

# Elección del tratamiento antitrombótico en pacientes con síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST de alto riesgo

Héctor Bueno

Unidad Coronaria. Servicio de Cardiología. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid. España.

Las guías de práctica clínica del síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST recomiendan la utilización de aspirina, heparina, clopidogrel e inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa asociados con una estrategia invasiva precoz en los pacientes de alto riesgo. Sin embargo, no hay evidencias directas que demuestren la eficacia, la seguridad y la relación coste-efectividad de esta actitud. En pacientes con alto riesgo de desarrollar eventos coronarios y bajo riesgo de sangrado, ésta es una actitud razonable. Sin embargo, una proporción importante de estos pacientes no cumple estos criterios. En estos casos, parece sensato restringir el tratamiento antitrombótico. Para ello, se revisan los aspectos que pueden ayudar a tomar este tipo de decisiones. Éstos pueden ser clínicos, como la edad, el sexo y los antecedentes de insuficiencia renal y diabetes, o logísticos, como la factibilidad de realizar una coronariografía en 48 h o una revascularización quirúrgica en menos de 5 días, al margen de las situaciones urgentes.

**Palabras clave:** *Síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST. Alto riesgo. Fármacos antitrombóticos. Clopidogrel. Inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa.*

## Choosing Antithrombotic Treatment for High-Risk Patients with Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndrome

Clinical practice guidelines on non-ST-elevation acute coronary syndrome recommend the use of aspirin, heparin, clopidogrel and glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in addition to early invasive treatment for high-risk patients. However, no direct evidence is available showing the efficacy, safety, and cost-effectiveness of this strategy. In patients who are at a high risk of experiencing a coronary event and at a low risk of bleeding, it is a reasonable approach. However, a significant percentage of patients do not fulfill both criteria. In these patients, it seems wise to use antithrombotic therapy more cautiously. Here, we review the factors that may influence decision-making in this setting. These may be clinical, such as advanced age, female sex, or a history of diabetes or chronic renal failure, or logistic, such as the practicality of carrying out coronary angiography within 48 hours or of performing surgical coronary revascularization within five days in the absence of an urgent indication.

**Key words:** *Non-ST-elevation acute coronary syndrome. High risk. Antithrombotic therapy. Clopidogrel. Glycoprotein IIb/IIIa inhibitor.*

Como se ha señalado en la introducción, la base fisiopatológica del síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST (SCASEST) es la trombosis intracoronaria. Por este motivo, el tratamiento antitrombótico será esencial en su manejo inicial, para disminuir el riesgo de progresión hacia el infarto agudo de miocardio (IAM). Hay varios tratamientos antitrombóticos

que han demostrado ser eficaces para reducir el riesgo de muerte o reinfarto, si bien a expensas de un incremento en el riesgo de sangrado asociado<sup>1-6</sup>. Los pacientes con SCASEST de alto riesgo tienen mayor probabilidad de presentar eventos cardiovasculares en el seguimiento, por lo que las guías de práctica clínica (GPC) recomiendan utilizar en ellos un tratamiento antitrombótico intensivo. De hecho, las GPC de la European Society of Cardiology (ESC) y del American College of Cardiology/American Heart Association (ACC/AHA) recomiendan utilizar aspirina, heparina, clopidogrel e inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa (IGP-IIb/IIIa) en todos ellos salvo contraindicación o cirugía coronaria planeada en los próximos 5 días<sup>7,8</sup>. Desde el punto de vista del uso de antitrombóticos, las

