

Heparina de bajo peso molecular en el tratamiento de los síndromes coronarios agudos sin elevación del segmento ST: angina inestable e infarto de miocardio sin onda Q

Javier Borja y Pere Olivella

Departamento de Medicina. Pharmacia & Upjohn, S.A.
Sant Cugat del Vallés. Barcelona.

Heparina de bajo peso molecular; Síndrome coronario agudo; Angina inestable; Infarto de miocardio sin onda Q

La rotura de la placa arteriosclerótica, con la generación resultante de trombina, activación plaquetaria y formación del trombo, constituye la base de la patogenia de la angina inestable y el infarto de miocardio sin onda Q¹. La inhibición con heparina de la producción y actividad de la trombina es, por tanto, un abordaje terapéutico racional de estas entidades. En este sentido, en la Fifth ACCP Consensus Conference on Antithrombotic Therapy² se recomienda, con un grado de evidencia A1, que los pacientes hospitalizados con angina inestable deben ser tratados, además de con aspirina, con heparina no fraccionada (HNF) durante al menos 48 h o hasta que el dolor se resuelva. Las heparinas de bajo peso molecular (HBPM), específicamente enoxaparina y dalteparina, se consideran alternativas válidas a la HNF, si bien con un grado de evidencia A2. Recientemente, en las Guías de Actuación Clínica de la Sociedad Española de Cardiología³, la utilización de HNF durante al menos 48 h, así como las HBPM enoxaparina y dalteparina, ha merecido una recomendación de clase I. La recomendación para nadroparina es de clase IIa. Estas recomendaciones se refieren al tratamiento de la angina inestable y el infarto sin onda Q en la fase aguda. Con respecto a la fase prolongada, la única HBPM que se menciona es dalteparina y la recomendación es de clase III.

En los últimos años se han publicado, además del estudio pionero de Gurinkel et al⁴, seis ensayos clínicos a gran escala⁵⁻¹⁰ en los que se ha estudiado la eficacia de distintas HBPM en la fase aguda y en el tratamiento prolongado de la angina inestable y el infarto de miocardio sin onda Q. En estos estudios, el tratamiento con aspirina fue protocolizado. Tras la lectura minuciosa de dichos ensayos cabe plantearse, en primer lugar, si realmente existen o no diferencias en cuanto a eficacia entre las distintas HBPM y, en segundo lugar, si el tratamiento prolongado con HBPM aporta un beneficio a los pacientes. El propósito del presente trabajo consiste en intentar clarificar estas cuestiones en la medida de lo posible.

Ensayos clínicos con heparinas de bajo peso molecular en la angina inestable y el infarto de miocardio sin onda Q

El estudio de Gurinkel et al⁴ fue el primero en aportar una evidencia sobre la eficacia de una HBPM, en este caso nadroparina, en el tratamiento de pacientes con angina inestable (fue excluido el infarto de miocardio sin onda Q). Si bien el estudio fue a simple ciego y el número de pacientes incluidos fue tan sólo de 219, no se le debe negar la condición de pionero.

El estudio FRISC⁵ fue el primer ensayo clínico a gran escala que demostró la eficacia de una HBPM en pacientes con angina inestable o infarto de miocardio sin onda Q. El estudio fue a doble ciego y paralelo, e incluyó a 1.506 pacientes que fueron aleatorizados a recibir tratamiento con dalteparina administrada por vía subcutánea a dosis de 120 U/kg (máximo 10.000 U) dos veces al día durante 6 días en el hospital, seguido de 7.500 U una vez al día en tratamiento domiciliario durante 35 a 45 días, o placebo. La variable principal del estudio consistió en muerte o infarto de miocardio a los 6 días. Durante los primeros 6 días de tratamiento dicha variable se alcanzó en el 1,8 y el 4,8% de los pacientes tratados con dalteparina y placebo, respectivamente (riesgo relativo, 0,37; intervalo de confianza del 95%, 0,20-0,68; p = 0,001). A los 40 días las diferencias no fueron significativas (el 8 frente al 10,7%; riesgo relativo, 0,54-1,03; p = 0,07). Durante la fase aguda de tratamiento no existieron diferencias en cuanto a hemorragias mayores entre ambos grupos de tratamiento. Las hemorragias menores fueron más frecuentes en el grupo tratado con dalteparina, especialmente durante la fase aguda. En un subestudio posterior¹¹, que incluyó a los 971 pacientes de los cuales se obtuvo una muestra de sangre para determinar los valores de troponina T, se constató que en aquellos que presentaban concentraciones de troponina T ≥ 0,1 µg/l (n = 644) existió una disminución de la variable compuesta de muerte o infarto de miocardio a los 40 días en el grupo tratado con dalteparina con respecto al placebo (7,4 frente al 14,2%; riesgo relativo, 0,52; intervalo de confianza del 95%, 0,32-0,83; p < 0,01).

