

Vigencia de los inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa en el tratamiento de los síndromes coronarios agudos

Administración *upstream* de inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa en el síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST: la estrategia TACTICS

Manuel Piqué*, Isabel Hernández, Antonio Miñano y Fernando Worner Diz

Servicio de Cardiología, Hospital Universitario Arnau de Vilanova, IRB de Lleida, Lleida, España

Palabras clave:

Síndromes coronarios agudos
Antiagregación plaquetaria
Protocolos clínicos

Keywords:

Acute coronary syndrome
Antiplatelet therapy
Treatment protocols

RESUMEN

El empleo de los inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa en el contexto del síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST es un tema muy controvertido. A pesar de la oposición a su uso en las últimas guías de revascularización de la Sociedad Europea de Cardiología, los autores seguimos defendiendo el beneficio de la estrategia utilizada en el ensayo clínico TACTICS: actitud intervencionista facilitada con tirofiban en los pacientes con riesgo moderado y alto. Argumentamos esta defensa basándonos en que consideramos que el tirofiban es superior a los otros inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa en estos pacientes, unido a las dudas que todavía nos plantea la bivalirudina y al convencimiento de que los nuevos antiagregantes no deben considerarse sustitutivos, sino complementarios.

Upstream Administration of Tirofiban in Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndrome: The TACTICS Strategy

ABSTRACT

The use of glycoprotein-IIb/IIIa inhibitors in non-ST-elevation acute coronary syndrome is highly controversial. Despite opposition to their use in the European Society of Cardiology's most recent guidelines on myocardial revascularization, the authors of this article maintain that clear clinical benefits were obtained with the treatment strategy used in the TACTICS clinical trial, namely the invasive approach facilitated by tirofiban that was used in moderate- and high-risk patients. The argument in favor of this approach is based on the contention that tirofiban is superior to other glycoprotein-IIb/IIIa inhibitors in these patients, as well as on the knowledge that there are still uncertainties about bivalirudin and on the conviction that new antiplatelet agents should not be regarded as substitutes but rather as complementary treatments.

INTRODUCCIÓN Y DEFINICIÓN

En la actualidad el enfoque integral del manejo del síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST (SCASEST) se basa en un proceso dinámico («una corriente») en el que en un corto espacio de tiempo se debe realizar: *a*) un diagnóstico clínico-electrocardiográfico; *b*) una valoración rápida del riesgo, y *c*) una planificación terapéutica orientada a seleccionar a los pacientes que pueden beneficiarse de una revascularización coronaria en un plazo máximo de 2 o 3 días¹⁻³.

Sintetizando, el tratamiento básico común a todos los SCASEST lo constituye la administración de un anticoagulante, dos antiagregantes plaquetarios orales (aspirina y clopidogrel o alguno de los nuevos

inhibidores de los receptores de ADP), antianginosos (bloqueadores beta, nitratos) y estatinas. La realización o no de una coronariografía precoz viene determinada por la valoración del riesgo del paciente, que puede cuantificarse mediante la aplicación de distintas escalas^{4,5} o, de forma más sencilla, indicarla a aquellos que presenten diabetes, alteraciones del segmento ST en el ECG, elevación de marcadores de daño miocárdico u otros criterios clínicos de gravedad (recurrencia de la isquemia, insuficiencia cardíaca, arritmias, etc.).

En el presente capítulo analizaremos la vigencia de los inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa (IGP) en el tratamiento del SCASEST. A diferencia de todos los tratamientos mencionados en el párrafo anterior, para algunos no tienen ningún papel, para otros, sólo en el terreno del intervencionismo percutáneo una vez conocida la ana-

*Autor para correspondencia: Sant Jordi 4, 25123 Torrefarrera, Lleida, España.
Correo electrónico: mpique@arnau.scs.es (M. Piqué).

Abreviaturas

ADP: adenosindifosfato.
 CK-MB: creatincinasa MB.
 ECG: electrocardiograma.
 HNF: heparina no fraccionada.
 IAM: infarto agudo de miocardio.
 ICP: intervencionismo coronario percutáneo.
 IGP: inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa.
 OR: *odds ratio*.
 SCASEST: síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST.
 TRS: TIMI *risk score*.

tomía coronaria (administración *downstream*, es decir, «al final de la corriente») y para otros son fundamentales cuando, una vez valorado el riesgo del enfermo, este es suficientemente alto como para planificarle una coronariografía con vistas a revascularización (administración *upstream*, es decir, «al principio de la corriente»).

Debe quedar claro que administración *upstream* de un IGP no es sinónimo de administración indiscriminada a cualquier SCASEST, sino que forma parte de una estrategia integral destinada a los pacientes con riesgo moderado o alto en los que se ha considerado la indicación de una actitud intervencionista, lo que es conocido como «estrategia TACTICS»⁶.

¿EXISTE ALTERNATIVA A LOS IGP EN EL TRATAMIENTO DEL SCASEST DE MODERADO O ALTO RIESGO?