Correspondencia: Dr. H. Bueno.  
Unidad Coronaria. Servicio de Cardiología. Hospital General Universitario Gregorio Marañón.  
Dr. Esquerdo, 46. 28007 Madrid. España.  
Correo electrónico: hecbueno@jet.es

recomendaciones de la Sociedad Española de Cardiología (SEC)<sup>9</sup> son algo más precavidas ya que, por un lado, el grupo de alto riesgo de la SEC incluye una proporción menor de pacientes que los de la ESC y ACC/AHA, porque es más selectiva en los criterios de calificación (tabla 1 de la Introducción de este suplemento)<sup>10</sup> y, por otro, se recomienda una mayor individualización en la utilización de clopidogrel en estos pacientes en vez de una recomendación sistemática, ya que prioriza la utilización de IGP-IIb/IIIa. La postura exacta de la SEC para la utilización de clopidogrel en los pacientes con SCASEST de alto riesgo es la siguiente: «...la administración de clopidogrel... en pacientes de alto riesgo debe valorarse la relación riesgo-beneficio cuando reciben tratamiento con inhibidores de la GP-IIb/IIIa, ya que los efectos de la asociación son desconocidos en la actualidad». Además, todas las GPC recomiendan la realización de una coronariografía «precoz», es decir, en las primeras 48 horas tras el evento con vistas a la revascularización coronaria.

En la realidad, la utilización de antitrombóticos y de coronariografía en pacientes con SCASEST de alto riesgo en España es mucho más baja que la recomendada. Así, en un reciente subanálisis centrado en el tratamiento de los pacientes con descenso o elevación transitoria del ST y elevación de las troponinas incluidos en el estudio DESCARTES (Descripción del Estado de los Síndromes Coronarios Agudos en un Registro Temporal ESpañol) en 45 hospitales nacionales durante 2 meses del año 2002<sup>11</sup> se comprobó que la tasa de utilización de aspirina y heparina era muy alta (superior al 90%), la de clopidogrel intermedia (45%) y la de IGP-IIb/IIIa baja (25%). La proporción de estos pacientes que recibió una coronariografía fue del 47%, aunque sólo el 18% en las primeras 48 h, y la de revascularización coronaria del 30% (Dra. Magda Heras, comunicación personal). Es evidente que hay dificultades para llevar a cabo las recomendaciones acerca del uso del tratamiento antitrombótico en estos pacientes. A través de conversaciones con clínicos hemos podido identificar algunas de estas dificultades:

1. En la estratificación de riesgo: la mayor parte de los sistemas de estratificación de riesgo se basa en la probabilidad de morir o presentar un reinfarto en un período definido de tiempo (30 días, 42 días, 6 meses, etc.). Sin embargo, obviamente, no es lo mismo morir que presentar un IAM. El problema es que los predictores de mortalidad y de IAM no son necesariamente paralelos. Así, por ejemplo, la edad y una fracción de eyección ventricular izquierda < 30% son muy potentes predictores de mortalidad, mientras que no lo son tanto de presentar un futuro IAM. Por el contrario, varios de los predictores de riesgo trombotico o de IAM lo son también, pero en mucho menor grado, de mortalidad. Esto es importante, ya que la mayor parte de los tratamientos antitrombóticos más modernos sólo

reduce la tasa de reinfartos, pero no la mortalidad aislada. Esto genera la paradoja de que, si nos basamos en la estratificación conjunta que se realiza del riesgo, los más ancianos, los más enfermos y los que tienen peor FEVI son los que tienen más riesgo de muerte (y por tanto de muerte-IAM), pero no necesariamente de IAM. Pese a ello, éstos son los que deberían ser tratados de manera más agresiva desde el punto de vista de la terapia antitrombótica.

2. El beneficio de los últimos tratamientos antitrombóticos (IGP-IIb/IIIa y clopidogrel) se ha demostrado en asociación con el tratamiento con aspirina y heparina, pero no hay estudios que hayan demostrado el beneficio aditivo de utilizar todos los tratamientos antitrombóticos conjuntamente, en concreto de clopidogrel e IGP-IIb/IIIa juntos. Por tanto, no hay evidencias de que la utilización conjunta de aspirina, heparina, clopidogrel e IGP-IIb/IIIa sea superior a la de la combinación de, por ejemplo, tres de ellas, incluso en los pacientes de más alto riesgo.

3. Por el mismo motivo, tampoco se conoce la seguridad de la combinación de todos los tratamientos antitrombóticos. Dado el incremento en el riesgo de hemorragias que aisladamente han demostrado, hay la preocupación de que la incidencia de hemorragias graves pueda ser excesiva cuando se usan todos de manera conjunta.

