-Evidence y el Cochrane Collaboration, y *c)* finalmente se han aplicado los criterios de la medicina basada en la evidencia de validación, relevancia y aplicabilidad clínica a las evidencias encontradas.

Las indicaciones de antiagregación y/o anticoagulación se dan para las siguientes patologías: *a)* profilaxis de la trombosis venosa profunda y del tromboembolismo pulmonar; *b)* prevención del tromboembolismo sistémico en el contexto de fibrilación auricular aislada, fibrilación auricular con/sin valvulopatía reumática, en pacientes portadores de prótesis valvulares mecánicas y biológicas, y en la miocardiopatía dilatada; *c)* terapéutica antitrombótica en la enfermedad coronaria y en el intervencionismo coronario, y *d)* se revisan también las interacciones de los dicumarínicos y las indicaciones del control de los diversos fármacos.

Palabras clave: *Guía clínica. Antitrombóticos. Prótesis valvulares. Síndromes coronarios agudos. Revascularización coronaria. Fibrilación auricular.*

GUIDELINES OF THE SPANISH SOCIETY OF CARDIOLOGY. RECOMENDATIONS FOR THE USE OF ANTITHROMBOTIC THERAPY IN CARDIOLOGY

The indications for the use of antithrombotic therapy are evolving as new drugs become available or new indications or dosages are recommended for drugs already in use.

This document reviews and updates the former one published in 1994. To that end, an exhaustive revision of the literature published in the last 15 years has been undertaken. Following the evidence based medicine dictates, and aiming to select all the relevant publications for each pathology, all studies were selected through MEDLINE, using the specified key words for each subject, and were filtered using the following steps: *a)* only randomized, controlled studies, metaanalysis, guidelines and review articles were chosen; *b)* then, the Best-Evidence and Cochrane Collaboration databases were consulted; *c)* finally, the evidence based medicine validation, relevance and applicability criteria were assessed for each publication.

The use of antiaggregants and anticoagulants are given for the following conditions: *a)* prevention of deep vein thrombosis and pulmonary embolism; *b)* prevention of systemic emboli in patients with lone atrial fibrillation, atrial fibrillation associated or not with rheumatic heart disease, in patients with biological or mechanical cardiac valvular prostheses and in dilated cardiomyopathy; *c)* antithrombotic therapy in coronary heart disease and in coronary intervention; *d)* the interactions with oral anticoagulants and how to control these therapies are also discussed.

Key words: *Guidelines. Antithrombotic therapy. Valvular prostheses. Acute coronary syndromes. Coronary revascularization. Atrial fibrillation.*

(Rev Esp Cardiol 1999; 52: 801-820)

Correspondencia: Dra. M. Heras.
Institut de Malalties Cardiovasculars. Hospital Clínic.
Villarroel, 170. 08036 Barcelona.
Correo electrónico: mheras@medicina.ub.es

INTRODUCCIÓN

En la actualidad, el tratamiento antitrombótico constituye una de las piedras angulares en la cardiología moderna. La importancia de dicho tratamiento viene determinada, por un lado, por la clara interrelación existente entre trombosis y aterosclerosis y, por otro, por la incidencia y graves repercusiones socioeconómicas de las enfermedades cardiovasculares (ECV) tanto del síndrome coronario agudo (SCA): infarto agudo de miocardio (IAM) y angina inestable (AI), como de los accidentes vasculares cerebrales (AVC). Así mismo, la implantación de prótesis valvulares y endovasculares, práctica de uso extendido en la cardiología actual, supone la presencia de material artificial en el torrente circulatorio y, por ende, riesgo de trombosis.

Las ECV constituyen la primera causa de mortalidad en los países occidentales. En nuestro país, las ECV provocaron el 40% de todas las causas de defunción en el año 1992, los AVC representan un 31,7%, mientras que la mortalidad por cardiopatía isquémica se produce en el 26,6%^{1,2}. El coste total estimado, sólo para esta patología en los años 90 en los EE.UU., es de 24.573.000 dólares, siendo la tercera patología más costosa después de las enfermedades infecciosas y el cáncer³.

La composición del trombo viene determinada por la lesión vascular subyacente y por el tipo de flujo. En la trombosis arterial (IAM, AI o revascularización coronaria percutánea [RCP]), el daño del endotelio vascular expone estructuras trombogénicas de la pared vascular que promueven la activación y agregación de plaquetas y en menor grado de formación de fibrina. Por contra, la trombosis intracavitaria, ya sea auricular (fibrilación auricular) o ventricular (aneurisma ventricular post-IAM o miocardiopatía dilatada) ocurre en situaciones de estasis sanguínea, es decir, en situación de flujo lento, y predomina la activación del sistema de la coagulación y el depósito de fibrina. Las prótesis valvulares mecánicas promueven la activación de la coagulación con predominio de la formación de fibrina, aunque la agregación plaquetaria puede desempeñar también un papel menor.

La indicación del tratamiento antitrombótico vendrá determinada por el tipo de sustrato trombogénico y por el riesgo relativo de sufrir un episodio tromboembólico. El riesgo se estratifica en tres categorías: *riesgo elevado*, con más de seis episodios por 100 enfermos por año (AI, IAM, fase aguda de la revascularización percutánea, fase aguda del injerto aortocoronario, fibrilación auricular con historia de embolia previa o en presencia de estenosis mitral, prótesis cardíacas antiguas y, finalmente, historia previa de embolismo); *riesgo medio*, de 2 a 6 episodios por 100 enfermos por año (fase crónica de la angina, el infarto de miocardio, la revasculari-

zación percutánea y los injertos aortocoronarios, fibrilación auricular con enfermedad orgánica, miocardiopatía dilatada, prótesis valvulares mecánicas modernas y bioprótesis y fibrilación auricular), y *riesgo bajo*, menos de 2 episodios por 100 enfermos por año (prevención primaria de la enfermedad coronaria, fibrilación auricular aislada, aneurisma crónico del ventrículo izquierdo y las bioprótesis valvulares en ritmo sinusal).

En los enfermos con un riesgo elevado el tratamiento antitrombótico debe ser intenso mientras que los pacientes con riesgo bajo quizá pueden ser seguidos sin necesidad de tratar⁴.

Los fármacos antitrombóticos, antiagregantes y anticoagulantes, que se han evaluado en los diferentes estudios aleatorizados que permiten establecer los niveles de evidencia para su uso son: el ácido acetilsalicílico (AAS), el triflusal, la ticlopidina y el clopidogrel; los antagonistas de los receptores de la glicoproteína IIb/IIIa (GP IIb/IIIa) de la membrana plaquetaria, las heparinas no fraccionadas (HNF) y las heparinas de bajo peso molecular (HBPM), los inhibidores directos de la trombina y los cumarínicos.

El AAS actúa inhibiendo la vía del ácido araquidónico por acetilización irreversible de la ciclooxigenasa. El triflusal tiene un mecanismo de acción similar al AAS; sin embargo, a dosis terapéuticas, no inhibe la prostaciclina producida por el endotelio vascular. La ticlopidina y el clopidogrel actúan inhibiendo la agregación plaquetaria inducida por el adenosín difosfato (ADP). Los antagonistas de los receptores de la GP IIb/IIIa de la membrana plaquetaria se caracterizan por inhibir la agregación plaquetaria en su estadio final y, por tanto, independientemente del estímulo que haya inducido su activación.

La HNF actúa de cofactor de la antitrombina III potenciando de forma importante la inhibición de los factores XII, XI, IX, X y trombina pero, así mismo, la HNF se une a gran variedad de proteínas plasmáticas y a las células endoteliales vasculares disminuyendo su biodisponibilidad. Las HBPM también actúan de cofactor de la antitrombina III produciendo un cambio en su configuración que multiplica por 1.000 su capacidad de inhibir al factor Xa y en menor proporción a la trombina. Las HBPM se diferencian entre sí precisamente por la relación entre la inhibición de estos dos factores: cociente Xa/IIa.

Los inhibidores directos de la trombina actúan sin necesidad de cofactor.

Los cumarínicos actúan interfiriendo la síntesis hepática de los factores II, VII, IX y X mediante bloqueo de la carboxilación de los radicales del ácido glutámico del extremo terminal de estas proteínas de la coagulación impidiendo que se unan mediante el calcio, a las cargas negativas fosfolípídicas de la pared vascular y de las plaquetas.

En este artículo trataremos los siguientes temas: *a*) profilaxis de la trombosis venosa profunda y del tromboembolismo pulmonar; *b*) prevención del tromboembolismo sistémico en el contexto de enfermedad valvular reumática, fibrilación auricular aislada, fibrilación auricular con/sin valvulopatía reumática, en pacientes portadores de prótesis valvulares mecánicas y biológicas y en la miocardiopatía dilatada; *c*) terapéutica antitrombótica en la enfermedad coronaria y en el intervencionismo coronario, y *d*) las interacciones de los dicumarínicos y las indicaciones del control de los diversos fármacos.

METODOLOGÍA

La pregunta clínica que nos hemos planteado es la siguiente: ¿es válido el tratamiento antitrombótico en cardiología? Para la aplicación del método de medicina basada en la evidencia (MBE)^{5,6} se ha realizado esta pregunta en cada uno de los apartados definidos anteriormente.

Para ello se ha diseñado una estrategia de búsqueda inteligente: utilizando MEDLINE y aplicando las cuatro materias básicas: los términos «Mesh» más adecuados, tesoro, limitadores (15 años) y texto libre y su combinación, mediante filtros metodológicos (ensayos aleatorizados, controlados, metaanálisis, guías clínicas y artículos de revisión)⁷.

Se han consultado también las bases de datos de Best-Evidence y Cochrane Collaboration⁸⁻¹⁰, y, por último, se han aplicado los criterios de MBE de validación, relevancia y aplicabilidad clínica a las evidencias encontradas.

La pregunta se ha contestado en sentido positivo transmitiendo la validación, relevancia y aplicabilidad clínica en términos conocidos por todos y plasmado en la presente guía.

Las indicaciones terapéuticas se hacen siguiendo la clasificación del American College of Cardiology y la American Heart Association (ACC/AHA)¹¹ en:

Clase I: existe evidencia y acuerdo general de que determinado procedimiento diagnóstico o tratamiento es válido y efectivo.

Clase II: no existe clara evidencia y además hay divergencias de opinión acerca de la validez y eficacia del procedimiento diagnóstico o de tratamiento:

Clase IIa: la mayoría de la evidencia y las opiniones están a favor de la validez y eficacia.

Clase IIb: la eficacia y validación del procedimiento diagnóstico o del tratamiento están menos establecidos.

Clase III: existe evidencia o acuerdo de opinión de que determinado procedimiento diagnóstico o terapéutico no es válido ni eficaz y en ocasiones puede ser peligroso.

PROFILAXIS PRIMARIA DE LA TROMBOSIS VENOSA PROFUNDA (TVP) Y DEL TROMBOEMBOLISMO PULMONAR (TEP)

Numerosos estudios han demostrado que los pacientes sometidos a intervenciones quirúrgicas pueden presentar TVP, así como también los enfermos encamados con enfermedades no quirúrgicas. La profilaxis debe realizarse según el riesgo de cada situación. Se consideran factores de riesgo para la TVP en pacientes quirúrgicos: historia previa de TVP y/o TEP, edad superior a 70 años, inmovilización prolongada, infecciones graves, trombofilia, enfermedad neoplásica, obesidad, venas varicosas y tratamiento con estrógenos.

El Consenso Europeo, el American College of Chest Physicians (ACCP) y otras reuniones internacionales han establecido tres tipos de riesgo para los enfermos quirúrgicos:

Riesgo bajo: cirugía sin complicaciones, en pacientes menores de 40 años, sin factores de riesgo adicionales; y las intervenciones de duración < 30 min en pacientes mayores de 40 años y sin factores de riesgo añadido. En este grupo la incidencia de trombosis venosa distal es < 10%, la proximal < 1% y el TEP mortal < 0,01%.

Riesgo moderado: cirugía general en pacientes mayores de 40 años y de duración > 30 min, y en pacientes menores de 40 años en tratamiento con anticonceptivos. La incidencia de trombosis venosa distal es del 10-40%, la proximal del 2-10% y el TEP mortal del 0,1-0,7%.

Riesgo elevado: cirugía general y urológica en pacientes mayores de 40 años con historia previa de TVP y/o TEP; cirugía abdominal o pélvica para tratamiento de neoplasia; cirugía ortopédica mayor de las extremidades inferiores. La incidencia de trombosis venosa distal oscila entre el 40-80%, la proximal entre el 10 y el 20% y el TEP mortal entre el 1 y el 5%.

Recomendaciones (véase [tabla 1](#))

Riesgo bajo: no existen datos suficientes para recomendar tratamiento antitrombótico profiláctico en estos pacientes, excepto aconsejar la deambulación precoz y una hidratación adecuada¹².

Riesgo medio: HBPM/24 h o HNF 5.000 U/8-12 h s.c., siendo los dos tratamientos igual de eficaces, aunque la HBPM sólo se administra 1 vez al día. Debe iniciarse 2 h antes de la intervención (clase I)¹².

