

Editorial

Inhibidores IIb-IIIa: Estime el riesgo y abra la arteria responsable

Autor: Vicente Gómez Tello.

En los últimos diez años se ha producido una total revolución en el tratamiento de la cardiopatía isquémica. Al empleo de nuevos fármacos antitrombóticos, como las heparinas de bajo peso molecular, se han añadido desde 1993 el empleo de una nueva clase de fármacos antiagregantes plaquetarios: los inhibidores IIb-IIIa.

Se trata de un grupo de fármacos, que bajo la apariencia de una acción común, presentan diferencias marcadas en su composición, selectividad y biodisponibilidad, como se observa en la siguiente tabla:

Tabla I

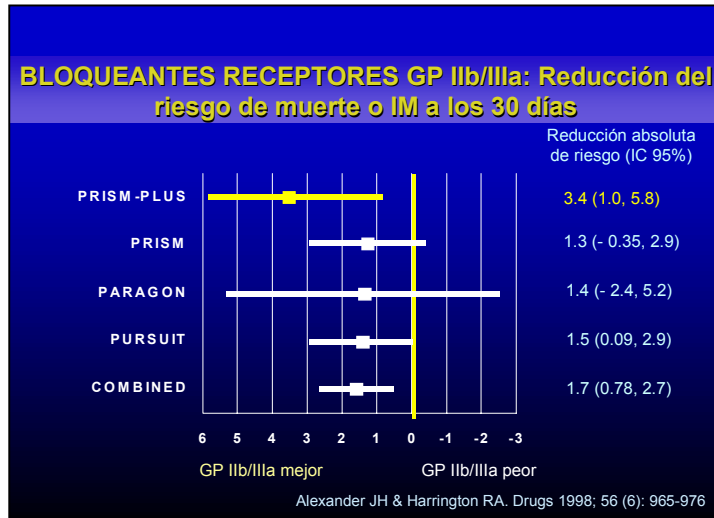
CARACTERISTICAS	Abciximab	Eptifibatido	Tirofiban
GENERACION	1 ^a	2 ^a	3 ^a
ESTRUCTURA	Anticuerpo monoclonal quimérico	Sintético, mimético de KGD	Sintético, mimético de RGD
COMPOSICION	Proteína	Péptido	No peptídico
INMUNOGENICIDAD	Si (HACA: 6%)		No
SELECTIVIDAD	No	Si	Si
REVERSIBILIDAD Del efecto	Lenta: 13% de receptores bloqueados a las 2 semanas	Rápida: desaparición de receptores en 8 h	Rápida: desaparición de receptores en 8 h
ACLARAMIENTO:	Lento: redistribución plaquetaria	Rápido,	Rápido
Vida media	Vida media- α = 26 min. Vida media- β = 7 horas	150 min	120 min
DOSIS: . Carga . Mantenimiento	. 0.125 mg/kg . 10 μ g/kg/min	. 0.180 μ g/kg . 2.0 μ g/kg/min	. 0.4 μ g/kg/min (x 30 min) . 0.1 μ g/kg/min
DOSIS EN INSUF. RENAL SEVERA (CCr < 30 mL/min)	Contraindicado	Contraindicado	Reducir dosis un 50%
INDICACIONES	PCI . Al refractaria programada para ACTP post-angiografía	AI / IM sin onda Q	AI / IM sin onda Q

Las indicaciones son las autorizadas en España. HACA: Human anti-chimaeric antibodies. ACTP: angioplastia.

Estas sustancias se han empleado en diversos ensayos clínicos que abarcan más de 50000 pacientes tratados. Sin embargo, a pesar de este volumen de enfermos, todavía no existe un consenso sobre el empleo de estos medicamentos en algunas circunstancias. De diversos estudios se derivan conclusiones contradictorias en cuanto a mortalidad y beneficio. El estudio GUSTO IV¹ (Comentado en este artículo de REMI) no mostró una reducción de la mortalidad en enfermos tratados con abciximab a los que no se sometía precozmente a coronariografía. Sin embargo, el resultado de algunos estudios^{2,3} y de rigurosos metanálisis^{4,5} muestra que estos fármacos, cuando

