

Archivos del Instituto de Cardiología de México

Volumen
Volume **70**

Número
Number **1**

Enero-Febrero
January-February **2000**

Artículo:

Directrices para el diagnóstico y tratamiento de
la angina inestable y del IM no-Q:
Modificaciones propuestas

Derechos reservados, Copyright © 2000:
Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez

Otras secciones de este sitio:

- ☞ Índice de este número
- ☞ Más revistas
- ☞ Búsqueda

Others sections in this web site:

- ☞ *Contents of this number*
- ☞ *More journals*
- ☞ *Search*



Medigraphic.com

LINEAMIENTOS DEL FORO INTERNACIONAL DE CARDIOLOGÍA

DIRECTRICES PARA EL DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LA ANGINA INESTABLE Y EL INFARUTO NO-Q: MODIFICACIONES PROPUESTAS

Enrique P Gurinkel.*

RESUMEN

En 1994, la United States Agency for Health Care Policy and Research dio a conocer las directrices para el diagnóstico y el tratamiento de la angina inestable y del infarto de miocardio no-Q. En los últimos 5 años, hubieron rápidos progresos con respecto al diagnóstico y al tratamiento de estas patologías. Por esto se están realizando esfuerzos para definir nuevas recomendaciones. En el International Forum of Cardiology, los investigadores discutieron los temas de diagnóstico y tratamiento que deberían ser modificados. Concluyeron que se debían recomendar los siguientes cambios: 1) el uso de marcadores séricos cardíacos debe incluir troponina I y/o T como métodos de diagnóstico y pronóstico, 2) la heparina de bajo peso molecular debería reemplazar a la heparina no fraccionada como agente antitrombótico, 3) nuevas clases de agentes antiplaquetarios son recomendados en adición a la aspirina, 4) el uso de drogas reductoras de la concentración de colesterol es adecuado en el tratamiento prolongado de estos pacientes. Estas revisiones y recomendaciones, incluyendo las evidencias aportadas por los estudios clínicos, se presentan en detalle en este trabajo.

SUMMARY

PRACTICE GUIDELINES FOR THE DIAGNOSIS AND MANAGEMENT OF UNSTABLE ANGINA AND NON-Q-WAVE MYOCARDIAL INFARCTION: PROPOSED MODIFICATIONS

In 1994, the United States Agency for Health Care Policy and Research issued clinical practice guidelines for the diagnosis and management of unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction. In the past 5 years, rapid progress has been made in the management of patients with unstable coronary syndromes, and treatment guidelines should be revised to reflect these advances. An international forum of cardiology investigators convened to discuss areas in which the diagnosis and treatment of unstable anginal non-Q-wave myocardial infarction should be modified. Although there were areas of controversy, it was agreed that there is sufficient evidence to recommend the following changes: 1) the use of serum cardiac markers should be expanded to include troponin I and T levels as diagnostic and prognostic tools, 2) low-molecular-weight heparins should replace UH as antithrombin agents, 3) new classes of antiplatelet agents are recommended in addition to aspirin, 4) the use of cholesterol-lowering drugs is appropriate in the long-term management of these patients. The rationale for these suggested revisions, including evidence from pertinent clinical trials, is discussed in detail in the accompanying document.

Palabras clave: Síndromes coronarios agudos. Angina inestable. Directrices de tratamiento.

Key words: Acute coronary syndromes. Unstable angina. Treatment guidelines.

Por El International Cardiology Forum. Instituto de Cardiología. Fundación Favaloro. 1093 Buenos Aires, Argentina.

* La relación de los miembros del International Cardiology Forum y participantes en el grupo de trabajo se detalla en el Apéndice.

Aceptado: 30 de septiembre de 1999.

INTRODUCCIÓN

La angina inestable y el infarto de miocardio sin elevación del segmento ST (con frecuencia denominado infarto de miocardio sin onda Q [IM no-Q]) son manifestaciones agudas de la enfermedad coronaria (EC) que afecta a millones de pacientes cada año, en todo el mundo.¹ Los pacientes con angina inestable o infarto no-Q se encuentran en riesgo de sufrir otros eventos cardíacos tales como infartos de miocardio con onda Q (IMQ) y muerte de causa cardíaca. En consecuencia, es imprescindible instaurar un tratamiento adecuado, no sólo para mejorar la isquemia miocárdica inicial, sino también para reducir el riesgo de futuros eventos adversos cardíacos. En 1994, la United States Agency for Health Care Policy and Research (AHCPR) dio a conocer, las directrices para el diagnóstico y el manejo de la angina inestable;² dichas directrices se hallan convenientemente resumidas en una guía de referencia para médicos clínicos.³ Si bien resultaban amplias para la época, ya no reflejan el rápido progreso realizado durante los últimos 5 años con relación al diagnóstico y al tratamiento de los pacientes con angina inestable/IM no-Q.^{4,5} En consecuencia, se están realizando esfuerzos para definir nuevas recomendaciones que representen la opinión general actual en cardiología. En 1998, la conferencia de Ushuaia⁶ emitió un informe consensuado a favor de los cardiólogos argentinos; también se esperan nuevos lineamientos terapéuticos de la Sociedad Europea de Cardiología y del Colegio Americano de Cardiología.

En septiembre de 1998, el International Cardiology Forum patrocinó reuniones de trabajo para discutir la revisión de las Directrices de 1994, con el fin de que reflejen la práctica internacional actual y los resultados de ensayos clínicos recientes. En dichas reuniones, representantes de 40 países identificaron áreas que requerían actualización, así como también áreas donde era necesario realizar una investigación adicional. Las modificaciones recomendadas se resumen en la *Tabla 1*. Dichas modificaciones se refieren a tratamientos y procedimientos nuevos, de cuyos beneficios existen claras evidencias.

PATOGENIA DE LA ANGINA INESTABLE Y EL INFARTO DE MIOCARDIO SIN ONDA Q (IM NO-Q)

Los síndromes coronarios agudos, angina inestable, infarto de miocardio sin onda Q (IM no-Q) e

Tabla I

Resumen de las nuevas recomendaciones

1. Deberá realizarse una valoración inicial del nivel sérico de la troponina T o la troponina I, en el momento del ingreso y al menos una vez más, durante las 8 a 12 horas siguientes. Los pacientes con niveles elevados de troponina, deben ser considerados de alto riesgo.
2. Las heparinas de bajo peso molecular deberían reemplazar a la heparina no fraccionada como medicación antitrombínica de elección. En caso de que la trombocitopenia inducida por heparina constituya un problema, se podrá optar por el tratamiento con hirudina.
3. Se recomienda administrar clopidogrel en lugar de ticlopidina en pacientes intolerantes a la aspirina. También podrá considerarse como sustituto de la aspirina en pacientes que no responden a esta última.
4. Los inhibidores de GP IIb/IIIa, eptifibatide y tirofiban, usados en forma concomitante de aspirina y heparina no fraccionada, deben considerarse como opciones terapéuticas para el manejo médico de pacientes con angina inestable/IM no-Q.
5. Los pacientes con angina inestable/IM no-Q y niveles elevados de colesterol-LDL, deberán iniciar un tratamiento con un inhibidor de la HMG CoA reductasa.

infarto de miocardio con onda Q (IMQ), comparten un mismo substrato patogénico: las lesiones ateroscleróticas de las arterias coronarias (*Figura 1*). Cuando se produce la ruptura o erosión de una placa aterosclerótica inestable, se desencadenan procesos fisiopatológicos que tienen por resultado la formación de trombos en el sitio de la lesión arterial.⁷ Cuando la formación del trombo ocasiona la reducción abrupta o la interrupción del flujo sanguíneo a través de los vasos afectados, el desequilibrio que se produce entre suministro y demanda de oxígeno da lugar a las manifestaciones clínicas de la isquemia. Las manifestaciones clínicas de la angina inestable y el infarto no-Q son similares en el momento de la presentación del cuadro; el diagnóstico de IM no-Q se realiza cuando se detectan marcadores séricos que indican necrosis cardíaca en la sangre periférica. El marcador tradicional CKMB es menos sensible que los marcadores más nuevos, tales como la troponina cardíaca 1 (cTn1) y la troponina cardíaca T (cTnT); aproximadamente el 30% de los pacientes sin elevación de CKMB tienen niveles detectables de cTnI o de cTnT y en consecuencia, padecen infarto no-Q en vez de angina inestable. Los estudios angiográficos de pacientes con IM con y sin onda Q, han mostrado que el grado y la duración de la oclusión de las arterias coronarias, así como la presencia o ausencia de flujo colateral,

son determinantes en el tipo de infarto que ocurre. Así, el espectro del síndrome coronario agudo, que va desde la angina inestable hasta el IM no-Q y el IMQ, representa manifestaciones de severidad creciente de los mismos procesos fisiopatológicos. Con frecuencia la angina inestable y el IM no-Q se consideran en conjunto porque no es fácil distinguir uno de otro en el momento en que se presenta el paciente. Sin embargo, debe reconocerse que el síndrome angina inestable/IM no-Q comprende pacientes que pueden mostrar aspectos cuantitativos y cualitativos diferentes de su enfermedad (por ejemplo, la extensión de la oclusión vascular o la inestabilidad de la placa). En consecuencia, la identificación de los distintos subgrupos de pacientes y el diseño de tratamientos apropiados para ellos, son aún aspectos importantes a considerar, en el momento de tomar decisiones terapéuticas.⁸

DIRECTRICES DE LA AHCPR PARA LA PRÁCTICA CLÍNICA

Las recomendaciones de 1994 para el diagnóstico y tratamiento de la angina inestable comienzan por definir dicha patología (que abarca el IM no-Q) sobre la base de tres presentaciones posibles (*Tabla II*) y describen una estrategia diagnóstica basada en la distinción entre probable EC y otras

Tabla II
Presentaciones principales
de la angina inestable

Angina de reposo	Angina que ocurre durante el reposo, habitualmente prolongada (> 20 minutos), que se produce en la primera semana tras la presentación.
Angina de Comienzo reciente	Angina con un grado de severidad como mínimo III CCSC, que comienza en los 2 meses tras la presentación inicial (La Clase III CCSC indica limitación notable de la actividad física usual).
Angina progresiva	Angina diagnosticada previamente, que es más frecuente, más prolongada o tiene un umbral inferior (es decir, ha progresado al menos una clase CCSC, en los 2 meses tras la presentación inicial, llegando como mínimo hasta una clase III de severidad).

Adaptado de las Directrices de 1994 de la AHCPR.
CCSC: Canadian Cardiovascular Society Classifications⁸²

posibles causas de dolor precordial agudo. La posibilidad de que se trate de EC está determinada por la presentación clínica, los hallazgos electrocardiográficos (ECG), los antecedentes médicos y los factores de riesgo de aterosclerosis. Cuando se considera probable el diagnóstico de angina inestable, dichos hallazgos se utilizan para estratificar a los pacientes en grupos de riesgo: bajo, intermedio y elevado (*Tabla III*).

El diagnóstico de ausencia de enfermedad coronaria, angina estable, angina inestable o infarto agudo de miocardio se realiza a partir de la evaluación inicial; en las directrices de 1994, sólo el tratamiento de pacientes con angina inestable recibió consideración adicional. Una vez realizado el diagnóstico de angina inestable y después de haber estratificado a los pacientes según el riesgo, aquellos que no estaban recibiendo aspirina de forma diaria, inician el tratamiento con la misma (a menos que exista una contraindicación) y, en el caso de los pacientes con riesgo intermedio a elevado, se inicia el tratamiento con heparina no fraccionada (HNF) IV. El manejo farmacológico de los síntomas podrá incluir el uso de nitroglicerina (NTG), morfina, betabloqueantes y calcio antagonistas (que se reservan para pacientes que requieren un agente adicional, además de los nitratos y betabloqueantes, o cuando estos últimos y la NTG son ineficaces o no son bien tolerados y cuando no existe edema pulmonar ni disfunción ventricular izquierda severa). Los pacientes de bajo riesgo continuarán siendo evaluados y controlados en forma ambulatoria. Los pacientes de alto riesgo serán ingresados en una unidad de cuidados intensivos (UCI); los pacientes de riesgo intermedio serán ingresados en una UCI, en una unidad coronaria intermedia o en otras instalaciones adecuadas.