Riesgo elevado: *a) Prótesis de cadera.* HBPM s.c. dos veces al día, iniciándose 2 h antes de la cirugía, o HNF s.c. 5.000 U/8-12 h, y también los anticoagulantes orales INR 2,0-3,0 (iniciándose inmediatamente después de la intervención o período perioperatorio) (clase I). La hirudina recombinada a dosis 10-15 mg/12 h pre-

TABLA 1
Recomendaciones tratamiento antitrombótico
en la profilaxis TVP y TEP

Profilaxis TVP y TEP	Clase
<i>Enfermos quirúrgicos</i>	
Riesgo bajo	
No tratamiento	
Riesgo moderado	
HBPM s.c./24 h	I
HNF 5.000 U s.c./8-12 h	I
Riesgo elevado	
HBPM s.c./12 h	I
HNF 5.000 U s.c./8-12 h	I
Dicumarínicos INR 2,0-3,0	I
<i>Enfermos con problemas médicos</i>	
Riesgo medio/elevado	
HBPM s.c./24 h	I
HNF 5.000 U s.c./8-12 h	I

TVP: trombosis venosa profunda; TEP: tromboembolismo pulmonar; HBPM: heparina de bajo peso molecular; HNF: heparina no fraccionada.

operatorio y hasta 8 días después es más eficaz que la HNF 5.000 U s.c./8 h (clase I)^{13,14}; *b) prótesis de rodilla*. Se recomienda HBPM s.c./12 h (clase I); *c) fractura de cadera*. HBPM s.c./dos veces al día, o anticoagulantes orales INR 2,0-3,0, ambos tratamientos iniciados en el preoperatorio (clase I). En cirugía ortopédica la duración del tratamiento debe ser de 30 días¹⁵, y *d) cirugía general*. HBPM/12 h o HNF 5.000 U s.c./8 h hasta la completa deambulación (clase I)¹⁶⁻¹⁸.

Para los enfermos con problemas médicos también debe establecerse la prevención en función del riesgo, que aumenta con la edad, obesidad, venas varicosas, embarazo, trombofilia, tratamiento con estrógenos, el encamamiento prolongado, TVP previa, cáncer, insuficiencia cardíaca congestiva, infección pulmonar, infarto agudo de miocardio, parálisis de las extremidades inferiores y sepsis. Datos de varios estudios refieren que el tratamiento con HBPM s.c./24 h es igual de eficaz que la HNF s.c. 5.000 U/12 h. El AAS reduce el riesgo de TVP en dos tercios^{12,17,19-21}. El tratamiento del TEP se describe en otra guía clínica.

PRÓTESIS VALVULARES CARDÍACAS

El riesgo de embolia después de la sustitución valvular por una prótesis mecánica o biológica depende de tres variables: *a)* la localización, siendo mayor para la posición mitral que la aórtica; *b)* del tiempo transcurrido después del recambio, siendo la incidencia mayor durante los tres primeros meses, y *c)* de los factores de riesgo asociado: fibrilación auricular (FA), disfunción ventricular izquierda (FE < 30%), tromboembolismo previo, tamaño de la aurícula izquierda (55 mm), y trombofilia.

TABLA 2
Recomendaciones tratamiento antitrombótico
en prótesis valvulares

Prótesis valvulares	Clase
<i>Prótesis valvulares mecánicas</i>	
Primeros tres meses INR 2,5-3,5	I
Recambio valvular aórtico (después 3 meses)	
Prótesis doble hemidisco y sin factores de riesgo	I
INR 2,0-3,0	I
Prótesis disco o doble hemidisco + factores de riesgo	I
INR 2,5-3,5	I
Prótesis antiguas (Starr-Edwards, etc.)	IIa
INR 3,0-4,5	IIa
Recambio valvular mitral (después 3 meses)	
Prótesis disco, doble hemidisco	I
INR 2,5-3,5	I
Prótesis antiguas (Starr-Edwards, etc.)	IIa
INR 3,0-4,5	IIa
Asociación 100 mg aspirina a INR 2,0-3,0	IIa
Asociación 100 mg aspirina en caso embolismo	I
Sin tratamiento anticoagulante con o sin aspirina	III
<i>Prótesis valvulares biológicas</i>	
Primeros tres meses, aórtica y mitral, en ausencia factores de riesgo asociado	I
INR 2,0-3,0	I
Recambio valvular aórtico (después 3 meses)	
Sin factores de riesgo	I
Aspirina 80-350 mg/día	I
Con factores de riesgo	I
INR 2,0-3,0	I
Recambio valvular mitral (después 3 meses)	
Sin factores de riesgo	I
Aspirina 80-350 mg/día	I
Con factores de riesgo	I
INR 2,0-3,0	I
Sin tratamiento anticoagulante o no aspirina	III

Prótesis valvulares mecánicas

Desde el inicio de su implantación se sabe que las prótesis valvulares mecánicas precisan tratamiento anticoagulante a largo plazo; a pesar del mismo, existe un 2% anual de embolismo sistémico, variable según los modelos, la localización de la prótesis y el nivel de anticoagulación (tabla 2).

Durante los tres primeros meses después del recambio valvular deben administrarse dicumarínicos con un INR entre 2,5 y 3,5 (clase I). Después de los tres meses, en los pacientes con una prótesis aórtica moderna de doble hemidisco (tipo St. Jude o Medtronic Hall) y sin factores de riesgo asociado, el nivel de anticoagulación se debe reducir a un INR de 2,0-3,0 (clase I)²². Para los otros modelos de prótesis (de disco), en pacientes con factores de riesgo asociado, para los recambios valvulares en posición mitral (independientemente del tipo de prótesis) y en aquellos pacientes con recambio múltiple²³, la anticoagulación debe mantenerse con un INR de 2,5-3,5 (clase I). Aunque en algu-

nos modelos antiguos como la Starr-Edwards o la Björk-Shiley estándar se habían recomendado valores de anticoagulación más intenso con un INR de 3,0-4,5 (clase IIa)²⁴, teniendo en cuenta el incremento de hemorragias graves, actualmente se recomienda un INR de 2,5-3,5^{25,26} (clase I).

La asociación de dosis bajas de AAS 100 mg con tratamiento anticoagulante con INR 2,0-3,0 en pacientes con buena tolerancia al AAS reduce los eventos embólicos y la mortalidad vascular a expensas de un mínimo incremento de las complicaciones hemorrágicas (clase IIa)^{27,28}. Dosis de AAS superiores a 500 mg están contraindicadas por la elevada incidencia de hemorragia y la nula reducción de los procesos embólicos en comparación con dosis de 100 mg^{29,30}. La asociación de 100 mg de aspirina al tratamiento anticoagulante debe considerarse siempre que exista un proceso embólico bajo tratamiento anticoagulante y en presencia de enfermedad coronaria o vascular periférica (clase I)^{25-27, 31-33}.

Prótesis valvulares biológicas

La incidencia de embolismo a largo plazo sin anticoagulación es baja (1-3% anual), especialmente en la sustitución valvular aórtica (0,5-1% anual); sin embargo, la incidencia durante los tres primeros meses, tanto para la sustitución aórtica como para la mitral, es muy superior³⁴. Se recomienda tratamiento anticoagulante durante los tres primeros meses con un INR de 2,0-3,0 (clase I). A partir de los tres meses los pacientes con sustitución valvular aórtica o mitral, sin factores de riesgo asociados, pueden seguir con 80-325 mg/día de aspirina (clase I). Tanto en la sustitución aórtica como en la mitral, se debe mantener el tratamiento anticoagulante cuando los pacientes tengan historia previa de embolismo, FA crónica o paroxística, presencia de trombo en la aurícula izquierda, aurícula izquierda dilatada (55 mm), disfunción ventricular y trombofilia con un INR entre 2,0 y 3,0 (clase I)^{25-27, 31-33} (tabla 2).

Todavía no existen datos sobre la utilización de las HBPM en el tratamiento de los pacientes con recambio valvular, aunque hay diversos estudios en marcha.

Trombosis valvular

El tratamiento fibrinolítico sólo es eficaz si la obstrucción valvular es secundaria a un trombo, pero no por *pannus*. No es eficaz en un 20% de los casos, la mortalidad es del 6% y la incidencia de tromboembolismo y embolia cerebral es del 12% y del 3-10%, respectivamente, en el tratamiento de las prótesis izquierdas (aórtica y mitral). Además, existe el riesgo de hemorragia cerebral en al menos el 1% de los enfermos. Los pacientes con trombosis valvular izquierda en clase funcional de la New York Heart Association (NYHA) III o IV o con trombos muy grandes deben

ser sometidos rápidamente a recambio valvular quirúrgico. Sólo los casos con un riesgo quirúrgico muy elevado o con contraindicación quirúrgica absoluta son candidatos a tratamiento fibrinolítico. Las trombosis de la válvula tricúspide tienen un riesgo menor de embolia.

El tratamiento fibrinolítico de elección es la estreptocinasa (bolos de 250.000 U/30 min, infusión 100.000 U/h) o la urocinasa (4.400 U/h). La duración del tratamiento depende de la resolución del gradiente valvular controlado por Doppler; debe detenerse el tratamiento si no hay mejoría a las 24 h, o a las 72 h si no se ha resuelto completamente el problema^{26,35}. Estudios pequeños han descrito también un porcentaje similar de resolución de la trombosis valvular, utilizando estreptocinasa y rt-PA a dosis iguales a las utilizadas en el IAM^{36,37}. Posteriormente el tratamiento con dicumarínicos debería mantener un INR de 3,0-4,0 para las válvulas aórticas y de 3,5-4,5 para las mitrales, además de asociar aspirina a dosis bajas (100 mg/día).

En pacientes con trombosis pequeñas y en clase funcional NYHA I o II puede iniciarse heparina intravenosa para mantener un TTPa 2-3 veces control, con la finalidad de potenciar la fibrinólisis endógena; si no hay resolución del trombo se puede proceder a la parte del fibrinolítico descrita previamente y/o considerar la opción quirúrgica^{26,35}.

Embarazo y anticoagulación

El embarazo aumenta el riesgo de tromboembolismo; el uso de dicumarínicos puede producir malformaciones congénitas entre las semanas 6-12 y cualquier anticoagulante aumenta el riesgo de aborto y hemorragia, especialmente en el período periparto³⁸. En pacientes con enfermedad valvular en edad fértil debería procederse a la reparación de la válvula nativa si es posible y, si no, a un recambio valvular con bioprótesis u homoinjerto, aun sabiendo que el embarazo puede acelerar su deterioro. En mujeres con prótesis mecánicas o con factores de riesgo asociado se debe desaconsejar el embarazo.

En el caso de embarazo en una mujer portadora de válvula mecánica puede procederse de la siguiente manera:

Primer trimestre. Si la paciente acepta el riesgo de malformaciones fetales (éstas se reducen si la dosis de warfarina necesaria es < 5 mg/día) y la válvula conlleva un riesgo elevado de trombosis continuar con dicumarínicos hasta las últimas dos semanas del embarazo. En mujeres con prótesis que tienen un menor riesgo de trombosis (p. ej., doble hemidisco o en posición aórtica), o porque no aceptan el riesgo de embriopatía puede administrarse heparina i.v. a dosis elevadas, para mantener el TTPa entre 2 y 3 veces/control, aunque no existen estudios que hayan confirmado la

TABLA 3
Recomendaciones tratamiento antitrombótico
en la fibrilación auricular

Fibrilación auricular	Clase
<i>FA aislada < 65 años</i>	
Sin tratamiento	
<i>FA no reumática</i>	
Pacientes < 65 años	
Sin factores de riesgo:	
AAS	Iib
Dicumarínicos	III
Con factor(es) riesgo	
Dicumarínicos INR 2,0-3,0	I
Pacientes 65-75 años	
Sin factores de riesgo	
AAS 250-300 mg o	Ila
dicumarínicos INR 2,0-3,0	Ila
Con factor(es) de riesgo	
Dicumarínicos INR 2,0-3,0	I
Pacientes > 75 años, con y sin factores de riesgo	
Dicumarínicos INR 2,0-3,0	I
<i>FA reumática</i>	
Dicumarínicos INR 2,0-3,0	I
Asociación 100 mg AAS sin embolia	I
<i>FA y cardioversión</i>	
Antes cardioversión (3 semanas)	
Dicumarínicos INR 2,0-3,0	I
Poscardioversión (3 semanas)	I

FA: fibrilación auricular; AAS: ácido acetilsalicílico.

eficacia de esta indicación; debe tenerse en cuenta el efecto osteoporótico de la heparina, los posibles efectos hemorrágicos sobre el feto y la posibilidad de trombosis valvular y embolismo sistémico (clase IIa)³⁹. No existe ningún estudio sobre la utilidad de la HBPM en el tratamiento de las prótesis valvulares durante el embarazo²⁴.

Segundo y tercer trimestres. Durante el resto del embarazo debe mantenerse el tratamiento con dicumarínicos. Dos semanas antes de la fecha prevista del parto debe cambiarse a heparina intravenosa, que debe suspenderse inmediatamente antes del parto. El tratamiento con dicumarínicos debe reinstaurarse inmediatamente después del mismo conjuntamente con la heparina intravenosa a dosis plenas que debe mantenerse hasta conseguir un INR terapéutico^{26,31-32,40}.

FIBRILACIÓN AURICULAR

La FA asociada o no a patología valvular es la primera causa de embolismo. El 15% de los AVC tienen su origen en un embolismo cardíaco. El 45% de los embolismos de origen cardíaco se deben a FA no reumática, el 15% se asocia a cardiopatía isquémica y un 10% a la presencia de un aneurisma ventricular. La valvulopatía reumática y las prótesis valvulares contribuyen cada una en un 10%, y el 10% restante está

constituido por diversas anomalías cardíacas de menor prevalencia.

La incidencia media de embolismo en la FA es de 6 a 8 por 100 enfermos por año, pero puede variar sensiblemente según los factores de riesgo asociados⁴¹.

Los factores de *riesgo embólico* asociados a todo tipo de FA son los siguientes^{42,43}:

1. Edad superior a 65 años, especialmente mujeres > 75 años.
2. Insuficiencia cardíaca o reducción de la fracción de eyección por ecocardiografía (< 30%).
3. Hipertensión no controlada médicamente (presión arterial sistólica > 160 mmHg).
4. Diabetes mellitus.
5. Existencia de trombo intraauricular.
6. Embolismo previo (AVC, AIT y sistémico).
7. Cardiopatía isquémica.
8. Tirotoxicosis.