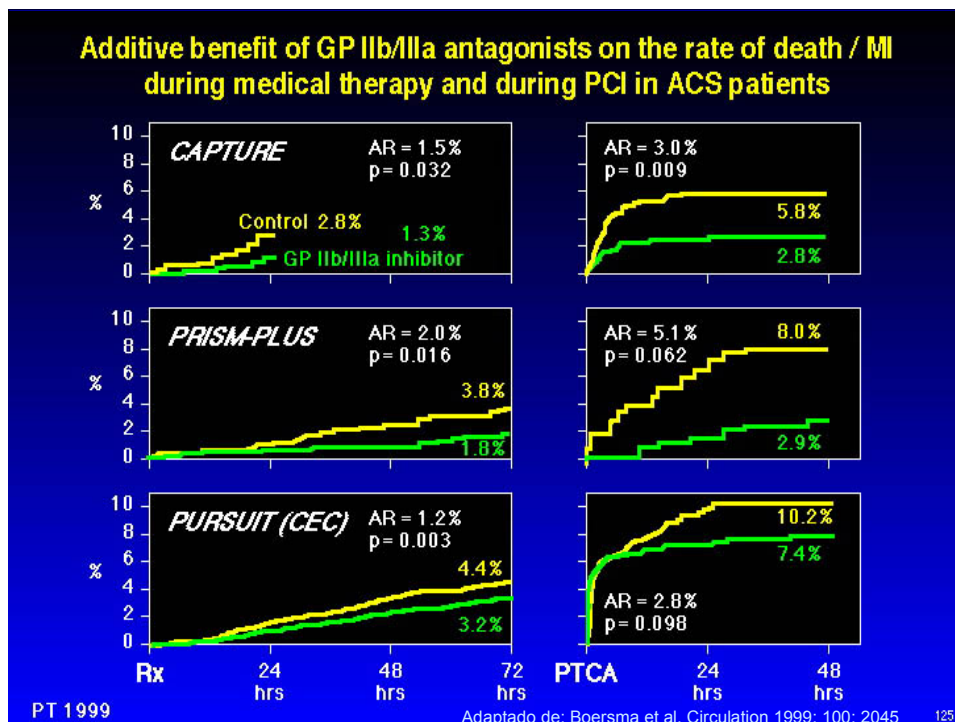
se emplean combinados precozmente con la coronariografía, tienen un efecto reductor claro de la mortalidad y de las complicaciones cardiacas combinadas tal y como se observa en la figura 1.

Figura 1.



Boersma et⁶ al han demostrado que a los pacientes con angina inestable a los que se trata con inhibidores IIb-IIIa tienen una reducción del riesgo del 34% respecto al placebo. Si a los enfermos se les somete a una intervención percutánea la reducción es del 41%, según se observa en la figura 2. Los que tienen elevación del segmento ST y son tratados con angioplastia tienen una reducción del 49%⁵. Los que no tienen elevación del segmento ST tienen una reducción del 11%.

Figura 2.



Clásicamente el tratamiento del Síndrome Coronario Agudo (SCA) consistía, una vez cumplida la terapia médica, en una estratificación precoz del riesgo para realizar coronariografía a aquellos enfermos considerados más proclives a las complicaciones. Esta estrategia estaba basada en estudios como el VANQUISH⁷ y el TIMI IIIB⁸, que no mostraron un mayor beneficio de la estrategia invasiva. En contraste con estos hallazgos, el estudio TACTIS TIMI 18⁹ prueba que la estrategia invasiva es claramente superior.

En el TACTIS se estudiaron 2200 pacientes con angina inestable o infarto sin elevación del segmento ST que reunían alguna de las siguientes características: dolor de esfuerzo progresivo o en reposo en las últimas 24 horas, alteraciones en el segmento ST o en la onda T, elevación de troponina basal, historia previa de cardiopatía isquémica que incluyera infarto, procedimiento endovascular o cirugía. Se consideró enfermos de alto riesgo a aquellos que presentaban una puntuación en la escala de riesgo TIMI¹⁰ >5 puntos, riesgo intermedio de 3-4 punto y bajo riesgo 0-3 puntos. Esta escala ha demostrado su asociación con la incidencia de eventos adversos y la respuesta al tratamiento.

Factores de riesgo TIMI

- Edad >65 años
- Al menos tres factores personales de riesgo: fumador activo, hipercolesterolemia, HTA, historia familiar
- Historia previa de cardiopatía isquémica: IAM, ACTP, cirugía.
- Enzimas positivas
- Desviación del segmento ST
- Uso de AAS en los últimos siete días
- Dos o más episodios de angina de reposo en las últimas 24 horas.

Los pacientes fueron randomizados a coronariografía precoz o estrategia conservadora. Estos últimos pacientes se les sometía a terapia invasiva si presentaban inestabilización clínica o ergometría positiva. Se realizó un seguimiento a 6 meses evaluando mortalidad, necesidad de revascularización y complicaciones combinadas como muerte/infarto no fatal. Los pacientes fueron homogéneos en las variables basales.

Los intervalos de tiempo y los porcentajes de procedimientos de intervención en cada rama puede verse en la tabla II.

Tabla II.

Tiempo en horas	CONS	INV
Cateterismo	79	22
Angioplastia	93	25
Cirugía	44	89
Procedimiento (%)		
Cateterismo	51	97
Angioplastia	24	41
Cirugía	13	20
Cualquier revascularización	36	60
Revascularización a los seis meses	44	61