Luego, habrá que considerar el tratamiento médico intensivo para los pacientes de riesgo elevado e intermedio. El objetivo de esta fase es aliviar el dolor y la isquemia y establecer la estrategia para tratar la enfermedad subyacente. Se continuará el tratamiento con aspirina y heparina IV no fraccionada, y con el manejo farmacológico de los síntomas. Durante este periodo la evaluación continúa con exámenes no invasivos y el estudio de la eficacia del tratamiento médico. Cuando el tratamiento médico haya resultado eficaz para controlar los síntomas, los pacientes podrán progresar al status de bajo riesgo, que antecede al tratamiento médico no intensivo, el cual incluirá evaluaciones adicionales y eventualmente, el alta del paciente.

Tabla III
Riesgo de eventos adversos cardiacos a corto plazo, en pacientes con angina inestable

Alto riesgo	Riesgo intermedio	Bajo riesgo
Dolor isquémico prolongado, actualmente presente (> 20 minutos)	Angina de reposo prolongada (> 20 minutos) resuelta, cuyo origen isquémico es moderada o altamente probable.	Aumento de la frecuencia, severidad o duración de la angina.
Edema pulmonar, cuyo origen isquémico es muy probable.	Angina de reposo (> 20 minutos; se alivia con el reposo o la nitroglicerina sublingual).	Angina con un umbral de provocación más bajo.
Angina de reposo con cambios dinámicos de ST > 1 mm.	Angina nocturna.	Angina de comienzo reciente, que haya comenzado 2 semanas a 2 meses antes de la presentación.
Angina con un soplo de insuficiencia mitral, nuevo o empeorado. Angina con S3 o estertores nuevos/empeorados.	Angina con cambios dinámicos de la onda T Angina de comienzo reciente III o IV CCSC en las 2 semanas precedentes, cuyo origen isquémico es moderada o altamente probable.	ECG normal o inmodificado.
Angina con hipotensión.	Onda Q patológica o depresión de ST en reposo < 1 mm en muchos grupos de derivaciones (anterior, inferior, lateral).	
Nivel sérico elevado de troponina I o T.	Edad > 65 años.	

En general, la asignación final del riesgo se basa sobre la característica de mayor riesgo; sin embargo, la tabla no debe ser interpretada como un algoritmo inflexible. Adaptado de las Directrices de 1994 de la AHCPR con modificaciones que reflejan las reuniones de 1998 del ICF (en negrita).

El cateterismo cardiaco y la revascularización miocárdica se discuten dentro del contexto de dos estrategias terapéuticas alternativas: “conservadora temprana” versus “invasiva temprana”. Los pacientes de alto riesgo con síndrome coronario agudo (por ejemplo con inestabilidad hemodinámica, anormalidades ECGs persistentes o dinámicas, positividad de los marcadores cardíacos en el suero) son considerados por la mayoría de los médicos como candidatos para una estrategia invasiva temprana, a menos que patologías concomitantes impidan tal opción terapéutica. En la estrategia invasiva temprana, los pacientes de intermedio a bajo riesgo, son sometidos a cateterismo cardiaco dentro de las 48 horas posteriores a su ingreso, a menos que existan contraindicaciones; se realizará bien una angioplastia coronaria transluminal percutánea (ACTP) o bien un bypass coronario, si bien se observa EC significativa. En la estrategia conservadora temprana, el cateterismo de rutina se realiza sólo cuando el tratamiento médico ha resultado ineficaz. En cualquiera de las estrategias, el cateterismo cardiaco se desaconseja en pacientes en los que no sea probable que los beneficios de la revascularización superen

los riesgos, en términos de calidad y expectativa de vida.

Las directrices definitivas discuten la preparación para el alta y la atención posterior a la misma, en el caso de pacientes de riesgo intermedio y elevado, con angina inestable. Esto implica planear el seguimiento clínico y la modificación del estilo de vida, con el fin de reducir el riesgo. El tratamiento con aspirina deberá continuar de forma indefinida, a menos que existan contraindicaciones.

ÁREAS QUE REQUIEREN SER REVISADAS

El International Cardiology Forum discutió posibles modificaciones de las directrices existentes, en las siguientes áreas: 1) diagnóstico y estratificación del riesgo; 2) tratamientos antitrombínicos; 3) tratamientos antiplaquetarios; 4) tratamiento de base, que incluye el tratamiento de los síntomas de isquemia y el manejo del paciente a largo plazo y 5) tratamiento intervencionista, que incluye el cateterismo y la revascularización, con especial atención a las estrategias de tratamiento temprano invasivo versus tratamiento temprano conservador.

En todas estas áreas se están realizando rápidos avances, si bien muchos de los nuevos tratamientos y procedimientos no están aún probados o se hallan sujetos a controversia. No obstante, hubo acuerdo en cuanto a que existen evidencias suficientes que apoyan la modificación de varias recomendaciones: 1) el uso de marcadores cardiacos séricos deberá extenderse hasta incluir niveles de troponina I y T, como herramientas de diagnóstico y pronóstico, 2) se deberá reemplazar la heparina no fraccionada por heparinas de bajo peso molecular como agentes antitrombínicos, 3) se recomiendan nuevas clases de agentes antiplaquetarios, además de la aspirina, 4) el uso de fármacos que reducen el nivel de colesterol es apropiado para el tratamiento prolongado de estos pacientes. La justificación de las modificaciones sugeridas, que incluyen evidencias tomadas de ensayos clínicos, se discute con más detalle a continuación.

DIAGNÓSTICO Y ESTRATIFICACIÓN SEGÚN EL RIESGO

Con el fin de identificar estrategias terapéuticas apropiadas en pacientes con angina inestable/IM no-Q que requieran hospitalización, se necesita evaluar el riesgo de eventos adversos futuros. La estratificación según el riesgo es un proceso continuo, que se realiza durante la fase aguda del tratamiento e incluye la evaluación de los antecedentes de la enfermedad actual, los antecedentes médicos y el ECG. La medición de los marcadores cardiacos específicos en suero es útil para el diagnóstico; las directrices de 1994 recomiendan la medición de los niveles de creatinquinasa total (CK) y de la isozima específica del miocardio (CK-MB) durante el ingreso y cada 6 a 8 horas de allí en adelante, durante 24 horas. Dichas enzimas son liberadas a la circulación cuando existe lesión miocárdica y permiten detectar un IM en ausencia de modificaciones electrocardiográficas. Las directrices de 1994 no recomiendan la determinación de rutina del nivel sérico de troponinas específicas del corazón para detectar daño miocárdico. Desde entonces, numerosos estudios han mostrado que los niveles elevados de troponina I o de troponina T se correlacionan con resultados adversos en pacientes con síndromes coronarios agudos, que incluyen la angina inestable.⁹ A continuación, se discuten ejemplos de tales estudios.

En un subestudio del ensayo TIMI IIIB se extrajeron muestras de sangre de 1.404 pacientes con angina inestable/IM no-Q durante el periodo de reclutamiento, en las que se determinó la troponina I.

Los niveles de troponina I mostraron correlación positiva con la mortalidad a los 42 días y se observó incremento del riesgo aún en ausencia de elevación de la CK-MB.¹⁰ En el ensayo utilizado en este estudio, el límite práctico de detección para la troponina I cardiaca fue de 0.4 ng/ml y los pacientes con niveles de 0.4 ng/ml o más tuvieron un riesgo significativamente aumentado de muerte, comparados con los pacientes con niveles más bajos (3.7% vs 1.0%, $P < 0.001$). El riesgo de mortalidad aumentó aún más, a medida que se incrementaban los niveles de troponina I.

En un subestudio del ensayo GUSTO IIa, se evaluó la utilidad de los niveles de troponina T en la estratificación del riesgo en 885 pacientes con isquemia aguda de miocardio.¹¹ Los niveles elevados de troponina T, definidos como > 0.1 ng/ml, mostraron correlación positiva con la mortalidad a los 30 días (11.8% vs 3.9%, $P < 0.001$). La correlación entre los niveles elevados de troponina T y la mortalidad, fue independiente del nivel de CK-MB.

En un estudio prospectivo realizado en 773 pacientes con dolor precordial agudo, se estudió el uso de pruebas rápidas para determinación de troponina I o T, utilizados para estratificar el riesgo en un servicio de urgencias.¹² Los tests para troponina T fueron positivos en el 94% de los pacientes con IM en evolución y en el 22% de los pacientes con angina inestable; la troponina I fue positiva en el 100% de los pacientes con IM en curso y en el 36% de los pacientes con angina inestable. La proporción de eventos cardíacos importantes fue sólo del 1.1% en pacientes con troponina T negativa y del 0.3% en pacientes con troponina I negativa.

El aumento del riesgo de eventos adversos en pacientes con troponinas elevadas se manifiesta precozmente y persiste durante meses tras la hospitalización inicial.¹³ *Dado que las troponinas cardíacas se detectan en la circulación periférica de 8 a 12 horas después del comienzo de un IM, la recomendación actual es que la valoración inicial del nivel sérico de troponina T o I se realice al ingreso y al menos una vez más durante las 8 a 12 horas siguientes.* En este momento, no existe una neta ventaja a favor de una u otra troponina (T o I). Dado que los ensayos de valoración están siendo perfeccionados continuamente, los límites de detección se modifican, volviendo difícil definir puntos de corte apropiados. Un valor dentro del rango de 0.1 a 0.2 ng/ml es bien aceptado para la troponina T, para la troponina I, el nivel normal puede variar según el ensayo utilizado y se recomienda a los médicos clínicos que sigan las recomendaciones del fabrican-

te. Los pacientes con niveles elevados de troponina deberán ser considerados de alto riesgo, aun en ausencia de otros criterios de alto riesgo. A la inversa, la ausencia de niveles elevados de troponina no es indicativa por sí misma de bajo riesgo. En consecuencia, es importante realizar una evaluación completa del riesgo antes de dar el alta.

TRATAMIENTO ANTITROMBÍNICO

La ruptura de la placa desencadena la vía extrínseca de la coagulación sanguínea¹⁴ a través de la exposición del factor tisular, una proteína integral de la membrana con un dominio extracelular, a las proteínas plasmáticas. El factor tisular produce la activación del Factor VII circulante y luego forma un complejo con el Factor VIIa activado con el fin de activar el Factor X. El Factor Xa y el Factor Va derivado de plaquetas, interactúan sobre los fosfolípidos de superficie de la membrana en presencia de calcio, para formar el complejo protrombinasa, que desdobra la protrombina generando trombina. Luego, la trombina produce el desdoblamiento del fibrinógeno dando lugar al monómero de fibrina, el cual se polimeriza y entrecruza, formando fibrina. La trombina también regula en forma positiva su propia síntesis activando los Factores V y VIII, con lo cual conduce a la producción de Factor Xa adicional. La trombina también activa las plaquetas. En consecuencia, la inhibición de la actividad de la trombina resulta crucial para el tratamiento médico de los pacientes con angina inestable/IM no-Q.