El estudio FRIC⁶ se realizó en 1.482 pacientes que, en una primera fase, entre los días uno y 6 después de la aleatorización, fueron tratados con dalteparina a dosis de 120 U/kg/12 h, por vía subcutánea, o con HNF a dosis de 5.000 UI administradas en bolo intravenoso, seguido de una infusión de 1.000 U/h (ajustada para mantener el TTPa > 1,5 veces el control). A las 48 h la infusión podía reemplazarse por la administración subcutánea de 12.500 U/12 h. En una segunda fase, a doble ciego, entre los días 6 y 45, los pacientes recibieron dalteparina a dosis de 7.500 U/24 h o placebo. La variable principal consistió en muerte, infarto de miocardio o angina recurrente durante la fase de tratamiento prolongado. A los 6 días el 7,6% de los pacientes trata-

Correspondencia: Dr. J. Borja.
Pharmacia & Upjohn, S.A.
Ctra. de Rubí, 90-100. 08190 Sant Cugat del Vallés. Barcelona.
Correo electrónico: javier.borja@eu.pnu.com

Recibido el 6-7-2000; aceptado para su publicación el 7-9-2000

Med Clin (Barc) 2000; 115: 583-586

dos con HNF y el 9,3% de los tratados con dalteparina alcanzaron dicha variable (riesgo relativo, 1,18; intervalo de confianza del 95%, 0,84-1,66; $p = 0,33$). Entre los 6 y los 45 días el 12,3% de los pacientes alcanzaron la variable principal en ambos grupos. No existieron, por tanto, diferencias significativas entre dalteparina y HNF en la fase aguda, ni entre dalteparina y placebo en la prolongación del tratamiento. En cuanto a la tolerabilidad, lo más destacable fue que, en la fase prolongada, el 5,1% de los pacientes tratados con dalteparina y el 2,8% de los tratados con placebo presentaron hemorragias menores.

El estudio ESSENCE⁷ incluyó a 3.171 pacientes, que fueron aleatorizados a recibir tratamiento con enoxaparina, a dosis de 1 mg/kg/12 h, por vía subcutánea, o con HNF a dosis de 5.000 U en bolo intravenoso, seguido de una perfusión continua ajustada en función del TTPa. La medicación debía administrarse, por protocolo, durante un mínimo de 48 h y un máximo de 8 días. El ensayo fue a doble ciego, y la variable principal consistió en muerte, infarto de miocardio o angina recurrente a los 14 días.

La mediana de la duración del tratamiento fue de 2,6 días para ambos grupos. En el grupo tratado con HNF, la proporción de pacientes con TTPa en el rango terapéutico establecido en el protocolo (55-85 s) fue del 58,8% en el período comprendido entre 48 y menos de 72 h, y del 59,6% en el período comprendido entre 72 y menos de 96 h. A los 14 días, la variable principal se alcanzó en el 19,8% de los pacientes tratados con HNF y en el 16,6% de los tratados con enoxaparina (*odds ratio*, 0,80; intervalo de confianza del 95%, 0,67-0,96; $p = 0,02$). A los 30 días la misma variable se alcanzó en el 23,3% de los pacientes tratados con HNF y en el 19,8% de los tratados con enoxaparina (*odds ratio*, 0,81; intervalo de confianza del 95%, 0,68-0,96; $p = 0,02$). El beneficio del tratamiento con enoxaparina persistió al año¹². Las hemorragias menores, principalmente equimosis en el lugar de la inyección, a los 30 días fueron más frecuentes en el grupo tratado con enoxaparina.

