

# CAPÍTULO V

## Patología cardíaca

---

JOSÉ MANUEL BARRAGÁN CASAS  
*Servicio de Medicina Interna. Complejo Hospitalario de Ávila.*

La antiagregación se emplea en diferentes patologías cardíacas, bien en el tratamiento de la fase aguda o para prevenir los eventos cardiovasculares. En esta revisión consideraremos los siguientes escenarios clínicos:

1. Cardiopatía isquémica
  - Prevención primaria.
  - Cardiopatía isquémica estable o crónica.
  - Infarto agudo de miocardio con elevación del ST.
  - Angina inestable y síndrome coronario agudo sin elevación del ST (SCASEST).
  - Tratamiento intervencionista con *by-pass* .
2. Valvulopatías.
3. Fibrilación auricular no valvular.
4. Insuficiencia cardíaca en ritmo sinusal.

## CARDIOPATÍA ISQUÉMICA

En España se produjeron durante 2002 unos 68.500 casos de infarto agudo de miocardio (IAM) con síntomas, de los cuales el 66% ingresaron en los centros hospitalarios, falleciendo el resto sin poder ser atendidos. El 50% de todos los IAM se producen en menores de 74 años. La incidencia de IAM permanece estable

y la mortalidad por el mismo tiende a decrecer, aumentando la prevalencia de cardiopatía isquémica (CI). Se puede comprobar que las altas hospitalarias con diagnóstico de CI han aumentado hasta 6 veces desde 1977 a 1999. La tasa de reingresos a los 6 meses por reinfarto, insuficiencia cardíaca (IC), angina inestable o arritmias ventriculares graves fue del 13%<sup>1</sup>.

En la CI el tratamiento con antiagregantes es básico y la elección del mismo depende de la estratificación del riesgo de padecer eventos cardiovasculares<sup>2</sup>.

### Antiagregación en la prevención primaria de la cardiopatía isquémica

Se han realizado varios estudios analizando el valor del ácido acetilsalicílico (AAS) en la prevención primaria de la CI; el más significativo se realizó con más de 22.000 médicos a los que se administró 325 mg/24-48 h o placebo, con un seguimiento de 5 años, observándose una reducción relativa de IAM del 44% (1,3% frente a 2,4%); este resultado fue más manifiesto en mayores de 50 años. Sin embargo, no hubo diferencias en la mortalidad global<sup>3</sup>. Otro gran estudio con más de 5.000 médicos ingleses no aportó información significativa debido al enorme entrecruzamiento de tratamientos<sup>4</sup>.

#### Resumen de las evidencias

El AAS en prevención primaria reduce la aparición de IAM (NE-I).

#### Recomendaciones

- El AAS está recomendado en pacientes mayores de 50 años para prevenir IAM (R-B).

## Cardiopatía isquémica estable o crónica

Los pacientes con CI estable se benefician del tratamiento permanente con antiagregantes. Se han utilizado varios tipos de antiagregantes, que analizamos a continuación.

El AAS a dosis de 75-325 mg/24 h ha mostrado una reducción importante de IAM, variando entre el 34% (IC 95%: 0,24-0,49,  $p = 0,003$ ) en el ensayo SAPAT<sup>5</sup> y superior al 50% (3,9% frente a 12,9%,  $p = 0,003$ ) en otro estudio<sup>6</sup>, aunque en este último no se redujo ni el número ni la gravedad de los episodios con angina. En el metanálisis ATC<sup>7</sup>, que analiza los resultados de varios ensayos con más de 54.000 pacientes con enfermedad cardiovascular, se observó que el AAS reduce un 25% las complicaciones vasculares globales (IAM, ACVA o mortalidad de causa vascular); las dosis de AAS más usadas en los ensayos analizados fueron 75-325 mg/24 h.

Las tienopiridinas también han sido valoradas en la CI. De las dos comercializadas en nuestro país, la ticlopidina no se ha comparado con AAS en pacientes con CI estable. El ensayo CAPRIE<sup>8</sup> comparó la eficacia de 75 mg/24 h de clopidogrel con 325 mg/24 h de AAS en 19.185 pacientes con arteriosclerosis sintomática manifestada como CI, ictus o enfermedad arterial periférica, observándose una disminución global del riesgo relativo de IAM, ictus o muerte de origen cardiovascular del 8,7% (5,8% frente a 5,3%,  $p = 0,042$ ), siendo la reducción más significativa la del IAM (19,2%,  $p = 0,008$ ).

Entre otros antiagregantes empleados en CI estable cabe destacar la eficacia del trapidilo (200 mg/8-12 h) frente a placebo en la disminución de episodios de angina, uso de nitroglicerina, aumento de la tolerancia al ejercicio y retraso de la elevación del ST, manteniéndose su efecto posteriormente<sup>9</sup>.

## Resumen de las evidencias

- El AAS (75-325 mg/24 h) previene los eventos cardiovasculares y disminuye la mortalidad global en los pacientes con CI estable (NE-I).
- El clopidogrel y trapidilo pueden ser útiles en el tratamiento de la cardiopatía isquémica estable (NE-II).

## Recomendaciones

- El AAS (75-325 mg/24 h) se debe dar por tiempo indefinido en prevención secundaria de la CI (R-A).
- Clopidogrel es la alternativa cuando no tolere el AAS (R-B).

## Infarto agudo de miocardio con elevación del ST

En la fase aguda del IAM la antiagregación ha demostrado gran eficacia. Asociado a fibrinolíticos el AAS en dosis de 160 mg/24 h redujo la mortalidad en un 42% frente al 25 y 23% respectivamente originado por cada uno de los tratamientos por separado, según los resultados del estudio ISIS-2<sup>10</sup>. Los datos del metanálisis ATC<sup>7</sup> incluían un 29% de IAM y en este subgrupo el AAS, entre 75-325 mg/24 h, reducía el global de eventos cardiovasculares en un 25%. En otro metanálisis<sup>11</sup>, que incluía 24 estudios con pacientes en los que se realizó coronariografía previa y de control, se apreció una reducción del 50% en las tasas de reoclusión, con disminución igualmente de los eventos cardiovasculares, manteniéndose estos resultados hasta 4 años después en el seguimiento.

También se ha comprobado en varios estudios<sup>12-14</sup> que el AAS asociado a anticoagulación con rango adecuado tenía mejores resultados que AAS solo en la reducción de mortalidad, reinfar-

to y ACVA, aunque ocasionando mayor número de hemorragias.

Con otros antiagregantes también se han obtenido beneficios en la reducción de eventos cardiovasculares. En el estudio TIM<sup>15</sup>, en pacientes con tratamiento trombolítico, el triflusal (600 mg/24 h) obtuvo resultados similares en la reducción global de eventos que el AAS (300 mg/24 h) (9,1% frente a 10,2%,  $p = 0,58$ ); sin embargo, en la prevención de ACVA fue superior el triflusal (0,48% frente a 1,31%,  $p = 0,03$ ). La sulfpirazona<sup>16,17</sup> comparada con el placebo también reduce los reinfartos (56%), los eventos tromboembólicos y la mortalidad (4,9% frente a 9,5%), principalmente por reducción de la muerte súbita. En el estudio RAPT<sup>18</sup> se valoraron 907 pacientes con IAM trombolizados con estreptoquinasa tratándose seguidamente con AAS o ridogrel, obteniéndose unos resultados similares en la permeabilidad coronaria valorada mediante angiografía, aunque hubo menor incidencia de episodios isquémicos (angor, reinfarto, ictus) con ridogrel (13% frente a 19%,  $p < 0,025$ ). Otros antiagregantes como dipiridamol<sup>19,20</sup> o trapidil<sup>21</sup> parece que presentan un beneficio frente a placebo pero no frente a AAS.