El tratamiento antitrombínico clásico para los síndromes coronarios agudos es la heparina no fraccionada (HNF), una mezcla heterogénea de glucosaminoglucanos sulfatados con cadenas de varias longitudes. Sus efectos anticoagulantes derivan de su capacidad de unirse y acelerar la actividad de la antitrombina (AT, previamente denominada AT-III), una proteína plasmática que inactiva tanto la trombina (Factor IIa) como el Factor Xa.¹⁵ Las directrices de 1994 de la AHCPR recomiendan el uso de HNF como anticoagulante en todos los pacientes con angina inestable de riesgo intermedio a elevado. La perfusión deberá iniciarse tan pronto como se realice el diagnóstico y deberá continuar durante 2 a 5 días o hasta realizar la revascularización.^{2,3}

Si bien es útil para el tratamiento de la angina inestable y el IM no-Q,^{16,17} la HNF tiene varias limitaciones; éstas derivan principalmente de la naturaleza no predecible de la relación entre dosis y respuesta, lo cual se debe en parte a la unión varia-

ble de la HNF con las proteínas plasmáticas y las células endoteliales y a la inactivación de la HNF por el factor plaquetario 4.^{15,18} Debido a que no puede predecirse la respuesta anticoagulante en pacientes individuales, es difícil lograr rápidamente el estado de anticoagulación, por lo que será necesario controlar el tiempo de tromboplastina parcial activada (aPTT) de forma periódica.¹⁵ La heparina también puede estimular la agregación plaquetaria y en consecuencia, la formación de trombos;¹⁹ el uso prolongado puede provocar trombocitopenia, que en una pequeña fracción de pacientes puede producir complicaciones amenazantes para la vida.¹⁵ Por esta razón existe la necesidad de contar con tratamientos antitrombínicos más seguros y eficaces. Los nuevos tratamientos antitrombínicos incluyen las heparinas de bajo peso molecular que, al igual que la heparina, requieren AT como cofactor,²⁰ y las antitrombinas directas, como la hirudina, que no la requieren.²¹

Las heparinas de bajo peso molecular derivan de la heparina no fraccionada por desdoblamiento químico o enzimático y, al igual que el compuesto original, son mezclas de polisacáridos que poseen cadenas de distintas longitudes. Cuanto menor es el promedio de la longitud de las cadenas, mayor es la biodisponibilidad en relación con la heparina no fraccionada tras la administración subcutánea (SC), asociándose además con una vida media plasmática más prolongada y con una mayor resistencia a la inhibición por parte de plaquetas activadas. A diferencia de la heparina no fraccionada, las heparinas de bajo peso molecular tienen un efecto anticoagulante más predecible por lo que no es necesario realizar controles de laboratorio de rutina para evaluar su eficacia anticoagulante.²⁰ Otra consecuencia del acortamiento de las cadenas es el incremento de la tasa de inactivación del Factor Xa respecto del Factor IIa (trombina). Si bien las heparinas de bajo peso molecular son similares en muchos aspectos, diferencias de distribución del peso molecular y ligeras diferencias en su estructura, hacen que la actividad relativa anti-Factor Xa respecto a la anti-Factor IIa y sobre las propiedades farmacocinéticas sean distintas.^{20,22} Por ello, estos compuestos deben ser considerados como agentes terapéuticos diferentes.

Tres heparinas de bajo peso molecular (dalteparina,²³ enoxaparina²⁴ y nadroparina)²⁵ han sido evaluadas como alternativas a la heparina no fraccionada para el tratamiento de pacientes con angina inestable/IM no-Q, en los ensayos clínicos que se describen a continuación. Han probado ser al menos equivalentes a la heparina no fraccionada en términos de reducción de los objetivos combinados más impor-

tantes.²⁶⁻³² Se recomienda revisar el tratamiento médico estándar de la angina inestable y del IM no-Q con el fin de reemplazar la heparina no fraccionada por una heparina de bajo peso molecular como agente anti-trombínico de elección. Si bien todas las heparinas de bajo peso molecular comparten las ventajas derivadas de una fácil administración, de respuestas farmacocinéticas predecibles y de que no requieren monitorización, la enoxaparina es la única heparina de bajo peso molecular que demostró ser superior a la heparina no fraccionada en pacientes con angina inestable/IM no-Q.

El tratamiento con enoxaparina se debe iniciar administrando 1 mg/kg (equivalente a 100 UI/kg) dos veces al día, por vía SC, durante 48 horas o hasta que el paciente se encuentre estable.^{29,32} En pacientes de alto riesgo, la administración de un bolo inicial adicional (30 mg) ha demostrado ser seguro y podría considerarse.³² Sin embargo, la eficacia de esta forma de administración no se ha estudiado directamente. Las dosis de otras heparinas de bajo peso molecular utilizadas en series de pacientes con EC fueron: 120 UI/kg de dalteparina,²⁶ y 0.1 ml/10 kg (87-95 UI/kg) de nadroparina,^{27,28} ambas administradas dos veces al día por vía SC durante 5 a 7 días.

Ensayo ESSENCE con enoxaparina

El ensayo ESSENCE fue un estudio doble-ciego, randomizado, controlado con placebo, que comparó la eficacia y la seguridad clínica de la enoxaparina con la heparina no fraccionada en 3.170 pacientes con angina inestable e IM no-Q.²⁹ El ensayo comparó 1 mg (100 UI) /kg de peso corporal de enoxaparina por vía SC cada 12 horas con heparina no fraccionada, en forma de bolo inicial de 5.000 UI, seguido por una perfusión continua, ajustada para mantener el aPTT en 55-85 segundos. Los pacientes tratados con enoxaparina también recibieron una perfusión de placebo y los pacientes tratados con HNF recibieron inyecciones SC de placebo. Además, todos los pacientes recibieron 100-325 mg de aspirina diarios. La duración del tratamiento, previamente establecida, tuvo un mínimo de 48 horas y un máximo de 8 días; el periodo promedio de tratamiento resultante fue de 3.1 días.

La enoxaparina redujo significativamente la incidencia de muerte, IM y angina recurrente a los 14 días, con relación a la heparina no fraccionada (16.6% vs 19.8%, P = 0.019) y a los 30 días (19.8% vs 23.3%, P = 0.016). La enoxaparina también redujo la frecuencia de procedimientos de revascularización (27.0% vs 32.2%, P = 0.001) a

los 30 días. No se observaron diferencias significativas a los 30 días respecto de complicaciones hemorrágicas importantes; sin embargo, la incidencia de hemorragias menores fue ligeramente mayor con enoxaparina, debido principalmente a equimosis en el punto de la inyección (18.4% vs 14.2%, P = 0.001). En un estudio de seguimiento de 1 año,³⁰ se demostró que el beneficio de la enoxaparina observado a los 30 días, se mantenía en el tiempo. La incidencia de muerte, IM y angina recurrente combinados, era aún significativamente baja en el grupo tratado con enoxaparina (32% vs 35.7%, P = 0.022).

Ensayo TIMI IIB con enoxaparina

El ensayo TIMI IIB, al igual que el ensayo ESSENCE, fue un estudio doble-ciego, controlado, randomizado, que comparó enoxaparina con heparina no fraccionada en el tratamiento de pacientes con angina inestable/IM no-Q.^{31,32} Las estrategias de tratamiento consistieron en la administración de un bolo inicial de heparina no fraccionada (70 UI/kg por vía IV) o bien de enoxaparina (30 mg por vía IV), seguido por heparina no fraccionada IV durante al menos 72 horas (15 U/kg por hora, ajustada para mantener un aPTT de 1.5 a 2.0 veces el control) o bien inyecciones SC de 1.0 mg/kg de enoxaparina cada 12 horas durante 8 días o hasta el alta hospitalaria. Los pacientes recibieron asimismo aspirina y placebo, ya sea como perfusión o en inyección SC. El Día 8 o al alta hospitalaria, el tratamiento continuó con dos inyecciones por día, bien de enoxaparina (40 mg en pacientes < 65 kg o 60 mg en pacientes ≥ 65 kg) o bien de placebo, durante un periodo total de tratamiento de 43 días.

El objetivo principal de eficacia del TIMI IIB fue la combinación de muerte, IM o isquemia severa recurrente que hicieran necesaria una revascularización urgente; las evaluaciones se realizaron 14 y 43 días después del reclutamiento. A los 14 días, la frecuencia del objetivo combinado se redujo del 16.6% con heparina no fraccionada al 14.2% con enoxaparina (P = 0.03). Si bien este beneficio se mantuvo hasta los 43 días, no se observó beneficio adicional con el tratamiento continuado. Durante el periodo de hospitalización, no hubo diferencias significativas entre grupos en cuanto a la frecuencia de complicaciones hemorrágicas. Durante la fase ambulatoria, el uso de enoxaparina se correlacionó con un pequeño aunque significativo aumento de hemorragias importantes, espontáneas o instru-

mentales, en comparación con placebo (1.5% vs 2.9%, P = 0.02).

Ensayo FRIC con dalteparina

El ensayo FRIC fue un estudio realizado en dos fases, controlado, randomizado, en el que se administró dalteparina a 1,482 pacientes con angina inestable/IM no-Q.²⁶ En la fase aguda de diseño abierto, los pacientes recibieron aspirina más dalteparina SC (120 UI/kg dos veces al día) o heparina no fraccionada. Esta última se administró inicialmente en forma de bolo IV de 5.000 UI, seguido por una perfusión continua de 1.000 UI/hora, con ajustes de la dosis para mantener el aPTT en 1.5 veces el valor del control. Tras 48 horas, se permitió el cambio a heparina no fraccionada SC (12.500 UI dos veces diarias). Después de 6 días, 69 de 751 pacientes (9.3%) tratados con dalteparina alcanzaron el objetivo combinado de muerte, IM o angina recurrente, comparado con 55 de 731 pacientes (7.6%) que habían sido tratados con heparina no fraccionada (P = 0.33). Tampoco se observaron diferencias significativas con relación a las tasas de eventos adversos. Este estudio indicó que los regímenes de tratamiento para la fase aguda que utilizaron dalteparina o heparina no fraccionada, poseen eficacia y seguridad equivalentes. Durante la fase de tratamiento prolongado, desde el día 6 al día 45, el resultado del tratamiento con dalteparina más aspirina no fue mejor que el obtenido con aspirina sola.

Ensayos con nadroparina

La hipótesis de que las heparinas de bajo peso molecular pueden reducir la severidad de los eventos isquémicos en pacientes con angina inestable fue puesta a prueba por primera vez en un estudio exploratorio en el que participaron 219 pacientes.²⁶ Si bien este estudio piloto no fue específicamente diseñado para demostrar la superioridad de la nadroparina *per se*, se lo puede ver como una base para ensayos futuros con las heparinas de bajo peso molecular. En este ensayo randomizado, simpleciego, la nadroparina más aspirina redujo significativamente el riesgo de IM, angina recurrente y revascularización, con relación al tratamiento con heparina no fraccionada más aspirina.

Los resultados del estudio FRAXIS reciente no demostraron beneficio de la nadroparina sobre la heparina no fraccionada. FRAXIS fue un ensayo clí-

nico doble-ciego, randomizado, que comparó nadroparina con heparina no fraccionada en pacientes con angina inestable/IM no-Q.²⁸ Durante el transcurso del mismo, 3.468 pacientes fueron asignados en forma aleatoria a un régimen con heparina no fraccionada durante 6 días, nadroparina durante 6 días o nadroparina durante 14 días. Tras de la administración inicial de un bolo IV (5.000 UI) la heparina no fraccionada continuó administrándose en forma de perfusión y se ajustaron las dosis para mantener los valores de aPTT en 1.5 a 2.5 veces el valor del control. La nadroparina se administró por vía SC a razón de 0.1 m/10 kg (87 UI/kg) cada 12 horas. No pudieron demostrarse diferencias significativas en la incidencia del objetivo primario, la combinación de muerte de origen cardiovascular, IM o angina refractaria o recurrente, al cabo de 14 días. La incidencia fue del 18.1% en pacientes que recibieron heparina no fraccionada, del 17.8% con 6 días de nadroparina y del 20.0% con 14 días de nadroparina. En este último grupo se observó un incremento de las complicaciones hemorrágicas.