Antes de debatir sobre el momento más adecuado para la administración de un IGP en el contexto del SCASEST, cabe reconsiderar si su indicación sigue vigente tras la introducción en el arsenal terapéutico de nuevos fármacos antiagregantes como el clopidogrel, o los más potentes prasugrel o ticagrelor, o de anticoagulantes como la bivalirudina. La recientemente publicada guía de revascularización de la Sociedad Europea de Cardiología⁷ aboga porque estas novedades terapéuticas pueden sustituir, al menos en la mayoría de los casos, a la administración de los IGP. En nuestra opinión, no existe una alternativa a los IGP por los siguientes motivos:

1. En relación con los antagonistas de los receptores P2Y₁₂, destacar que el efecto antiagregante del clopidogrel no es comparable con el de los IGP^{8,9}, habiéndose demostrado, además, un beneficio clínico adicional al combinar ambos tratamientos en los pacientes con SCASEST de mayor riesgo¹⁰. Si bien es cierto que los nuevos antiagregantes (prasugrel y ticagrelor) son más potentes que el clopidogrel, no dejan de ser antagonistas de un solo receptor de la activación plaquetaria (receptores ADP). Por el contrario, los IGP actúan inhibiendo la agregación en el punto final del proceso, impidiendo la unión de las plaquetas activadas, independientemente de cuál fuera el agonista que lo hubiera iniciado¹¹. Por otro lado, al ser fármacos de administración oral, pueden presentar problemas de absorción o metabolización. Los estudios TRITON TIMI 38¹² y PLATO¹³, realizados con prasugrel y ticagrelor respectivamente, comparaban estos fármacos con el clopidogrel, no con los IGP, que se administraron a criterio de los investigadores. A este respecto, la información disponible sobre su uso combinado, que proviene de un subestudio del TRITON¹⁴, concluye que no existe interacción negativa entre ambos grupos de tratamiento, sino al contrario, de la adición de ambos se desprende una acción sinérgica sin aumento de las hemorragias mayores.

2. Respecto a la bivalirudina: la posible indicación de la bivalirudina en el SCASEST se basa en los resultados del estudio ACUITY¹⁵. Es un ensayo clínico complejo y de muy difícil interpretación, puesto

que el fármaco en estudio, la bivalirudina, se comparó con grupos de tratamientos muy heterogéneos. La bivalirudina mostró tendencia a presentar más eventos isquémicos que la asociación de una heparina con un IGP. Sin embargo, se evidenció una disminución significativa del riesgo hemorrágico (el 2,7% en términos absolutos), tomando como base los criterios hemorrágicos propios del estudio, y menos marcada (1%) si se aplican criterios clásicos como los TIMI^{16,17}. Queda pendiente discernir cuál sería el beneficio clínico neto de la bivalirudina usando los criterios hemorrágicos TIMI. Al margen de las peculiaridades metodológicas, quedan algunas lagunas de este estudio por resolver: a) un 23% de los pacientes del grupo bivalirudina recibieron heparina antes de la aleatorización. Curiosamente, este es el grupo de pacientes en los que se obtuvo un mayor beneficio clínico neto en términos absolutos (el 2 frente al 0,4% en los pacientes con tratamiento consistente o 0,9% en los que no llevaron ningún tratamiento previo a la aleatorización). Ignoramos cuál sería el resultado del estudio si se excluyera a estos pacientes, y b) el mayor beneficio clínico neto en términos absolutos se obtuvo en los pacientes con menor riesgo isquémico, con grados de TIMI *risk score* (TRS)⁴ de 0 a 2 (beneficio clínico neto del 3,8 frente al 0,8% en los de TRS 3-4 y del 1,3% en los de TRS 5-7). En conclusión, nos parece que con los datos disponibles hasta ahora, no existe una verdadera alternativa que justifique modificar el tratamiento integral clásico del SCASEST. Por un lado, afirmar que los nuevos y potentes antiagregantes plaquetarios pueden sustituir a los IGP es una aseveración poco fundamentada. Por otro, el verdadero beneficio de la bivalirudina, que es la reducción de algunas hemorragias mayores, probablemente queda descompensado por las dudas que entraña su efecto antiisquémico en los pacientes con mayor riesgo, especialmente en el momento actual en que la progresiva mayor utilización de la vía radial, al menos en nuestro medio¹⁸, el mejor manejo o el empleo de otros anticoagulantes (por ejemplo, el fondaparinux)^{19,20} están haciendo descender la incidencia de complicaciones hemorrágicas^{21,22}. Se podría aventurar que la repetición del estudio ACUITY¹⁵ en la actualidad y en nuestro medio obtendría resultados distintos.

RAZONES TEÓRICAS EN CONTRA Y A FAVOR DEL UPSTREAM

El tratamiento *upstream* está autorizado para los IGP de molécula pequeña, eptifibatida y tirofiban. Desde un punto de vista teórico, sus detractores desestiman que pueda tener un efecto facilitador del intervencionismo, niegan cualquier tipo de beneficio en los pacientes en quienes no se realiza revascularización percutánea y alegan un incremento de las complicaciones hemorrágicas. Además, los que así opinan asumen que la eficacia y seguridad de la eptifibatida y el tirofiban son equivalentes.

Por contra, los defensores del *upstream* argumentan que el tratamiento precoz con IGP en pacientes con moderado o alto riesgo disminuye el componente trombótico, lo que contribuye a la estabilización del paciente y mejora los resultados del intervencionismo. Adicionalmente, abogan porque puede beneficiar a algunos pacientes, aunque no se acabe realizando una revascularización percutánea, siempre que la gravedad sea elevada, y más aún si son diabéticos.

En los siguientes epígrafes se discutirán las evidencias que apoyan una u otra posición ante este controvertido tema.