Clasificación de los enfermos según riesgo embólico y tratamiento aconsejado (tabla 3)

Fibrilación auricular aislada

Enfermos menores de 65 años, sin factores de riesgo y sin evidencia de cardiopatía asociada. El riesgo embólico es inferior al 1% por año. No existen estudios que indiquen la utilidad del tratamiento anticoagulante^{44,45}, puesto que la incidencia es la misma que en la población normal.

Fibrilación auricular no reumática

Existen 7 estudios aleatorizados (AFASAK, BATAFF, CAFA, SPINAF, SPAF I, EAFT y SPAF II) que han evaluado diferentes estrategias terapéuticas en estos pacientes⁴⁶⁻⁵². Los resultados de dichos estudios obligan a dividir las indicaciones de anticoagulantes y antiagregantes en la prevención del embolismo sistémico en la FA no reumática, en tres grupos de edad:

1. Pacientes < 65 años sin factores de riesgo. El AAS tiene una evidencia clase Iib. Los anticoagulantes clase III. Si tienen algún factor de riesgo embólico, la indicación es de anticoagulantes con INR de 2-3 (clase I).
2. Pacientes entre los 65 y los 75 años: sin factores de riesgo pueden ser tratados con AAS (250-325 mg) o anticoagulantes (clase IIa). Si tienen al menos un factor de riesgo, la indicación es de anticoagulantes orales con INR 2-3 (clase I).
3. Pacientes > 75 años: todos los enfermos en este grupo tienen indicación de anticoagulante oral con INR entre 2-3 (clase I)⁵³. El riesgo hemorrágico es muy elevado debido a la edad y, por ello, se recomiendan controles de laboratorio más frecuentes.

TABLA 4
Recomendaciones tratamiento antitrombótico
en el prolapso de la válvula mitral
y en la miocardiopatía dilatada

Prolapso de la válvula mitral	Clase
Pacientes < 65 años	
Con AIT y FA sin otros riesgos	I
AAS 250-300 mg	
Con AVC y contraindicación anticoagulante	IIa
AAS 250-300 mg	
Con signos ecocardiográficos severidad + RS	IIb
AAS 250-300 mg	
Pacientes > 65 años	
Con FA, HTA, insuficiencia mitral o cardíaca	
Dicumarínicos INR 2,0-3,0	I
Con AVC previo	
Dicumarínicos INR 2,0-3,0	I
AIT recurrente en pacientes con AAS	
Dicumarínicos INR 2,0-3,0	IIa
Miocardiopatía dilatada	Clase
FE < 30%	
Asociada a fibrilación auricular,	
tromboembolia previa, trombo VI	
Anticoagulación INR 2,0-3,0	I
Sin factores de riesgo, de origen isquémico	
Aspirina 100 mg/día	I
Sin factores de riesgo; origen no isquémico	
Aspirina 100 mg/día	IIa

AIT: accidente isquémico transitorio; FA: fibrilación auricular; AVC: accidente vascular cerebral; HTA: hipertensión arterial; FE: fracción de eyección; VI: ventrículo izquierdo; RS: ritmo sinusal.

Situaciones especiales

En los pacientes con contraindicaciones a los anticoagulantes deberá indicarse tratamiento con AAS (250-325 mg).

En pacientes con valores de anticoagulación correcta (INR 2-3) que presenten un episodio tromboembólico, se añadirá AAS (100 mg) manteniendo el mismo INR, o bien se aumentará el nivel de anticoagulación (INR 2,5-3,5).

Fibrilación auricular reumática

Los enfermos con FA y estenosis mitral (EM) tienen un riesgo embólico 18 veces superior a los individuos normales en ritmo sinusal y 3 veces mayor que los enfermos con FA no reumática. Aunque no existen estudios aleatorizados, se acepta que todo enfermo con FA y EM, sin tratamiento antitrombótico, tiene una incidencia de embolismo superior a 10 por 100 pacientes por año, independiente de la presencia o no de otros factores de riesgo, por lo que debe hacerse tratamiento anticoagulante con un nivel de INR de 2-3 (clase I). Al igual que en otras situaciones ya

mencionadas, la existencia de embolismo en el curso del tratamiento anticoagulante obliga a elevar el nivel de INR a 2,5-3,5 o añadir tratamiento antiagregante con AAS (100 mg) manteniendo el nivel de anticoagulación con INR 2-3.

Fibrilación auricular y cardioversión electiva

La cardioversión farmacológica o eléctrica de la FA que persiste más de 48 h se asocia a una incidencia significativa de embolismo (5-7%), por lo que es obligado hacer tratamiento anticoagulante (INR 2-3), que debe mantenerse un mínimo de 3 semanas (clase I). El tiempo de tratamiento anticoagulante puede reducirse a dos semanas si el eco transesofágico permite excluir la presencia de trombos en la aurícula izquierda o la orejuela (clase IIa). Se ha postulado tratamiento con HNF y cardioversión inmediata si el eco transesofágico permite excluir trombo intraauricular (clase IIa)^{26,54-56}. En todo caso se mantiene tratamiento anticoagulante oral durante 3 semanas (clase I).

Después de 4 semanas, se puede suspender el tratamiento si se trata del primer episodio de FA, pero si la FA es paroxística se debe mantener el tratamiento antitrombótico según el riesgo embólico.

Flutter auricular y taquicardia supraventricular

El flutter auricular debe tratarse como la FA, mientras que la taquicardia supraventricular no precisa tratamiento antitrombótico.

Otras entidades

Prolapso de la válvula mitral

Varios estudios han indicado un aumento de la incidencia de AVC en pacientes < 45 años portadores de prolapso valvular mitral (PVM) en comparación con una población similar sin PVM.

Las recomendaciones del uso de antiagregantes y anticoagulantes son las siguientes²⁶ (tabla 4):

1. Pacientes < 65 años:

a) En pacientes con AIT y en FA, sin historia de insuficiencia mitral, HTA o insuficiencia cardíaca, debe administrarse AAS (250-325 mg/día) (clase I).

b) Pacientes con AVC previo y contraindicación a los anticoagulantes, AAS 250-325 mg/día (clase IIa).

c) Pacientes con signos ecocardiográficos de severidad y en ritmo sinusal, AAS 250-325 mg/día (clase IIb).

2. Pacientes > 65 años:

a) Pacientes con FA e HTA, insuficiencia mitral o insuficiencia cardíaca. Anticoagulación con INR 2-3 (clase I).

b) Pacientes con AVC previo. Anticoagulación con INR 2-3 (clase I).

TABLA 5
Recomendaciones tratamiento antitrombótico en la angina inestable e infarto sin onda Q

Angina inestable-IAM sin onda Q	Clase
<i>Antiagregantes</i>	
AAS 75-325 mg/día	I
Ticlopidina si incompatibilidad a AAS (250 mg/12 h)	I
Triflusal 300 mg/8 h	IIa
Inhibidores i.v. de la GP IIb/IIIa, adyuvante a la AAS y HNF	
Tirofiban 0,4 µg/kg/min, durante 30 min + infusión i.v. de 0,1 µg/min, 48 h	
Alto riesgo	I
Bajo riesgo	IIa
Eptifibatide (1 bolo i.v. 180 µg/kg + infusión i.v. 1,3 µg/min, durante 72 h)	IIa
Lamifiban	IIb
<i>Anticoagulantes</i>	
HNF (5.000-7.500 U i.v. + infusión continua 15 U/kg/h, para mantener TTPa de 1,5 a 2 veces el control durante 48 h)	I
HNF (5.000-7.500 U i.v. + infusión continua 15 U/kg/h, para mantener TTPa de 1,5 a 2 veces el control durante 48 h)	
+ AAS (75-325 mg/día)	IIa
HBPM añadidas al AAS	
Enoxaparina (1 mg/kg/12 h s.c.) desde el inicio a 48 h-8 días	I
Dalteparina (120 U/kg/12 h. s.c.) desde el inicio a 48 h-6 días	I
Fase crónica	III
Nadroparina (214 U/kg/12 h. s.c.) hasta 5-7 días	IIa
Inhibidores directos de la trombina	
Hirudina e hirulog	IIb

AAS: ácido acetilsalicílico; GP IIb/IIIa: glicoproteína IIb/IIIa; HNF: heparina no fraccionada; HBPM: heparina de bajo peso molecular; TTPa: tiempo tromboplastina parcial activado.

c) AIT recurrentes en pacientes tratados con AAS. Anticoagulación con un INR 2-3 (clase IIa).

Calcificación del anillo mitral

La calcificación del anillo mitral no representa un factor de riesgo independiente de embolismo y no está justificado tratamiento antitrombótico salvo que exista FA o embolismo previo. En ese caso está indicado tratamiento anticoagulante con un INR de 2-3.

Miocardiopatía dilatada

La miocardiopatía dilatada tiene una incidencia de tromboembolismo muy variable⁵⁷⁻⁶⁷. Las indicaciones de tratamiento antitrombótico son las siguientes:

1. FE < 30% con FA y tromboembolismo previo o trombo intraventricular. Anticoagulación INR 2-3 (clase I).
2. FE < 30% de origen isquémico, sin FA ni otros factores de riesgo, AAS 250-325 mg/día (clase I).
3. FE < 30% no isquémica, en ritmo sinusal sin otros factores de riesgo, AAS 250-325 mg/día (clase IIa).

SÍNDROMES CORONARIOS AGUDOS

1. ANGINA INESTABLE E INFARTO AGUDO DE MIOCARDIO SIN ONDA Q

Fisiopatológicamente, la AI y el IAM sin onda Q se consideran síndromes relacionados⁶⁸, de ahí que se traten juntos en el mismo apartado.

Los siguientes antiagregantes han demostrado validez y eficacia en el tratamiento de estas entidades (tabla 5):

Ácido acetilsalicílico

Se han encontrado evidencias relevantes de clase I⁶⁹⁻⁷² que indican que la administración de AAS en pacientes con angina inestable o IAM sin onda Q reduce en un 50% (el 5 frente al 10,1%) el riesgo de muerte e IAM no mortal durante los primeros 3 meses, pudiéndose prolongar el beneficio hasta los dos años, con escasos efectos secundarios, cuando se utiliza a dosis inferiores a 500 mg/día.

Triflusal

Este antiagregante a dosis de 300 mg/8 h/día redujo la incidencia de infarto de miocardio no mortal (el 4,2 frente al 12,3%) pero no mejoró la supervivencia (clase IIa)⁷³.

Ticlopidina

Existe evidencia de clase I a favor del tratamiento de la AI y el IAM sin onda Q con este antiagregante. Balsano et al⁷⁴ demostraron una reducción del 46% (el 7,3 frente al 13,6%) en la incidencia de muerte y de IAM no mortal, para ambos sexos utilizando una dosis de 250 mg/12 h. Dado que los análisis de coste-

beneficio y coste-efectividad están a favor del AAS, la ticlopidina se recomienda si está contraindicada la aspirina.

Inhibidores de la glicoproteína IIb-IIIa

Se han testado tres tipos de inhibidores de la GP IIb-IIIa: tirofiban, eptifibatide y lamifiban. Todos ellos utilizados de forma intravenosa y añadidos a la heparina y aspirina, como una terapia adyuvante. Existen formas orales que no se comentan en este trabajo por no existir evidencias válidas para su uso en el momento actual.

Tirofiban

El estudio PRISM-PLUS⁷⁵ incluyó a 1.915 pacientes con AI de alto riesgo aleatorizados a tirofiban, heparina o tirofiban más heparina. El tirofiban intravenoso demostró una disminución absoluta de la incidencia de eventos isquémicos, muerte, IAM o isquemia recurrente a los siete días (el 1,1 frente al 4,6%), a los 30 días (el 18,5 frente al 22,3%) y a los seis meses (el 27 frente al 31%), siempre y cuando este inhibidor fuese acompañado de heparina y aspirina. De hecho, el estudio se detuvo prematuramente porque el grupo de pacientes que recibían tirofiban con aspirina sin heparina presentaban una mortalidad significativamente mayor en los primeros siete días.

En el estudio PRISM⁷⁶, que incluía a pacientes de bajo riesgo tratados con tirofiban, no se demostró un beneficio similar. Aunque en las primeras 48 h de tratamiento existía una reducción del 3,8 frente al 5,6% en los eventos isquémicos de los pacientes que recibían tirofiban y heparina, ésta no se mantuvo a los siete días.

La recomendación del tirofiban asociado a la heparina y aspirina en la AI de alto riesgo sería de clase I, siendo de clase IIa para la AI de bajo riesgo.

La dosis recomendada es 0,4 µg/kg/min, durante 30 min, seguida de una infusión continua de 0,1 µg/min, durante, al menos, 48 h.

Eptifibatide

El estudio PURSUIT⁷⁷, con un total de 10.948 pacientes incluidos, demostró una reducción absoluta de 1,5% en el riesgo de muerte e incidencia de acontecimientos isquémicos que se hacía aparente a las 92 h y se mantenía al menos durante el primer mes. La dosis recomendada es un bolo intravenoso de 180 µg/kg, seguida de una infusión continua de 1,3 µg/min, durante al menos 72 h. A pesar de que las diferencias fueron significativas, la reducción del riesgo absoluto es escasa y no homogénea en los subgrupos analizados (clase IIa).