En la fase aguda del infarto no se han realizado ensayos para valorar el efecto de las tienopiridinas.

## Evidencias

- En pacientes con IAM el AAS disminuye la mortalidad global y la tasa de eventos cardiovasculares (NE-I).
- La asociación de fibrinolíticos con AAS o anticoagulación con AAS mejora los resultados de cualquiera de ellos por separado (NE-I).
- Otros antiagregantes como triflusal, sulfpirazona, trapidil, ridogrel o dipiridamol han mostrado beneficios frente a placebo pero no frente a AAS (NE-II).

## Recomendaciones

- El AAS está indicado en todos los pacientes en la fase aguda del IAM. Se debe de administrar en las primeras horas y mantenerse indefinidamente (R-A).
- Otros antiagregantes sólo deben emplearse en casos de intolerancia a AAS (R-B).

## Angina inestable y síndrome coronario agudo sin elevación del ST

La angina inestable (AI) y síndrome coronario agudo sin elevación del ST (SCASEST) son el escenario clínico de los considerados que presenta mayores variaciones en su tratamiento, al depender de factores del paciente y de las posibilidades de reperfusión por intervención coronaria percutánea (ICP) o *by-pass* del centro donde se trate. La elección de tratamiento dependerá del riesgo del paciente (probabilidad de muerte, IAM, IC refractaria o arritmias ventriculares en los 30 días siguientes), habiéndose definido diferentes estratos<sup>2</sup>:

1. Grupo de alto riesgo: cuando presentan algunos de los siguientes criterios: inestabilidad hemodinámica (shock, edema agudo de pulmón, hipotensión o insuficiencia mitral), angina recurrente con tratamiento adecuado, angina de reposo con cambios en el ST > 1mV durante la crisis, alteraciones marcadas o persistentes en el ST, troponina muy elevada (troponina T o I 10 veces su valor normal), angina postinfarto, arritmias ventriculares graves o fracción eyección de ventrículo izquierdo (FEVI) < 0,35.
2. Grupo de riesgo intermedio: no presentan ninguno de los criterios anteriores y si algunos de los siguientes: angina de

reposo o prolongada con cambios en el electrocardiograma (ECG) en las 24-48 horas previas, angina de reposo con cambios en el ST  $< 1\text{mV}$  durante la crisis, onda T negativa profunda en varias derivaciones, antecedentes de IAM o revascularización coronaria, afectación vascular de otros territorios, diabetes mellitus, edad superior a los 70 años o troponina moderadamente elevada.

3. Grupo de bajo riesgo: no presentan ninguno de los criterios anteriormente mencionados.

Los antiagregantes utilizados en la angina inestable se dirigen a estabilizar la placa ateromatosa y evitar la progresión de la isquemia.

El AAS, con dosis variables entre 75-1.300 mg/24 h, disminuye la mortalidad global (43%-57%) de los pacientes con síndrome coronario agudo (SCA), tanto inicialmente como a largo plazo<sup>22-25</sup>, sin que conozcamos estudios clínicos que hayan comparado diferentes dosis para valorar cuál es la mejor<sup>7</sup>, aunque en lo referente a la antiagregación se han utilizado dosis de 50-325 mg durante 70 días y se comprobó que con dosis inferiores a 100 mg el grado de la misma era significativamente menor (11,7% frente a 19,8%)<sup>26</sup>. En el estudio ISIS-2<sup>10</sup> se observó que el AAS asociado a estreptoquinasa mejoraba la supervivencia desde el primer mes (0,71 frente a 0,85,  $p < 0,0001$ ) manteniéndose su efecto a lo largo del tiempo. En los pacientes que van a ser sometidos a tratamiento intervencionista con ICP, los estudios muestran menor incidencia de eventos cardiológicos en los que recibieron AAS frente a los que no lo recibieron<sup>22</sup>.

Las tienopiridinas han cobrado un protagonismo creciente en el tratamiento del SCA. Inicialmente se empleó ticlopidina (250 mg/12 h) obteniéndose, comparada con placebo, una reducción de la tasa de IAM del 46% ( $p = 0,009$ ), aunque su beneficio em-

pezaba a ser patente a partir de las dos semanas<sup>27</sup>. En el estudio STARS<sup>28</sup> se comparó el efecto del AAS solo o asociado a anticoagulación o ticlopidina, siendo los resultados favorables a la doble antiagregación (3,6% frente a 2,7% frente a 0,5% respectivamente,  $p = 0,001$ ). En el estudio ISAR<sup>29</sup> con pacientes a los que se les practicó técnicas de revascularización, con/sin colocación de *stent*, se observó que la ticlopidina asociada a AAS y heparina reducía los riesgos cardiovasculares hasta el 75% (1,6% frente a 6,2%,  $p = 0,01$ ) frente a AAS más anticoagulación, además de que no se produjo ninguna trombosis en los *stents* con dicha modalidad de tratamiento. El estudio FANTASTIC<sup>30</sup> mostró que la doble antiagregación con AAS + ticlopidina fue superior al tratamiento anticoagulante en pacientes con colocación de *stent*.

En 4 ensayos clínicos se ha mostrado la eficacia de la asociación AAS + clopidogrel en los pacientes con SCASEST. El estudio CURE<sup>31,32</sup> mostró que en estos pacientes la asociación de clopidogrel al tratamiento con AAS durante 3-12 meses disminuía la variable de combinación de eventos isquémicos y la isquemia refractaria. En un subgrupo de pacientes del CURE sometidos a ICP, el PCI-CURE<sup>33</sup>, el tratamiento combinado (AAS + clopidogrel) antes del tratamiento y durante unos 8 meses después, disminuía la incidencia de eventos isquémicos y la necesidad de nueva revascularización. El estudio CREDO<sup>34</sup> confirmó la eficacia en pacientes sometidos a ICP del clopidogrel en dosis de carga antes del procedimiento y luego continuado durante 12 meses. En el estudio CLASSICS<sup>35</sup> la eficacia de AAS + clopidogrel fue similar a AAS + ticlopidina, aunque con una mejor tolerancia de la primera combinación.

En el estudio STARC<sup>36</sup> sobre 254 pacientes el trapidilo en dosis de 100 mg/8 h, comparado con AAS, mostró una reducción de las tasas de reestenosis medidas por angiografía a los 6 meses (24,2% frente a 39,7%,  $p < 0,01$ ) y disminución de las tasas de angor recurrente (25,8% frente a 43,7%,  $p < 0,01$ ).

Otros antiagregantes como triflusal<sup>15, 37</sup>, sulfpirazona<sup>23</sup>, dipiridamol<sup>38</sup>, ketanserina<sup>39</sup>, cilostazol<sup>40, 41</sup> o indobufeno<sup>42</sup> no han mostrado beneficio frente a AAS, aunque algunos sí lo demuestran frente a placebo tanto en la reducción de la mortalidad o IAM como en la disminución de las tasas de reestenosis angiográficas.