En algunas circunstancias, es posible que se requiera el uso de otros fármacos antitrombínicos. Se ha investigado la hirudina, un pequeño péptido, como agente antitrombínico en la EC.³³ Unahirudina recombinante, la lepirudina, demostró ser superior a la heparina no fraccionada para el tratamiento de la angina inestable/IM no-Q en un extenso ensayo clínico controlado randomizado, OASIS-2.³⁴ A los 7 días, la incidencia de muerte, IM o angina refractaria se redujo de 6.7% con heparina no fraccionada a 5.6% con hirudina (P = 0.012). Sin embargo, en este estudio hubo un incremento significativo de incidentes hemorrágicos clasificados como importantes pero no amenazantes para la vida (0.8% para hirudina vs 0.3% para heparina no fraccionada, P = 0.001). La hirudina también comparte algunas de las desventajas de la heparina no fraccionada, en especial la necesidad de administración IV y la monitorización de los valores de aPTT. Además los niveles de aPTT reflejan una respuesta anticoagulante a la hirudina menos fiable que para la heparina no fraccionada. Sin embargo, en los casos en que la trombocitopenia inducida por la heparina³⁵ (TIH), en particular la de Tipo II, constituya un problema, deberá considerarse el uso de hirudina.^{36,37} Se recomienda la dosificación utilizada en el estudio OASIS-2: un bolo inicial de 0.4 mg/kg seguido por perfusión de 0.15 mg/kg por hora, durante 3 días. Si bien es menos probable que las heparinas de bajo peso molecular induzcan TIH, es cierto que comparten características antigénicas con la heparina no fraccionada.

nada. Así, los pacientes sensibilizados por TIH que reciban tratamiento con las heparinas de bajo peso molecular estarán en riesgo de sufrir complicaciones, y por tanto deberá evitarse su uso.

TRATAMIENTO ANTIPLAQUETARIO

La lesión de la pared vascular o la ruptura de la placa exponen elementos de la matriz subendotelial, que incluyen proteínas que promueven la adhesión de las plaquetas circulantes.³⁸ Las plaquetas que se adhieren a las proteínas de la matriz se activan y liberan agonistas tales como el ADP y el tromboxano A2 (Tx A2), el cual activa y recluta plaquetas adicionales. La activación plaquetaria tiene por resultado cambios en la conformación del receptor del fibrinógeno en la superficie celular, la glucoproteína (GP) IIb/IIIa. Dicho cambio de conformación es un paso crítico dentro del proceso de agregación plaquetaria, debido a que incrementa la afinidad de esta proteína de adhesión, extremadamente abundante, por su ligando principal, el fibrinógeno. Una molécula de fibrinógeno puede unirse a más de un receptor, formando uniones cruzadas entre plaquetas adyacentes, con lo que estabiliza el tapón plaquetario.

La aspirina, un inhibidor de la vía del Tx A2, es el agente antiplaquetario más ampliamente utilizado. Su eficacia y su seguridad relativa ya han sido demostradas;³⁹ sin embargo, no inhibe la activación plaquetaria a través de vías independientes del Tx A2, y se asocia con un aumento del riesgo de complicaciones hemorrágicas, principalmente las de origen gastrointestinal. Además, un porcentaje significativo de pacientes (30 a 40% en algunos estudios) no responde a dosis moderadas de aspirina (80 a 325 mg).^{40,41} En consecuencia, existe la necesidad de otros agentes antiplaquetarios más seguros y eficaces.

Las directrices de 1994 recomiendan ticlopidina como tratamiento alternativo a la aspirina en pacientes con sensibilidad a esta última o con intolerancia gastrointestinal importante. La ticlopidina es un agente antiplaquetario oral que inhibe de forma irreversible la unión plaquetas-fibrinógeno inducida por ADP.⁴² No ha sido comparada de forma directa con la aspirina en pacientes con angina inestable/IM no-Q y en consecuencia, no ha sido recomendada como tratamiento antiplaquetario de primera línea. La ticlopidina demostró ser eficaz para reducir los objetivos clínicos en 2 ensayos en pacientes sometidos a angioplastia, seguida de la colocación de un stent intracoronario.^{43,44} No obstante, el uso de la ticlopidina

se asocia con aumento de la incidencia de rash, intolerancia GI, neutropenia, trombocitopenia y raramente, púrpura trombocitopénica trombótica.⁴⁵ Un compuesto químicamente similar, el clopidogrel,⁴⁶ demostró ser superior a la aspirina para prevenir eventos isquémicos en el estudio CAPRIE, un ensayo prolongado (1 a 3 años) que incluyó pacientes con ictus isquémico, EC o enfermedad de las arterias periféricas.⁴⁷ El Clopidogrel no había sido asociado con un aumento de la neutropenia o de la trombocitopenia. *Si bien no ha sido probado directamente, es razonable extrapolar los resultados del estudio CAPRIE a la población de pacientes con angina inestable/IM no-Q, y en consecuencia se recomienda clopidogrel en lugar de ticlopidina en pacientes intolerantes a la aspirina. También podrá ser considerado como substituto de la aspirina en aquellos pacientes que no responden a esta última.*

Dado que múltiples vías de activación plaquetaria convergen en la GP IIb/IIIa, este receptor es un blanco obvio para los tratamientos antiplaquetarios. Se dispone de dos clases de inhibidores de la GP IIb/IIIa: un fragmento de anticuerpo que reconoce el receptor del fibrinógeno y una sustancia similar al ligando que inhibe la unión del fibrinógeno mediante la ocupación del sitio del receptor que reconoce el ligando.⁴⁸ Estas clases de inhibidores difieren en varios aspectos. Comparados con el anticuerpo, los inhibidores competitivos de una molécula pequeña tienen vidas medias más cortas y en consecuencia, su actividad puede revertirse con mayor rapidez. Los inhibidores competitivos son también muy específicos de la GP IIb/IIIa, mientras que el anticuerpo también reconoce proteínas relacionadas, en particular el receptor para vitronectina. El Abciximab, un fragmento Fab de anticuerpo monoclonal, se utiliza en pacientes con angina inestable/IM no-Q sometidos a angioplastia o cuando se planea realizarla en el plazo de 24 horas. Si bien la eficacia del abciximab en esta población de pacientes fue demostrada en los ensayos EPIC,⁴⁹⁻⁵¹ EPILOG⁵² y CAPTURE,⁵³ no ha sido directamente estudiado como agente antiplaquetario para el tratamiento médico de pacientes con angina inestable/IM no-Q, por lo que no se volverá sobre este tema más adelante.

Dos agentes similares al ligando, eptifibatide y tirofiban, demostraron su eficacia en el tratamiento de pacientes con angina inestable/IM no-Q, en ausencia de revascularización.^{48,54,55} *Se recomienda que estos agentes, usados concomitantemente con aspirina y heparina no fraccionada, sean considerados como opciones para el tratamiento médico de pacientes con*

angina inestable/IM no-Q. El eptifibatide es un heptapéptido cíclico diseñado para que ocupe el sitio de unión del fibrinógeno sobre el receptor GP IIb/IIIa, con una mayor afinidad que el ligando natural, con lo que impide la agregación plaquetaria. Tirofiban es un compuesto no peptídico que bloquea la agregación plaquetaria a través de un mecanismo similar. Otro inhibidor no peptídico de GP IIb/IIIa, el lamifibán, aún no se halla disponible comercialmente. No obstante, la evidencia indica que lamifibán podría también ser eficaz en el tratamiento de pacientes con angina inestable/IM no-Q.⁴⁸

Ensayo PURSUIT con eptifibatide

El ensayo PURSUIT fue un estudio doble-ciego, randomizado, que comparó eptifibatide intravenoso con placebo, para el tratamiento de pacientes con angina inestable/IM no-Q.⁵⁴ Inicialmente se compararon dos dosis de eptifibatide con placebo; sin embargo, cuando se demostró la seguridad de la dosis más elevada, el brazo del estudio que utilizaba dosis más bajas fue interrumpido. El ensayo completo incluyó 4.722 pacientes que recibieron eptifibatide (180 mg/kg en bolo, seguido por una perfusión de 2.0 mg/kg por minuto) y 4.739 pacientes que recibieron placebo (bolo más perfusión). La droga en estudio fue perfundida durante 72 horas o hasta el alta hospitalaria; en el caso de realizarse intervenciones coronarias, la perfusión podía continuar durante un total de 96 horas. La mayoría de los pacientes también recibió aspirina y heparina no fraccionada.

El objetivo primario, la combinación de muerte o IM no fatal a los 30 días, fue significativamente menor en el grupo tratado con eptifibatide (14.2% vs 15.7% P = 0.04). A los 7 días, hubo también una reducción significativa de la mortalidad (1.5% vs 2.0%, P = 0.05) y del objetivo combinado (10.1% vs 11.6%, P = 0.02). Un análisis post-hoc publicado recientemente sugiere que el beneficio del eptifibatide se observó sólo en pacientes que recibieron heparina.⁵¹ El uso de eptifibatide se correlacionó con un incremento del riesgo de hemorragias leves a severas; sin embargo, no hubo diferencia significativa en la proporción de ictus.

Ensayo PRISM-PLUS con tirofiban

El ensayo PRISM-PLUS comparó tirofiban más heparina no fraccionada con heparina no fraccionada sola, en el tratamiento de la angina inestable/IM no-Q.⁵⁵ Este ensayo incluyó inicialmente un brazo

de tratamiento con tirofiban solo. Sin embargo, dicho brazo fue interrumpido debido a un exceso de mortalidad a los 7 días. El estudio fue completado por 773 pacientes tratados con tirofiban (0.4 mg/kg por minuto como dosis de carga durante 30 minutos, seguido por una perfusión de 0.1 mg/kg por minuto) más una dosis ajustada de heparina no fraccionada y 797 pacientes tratados con dosis ajustadas de heparina no fraccionada más placebo. En ambos grupos la heparina no fraccionada fue administrada en forma de bolo IV (5.000 UI) seguido por una perfusión de 1.000 UI/hora, ajustándose la dosis para mantener el aPTT en dos veces el valor de control. Todos los pacientes recibieron aspirina. Las drogas en estudio fueron administradas en perfusión durante un mínimo de 48 horas y un máximo de 96 horas, con una duración media del tratamiento de 71 horas.

El objetivo primario del ensayo PRISM-PLUS fue la combinación de muerte, nuevo IM o isquemia refractaria, dentro de los 7 días posteriores al reclutamiento. En el grupo tratado con tirofiban más heparina no fraccionada, la frecuencia del objetivo primario fue significativamente inferior que en el grupo que recibió heparina no fraccionada sola (12.9% vs 17.9%, P = 0.004). El objetivo combinado de muerte más IM fue también significativamente menor en el grupo tratado con tirofiban, a los 7 y a los 30 días (4.9% vs 8.3%, P = 0.006 y 8.7% vs 11.9%, P = 0.03). La incidencia de hemorragia importante fue similar en ambos grupos.

Ensayo PARAGON con lamifibán

En el ensayo PARAGON,⁵⁷ 2.282 pacientes con angina inestable/IM no-Q fueron randomizados para recibir lamifibán y heparina según un diseño factorial 2x2: lamifibán en dosis bajas y altas (1 y 5 mg/min, respectivamente), en ambos casos con y sin heparina, o placebo más heparina. Todos los pacientes recibieron aspirina. A los 30 días, no hubo diferencias significativas con relación a la frecuencia de eventos isquémicos entre los grupos de tratamiento, pero tras de 6 meses, la frecuencia de muerte o IM fue menor en los grupos tratados con dosis bajas de lamifibán más heparina (12.6% vs 17.9% en el grupo placebo, P = 0.025). La incidencia de hemorragia fue similar en los grupos que recibieron placebo y dosis bajas de lamifibán. La administración de dosis elevadas de lamifibán y heparina dio como resultado una tasa similar de muerte o IM comparado con el control a los 6 meses (18% para ambos grupos) y un mayor número de hemorragias importan-

tes o intermedias (12.1% vs 5.5%, $P = 0.002$) luego de 30 días.