Lamifiban

El estudio PARAGON A⁷⁸ evaluó dos dosis diferentes de lamifiban i.v. Se observó una incidencia menor, no significativa, de acontecimientos isquémicos (el 11,7% con placebo frente al 10,6% con la dosis menor de lamifiban) que se hacía significativa a los seis meses de evolución (el 13,7% con lamifiban frente al 17,9% con placebo), pero no había diferencias con la dosis superior. Dado que el estudio buscaba fundamentalmente la dosis adecuada de lamifiban, y no se produjeron diferencias significativas a favor del tratamiento activo a los 30 días, su impacto es sólo de tipo clase IIb. Actualmente está en marcha el estudio PARAGON B para determinar la eficacia de la nueva dosis a estudio.

Evidencias del tratamiento anticoagulante

Heparina no fraccionada

El empleo de HNF en el tratamiento de la AI y el IAM sin onda Q está validada. Tanto la HNF intravenosa como el AAS producen una reducción significativa de la mortalidad, de la angina refractaria y del infarto de miocardio no mortal tanto en la fase aguda, al mes y hasta los 90 días de evolución (clase I). Sin embargo, la heparina conlleva una mayor incidencia de hemorragia que el AAS y la retirada de la infusión continua de la misma produce un efecto rebote⁷⁹, con reagudización de la clínica que se evita añadiendo AAS (clase IIa). La dosis habitual de heparina es: bolos de 5.000-7.500 U, seguido de infusión continua de 15 U/kg/h para mantener un TTPa 1,5-2 veces el control y, al menos, durante 48 h.

Heparinas de bajo peso molecular

Enoxaparina

El estudio ESSENCE⁸⁰ aleatorizó a 3.171 pacientes a recibir enoxaparina o HNF 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 mortal, angina recurrente o necesidad de revascularización fue significativamente menor en el grupo que recibió enoxaparina (el 16,5 frente al 19,8% a los 14 días y el 19,8 frente al 23,3% a los 30 días), sin que el riesgo de hemorragia severa aumentara. Por tanto, la indicación de enoxaparina en los términos establecidos en este estudio es de clase I, dado que además su utilización durante la fase aguda permite que se mantenga el beneficio al menos hasta los 30 días. La dosis recomendada es de 1 mg/kg/12 h s.c.

Otro estudio, TIMI-11B⁸¹, aún no publicado, pero cuyos resultados preliminares han sido comunicados en dos reuniones cardiológicas importantes, la primera en el XX Congreso Europeo de Cardiología (Viena, 1998) y la reunión anual de la American Heart Asso-

TABLA 6
Recomendaciones tratamiento antitrombótico
en el infarto de miocardio

	Clase
<i>Infarto agudo de miocardio (fase aguda)</i>	
Antiagregantes	
AAS asociado o no a trombolíticos	I
Dosis inicial: 250-325 mg	
Dosis mantenimiento: 75-325 mg/día p.o.	
Triflusal asociado o no a trombolíticos	IIa
Dosis: 300 mg/8 h. p.o.	
Ticlopidina	No hay evidencia
Clopidogrel	No hay evidencia
Inhibidores de la GP IIb/IIIa	Estudio en curso
Anticoagulantes	
HNF 5.000-7.500 U i.v. + infusión continua	
15 U/kg/h, para mantener TTPa de 1,5 a 2 veces el control	
Asociada a rtPA	I
Asociada a SK	IIb
Pacientes con alto riesgo embólico, independiente de trombolítico	I
HBPM	Estudio en curso
Inhibidores directos de la trombina	
Hirudina	IIb
Hirulog	Estudio en curso
<i>Infarto agudo de miocardio (fase crónica)</i>	
Antiagregantes	
AAS 75-325 mg/día p.o.	IIa
Triflusal 300 mg/8 h p.o.	IIa
Ticlopidina 250 mg/12 h p.o.	IIa
Clopidogrel 75 mg/24 h p.o.	IIa
Inhibidores de la GP IIb/IIIa	No hay evidencia
Anticoagulantes	
Dicumarínicos	
Prevención secundaria	
INR 2,0-3,0	I
INR < 1,4 + AAS	IIb
Fibrilación auricular	
INR 2,0-3,0	I
Aneurisma VI y/o trombo ventricular	
INR 2,0-3,0, al menos durante 6 meses	I

AAS: ácido acetilsalicílico; GP IIb/IIIa: glicoproteína IIb/IIIa; HNF: heparina no fraccionada; TTPa: tiempo tromboplastina parcial activado; SK: estreptocinasa; HBPM: heparina de bajo peso molecular; VI: ventrículo izquierdo.

ciation (Dallas, 1998), ha confirmado la indicación tipo clase I de la enoxaparina en el tratamiento de la AI y el infarto sin onda Q.

Dalteparina

Dos estudios, aleatorizados y controlados con placebo han evaluado el beneficio de esta HBPM en la AI y el IAM sin onda Q. El estudio FRISC⁸² comparó la asociación de dalteparina con AAS frente a AAS solo. Los pacientes aleatorizados a dalteparina recibieron 120 U/kg/12 h s.c. 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 (del 4,8% en el grupo placebo al 1,8% con dalteparina). Sin embargo, esta diferencia ya no era significativa a los 40 días y no estaba presente a los seis meses.

El estudio FRIC⁸³ incluyó en una primera fase, abierta, a 1.482 pacientes, aleatorizados a recibir dalteparina, en idéntica dosis que en el estudio anterior, o HNF, al menos durante 48 h. Después de esta fase de 6 días de duración, comenzaba una fase crónica, 45 días, en la que los pacientes esta vez eran aleatorizados de forma doble ciego a recibir dalteparina, dosis fija de 7.500 U s.c./12 h. o placebo. En ninguna de las fases se encontraron diferencias significativas en la disminución de acontecimientos isquémicos entre dalteparina y heparina no fraccionada. Así pues, durante la fase aguda de la AI y el IAM sin onda Q la recomendación es clase I, pero la indicación en la fase crónica a las dosis estudiadas, sería de clase III, ya que las evidencias no demuestran beneficio alguno.

Nadroparina

Existe evidencia con esta heparina fraccionada en el tratamiento de la AI y el IAM sin onda Q. Gurfinkel et al⁸⁴ demostraron que la nadroparina añadida a la aspirina disminuía significativamente la incidencia de muerte, angina recurrente o necesidad de revascularización frente a aspirina sola (el 22 frente al 59%) durante la fase aguda de la angina inestable e IAM sin onda Q (clase IIa).

Inhibidores directos de la trombina

Estos fármacos, que incluyen la hirudina y el hirulog, han sido evaluados en varios estudios aleatorizados, doble ciego, prospectivos y controlados con placebo. No demostraron beneficio global frente a la HNF^{85,86}. Recientemente el estudio OASIS-2⁸⁷ ha demostrado a los siete días una reducción absoluta del 4,2 al 3,6% de muerte e IAM en pacientes tratados con HNF frente a hirudina i.v., durante las primeras 72 h. Sin embargo, debido a que la reducción absoluta es pequeña, al alto coste de la hirudina y al exceso significativo de hemorragias mayores y moderadas con respecto a la HNF, la indicación es clase IIb.

Trombolíticos

En la AI y el IAM sin onda Q su utilización es de clase III.

2. INFARTO AGUDO DE MIOCARDIO CON ONDA Q

El tratamiento actual del IAM transmural son los trombolíticos, que se presentan en otro capítulo de las guías terapéuticas.

Los fármacos antitrombóticos, asociados a los trombolíticos, actúan potenciando su acción, aumentando o manteniendo la reperfusión coronaria. No obstante, sus indicaciones son mucho más amplias. En este apartado nos centraremos en el IAM transmural tratado con trombolíticos y en el IAM transmural sin criterios o con contraindicación de trombólisis (tabla 6).

Antiagregantes plaquetarios

Ácido acetilsalicílico

Se observó una reducción de la mortalidad absoluta cardiovascular en el primer mes post-IAM del 2,4% con la administración de AAS. Esta reducción aumentó al 5,2% cuando se asoció a la estreptocinasa (SK)^{69,88,89}. Así mismo, el AAS produjo una reducción de la tasa de reoclusión de la arteria responsable del IAM⁹⁰.

Se aconseja que la primera dosis sea de 250-325 mg, mientras que la dosis de mantenimiento oscila entre 75 y 325 mg/día (clase I).

El período de administración probablemente debería prolongarse años (clase IIa).

Triflusal

El estudio TIM, presentado en el XX Congreso de la Sociedad Europea de Cardiología (Viena, 1998), demostró que el triflusal administrado a dosis de 300 mg/8 h fue comparable al AAS en la reducción de la mortalidad en el IAM (clase IIa).

Ticlopidina y clopidogrel

No hay evidencia de que sean útiles en la fase aguda del infarto de miocardio. El efecto antiagregante no se obtiene hasta las 48-72 h de su administración. En la fase crónica del infarto de miocardio, el clopidogrel no se ha mostrado superior al AAS en la reducción de la mortalidad o la incidencia de reinfarcto no mortal⁹¹. Por tanto, la administración de estos fármacos debería reservarse a situaciones de alergia o sintomatología digestiva severa secundaria al AAS (clase II a).

Dosis: ticlopidina 250 mg/12 h y clopidogrel 75 mg/día.

Inhibidores de los receptores de la GP IIb/IIIa

Actualmente se han publicado dos estudios de búsqueda de dosis con eptifibatide⁹² y lamifibán⁹³ y un tercer estudio con abciximab (TIMI 14)⁹⁴. De estos resultados se ha derivado el diseño de estudios aleatorizados en fase III que actualmente están en curso. Por tanto, si bien los inhibidores de los receptores de la GP IIb/IIIa de la membrana plaquetaria son fármacos prometedores como terapia asociada a la trombólisis, no

existe en este momento ningún resultado que permita establecer su utilización.

Tratamiento anticoagulante

Heparina no fraccionada

La administración de heparina en el IAM, asociada o no al trombolítico, ha sido y continúa siendo motivo de controversia porque no existen suficientes datos sobre su beneficio, según el metaanálisis realizado por Mahaffey⁹⁵.

Se ha demostrado retrospectivamente una disminución de la mortalidad a los 30 días con un TTPa de 50 a 70 s⁹⁶. Se ha podido establecer una correlación entre los parámetros hematológicos de generación e inhibición de trombina, los valores de anticoagulación obtenidos con la heparina y la presencia de muerte o reinfarcto a los 30 días⁹⁷.

A falta de estudios aleatorizados, específicamente diseñados para probar la eficacia de la HNF intravenosa frente al placebo, existe una evidencia razonable para utilizar la heparina asociada al AAS y al trombolítico (cuando no esté contraindicado) clase I para el rtPA y clase IIb para la SK^{98,99}.

En los pacientes con alto riesgo de embolismo sistémico, independientemente de haber recibido o no tratamiento trombolítico (IAM anterior y/o extenso, aneurisma ventricular izquierdo, presencia de trombo intraventricular, FA o embolismo previo) se administrará HNF¹⁰⁰ y en el momento del alta hospitalaria recibirán dicumarínicos con un INR 2,0-3,0 (clase I).

La dosis de HNF es: bolos de 5.000-7.500 U, seguida de infusión continua de 15 U/kg/h para mantener un TTPa 1,5-2 veces el control y al menos durante 48 h.

Heparina de bajo peso molecular

Se ha mostrado beneficiosa en la prevención de la trombosis venosa profunda, del tromboembolismo pulmonar y en la angina inestable, pero los estudios para determinar el beneficio clínico de la HBPM asociada a los trombolíticos están actualmente en curso.

Inhibidores directos de la trombina

Hirudina

Los estudios iniciales con hirudina en comparación con heparina asociada a trombolíticos se diseñaron basándose en la hipótesis que en situación de TTPa más prolongados se conseguiría una mayor permeabilidad de la arteria responsable del infarto y menos tasas de reoclusión. No obstante, los primeros estudios fueron todos parados por un exceso de hemorragias cerebrales en todos los grupos de tratamiento, incluidos los de heparina. Se reiniciaron los estudios GUSTO IIb y

TIMI 9B aleatorizando a los pacientes a dosis inferiores de heparina e hirudina sin observarse diferencias estadísticamente significativas entre ambos tratamientos⁸⁵⁻¹⁰¹ (clase IIb).

Hirulog

En dos estudios pequeños el hirulog asociado a la SK fue más eficaz que la HNF para aumentar la permeabilidad de la arteria responsable del infarto sin incrementar el riesgo de hemorragia^{102,103}. Si este efecto se traduce en una reducción de la mortalidad es la hipótesis que está siendo probada actualmente en un estudio a gran escala (HERO-2).

Dicumarínicos

Se administrarán dicumarínicos a la dosis que permitan mantener el INR entre 2 y 3, durante 3 a 6 meses, en pacientes con infarto extenso, especialmente anterior, con función ventricular deprimida (FE < 30%)^{100,104} (clase IIa). En pacientes en FA o presencia de imagen de trombo intraventricular, la recomendación es de clase I.

En prevención secundaria, dosis altas de dicumarínicos han demostrado ser efectivas^{105,106} y, por tanto, sería una indicación de clase I; el hecho de que no sean superiores al AAS en prevención secundaria, requieran control hematológico y tengan más efectos secundarios hace descartar su uso como fármaco de primera elección¹⁰⁷. Por este motivo, se recomienda el AAS como prevención secundaria. Tampoco los dicumarínicos a dosis bajas, de 1 o 3 mg, que mantienen valores de INR de 1,4 asociado a 80 mg de AAS, no redujeron la incidencia de reinfarto, AVC o muerte cardiovascular en relación al grupo de pacientes que recibió el AAS a dosis de 160 mg/día¹⁰⁸ (clase IIb).

CARDIOPATÍA ISQUÉMICA CRÓNICA. ANGINA ESTABLE

El AAS a dosis de 75 a 325 mg/día reduce del 25 al 34% el riesgo de muerte e infarto a corto y largo plazo⁶⁹ (clase I).