Evidencias en contra del upstream

Dos estudios relativamente recientes han mostrado unos resultados que no apoyarían la utilización sistemática del tratamiento precoz con IGP en el SCASEST. Se trata de los estudios ACUITY TIMING²³ y EARLY ACS²⁴. En el primero de ellos, un subestudio del ACUITY, los pacientes asignados a la estrategia *upstream* fueron tratados con tirofiban (34%) o eptifibatida (64%). El tiempo medio de perfusión del fármaco previamente al cateterismo fue sólo de unas 4 horas. Los pacientes aleatorizados a la estrategia *downstream* recibieron mayorita-

Tabla 1

Principales resultados de los ensayos clínicos ACUTY-TIMING y EARLY-ACS

Estudio	IGP	Objetivo principal isquémico (%)			Upstream e incremento de hemorragias mayores		
		Upstream	Downstream	p	Criterios ACUTY	Criterios TIMI	Criterios GUSTO
ACUTY-TIMING	Upstream Eptifibatida (64%) Tirofiban (34%)	7,1	7,9	NS	Sí	No	—
	Downstream Eptifibatida (57%) Abciximab (33%) Tirofiban (4%)						
EARLY-ACS	Upstream Eptifibatida Downstream Eptifibatida	9,3	10	NS	—	Sí	No

Tabla 2

Metaanálisis con las poblaciones de los estudios ACUTY-TIMING y EARLY-ACS

Objetivos de los estudios	Todos los pacientes	No tratados con bivalirudina
Muerte, infarto o revascularización urgente	RR = 0,9 (0,83-0,98); p = 0,02	RR = 0,91 (0,83-1); p = 0,04
Muerte o infarto	RR = 0,92 (0,84-1,01); p = 0,08	RR = 0,9 (0,82-1); p = 0,05
Muerte	RR = 1,02 (0,82-1,24); p = 0,84	RR = 1,08 (0,87-1,34); p = 0,49
Infarto	RR = 0,93 (0,83-1,01); p = 0,09	RR = 0,89 (0,79-0,99); p = 0,03
Revascularización urgente	RR = 0,78 (0,65-0,93); p = 0,006	RR = 0,81 (0,66-0,99); p = 0,04

riamente eptifibatida o abciximab, y el tratamiento se inició entre 5 y 10 min antes del primer inflado del balón. En el estudio EARLY ACS²⁴, el IGP utilizado en los dos grupos fue eptifibatida y como anticoagulantes se usaron heparina no fraccionada o enoxaparina. El tiempo medio de perfusión del IGP en el grupo *upstream* fue de alrededor de 20 h.

Los resultados de ambos estudios son congruentes (tabla 1). Los dos muestran una tendencia no significativa a la disminución de eventos isquémicos en el grupo de tratamiento precoz, aplicable a todos los subgrupos de pacientes. Respecto a la seguridad, se constató un aumento de las hemorragias en general, aunque no necesariamente de las hemorragias mayores en función del criterio hemorrágico utilizado.

Así pues, un primer análisis de estos dos trabajos induce a desechar el tratamiento *upstream* al concluir que el discreto beneficio antiisquémico se contrarresta con el moderado incremento hemorrágico. Aun así, hay que tener en cuenta algunas consideraciones: a) la gran mayoría de los pacientes fueron tratados con eptifibatida (el 64% en el ACUTY TIMING y el 100% en el EARLY ACS); por lo tanto, estos resultados son aplicables a este fármaco y no tienen por qué ser los mismos si se hubiera utilizado otro IGP; b) el protocolo utilizado en el estudio ACUTY TIMING no se puede considerar como de una verdadera estrategia *upstream* por el poco tiempo de perfusión de fármaco que tuvieron los pacientes aleatorizados a esta rama, y c) un metaanálisis de los resultados de ambos estudios, realizado por los analistas de las guías NICE británicas, revisadas y publicadas recientemente²⁵, muestra que el grupo *upstream* alcanza una reducción estadísticamente significativa en la mayoría de los objetivos isquémicos. Esta reducción es aún mayor cuando se analiza a los pacientes que sólo recibieron algún tipo de heparina y se elimina la posible contaminación introducida por la bivalirudina (tabla 2). Estos resultados suponen un incremento de hasta un 29% de los eventos isquémicos compuestos en los pacientes tratados con IGP de forma diferida, lo que no permitiría alcanzar el criterio de no inferioridad de esta estrategia.

En conclusión, estos dos estudios plantean serias dudas sobre la utilización *upstream* de la eptifibatida en el tratamiento del SCASEST,

lo cual no impide seguir defendiendo esta estrategia con otro IGP, en concreto con tirofiban.

Evidencias a favor del *upstream* con tirofiban

Existen 2 estudios que analizan de forma directa el efecto de la administración *upstream* de tirofiban. En el estudio EVEREST²⁶, los resultados fueron muy favorables a la administración *upstream* de tirofiban, que mejoró el grado de perfusión tisular miocárdica y redujo el daño miocárdico frente al propio tirofiban o abciximab *downstream* (tabla 3). El estudio ELISA²⁷ también demostró un beneficio significativo, en determinados parámetros intermedios, con la administración de tirofiban *upstream* frente al intervencionismo sin IGP en pacientes con SCASEST de riesgo elevado.

Las mejores evidencias a favor de la utilización de tirofiban proceden de la observación de los resultados del conjunto de todos los ensayos clínicos realizados con IGP, a lo largo de la historia, en diferentes escenarios clínicos. El tirofiban muestra en todos ellos una pertinaz tendencia a presentar mejores resultados que los otros IGP.