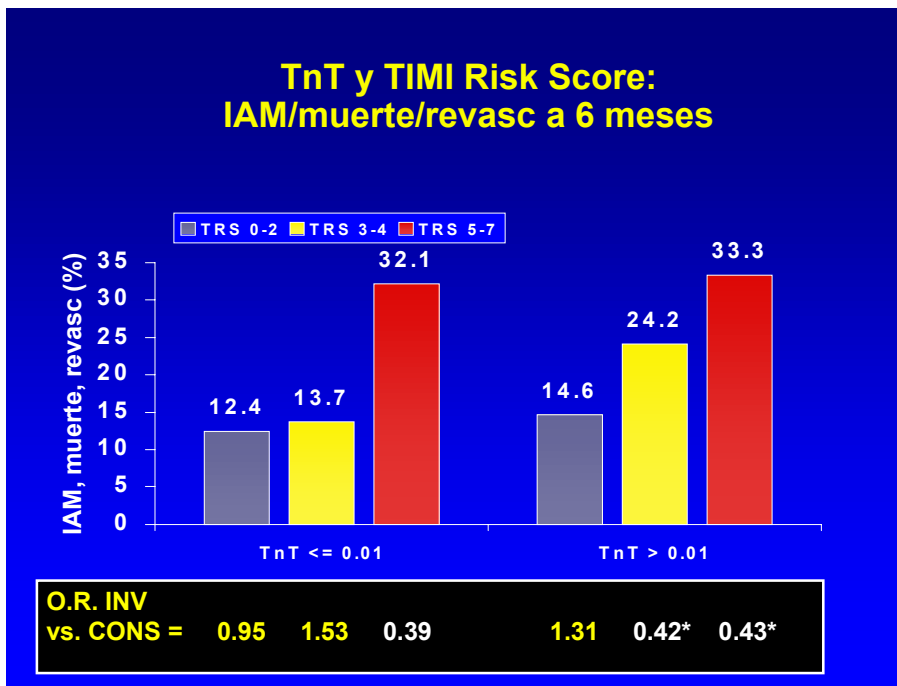
Los principales resultados en cuanto a complicaciones y variables fueron (Tabla III)

TABLA III

	Conservadora%	Intervencionista %	OR	P
IAM/muerte/reingreso a los 6 meses	19.4	15.9	0.78 (0.62, 0.97)	0.025
Si troponina T positiva (>0.1 ng/dl)	14.3	24.2	0.50 (0.4, 0.75)	<0.001
Si troponina T negativa	16.9	14.5		NS
IAM/muerte/reingreso a los 30 días	10.5	7.4	0.67 (0.45-0.93)	0.09
Si troponina T positiva (>0.1 ng/dl)	16.2	7.9	0.44 (0.3, 0.66)	<0.001
Si troponina T negativa	6	5.6		NS
IAM/muerte a los 30 días	7	4.7	0.65 (0.5, 0.9)	0.02
Muerte a los 30 días	1.6	2.2	1.4 (0.76, 2.6)	0.29
IAM a los 30 días	5.8	3.1	0.5 (0.33, 0.77)	0.002
Revascularización a los 30 días	5.5	3.4	0.6 (0.4, 0.92)	0.018

También tanto la estratificación por TIMI risk score como por elevación del ST mostraron mayor beneficio para todos los rangos en el grupo conservador respecto al intervencionista de manera significativa. La combinación de TnT positiva y estratificación por TIMI risk score discrimina bien a aquellos enfermos con mayor riesgo y subsidiarios de beneficio con el empleo de tirofiban, como se puede observar en la figura 3.

Figura 3.



También, se observó que en la estrategia intervencionista hubo menor número de revascularizaciones y cirugía y que el beneficio se observó casi con exclusividad en los enfermos que fueron sometidos a procedimiento invasivo (Tabla IV).

Tabla IV

	Intervencionista %	Conservadora %
Muerte/infarto en tratamiento médico (30 días)	3.3	2.4
Muerte/infarto en ACTP/stent (30 días)	5.5	14.2
Muerte/infarto en Cirugía (30 días)	5.8	11.8
Muerte/infarto pre ACTP/stent precoz (7 días)	1.7	4.4
Muerte/infarto post ACTP/stent	4.5	7.5

En conclusión, la estrategia invasiva disminuyó la incidencia de complicaciones a los 30 días y 6 meses. Hallazgos similares pueden encontrarse en el estudio FRISC II con dalteparina y angiografía precoz.¹¹

Parece, por tanto, existir una aparente discrepancia entre diferentes estudios. Esta aparente contradicción puede explicarse por el uso precoz en el TACTIS de la angiografía, del uso de un inhidor I Ib-IIIa, y del empleo de stents, como puede apreciarse en la tabla V.

Tabla V.

	TIMI 3	VANQWISH	FRISC II	TACTICS-TIMI 18
<u>INTERV</u>				
Stents	No	No	Sí	Sí
GP IIb/IIIa	No	No	No	Sí
Tiempo cate	24 hrs	2-4 días	4 días	24 hrs
<u>CONS</u>				
Ergom	Nuclear	Nuc./Echo	ECG	Nuc/Echo
ST ↓	1mm	1mm	3mm	1mm
% Cate	57%	24%	10%	50%
<u>Concl</u>	Precoz INV	INV <	Tardía INV>	Precoz INV >
	=CONS	CONS	CONS	CONS