La utilización de antitrombóticos en la prevención primaria de la cardiopatía isquémica en personas sin patología vascular previa ni factores de riesgo coronario no está indicada (clase III). En personas mayores de 50 años y con factores de riesgo coronario la indicación de AAS es de clase IIb¹⁰⁹.

Angioplastia coronaria

Prevención de la trombosis aguda

Durante la RCP se lesiona la pared vascular provocando de inmediato la activación plaquetaria y la

TABLA 7
Recomendaciones tratamiento antitrombótico
en el intervencionismo coronario

	Clase
<i>Angioplastia coronaria</i>	
Prevención de trombosis	
Angioplastia con balón	
AAS 75-325 mg/día	I
HNF 100 U/kg bolo i.v.	I
Abciximab 0,25 mg/kg bolo i.v., 0,125 µg/kg/min perfusión 12 h, ajustar HNF a 70 U/kg	IIb
Tirofiban	I
Eptifibatide	IIb
Hirudina	IIb
Urocinasa intracoronaria	III
Angioplastia con stent	
AAS 75-325 mg/día + ticlopidina 250 mg/12 h	I
HNF 100 U/kg bolo i.v.	I
Abciximab 0,25 mg/kg bolo i.v., 0,125 µg/kg/min perfusión 12 h, ajustar HNF a 70 U/kg	I
Dicumarínicos	III
Prevención de reestenosis	
Angioplastia con balón o stent	
Cualquier antitrombótico	III
<i>Injertos aortocoronarios venosos</i>	
Prevención de la trombosis	
AAS 75-325 mg/día	I

AAS: ácido acetilsalicílico; HNF: heparina no fraccionada.

puesta en marcha de la coagulación sanguínea. De esta forma, tras la dilatación alrededor de un 5% de casos puede complicarse con obstrucción trombótica aguda del vaso intervenido (tabla 7).

Angioplastia con balón

Fármacos antiplaquetarios. El AAS ha demostrado ser eficaz en la prevención de la trombosis coronaria aguda durante la angioplastia coronaria percutánea (ACTP)¹¹⁰. La dosis recomendada es de 250-325 mg antes del procedimiento (clase I). Se recomienda, además, tratamiento a largo plazo con AAS (75-325 mg/día) como prevención secundaria frente a eventos cardiovasculares (clase I).

Recientemente los inhibidores de la GP IIb/IIIa han demostrado ser eficaces como terapia adyuvante a la aspirina y HNF en la ACTP. En el estudio EPIC¹¹¹ con 2.099 pacientes, el abciximab demostró una reducción absoluta de 4,5% en el riesgo de muerte o acontecimientos isquémicos coronarios en los 30 días siguientes a la ACTP en pacientes considerados de alto riesgo. También el estudio CAPTURE¹¹², con 1.265 pacientes, demostró una reducción absoluta de 4,6% en el riesgo de muerte o acontecimientos isquémicos a los 30 días en pacientes con AI, y el estudio EPILOG¹¹³, con 2.792 pacientes, demostró una reducción

de este riesgo del 6,5% utilizando abciximab y ajustando la dosis de heparina intravenosa al peso del paciente (70 U/kg). Excepto en este último estudio, la utilización de abciximab supuso un riesgo algo más elevado de hemorragias, riesgo ampliamente compensado por el beneficio clínico obtenido. Las dosis recomendadas son bolos de 0,25 mg/kg seguidos de infusión intravenosa de 0,125 µg/kg/min durante 12 h. La administración de heparina se debe ajustar al peso del paciente (70 U/kg, máximo 7.000 U en bolo con bolos adicionales si ACT [tiempo coagulación activado] < 200 s). La recomendación es de clase I en pacientes de alto riesgo.

El tirofiban, utilizado en el estudio RESTORE¹¹⁴, ha demostrado un beneficio significativo con reducciones absolutas de muerte o acontecimientos isquémicos de 3,3% a los 2 días, y del 2,8% a los 7 días del procedimiento, pero este beneficio no se mantuvo a los 30 días de seguimiento (clase IIb).

El eptifibatide utilizado en el estudio IMPACT II¹¹⁵, con 4.010 pacientes, demostró una reducción más modesta del riesgo de acontecimientos isquémicos a los 30 días (2,2%, diferencia no significativa) (clase IIb).

Por último, la combinación de AAS con otros agentes antitrombóticos como el dipiridamol, el dextrano o los dicumarínicos en la prevención de la trombosis aguda tras una angioplastia con balón no ha demostrado ser mejor que la aspirina sola (clase III).

Fármacos anticoagulantes

Heparina no fraccionada

En la prevención de la trombosis aguda postangioplastia, además de la inhibición prolongada de la agregación plaquetaria, se debe bloquear de forma transitoria la generación de trombina con fármacos anticoagulantes. La HNF se ha mostrado eficaz utilizada en bolo intravenoso a una dosis de 100 U/kg de peso (máximo de 10.000 U en bolo) y con bolos adicionales cuando sea necesario para mantener una ACT > 300 s durante el procedimiento (clase I)¹¹⁶. Como ya hemos visto, esta dosis será menor cuando se utilicen simultáneamente inhibidores de la GP IIb/IIIa. En relación con el mantenimiento de la HNF tras la angioplastia, no existe ningún estudio que demuestre sus ventajas, por lo que actualmente no se recomienda (clase III).

Inhibidores directos de la trombina

La utilización de hirudina en el estudio HELVETICA¹¹⁷ con 1.141 pacientes demostró, en comparación con la HNF, un beneficio en la reducción de acontecimientos isquémicos a los 4 días, pero el efecto del fármaco no fue evaluado a los 30 días del procedimiento (clase IIb). Otros agentes antitrombina como el

hirulog¹¹⁸ no han sido superiores a la heparina para inhibir la trombosis aguda durante y tras la angioplastia coronaria y, por tanto, no se recomiendan (clase III).

Trombolíticos

Por otro lado, la eficacia de la administración de fármacos trombolíticos durante la angioplastia coronaria, aunque inicialmente sugerida como beneficiosa en casos individuales, no se ha comprobado posteriormente. En un estudio aleatorizado la utilización de urocinasa intracoronaria no ha demostrado beneficio sobre la utilización de HNF, ni incluso en pacientes con alto riesgo de complicaciones trombóticas agudas¹¹⁹ (clase III).

Angioplastia con stent

Fármacos antiplaquetarios

La utilización de prótesis endovasculares o *stents* ha mejorado sustancialmente los resultados inmediatos y a largo plazo de la angioplastia coronaria. Inicialmente se utilizaron regímenes antitrombóticos agresivos (antiagregación plaquetaria más anticoagulación durante varios meses), pero son ya varios los estudios que han demostrado que la antiagregación plaquetaria es suficiente para prevenir la trombosis aguda del *stent* coronario. Así, el estudio de Schömig et al¹²⁰ demostró inequívocamente que la antiagregación plaquetaria con AAS más ticlopidina reduce el riesgo absoluto de acontecimientos isquémicos y accidentes hemorrágicos a los 30 días de la intervención hasta un 1,6% en comparación con un riesgo del 6,2% en los pacientes con aspirina más dicumarínicos. Este beneficio se ha conseguido demostrar incluso en pacientes con alto riesgo trombótico¹²¹⁻¹²³ y en varios registros no aleatorizados¹²⁴⁻¹²⁶. Además, en 2 estudios aleatorizados^{127,128}, esta combinación ha demostrado ser superior al AAS solo. La pauta antiagregante recomendada es, pues, de AAS 250-325 mg antes de la intervención para continuar con AAS 75-325 mg/día asociando la ticlopidina 250 mg/12 h durante un mes (clase I). La administración sólo de ticlopidina, a dosis de 250 mg/12 h, demostró una incidencia baja de trombosis y complicaciones hemorrágicas, pero no existen estudios comparativos que demuestren ventajas sobre la asociación con aspirina¹²⁵ (clase IIb).

Inhibidores de la GP IIb/IIIa

Al igual que en la angioplastia con balón, los inhibidores de la GP IIb/IIIa se han probado como terapia adyuvante del AAS, ticlopidina y heparina en el *stent* intracoronario. El abciximab, utilizado en el estudio EPISTENT¹²⁹ con 2.399 pacientes, demostró una reducción absoluta de 5,5% en el riesgo de muerte o acontecimientos isquémicos coronarios en los 30 días

siguientes a la intervención. La dosis de abciximab recomendada es de 0,25 mg/kg en bolo administrado entre 10 y 60 minutos antes de la intervención, seguido de infusión continua a 0,125 (µg/kg/min durante 12 h); la administración de heparina se debe ajustar al peso del paciente (70 U/kg, máximo 7.000 U en bolo con bolos adicionales si ACT < 200 s). Con estos resultados el nivel de recomendación del abciximab con el *stent* coronario es de clase I.

Fármacos anticoagulantes

Para la HNF las recomendaciones son las mismas que en la angioplastia con balón. Se debe administrar un bolo intravenoso de 100 U/kg de peso (máximo 10.000 U en bolo) y bolos adicionales para mantener un ACT > 300 s durante el procedimiento. Cuando se utilicen inhibidores de la GP IIb/IIIa la dosis se ajustará al peso del paciente (70 U/kg).

La HBPM no ha sido estudiada en la prevención de la trombosis del *stent*.

La administración de dicumarínicos tampoco está recomendada, ya que elevan el riesgo de hemorragias e incluso de trombosis aguda del *stent* (clase III).

Prevención de la reestenosis

A pesar de la utilización cada vez mayor del *stent* intracoronario, la reestenosis de la lesión dilatada continúa siendo el principal inconveniente de la angioplastia coronaria. Su incidencia es del orden del 20-40% a los 6 meses de la intervención. Por el momento no existe ninguna estrategia de tratamiento antitrombótico que haya conseguido reducir la incidencia de reestenosis tras la angioplastia con balón o con *stent*¹³⁰⁻¹³⁶.

Injertos aortocoronarios venosos

Tras la intervención puede aparecer una oclusión precoz durante el primer mes, que tiene carácter trombótico, o más tardía, durante el primer año, secundaria a una hiperplasia de la íntima, o en los años posteriores con aparición de lesiones similares a las de la enfermedad aterosclerótica.

Los estudios clínicos realizados señalan que la administración de AAS desde antes o inmediatamente después de la intervención reduce la incidencia de oclusión, especialmente durante el primer mes, y con un cierto beneficio hasta el año (clase I)¹³⁷. La administración de dicumarínicos en dosis bajas y a largo plazo no ha mostrado beneficios respecto a la antiagregación plaquetaria¹³⁸ y, por tanto, no se recomienda (clase III).

La pauta terapéutica recomendada es de AAS (75-325 mg/día) iniciada a las pocas horas de la intervención (clase I).

CONTRAINDICACIONES AL TRATAMIENTO ANTICOAGULANTE

Las contraindicaciones al tratamiento anticoagulante se pueden clasificar en dos grandes grupos^{139,140}:

Absolutas: se consideran contraindicaciones absolutas aquellas en las cuales no se debe anticoagular por el grave riesgo hemorrágico existente:

1. Diátesis hemorrágicas congénitas o adquiridas.
2. Procesos hemorrágicos (ulcus gastroduodenal sangrante, neoplasia ulcerada, etc.).
3. Hipertensión arterial severa no controlable.
4. Retinopatía hemorrágica.
5. Aneurisma intracerebral.
6. Hemorragia intracraneal.
7. Hepatopatías y nefropatías graves.

Relativas: aquellas situaciones en las cuales la anticoagulación va a depender, en cada paciente, de la balanza entre el riesgo tromboembólico y riesgo hemorrágico. En caso de decidirse por la anticoagulación, se debe controlar a estos enfermos de forma más estricta.

1. Hepatopatía crónica.
2. Ulcus gastroduodenal activo.
3. Hernia de hiato.
4. Esteatorrea.
5. Alcoholismo.
6. Gestación.
7. Edad avanzada.
8. Escaso nivel mental.
9. Pericarditis con derrame.
10. Alteraciones mentales, especialmente con tendencia al suicidio.

Fármacos y otros factores que pueden interferir con el tratamiento anticoagulante oral

Es importante tener en cuenta que existen una serie de fármacos y alimentos que pueden interferir con el tratamiento anticoagulante oral, bien potenciándolo o inhibiéndolo^{140,141}:

Potencian:

Interacción altamente probable

Eritromicina
Fluconazol
Isoniazida
Miconazol
Cotrimoxazol
Amiodarona
Clofibrato

Interacción probable

Ciprofloxacino
Itraconazol
Tetraciclinas
Aspirina
Quinidina
Simvastatina
Acetaminofeno

Propafenona	Dextopropoxifeno
Propranolol	Hidrato de cloral
Sulfinpirazona	Disulfiram
Fenilbutazona	Fenitoína
Piroxicam	Esteroides anabólicos
Alcohol (con enfermedad hepática)	Fluvacina
Cimetidina	Tamoxifeno
Omeprazol	

Existen otros fármacos que en determinados pacientes pueden producir interacciones.

Inhiben:

Interacción altamente probable

Griseofulvina
Rifampicina
Nafcilina
Colestiramina
Barbitúricos
Carbamazepina
Clordiazepóxido
Sucralfato
Alimentos con alto contenido en vitamina K
Alimentación enteral
Gran cantidad de aguacate

Interacción probable

Dicloxacilina
Coles de Bruselas

Existen otros fármacos y alimentos que pueden inhibir en determinados momentos el efecto de los anticoagulantes.

Aunque la utilización temporal o permanente de algunos de estos fármacos está contraindicada, es posible asociarlos a los anticoagulantes si se utilizan de forma continuada para conseguir valores estables que permitan adaptar sin peligro la dosis de anticoagulación. En estos casos se deberán hacer controles de laboratorio con mayor frecuencia. Hemos recomendado anteriormente la asociación de dicumarínicos con el AAS en algunas patologías como la prótesis valvular embolígena o el embolismo recurrente.