El estudio FRISC II⁸ consistió en un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego y con un diseño factorial, en el que se comparó el tratamiento invasivo frente al no invasivo y el tratamiento a largo plazo con dalteparina frente a placebo. En la comparación de dalteparina frente a placebo se incluyó a 2.267 pacientes que fueron tratados inicialmente con dalteparina a dosis de 120 U/kg (dosis máxima de 10.000 U) cada 12 h, por vía subcutánea, durante al menos cinco días. Posteriormente, los pacientes recibieron tratamiento con dalteparina o placebo por vía subcutánea, administrados por el propio paciente tras el alta hospitalaria, durante tres meses (período de tratamiento a doble ciego). Las dosis de dalteparina se establecieron de acuerdo con el peso y el sexo de los pacientes. Así, las mujeres de peso inferior a 80 kg y los varones de peso inferior a 70 kg recibieron 5.000 U dos veces al día, y los pacientes con un peso superior recibieron 7.500 U dos veces al día. La variable principal del estudio consistió en muerte o infarto de miocardio durante el período de tratamiento a doble ciego.

El análisis del período de tratamiento a doble ciego evidenció que la variable principal se alcanzó al mes en el 5,9% de los pacientes tratados con placebo y en el 3,1% de los tratados con dalteparina (riesgo relativo, 0,53; intervalo de confianza del 95%, 0,35-0,80; $p = 0,002$). El beneficio fue todavía evidente a los 60 días. A los 3 meses de tratamiento la variable principal se alcanzó en el 8,0% de los pacientes tratados con placebo y en el 6,7% de los tratados con dalteparina (riesgo relativo, 0,81; intervalo de confianza del 95%, 0,60-1,10; $p = 0,17$). La variable compuesta de muerte, infarto de miocardio o necesidad de revascularización durante

el período total de tratamiento se alcanzó a los tres meses en el 33,4% de los pacientes tratados con placebo y en el 29,1% de los tratados con dalteparina (riesgo relativo, 0,87; intervalo de confianza, 0,77-0,99; $p = 0,031$). Las complicaciones hemorrágicas fueron más frecuentes en el grupo tratado con dalteparina que en el que recibió placebo. En un subestudio posterior¹³, realizado en 1.266 pacientes con concentraciones basales de troponina T > 0,1 $\mu\text{g/l}$ ($n = 1.266$), la variable compuesta de muerte o infarto de miocardio a los 3 meses de tratamiento se alcanzó en el 12,5 y en el 9% ($p < 0,05$) de los pacientes tratados con placebo o dalteparina, respectivamente.

El estudio TIMI 11B⁹, aleatorizado, a doble ciego y realizado en 3.910 pacientes, se planteó con el objetivo de estudiar el posible beneficio de un tratamiento prolongado con enoxaparina frente al tratamiento convencional con HNF. En una primera fase (fase aguda), los pacientes recibieron 30 mg de enoxaparina en bolo intravenoso, seguido de 1 mg/kg/12 h por vía subcutánea, o HNF en bolo intravenoso de 70 U/kg, seguido de una infusión inicial de 15 U/kg/h, con ajuste posterior de dosis en función de los valores del TTPa. En el protocolo del estudio se estableció que la enoxaparina debía administrarse hasta el alta hospitalaria o hasta el día 8 y la HNF durante un mínimo de 3 días y un máximo de 8, a discreción del investigador. En la fase de tratamiento prolongado, los pacientes inicialmente asignados a tratamiento con HNF recibieron placebo, y los asignados al principio a tratamiento con enoxaparina recibieron enoxaparina por vía subcutánea a dosis de 40 mg/12 h en pacientes de menos de 65 kg de peso y de 60 mg/12 h en aquéllos con un peso igual o superior a 65 kg hasta el día 43. La variable principal del estudio consistió en muerte, infarto de miocardio o revascularización urgente a los 43 días.

Transcurridos 10 meses del período de inclusión, el comité de operaciones decidió modificar los criterios de inclusión para incorporar al ensayo a pacientes de mayor riesgo, por lo que se requirió que los pacientes deberían presentar desviación del segmento ST o marcadores cardíacos positivos en suero. Antes de este cambio fueron incluidos 731 pacientes de acuerdo, únicamente, con la historia anterior de enfermedad coronaria. La mediana de la duración del tratamiento en la fase aguda fue de 3 días con HNF y de 4,6 con enoxaparina. En el período de tratamiento comprendido entre las 12 y las 96 h, más de la mitad de los pacientes tratados con HNF presentaron valores de TTPa que no se hallaban comprendidos en el rango terapéutico establecido en el protocolo (55-85 ss).