También se observó persistencia del efecto beneficioso tras suspender el tratamiento en los ensayos EPIC que evaluaron abciximab, un anticuerpo monoclonal contra GP IIb/IIIa, en la angioplastia.⁴⁹⁻⁵¹ Se ha utilizado el término pasivación para describir este efecto clínico a largo plazo de los inhibidores de la GP IIb/IIIa, que podría ser el resultado de una limitación impuesta a la vasoconstricción promovida por plaquetas a corto plazo y la disminución de los niveles de factores de crecimiento derivados de plaquetas y sus efectos locales, a largo plazo.^{50,51}

Al igual que abciximab, eptifibatide y tirofiban son también beneficiosos en el tratamiento de pacientes con angina inestable/IM no-Q sometidos a angioplastia, así como también para aquellos que reciben tratamiento médico. En los ensayos PUR-SUIT y PRISM-PLUS comentados más arriba, extensas subcohorte de pacientes fueron sometidos a angioplastia temprana durante el curso del tratamiento y los análisis post-hoc indican que dichos pacientes recibieron el mayor beneficio del bloqueo de GP IIb/IIIa. En los ensayos IMPACT II (eptifibatide) y RESTORE (tirofiban),^{58,59} se investigó de forma más directa el uso de inhibidores reversibles de GP IIb/IIIa en la angioplastia. En estos estudios, los pacientes recibieron también heparina IV, durante y después de las intervenciones. En consecuencia, si bien se ha examinado extensamente el uso de los nuevos agentes antiplaquetarios junto con heparina no fraccionada, hallándolo seguro, la eficacia y seguridad del uso de antagonistas del receptor GP IIb/IIIa junto con heparinas de bajo peso molecular no se han evaluado aún formalmente. Del mismo modo, los datos sobre el uso de heparinas de bajo peso molecular con angioplastia, son actualmente limitados. Por esto, si la angioplastia es inminente, se recomienda que el tratamiento se inicie con heparina no fraccionada y un inhibidor de GP IIb/IIIa. Si se planea realizar un bypass coronario, se deberá suspender la administración de inhibidores de GP IIb/IIIa, antes de la revascularización.

No existen evidencias directas que apoyen la elección de un inhibidor de GP IIb/IIIa más heparina no fraccionada y aspirina versus una heparina de bajo peso molecular más aspirina. Los participantes de la reunión de trabajo consideraron que, en vista de la gran proporción de pacientes intervenidos en los ensayos realizados con inhibidores de GP IIb/IIIa, sería prematuro recomendar de forma incondicional el uso de dichos agentes cuando no se planea

realizar la intervención. No obstante, se sugirió que los pacientes con angina inestable/IM no-Q que están siendo tratados con aspirina, se consideren como fracasos de este último tratamiento y en consecuencia, sean considerados candidatos para recibir uno de los nuevos agentes antiplaquetarios, en particular los inhibidores de GP IIb/IIIa. De forma similar, cuando pacientes tratados con heparinas de bajo peso molecular y aspirina experimentan isquemia refractaria y no se dispone de instalaciones para realizar un cateterismo rápidamente, podría estar indicado el bloqueo GP IIb/IIIa. Finalmente, los inhibidores de GP IIb/IIIa podrían ser considerados para tratar al subgrupo de pacientes de alto riesgo. Éste continuará siendo un campo rápidamente cambiante y en el futuro se deberá disponer de evidencias que guíen estas decisiones.

TRATAMIENTO MÉDICO DESPUÉS DE ALTA

Después de la fase de tratamiento agudo, el manejo del paciente con angina inestable/IM no-Q progresará hacia el tratamiento médico no intensivo, antes de ser dado de alta del hospital. Si bien la isquemia aguda precipitada por la ruptura de placa habrá sido resuelta, aún persistirá la enfermedad coronaria subyacente y, aún con una atención médica óptima, muchos pacientes con angina inestable/IM no-Q sufrirán un infarto agudo de miocardio en los años que siguen a la hospitalización inicial. En consecuencia, la administración de aspirina u otros tratamientos antiplaquetarios deberá continuar indefinidamente; también podrá requerirse tratamiento antianginoso continuado. Se tomarán medidas de prevención secundaria para reducir el riesgo, incluyendo cambios apropiados del estilo de vida tales como el cese del uso de tabaco y la modificación de la dieta para reducir peso, en caso necesario, y para hacer descender el colesterol. La diabetes mellitus, la hipertensión arterial y la hiperlipemia, afecciones asociadas con peores pronósticos, deberán ser manejadas de forma agresiva. Los diabéticos son particularmente sensibles a la enfermedad vascular progresiva; en este grupo de pacientes se deberá perseguir rigurosamente la reducción de factores de riesgo para la prevención secundaria. Los resultados del estudio Hypertension Optimal Treatment (HOT) sugieren que la presión sanguínea debe ser controlada, llevándola a no más de 140/85 mm Hg en la población general; la presión diastólica no debe superar los 80 mm Hg en pacientes con diabetes mellitus.⁶⁰

El tratamiento médico para reducir el colesterol sérico es ahora una opción adicional que debe ser rigurosamente considerada. Lovastatina, el primer inhibidor de la hidroximetilglutaril coenzima A (HMG CoA) reductasa, fue introducida a finales de la década de 1980. Desde entonces, se han introducido otras estatinas. Varias de ellas han sido estudiadas para el tratamiento a largo plazo de pacientes con enfermedad coronaria y elevación moderada a severa del colesterol-LDL.⁶¹

En el Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S),⁶² 4.444 pacientes con angina o IM previo y colesterol sérico de 55-8.0 mmol/l (213-309 mg/dl) fueron randomizados para recibir tratamiento con placebo o simvastatina. La mortalidad en el grupo tratado con simvastatina fue significativamente menor (8% vs 12%, P = 0.0003), así como el riesgo de sufrir un evento coronario mayor (19% vs 28%, P < 0.00001). Hubo también una reducción del riesgo de requerir un procedimiento de revascularización altamente significativa, del 37%.

En el estudio Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID), se comparó pravastatina con placebo en pacientes con enfermedad coronaria y un amplio rango de los niveles iniciales de colesterol.⁶³ Durante un periodo de 6.1 años, se observó una reducción del 24% en la mortalidad de causa cardiaca (8.3% a 6.4%, P < 0.001), así como reducciones similares de otros eventos adversos cardiovasculares. La reducción del riesgo de eventos coronarios con pravastatina fue similar en pacientes con infarto miocárdico previo y en los que habían sido hospitalizados con angina inestable. Un meta-análisis realizado sobre cuatro ensayos en los que se comparó pravastatina con placebo durante 2 a 3 años en pacientes con enfermedad coronaria y elevación moderada a severa del colesterol sérico, halló que con pravastatina se observaba una reducción del 62% del riesgo de IM (P = 0.001).⁶⁴ En el ensayo WOSCOPS, un estudio de prevención primaria, la pravastatina también demostró ser capaz de reducir la incidencia de eventos coronarios adversos en hombres sin antecedentes de IM pero con moderada hipercolesterolemia (media 272 mg/dl. [7.0 mmol/dl]).⁶⁵ Durante un periodo medio de seguimiento de 4.9 años, se observó una reducción del 31% en la incidencia de muerte por enfermedad coronaria o IM no fatal.

En consecuencia, la efectividad del tratamiento prolongado con estatinas para la prevención secundaria en pacientes con EC, está bien establecida. Actualmente, el estudio MIRACL (Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lo-

wering)⁶⁶ está investigando el beneficio potencial de un tratamiento reductor de lípidos de carácter agresivo, a modo de intervención temprana, en pacientes con angina inestable/IM no-Q. En este ensayo se examinará la eficacia del tratamiento con estatinas iniciado luego de la hospitalización, durante un periodo de seguimiento de 4 meses.

En 1994, se recomendaba la determinación del nivel de colesterol basal a partir de muestras de sangre obtenidas durante el ingreso. Dichos niveles eran utilizados posteriormente como guía para establecer las metas del cambio del estilo de vida con vistas a reducir dicho nivel. *Dados los resultados de los ensayos clínicos con estatinas, ahora se recomienda que los pacientes con angina inestable/IM no-Q y niveles elevados de colesterol-LDL, comiencen tratamiento con un inhibidor de la HMG CoA reductasa.* Una ventaja de comenzar dicho tratamiento durante la hospitalización es que el cumplimiento del paciente probablemente sea mayor que si dicho tratamiento es pospuesto. En la actualidad se dispone de varias estatinas y todas reducen el nivel de colesterol sérico. Sin embargo, sólo pravastatina y recientemente lovastatina⁶⁷ han demostrado reducir el riesgo de eventos cardíacos adversos en estudios clínicos a largo plazo. El objetivo para el colesterol-LDL es aún discutido, del mismo modo que la efectividad de las medicaciones reductoras de colesterol en pacientes con cardiopatía y nivel promedio de colesterol.⁶⁸ El ensayo CARE halló que los pacientes con niveles de colesterol considerados dentro del rango "promedio", con niveles (colesterol plasmático total menores de 240 mg/dl (6.2 mmol/l) y colesterol-LDL dentro del rango (115-174 mg/dl (3.0 a 4.5 mmol/l), resultaban beneficiados por el tratamiento con pravastatina tras un infarto agudo de miocardio.⁶⁹ La Sociedad Europea de Cardiología recomienda niveles de colesterol total < 5.0 mmol/l (190 mg/dl) con colesterol-LDL < 3.0 mmol/dl (115 mg/dl), para la prevención, secundaria en todos los pacientes que se presentan con síntomas de enfermedad coronaria.⁷⁰ De forma similar, las directrices del American National Cholesterol Education Project recomiendan reducir el colesterol-LDL a menos de 100 mg/dl (2.6 mmol/l), con una cifra de colesterol total inferior a 200 mg/dl (5.2 mmol/l) en pacientes con Enfermedad coronaria.⁷¹ En 1997, la American Heart Association recomendaba la reducción medicamentosa de los niveles de colesterol-LDL, que superaran 130 mg/dL (3.4 mmol/l).⁷² Para pacientes con niveles colesterol-LDL entre 100 y 129 mg/dl (2.6 a 3.4 mmol/l), puede intentarse la reducción del colesterol a través de

modificar la dieta; si esto resulta ineficaz, se deja a criterio del médico la decisión de progresar hacia un tratamiento medicamentoso.⁷¹

ÁREAS DE CONTROVERSIAS

Entre los participantes en la jornada de trabajo, hubo acuerdo general con relación a las recomendaciones de 1994 para el tratamiento básico, incluyendo el uso de aspirina y drogas antianginosa, con modificaciones mínimas. Hubo acuerdo sobre que la dosificación apropiada de aspirina es actualmente un área incierta; las dosis iniciales recomendadas oscilan entre 160 y 325 mg por día y las de mantenimiento, entre 75 y 160 mg por día. La dosis diaria más elevada se deberá considerar para pacientes no tratados previamente con aspirina. Para el alivio sintomático de la isquemia, el tratamiento con nitratos debe iniciarse ya sea con comprimidos sublinguales o medicación inhalatoria, progresando hacia nitratos IV cuando tres comprimidos o la medicación inhalatoria no alivian la sintomatología. Si los síntomas persisten, deberá agregarse tratamiento con betabloqueantes, ya sea de forma simultánea o a continuación de los nitratos IV. La duración óptima del tratamiento con nitratos permanece aún controvertida, debido a las cuestiones sin resolver respecto de la tolerancia. Las directrices de 1994 con relación a los betabloqueantes se consideraron aceptables. En pacientes que están siendo tratados con betabloqueantes, sin lograr alivio sintomático, deberá considerarse un aumento de la dosis, si la frecuencia cardiaca es >60 latidos por minuto. Alternativamente, en todos los pacientes cuya frecuencia cardiaca esté dentro del rango de 60-65 latidos/minuto, podrá agregarse calcio antagonista. No obstante, no se logró consenso con relación a los beneficios relativos de las dihidropiridinas de acción prolongada versus los agentes no dihidropiridínicos. En caso de que los betabloqueantes estén contraindicados, podrán utilizarse los calcio antagonistas no dihidropiridínicos. Los cambios en estos aspectos del manejo de pacientes con angina inestable/IM no-Q no encuentran apoyo en los datos disponibles, por lo que se requiere investigación adicional.

Quedó claro a partir de las discusiones sostenidas durante el transcurso de la jornada que ciertos aspectos del diagnóstico y tratamiento de pacientes con angina inestable/IM no-Q varían ampliamente de país a país y aun dentro de distintas regiones de los EE.UU. La elección de agentes farmacológicos y la opción entre un tratamiento invasivo temprano y

una estrategia conservadora temprana, son determinados en parte por los fármacos y las instalaciones de que cada médico individual dispone y en parte por preferencias personales e institucionales. En 1994, se discutían el cateterismo y la revascularización cardíacos en términos de estrategias terapéuticas "invasivas tempranas" o "conservadoras tempranas". Dichas estrategias difieren principalmente en el modo de definir la población sujeta a intervenciones tempranas; la estrategia "conservadora temprana" prefiere reservar la intervención para los pacientes de alto riesgo y para aquellos que no responden al tratamiento médico. En ese momento, no se realizó ninguna recomendación a favor de alguna estrategia terapéutica en particular. Si bien los índices de éxito de las intervenciones coronarias han mejorado significativamente desde 1994, asociadas con el incremento del uso de stents arteriales e inhibidores de GP IIb/IIIa, aún se discute cuándo y a quiénes intervenir.