Recientemente se han desarrollado otros antiagregantes que actúan inhibiendo la glucoproteína IIb/IIIa. Se han probado y comercializado varios, estudiándose en ensayos clínicos en pacientes con SCA con/sin ICP, *stents* u otros procedimientos invasivos. En un metanálisis global<sup>43</sup> se observó el efecto beneficioso de los inhibidores de la GPIIb/IIIa al disminuir la incidencia de muerte e IAM en el primer mes ( $p < 0,0000001$ ). En otro metanálisis<sup>44</sup>, que no incluía pacientes con ICP pero sí los del estudio GUSTO IV-ACS, el beneficio fue menor, siendo la reducción global de la mortalidad o IAM del 8% ( $p = 0,027$ ).

En el ensayo GUSTO IV-ACS<sup>45</sup> con 7.800 pacientes con SCA sin realizar ICP, el añadir abciximab al tratamiento estándar no modificó la mortalidad ni las tasas de IAM. Sin embargo, en el RAPPORT<sup>46</sup>, realizado con pacientes de alto riesgo a los que se les realizó ICP primaria, el tratamiento inicial con abciximab mejoraba los resultados globales de muerte, IAM, necesidades de revascularización urgente o colocación de endoprótesis. El grado de permeabilidad de los vasos trombosados mejora más del 50% tras abciximab después de trombolisis, disminuyendo asimismo la mortalidad, IAM o revascularización urgente<sup>47</sup>. En ICP secundaria sobre pacientes con angina inestable y cambios en el ST, el tratamiento con abciximab mejoró desde los 8 días los resultados globales (8,3% frente a 12,8%,  $p = 0,008$ )<sup>48</sup>; también cuando se asoció a heparina y AAS el abciximab redujo las mortalidad e IAM<sup>49,50</sup>. Cuando se realiza coronariografía para adecuar la ICP, como en el ensayo CAPTURE<sup>51</sup>, el tratamiento previo con abciximab redujo la mortalidad, IAM, revascularización urgente des-

de antes de realizar ICP y también se demostró mejoría del flujo angiográfico<sup>52</sup>, disminuyendo los efectos obtenidos con el tiempo; el subgrupo más favorecido fue el que presentó niveles elevados de troponina T. En los pacientes a los que se les colocaba *stents* con abciximab también se objetivaba una reducción de la mortalidad, IAM o revascularización urgente tanto comparado con placebo en el estudio EPISTENT<sup>50</sup> (5,3% frente a 10,8%,  $p < 0,001$ ) como comparado con tirofiban en el estudio TARGET<sup>53</sup> (6,01% frente a 7,55%,  $p = 0,037$ ).

El tirofiban, comparado con heparina no fraccionada en 3.232 pacientes con SCA de alto riesgo del estudio PRISM<sup>54</sup> redujo la mortalidad, isquemia refractaria o IAM desde las 48 horas (12,5% frente a 19,7%,  $p = 0,004$ ) aunque la magnitud de su efecto disminuye a los 30 días. Seguidamente se realizó el estudio PRISM-PLUS<sup>55, 56</sup> con 1.915 pacientes similares pero sin realizar ICP y el beneficio fue claro para el tirofiban, reduciendo un 47% el IAM, un 30% la isquemia refractaria y un 66% la muerte o IAM a las 48 horas. Los grupos más favorecidos fueron los pacientes de mayor riesgo, como los diabéticos y ancianos con cambios en ST o aquellos con marcadores cardíacos positivos. En pacientes sometidos a ICP en el estudio RESTORE<sup>57</sup>, el tirofiban redujo la mortalidad, IAM, cirugía urgente o reestenosis angiográficas a las 48 horas, perdiendo luego su significación estadística desde la semana a los 6 meses.

En el estudio IMPACT-II<sup>58</sup>, con 4.010 pacientes, se comparó eptifibátide con placebo en el tratamiento del SCA que precisaban ICP, obteniéndose, sólo con determinadas dosis, una reducción de la mortalidad y de la necesidad de intervención urgente desde las primeras 24 horas hasta el mes; al no ser concluyente, posteriormente se publicó el estudio PURSUIT<sup>59</sup> con 10.948 pacientes que padecían angina inestable o SCASEST empleando dosis más altas de eptifibátide y asociando ticlopidina o clopidogrel, con lo

que el resultado combinado de mortalidad, IAM o revascularización precoz se redujo (10,5% frente a 6,6%,  $p = 0,0013$ ) desde las 72 horas hasta los 6 meses. El mayor beneficio se obtuvo con los pacientes de alto riesgo. De este estudio se desprenden otros dos resultados significativos: en los mayores de 80 años existe un elevado riesgo de hemorragias y el efecto del fármaco es tiempo-dependiente, de modo que la disminución absoluta de mortalidad o IAM es del 2,8% si se emplea antes de 6 horas después del inicio del proceso, 2,3% de 6-12 horas, 1,7% de 2-24 horas y no tiene efecto después de 24 horas.

Si bien los estudios iniciales con lamifibán sugerían que en algunos pacientes reducía la mortalidad o IAM al mes de tratamiento (2,5% frente a 8,19%,  $p = 0,03$ )<sup>60</sup>, posteriormente en los estudios PARANGON-A<sup>61</sup>, con 2.282 pacientes, y en el PARANGON-B, con 5.225 pacientes, administrando varias dosis y asociadas o no con heparina, no se obtuvieron disminuciones de la mortalidad o IAM salvo en un subgrupo de pacientes con cifras elevadas de troponina T<sup>62</sup>.

Se han desarrollado varios inhibidores de la GPIIb/IIIa administrables vía oral, aunque tanto en los ensayos clínicos (OPUS TIMI 16 con orbofibán, EXCITE con xemilofibán, SYMPHONY I y II con sedrafibán y BRAVO con lotrafibán), como en un metanálisis<sup>63</sup> con los 4 primeros, que acumuló 33.326 pacientes, hubo aumento de la mortalidad (1,66 frente a 1,13,  $p = 0,001$ ) y de incidencia de hemorragias.

## Evidencias

- El AAS reduce la mortalidad de origen cardiovascular en todas las variedades de síndromes coronarios agudos (IAM, pacientes con angina inestable o SCASEST), independientemente de que se realice o no ICP (NE-I).

- Las tienopiridinas (ticlopidina y clopidogrel) disminuyen la incidencia de IAM y otras complicaciones cardiovasculares, las necesidades de revascularización y las tasas de reoclusión de los stents (NE-I). El clopidogrel se tolera mejor que la ticlopidina (NE-I).
- El trapidil disminuye las reestenosis y los episodios de angina (NE-II).
- Los inhibidores intravenosos de la glucoproteína IIb/IIIa son eficaces en el SCASEST logrando disminuir la mortalidad cardiovascular, la incidencia de IAM y las necesidades de revascularización en pacientes con alto riesgo (NE-I). Sin embargo, cada uno tiene sus peculiaridades como son: abciximab es eficaz solamente en los pacientes que van a ser sometidos a ICP (NE-I); tirofiban es eficaz en aquellos en los que no se va a realizar ICP (NE-I); eptifibatida es eficaz a dosis altas, independientemente de que se realice ICP, y su eficacia es tiempo-dependiente (NE-I). Lamifiban no mostró eficacia salvo en un subgrupo con elevación de troponina T (NE-II).
- Los inhibidores vía oral aumentaron la mortalidad y las complicaciones hemorrágicas (NE-I).