La variable compuesta de muerte, infarto de miocardio o revascularización urgente se alcanzó para HNF y enoxaparina, respectivamente, en las siguientes proporciones: a las 48 h: 7,3% y 5,5% (*odds ratio*, 0,75; intervalo de confianza del 95%, 0,58-0,97; $p = 0,026$); a los 8 días: 14,5 y 12,4% (*odds ratio*, 0,83; intervalo de confianza del 95%, 0,69-1; $p = 0,048$); a los 14 días: 16,7 y 14,2% (*odds ratio*, 0,82; intervalo de confianza del 95%, 0,69-0,98; $p = 0,029$); a los 43 días: 19,7 y 17,3% (*odds ratio*, 0,85; intervalo de confianza del 95%, 0,72-1; $p = 0,048$). Cuando se analizó la misma variable durante el período comprendido entre los días 8 y 43 en aquellos pacientes que hasta el día 8 no habían alcanzado la variable principal las proporciones fueron del 6% para HNF y del 5,6% para enoxaparina (*odds ratio*, 0,91; intervalo de confianza del 95%, 0,69-1,22; $p = 0,55$); es decir, si bien en la fase aguda del tratamiento enoxaparina fue superior a HNF, su administración prolongada no aportó un beneficio adicional. Durante la fase de tratamiento prolongado las hemorragias mayores fueron más frecuentes en el grupo tratado con enoxaparina que en el grupo placebo.

El estudio FRAX.I.S.¹⁰, aleatorizado y a doble ciego, se realizó en 3.468 pacientes que fueron aleatorizados a recibir tratamiento con HNF durante 6 (2) días, nadroparina durante 6 (2) días, o nadroparina durante 14 días. La dosis de HNF consistió en un bolo intravenoso inicial de 5.000 U, seguido de 1.250 U/h, y con control del TTPa ajustado de acuerdo con los rangos de eficacia de los laboratorios locales. Las dosis de nadroparina consistieron en 86 U anti-Xa/kg, por vía intravenosa, seguidas de la misma dosis cada 12 h por vía subcutánea. La variable principal del ensayo consistió en muerte, infarto de miocardio, angina refractaria o recurrencia de la angina a los 14 días. No existieron diferencias en cuanto a eficacia entre los tres grupos de tratamiento. El riesgo de hemorragia mayor en el grupo tratado durante 14 días con nadroparina fue superior al del grupo tratado con HNF.

¿Existen diferencias en cuanto a eficacia entre las distintas heparinas de bajo peso molecular en la fase aguda del tratamiento?

Los ensayos clínicos a gran escala con HBPM han concluido que dalteparina es superior a placebo⁵, mientras que no se ha podido demostrar la superioridad de este fármaco frente a HNF⁶, al igual que en el caso de nadroparina¹⁰. Sin embargo, según los resultados de los estudios ESSENCE⁷ y TIMI 11B⁹, enoxaparina parece ser más eficaz que dalteparina y nadroparina. Cabría pensar que las diferencias farmacológicas existentes entre las diferentes HBPM podrían explicar las diferencias entre los resultados obtenidos en los distintos ensayos aunque, de acuerdo con Eikelboom et al¹⁴, la razón anti-Xa/anti-IIa es similar para enoxaparina y nadroparina, y la dosis total en función de la actividad anti-Xa y anti-IIa de dalteparina en la fase aguda del estudio FRIC⁶ fue mayor que la de enoxaparina en el estudio ESSENCE⁷. No parece, pues, que las diferencias farmacológicas sean capaces de explicar las divergencias entre los resultados de los distintos ensayos clínicos. No obstante, tal como señalan Kaul y Shah¹⁵, la comparación de los resultados de los ensayos puede ser engañosa, debido a las diferencias existentes en lo que se refiere a su diseño y, particularmente, a los criterios de selección de los pacientes, las estrategias del tratamiento con HNF, las variables de eficacia y su definición.