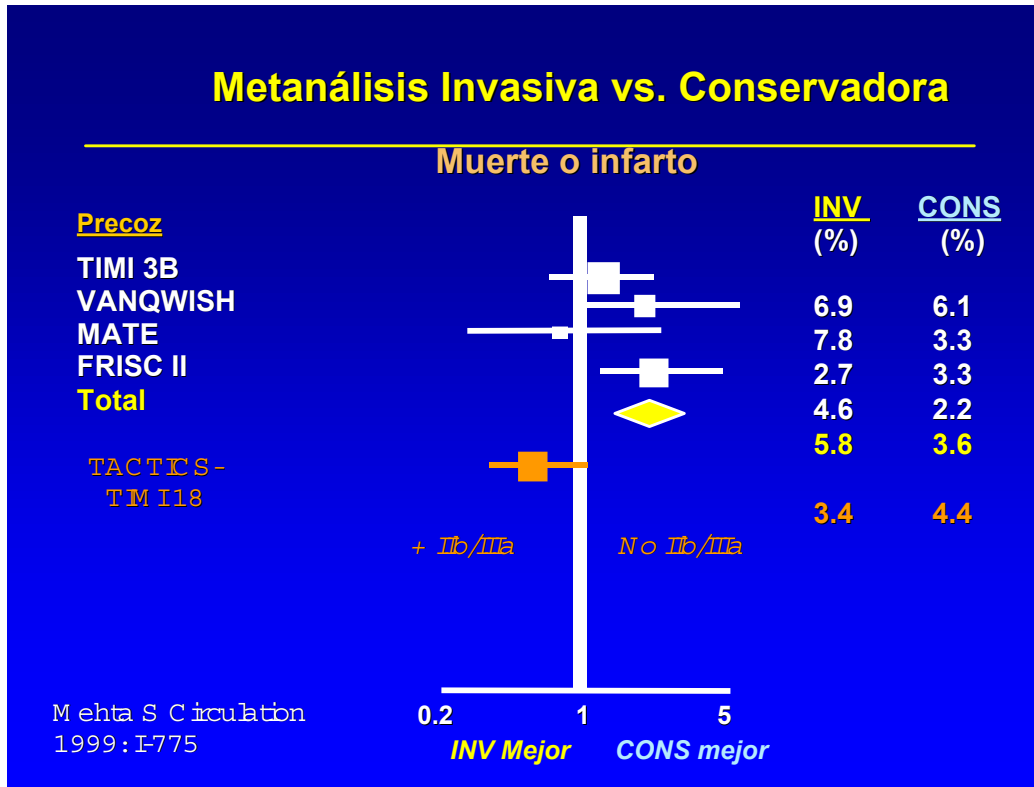
Los inhibidores IIb-IIIa, y el tirofiban en concreto, tendrían una acción beneficiosa¹²⁻¹⁵:

- Eliminarían el riesgo precoz al disminuir la tasa de complicaciones que habrían aparecido en la primera semana
- Estabilización médica precoz antes del cateterismo o de la cirugía
- Reducen el trombo y mejoran el flujo^{15,16}
- Evitan la embolización trombótica durante y con posterioridad a la angioplastia/stent.

Alguna de estas razones han podido determinar la falta de resultados positivos de aquellos estudios que, como el GUSTO IV¹, no han realizado angiografía precoz (sólo el 30% fue cateterizado a los 30 días). Si observamos el estudio TACTIS, no parece que estos fármacos, como tratamiento médico puro sin asociar terapia intervencionista, sean capaces de mostrar diferencias significativas en cuanto a objetivos principales como mortalidad/IAM.

Asimismo, los stents han mostrado un bajo índice de reestenosis y necesidad de revascularización posterior sólo¹⁷, o asociados a inhibidores IIb-IIIa.¹⁸ Un reciente metanálisis¹⁹, cuyo resumen puede verse en la figura 4, da ventaja a la estrategia intervencionista.

Figura 4.



- Es de destacar que la mortalidad del grupo intervencionista en el TACTIS es el más bajo de todos los estudios, y que su grupo conservador tiene una mayor mortalidad. Ello indica que el beneficio es mayor en pacientes con alto riesgo y mayor mortalidad potencial.

Sin embargo, tanto el VANQUISH como el TIMI IIIb coinciden con el TACTIS y el FRISC II en algo fundamental. El beneficio de una estrategia invasiva es claramente mejor en sujetos de alto riesgo. Es decir aquellos considerados como de riesgo intermedio-alto, troponina positiva en admisión y alteraciones del segmento ST. Concretamente la positivización de la troponina es el marcador de riesgo más comúnmente comprobado en todos los ensayos clínicos realizados. En este número de REMI se comenta un artículo sobre la correlación de la troponina y la severidad de las lesiones coronarias.²⁰

También en el caso del SCA con elevación del ST, se ha intentado demostrar que la estrategia de realizar una angioplastia precoz “facilitada” mediante el uso de trombolíticos, inhibidores I Ib-IIIa y heparina asegura una más rápida permeabilización de la arteria responsable del infarto, lo que conllevaría una menor tasa de efectos adversos.²¹ El estudio ADMIRALL,²² también comentado en este número de REMI, al emplear abciximab junto con implantación de stent, demuestra una reducción del 59% en la incidencia combinada de muerte, reinfarto y revascularización a los 30 días. Estos resultados son distintos a los mostrados por el estudio CADILLAC²³, que no mostró diferencia con la terapia combinada. Quizá la discrepancia estribe en la administración del inhibidor antes de realizar la coronariografía (25% de los enfermos en el ADMIRALL). En los últimos años también se viene hablando del uso de I Ib-IIIa junto con fibrinolíticos. A pesar de los prometedores resultados del estudio TIMI 14²⁴, el reciente trabajo GUSTO V²⁵, ha mostrado un mayor número de hemorragias –si bien las mayores no fueron sustanciales- y necesidad de transfusión sin mejorar sustancialmente la mortalidad a los 30 días, aunque la tasa de reinfartos, la necesidad de revascularización urgente y las complicaciones isquémicas precoces disminuyeron significativamente. Son necesarios más estudios para poder apoyar definitivamente esta estrategia

Respecto a las supuestas diferencias entre los tres inhibidores, el estudio TARGET²⁶ (también comentado en este número de REMI) parece demostrar una diferencia de reducción del riesgo de 1.1% entre los dos fármacos en enfermos sometidos a coronariografía con angina inestable. Sin embargo, los intervalos de confianza fueron estrechos y cercanos a 1 (1.1) en término de OR.