### Recomendaciones

- El AAS se recomienda en todos los pacientes con angina inestable o SCASEST, sean o no sometidos a ICP (R-A).
- Conjuntamente con AAS se debe asociar clopidogrel en todos los pacientes, quizás con la única excepción de aquellos a los que se les planea realizar un *by-pass* coronario (R-A).
- Los antagonistas de los receptores de la GPIIb/IIIa están indicados en el tratamiento de la angina inestable y SCASEST en los pacientes de alto riesgo (R-A) con las siguientes matizaciones:
  - Abciximab en los que se va a realizar ICP (R-A).
  - Tirofiban en los que no se va a realizar ICP (R-A).
  - Eptifibatida a altas dosis se realice o no ICP (R-A).
  - Lamifiban y otros inhibidores por vía oral no son útiles (R-C).

## Tratamiento intervencionista con *by-pass*

En los pacientes con cirugía de revascularización coronaria (CRC) se diseñó un estudio para evaluar los efectos de AAS con diferentes dosis y asociado o no a dipyridamol, sulfipirazona o placebo; la permeabilidad del injerto fue significativamente superior en las pautas con AAS, sin mejorar los resultados con la adición de otros antiplaquetarios<sup>64</sup>, y con una tasa de supervivencia 5 veces superior<sup>65</sup>. En un estudio reciente de 5.065 pacientes el AAS (650 mg/24 h) redujo la mortalidad (1,3% frente a 4,0%,  $p < 0,001$ ), el IAM (2,8% frente a 5,4%,  $p < 0,001$ ), el ACVA (1,3% frente a 2,6%,  $p = 0,01$ )<sup>66</sup>.

Al igual que el AAS, otros antiagregantes como el indobufeno<sup>67</sup> o triflusal<sup>68</sup> mostraron prevenir la reoclusión de los injertos, resultados no obtenidos con la sulfipirazona<sup>69</sup> ni el dipyridamol<sup>64,70,71</sup>.

El clopidogrel asociado a AAS aumenta los riesgos hemorrágicos y morbilidad en los pacientes a los que se les va a realizar CRC<sup>72</sup>.

### Evidencias

- El AAS mejora la permeabilidad del injerto coronario y aumenta la supervivencia (NE-I).
- Indobufeno y triflusal solos o asociados a AAS también disminuyen la reoclusión de los injertos coronarios (NE-II).
- Clopidogrel asociado a AAS aumenta las complicaciones de CRC (NE-II).

### Recomendaciones

- AAS en todos los pacientes a los que se les va a realizar CRC (R-A).
- En caso de intolerancia al AAS se puede emplear triflusal o indobufeno (R-B).

## VALVULOPATÍAS

### Prótesis valvulares cardíacas

En la prótesis mitral metálica es más eficaz la anticoagulación que antiagregación con AAS solo o asociado con dipiridamol o pentoxifilina para la prevención de tromboembolismo<sup>73, 74</sup>. En pacientes de alto riesgo (fibrilación auricular [FA], embolia previa, trombo en aurícula izquierda o disfunción grave de VI) con tratamiento anticoagulante ajustado (INR 2,5-3,5) al asociarles antiagregación con AAS (100 mg/24 h) disminuyó la mortalidad y los eventos cardiovasculares mayores (1,9%/año frente a 8,5%/año)<sup>75</sup>.

En 11 estudios con un total de 2.428 pacientes<sup>76</sup> con una o varias prótesis se comparó la anticoagulación sola o asociada a antiagregación (en 6 ensayos se utilizó dipiridamol entre 225-400 mg/24 h y en otros 5 ensayos AAS a dosis 100-1000 mg/24 h) para valorar la reducción de riesgo de eventos tromboembólicos. Los resultados globales sobre la mortalidad y los eventos cardiovasculares mayores son favorables a la asociación anticoagulación más antiagregación (OR 0,39, IC 95% 0,28-0,56,  $p < 0,00001$ ) y también disminuyó la mortalidad total (OR 0,55, IC 95% 0,4-0,77,  $p = 0,0003$ ). El riesgo de sangrado se incrementó significativamente (OR 1,66, IC 95% 1,18-2,34,  $p = 0,003$ ). Las dosis de 100 mg de AAS son igual de efectivas que dosis más elevadas y tienen menos riesgos hemorrágicos. En algunos estudios con dosis fija de anticoagulante (2,5 mg/24 h de warfarina) se ha comprobado que añadir AAS (100 mg/24 h) + dipiridamol (75 mg/8 h) supone una buena trombopprofilaxis sin aumentar los fenómenos hemorrágicos<sup>77</sup>.

Otros antiagregantes como el dipiridamol asociado a anticoagulación ajustada ha obtenido resultados dispares<sup>78, 79</sup> en unos se mejora la prevención de eventos cardiovasculares y en otros no. Con la sulfipirazona no se conocen ensayos que lo demuestren.

En las bioprótesis, tras unos meses de tratamiento anticoagulante se continúa con antiagregación con AAS (300 mg/día) si no hay otros factores de riesgo cardiovascular asociados<sup>80</sup>.

## Resumen de las evidencias

- En los pacientes con prótesis valvulares cardíacas y alto riesgo de tromboembolismo como supone la coexistencia de FA, de trombos en la aurícula izquierda, disfunción severa del ventrículo izquierdo o haber tenido embolismo sistémico previo, la adición de antiagregantes (dipiridamol o AAS) a la anticoagulación disminuye el riesgo de estos episodios (NE-I).

## Recomendaciones

- En pacientes con prótesis valvulares cardíacas y alto riesgo tromboembólicos está indicado añadir AAS en dosis de 75-150 mg/24 h al tratamiento anticoagulante (R-A).
- En caso de intolerancia a AAS se puede utilizar dipiridamol (200-400 mg/24 h) (R-A).
- En pacientes con bioprótesis sin otros factores de riesgo cardiovascular deben recibir tratamiento anticoagulante durante los primeros meses y posteriormente antiagregante con AAS (300 mg/día) (R-B).

## Valvulopatías sin prótesis

En las lesiones aisladas de las válvulas cardíacas no se precisa tratamiento antiagregante. En los casos en que se asocie a otros factores de riesgo tromboembólico, tales como embolismo sistémico previo, FA, trombos en aurícula izquierda o disfunción severa de ventrículo izquierdo está indicada la anticoagulación.

## FIBRILACIÓN AURICULAR NO VALVULAR

La FA es una arritmia que afecta al 2-5% de la población general mayor de 60 años y a más del 14% de los mayores de 80 años. Aproximadamente se detecta en el 15% de los que padecen un ictus y en el 2-8% de los que padecen un AIT. El riesgo de ACVA en los pacientes con FA está en torno al 2-5% al año. El mayor beneficio de prevención se obtiene con el tratamiento anticoagulante (reducción global de riesgo 60% [NNT 18]; para la prevención primaria el NNT fue de 37 y para la prevención secundaria de 12). La mortalidad global al año disminuyó un 1,6% para todos los pacientes que recibieron anticoagulación<sup>81-84</sup>.