De los cuatro estudios que compararon una HBPM con HNF^{6-9,10}, el FRIC⁶ fue el único abierto, mientras que los estudios ESSENCE⁷, TIMI 11B⁹ y FRAX.I.S.¹⁰ se realizaron a doble ciego. El período de tiempo transcurrido entre el inicio de los síntomas y la inclusión en el estudio fue de 72 h en el FRIC⁶, 24 h en el ESSENCE⁷ y en el TIMI 11B⁹ y 48 h en el FRAX.I.S.¹⁰. En los estudios FRIC⁶ y FRAX.I.S.¹⁰ la isquemia debía verificarse necesariamente según criterios electrocardiográficos, mientras que en el ESSENCE⁷ y en el TIMI 11B⁹ esto no era obligatorio.

En lo que se refiere a las estrategias del tratamiento con HNF, debe mencionarse que este fármaco se administró durante el mismo período de tiempo que la HBPM en los estudios FRIC⁶ y FRAX.I.S.¹⁰: 6 días y 6 (2) días, respectivamente, mientras que, tal como afirman Eikelboom et al¹⁴, en el TIMI 11B⁹ los resultados para la variable principal del estudio en el día 8 se derivaron de una comparación de enoxaparina administrada durante 8 días con HNF administrada durante 3 días. Esto constituye, sin duda, un sesgo importante a favor de enoxaparina. Por otra parte, la media de la duración de los tratamientos en el estudio ESSENCE⁷ fue de 2,6 días cuando, en realidad, no existe evidencia científica que soporte una duración tan corta del tratamiento con HNF en la angina inestable y el infarto de miocardio sin onda Q. En los cuatro estudios⁶⁻¹⁰ en los que se basa la

recomendación de la Fifth ACCP Consensus Conference on Antithrombotic Therapy², la duración del tratamiento con HNF fue 6 (3)¹⁶, 5,7 (3)¹⁷, 5¹⁸ y, al menos, 3-4 días¹⁹. Por otra parte, en el estudio de Holdright et al²⁰, en el que se comparó aspirina frente a HNF más aspirina y la duración del tratamiento con HNF fue de 48 h, no existieron diferencias entre ambos grupos en cuanto a isquemia transitoria, infarto de miocardio o muerte. Además, en más del 40% de los pacientes del estudio ESSENCE⁷ y en más del 50% del TIMI 11B⁹, los valores del TTPa no estuvieron comprendidos en el rango terapéutico.

Con respecto a las variables de eficacia, ninguna HBPM ha demostrado superioridad sobre la HNF en lo que respecta a las variables robustas muerte o infarto de miocardio. La variable principal de los estudios FRIC⁶ y ESSENCE⁷ consistió en muerte, infarto de miocardio o angina recurrente, mientras que en el TIMI 11B⁹ se definió como muerte, infarto de miocardio o revascularización urgente, y en el FRAX.I.S.¹⁰, como muerte, infarto de miocardio, angina refractaria o recurrencia de la angina inestable. A su vez, la definición de angina recurrente fue distinta en cada uno de los estudios: en el FRIC⁶ consistió en dolor anginoso que requirió nitroglicerina intravenosa o rehospitalización, mientras que en el ESSENCE⁷ se definió como angina de reposo y cambios electrocardiográficos o angina sin cambios electrocardiográficos que requirió revascularización o angina que dio lugar a rehospitalización. En el FRAX.I.S.¹⁰ se definió como angina con cambios del segmento ST sin incremento de los marcadores bioquímicos de isquemia. Algo similar ocurrió con la definición de infarto de miocardio: mientras que en el ESSENCE⁷ y el TIMI 11B⁹ bastaron criterios bioquímicos o electrocardiográficos, en el FRIC⁶ se exigieron electrocardiogramas seriados o dos de los tres criterios clásicos (dolor, cambios electrocardiográficos y marcadores bioquímicos) y en el FRAX.I.S.¹⁰ se exigieron los tres criterios clásicos.

El beneficio en el estudio ESSENCE⁷ se obtuvo a partir de la angina recurrente, la variable menos robusta, y fue evidente únicamente tras la supresión de los tratamientos. La plausibilidad de este hallazgo desde el punto de vista biológico ha sido puesta en duda por algunos autores¹⁴. Por otra parte, en el análisis estadístico de la variable principal del TIMI 11B⁹ a los 8 y 43 días existe una contradicción, al menos aparente, en el nivel de significación estadística de la *odds ratio*. Ello consiste en que el valor de *p* es de 0,048, a pesar de que el intervalo de confianza del 95% incluye el valor 1. Una posible explicación sería que el límite superior del intervalo de confianza hubiera sido redondeado hasta 1 (p. ej., si hubiera sido 0,995). De todas formas, a partir de los datos consignados en la publicación no se puede conocer el valor exacto del intervalo de confianza.