4. Respecto al uso del clopidogrel en los pacientes de alto riesgo, también han surgido dudas. La más precoz fue acerca de su eficacia en los pacientes de alto riesgo y la más discutida es la del riesgo de hemorragia en los pacientes que acaban siendo tratados quirúrgicamente.

5. Otros aspectos que influyen en el cumplimiento de las recomendaciones de las GPC son: escepticismo ante sus recomendaciones por considerarlas muy relacionadas con los intereses de la industria farmacéutica, dificultades con las autoridades administrativas por el coste de los fármacos, dificultades organizativas o logísticas a la hora de realizar una coronariografía en 48 h en los centros que no disponen de laboratorio de hemodinámica.

Aparte de los aspectos individuales, las preguntas clave son: ¿deben administrarse los cuatro tratamientos antitrombóticos a todos los pacientes con SCASEST de alto riesgo, independientemente del criterio por el que tienen tal riesgo?, ¿es eficaz administrar los cuatro tratamientos?, ¿es seguro?, ¿cuál es el papel del clopidogrel en estos pacientes?

En realidad, no hay evidencias directas para responder a las tres primeras preguntas, ya que no se ha realizado ningún estudio que compare específicamente la eficacia y la seguridad de la utilización de aspirina, heparina, clopidogrel e IGP-IIb/IIIa frente a otra alternativa en pacientes con SCASEST de alto riesgo. Por este motivo, la toma de decisiones debe basarse en as-

pectos clínicos. La primera cuestión es la del papel del clopidogrel en este esquema terapéutico. La segunda es cómo elegir el tratamiento específico en cada paciente.

### PAPEL DEL CLOPIDOGREL EN LOS SCASEST DE ALTO RIESGO

Una de las preguntas más repetidas es por qué las GPC de la SEC no recomiendan la utilización sistemática de clopidogrel en los pacientes con SCASEST de alto riesgo, al igual que lo hacen las de la ESC y ACC/AHA de SCASEST y, más recientemente, las de intervencionismo coronario percutáneo de la ESC<sup>7,8,12</sup>.

#### Clopidogrel y cirugía coronaria

Las GPC europeas recomiendan la utilización de clopidogrel como tratamiento inicial en todo paciente con SCASEST junto con aspirina, heparina, bloqueadores beta y nitratos, salvo que «en los próximos días esté planeada» una cirugía de revascularización coronaria debido a un riesgo de sangrado importante en el postoperatorio inmediato. Esta contraindicación, aunque lógica, es curiosa desde el punto de vista de la toma de decisiones clínicas, ya que sólo excepcionalmente se podrá establecer la indicación quirúrgica en un paciente con SCASEST en el momento inicial (que es cuando se recomienda comenzar el tratamiento), salvo que se tenga constancia de una anatomía coronaria previa que ya la indicara, por ejemplo, en los casos con una coronariografía previa con enfermedad coronaria muy severa o

en los que estuvieran en espera de revascularización, situación poco frecuente, al menos en España. Además, esta precaución es poco aplicable a la práctica española, donde muy pocos hospitales operan antes de 5 días a un paciente con SCASEST sin indicación quirúrgica urgente. En realidad, sólo en los centros en los que cabe esperar que un paciente sea operado en menos de 5 días tras la coronariografía tendría sentido aplicar esta medida. Además, en un subestudio del CURE en el que se analizó el riesgo de hemorragia en los pacientes que fueron tratados mediante cirugía de revascularización coronaria se encontró un beneficio consistente del tratamiento con clopidogrel independientemente del tratamiento recibido: reducciones relativas de eventos (muerte, IAM y accidente cerebrovascular) del 20, 28 y 11%, respectivamente, en los pacientes tratados sólo médicamente, con intervencionismo percutáneo o con cirugía (reducciones absolutas del 1,9; 3,6 y 1,7% respectivamente), sin que se observaran diferencias con significación estadística entre los grupos ( $p = 0,53$  para la interacción). Además, la tasa de eventos en los pacientes que fueron operados durante el mismo ingreso hospitalario fue de 12,9% entre los tratados con clopidogrel y del 4,2% en los que recibieron placebo. La incidencia de hemorragias letales en los pacientes que recibieron cirugía coronaria fue del 5,6% con clopidogrel y del 4,7% con placebo ( $p = NS$ )<sup>13</sup>.