El ensayo TIMI IIIB fue el primer estudio que comparó directamente los resultados del manejo invasivo versus manejo conservador de pacientes con angina inestable/IM no-Q.⁷³ La estrategia invasiva dictaba angiografía de rutina y revascularización en caso de ser apropiado, dentro de las 48 horas siguientes a la randomización; los pacientes de este grupo también recibieron tratamiento médico estándar. Los pacientes del grupo con tratamiento conservador recibieron tratamiento médico y se les practicó cateterismo y revascularización sólo ante el fracaso de dicho tratamiento. El objetivo primario fue la combinación de muerte, IM no fatal y prueba de esfuerzo anormal, 6 semanas después del reclutamiento. En el grupo con tratamiento invasivo, el 16.2% de los pacientes experimentaron eventos contemplados en el objetivo primario, comparados con el 18.1% de los pacientes del grupo con tratamiento conservador, lo que representa una diferencia estadísticamente significativa. No obstante, los pacientes del grupo tratado de forma conservadora requirieron períodos de hospitalización más prolongados y usaron grandes cantidades de medicación antianginosa. Así, los resultados del ensayo TIMI IIIB sugieren una ventaja menor del enfoque invasivo.

En el ensayo VANQWISH, se compararon estrategias terapéuticas conservadoras e invasivas en 920 pacientes con IM no-Q.⁷⁴ El protocolo fue similar al utilizado en el ensayo TIMI IIIB, excepto que la revascularización de estenosis vasculares detectadas durante la angiografía diagnóstica, no fue obligatoria. El objetivo primario fue la combinación de

muerte e IM no fatal durante un periodo prolongado de seguimiento de 23 meses. Tras 1 mes y 1 año, la frecuencia de eventos adversos fue significativamente más elevada en el grupo con tratamiento invasivo, si bien la mayoría de los eventos adversos en pacientes con tratamiento invasivo se produjeron entre los que habían sido sometidos a bypass. Tras 23 meses, la diferencia entre grupos ya no era estadísticamente significativa. Los resultados del estudio VANQWISH sugieren que el enfoque terapéutico conservador es superior al invasivo, especialmente en lo que se refiere a la reducción de complicaciones a corto plazo.

Otro método para comparar estrategias invasivas y conservadoras es estudiar la práctica clínica y los resultados obtenidos en diferentes países. En algunos países, tales como Brasil y EE.UU., se prefieren el cateterismo y la revascularización cardíacas de rutina en lugar de las estrategias conservadoras, mientras que en otros, tales como Hungría y Polonia, se prefiere el manejo conservador. En Canadá y Austria, los índices de intervención son intermedios. El registro OASIS comparó los resultados de pacientes con angina inestable/IM no-Q en estos seis países y no encontró diferencias significativas en el objetivo combinado de muerte e IM.⁷⁵ Las incidencias de angina refractaria y rehospitalización fueron más bajas en los países con índices más elevados de intervención; sin embargo, esto se acompañó de un incremento en la tasa de ictus y hemorragias importantes. No fue posible demostrar la superioridad de ninguna de las estrategias.

La elección de estrategias invasivas versus conservadoras seguirá siendo objeto de debates. No obstante, es probable que ya no sea útil considerarlas como enfoques distintos para el manejo del paciente, por varias razones. En primer lugar, la decisión de realizar un cateterismo cardíaco y angioplastia subsiguiente a las 48 horas, no resulta práctica en muchas regiones; a pesar de ello, muchos de los participantes de la jornada consideraron que los pacientes con riesgo alto o moderado no deben ser dados de alta sin ser sometidos a angiografía en algún momento. En segundo lugar, se requiere una distinción clara entre angiografía diagnóstica y revascularización de rutina, debido a que podría ser preferible una estrategia que recomiende angiografía de rutina pero que reserve la revascularización para aquellos pacientes que no respondan al tratamiento médico óptimo. En ausencia de evidencias importantes que favorezcan una u otra estrategia, la decisión de intervenir continuará basándose sin duda sobre consideraciones prácticas,

económicas, filosóficas y sobre las necesidades del paciente individual.

APLICACIÓN DE LAS DIRECTRICES PARA EL TRATAMIENTO

La publicación de directrices para el tratamiento produce un efecto medible sobre la práctica clínica^{76,77} aunque el apego a dichas recomendaciones se mantiene incompleto.^{78,79} Deberán realizarse esfuerzos adicionales para alentar la aplicación de dichas directrices a una proporción mayor de la población. Existen evidencias en el sentido de que es menos probable que los ancianos y las mujeres reciban tratamiento óptimo para los síndromes coronarios agudos,^{80,81} de forma similar, deberá prestarse particular atención con el fin de asegurar que los grupos minoritarios reciban una atención adecuada. Se requiere investigar sobre modificaciones del patrón de conducta de pacientes y médicos, que permitan potenciar el uso de tratamientos que conocidamente reducen la morbilidad y mortalidad.

SÍNTESIS

Las estrategias óptimas para el diagnóstico y tratamiento de pacientes con angina inestable/IM no-Q continuarán siendo redefinidas, en la medida en que se logra un rápido progreso en la comprensión y el tratamiento de este síndrome. Las recomendaciones presentadas aquí reflejan en parte las discusiones sostenidas en el International Cardiology Forum, en Septiembre de 1998. Si bien aún restan áreas controvertidas, hemos resumido los puntos principales sobre los que se pudo alcanzar un consenso y respecto de los cuales el peso de la evidencia clínica sustenta un cambio en la práctica.

Agradecimientos: El International Cardiology Forum está patrocinado por una beca educacional de Rhône Poulenc Rorer.

APÉNDICE

Las siguientes personas han contribuido a la preparación de estas recomendaciones:

Presidentes del International Cardiology Forum (ICF): EM Antman, KM Fox.

Miembros del Comité Ejecutivo del ICFR: JS Alpert, PJLM Bernink, ME Bertrand, M Cohen, J Col, JJ Ferguson, D Fitzgerald, KAA Fox, EP

Gurfinkel, C Kawai, AM Ross, W Rutsch, J López Sendón, P Teirstein, AGG Turpie, H White.

Comité de Revisión de las Directrices de ICF: JS Alpert, EM Antman, AGG Turpie.

Presidentes de los Grupos de Trabajo de ICF: AAJ Adgey, BR Chaitman, AJ Dalby, DC Gulba, TD Henry, AS Jaffe, WP Klinke, K Thygesen, M Verstraete, DO Williams.

Participantes de los grupos de trabajo ICF: Argentina. J Beloscar, G Bustamante-Labarta, H Lucardi, J Martínez-Martínez, B Mautner, J Santopinto. Australia. C Aroney, T Campbell, J Federman, G Jennings, P Thompson. Austria. G Gaul, D Glogar, K Huber, J-F Kaliman, J Mlczech. Belgium. D El Allaf, E Van Der Stichele, M Vandormael, M Vrolix. Brazil. R Bassan, A Brandão, R Luna, M Maranhão, M Moretti, J Ramires, G Rosito, A Volchan. Canada. R Gallo. Chile. A Dapelo, E Sur. Colombia. E Gómez-López E Hernández, D Isaza, C Morillo, C Tenorio. Czech Republic. R Cérbak, J Kettner. Denmark. S Husted, J Nielsen. Egypt. K Dayem, M Mokhtar. Finland. M Halinen, R Kala, K Luomanmäki. France. J Bensaid, J-L Bonnet, M Brami,

G Convert, P Dupouy, C Gaultier, C Gully, J-M LaBlanche, J Machecourt, C Piot, C Tottati. Germany. H Eichstaedt, R Engberding, M Shulze, M Struppler. Greece. D Aktypis, L Anthopoulos, G Louridas, A Zacharoulis. Hungary. K Csapó, B Mezey. India. M Ahmad, R Bajaj, C Chatterjee, A Desai, A Jain, D Kahali, A Mehta, B Pinto, V Rao, G Wander. Ireland. P Crean, P Kearney. Israel. A Battler, H Hanunerman, Y Hasin, H Hod, J Leor. Italy. G Agnelli, M Bossi, F Casazza, M Del Pinto, G Favretto, A Grieco. Lebanon. R Kassab, A Maalouf México. E Ruesga. Marocco. M Berrada. Netherlands. R Michels, E van den Berg, G Veen, P Zýnen. New Zealand. G Devlin, J Elliott, M Simmonds. Norway. D Nilsen, J Nordrehaug. Pakistan. T Mahmood, M Nuri, S Sheikh, E Vohra. Paraguay. M Quintana Da Silva. Póland. A Budaj, J Dubiel, M Krzeminska-Pakula, J Stepinska, P Szamlewski, T Wodynska. Portugal. C Andrade, R Ferreira, J Fontes, L Rosario. Romania. I Bruckner, M Cintezá. Russia. I Bokarev, N Gratsiansky, N Perepech, M Ruda. Slovak Republic. V Hricák, J Kasper, R Kohn. South Africa. A Dalby, A Mitha, A Sarkin, C Van Wyk. Spain. E Molinero. Sweden. S

Tabla IV
Resumen de agentes antitrombina disponibles para el tratamiento de la angina inestable

Droga	Afección clínica	Contraindicaciones [1, 2]	Dosis usual [2]
Heparina no fraccionada (HNF)	Angina inestable de riesgo intermedio y elevado	Hemorragia importante, activa Trombocitopenia previa inducida por heparina no fraccionada Pacientes en quienes no es posible controlar el estado de coagulación con intervalos apropiados	<ul style="list-style-type: none"> Bolo IV: 70-80 U/kg Perfusión: 15-18 UI/kg por hora, ajustando para mantener el aPTT en un valor 1.5-2.0 veces el valor de control Determinaciones de aPTT 6 horas después del inicio del tratamiento o de cualquier ajuste de dosis
Enoxaparina* (Lovenox®, Clexane®)	Angina inestable de riesgo intermedio y elevado	Hemorragia importante activa Trombocitopenia previa inducida por heparina no fraccionada o de bajo peso molecular Hipersensibilidad a la heparina o a los productos porcinos	<ul style="list-style-type: none"> Inyecciones subcutáneas de 1 mg/kg dos veces por día durante 48 horas o hasta que el paciente esté estable En pacientes de alto riesgo, podrá considerarse la administración de un bolo IV inicial adicional (30 mg) 120 UI/kg de peso corporal por vía SC cada 12 horas, durante períodos hasta de 6 días
Dalteparina† (Fragmin™)	Angina inestable de riesgo intermedio y elevado	Igual que para enoxaparina	
Nadroparina† (Fraxiparin®, Fraxiparine®)	Angina inestable de riesgo intermedio y elevado	Igual que para enoxaparina	<ul style="list-style-type: none"> 0.1 ml/10 kg de peso corporal (88 UI/kg) por vía CS cada 12 horas durante períodos hasta de 6 días

1. Para todos los fármacos, la alergia y la intolerancia o hipersensibilidad previas, son contraindicaciones.
2. Consultar la información para prescribir del fabricante para obtener detalles sobre contraindicaciones, advertencias y dosificación.
3. Cuando la trombocitopenia inducida por heparina constituye un problema, deberá considerarse el empleo de hirudinas: lepirudina (Refludan) o desirudina (Revasc), como terapias alternativas a la heparina no fraccionada o la enoxaparina; no obstante, no han sido aprobadas para realizar profilaxis en pacientes con angina inestable/IM no-Q. Para la lepirudina, se recomienda la dosis utilizada en OASIS-2:²⁵ 0.4 mg/kg de peso corporal (hasta 110 kg) en forma de bolo IV administrado durante 15 a 20 segundos, seguido por perfusión IV continua con 0.15 mg/kg (hasta 110 kg) por hora durante 72 horas o hasta que el paciente se estabilice. Las perfusiones se ajustarán para mantener un aPTT de 60-100 segundos. La desirudina fue empleada en el ensayo GUSTO-IIb a la siguiente dosis: 0.1 mg/lg de peso en bolo IV, seguido por una infusión de 0.1 mg/kg por hora, durante un mínimo de 72 horas. La infusión debe ser monitorizada y ajustada para mantener el aPTT entre 60 y 85 segundos.