En primer lugar, el metaanálisis de Roffi²⁸ refleja los resultados de los ensayos más antiguos realizados con IGP correspondientes a la era en que el intervencionismo no era una práctica sistemática en los pacientes con moderado o alto riesgo. Engloba los estudios PRISM-PLUS²⁹ y PRISM³⁰ (tirofiban), PARAGON A³¹ y PARAGON B³² (lami-fiban), PURSUIT³³ (eptifibatida) y GUSTO IV ACS³⁴ (abciximab). Al analizar selectivamente al grupo de pacientes revascularizados percutáneamente durante la hospitalización, los que recibieron un IGP se beneficiaron de una reducción significativa de muerte o IAM a los 30 días frente a los que recibieron placebo (el 10,7 frente al 12,7%; p = 0,01). Pero esta reducción de eventos fue muy desigual según el IGP administrado, siendo muy pequeña en términos absolutos para abciximab o eptifibatida (el 0,9 y el 1,4%, respectivamente) y mucho mayor para el tirofiban (el 4,7% en el PRISM-PLUS), alcanzando casi la significación estadística (p = 0,09) pese a que el tamaño de la muestra se vio sensiblemente reducido (fig. 1A). Este efecto es especialmente llamativo al estudiar específicamente al subgrupo de pacientes diabéticos³⁵, independientemente de que estuvieran o no revasculari-

Tabla 3
Perfusión miocárdica en relación con el tratamiento con IGP

	Tirofiban <i>upstream</i>	Tirofiban <i>downstream</i>	Abciximab <i>downstream</i>	p
PT 0/1 pre-ICP	28,1	66,7	71	0,0009
PT 0/1 post-ICP	6,2	20	35,5	0,015
TnI (+) post-ICP (%)	9,4	30	38,7	0,018
Pico TnI post-ICP	3,8 ± 4,1	7,2 ± 12	9 ± 13,8	0,001

PT: perfusión tisular; TnI: troponina I.

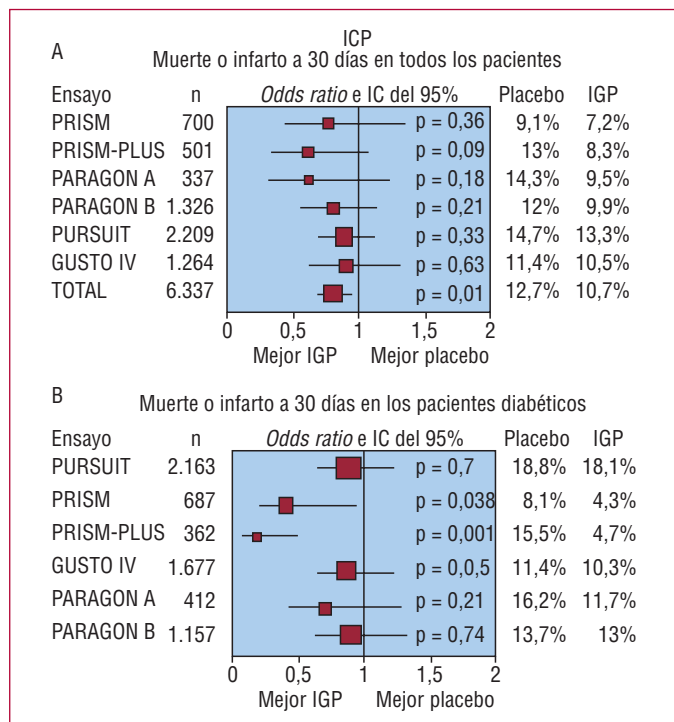


Figura 1. Diferentes tendencias, significaciones y magnitudes según el IGP utilizado. A: pacientes tratados mediante ICP. B: todos los pacientes diabéticos con o sin ICP (modificado de Roffi^{28,35}). IC: intervalo de confianza; ICP: intervencionismo coronario percutáneo; IGP: inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa.

zados (fig. 1B), en los que tirofiban es el único IGP que muestra una reducción significativa de muerte o IAM a los 30 días a pesar de lo reducido de la muestra.

Pero la mejor manera de ilustrar el beneficio del tratamiento *upstream* es observar los resultados de todos los ensayos clínicos rea-

lizados para evaluar los efectos del intervencionismo precoz frente al tratamiento conservador o selectivamente invasivo en el SCASEST. En la práctica totalidad de los estudios, los pacientes aleatorizados a la rama intervencionista mostraron una tendencia o incluso un aumento significativo de la incidencia de IAM o del evento combinado muerte e IAM durante la estancia hospitalaria³⁶. La excepción la constituye el estudio TACTICS TIMI-18⁶, en el que se observó el comportamiento inverso, con una disminución significativa de los infartos en la rama intervencionista. La diferencia entre el estudio TACTICS⁶ y los demás es que en este se realizó tratamiento *upstream* con tirofiban, mientras que en el resto no se utilizaron IGP o se utilizaron *downstream*.

El ejemplo paradigmático y altamente ilustrativo lo ofrece la comparación de las gráficas de eventos isquémicos del estudio TACTICS TIMI-18 (administración *upstream* de tirofiban) con las del estudio ICTUS³⁷ (administración *downstream* de abciximab) (fig. 2). Ambos ensayos reclutaron a pacientes con riesgo muy parecido y en los dos, en la rama «conservadora» o «selectivamente invasiva», se indicó el cateterismo y revascularización con criterios amplios y similares. La única gran diferencia entre ambos estudios, aparte de la mencionada sobre los IGP, fue que en el ICTUS³⁷ la mayoría de los pacientes recibieron clopidogrel y estatinas, mientras que no fue así en el TACTICS TIMI-18⁶. La observación de estas gráficas manifiesta claramente que los pacientes de la rama intervencionista del ICTUS³⁷, a pesar de ser tratados con clopidogrel y abciximab *downstream*, sufren un mayor número de eventos isquémicos que sus comparativos de la rama conservadora, al contrario que los pacientes de la rama intervencionista del TACTICS TIMI-18.