Asimismo, en el propio estudio se reconoce que si se hubiese usado una mayor dosificación en el bolo de tirofiban, los resultados podrían haber sido distintos. Teniendo en cuenta que, la diferencia de precio entre abciximab y tirofiban es de cuatro veces (ver apéndice 1) merecería la pena comprobar estos resultados. No obstante, el comprobar dos fármacos con mecanismo de acción equivalente requieren una muestra poblacional más amplia, con un encarecimiento de los costes.

Las diferencias entre tirofiban y eptifibatide pueden analizarse con los resultados del estudio PRISM PLUS¹⁵ (tirofiban) con el PURSUIT¹⁴ (eptifibatide) en pacientes con angina inestable. Estos trabajos son plenamente comparables según los presupuestos de la Medicina Basada en la Evidencia.²⁷

Ambos estudios mostraron diferencias claras respecto de los resultados principales (Tabla VI) y la seguridad (Tabla VII)

TABLA VI

	PRISM PLUS	PURSUIT
Mortalidad en grupo control 7 días	1.9 %	2 %
Mortalidad en grupo control 30 días	4.5 %	3.7 %
Mortalidad en grupo control 180 días	7%	6.2 %
Reducción absoluta de riesgo IAM 7 días (RRR)	3.1*	1.1
Reducción absoluta de riesgo IAM 30 días (RRR)	3.6*	1.9
Reducción absoluta de riesgo IAM 180 días (RRR)	2.2*	1.4
Reducción absoluta IAM/muerte 7 días (RRR)	3.4*	1.5
Reducción absoluta IAM/muerte 30 días (RRR)	3.2*	1.5
Reducción absoluta IAM/muerte 180 días (RRR)	3	1.3
Eventos prevenidos IAM/muerte por 1000 pacientes	32	16
Incidencia hemorragias por 1000 pacientes	6	17
Eventos 30 días IAM (NNT)	38	111
Eventos 30 días IAM/muerte (NNT)	31	67
Eventos 30 días muerte (NNT)	111	500
Reducción de IAM/muerte a los 30 días		
Tratamiento médico	25 %	7 %
Tratamiento médico + ACTP	44 %	31%

RRR: Reducción de riesgo relativo

- p<0.05

TABLA VII

SEGURIDAD En AI / IM sin onda Q	Tirofiban (PRISM-PLUS):			Eptifibatido (PURSUIT)		
	Incidencia: %		Incremento Absoluto: % (p)	Incidencia: %		Incremento Absoluto: % (p)
	H	T		H	E	
HEMORRAGIAS SEVERAS	0.8	1.4	+ 0.6 (p=0.23)	9.1	10.6	+ 1.5 (p=0.02)
TRANSFUSIONES	2.8	4.0	+ 1.2 (p=0.21)	9.2	11.6	+ 2.4 (p<0.05)

Hemorragias severas según criterios TIMI. Grupos: H = heparina; T = heparina+tirofiban; E = heparina+eptifibatido.

Existen diferencias en el análisis por subgrupos (generación de hipótesis) de los estudios PRISM-PLUS y PURSUIT. En el primer estudio (con tirofiban) no se observó heterogeneidad en la eficacia en ninguno de los subgrupos estudiados, incluidas las mujeres y pacientes fuera de EEUU. En las mujeres y los pacientes incluidos en Europa del Este o en Sudamérica del estudio PURSUIT, el eptifibatido no fue eficaz y el resultado fue compatible con tendencia a un efecto inferior al del grupo de placebo.

No obstante, estas diferencias no son claramente significativas cuando se realiza un análisis no “post-hoc”⁶

Por tanto, y a la luz de los hechos publicados, podríamos hablar de que estos fármacos responden a un “modelo en dos fases”. El abciximab tendría más evidencia de eficacia en enfermos que precisan coronariografía precoz por inestabilidad y alto riesgo, siempre y cuando se dispusiera rápidamente de un laboratorio de cateterismo (TARGET²⁶). El tirofiban y eptifibatide, este último con menor eficacia, estarían indicados en pacientes que pudiesen ser estabilizados clínicamente, y en hospitales que no pudieran disponer de instalaciones de hemodinámica continuamente durante 24 horas. (TACTIS⁹, PRISM-PLUS¹⁵ y PURSUIT¹⁴). No es posible por el momento precisar si la diferencia entre los distintos tipos de fármacos responden a mecanismos de acción diferentes, distintas interacciones entre endotelio, plaquetas y leucocitos, diferencias entre dosis o pacientes, o sólo a variabilidad estadística.

En cualquier caso, y basados en reglas de evidencia, todas las guías de actuación clínica²⁸⁻³⁰ establecen la necesidad de emplear inhibidores IIb-IIIa, junto con coronariografía precoz, en todos aquellos enfermos con SCA y factores de alto riesgo. ¿A qué se llaman factores de alto riesgo? No hay un acuerdo unánime entre las guías. Aunque, como criterio de consenso, si observamos los resultados del TACTIS todos aquellos enfermos con más de tres factores (TIMI Risk Score ≥ 3 y/o Tn positiva/desviación del ST > 1 mm) serían candidatos a recibir esta denominación.