Existen otros factores que pueden influir en la respuesta de los anticoagulantes orales, entre ellos citaremos: las variaciones en el aporte de vitamina K (variaciones dietéticas, diarreas y estreñimiento). Factores que influyen en la síntesis y catabolismo de los factores vitamina K-dependientes (hepatopatía y la insuficiencia cardíaca congestiva). Por otra parte, en los estados hipercatabólicos (fiebre o hipertiroidismo) hay un incremento de la actividad antivitamina K, lo que repercute en un notable aumento del efecto anticoagulante^{139-140, 142}.

Control clínico y de laboratorio de los anticoagulantes orales

Control de calidad clínico

a) Estudio periódico de la incidencia de accidentes embólicos y hemorrágicos, diferenciando los graves de los leves.

b) Estudio del porcentaje de veces que nuestros enfermos están dentro de los niveles terapéuticos. En una buena unidad estos porcentajes oscilan alrededor del 70%¹⁴³.

Para disminuir en gran medida la incidencia de accidentes embólicos y/o hemorrágicos es necesaria una correcta educación del paciente (conocimiento del fármaco, interferencias y rango terapéutico)¹⁴⁴. Con ello se consigue una disminución de un 10% en las complicaciones tromboembólicas y de un 5% en las hemorrágicas, con la consiguiente reducción en el coste asistencial¹⁴⁵.

La prueba de laboratorio más utilizada para dicho control es el tiempo de protrombina (TP), introducido por Quick en 1935¹⁴⁶.

La gran variación en los resultados, de unos centros hospitalarios a otros debidos a la variedad en la naturaleza de las tromboplastinas utilizadas, aparatos empleados, la mecánica de realización del test, las diferentes formas de expresión de los resultados y la ausencia de controles de calidad, plantean problemas graves a la hora de la dosificación.

Con el objetivo de proporcionar una anticoagulación oral más uniforme, segura y efectiva, en 1983 la OMS aprobó la adopción de la razón internacional normalizada (INR: cociente entre el tiempo de protrombina del paciente y tiempo de control elevado al ISI). El factor de corrección se definió como índice internacional de sensibilidad (ISI) y se obtiene de la correlación en escala logarítmica de los TP de las tromboplastinas locales o comerciales con los TP obtenidos con un reactivo de referencia de la OMS (con un ISI definido arbitrariamente como 1,0)^{147,148}.

Se recomienda la utilización de reactivos con ISI inferiores a 1,4, así como efectuar un control interno y externo de calidad del TP¹⁴⁹.

Control de laboratorio de la heparina

El control de laboratorio de la HNF se realiza mediante el tiempo parcial de TTPa. Se expresa en forma de cociente: tiempo de coagulación del paciente dividido por el tiempo de coagulación normal. Los valores terapéuticos se ajustarán en función de la patología.

Las HBPM no precisan control de laboratorio exceptuando pacientes con pesos extremos y en insuficiencia renal (creatinina < 2,5 mg/dl).

Control de laboratorio de los antiagregantes

1. *Eficacia*: no hay datos que sustenten la necesidad de un control analítico del tratamiento antiagregante con objeto de ajustar su dosificación, con el AAS, dipyridamol, triflusal, ticlopidina, clopidogrel e inhibidores de la GP IIb/IIIa. Se están desarrollando diversos sistemas que permitan un control fácil, rápido y fiable de este último grupo de fármacos, aunque su utilidad en la práctica diaria está por establecer^{150,151}.

2. *Seguridad*: la ticlopidina requiere controles periódicos de neutrófilos y plaquetas. En la administración intravenosa de los inhibidores de la GP IIb/IIIa con abciximab debe hacerse recuento de plaquetas, de 2 a 4 h del inicio del tratamiento y deberá repetirse a las 12 h. Los recuentos se realizarán en tubos con EDTA, citrato y heparina para así poder eliminar pseudotrombocitopenia y establecer un diagnóstico diferencial¹⁵².

Efectos secundarios del tratamiento anticoagulante oral

La principal complicación es la hemorrágica y puede presentarse de forma espontánea o asociada a otra patología y ser tanto interna como externa. En caso de que la hemorragia sea discreta, bastará con reajustar la dosis del anticoagulante de acuerdo al INR y realizar un seguimiento del paciente. Si se trata de una hemorragia de mayores proporciones, se suspenderá la anticoagulación y se administrará vitamina K1 por vía i.v. (la pauta dependerá de la intensidad de la hemorragia) y si es preciso plasma fresco o un concentrado de factores vitamina K-dependientes.

Otras complicaciones que pueden aparecer son las de tipo dermatológico como erupción, alopecia y necrosis cutánea. Las dos últimas son complicaciones poco frecuentes. La necrosis cutánea ocurre entre el tercer y el octavo día de tratamiento.

El embarazo es otra circunstancia a tener en cuenta durante el tratamiento anticoagulante, y ya ha sido tratado previamente.

Efectos secundarios de los antiagregantes

Ácido acetilsalicílico

Las complicaciones hemorrágicas atribuibles al AAS son de pequeña magnitud, salvo en caso de que existan trombopenia asociada, enfermedad de Von Willebrand o hemofilia, o en caso de lesiones localizadas, fundamentalmente el úlcus gastroduodenal. Otras reacciones adversas que pueden aparecer son: digestivas (irritación gastrointestinal, gastritis, úlcus diarrea), manifestaciones cutáneas (eritema simple, urticaria, púrpuras o epidermolisis necrosante aguda) y alteraciones respiratorias que constituyen el conocido «asma al AAS» que puede ser una situación severa¹⁴⁰.

Ticlopidina

Además de la neutropenia, se han descrito alteraciones cutáneas (urticarias o erupciones eczematiformes), complicaciones digestivas (diarreas, vómitos, náuseas y ocasionalmente gastralgias). Finalmente pueden aparecer hemorragias aunque de pequeña intensidad.

Triflusal

La mayoría de los casos se trata de molestias digestivas (pirosis, dispepsia, flatulencia, gastralgia y diarrea). Además, pueden aparecer mareos, cefaleas o hemorragias conjuntivales. Pueden darse fenómenos de hipersensibilidad cruzada con el AAS.

Situaciones especiales

1. Pacientes con tratamiento anticoagulante que deban someterse a cirugía programada o extracciones dentales deben acudir al servicio de hematología para la adecuación del INR.

2. Pacientes tratados con antiagregantes que deban someterse a cirugía programada no cardíaca se recomienda suprimir el tratamiento de 5 a 7 días antes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Villar F, Banegas JR, Rodríguez F, Del Rey J. Mortalidad cardiovascular en España y sus comunidades autónomas (1975-1992). *Med Clin (Barc)* 1998; 110: 321-327.
2. Tomás L. Evolución de la cardiopatía isquémica y de los factores de riesgo en España. *Rev Esp Cardiol* 1998; 51 (Supl 6): 3-9.
3. Goldstein M. Stroke prevention and health care issues: an American perspective. *Cerebrovasc Dis* 1993; 3 (Supl 1): 29-33.
4. Schussheim AE, Fuster V. Thrombosis, antithrombotic agents, and the antithrombotic approach in cardiac disease. *Prog Cardiovasc Dis* 1997; 40: 205-238.
5. Sackett DL, Rosenberg WMC, Gary JAM, Haynes RB, Richardson WS. Evidence based medicine: what is it and what it isn't. *Br Med J* 1996; 312: 71-72.
6. Sackett DL, Richardson WS, Roseberg W, Haynes RB. Necessity of Evidence-based Medicine. En: *Evidence-based Medicine. How to Practice and Teach Evidence-based Medicine*. Madrid: Momento Médico Iberoamericano S.L., 1997; 1-17.
7. Haynes RB, Wilczynski NL, McKibbon KA, Walker CJ, Sinclair JC. Developing optimal search strategies for detecting clinically sound studies in MEDLINE. *J Am Med Infomr Assoc* 1994; 1: 447-458.
8. Richardson WS, Wilson MC, Mishikawa J, Hayward RSA. The well-built clinical question: a key to evidence-based decisions [editorial]. *ACP Journal Club* 1995; 123: A12-A13.
9. Davidoff F, Haynes B, Sackett D, Smith R. Evidence based medicine: a new journal to help doctors identify the information they need. *Br Med J* 1995; 310: 1.085-1.086.
10. Cochrane Database of Systematic Reviews. Available from *Br Med J Publishing Group*, PO Box 295, London WC1H 9TE, UK.
11. ACC/AHA Classifying indications for diagnostic and therapeutic procedures. *Circulation* 1998; 98: 1.949.
12. Clagett GP, Anderson FA, Geerts W, Heit JA, Knudson M, Lieberman JR et al. Prevention of venous thromboembolism. *Chest* 1998; 114: (Supl): 531-560.

13. Eriksson BI, Ekman S, Linbratt S, Baur M, Bach D, Trholm C et al. Prevention of thromboembolism with use of recombinant hirudin. Results of a double-blind, multicenter trial comparing the efficacy of desirudin (revasc) with that of unfractionated heparin in patients having a total hip replacement. *J Bone Joint Surg* 1997; 79A: 326-333.
14. Eriksson BI, Ekman S, Kálebo P, Zachrisson B, Bach D, Close P. Prevention of deep-vein thrombosis after total hip replacement: direct thrombin inhibition with recombinant hirudin, CGP 39393. *Lancet* 1996; 347: 635-639.
15. Dahl OE, Andreassen G, Aspelin P, Muller C, Mathiesen P, Nyhus S et al. Prolonged thromboprophylaxis following hip replacement surgery. Results of a double blind, prospective randomized, placebo-controlled study with dalteparin (Fragmin). *Thromb Haemost* 1997; 77: 26-31.
16. Hull RD, Pineo GF. Prophylaxis of deep venous thrombosis and pulmonary embolism. Current recommendations. *Med Clin North Am* 1998; 82: 477-493.
17. Bick RL, Haas SK. International consensus recommendations. Summary statement and additional suggested guidelines. *Med Clin North Am* 1998; 82: 613-633.
18. Palmer AJ, Schramm W, Kirchhof B, Bergemann R. Low molecular weight heparin and unfractionated heparin for prevention of thrombo-embolism in general surgery: a meta-analysis of randomised clinical trials. *Haemostasis* 1997; 27: 65-74.
19. Bergmann JF, Elkharrat D. Prevention of venous thromboembolic risk in non-surgical patients. *Haemostasis* 1996; 26 (Supl 2): 16-23.
20. Bergmann JF, Neuhart E. A multicenter randomized double-blind study of enoxaparin compared with unfractionated heparin in the prevention of venous thromboembolic disease in elderly in-patients bedridden for an acute medical illness. *Thromb Haemost* 1996; 76: 529-534.
21. Kakkar VV. Effectiveness and safety of low molecular weight heparins (LMWH) in the prevention of venous thromboembolism (VTE). *Thromb Haemost* 1995; 74: 364-368.
22. Acar J, Jung B, Boissel JP, Samama MM, Michel PL, Teppe JP et al. AREVA: multicenter randomized comparison of low-dose versus standard-dose anticoagulation in patients with mechanical prosthetic heart valves. *Circulation* 1996; 94: 2.107-2.112.
23. Eric Jamieson WR, Miyagishima RT, Tyers FO, Lichenstein SV, Ian Munro A, Burr LH. Bileaflet mechanical prostheses in mitral and multiple valve replacement surgery. Influence of anticoagulant management on performance. *Circulation* 1997; 96 (Supl 2): 134-140.
24. Cannegieter SC, Rosendaal FR, Wintzen AR, Van der Meer FJM, Vandenbroucke JP, Briët E. Optimal oral anticoagulant therapy in patients with mechanical heart valves. *N Engl J Med* 1995; 333: 11-17.
25. Stein PD, Alpert JS, Dalen JE, Horstkotte D, Turpie AGG. Antithrombotic therapy in patients with mechanical and biological prosthetic heart valves. *Chest* 1998; 114 (Supl): 602-610.
26. Bonow RO, Carabello B, De Leon AC, Edmunds LH, Fedderly BJ, Freed MD et al. Guidelines for the management of patients with valvular heart disease. *Circulation* 1998; 98: 1.949-1.984.
27. Stein PD, Alpert JS, Copeland J, Dalen JE, Goldman S, Turpie AGG. Antithrombotic therapy in patients with mechanical and biological prosthetic heart valves. *Chest* 1995; 108 (Supl): 371-379 (fe de errores en Chest 1996; 109: 592).
28. Meschengieser SS, Fondevila CG, Frontroth J, Santarelli MT, Lazzari MA. Low-intensity oral anticoagulation plus low-dose aspirin versus high-intensity oral anticoagulation alone: a randomized trial in patients with mechanical prosthetic heart valves. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1997; 113: 910-916.
29. Altman R, Rouvier J, Gurfinkel E, Scazzio A, Turpie AGG. Comparison of high-dose with low-dose aspirin in patients with mechanical heart valve replacement treated with oral anticoagulant. *Circulation* 1996; 94: 2.113-2.116.
30. Cappelleri JC, Fiore LD, Brophy MT, Deykin D, Lau J. Efficacy and safety of combined anticoagulant and antiplatelet therapy versus anticoagulant monotherapy after mechanical heart-valve replacement: a metaanalysis. *Am Heart J* 1995; 130: 547-552.
31. Gohlke-Bärwolf C, Acar J, Burckhardt D, Oakley C, Butchart E, Krayenbühl P et al. Guidelines for prevention of thromboembolic events in valvular heart disease. *Eur Heart J* 1995; 16: 1.320-1.330.
32. Tiede DJ, Nishimura RA, Gastineau DA, Mullany CJ, Orszulak TA, Schaff HV. Modern management of prosthetic valve anticoagulation. *Mayo Clin Proc* 1998; 73: 665-680.
33. Altman R, Rouvier J, Gurfinkel E. Oral anticoagulant treatment with and without aspirin. *Thromb Haemost* 1995; 74: 506-510.
34. Heras M, Chesebro JH, Fuster V, Penny WJ, Grill DE, Bailey KR et al. High risk of thromboembolism early after bioprosthetic cardiac valve replacement. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25: 1.111-1.119.
35. Lengyel M, Fuster V, Keltai M, Roudaut R, Schulte HD, Seward JB et al. Guidelines for the management of left-sided prosthetic valve thrombosis: a role for thrombolytic therapy. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 1.521-1.526.
36. Manteiga R, Souto JC, Altès A, Arís A, Domínguez JM et al. Short-course thrombolysis as the first line of therapy for cardiac valve thrombosis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1998; 115: 780-784.
37. Renzulli A, Vitale N, Caruso A, Dialetto G, De Luca Tupputi Schinosa L, Cotrufo M. Thrombolysis for prosthetic valve thrombosis: indications and results. *J Heart Valve Dis* 1997; 6: 212-218.
38. Lécure F, Desnos M, Taurelle R. Anticoagulant therapy in pregnancy. Report of 54 cases. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1996; 75: 217-221.
39. Sbarouni E, Oakley CM. Outcome of pregnancy in women with valve prosthesis. *Br Heart J* 1994; 71: 196-201.
40. Ginsberg JS, Hirsch J. Use of antithrombotic agents during pregnancy. *Chest* 1998; 114 (Supl): 524-530.
41. Laupacis A, Albers G, Dalen J, Dunn MI, Jacobson AK, Singer DE. The Evolving Consensus. Antithrombotic therapy in Atrial Fibrillation. *Chest* 1998; 114: 579-589.
42. Nademanee K, Kosar EM. Long-term antithrombotic treatment for atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1998; 82: 37N-42N.
43. Atrial Fibrillation Investigators. Risk factors for stroke and efficacy of antithrombotic therapy in atrial fibrillation: analysis of pooled data from five randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 1994; 154: 1.449-1.457.
44. Wolf Ph A, Dawber ThR, Thomas HE, Kannel WB. Epidemiologic assesment of chronic atrial fibrillation and risk of stroke: The Framingham Study. *Neurology* 1978; 28: 973-977.
45. Kopecky SL, Gersh BJ, McGoon MD, Whisnant JP, Holmes DR Jr, Ilstrup DM et al. The natural history of lone atrial fibrillation. A population-based study over three decades. *N Engl J Med* 1987; 317: 669-674.
46. Petersen P, Boisen G, Godtfredsen J, Anderson ED, Andersen B. Placebo-controlled, randomized trial of warfarin and aspirin for prevention of thromboembolic complications in chronic atrial fibrillation: The Copenhagen AFASAK study. *Lancet* 1989; 1: 175-179.
47. The Boston Area Anticoagulation Trial for Atrial Fibrillation Investigators. The effect of low dose warfarin on the risk of stroke in patients with non-rheumatic atrial fibrillation. *N Engl J Med* 1990; 323: 1.505-1.511.
48. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Study: Final results. *Circulation* 1991; 84: 527-539.
49. Ezekowitz MD, Bridgers SL, James KE, Carliner NH, Colling CL, Gornick CC et al, for the Veterans Affairs Stroke Prevention in Nonrheumatic Atrial Fibrillation Investigators. Warfarin in the prevention of stroke associated with non-rheumatic atrial fibrillation. *N Engl J Med* 1992; 327: 1.406-1.412.
50. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. Warfarin versus aspirin for prevention of thromboembolism in atrial fibri-