Diversos estudios han demostrado el impacto pronóstico adverso que significa padecer un infarto durante la evolución, dado que, tanto si ocurre de forma espontánea como en relación al intervencionismo, eleva de forma significativa la mortalidad en el seguimiento a 6 meses³⁸. La definición de infarto fue distinta en los estudios que estamos comparando. Los autores del ICTUS hicieron un análisis de los IAM aplicando la misma definición que en el TACTICS TIMI-18, basada en la elevación de la CK-MB en lugar de la troponina. La figura 3 confir-

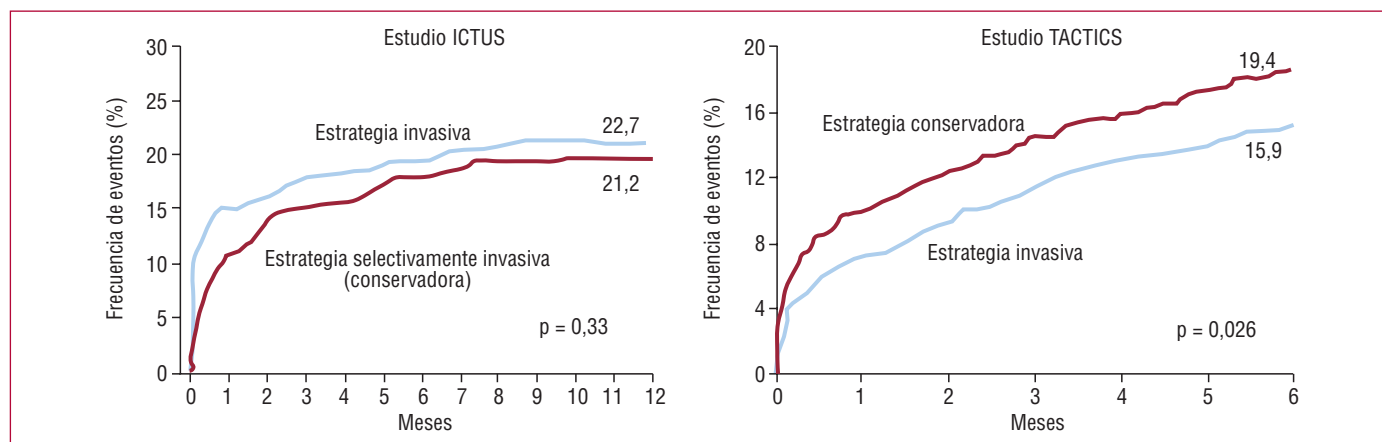


Figura 2. Incidencia acumulada del objetivo primario de muerte, infarto de miocardio no fatal o rehospitalización por síndrome coronario agudo a 1 año (estudio ICTUS) o a 6 meses (estudio TACTICS).

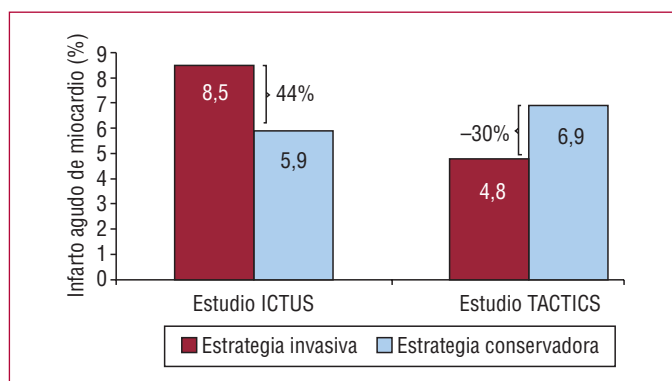


Figura 3. Incidencia de infarto en las distintas estrategias utilizadas en el estudio ICTUS³⁷ y en el estudio TACTICS TIMI-18³⁸, según la definición de infarto del estudio TACTICS, basando el diagnóstico en la determinación de creatinina MB. Mientras que con la administración *downstream* de abiximab se observa un marcado aumento en la incidencia de infarto en la rama de invasiva del ICTUS, la administración *upstream* de tirofiban muestra un comportamiento inverso (estudio TACTICS).

ma que con esta definición se mantienen los mismos resultados y da idea de la magnitud inversa de ellos. De esta observación, que se repite en todos los demás ensayos que han comparado una estrategia invasiva y una conservadora en el SCASEST, se desprende que en las fases precoces, cuando la actividad plaquetaria y el componente trombótico son máximos, el intervencionismo puede perder gran parte de su eficacia o incluso ser perjudicial si el paciente no está convenientemente protegido con un IGP, en concreto con tirofiban. Parece obvio, también según los resultados del ICTUS³⁷, que la administración aislada de clopidogrel no ofrece esta protección.

PREGUNTAS MÁS FRECUENTES

1. ¿Por qué nunca se ha terminado de implantar definitivamente el tratamiento *upstream* y sigue teniendo detractores?

– Creemos que el principal motivo de confusión sobre este tema lo han producido dos malas interpretaciones de la literatura. La primera, confundir «tratamiento *upstream*» en SCASEST de moderado-alto riesgo y actitud intervencionista con administración indiscriminada de un IGP a cualquier SCASEST, independientemente de su riesgo. Estos fármacos son poco eficaces en los pacientes con bajo riesgo³⁹.