En prevención primaria<sup>81,82</sup> el riesgo de sufrir un ictus en una FA aislada se distribuye como sigue: en los sujetos menores de 60 años la tasa de ictus es inferior al 0,5; de 60-75 años es de 1,6 y en los que superan los 75 años de edad es de 2,1. En 5 ensayos clínicos la anticoagulación con dosis ajustadas fue más eficaz que el placebo en la prevención primaria de ictus (OR 0,31, IC 95%: 0,19-0,50). En un metanálisis de 16 ensayos clínicos tanto la anticoagulación como el AAS redujeron los ictus, aunque es más eficaz la anticoagulación. En pacientes jóvenes con FA sin cardiopatía estructural y en aquellos menores de 65 años sin hipertensión arterial (HTA), diabetes, ACVA previo o AIT el AAS tiene un perfil de riesgo-beneficio adecuado en la prevención de eventos cardiovasculares<sup>85,86</sup>. En otras ocasiones el AAS se asoció a un descenso no significativo de los riesgos de ACVA (OR 0,71, IC 95% 0,46-1,10), con aumento del número de hemorragias, sin que éstas fueran importantes según los resultados de un metanálisis, entre 1.680 pacientes sin ictus ni AIT previos<sup>87</sup>.

En prevención secundaria<sup>81,82</sup> el tratamiento anticoagulante es mejor que el antiagregante en pacientes con FA sin valvulopatía se-

gún los resultados de diversos estudios<sup>84, 88</sup>. Se pueden usar antiagregantes en pacientes que no sean candidatos a anticoagulación o aquellos que no presentan otros factores de riesgo de ACVA (HTA > 65 años, ACVA/AIT previo, diabetes mellitus o disfunción sistólica de VI o aumento de tamaño de aurícula izquierda)<sup>88, 89</sup>.

En algunos estudios se demostró que la eficacia de anticoagulación frente a antiagregación era evidente; sin embargo, en un estudio se demostró que entre los pacientes que tenían indicación de anticoagulación, y ésta les fue administrada, los episodios cardiovasculares fueron menores (OR 0,38, CI 0,22-0,66,  $p < 0,001$ ), pero en los que no se podían anticoagular por otras circunstancias (alcohólicos, HTA mal controlada, hemorragia retiniana, ACVA hemorrágico previo, etc.) no había diferencias entre AAS y anticoagulación ni en la prevención ni en las complicaciones. Al analizar los pacientes por subgrupos el beneficio fue más significativo en los mayores que en los jóvenes (15 frente a 5.5/1.000 personas-año). Estos datos sugieren que el AAS puede ser útil en pacientes con bajo riesgo de accidente cardiovascular. Se ha diseñado una escala sencilla para cuantificar el riesgo de ACVA en la FA aislada: la escala CHADS<sub>2</sub><sup>91</sup> (C: insuficiencia cardíaca congestiva, H: hipertensión, A: edad mayor de 75 años, D: diabetes mellitus, S: ictus previo. Todos los ítems valen 1 punto menos el ictus previo, que vale 2). Aquellos pacientes con valor 0-1 serían de bajo riesgo, los de 2-3 de riesgo moderado y los de más de 4 de alto riesgo, indicando la antiagregación en los de bajo riesgo y anticoagulación en los de riesgo moderado y alto.

En conjunto, si se asume un riesgo de ictus de 45 casos/1.000 pacientes-año, la anticoagulación previene 30, con 6 casos de hemorragia; el AAS puede prevenir 17 sin aumento de hemorragias.

Analizando los resultados de 6 ensayos clínicos con 3.225 pacientes con AAS (325 mg/24 h), en los que un 40% tuvieron un

ictus o AIT previo, tenían 70 años de media y un seguimiento de 1,5 años. La tasa de ictus fue del 5,2%-año para los que no habían presentado ictus previamente y de 13% para los que ya presentaron alguno. La reducción promedio con AAS fue del 20% (7,9% frente a 6,5%). Según estos resultados en prevención primaria el NNT/año es de 67 y en prevención secundaria de 40. Sin embargo, la mortalidad global por todas las causas no se redujo con el tratamiento con AAS<sup>83</sup>.

En otros ensayos se ha comparado anticoagulación a dosis ajustada con el AAS en 2.837 pacientes con una duración media de 2,2 años, y el 21% padecieron ictus previo. La tasa de ictus en el grupo de AAS fue del 2,7%-año sin ictus previo y del 11% en los que habían presentado ictus previamente. La reducción media del ictus en los anticoagulados fue del 35% (4% frente a 2,6%), con NNT global de 35; en prevención primaria el NNT fue 167 y en prevención secundaria el NNT fue 14. La mortalidad global en todos los grupos fue similar<sup>83</sup>.

A nivel bioquímico también se han realizado estudios valorando los marcadores de trombogénesis en pacientes con FA comparándose el tratamiento anticoagulante con asociación de tratamientos antiagregantes (AAS + clopidogrel), no obteniéndose disminuciones de los valores de los marcadores de trombogénesis con los antiagregantes y sí con la anticoagulación<sup>92</sup>.

## **Resumen de las evidencias**

- En los pacientes con FA el tratamiento anticoagulante es el más eficaz para prevenir los ACVA (NE-I).
- En los pacientes de bajo riesgo o con contraindicaciones para anticoagulación la antiagregación es una alternativa eficaz (NE-I).

## Recomendaciones

- El AAS (75-325 mg/24 h) se puede emplear en FA sin valvulopatía cuando está contraindicada la anticoagulación o cuando el riesgo de ACVA es bajo (R-A).

## INSUFICIENCIA CARDÍACA EN RITMO SINUSAL

El riesgo anual de ictus en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica (IC) es del 1,5% frente al 0,5% en la población general, lo que nos indica que la IC es un factor de riesgo que favorece los fenómenos tromboembólicos<sup>93,94</sup>.

En un metanálisis<sup>92</sup> que revisa varios estudios retrospectivos que valoran la utilidad de la antiagregación o anticoagulación en estos pacientes se describe que aquellos que reciben algún tipo de tratamiento antiagregante (AAS, dipiridamol o ambos) tenían una incidencia de eventos tromboembólicos del 0,5/100 pacientes-año frente a 2,7 eventos/100 pacientes-año en los que no recibían ningún tratamiento (resultados de los estudios V-HeFT I), mientras que en el V-HeFT II los resultados fueron 1,6 frente a 2,1 eventos/100 pacientes-año. Cuando se analiza el efecto de la anticoagulación en los estudios V-HeFT I y II, no hubo reducción de eventos tromboembólicos ni muerte cardiovascular en los pacientes anticoagulados. En otros estudios descritos en el metanálisis, como son el SOLVD y el SAVE hubo una reducción de mortalidad cardiovascular y eventos tromboembólicos; sin embargo, no se realizó comparación entre los efectos de la antiagregación y la anticoagulación. Un último estudio retrospectivo que se describe (PROMISE) en pacientes con baja fracción de eyección el AAS no previene eventos tromboembólicos, mientras que la anticoagulación sí los reduce, especialmente en los de muy baja fracción de eyección.

El único estudio prospectivo que compara los resultados de emplear anticoagulación o antiagregación con AAS o clopidogrel o ambos en pacientes con ICC clase II-IV de la NYHA con FE < 30% es el estudio WATCH<sup>95</sup>, que se cerró prematuramente por falta de inclusión de pacientes y los resultados con los que participaron no están disponibles.

### Resumen de las evidencias

- Algunos estudios retrospectivos sugieren que los antiagregantes pueden tener algún pequeño beneficio en los pacientes con IC sin otros factores de riesgo cardiovascular asociados (NE-III).

### Recomendaciones

- En pacientes con IC en ritmo sinusal, sin otros factores de riesgo cardiovascular, no se aconseja tratamiento antiagregante (R-A).