* Enoxaparina ha demostrado ser superior a la heparina no fraccionada.²⁹⁻³²

† Dalteparina y nadroparina han demostrado ser equivalentes a la heparina no fraccionada.^{26,28}

Hofvendahl. Switzerland. D Atar. Taiwan. W-J Chen, C-H Chen. Tunisia. N Kafsi, M Kamoun. Turkey. G Akgün. Ukraine. G Dzyak. United Kingdom. P Adams, D Cochrane, J Coltart, WJ Penny, D Quinlan. United States. M Alam, H Anderson, P Berger, J Burke, Y Chami, K Chatterjee, P Comp, G Dennish III, E Deutsch, P Douglass, P Eisenberg, G Ewy, D Faxon, F Feit, P Fenster, D Fintel, L Forgosh, M Goldberger, H

Hanley, P Hermann, W Herzog, A Jain, J Kennedy, A Khan, J Kirshenbaum, N Kleiman, A Kutscher, G Lancaster, E Lieberman, R Magorien, J Marsh, J Marshall, J Messer, J Moses, C Nielson, P O'Gara, WF Penny, S Rahimtoola, E Rapaport, W Rogers, J Rutherford, R Sequeira, S Smith, Jr., R Steingart, U Thadani, G Timmis, B Weiner, C Wolfe, J Wynne. Uruguay. P Amonte, J Hiriart, F Kuster. Venezuela. N CastroBlauchard, J Gómez-Mancebo.

Tabla V
Resumen sobre agentes antiplaquetarios disponibles para el tratamiento de la angina inestable

Droga	Afección clínica	Contraindicaciones [1, 2]	Dosis usual [2]
Aspirina	Diagnóstico de angina inestable	Hemorragia activa	<ul style="list-style-type: none"> • 160-324 mg iniciales, reduciendo luego la dosis a 80-324 mg por día • 250 mg dos veces por día
Ticlopidina (Ticlid®)	Angina inestable en pacientes que no toleran, son alérgicos o no responden a la aspirina	Hemorragia activa, alteraciones hematopoyéticas tales como la neutropenia y la trombocitopenia o antecedentes de PTT	
Clopidogrel (Plavix®, Iscover®)	Angina inestable en pacientes que no toleran, son alérgicos o no responden a la aspirina	Hemorragia activa	• 75 mg por día
Abciximab (ReoPro®)	Como auxiliar de la angioplastia Angina inestable que no responde al tratamiento médico convencional, cuando se planea realizar angioplastia en 24 horas	Toda afección incompatible con aumento del riesgo de hemorragia, trombocitopenia, hipersensibilidad al abciximab a las proteínas murinas, uso de dextrán IV antes o durante la angioplastia	<ul style="list-style-type: none"> • 0.25 mg/kg en bolo IV, 10-60 minutos antes de comenzar la angioplastia, seguido por perfusión IV continua con 0.125 µg/kg por minuto (hasta un máximo de 10 µg/minuto) durante 12 horas • Para la angina inestable, cuando se planea realizar una angioplastia: 0.25 mg/kg en forma de bolo IV, seguido por perfusión IV continua de 18 a 24 horas con 10 µg/min, que concluirá 1 hora después de finalizado el procedimiento • 135 µg/kg en forma de bolo IV, inmediatamente antes de comenzar la angioplastia, seguido por perfusión IV continua de 0.5 µg/minuto durante 20-24 horas • Para la angina inestable, 180 µg/kg en forma de bolo IV, seguido por perfusión IV continua de 2 µg/minuto hasta el alta hospitalaria o bypass; máximo 72 horas • Perfusión IV inicial de 0.4 µg/kg por minuto durante 30 minutos, reduciendo la dosis a 0.1 µg/kg por minuto, durante un minuto de 48 horas. <p>Si se planea realizar la angiografía en 96 horas, la perfusión deberá continuar, terminando 12 a 24 horas después de la intervención</p>
Eptifibatide (Integrilin®)	Como auxiliar de la angioplastia Angina inestable de riesgo intermedio y elevado	Toda afección incompatible con aumento del riesgo de hemorragia, trombocitopenia, creatinina sérica ≥ 2.0 mg/dl, insuficiencia renal en diálisis, uso actual o previsto de otro inhibidor parenteral de GP IIb/IIIa	
Tirofiban (Aggrastat®)	Como auxiliar de la angioplastia Angina inestable de riesgo intermedio y elevado	Toda afección incompatible con aumento del riesgo de hemorragia, trombocitopenia o antecedentes de trombocitopenia luego de la exposición a tirofiban, uso actual o previsto de otro inhibidor parenteral de GP IIb/IIIa	

[1] Para todos los fármacos, las contraindicaciones son: alergia o intolerancia previa o hipersensibilidad.

[2] Consultar las instrucciones del fabricante para obtener información detallada sobre contraindicaciones, advertencias y dosificación.

[3] Se recomienda el uso concomitante de aspirina y heparina no fraccionada cuando se utilicen abciximab, eptifibatide o tirofiban. La duración del efecto antiplaquetario es aproximadamente de 48 horas con abciximab, comparado con 4 a 8 horas para eptifibatide y tirofiban.

[4] Lamifibán no se incluye en esta lista dado que no está aún disponible para uso clínico.

REFERENCIAS

1. BRAUNWALD E: *Unstable angina. A classification.* Circulation 1989; 80:410-414.
2. BRAUNWALD E, BROWN J, BROWN L, CHEITLIN MD, CONCANNON CA, COWAN M, ET AL: *Unstable Angina: Diagnosis and Management. Clinical Practice Guideline Number 10.* Rockville, MD: U.S. Department of Health and Human Services, Agency for Health Care Policy and Research and the National Heart, Lung, and Blood Institute; 1994. AHCPR Publication No. 94-0602.
3. BRAUNWALD E, JONES RH, MARK DB, BROWN J, BROWN L, CHEITLIN MD, ET AL: *Diagnosing and managing unstable angina.* Agency for Health Care Policy and Research. Circulation 1994; 90: 613-622.
4. CAMPBELL RW, WALLENTIN L, VERHEUGT FW, TURPIE AG, MASERI A, KLEIN W, ET AL: *Management strategies for a better outcome in unstable coronary artery disease.* Clin Cardiol 1998; 21: 314-322.
5. ZAACKS SM, LIEBSON PR, CALVIN JE, PARRILLO JE, KLEIN LW: *Unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction: does the clinical diagnosis have therapeutic implications?* J Am Coll Cardiol 1999; 33:107-118.
6. GURFINKEL E: *Current treatment and future prospects for the management of acute coronary syndromes.* Clin Drug Invest 1998; 15:367-380.
7. FUSTER V, BADIMON L, COHEN M, AMBROSE JA, BADIMON JJ, CHESEBRO J: *Insights into the pathogenesis of acute ischemic syndromes.* Circulation 1988; 77:1213-1220.
8. BUGIARDINI R, CONTI CR: *Unstable angina: prognosis of the individual patient.* Clin Cardiol 1998; 21:706-710,
9. JAFFE AS: *Troponin, where do we go from here?* Clin Lab Med 1997; 17:737-752.
10. ANTMAN EM, TANASIEVIC MJ, THOMPSON B, SCHACTMAN M, McCABE CH, CANNON CP, ET AL: *Cardiac specific troponin I levels to predict the risk of mortality in patients with acute coronary syndromes.* N Engl J Med 1996; 335:1342-1349.
11. OHMAN EM, ARMSTRONG PW, CHRISTENSON RH, GRANGER CB, KATUS HA, HAMM CW, ET AL: *Cardiac troponin T levels for risk stratification in acute myocardial ischemia.* N Engl J Med 1996; 335:1333-1341.
12. HAMM CW, GOLDMANN BU, HEESCHEN C, KREYMAN G, BERGER J, MEINERTZ T: *Emergency room triage of patients with acute chest pain by means of rapid testing for cardiac troponin T or troponin I.* N Engl J Med 1997; 337:1648-1653.
13. STUBBS P, COLLINSON P, MOSELEY D, GREENWOOD T, NOBLE M: *Prospective, study of the role of cardiac troponin T in patients admitted with unstable angina.* BMJ 1996; 313:262-264.
14. DAVIE EW, FUJIKAWA K, KISIEL W: *The coagulation cascade: initiation, maintenance, and regulation.* Biochemistry 1991; 30:10363-10370.
15. HIRSH J, FUSTER V: *Guide to anticoagulant therapy. Part 1: Heparin.* Circulation 1994; 89:1449-1468.
16. 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; 319:1105-1111.
17. THÉROUX P, WATEERS D, QIU S, MCCANS J, DE GUISE P, JU-NEAU M: *Aspirin versus heparin to prevent myocardial infarction during the acute phase of unstable angina.* Circulation 1993; 88:2045-2048.
18. LANE DA, PEJLER G, FLYNN AM, THOMPSON EA, LINDAHI U: *Neutralization of heparin-related saccharides by histidine-rich glycoprotein and platelet factor 4.* J Biol Chem 1986; 261: 3980-3986.
19. BARRADAS MA, MIKHAILIDIS DP, EPEMOLU O, JEREMY JY, FONSECA V, DANDONA P: *Comparison of the platelet pro-aggregatory effect of conventional unfractionated heparin and a low molecular weight heparin fraction (CY 222).* Br J Haematol 1987; 67: 451-457.
20. HIRSH J, LEVINE MN: *Low molecular weight heparin.* Blood 1992; 79:1-17.
21. LEFKOVITS J, TOPOL EJ: *Direct thrombin inhibitors in cardiovascular medicine.* Circulation 1994; 90:1522-1536.
22. COLLIGNON F, FRYDMAN A, CAPLAIN H, OZOUX ML, LE ROUX Y, BOUTHIER J, THEBAULT JJ: *Comparison of the pharmacokinetic profiles of three low molecular mass heparins-dalteparin, enoxaparin and nadroparin-administered subcutaneously in healthy volunteers (doses for prevention of thromboembolism).* Thromb Haemost 1995; 73:630-640.
23. HOWARD PA: *Dalteparin: a low-molecular-weight heparin.* Ann Pharmacother 1997; 31:192-203.
24. BUCKLEY MM, SORKIN EM: *Exenaparin. A review of its pharmacology and clinical applications in the prevention and treatment of thromboembolic disorders.* Drugs 1992; 44: 465-497.
25. DAVIS R, FAULDS D: *Nadroparin calcium. A review of its pharmacology and clinical use in the prevention and treatment of thromboembolic disorders.* Drugs Aging 1997; 10: 299-322.
26. KLEIN W, BUCHWALD A, HILLIS SE, MONRAD S, SANZ G, TURPIE AG, ET AL: *Comparison of low-molecular-weight heparin with unfractionated heparin acutely and with placebo for 6 weeks in the management of unstable coronary artery disease.* Circulation 1997; 96:61-68.
27. GURFINKEL EP, MANOS EJ, MEJAIL RI, CERDA MA, DURONTO EA, GARCIA CN, ET AL: *Low molecular weight heparin versus regular heparin or aspirin in the treatment of unstable angina and silent ischemia.* J Am Coll Cardiol 1995; 26:313-318.
28. Comparison of two treatment durations (6 days and 14 days) of a low molecular weight heparin with 2-6 ay treatment of unfractionated heparin in the initial management of unstable angina or non-Q wave myocardial infarction: FRAXA.1.S (FRAXiparine in Ichemic Syndrome). Eur Heart J 1999; 20:1553-1562.
29. COHEN M, DEMERS C, GURFINKEL EP, TURPIE AG, FROMELL GJ, GOODMAN S, ET AL: *A comparison of low-molecular-weight heparin with unfractionated heparin for unstable coronary artery disease.* N Engl J Med 1997; 337:447-452.
30. GOODMAN S, BIGNONI F, RADLEY D, LE LOUER V, GOSSET F, COHEN M: *One-year follow-up of the ESSENCE trial (exenaparin versus heparin in unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction) (Abstr).* Eur Heart J 1998; 19 (abstr suppl):P477.