– El segundo y más importante ha sido asumir que el comportamiento de los diferentes IGP responden a un efecto de clase y equipotencia, idea muy extendida tras el fracaso del abciximab en el estudio GUSTO IV ACS³⁴ y de la publicación del metaanálisis de Boersma⁴⁰. Este mostró un escaso beneficio con la utilización del conjunto de estos fármacos, sin tener en cuenta las diferencias farmacológicas ni metodologías de los respectivos estudios. Además del comportamiento más favorable del tirofiban en los ensayos clínicos previamente mencionados, también existen evidencias de su superioridad antiagregante en el laboratorio, especialmente comparado con la eptifibatida⁴¹⁻⁴³.

2. ¿Son fútiles los tratamientos *upstream* con tirofiban en los pacientes con riesgo moderado-alto, aunque no acaben revascularizándose percutáneamente?

– Algunas evidencias apoyan la administración *upstream* de los IGP en estos pacientes: a) tanto en el ensayo PRISM-PLUS²⁹ como en el PURSUIT³³, las diferencias entre el grupo tratado y el grupo placebo comenzaron a ser ya significativas desde los primeros momentos, incluso antes de llevar a cabo cualquier tipo de intervención; b) en el ensayo PRISM-PLUS, los pacientes de mayor riesgo (determinados por un TIMI risk score = 4) no sometidos a ICP resultaron significativamente beneficiados del tratamiento con tirofiban³⁹; c) los pacien-

tes sometidos a revascularización quirúrgica se beneficiaron del IGP. El tratamiento con tirofiban redujo en un 27% la necesidad de que el procedimiento fuera urgente³⁰ y disminuyó significativamente la incidencia de muerte o infarto a 30 días en una magnitud absoluta del 4,6%³⁹, y d) finalmente, en una población de 60.770 pacientes pertenecientes al NRMI-4 afectados de SCASEST⁴⁴, el análisis multivariado demostró que la administración precoz de un IGP, aún en ausencia de ICP, fue una variable independiente asociada a un descenso significativo de la mortalidad hospitalaria (*odds ratio* [OR] = 0,85; intervalo de confianza [IC] del 95%, 0,76-0,95). Por lo tanto, aunque el mayor beneficio de los IGP se obtiene en su asociación con el ICP, tirofiban también ha mostrado eficacia en ausencia de este en los enfermos con más riesgo.

3. ¿Por qué creemos que los beneficios antiisquémicos desequilibran la balanza respecto al riesgo hemorrágico?

– Sin querer minimizar la trascendencia clínica de las hemorragias mayores, claramente demostrada^{23,45}, sí se debe hacer constar que en su aparición muchas veces ha tenido un papel más relevante la mala elección o dosificación del anticoagulante que del IGP^{19,20}. El estudio OASIS-5¹⁹, realizado con fondaparinux, proporciona una nueva opción al tratamiento anticoagulante con menor inducción hemorrágica y ha aportado datos muy importantes sobre indicación y manejo de la enoxaparina en función del filtrado glomerular⁴⁶. Por otro lado, la creciente utilización de la vía radial durante el cateterismo cardiaco¹⁸ también ha hecho disminuir de forma drástica las hemorragias respecto a cuando la vía habitual y universal era la femoral^{21,22}.

CONCLUSIONES

Alguna evidencia directa sobre los objetivos intermedios y múltiples evidencias clínicas indirectas apoyan el tratamiento *upstream* con tirofiban en los pacientes afectados de un SCASEST que, por su riesgo, han sido elegidos para indicarles una coronariografía e intentar una revascularización. Aunque no cabe duda de que el mayor beneficio se obtiene en su asociación con el intervencionismo percutáneo, también se pueden beneficiar los enfermos con más alto riesgo, aún en ausencia de este.

Defendemos esta actitud pese a que somos conscientes de que las opiniones discurren en otro sentido, especialmente desde que se han hecho públicas las últimas guías de la Sociedad Europea de Cardiología sobre revascularización. Hemos tratado de argumentar en este artículo por qué creemos que no está justificada la indicación clase III al tratamiento *upstream* con tirofiban en estas guías. Por fortuna, las prestigiosas Guías NICE británicas respaldan claramente la actitud que nosotros defendemos en una revisión realizada hace pocos meses, incluso tras la publicación de alguno de los estudios menos favorables.

CONFLICTO DE INTERESES

El Dr. Fernando Worner Diz colabora esporádicamente como asesor para Laboratorios Chiesi. El resto de los autores declara no tener ningún conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

- ACC/AHA 2007 Guidelines for the Management of Patients With Unstable Angina/Non-ST-Elevation Myocardial Infarction: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2002 Guidelines for the Management of Patients With Unstable Angina/Non-ST-Elevation Myocardial Infarction): Developed in Collaboration with the American College of Emergency Physicians, the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and the Society of Thoracic Surgeons: Endorsed by the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation and the Society for Academic Emergency Medicine. *Circulation*. 2007;116:803-77.