### Bibliografía

1. Marrugat J, Sanz G, Masià R, Valle V, Molina L, Cardona M, et al. Six-month outcome in patients with myocardial infarction initially admitted to tertiary and nontertiary hospitals. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:1187-92.
2. López Bescós L, Rós Borau F, Lidón Corbí RM, Cequier Fillat A, Bueno H, Alonso JJ, et al. Actualización (2002) de las Guías de práctica clínica de la Sociedad Española de Cardiología en la angina inestable/infarto sin elevación del segmento ST. *Rev Esp Cardiol* 2002;55:631-42.
3. Steering Committee of the Physicians' Health Study Research Group: Final report on the aspirin component of the ongoing Physicians' Health Study. *N Engl J Med* 1989;321:129-35.
4. Peto R, Gray R, Collins R, Wheatley K, Hennekens C, Jamrozik K, et al. Randomised trial of prophylactic daily aspirin in British male doctors. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1988;296:313-6.

5. Juul-Möller S, Edvardsson N, Jahnmatz B, Rosén A, Sorensen S, Omblus R. Double-blind trial of aspirin in primary prevention of myocardial infarction in patients with stable chronic angina pectoris. The Swedish Angina Pectoris Aspirin Trial (SAPAT) Group. *Lancet* 1992;340:1421-5.
6. Ridker PM, Manson JE, Gaziano JM, Buring JE, Hennekens CH. Low-dose aspirin therapy for chronic stable angina. A randomised, placebo-controlled clinical trial. *Ann Intern Med* 1991;114:835-9.
7. Antiplatelet Trialists' Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy-I: Prevention of death, myocardial infarction and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. *BMJ* 1995;308:81-106.
8. CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet* 1996;348:1329-39.
9. Lohr E. Therapy of ischemic heart disease with Trapidil. Observations with 4.014 patients in medical practice. (abstract) *Fortschr Med* 1994;112:446-50.
10. ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. Randomized trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17.187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. *J Am Coll Cardiol* 1988;12(6 Suppl A):3A-13A.
11. Roux S, Christeller S, Ludin E. Effects of aspirin on coronary reocclusion and recurrent ischemia after thrombolysis: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 1992;19:671-7.
12. Hurlen M, Abdelnoor M, Smith P, Erikssen J, Arnesen H. Warfarin, aspirin, or both after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2002;347:969-74.
13. van Es RF, Jonker JJ, Verheugt FW, Deckers JW, Grobbee DE. Antithrombotics in the Secondary Prevention of Events in Coronary Thrombosis-2 (ASPECT-2) Research Group. Aspirin and coumadin after acute coronary syndromes (the ASPECT-2 study): a randomised controlled trial. *Lancet* 2002;360:109-13.
14. Hurlen M, Smith P, Arnesen H. Effects of warfarin, aspirin and the two combined, on mortality and thromboembolic morbidity after myocardial infarction. The WARIS-II (Warfarin-Aspirin Reinfarction Study) design. *Scand Cardiovasc J* 2000;34:168-71.
15. Cruz-Fernández JM, López-Bescós L, García-Dorado D, López García- Aranda V, Cabadés A, Martín-Jardaque L, et al. Randomized comparative

- trial of trifusal and aspirin following acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 2000;21:457-65.
16. Sulfinpyrazone in the prevention of cardiac death after myocardial infarction. The Anturane Reinfarction Trial. *N Engl J Med* 1978;298:289-95.
  17. Sulphinpyrazone in post-myocardial infarction. Report from the Anturan Reinfarction Italian Study. *Lancet* 1982;1:237-42.
  18. Randomized trial of ridogrel, a combined thromboxane A2 synthase inhibitor and thromboxane A2/prostaglandin endoperoxide receptor antagonist, versus aspirin as adjunct to thrombolysis in patients with acute myocardial infarction. The Ridogrel Versus Aspirin Patency Trial (RAPT). *Circulation* 1994;89:588-95.
  19. The Persantine-Aspirin Reinfarction Study Research Group. Persantine and aspirin in coronary heart disease *Circulation* 1980;62:449-61.
  20. Klimt CR, Knatterud GL, Stamler J, Meier P. Persantine-Aspirin Reinfarction Study. Part II. Secondary coronary prevention with persantine and aspirin. *J Am Coll Cardiol* 1986;7:251-69.
  21. Yasue H, Ogawa H, Tanaka H, Miyazaki S, Hattori R, Saito M, et al. Effects of aspirin and trapidil on cardiovascular events after acute myocardial infarction. Japanese Antiplatelets Myocardial Infarction Study (JAMIS) Investigators. *Am J Cardiol* 1999;83:1308-13.
  22. Lewis HD, Davis JW, Archibald DG, Steinke WE, Smitherman TC, Doherty JE, et al. Protective effects of aspirin against acute myocardial infarction and death in men with unstable angina. Results of a Veterans Administration Cooperative Study. *N Engl J Med* 1983;309:396-403.
  23. Cairns JA, Gent M, Singer J, Finnie KJ, Froggatt GM, Holder DA, et al. Aspirin, sulfinpyrazone, or both in unstable angina. Results of a canadian multicenter trial. *N Engl J Med* 1985;313:1369-75.
  24. Thérroux P, Quimet 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; 319:1105-11.
  25. The RISC group. Risk of myocardial infarction and death during treatment with low-dose aspirin and intravenous heparin in men with unstable coronary artery disease. *Lancet* 1990;226:827-30.
  26. Malhotra S, Sharma YP, Grover A, Majumdar S, Hanif SM, Bhargava VK, et al. Effect of different aspirin doses on platelet aggregation in patients with stable coronary artery disease. *Intern Med J* 2003;33:350-4.

27. Balsano F, Rizzon P, Violi F, Scrutinio D, Cimminiello C, Aguglia F, et al. Antiplatelet treatment with ticlopidine in unstable angina. A controlled multicenter clinical trial. The Studio della Ticlopidina nell'Angina Instabile Group. *Circulation* 1990;82:17-26.
28. 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. Stent anticoagulation Restenosis Study Investigators. *N Engl J Med* 1998;339:1665-71.
29. 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; 334:1084-9.
30. Bertrand ME, Legrand V, Boland J, Fleck E, Bonnier J, Emmanuelson H et al. Randomized Multicenter Comparison of Conventional Anticoagulation Versus Antiplatelet Therapy in Unplanned and Elective Coronary Stenting. The Full Anticoagulation Versus Aspirin and Ticlopidine (FANTASTIC) Study. *Circulation* 1998;98:1597-603.
31. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, Chrolavicius S, Tognoni G, Fox KK, et al. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2001;345:494-502.
32. Peters RJ, Mehta SR, Fox KA, Zhao F, Lewis BS, Kopecky SL, et al. Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events (CURE) Trial Investigators. Effects of aspirin dose when used alone or in combination with clopidogrel in patients with acute coronary syndromes: observations from the Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events (CURE) study. *Circulation* 2003;108:1682-7.
33. Metha SR, Yusuf S, Peters RJ, Bertrand ME, Lewis BS, Natarajan M, et al. Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI-CURE study. *Lancet* 2001;358:527-33.
34. Steinhubl SR, Berger PB, Mann JT, Fry ET, DeLago A, Wilmer C, et al. Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 288: 2411-20.
35. Bertrand ME, Rupprecht HJ, Urban P, Gershlick AH. Double-blind study of the safety of clopidogrel with and without a loading dose in combination with aspirin compared with ticlopidine in combination with aspirin after coronary stenting: the clopidogrel aspirin stent international cooperative study (CLASSICS). *Circulation* 2000;102:624-9.