- lation. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation II Study. *Lancet* 1994; 343: 687-691.
51. Van Latum JC, Koudstaal PJ, Venables GS, Van Gijn J, Kapelle LJ, Algra A, for the European Atrial Fibrillation Trial (EAFT) Study Group. Predictors of Major Vascular Events in Patients with a Transient Ischemic Attack or Minor Ischemic Stroke and with Nonrheumatic Atrial Fibrillation. *Lancet* 1993; 342: 1.255-1.262.
 52. Connolly SJ, Laupacis A, Gent M, Roberts RS, Cairns JA, Joyner C. Canadian atrial fibrillation anticoagulation (CAFA) Study. *J Am Coll Cardiol* 1991; 18: 349-355.
 53. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. Adjusted dose warfarin versus low intensity, fixed dose warfarin plus aspirin for high risk patients with atrial fibrillation: Stroke prevention in atrial fibrillation III randomized clinical trial. *Lancet* 1996; 348: 633-638.
 54. Weigner MJ, Caulfield TA, Danias PG, Silverman DI, Manning WJ. Risk of clinical thromboembolism associated with cardioversion to sinus rhythm in patients with atrial fibrillation lasting less than 48 hours. *Ann Intern Med* 1997; 126: 615-620.
 55. Golzari H, Cebul RD, Bahler RC. Atrial fibrillation: restoration and maintenance of sinus rhythm and indications for anticoagulation therapy. *Ann Intern Med* 1996; 125: 311-323.
 56. Manning WJ, Silverman DI, Gordon SP, Krumholz HM, Douglas PS. Cardioversion from atrial fibrillation without prolonged anticoagulation with use of TEE to exclude the presence of atrial thrombi. *N Engl J Med* 1993; 328: 750-755.
 57. Fuster V, Gersh BJ, Guiliani ER, Tajik AJ, Brandenburg RO, Frye RL. The natural history of idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1981; 47: 525-531.
 58. Dunkman WB, Johnson GR, Carson PE, Bhat G, Farrell L, Cohn JN. Incidence of thromboembolic events in congestive heart failure. *Circulation* 1993; 87 (Supl 6): 94-101.
 59. Pfeffer MA, Braunwald E, Moye LA, Basta L, Brown EJ Jr, Cuddy TE et al. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1992; 327: 669-677.
 60. The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fraction and congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991; 325: 293-302.
 61. The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions. *N Engl J Med* 1992; 327: 685-691.
 62. Dries DL, Rosenberg Y, Waclawiw M, Domanski M. Ejection fraction and risk of thromboembolic events in patients with systolic dysfunction and sinus rhythm: evidence for gender differences in the studies of left ventricular dysfunction trials. *J Am Coll Cardiol* 1997; 29: 1.074-1.080.
 63. Cohn JN, Archibald DG, Ziesche S, Franciosa JA, Harston WE, Tristani FE et al. Effect of vasodilator therapy on mortality in chronic congestive heart failure. *N Engl J Med* 1986; 314: 1.547-1.552.
 64. Cohn JN, Johnson G, Ziesche S. A comparison of enalapril with hydralazine-isosorbide dinitrate in the treatment of chronic congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991; 325: 303-310.
 65. Loh E, Sutton MS, Wun CC, Rouleau JL, Flaker GC, Gottlieb SS et al. Ventricular dysfunction predicts stroke following myocardial infarction. *N Engl J Med* 1997; 336: 251-257.
 66. Dries DL, Domanski M, Waclawiw M, Gersh B. Effect of antithrombotic therapy on risk of sudden coronary death in patients with congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1997; 79: 909-913.
 67. Koniaris LS, Goldhaber SZ. Anticoagulation in dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 7.
 68. Ambrose JA, Hjelm Dahl-Monsen CE, Borrico S, Gorlin R, Fuster V. Angiographic demonstration of a common link between unstable angina pectoris and non-Q wave acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1988; 61: 244-247.
 69. Antiplatelet Trialists' Collaboration. Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy-I. Prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. *Br Med J* 1994; 308: 81-106 [fe de errores, *Br Med J* 1994; 308: 1.540].
 70. Lewis HD, Davis JW, Archibald DG, Steinke WE, Smitherman TC, Doherty JE. Protective effects of aspirin against acute myocardial infarction and death in men with unstable angina: results of a Veterans Administration Cooperative Study. *N Engl J Med* 1983; 309: 396-403.
 71. Cairns JA, Gent M, Singer J, Finnie KJ, Froggatt GM, Holder DA et al. Aspirin, sulfinpyrazone or both in unstable angina: results of a Canadian multicenter trial. *N Engl J Med* 1985; 313: 1.369-1.375.
 72. Cohen M. New therapies for unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction: recent clinical trials. *Am Heart J* 1998; 135 (Supl): 343-352.
 73. Plaza L, López Bescos L, Martín Jadraque L, Alegría E, Cruz Fernández JM, Velasco J et al. Protective effect of triflusal against acute myocardial infarction in patients with unstable angina: results of a spanish multicenter trial. *Cardiology* 1993; 82: 388-398.
 74. Balsano F, Rizzon P, Violi F, Scrutinio D, Cimminiello C, Aguglia F et al, for Studio della ticlopidina nell'Angina Instabile Group. Antiplatelet treatment with ticlopidine in Unstable Angina: a controlled multicenter clinical trial. *Circulation* 1990; 82: 17-26.
 75. PRISM-PLUS Study Investigators. Inhibition of the 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: 1.488-1.497.
 76. PRISM Study Investigators. A comparison of aspirin plus tirofiban with aspirin plus heparin for unstable angina. *N Engl J Med* 1998; 338: 1.498-1.505.
 77. The PURSUIT Trial Investigators. Inhibition of Platelet Glycoprotein IIb-IIIa with eptifibatide in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 1998; 339: 436-443.
 78. The PARAGON Trial Investigators. International Randomized Controlled Trial of Lamifiban (a Platelet Glycoprotein IIb-IIIa Inhibitor), Heparin or both in Unstable Angina. *Circulation* 1998; 97: 2.386-2.395.
 79. Theroux P, Ouimet H, McCans J, Latour JG, Joly P, Levy G et al. Aspirin, heparin, or both to treat acute unstable angina. *N Engl J Med* 1988; 319: 1.105-1.111.
 80. Cohen M, Demers C, Gurfinkel EP, Goodman S, Langer A, Califf RM et al. A comparison of low-molecular-weight heparin with unfractionated heparin for unstable coronary artery disease: efficacy and safety of subcutaneous enoxaparin in non-Q-wave coronary Events Study Group. *N Engl J Med* 1997; 337: 447-452.
 81. López-Sendón J, Antman EM, McCabe CH, Gurfinkel E, Turpie AG, Fox KM et al, for the TIMI-11B Investigators. Superiority of enoxaparin over unfractionated heparin in unstable angina occurs early in treatment: results from TIMI-11B. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33: 352A.
 82. Fragmin During Instability in Coronary Artery Disease (FRISC) Study Group. Low-molecular-weight heparin during instability in coronary artery disease. *Lancet* 1996; 347: 561-568.
 83. Klein W, Buchwald A, Hillis 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: 30-34.
 84. Gurfinkel EP, Manos EJ, Mejail IR, Cerda MA, Duronto EA, García 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: 313-318.
 85. The Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries (GUSTO) IIb Investigators. A comparison of recombinant hirudin with heparin for the treatment of acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 1996; 335: 775-782.