Una alternativa clínica podría ser evitar el uso de clopidogrel en los pacientes con alta sospecha de enfermedad multivaso o del tronco común potencialmente operables. Sin embargo, la predicción clínica de esta eventualidad es poco precisa<sup>14</sup>. Un parámetro de utilidad para esta estrategia podría ser la presencia de elevación del ST en aVR con dolor, ya que con mucha frecuencia se asocia con enfermedad del tronco común izquierdo o de 3 vasos<sup>15</sup>.

#### Eficacia del clopidogrel en pacientes con SCASEST de alto riesgo

Una de las primeras críticas realizadas al estudio CURE fue que, según lo que señalaba el artículo original, el beneficio del clopidogrel era menor en los pacientes de alto riesgo<sup>6</sup>. Sin embargo, en él se aplicó una estratificación de riesgo muy poco utilizada y no validada posteriormente, la del grupo OASIS. Cuando los resultados del CURE se analizaron mediante el TIMI *risk score* se comprobó que el beneficio del uso de clopidogrel aumenta progresivamente con el riesgo de los pacientes (reducción absoluta de eventos del 1,6% en pacientes de bajo riesgo, del 1,6% en los de riesgo intermedio y del 4,8% en los de alto riesgo), con una disminución del número de pacientes necesarios para reducir un evento desde 63 en los grupos de riesgo bajo e intermedio hasta 21 en los de alto riesgo (fig. 1), lo que demuestra que los pacientes con SCA-

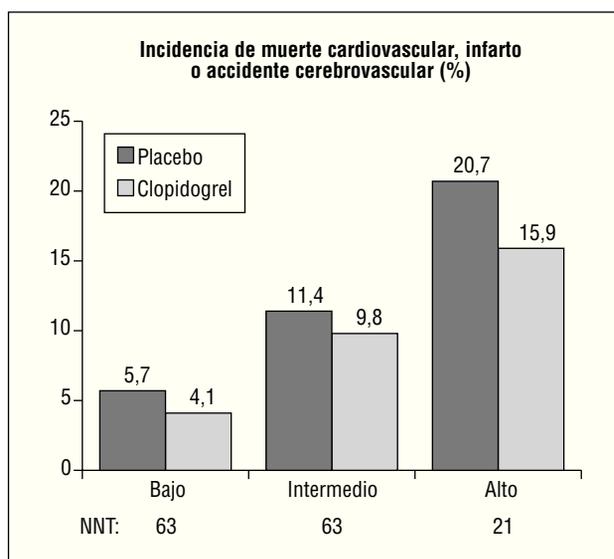


Fig. 1. Eficacia del tratamiento con clopidogrel en pacientes con síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST de acuerdo con distintos subgrupos de riesgo estimados por el TIMI *risk score* (Adaptado de REFERENCIA<sup>16</sup>)

NNT: número de pacientes que es necesario tratar para reducir un evento; TIMI: *thrombolysis in myocardial infarction*.

SEST que más se benefician del tratamiento con clopidogrel son, de hecho, los de alto riesgo<sup>16</sup>.