36. Maresta A, Balducelli M, Cantini L, Casari A, Chioin R, Fabbri M, et al. Tirofiban (thienopyridine), a platelet-derived growth factor antagonist, reduces restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty. Results of the randomized, double-blind STARC study. *Studio Tirofiban versus Aspirin nella Restenosi Coronarica*. *Circulation* 1994; 90:2710-5.
37. Plaza L, López-Bescos L, Martín-Jadraque L, Alegría E, Cruz-Fernández JM, Velasco J, et al. Protective effect of triflusal against acute myocardial infarction in patients with unstable angina: results of a Spanish multicenter trial. *Grupo de Estudio del Triflusal en la Angina Inestable*. *Cardiology* 1993; 82:388-98.
38. Sacks HS, Berrier J, Nagalingham R, Chalmers TC. Dipyridamole in the treatment of angina pectoris: a meta-analysis. *Thromb Res Suppl* 1990;12:35-42.
39. Serruys PW, Klein W, Tijssen JP, Rutsch W, Heyndrickx GR, Emanuelsson H, et al. Evaluation of ketanserin in the prevention of restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty. A multicenter randomized double-blind placebo-controlled trial. *Circulation* 1993;88:1588-601.
40. Take S, Matsutani M, Ueda H, Hamaguchi H, Konishi H, Baba Y, et al. Effect of cilostazol in preventing restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Am J Cardiol* 1997;79:1097-9.
41. Yoshitomi Y, Kojima S, Sugi T, Yano M, Matsumoto Y, Kuramochi M. Antiplatelet treatment with cilostazol after stent implantation. *Heart* 1998; 80:393-6.
42. Dalla Volta S. Antiplatelet treatment in the prevention of reestenosis after PTCA: an Italian Multicentre Study. *Blood* 1989; 74:176A.
43. Topol EJ. Toward a new frontier in myocardial reperfusion therapy: emerging platelet preeminence. *Circulation* 1998;97:211-8.
44. White HD. Unstable angina: ischemic syndromes. En: Topol EJ, editor. *Textbook of Cardiovascular Medicine*. Philadelphia, Pa: Lippincott Williams & Wilkins, 2001.
45. The GUSTO IV-ACS Investigators: effect of glycoprotein IIb/IIIa receptor blocker abciximab on outcome in patients with acute coronary syndromes without early coronary revascularization: the GUSTO IV-ACS randomized trial. *Lancet* 2001;357:1915-24.
46. Brener SJ, Barr LA, Burchenal JE, Katz S, George BS, Jones AA, et al. Randomized, placebo-controlled trial of platelet glycoprotein IIb/IIIa blockade with primary angioplasty for acute myocardial infarction. *ReoPro and*

- Primary PTCA Organization and Randomized Trial (RAPPORT) Investigators. *Circulation* 1998;98:734-41.
47. Trial of abciximab with and without low-dose reteplase for acute myocardial infarction. Strategies for Patency Enhancement in the Emergency Department (SPEED) Group. *Circulation* 2000;101:2788-94.
  48. Lincoff AM, Califf RM, Anderson KM, Weisman HF, Aguirre FV, Kleiman NS, et al. Evidence for prevention of death and myocardial infarction with platelet membrane glycoprotein IIb/IIIa receptor blockade by abciximab (c7E3 Fab) among patients with unstable angina undergoing percutaneous coronary revascularization. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:149-56.
  49. The EPILOG Investigators: Platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor blockade and low-dose heparin during percutaneous coronary revascularization. *N Engl J Med* 1997;336:1689-96.
  50. The EPISTENT Study Group: randomised placebo-controlled and balloon-angioplasty-controlled trial to assess safety of coronary stenting with use of platelet glycoprotein IIb/IIIa blockade. *Lancet* 1998;352:87-92.
  51. Umans VA, Kloeg PH, Bronzwaer J. The CAPTURE trial. *Lancet* 1997; 350:445.
  52. Hamm CW, Heeschen C, Goldmann B, Vahanian A, Adgey J, Miguel CM, et al. Benefit of abciximab in patients with refractory unstable angina in relation to serum troponin T levels. c7E3 Fab Antiplatelet Therapy in Unstable Refractory Angina (CAPTURE) Study Investigators. *N Engl J Med* 1999;340:1623-9.
  53. Topol EJ, Moliterno DJ, Herrmann HC, Powers ER, Grines CL, Cohen DJ, et al. Do Tirofiban and ReoPro Give Similar Efficacy Trial. Comparison of two platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitors, tirofiban and abciximab, for the prevention of ischemic events with percutaneous coronary revascularization. *N Engl J Med* 2001;344:1888-94.
  54. PRISM Study Investigators. A comparison of aspirin plus tirofiban with aspirin plus heparin for unstable angina. *N Engl J Med* 1998; 338:1498-505.
  55. PRISM-PLUS Study Investigators. Inhibition of the platelet glycoprotein IIb-IIIa receptor with tirofiban in unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction. Platelet receptor inhibition in ischemic syndrome management in patients limited by unstable signs and symptoms (PRISM-PLUS) study investigators. *N Engl J Med* 1998;338:1488-97.
  56. Zhao XQ, Theroux P, Snapinn SM, Sax FL. Intracoronary thrombus and platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor blockade with tirofiban in unstable

angina or non-Q-wave myocardial infarction. Angiographic results from the PRISM-PLUS trial (Platelet receptor inhibition for ischemic syndrome management in patients limited by unstable signs and symptoms). PRISM-PLUS Investigators. *Circulation* 1999;100:1609-15.

57. RESTORE Investigators: Effects of platelet glycoprotein IIb/IIIa blockade with tirofiban an adverse cardiac events in patients with unstable angina or acute myocardial infarction undergoing coronary angioplasty. *Circulation* 1997;96:1445-53.
58. Randomised placebo-controlled trial of effect of eptifibatide on complications of percutaneous coronary intervention: IMPACT-II. Integrilin to Minimise Platelet Aggregation and Coronary Thrombosis-II. *Lancet* 1997;349:1422-28.
59. The PURSUIT Trial Investigators. Inhibition of platelet glycoprotein IIb/IIIa with eptifibatide in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 1998;339:436-43.
60. Theroux P, Kouz S, Roy L, Knudtson ML, Diiodati JG, Marquis JF, et al. Platelet membrane receptor glycoprotein IIb/IIIa antagonism in unstable angina. The Canadian Lamifiban Study. *Circulation* 1996;94:899-905.
61. The PARAGON Trial Investigators. International randomized controlled trial of lamifiban (a platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitor, heparin or both in unstable angina. The PARAGON Investigators. Platelet IIb/IIIa antagonism for the reduction of acute coronary syndrome events in a global organization network. *Circulation* 1998;97:2386-95.
62. Newby LK, Ohman EM, Christenson RH, Moliterno DJ, Harrington RA, White HD, et al. Benefit of glycoprotein IIb/IIIa inhibition in patients with acute coronary syndromes and troponin t-positive status: the paragon-B troponin T substudy. *Circulation* 2001;103:2891-6.
63. Chew DP, Bhatt DL, Sapp S, Topol EJ. Increased Mortality With Oral Platelet Glycoprotein IIb/IIIa Antagonists: A Meta-Analysis of Phase III Multi-center Randomized Trials. *Circulation* 2001;103:201-6.
64. Goldman S, Copeland J, Moritz T, Henderson W, Zadina K, Ovitt T, et al. Improvement in early saphenous vein graft patency after coronary artery bypass surgery with antiplatelet therapy: results of a Veterans Administration Cooperative Study. *Circulation* 1988;77:1324-32.
65. Johnson WD, Kayser KL, Hartz AJ, Saedi SF. Aspirin use and survival after coronary bypass surgery. *Am Heart J* 1992;123:603-8.
66. Mangano DT, Multicenter Study of Perioperative Ischaemia Research Group. Aspirin and mortality from coronary bypass surgery. *N Engl J Med* 2002;347:1309-17.