31. ANTMAN EM: *TIKI IIB. Enoxaparin versus unfractionated heparin for unstable angina or non-Q-wave myocardial infarction: a double-blind, placebo-controlled, parallel-group, multicenter trial. Rationale, study design, and methods.* Am Heart J 1998; 135:S353-S360.
32. ANTMAN EM, McCABE CH, GURFINKEL EP, TURPIE AG, BERNINK PJ, SALEIN D, ET AL: *Enoxaparin prevents death and cardiac ischemic events in unstable angina/non-Q-wave myocardial infarction: results of the Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) IIB trial.* Circulation 1999; 100:1593-1601.
33. PINEO GF, HULL RD: *Hirudin and hirudin analogues as new anticoagulant agents.* Curr Opin Hematol 1995; 2:380-385.
34. 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 ischaemia without ST elevation: a randomized trial.* Lancet 1999; 353:429-438.
35. WARKENTIN TE: *Heparin-induced thrombocytopenia. Pathogenesis, frequency, avoidance and management.* Drug Saf 1997; 17:325-341.
36. SCHIELE F, VUILLEMENOT A, KRAMARZ P, KIEFFER Y, ANGUENOT T, BERNARD Y, BASSAND JP: *Use of recombinant hirudin as antithrombotic treatment in patients with heparin-induced thrombocytopenia.* Am J Hematol 1995; 50:20-25.
37. GREINACHER A, VOLPEL H, JANSSENS U, HACH-WUNDERLE V, KEMKES-MATTHES B, EICHLER P, ET AL: *Recombinant hirudin (lepirudin) provides safe and effective anticoagulation in patients with heparin-induced thrombocytopenia: a prospective study.* Circulation 1999; 99:73-80.
38. BECKER RC: *Seminars in thrombosis, thrombolysis and vascular biology 3. Platelet activity in cardiovascular disease.* Cardiology 1991; 79:49-63.
39. ANTIPLATELET TRIALISTS' COLLABORATION: *Collaborative overview of randomized trials of antiplatelet therapy. I. Prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients.* BMJ 1994; 308:81-106.
40. PAPPAS JM, WESTENGARD JC, BULL BS: *Population variability in the effect of aspirin on platelet function. Implications for clinical trials and therapy.* Arch Pathol Lab Med 1994; 118:801-804.
41. BUCHANAN MR, BRISTER SJ: *Individual variation in the effects of ASA on platelet function: Implications for the use of ASA clinically.* Can J Cardiol 1995; 11: 221-227.
42. HAYNES RB, Sandler RS, LARSON EB, PATER JL, YATSU FM: *A critical appraisal of ticlopidine, a new antiplatelet agent. Effectiveness and clinical indications for prophylaxis of atherosclerotic events.* Arch Intern Med 1992; 152:1376-1380.
43. SCHOMIG 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; 334:1084-1089.
44. 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; 339:1665-1671.
45. LOVE BB, BILLER J, GENT M: *Adverse haematological effects of ticlopidine. Prevention, recognition and management.* Drug Saf 1998; 19: 89-98.
46. COUKELL AJ, MARKHAM A: *Clopidogrel.* Drugs 1997; 54:745-750.
47. CAPRIE STEERING COMMITTEE: *A randomized, blinded trial of clopidogrel versus aspirin in patients at high risk of ischemic events. (CAPRIE).* Lancet 1996; 348:1329-1339.
48. MADAN M, BERKOWITZ SD, TCHENG JE: *Glycoprotein IIb/IIIa integrin blockade.* Circulation 1998; 98:2629-2635.
49. 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.
50. 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.
51. TOPOL EJ, FERGUSON JJ, WEISMAN HF, TCHENG JE, ELLIS SG, KLEIMAN NS, ET AL: *Long-term protection from myocardial ischemic events in a randomized trial of brief integrin beta 3 blockade with percutaneous coronary intervention.* JAMA 1997; 278:479-484.
52. THE EPILOG INVESTIGATORS: *Platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor blockade and low-dose heparin during percutaneous coronary revascularization.* New Engl J Med 1997; 336: 1689-1696.
53. THE CAPTURE INVESTIGATORS: *Randomized placebo-controlled trial of abciximab before and during coronary intervention in refractory unstable angina: the CAPTURE study.* Lancet 1997; 349:1429-1435.
54. 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.
55. THE PRISM-PLUS STUDY INVESTIGATORS: *Inhibition of the platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor with tirofiban in unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction.* N Engl J Med 1998; 338:1488-1497.
56. PETERSON JG, LAUER MA, SAPP SK, TOPOL EJ: *Heparin use is required for clinical benefit of GIIb/IIIa inhibitor eptifibatide in acute coronary syndromes: insights from the PURSUIT trial (Abstr).* Circulation 1998; 98 (suppl I):I-360.
57. THE PARAGON INVESTIGATORS: *International, randomized, controlled trial of lamifiban (a platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitor), heparin, or both in unstable angina.* Circulation 1998; 97:2386-2395.
58. THE IMPACT II INVESTIGATORS: *Randomized placebo-controlled trial of effect of eptifibatide on complications of percutaneous coronary intervention: IMPACT II.* Lancet 1997; 349: 1422-1428.
59. THE RESTORE INVESTIGATORS: *Effects of platelet glycoprotein IIb/IIIa blockade with tirofiban on adverse cardiac events in patients with unstable angina or acute myocardial infarction undergoing coronary angioplasty.* Circulation 1997; 96: 1445-1453.
60. HANSSON L, ZANCHETTI A, CARRUTHERS SG, DAHLOF B, ELMFELDT D, JULIUS S, ET AL: *Effects of intensive blood*

- pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomized trial. HOT Study Group. *Lancet* 1998; 351:1755-1762.
61. RACKLEY CE: *Monotherapy with HMG-CoA reductase inhibitors and secondary prevention in coronary artery disease*. *Clin Cardiol* 1996; 19:683-689.
 62. THE SCANDINAVIAN SIMVASTATIN SURVIVAL STUDY GROUP: *Randomized trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S)*. *Lancet* 1994; 344:1383-1389.
 63. THE LIPID STUDY GROUP: *Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels*. *N Engl J Med* 1998; 339:1349-1357.
 64. BYINGTON RP, JUKEMA JW, SALONEN JT, PITI B, BRUSCHKE AV, HOEN H, ET AL: *Reduction in cardiovascular events during pravastatin therapy. Pooled analysis of clinical events of the pravastatin atherosclerosis intervention program*. *Circulation* 1995; 92:2419-2425.
 65. SHEPHERD J, COBBE SM, FORD I, ISLES CG, LORIMER AR, MACFARLANE PW, ET AL: *Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia*. *New Engl J Med* 1995; 333:1301-1307.
 66. SCHWARTZ GG, OLIVER MF, EZEKOWITZ MD, GANZ P, WATERS D, KANE JP, ET AL: *Rationale and design of the Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering (MIRACL) study that evaluates torvastatin in unstable angina pectoris and in non-Q-wave acute myocardial infarction*. *Am J Cardiol* 1998; 81:578-581.
 67. DOWNS JR, CLEARFIELD M, WEIS S, WHITNEY E, SHAPIRO DR, BEERE PA, ET AL: *Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of AFCAPS/TexCAPS*. *JAMA* 1998; 279:1615-1622.
 68. GRUNDY SM: *Statin trials and goals of cholesterol-lowering therapy*. *Circulation* 1998; 97:1436-1439.
 69. SACKS FM, PEPPER MA, MOYE LA, ROULEAU JL, RUTHERFORD JD, COLE TG, ET AL: *The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels*. *N Engl J Med* 1996; 335:1001-1009.
 70. WOOD D, DE BACKER G, FAERGEMAN O, GRAHAM I, MANCIA G, PYORALA K, ET AL: *Prevention of coronary heart disease in clinical practice. Recommendations of the Second Joint Task Force of European and other Societies on Coronary Prevention*. *Eur Heart J* 1998; 19:1434-1503.
 71. NATIONAL CHOLESTEROL EDUCATION PROGRAM: *Cholesterol lowering in the patient with coronary heart disease*. Washington, D.C.: U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, National Institutes of Health, National Heart, Lung and Blood Institute; 1997. NIH Publication No. 97-3794.
 72. GRUNDY SM, BALADY GJ, CRIQUI MH, FLETCHER G, GREENLAND P, HIRATZKA LF, ET AL: *When to start cholesterol-lowering therapy in patients with coronary disease: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association Task Force on Risk Reduction*. *Circulation* 1997; 95:1683-1685.
 73. THE TIMI IIIB INVESTIGATORS: *Effects of tissue plasminogen activator and a comparison of early invasive and conservative strategies in unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction: Results of the TIMI IIIB Trial*. *Circulation* 1994; 89:1545-1556.
 74. BODEN WE, O'ROURKE RA, CRAWFORD MH, BLAUSTEIN AS, DEEDWANIA PC, ZOBLE RG, ET AL: *Outcomes in patients with acute non-Q-wave myocardial infarction randomly assigned to an invasive as compared with a conservative management strategy*. *N Engl J Med* 1998; 338:1785-1792.
 75. YUSUF S, FLATHER M, POGUE J, HUNT D, VARIGOS J, PIEGAS L, ET AL: *Variations between countries in invasive cardiac procedures and outcomes in patients with suspected unstable angina or myocardial infarction without initial ST elevation. OASIS (Organization to Assess Strategies for Ischaemic Syndromes) Registry Investigators*. *Lancet* 1998; 352:507-514.
 76. KRUMHOLZ HM, PHILBIN DM JR, WANG Y, VACCARINO V, MURILLO JE, THERRIEN ML, ET AL: *Trends in the quality of care for Medicare beneficiaries admitted to the hospital with unstable angina*. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31:957-963.
 77. KIZER JR, CANNON CP, McCABE CH, MUELLER HS, SCHWEIGER MJ, DAVIS VG, ET AL: *Trends in the use of pharmacotherapies for acute myocardial infarction among physicians who design and/or implement randomized trials versus physicians in routine clinical practice: the MILIS-TIMI experience*. *Am Heart J* 1999; 137:79-92.
 78. SIMPSON RJ JR, WEISER RR, NAYLOR S, SUETA CA, METTS AK: *Improving care for unstable angina patients in a multiple hospital project sponsored by a federally designated quality improvement organization*. *Am J Cardiol* 1997; 80:80H-84H.
 79. REIS SE, HOLUBKOV R, ZELL KA, EDMUNDOWICZ D, SHAPIRO AH, FELDMAN AM: *Unstable angina: specialty-related disparities in implementation of practice guidelines*. *Clin Cardiol* 1998; 21:207-210.
 80. McLAUGHLIN TJ, SOUMERAI SB, WILLISON DJ, GURWITZ JH, BORBAS C, GUADAGNOLI E, ET AL: *Adherence to national guidelines for drug treatment of suspected acute myocardial infarction: evidence for undertreatment in women and the elderly*. *Arch Intern Med* 1996; 156: 799-805.
 81. ALEXANDER KP, PETERSON ED, GRANGER CB, CASAS AC, VAN DE WERF F, ARMSTRONG PW, ET AL: *Potential impact of evidence-based medicine in acute coronary syndromes: insights from GUSTO-IIb*. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32:2023-2030.
 82. CAMPEAU L: *Grading of angina pectoris [letter]*. *Circulation* 1976; 54:522-523.
 83. THE 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.
 84. ANTMAN EM, BRAUNWALD E: *Acute myocardial infarction*. En Braunwald E, ed. "Heart disease: a textbook of cardiovascular medicine, Vol 2". Philadelphia. WB Saunders Company, 1995; 1184-1288.