2. Task FM, Jean-Pierre B, Christian WH, Diego A, Eric B, Andrzej B, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2007;28:1598-660.
3. Worner F, Álvarez-García P, Ariza A. Concepto, clínica, diagnóstico y esquema terapéutico general del síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST. En: Alonso Martín J, editor. *Manual del síndrome coronario agudo*. 1.ª ed. Madrid. Sociedad Española de Cardiología; 2004. p. 77-92.
4. Antman EM, Cohen M, Bernink PJLM, McCabe CH, Horacek T, Papuchis G, et al. The TIMI Risk Score for Unstable Angina/Non-ST Elevation MI: A Method for Prognostication and Therapeutic Decision Making. *JAMA*. 2000;284:835-42.
5. Fox KAA, Dabbous OH, Goldberg RJ, Pieper KS, Eagle KA, Van de Werf F, et al. Prediction of risk of death and myocardial infarction in the six months after presentation with acute coronary syndrome: prospective multinational observational study (GRACE). *BMJ*. 2006;333:1091.
6. Cannon CP, Weintraub WS, Demopoulos LA, Vicari R, Frey MJ, Lakkis N, 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.
7. Wijns W, Kolh P, Danchin N, Di MC, Falk V, Folliquet T, et al. Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*. 2010;31:2501-55.
8. Bonz AW, Lengenfelder B, Strotmann J, Held S, Turschner O, Harre K, et al. effect of additional temporary glycoprotein IIb/IIIa receptor inhibition on troponin release in elective percutaneous coronary interventions after pretreatment with aspirin and clopidogrel (TOPSTAR trial). *J Am Coll Cardiol*. 2002;40:662-8.
9. Gurbel PA, Bliden KP, Zaman KA, Yoho JA, Hayes KM, Tantry US. Clopidogrel Loading With Eptifibatide to Arrest the Reactivity of Platelets: Results of the Clopidogrel Loading With Eptifibatide to Arrest the Reactivity of Platelets (CLEAR PLATELETS) Study. *Circulation*. 2005;111:1153-9.
10. Kastrati A, Mehilli J, Neumann FJ, Dotzer F, Ten Berg J, Bollwein H, et al. Abciximab in Patients With Acute Coronary Syndromes Undergoing Percutaneous Coronary Intervention After Clopidogrel Pretreatment: The ISAR-REACT 2 Randomized Trial. *JAMA*. 2006;295:1531-8.
11. Phillips DR, Charo IF, Parise LV, Fitzgerald LA. The platelet membrane glycoprotein IIb-IIIa complex. *Blood*. 1988;71:831-43.
12. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, Montalescot G, Ruzyllo W, Gottlieb S, et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2007;357:2001-15.
13. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, Cannon CP, Emanuelsson H, Held C, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2009;361:1045-57.
14. O'Donoghue M, Antman EM, Braunwald E, Murphy SA, Steg PG, Finkelstein A, et al. The efficacy and safety of prasugrel with and without a glycoprotein IIb/IIIa inhibitor in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous intervention: a TRITON-TIMI 38 (Trial to Assess Improvement in Therapeutic Outcomes by Optimizing Platelet Inhibition With Prasugrel-Thrombolysis In Myocardial Infarction 38) analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54:678-85.
15. Stone GW, McLaurin BT, Cox DA, Bertrand ME, Lincoff AM, Moses JW, et al. Bivalirudin for patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2006;355:2203-16.
16. Cannon CP, Battler A, Brindis RG, Cox JL, Ellis SG, Every NR, et al. American College of Cardiology key data elements and definitions for measuring the clinical management and outcomes of patients with acute coronary syndromes: A report of the American College of Cardiology Task Force on Clinical Data Standards (Acute Coronary Syndromes Writing Committee) Endorsed by the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation, American College of Emergency Physicians, American Heart Association, Cardiac Society of Australia & New Zealand, National Heart Foundation of Australia, Society for Cardiac Angiography and Interventions, and the Taiwan Society of Cardiology. *J Am Coll Cardiol*. 2001;38:2114-30.
17. Rao AK, Pratt C, Berke A, Jaffe A, Ockene I, Schreiber TL, et al. Thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) trial--Phase I: Hemorrhagic manifestations and changes in plasma fibrinogen and the fibrinolytic system in patients treated with recombinant tissue plasminogen activator and streptokinase. *J Am Coll Cardiol*. 1988;11:1-11.
18. Díaz JF, De La Torre JM, Sabaté M, Goicolea J. Registro Español de Hemodinámica y Cardiología Intervencionista. XIX Informe Oficial de la Sección de Hemodinámica y Cardiología Intervencionista de la Sociedad Española de Cardiología (1990-2009). *Rev Esp Cardiol*. 2010;63:1304-16.
19. The Fifth Organization to Assess Strategies in Acute Ischemic Syndromes Investigators. Comparison of fondaparinux and enoxaparin in acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2006;354:1464-76.
20. Alexander KP, Chen AY, Roe MT, Newby LK, Gibson CM, Allen-LaPointe NM, et al. The CRUSADE investigators. Excess dosing of antiplatelet and antithrombin agents in the treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *JAMA*. 2005;294:3108-16.
21. De Carlo M, Borelli G, Gistri R, Ciabatti N, Mazzoni A, Arena M, et al. Effectiveness of the transradial approach to reduce bleedings in patients undergoing urgent coronary angioplasty with GPIIb/IIIa inhibitors for acute coronary syndromes. *Cathet Cardiovasc Intervent*. 2009;74:408-15.
22. Jolly SS, Amlani S, Hamon M, Yusuf S, Mehta SR. Radial versus femoral access for coronary angiography or intervention and the impact on major bleeding and ischemic events: A systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Am Heart J*. 2009;157:132-40.
23. Stone GW, Bertrand ME, Moses JW, Ohman EM, Lincoff AM, Ware JH, et al. Routine upstream initiation vs deferred selective use of glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in acute coronary syndromes: The ACUTITY Timing Trial. *JAMA*. 2007;297:591-602.