67. Rajah SM, Nair U, Rees M, Saunders N, Walker D, Williams G, et al. Effects of antiplatelet therapy with indobufen or aspirin-dipyridamole on graft patency one year after coronary artery bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994;107:1146-53.
68. Guiteras P, Altimiras J, Aris A, Auge JM, Bassons T, Bonal J, et al. Prevention of aortocoronary vein-graft attrition with low-dose aspirin and triflusal, both associated with dipyridamole: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Eur Heart J* 1989;10:159-67.
69. Baur HR, VanTassel RA, Pierach CA, Gobel FL. Effects of sulfinpyrazone on early graft closure after myocardial revascularization. *Am J Cardiol* 1982;49:420-4.
70. Sanz G, Pajaron A, Alegría E, Coello I, Cardona M, Fournier JA, et al. Prevention of early aortocoronary bypass occlusion by low-dose aspirin and dipyridamole. Grupo Español para el Seguimiento del Injerto Coronario (GESIC). *Circulation* 1990;82:765-73.
71. Goldman S, Copeland J, Moritz T, Henderson W, Zadina K, Ovitt T, et al. Saphenous vein graft patency 1 year after coronary artery bypass surgery and effects of antiplatelet therapy. Results of a Veterans Administration Cooperative Study. *Circulation* 1989;80:1190-7.
72. Hongo Rh, Ley J, Dick SE, Yee RR. The effect of clopidogrel in combination with aspirin when given before coronary artery bypass grafting. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:231-7.
73. Hirsh J, Dalen JE, Guyatt G. The sixth (2000) ACCP guidelines for antithrombotic therapy for prevention and treatment of thrombosis. Platelet-active drugs. The relationships among dose, effectiveness, and side effects. *Chest* 2001;119:139S-63S.
74. Mok CK, Boey J, Wang R, Chan TK, Cheung KL, Lee PK, et al. Warfarin versus dipyridamole-aspirin and pentoxifyline-aspirin for the prevention of prosthetic heart valve thromboembolism: a prospective clinical trial. *Circulation* 1985;72:1059-63.
75. Turpie AG, Gent M, Laupacis A, Latour Y, Gunstensen J, Basile F, et al. Aspirin and warfarin after heart-valve replacement: a comparison of aspirin with placebo in patients treated with warfarin after heart-valve replacement. *N Engl J Med* 1993;329:524-9.
76. Little SH, Massel DR. Antiplatelet and anticoagulation for patients with prosthetic heart valves (Cochrane Review). The Cochrane Library. Issue 1. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd, 2004.

77. Yamak B, Iscan Z, Mavitas B, Ulus AT, Katircioglu SF, Tasdemir O, et al. Low-dose oral anticoagulation and antiplatelet therapy with St. Jude Medical heart valve prosthesis. *J Heart Valve Dis* 1999;8:665-73.
78. Kawazoe K, Fujita T, Manabe H. Dipyridamole combined with anticoagulant in prevention of early postoperative thromboembolism after cardiac valve replacement. *Thromb Res* 1990;12:27-33.
79. Chesebro JH, Fuster V, Elveback LR, McGoon DC, Pluth JR, Puga FJ, et al. Trial of combined warfarin plus dipyridamole or aspirin therapy in prosthetic heart valve replacement: danger of aspirin compared with dipyridamole. *Am J Cardiol* 1983;51:1537-41.
80. Little SH, Massel DR. Antiplatelet and anticoagulation for patients with prosthetic heart valves (Cochrane Review). *The Cochrane Library*. Issue 2. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd, 2004.
81. Snow V, Weiss KB, LeFebre M, McNamara R, Bass E, Green LA, et al. Management of newly detected atrial fibrillation: a clinical practice guidelines from the American College of Physicians. *Ann Intern Med* 2003;139:1009-17.
82. McNamara RL, Tamariz LJ, Segal JB, Bass EB. Management of atrial fibrillation: review of the evidence for the role of pharmacologic therapy, electrical cardioversion and echocardiography. *Ann Intern Med* 2003; 139: 1018-33.
83. Hart RG, Benavente O, McBride R, Pearce LA. Antithrombotic therapy to prevent stroke in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 1999;131:492-501.
84. Koudstall PJ. Anticoagulantes versus tratamiento antiplaquetario para prevenir el accidente cerebrovascular en pacientes con fibrilación auricular no reumática y antecedentes de accidente cerebrovascular o de ataques de isquemia transitoria. *La Cochrane Library plus en español*. Oxford: Update Software.
85. Albers GW, Dalen JE, Laupacis A, Manning WJ, Petersen P, Singer DE. Antithrombotic therapy in atrial fibrillation. *Chest* 2001;119(Suppl 1):194S-206S.
86. Ezekowitz MD, Bridgers SL, James KE, Carliner NH, Colling CL, Gornick CC, et al. Warfarin in the prevention of stroke associated with nonrheumatic atrial fibrillation. Veterans Affairs Stroke Prevention in Nonrheumatic Atrial Fibrillation Investigators. *N Engl J Med* 1992;327:1406-12.
87. Benavente O, Hart R, Koudstaal P, Laupacis A, McBride R. Tratamiento antiplaquetario para prevenir el accidente cerebrovascular en pacientes con

fibrilación auricular no valvular y ningún antecedente de accidente cerebrovascular o ataques de isquemia transitoria. La Crochane Library plus en español. Oxford: Update Software.

88. Hart RG, Pearce LA, Koudstaal PJ. Transient ischemic attacks in patients with atrial fibrillation: implications for secondary prevention: the European Atrial Fibrillation Trial and Stroke Prevention in Atrial Fibrillation III trial. *Stroke* 2004;35:948-51.
89. Preliminary report of the Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Study. *N Engl J Med* 1990;322:863-8.
90. Warfarin versus aspirin for prevention of thromboembolism in atrial fibrillation: Stroke Prevention in Atrial Fibrillation II Study. *Lancet* 1994;343:687-91.
91. Gage BF, Waterman AD, Shannon W, Boehler M, Rich MW, Radford MJ. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation. *JAMA* 2001;285:2864-70.
92. Kamath S, Blann AD, Chin BS, Lanza F, Aleil B, Cazenave JP, et al. A study of platelet activation in atrial fibrillation and the effects of antithrombotic therapy. *Eur Heart J* 2002;23:1788-95.
93. Lip GYH, Gibbs CR. Antiplatelet agents versus control or anticoagulation for heart failure in sinus rhythm (Cochran Review). The Cochrane Library. Issue 1. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd, 2004.
94. Lip GYH, Gibbs CR. Anticoagulation for heart failure in sinus rhythm (Cochran Review). The Cochrane Library. Issue 1. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd, 2004.
95. Massie BM, Krol WF, Ammon SE, Armstrong PW, Cleland JG, Collins JF, et al. The Warfarin and Antiplatelet Therapy in Heart Failure Trial (WATCH): Rationale, design, and baseline patient characteristics. *J Card Fail* 2004;10:101-12.