A la luz de la evidencia actual, no parece posible extraer conclusiones válidas con respecto a la eficacia relativa de las distintas HBPM en la fase aguda del tratamiento de los síndromes coronarios agudos sin elevación del segmento ST, dado que no existen estudios comparativos entre las mismas y, a su vez, cada una de ellas ha sido evaluada en estudios con diferentes criterios de selección de pacientes, diseños, estrategias de tratamiento, variables principales y definiciones de cada una de las variables que, a su vez, componían la variable principal.

¿Aporta un beneficio a los pacientes el tratamiento prolongado con heparinas de bajo peso molecular?

Hasta el momento actual cuatro ensayos clínicos^{6,8-10} se han planteado como objetivo principal estudiar la eficacia de una HBPM en el tratamiento prolongado de la angina ines-

table y el infarto de miocardio sin onda Q. Únicamente en el estudio FRISC II⁸ se ha objetivado un beneficio de la prolongación del tratamiento con una HBPM. De todas formas, conviene matizar el grado de beneficio obtenido. En primer lugar, el tratamiento con dalteparina no logró reducir la variable compuesta de muerte o infarto de miocardio a los tres meses, es decir, no se alcanzó la variable principal del estudio. Sin embargo, al mes de tratamiento existió una reducción relativa del 47% de muerte o infarto de miocardio, lo que es muy improbable que pudiera deberse al azar, dado que el intervalo de confianza del 95% indica una reducción de la variable comprendida entre el 20 y el 65%, y el beneficio persiste a los 60 días. El efecto del tratamiento fue corroborado por una reducción relativa del 13% de la variable compuesta de muerte, infarto de miocardio o necesidad de revascularización a los 3 meses (si bien la necesidad de revascularización no es una variable robusta), así como por el beneficio obtenido a los 3 meses en los pacientes con concentraciones elevadas de troponina T¹³ que, a su vez, se halla sustentado por los resultados del subestudio¹¹ del estudio FRISC⁵. Posiblemente, los pacientes que podrían beneficiarse más de un tratamiento prolongado con dalteparina serían los de alto riesgo de padecer episodios isquémicos y que, a su vez, no sean candidatos apropiados para tratamiento invasivo, así como aquellos que se hallen a la espera de ser revascularizados^{21,22}. Tras la revascularización, la prolongación del tratamiento con dalteparina no confiere un beneficio adicional.

Conclusiones

Enoxaparina, dalteparina y nadroparina son eficaces en la fase aguda del tratamiento de la angina inestable e infarto de miocardio sin onda Q.

No se puede afirmar que una HBPM sea superior a otra en la fase aguda del tratamiento de la angina inestable e infarto de miocardio sin onda Q, puesto que no se han comparado entre sí las diferencias entre los estudios, en cuanto a criterios de selección de pacientes, diseño, estrategias de tratamiento y variables de eficacia, invalida, desde un punto de vista científico, la comparación de los resultados.

El tratamiento prolongado con dalteparina ha demostrado un beneficio, especialmente en pacientes de alto riesgo (concentraciones basales de troponina T elevadas) y, a su vez, puede ser útil en pacientes que se hallen a la espera de procedimientos invasivos.