24. Giugliano RP, White JA, Bode C, Armstrong PW, Montalescot G, Lewis BS, et al. Early versus delayed, provisional eptifibatide in acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2009;360:2176-90.
25. Royal College of Physicians. The National Clinical Guideline Centre. Unstable Angina and NSTEMI: the early management of unstable angina and non-ST-segment-elevation myocardial infarction [publicadas 24 Mar 2010]. Disponible en: <http://guidance.nice.org.uk/CG94/NICEGuidance/pdf/English>
26. Bolognese L, Falsini G, Liistro F, Angiolini P, Ducci K, Taddei T, et al. Randomized comparison of upstream tirofiban versus downstream high bolus dose tirofiban or abciximab on tissue-level perfusion and troponin release in high-risk acute coronary syndromes treated with percutaneous coronary interventions: The EVEREST Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47:522-8.
27. Van't Hof AWJ, De Vries ST, Dambrink JH, Miedema K, Suryapranata H, Hoorntje JCA, et al. A comparison of two invasive strategies in patients with non-ST elevation acute coronary syndromes: results of the Early or Late Intervention in Unstable Angina (ELISA) pilot study. *Eur Heart J*. 2003;24:1401-5.
28. Roffi M, Chew DP, Mukherjee D, Bhatt DL, White JA, Moliterno DJ, et al. Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibition in acute coronary syndromes. Gradient of benefit related to the revascularization strategy. *Eur Heart J*. 2002;23:1441-8.
29. The Platelet Receptor Inhibition In Ischemic Syndrome Management (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.
30. The Platelet Receptor Inhibition in Ischemic Syndrome Management (PRISM) Study Investigators. A comparison of aspirin plus tirofiban with aspirin plus heparin for unstable angina. *N Engl J Med*. 1998;338:1498-505.
31. The PARAGON Investigators. International, randomized, controlled trial of lamifiban (a platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitor), heparin, or both in unstable angina. *Circulation*. 1998;97:2386-95.
32. The Platelet IIb/IIIa Antagonist for the Reduction of Acute coronary syndrome events in a Global Organization Network (PARAGON)-B Investigators. Randomized, placebo-controlled trial of titrated intravenous lamifiban for acute coronary syndromes. *Circulation*. 2002;105:316-21.
33. 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.
34. 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;357:1915-24.
35. Roffi M, Chew DP, Mukherjee D, Bhatt DL, White JA, Heeschen C, et al. Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitors reduce mortality in diabetic patients with non-ST-segment-elevation acute coronary syndromes. *Circulation*. 2001;104:2767-71.
36. Mehta SR, Cannon CP, Fox KAA, Wallentin L, Boden WE, Spacek R, et al. Routine vs selective invasive strategies in patients with acute coronary syndromes: A collaborative meta-analysis of randomized trials. *JAMA*. 2005;293:2908-17.
37. De Winter RJ, Windhausen F, Cornel JH, Dunselman PHJM, Janus CL, Bendermacher PEF, et al. Early invasive versus selectively invasive management for acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2005;353:1095-104.
38. Akkerhuis KM, Alexander JH, Tardiff BE, Boersma E, Harrington RA, Lincoff AM, et al. Minor myocardial damage and prognosis: are spontaneous and percutaneous coronary intervention-related events different? *Circulation*. 2002;105:554-6.
39. Morrow DA, Sabatine MS, Antman EM, Cannon CP, Braunwald E, Theroux P. Usefulness of tirofiban among patients treated without percutaneous coronary intervention (TIMI high risk patients in PRISM-PLUS). *J Am Coll Cardiol*. 2004;44:774-6.
40. Boersma E, Harrington RA, Moliterno DJ, White H, Thrope P, Van de Werf F, et al. Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in acute coronary syndromes: a meta-analysis of all major randomised clinical trials. *Lancet*. 2002;359:189-98.
41. Danzi GB, Capuano C, Sesana M, Mauri L, Sozzi FB. Variability in extent of platelet function inhibition after administration of optimal dose of glycoprotein IIb/IIIa receptor blockers in patients undergoing a high-risk percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol*. 2006;97:489-93.
42. Schneider DJM, Baumann PQM, Whitaker DAM, Sobel BEM. Variation in the ability of glycoprotein IIb-IIIa antagonists to exert and maintain their inhibitory effects on the binding of fibrinogen. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2005;46:41-5.
43. Schneider DJ, Keating FK, Baumann PQ, Whitaker DA, Sobel BE. Increased ability of tirofiban to maintain its inhibitory effects on the binding of fibrinogen to platelets in blood from patients with and without diabetes mellitus. *Coron Artery Dis*. 2006;17:57-61.
44. Peterson ED, Pollack CV Jr, Roe MT, Parsons LS, Littrell KA, Canto JG, et al. Early use of glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in non-ST-elevation acute myocardial infarction: Observations from the National Registry of Myocardial Infarction 4. *J Am Coll Cardiol*. 2003;42:45-53.
45. Manoukian SV, Feit F, Mehran R, Voeltz MD, Ebrahimi R, Hamon M, et al. Impact of major bleeding on 30-day mortality and clinical outcomes in patients with acute coronary syndromes. An analysis from the ACUTITY trial. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49:1362-8.
46. Fox KAA, Bassand JPM, Mehta SRM, Wallentin LM, Theroux PM, Piegas LSMP, et al. Influence of renal function on the efficacy and safety of fondaparinux relative to enoxaparin in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Ann Intern Med*. 2007;147:304-10.