Los enfermos con riesgo intermedio no tendrían una indicación definitiva del uso de estos fármacos (Tabla VIII). Los de bajo riesgo se les sometería simplemente a pruebas de provocación de isquemia.

Tabla VIII

	Recomendación sobre el uso de IIb-IIIa en AI/IAM sin elevación del segmento ST en pacientes de alto riesgo
Sociedad Española de Cardiología ³⁰	No especifica clase. Clase I en tratamiento antitrombótico
ACC/AHA ²⁸	Clase I, grado A
ESC ²⁹	Clase I, grado A
Sixth ACCP ³¹	Clase I, grado A

La estrategia a seguir sería (ver Apéndice 1):

1. Identificación inmediata de pacientes de alto riesgo
2. Inicio inmediato de IIb-IIIa, junto con AAS y heparina
3. Disponibilidad de cateterismo en menos de 8 horas:

- Programar angiografía (+ revascularización si procede) bajo tratamiento con abciximab
- Mantener abciximab durante 12 horas

4. No disponibilidad de cateterismo en menos de 8 horas:

- Iniciar tirofiban (preferido) o eptifibatide
- Programar coronariografía entre 4 y 48 h. (media 24 h) post inicio de IIb-IIIa
- Mantener IIb-IIIa durante 12 horas

Esta nueva estrategia en el manejo del paciente con SCA plantea una serie de problemas:

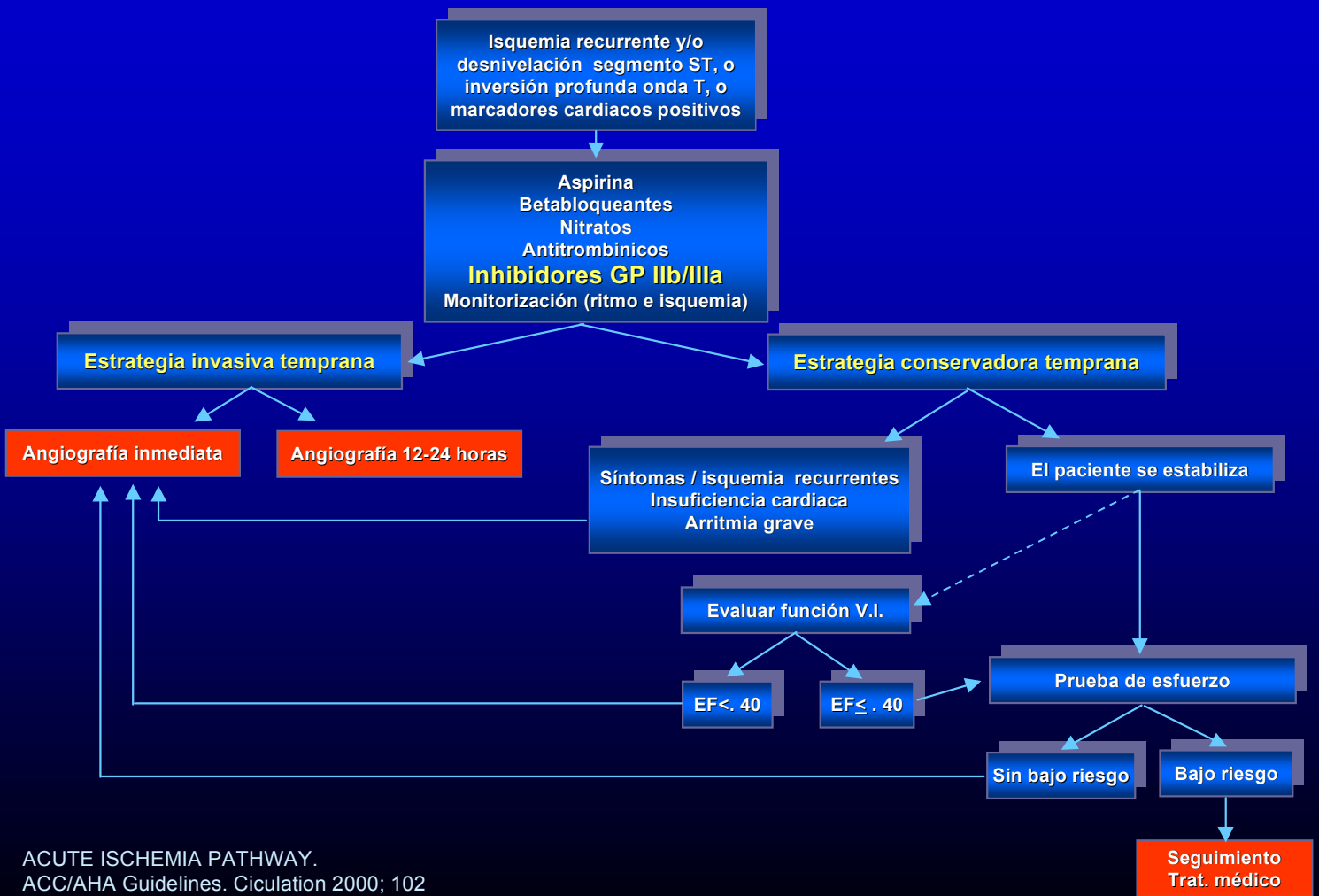
1. Costos. Este beneficio de la estrategia intervencionista puede hacerse a un costo razonable.