## TRATAMIENTO CON CUATRO TRATAMIENTOS ANTITROMBÓTICOS

La eficacia aditiva de la combinación de IGP-IIb/IIIa y clopidogrel junto con aspirina y heparina en los pacientes con SCASEST de alto riesgo es desconocida. Dado que el beneficio de ambas opciones por separado no es muy grande, cabe pensar que el beneficio aditivo podría ser muy modesto. Algunos estudios realizados fuera del ámbito de los SCASEST y, en concreto, en el ámbito del intervencionismo coronario sugieren que el tratamiento combinado con IGP-IIb/IIIa y clopidogrel tiene efectos beneficiosos. En un análisis secundario del estudio TARGET -en el que se comparó, en un estudio aleatorizado en 4.809 pacientes, el efecto del tratamiento con tirofiban o con abciximab en el intervencionismo coronario percutáneo con *stent*-se observó que los pacientes que habían recibido pretratamiento con 300 mg de clopidogrel tuvieron una incidencia menor (el 6,6 frente al 10,4%;  $p = 0,009$ ) del objetivo principal del estudio (muerte, IAM y revascularización urgente del vaso tratado a los 30 días), sobre todo a expensas de una reducción en la incidencia de IAM (el 7,8 frente al 9,5%;  $p = 0,012$ ), comparados con los que recibieron el clopidogrel inmediatamente después del intervencionismo. Este beneficio se mantenía tras ajustar las diferencias basales, tanto mediante análisis multivariable como análisis de propensión, y persistía a los 12 meses de seguimiento<sup>17</sup>.

En otros, sin embargo, se ha demostrado que el pretratamiento con clopidogrel atenúa el beneficio que se observa con los IGP-IIb/IIIa. Así, en el estudio ISAR-REACT se observó que, en pacientes con enfermedad coronaria en situación clínica de bajo riesgo (excluidos el SCASEST o el IAM) que recibieron la implantación electiva de un *stent* y fueron tratados con clopidogrel con una dosis de carga de 600 mg, el tratamiento con abciximab no tenía ningún efecto en la incidencia de muerte, IAM o revascularización urgente de la arteria tratada comparado con el placebo<sup>18</sup>.

La seguridad de la combinación de clopidogrel e IGP-IIb/IIIa tampoco ha sido evaluada específicamente en ningún ensayo clínico, pero en los estudios mencionados con anterioridad no se observó un incremento significativo en la incidencia de hemorragias. Así, en el TARGET, la incidencia de hemorragias mayores fue del 0,8% en el grupo pretratado con clopidogrel frente al 0,9% en el que no lo había recibido antes. La incidencia de hemorragias menores y la necesidad de transfusión fueron similares en ambos grupos<sup>17</sup>. En el estudio ISAR REACT no hubo ninguna diferencia en la incidencia de hemorragias mayores o menores (el 1 y el 2%, respectivamente) entre los pacientes que recibieron, además del clopidogrel, el tratamiento con ab-

**TABLA 1. Factores clave a la hora de considerar el tratamiento antitrombótico en pacientes con síndrome coronario agudo sin elevación del ST de alto riesgo**

### *Características del paciente*

- Riesgo precoz de presentar eventos coronarios
- Clínica, ECG, marcadores riesgo hemorrágico
- Edad
- Diabetes
- Función renal

### *Aspectos logísticos*

- Disponibilidad de laboratorio de hemodinámica con capacidad de revascularización coronaria experta (propio o en referencia)
- Disponibilidad de cirugía cardíaca
- Tiempos esperados de actuación para cada procedimiento

### *Aspectos económicos*

- Coste-efectividad de las distintas estrategias terapéuticas en el ámbito real de actuación
- Equilibrio presupuestario de acuerdo con otras necesidades (recursos limitados)

ciximab frente a los que recibieron placebo, aunque la incidencia de trombocitopenia severa (el 1 frente al 0%;  $p = 0,002$ ) y la necesidad de transfusión (el 2 frente al 1%;  $p = 0,007$ ) fue superior entre los primeros<sup>18</sup>.