Después de la publicación de los resultados derivados del estudio FRISC II^{18,22}, la recomendación de dalteparina en la fase de tratamiento prolongado de la angina inestable e infarto sin onda Q no debería ser de clase III, sino de una clase correspondiente a uno de los grados superiores de la evidencia del beneficio.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Cohen MC. Low molecular weight heparin in the management of unstable angina/non-Q-wave myocardial infarction. *Sem Thromb Hemost* 1999; 25 (Supl 3): 113-121.
- Cairns JA, Théroux P, Lewis HD, Ezekowitz M, Meade TW, Sutton GC. Antithrombotic agents in coronary artery disease. *Chest* 1998; 114: 611S-633S.
- Heras M, Fernández Ortiz A, Gómez Guindal JA, Iriarte JA, Lidón RM, Pérez Gómez F et al. Guías de actuación clínica de la Sociedad Española de Cardiología. Recomendaciones para el uso del tratamiento antitrombótico en cardiología. *Rev Esp Cardiol* 1999; 52: 801-820.
- Gurfinkel EP, Manos EJ, Mejía RI, Cerdá MA, Duronto EA, García CN et al. Low molecular weight heparin or aspirin in the treatment of unstable angina and silent ischemia. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26: 313-318.
- Fragmin during Instability in Coronary Artery Disease (FRISC) study group. Low-molecular-weight heparin during instability in coronary artery disease. *Lancet* 1996; 347: 561-568.
- Fragmin in Unstable Coronary Artery Disease Study (FRIC). 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.
- Cohen M, Demers C, Gurfinkel EP, Turpie AGG, 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.
- Fragmin and Fast Revascularization during InStability in Coronary artery disease (FRISC II) Investigators. Long-term low-molecular-mass heparin in unstable coronary artery disease: FRISC II prospective randomised multicentre study. *Lancet* 1999; 354: 701-707.
- Antman EM, McCabe CH, Gurfinkel EP, Turpie AGG, Bernink PJLM, Salien D et al. Enoxaparin prevents death and cardiac ischemic events in unstable angina/non-Q-wave myocardial infarction. Results of the Thrombolytic in Myocardial Infarction (TIMI) 11B Trial. *Circulation* 1999; 100: 1593-1601.
- The FRAX.I.S. Study Group. Comparison of two treatment durations (6 days and 14 days) of a low molecular weight heparin with a 6-day treatment of unfractionated heparin in the initial management of unstable angina or non-Q-wave myocardial infarction: FRAXIS (FRAXiparine in Ischaemic Syndrome). *Eur Heart J* 1999; 20: 1553-1562.
- Lindahl B, Venge P, Wallentin L. Troponin T identifies patients with unstable coronary artery disease who benefit from long-term antitrombotic protection. *J Am Coll Cardiol* 1997; 29: 43-48.
- Goodman S, Langer A, Demers C, Turpie A, Bigonzi F, Radley D et al. One year follow-up of the ESSENCE trial (enoxaparin vs heparin in unstable angina/non Q wave myocardial infarction): sustained clinical benefit. *Can J Cardiol* 1998; 14 (Supl F): 122.
- Lindahl B, Diderholm E, Kontny F, Lagerqvist B, Husted S, Stahle E et al. Long term treatment with low molecular weight heparin (dalteparin) reduces cardiac events in unstable coronary artery disease (UCAD) with troponin-T elevation: a FRISC II substudy. *Circulation* 1999; 100 (Supl I): 498.
- Eikelboom JW, Anand SS, Malmberg K, Weitz JI, Ginsberg JS, Yusuf S. Unfractionated heparin and low-molecular-weight heparin in acute coronary syndrome without ST elevation: a meta-analysis. *Lancet* 2000; 355: 1936-1942.
- Kaul S, Shah PK. Low molecular weight heparin in acute coronary syndrome: evidence for superior or equivalent efficacy compared with unfractionated heparin? *J Am Coll Cardiol* 2000; 35: 1699-1712.
- Théroux P, Ouimet H, McCans J, Latour JG, Joly P, Lévy G et al. Aspirin, heparin, or both to treat acute unstable angina. *N Engl J Med* 1988; 319: 1105-1111.
- Théroux P, Waters D, Qiu S, McCans J, De Guise P, Juneau M. Aspirin versus heparin to prevent myocardial infarction during the acute phase of unstable angina. *Circulation* 1993; 88: 2045-2048.
- 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; 336: 827-830.
- Cohen M, Adams P, Parry G, Xiong J, Chamberlain D, Wieczorek I et al. Combination antithrombin therapy in unstable rest angina and non-Q-wave infarction in nonprior aspirin users. Primary end points analysis from the ATACS trial. *Circulation* 1994; 89: 81-88.
- Holdright D, Patel D, Cunningham D, Thomas R, Hubbard W, Hendry G et al. Comparison of the effect of heparin and aspirin versus heparin alone on transient myocardial ischemia and in-hospital prognosis in patients with unstable angina. *J Am Coll Cardiol* 1994; 24: 39-45.
- Wallentin L. Long-term management. The way forward? *Clin Cardiol* 2000; 23 (Supl I): 13-17.
- Cohen AT. Management of unstable coronary-artery disease. *Lancet* 2000; 355: 574.