Weintraub et al (datos no publicados) han mostrado que:

- Los costos a los seis meses son similares, a pesar de ser inicialmente superiores. Esto es explicable por la reducción de complicaciones y reingresos.
- Los grupos con alteraciones del ST y positivización de la troponina muestran mayor beneficio y costo similar a los seis meses.

2. Logísticos. Los centros sin hemodinámica en nuestro medio pueden tener problemas para concertar una coronariografía en menos de 48 horas. Además, es difícil convencer a determinados Servicios de Hemodinámica de la urgencia de cateterizar a un paciente "aparentemente" estable, a pesar de ser un enfermo de alto riesgo. Es obvio, que la propia Sociedad Española de Cardiología y la SEMICYUC deben llevar un plan de concienciación y coordinación entre clínicos y hemodinamistas con vistas a que estas estrategias mejoren realmente a nuestros pacientes.

APENDICE 1. ESTRATEGIA DE USO DE LOS INHIBIDORES IIB-IIIa



APENDICE 2. DOSIS Y COSTE POR TRATAMIENTO DE LOS INHIBIDORES IIB-IIIa

Tirofiban (AGRASTAT®)		PACIENTE ESTANDAR DE 70 Kg			
Presentación y PVL	Indicación	Posología	Dosis	Nº viales	Coste (Pts)
Agrastat (Tirofibán) 12,5mg=50mL 0,25 mg/mL	Angina inestable/ Infarto sin onda Q	De una misma bolsa de infusión: Carga: 0,4 mcg/kg/min durante 30 min. +	0,84 mg +	Siempre 1 vial diario	31.614 63.228 94.842
		Mantenimiento: 0,1 mcg/kg/min min. 48 h: . cada período de 24 horas: . infusión durante 48 horas: . infusión durante 72 horas:	10,08 mg 20,16 mg 30,24 mg		
31.614 pts/vial		TOTAL tratamiento 72 horas:	31,08 mg	3 viales	94.842
			COSTE / DIA:		31.614 pts

Eptifibatide (INTEGRILIN ®)		PACIENTE ESTANDAR DE 70 Kg			
Presentación y PVL	Indicación	Posología	Dosis	Nº viales	Coste (Pts)
Integrilin (eptifibátido) Bolo: 20mg=10 mL 2 mg/mL Infusión: 75mg=100 mL 0,75 mg/mL Bolo: 3.327 pts/vial Infusión: 10.482 pts/vial	Angina inestable/ Infarto sin onda Q	De una misma bolsa de infusión: Bolo: 180 mcg/kg. +	12,60 mg +	= 1 vial +	= 3.327 +
		Mantenimiento: 2,0 mcg/kg/min . cada período de 24 horas: . infusión durante 48 horas: . infusión durante 72 horas:	201,60 mg 403,20 mg 604,80 mg	= 3 viales = 6 viales = 9 viales	= 31.446 = 62.892 = 94.338
		TOTAL tratamiento 72 horas:	617,4 mg	10 viales	97.665
			COSTE / DIA:		32.555 pts

Abciximab (REOPRO®)		PACIENTE ESTANDAR DE 70 Kg			
Presentación y PVL	Indicación	Posología	Dosis / 70 kg	Nº viales	Coste (Pts)
ReoPro (abciximab) 10 mg/5 ml 44.000 pts/vial	Intervención Coronaria Percutánea (ICP)	1. Bolo: 0,25 mg/kg.	17,50 mg	2	132.000
		2. Infusión: 0,125 mcg/kg/min, Durante 12 h	6,30 mg	1	
		TOTAL:	23,80 mg	3	
	ICP en angina refractaria	1. Bolo: 0,25 mg/kg.	17,50 mg	2	176.000
		2. Infusión: 0,125 mcg/kg/min, Durante 24 h previas a ICP + 12 h. posteriores = <u>36 h.</u>	18,90 mg	2	
		TOTAL:	36,40 mg	4	
			COSTE / DIA:		≥ 132.000 pts