## FACTORES CLAVE EN LA SELECCIÓN DEL TRATAMIENTO ANTITROMBÓTICO (tabla 1)

Según lo expuesto previamente, no hay certeza de que los beneficios del tratamiento antitrombótico con 4 fármacos añadido a una estrategia intervencionista precoz compense el riesgo y su coste en los pacientes con SCASEST de riesgo alto. Es razonable, por tanto, utilizar esta actitud en pacientes que tengan riesgo alto de desarrollar eventos coronarios pero bajo riesgo hemorrágico, y evitarla en caso contrario, decidiendo de manera individual el empleo de sólo algunos de ellos. En este sentido, algunos parámetros clínicos pueden ayudarnos a elegir una u otra opción. Los principales determinantes de presentar nuevos eventos coronarios son las recurrencias clínicas muy frecuentes en reposo cuando se asocian con: *a*) cambios en la repolarización, en concreto, descenso del ST, y *b*) una elevación de los marcadores de necrosis miocárdica -generalmente de troponinas-. Los pacientes con estas características son los que, *a priori*, deberían beneficiarse más de un tratamiento antitrombótico agresivo. En este sentido, se ha comentado previamente que no es evidente que los pacientes con elevación de los valores de troponina menos de 10 veces el valor límite superior de la normalidad se beneficien más del tratamiento con IGP-IIb/IIIa ni de una estrategia intervencionista precoz<sup>10</sup>. Los determinantes de riesgo hemorrágico en los pacientes con SCASEST están asociados con la historia clínica, y los más importantes son el antece-

dente de sangrado previo, la insuficiencia renal crónica, la edad avanzada, el sexo femenino y, sólo modestamente, la presión arterial elevada<sup>19</sup>. En pacientes con estas características probablemente deba evitarse la utilización simultánea de los 4 tratamientos.

En los pacientes con antecedentes de úlcus péptico reciente o hemorragia digestiva alta debe reducirse el tratamiento antiagregante y se debe ser particularmente cuidadoso con el uso de aspirina, debido a su efecto gastroerosivo y a la larga duración del tratamiento.

La insuficiencia renal crónica tiene un pronóstico muy desfavorable en los pacientes con SCASEST y se asocia con una incidencia significativamente mayor de eventos y mortalidad, pero también con una mayor incidencia de hemorragias mayores, por lo que se deben extremar las precauciones del tratamiento antitrombótico en estos pacientes<sup>20</sup>. En este sentido, ha habido controversia acerca de la seguridad de las heparinas de bajo peso molecular en los pacientes con disfunción renal moderada o severa, ya que se han descrito casos de hemorragias letales<sup>21</sup>; por ello se recomienda reducir la dosis de heparina no fraccionada<sup>22</sup>. Sin embargo, en varios estudios observacionales se sugiere que estas heparinas no sólo son seguras<sup>23</sup>, sino que incluso podrían ser más seguras que la heparina no fraccionada<sup>20</sup>. También debe recordarse que, en caso de usar IGP-IIb/IIIa en pacientes con un aclaramiento de la creatinina < 50 ml/min/m<sup>2</sup>, debe ajustarse la dosis de eptifibatide, mientras que la de tirofiban se puede mantener constante.

Los pacientes ancianos son mucho más susceptibles al sangrado con cualquier antitrombótico, pero el beneficio con la mayoría de estos tratamientos se mantiene con la edad. Sin embargo, se han publicado algunos trabajos que sugieren que el beneficio de los IGP-IIb/IIIa parece reducirse progresivamente con la edad, mientras que el riesgo hemorrágico aumenta de manera muy importante. El análisis por edades del estudio PURSUIT reveló que, contrariamente a lo observado en los demás subgrupos de edad, la incidencia tanto de muerte como de IAM entre los pacientes ≥ 80 años que recibieron eptifibatida fue superior a la de los que recibieron placebo, aunque sin significación estadística. Además, el uso de eptifibatida se asoció en los octogenarios con un incremento de un 71% en la incidencia de hemorragias, mientras que el incremento oscilaba entre el 18 y el 35% en los pacientes más jóvenes<sup>24</sup>. Un análisis similar realizado por los investigadores del estudio PRISM-Plus reveló que, mientras que el beneficio en la reducción de la incidencia de muerte o IAM observado con tirofiban se va atenuando progresivamente con la edad, el riesgo de hemorragias aumenta de manera exponencial, lo que hace que el balance entre beneficio y riesgo sea menor en los pacientes de edad más avanzada<sup>25</sup>.