86. Bittl JA, Strony J, Brinker JA, Ahmed WH, Meckel CR, Chaitman BR et al. Treatment with bivalirudin (hirulog) as compared heparin during coronary angioplasty for unstable or postinfarction angina. *N Engl J Med* 1995; 333: 764-769.
87. Organisation to Assess Estrategies for Ischemic Syndromes (OASIS-2) Investigators. Effects of recombinant hirudin (lepirudin) compared with heparin on death, myocardial infarction, refractory angina, and revascularization procedures in patients with acute myocardial ischemia without ST elevation: a randomized trial. *Lancet* 1999; 353: 429-438.
88. ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. Randomized trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. *Lancet* 1988; 2: 349-360.
89. O'Connor CM, Meese RB, McNulty S, Lucas KD, Carney RJ, LeBoeuf RM et al, for the DUCSS-II Investigators. A randomized factorial trial of reperfusion strategies and aspirin dosing in acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1996; 77: 791-797.
90. Roux S, Christeller S, Ludin E. Effects of aspirin on coronary reocclusion and recurrent ischemia after thrombolysis: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 1992; 19: 671-677.
91. CAPRIE Steering Committee. A randomized, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet* 1996; 348: 1.329-1.339.
92. Ohman EM, Kleiman NS, Gaioch G, Worley SJ, Navetta FI, Talley D et al, for the IMPACT-AMI Investigators. Combined accelerated tissue-plasminogen activator and platelet glycoprotein IIb/IIIa integrin receptor blockade with integrilin in acute myocardial infarction. Results of a randomized, placebo-controlled, dose-ranging trial. *Circulation* 1997; 95: 846-854.
93. The PARADIGM Investigators. Combining thrombolysis with the platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitor Lamifiban: Results of the Platelet Aggregation Receptor Antagonist Dose Investigation and Reperfusion Gain in Myocardial Infarction (PARADIGM) Trial. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32: 2.003-2.010.
94. Giugliano AP, Antman EM, McCabe CH, Anderson KM, Adgey AAJ, Kleiman NS et al. Abciximab + tPA improves coronary flow in a wide range of subgroups. Results from TIMI 14. *Circulation* 1998; 98 (Supl 1): 560.
95. Mahaffey KW, Granger CB, Collins R, O'Connor M, Ohman M, Bleich SD et al. Overview of randomized trials of intravenous heparin in patients with acute myocardial infarction treated with thrombolytic therapy. *Am J Cardiol* 1996; 77: 551-556.
96. Granger CB, Hirsh J, Califf RM, Col J, White HD, Betriu A et al, for the GUSTO-I Trial Investigators. Activated partial thromboplastin time and outcome after thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: results from the GUSTO-I Trial. *Circulation* 1996; 93: 870-878.
97. Granger CB, Beecker R, Tracy RP, Califf RM, Topol EJ, Pieper KS et al, for the GUSTO-I Hemostasis Substudy Group. Thrombin generation, inhibition and clinical outcome in patients with acute myocardial infarction treated with thrombolytic therapy and heparin: results from the GUSTO-1 trial. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 497-505.
98. White HD. Is heparin of value in the management of acute myocardial infarction? *Cardiovasc Drugs Ther* 1997; 11: 111-119.
99. French JK, White HD. Adjunctive antithrombotic therapy for acute myocardial infarction. En: Yusuf S, Cairns JA, Camm AJ, Fallen EL, Gersh BJ, editores. Evidence based cardiology. Londres: Churchill Livingstone, 1998; 460-478.
100. Cairns JA, Kennedy JW, Fuster V. Coronary thrombolysis. *Chest* 1998; 114 (Supl): 634-657.
101. Antman EM, for the TIMI 9B Investigators. Hirudin in acute myocardial infarction: Thrombolysis and Thrombin Inhibition in Myocardial Infarction (TIMI) 9B Trial. *Circulation* 1996; 94: 90; 1.631-1.637.
102. Thérout P, Pérez-Villa F, Waters D, Lespérance J, Shabani F, Bonan R. Randomized double-blind comparison of two doses of Hirulog with Heparin as adjunctive therapy to streptokinase to promote early patency of the infarct-related artery in acute myocardial infarction. *Circulation* 1995; 91: 2.132-2.139.
103. White HD, Aylward BM, Frey MS, Adgey AAJ, Nair R, Hillis WS et al, on behalf of the Hirulog Early Reperfusion/Occlusion (HERO) Trial Investigators. Randomized, double-blind comparison of Hirulog versus Heparin in patients receiving streptokinase and aspirin for acute myocardial infarction (HERO). *Circulation* 1997; 96: 2.155-2.161.
104. Hirsh J, Fuster V. Guide to anticoagulant therapy. Part 2: oral anticoagulants. *Circulation* 1994; 89: 1.469-1.480.
105. Smith P, Arnesen H, Holme I. The effect of warfarin on mortality and reinfarction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1990; 323: 147-152.
106. Anticoagulants in the Secondary Prevention of Events in Coronary Thrombosis (ASPECT) Research group. Effect of long-term oral anticoagulant treatment on mortality and cardiovascular morbidity after myocardial infarction. *Lancet* 1994; 343: 499-503.
107. Meijer A, Verheugt FWA, Werter CJPJ, Lie KI, Van der Pol MJ, Van Eenige MJ. Aspirin versus coumadin in the prevention of reocclusion and recurrent ischemia after successful thrombolysis: a prospective placebo-controlled angiographic study: results of the APRICOT Study. *Circulation* 1993; 87: 1.524-1.530.
108. Coumadin Aspirin Reinfarction Study (CARS) Investigators. Randomized double-blinded of fixed low-dose warfarin with aspirin after myocardial infarction. *Lancet* 1997; 350: 389-396.
109. Cairns JA, Thérout P, Leais HD, Ezckowitz M, Meade TW, Sutton GC. Antithrombotic agents in coronary artery disease. *Chest* 1998; 114 (Supl): 611-633.
110. Barnathan ES, Schwartz JS, Taylor L, Laskey WK, Kleaveland JP, Kussmaul WG et al. Aspirin and dipyridamole in the prevention of acute coronary thrombosis complicating coronary angioplasty. *Circulation* 1987; 76: 125-134.
111. 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: 956-961.
112. The CAPTURE Investigators. Randomized placebo-controlled trial of abciximab before and during coronary intervention in refractory unstable angina: the CAPTURE study. *Lancet* 1997; 349: 1.429-1.435.
113. The EPILOG Investigators. Platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor blockade and low-dose heparin during percutaneous coronary revascularization. *N Eng J Med* 1997; 336: 1.689-1.696.
114. 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: 1.445-1.453.
115. The IMPACT II Investigators. Randomized placebo-controlled trial of effect of eptifibatide on complications of percutaneous coronary intervention. *Lancet* 1997; 349: 1.422-1.428.
116. Boccara A, Benamer H, Juliard JM, Aubry P, Goy P, Himbert D et al. A randomized trial of a fixed high dose vs a weight-adjusted low dose of intravenous heparin during coronary angioplasty. *Eur Heart J* 1997; 4: 631-635.
117. Serruys PW, Herrman JP, Simon R, Rutsch W, Bode C, Laarmann GJ et al. A comparison of hirudin with heparin in the prevention of restenosis after coronary angioplasty. *Helvetica Investigators*. *N Engl J Med* 1995; 333: 757-763.
118. Bittl JA, Strony J, Brinker JA, Ahmed WH, Meckel CR, Chaitman BR et al. Treatment with bivalirudin (Hirulog) as compared with heparin during coronary angioplasty for unstable and postinfarction angina Hirulog Angioplasty Study Investigators. *N Engl J Med* 1995; 333: 764-769.
119. Schachinger V, Kasper W, Zeiher AM. Adjunctive intracoronary urokinase therapy during percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Am J Cardiol* 1996; 77: 1.174-1.178.
120. Schömig A, Neumann FJ, Kastrati A, Schuhlen H, Blasini R, Hadamitzky M et al. A randomized comparison of antiplatelet

- and anticoagulant therapy after the placement of coronary-artery stents. *N Engl J Med* 1996; 334: 1.084-1.089.
121. Schühlen H, Hadamitzky M, Walter H, Ulm K, Schömig A. Major benefit from antiplatelet therapy for patients at high risk for adverse cardiac events after coronary Palmaz-Schatz stent placement: analysis of a Prospective Risk Stratification Protocol in the Intracoronary stenting and Antithrombotic Regimen (ISAR) Trial. *Circulation* 1997; 95: 2.015-2.021.
 122. Urban P, Macaya C, Rupprecht HJ, Kiemeneij F, Emanuelsson H, Fontanelli A et al, for the MATTIS Investigators. Randomized evaluation of anticoagulation versus antiplatelet therapy after coronary stent implantation in high-risk patients. *Circulation* 1998; 98: 2.126-2.132.
 123. Bertrand M, Legrand V, Boland T, Fleck E, Bonnier J, Emmanuelson H et al. Randomized multicenter comparison of conventional anticoagulation versus antiplatelet therapy in unplanned and elective coronary stenting. The full anticoagulation versus aspirin and ticlopidine (FANTASTIC) Study. *Circulation* 1998; 98: 1.597-1.603.
 124. Colombo A, Hall P, Nakamura S, Almagor Y, Maiello L, Martini G et al. Intracoronary stenting without anticoagulation accomplished with intravascular ultrasound guidance. *Circulation* 1995; 91: 1.676-1.688.
 125. Karillon GJ, Maurice MC, Benveniste E, Bunouf P, Aubry P, Cattan S et al. Intracoronary stent implantation without ultrasound guidance and with replacement of conventional anticoagulation by antiplatelet therapy: 30-day clinical outcome of the French Multicenter Registry. *Circulation* 1996; 94: 1.519-1.527.
 126. Zubaid M, Penn IM, Buller CE, Moscovitch MD, Ricci DR, Chauhan A. Antiplatelet therapy alone is safe and effective after coronary stenting: observation of a transition in practice. *Can J Cardiol* 1997; 13: 335-340.
 127. Hall P, Nakamura S, Maiello L, Itoh A, Blengino S, Martini G et al. A randomized comparison of combined ticlopidine and aspirin therapy versus aspirin therapy alone after successful intravascular ultrasound-guided stent implantation. *Circulation* 1996; 93: 215-222.
 128. Leon MB, Baim DS, Popma JJ, Gordon PC, Cutlip DE, Ho KK et al. A clinical trial comparing three antithrombotic-drug regimens after coronary-artery stenting. *N Engl J Med* 1998; 339: 1.665-1.671.
 129. The EPISTENT Investigators. Randomized placebo-controlled and balloon-angioplasty-controlled trial to assess safety of coronary stenting with use of platelet glycoprotein-IIb/IIIa blockade. *Lancet* 1998; 352: 87-92.
 130. Topol EJ, Califf RM, Weisman HF, Ellis SG, Tcheng JE, Worley S et al. Randomized trial of coronary intervention with antibody against platelet IIb/IIIa integrin for reduction of clinical restenosis: results at six months. *Lancet* 1994; 343: 881-886.
 131. Faxon DP, Spiro TE, Minor S, Cote G, Douglas J, Gottlieb R et al. Low molecular weight heparin in prevention of restenosis after angioplasty: result of the enoxaparin restenosis (ERA) trial. *Circulation* 1994; 90: 908-914.
 132. Cairns JA, Gill J, Morton B, Roberts R, Gent M, Hirsh J et al. Fish oils and low-molecular weight heparin for the reduction of restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty: the EMPAR Study. *Circulation* 1996; 94: 1.553-1.560.
 133. Karsch KR, Preisack MB, Baildon R, Eschenfelder V, Foley D, Garcia EJ et al. Low molecular weight heparin (Reviparin) in percutaneous transluminal coronary angioplasty: results of a randomized, double-blind, unfractionated heparin and placebo-controlled, multicenter trial (REDUCE Trial). *J Am Coll Cardiol* 1996; 28: 1.437-1.443.
 134. Lablanche JM, McFadden EP, Meneveau N, Lusson JR, Bertrand B, Metzger JP et al. Effect of nadroparin, a low-molecular-weight heparin, on clinical and angiographic restenosis after coronary balloon angioplasty: The FACT Study. *Circulation* 1997; 96: 3.396-3.402.
 135. Urban P, Buller N, Fox K, Shapiro L, Bayliss J, Rickards A. Lack of effect of warfarin on the restenosis rate on clinical outcome after balloon coronary angioplasty. *Br Heart J* 1988; 60: 485-488.
 136. Kastrati A, Schühlen H, Hausleiter J, Walter H, Zitzmann-Roth E, Hadamitzky M et al. Restenosis after coronary stent placement and randomization to a 4-week combined antiplatelet or anticoagulant therapy: six-month angiographic follow-up of the intracoronary stenting and antithrombotic regimen (ISAR) trial. *Circulation* 1997; 96: 462-467.
 137. Stein PD, Dalen JE, Goldman S, Théroux P. Antithrombotic therapy in patients with saphenous vein and internal mammary artery bypass grafts. *Chest* 1998; 114 (Supl): 658-665.
 138. The Post Coronary Artery Bypass Graft Trial Investigators. The effect of aggressive lowering of low-density lipoprotein cholesterol levels and low-dose anticoagulation on obstructive changes in saphenous vein coronary-artery bypass grafts. *N Engl J Med* 1997; 336: 153-162.
 139. Iriarte JA, De Gandarias JM. Antiagregantes plaquetarios. En: Iriarte JA, Prada O, editores. Tratamiento anticoagulante oral. Madrid: Sociedad Española de Cardiología, 1992; 423-435 y 439-449.
 140. Holbrook AM, Wells PS, Crowther NR. Pharmacokinetics and drug interactions with warfarin. En: Poller L, Hirsh J, editores. Oral Anticoagulants. Londres: Arnold, 1997; 3: 30-48.
 141. Heras M, Pérez F, Roldán I, Iriarte JA. Indicaciones actuales de los antiagregantes y anticoagulantes en cardiología. En: Normas de actuación clínica en cardiología. Madrid: Sociedad Española de Cardiología, 1995; 407-414.
 142. Fernández MA. Dificultades de manejo de los anticoagulantes orales. Interacciones farmacológicas y resistencias. Valencia: Simposium Internacional sobre la Utilización de los Anticoagulantes en Europa, noviembre de 1993.
 143. Iriarte JA, Molinero E. I Jornadas sobre control del tratamiento anticoagulante en las diferentes Comunidades Autónomas. Bilbao: Comisión de Tromboembolismo y de Docencia del Hospital de Basurto, noviembre de 1996.
 144. De Moerloose P. Anticoagulated patients: importance of the educational aspects. *Haemostasis* 1998; 28 (Supl 2): 287.
 145. Terént A. Incorrectly titred anticoagulant therapy is expensive. Could self-monitoring improve the situation? *Läkartidningen* 1998; 95: 2.223-2.238.
 146. Quick AJ. The prothrombin time in haemophilia and in obstructive jaundice. *J Biol Chem* 1935; 109: 73-74.
 147. Poller L, Van den Besselaar AMHP, Jespersen J, Tripodi A, Houghton D. A comparison of artificially-depleted, lyophilized coumarin and fresh coumarin plasmas in thromboplastin calibration. *Br J Haematol* 1998; 101: 462-467.
 148. Poller L, Van den Besselaar AMHP, Jespersen J, Tripodi A, Houghton D. A comparison of linear and orthogonal regression analysis for local INR determination in ECAA coagulometer studies. *Br J Haematol* 1998; 102: 910-917.
 149. Vacas M, Lafuente PJ, Aguirrebeitia MJ, Iriarte JA. Evaluación de la calidad de la técnica del tiempo de protrombina en el País Vasco. *Sangre* 1998; 43: 41-45.
 150. Collier BS, Lang D, Scudder LE. Rapid and simple platelet function assay to assess glycoprotein IIb/IIIa receptor blockade. *Circulation* 1997; 95: 860-867.
 151. Smith JW, Steinhubl SR, Lincoff AM, Coleman JC, Lee TT, Hillman RS et al. Rapid platelet-function assay. An automated and quantitative cartridge-based method. *Circulation* 1999; 99: 620-625.
 152. Pinton P. Abciximab-induced thrombocytopenia in the treatment of acute coronary syndromes by angioplasty. *Ann Cardiol Angiol* 1998; 47: 351-358.