Referencias

- ¹ Simoons ML, and the GUSTO IV-ACS investigators. Effect of glycoprotein IIb/IIIa receptor blocker abciximab on outcome in patients with acute coronary syndromes without early coronary revascularisation: the GUSTO IV-ACS randomised trial. *Lancet* 2001; 357: 1915-1924.
- ² Novel dosing regimen of eptifibatide in planned coronary stent implantation (ESPRIT): a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2000; 356:2037-44.
- ³ The EPISTENT Investigators. 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.
- ⁴ Kong DF, Califf RM, Miller DP, et al. Clinical outcomes of therapeutic agents that block the platelet glycoprotein IIb/IIIa integrin in ischemic heart disease. *Circulation* 1998;98:2829-35.
- ⁵ Sabatine, MS, Jang, IK. The use of glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in patients with coronary artery disease. *Am J Med* 2000; 109:224-237
- ⁶ Boersma E, Akkerhuis KM, Thérout P, Califf RM, Topol EJ, Simoons ML. Platelet Glycoprotein IIb/IIIa Receptor Inhibition in Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndromes Early Benefit During Medical Treatment Only, With Additional Protection During Percutaneous Coronary Intervention. *Circulation*. 1999;100:2045-2048.
- ⁷ B den WE, O'Rourke RA, Crawford MH, 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;338:1785-92. [Erratum, *N Engl J Med* 1998;339:1091.]
- ⁸ 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: 1545-56.
- ⁹ Cannon CP, Weintraub WS, Demopoulos LA, et al. Comparison of early invasive and conservative strategies in patients with unstable coronary syndromes treated with the glycoprotein IIb/IIIa inhibitor tirofiban. *N Engl J Med* 2001;344:1879-87.
- ¹⁰ Antman EM, Cohen M, Bernink P, et al. The TIMI risk score for unstable angina/non-ST elevation MI: a method for prognostication and therapeutic decision making. *AMA* 2000;284:835-42.
- ¹¹ Invasive compared with non-invasive treatment in unstable coronary artery disease: FRISC II prospective randomised multicentre study. *Lancet* 1999;354:708-15.
- ¹² The EPIC Investigators. Use of a monoclonal antibody directed against the platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor in high-risk coronary angioplasty. *N Engl J Med* 1994;330:956-61.
- ¹³ The IMPACT-II Investigators. Randomised placebo-controlled trial of effect of eptifibatide on complications of percutaneous coronary intervention: IMPACT-II. *Lancet* 1997;349:1422-8.
- ¹⁴ 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.

- ¹⁵ 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;338:1488-97. [Erratum, *N Engl J Med* 1998;339:415.]
- ¹⁶ Zhao XQ, Théroux P, Snapinn SM, Sax FL, for the PRISM-PLUS Investigators. Intracoronary Thrombus and Platelet Glycoprotein IIb/IIIa Receptor Blockade With Tirofiban in Unstable Angina or Non-Q-Wave Myocardial Infarction. *Circulation*. 1999;100:1609-1615.
- ¹⁷ Serruys PW, de Jaegere P, Kiemeneij F, et al. A comparison of balloon-expandable-stent implantation with balloon angioplasty in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med* 1994;331:489-95.
- ¹⁸ Lincoff AM, Califf RM, Molitern DJ, et al. Complementary clinical benefits of coronary-artery stenting and blockade of platelet glycoprotein IIb/IIIa receptors. *N Engl J Med* 1999;341:319-27.
- ¹⁹ Mehta L. *Circulation* 1999;100:775.
- ²⁰ Frey N, Dietz A, Kurowski V, Giannitsis E, Tölg R, Wiegand U, et al. Angiographic correlates of a positive troponin T test in patients with unstable angina. *Crit Care Med* 2001; 29:1130-1136.
- ²¹ Herrmann HC, Molitern DJ, Ohman EM, et al. Facilitation of early percutaneous coronary intervention after reteplase with or without abciximab in acute myocardial infarction: results from the SPEED (GUSTO-4 Pilot) Trial. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:1489-96.
- ²² Montalescot G, Barragan P, Wittenberg O, et al. Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibition with coronary stenting for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2001;344:1895-903.
- ²³ Stone GW, Grines CL, Cox DA, et al. A prospective, randomized trial comparing primary balloon angioplasty with or without abciximab to primary stenting with or without abciximab in acute myocardial infarction: primary endpoint analysis from the CADILLAC Trial. *Circulation* 2000; 102:II-664.abstract.
- ²⁴ Antman EM, Giugliano RP, Gibson CM, et al, for the TIMI 14. Investigators. Abciximab facilitates the rate and extent of thrombolysis: results of the Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) 14 trial. *Circulation* 1999; 99: 2720-32.
- ²⁵ The GUSTO V Investigators. Reperfusion therapy for acute myocardial infarction with fibrinolytic therapy or combination reduced fibrinolytic therapy and platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibition: the GUSTO V randomised trial. *Lancet* 2001; 357: 1905-14
- ²⁶ Topol EJ, Moliterno DJ, Herrmann HC, et al. Comparison of two platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitors, tirofiban and abciximab, for the prevention of ischemic events with percutaneous coronary revascularization. *N Engl J Med* 2001;344:1888-94.
- ²⁷ McAlister FA. *JAMA* 1999; 281 (14): 1371-377
- ²⁸ ACC/AHA Guidelines for the Management of Patients With Unstable Angina and Non-ST-Segment Elevation Myocardial Infarction: Executive Summary and Recommendation. *Circulation* 2000;102:1193-1209.
- ²⁹ Management of acute coronary syndromes: acute coronary syndromes without persistent ST segment elevation. Recommendations of the Task Force of the European Society of Cardiology. *European Heart Journal* (2000) 21, 1406-1432
- ³⁰ López-Bescós L, Fernández-Ortiz A, Bueno Zamor H, Coma Canella I, Lidón RM, Cequier A, et al. Guías de práctica clínica de la Sociedad Española de Cardiología en la angina inestable/infarto sin elevación ST. *Rev Esp Cardiol* 2000; 53: 838-850

³¹ Cairns JA, Theroux P, Lewis HD Jr, Ezekowitz M, Meade TW. CHEST 2001; 119: 228S-252S.