Las mujeres con SCASEST tienen un mayor riesgo de desarrollar hemorragias severas. Esto puede deber-

se en parte a factores distintos del sexo, como su mayor edad respecto a los varones, la menor masa corporal o, asociado con los factores previos, la presencia de aclaramientos de creatinina más bajos para el mismo valor plasmático de creatinina. Por este motivo, en las mujeres es especialmente importante ajustar los tratamientos antitrombóticos al peso magro y el aclaramiento real de creatinina. No hay evidencias acerca de las diferencias entre sexos de la eficacia de la aspirina, la heparina y el clopidogrel. Sin embargo, la eficacia de los IGP-IIb/IIIa parece ser menor en las mujeres que en los varones<sup>26</sup>, hallazgo general que parece determinado por la ausencia de efecto del eptifibatida en las mujeres con SCASEST observado en el estudio PURSUIT<sup>3</sup>.

Hay un subgrupo especial, que es el de los pacientes diabéticos, que tiene un mayor riesgo, por lo que la ESC lo considera un criterio aislado de riesgo alto. No hay datos que sugieran que entre los pacientes con SCASEST la antiagregación con aspirina o clopidogrel, al igual que la anticoagulación con heparina, tenga un efecto muy diferente en los pacientes diabéticos y no diabéticos. Por el contrario, parece que hay un efecto diferenciado de la antiagregación con IGP-IIb/IIIa en los diabéticos. En el estudio PRISM-PLUS se observó que la adición de tirofiban al tratamiento con aspirina y heparina reducía la incidencia de muerte o IAM, principalmente en los diabéticos<sup>27</sup>; este beneficio ya había sido sugerido con anterioridad para el tratamiento con abciximab en los pacientes diabéticos tratados con angioplastia con o sin *stent* coronario<sup>28</sup>. En un reciente metaanálisis en el que se ha evaluado el efecto del tratamiento con IGP-IIb/IIIa en los SCASEST no se encontró beneficio en el objetivo primario de estos estudios (muerte e IAM no fatal a los 30 días) entre los diabéticos que recibían tratamiento, pero sí una reducción en la mortalidad (el 4,6 frente al 6,2%), a expensas del menor número de muertes observado entre los que recibieron tratamiento con intervención coronaria percutánea<sup>29</sup>. Sin embargo, en los resultados presentados en estos estudios no se controlan las diferencias en las características basales, más desfavorables en los diabéticos, que influyen tanto en el pronóstico de los pacientes con SCASEST como en los resultados del tratamiento con IGP-IIb/IIIa y de la estrategia invasiva por lo que, aunque los pacientes con diabetes parecen beneficiarse más de estas opciones de tratamiento, no es posible establecer recomendaciones definitivas para todos ellos<sup>30</sup>.

Finalmente, deben considerarse algunos aspectos logísticos que, aunque no son definitivos, pueden influir en el uso de medicamentos antitrombóticos, como la accesibilidad rápida a un laboratorio de hemodinámica o a un servicio de cirugía. Así, la incapacidad para realizar un cateterismo en 48 h o una intervención quirúrgica de revascularización coronaria en pocos días sin una indicación urgente hacen más atractivo el clopido-

grel, mientras que la situación contraria pone por delante el tratamiento con IGP-IIb/IIIa.

En resumen, las recomendaciones de las sociedades internacionales para utilizar aspirina, heparina, clopidogrel e IGP-IIb/IIIa en los pacientes con SCASEST de alto riesgo no están avaladas por evidencias directas que demuestren su eficacia y seguridad. Por este motivo, es importante valorar el riesgo de desarrollar eventos coronarios y el riesgo hemorrágico para tomar decisiones terapéuticas. Algunos aspectos clínicos, como la edad avanzada, la presencia de insuficiencia renal o diabetes y otros de carácter logístico pueden ayudar a elegir la combinación de fármacos antitrombóticos empleada.

## BIBLIOGRAFÍA

- Cohen M, Demers C, Gurfinkel EP, Turpie AG, Fromell GJ, Godman S, et al. A comparison of low-molecular-weight heparin with unfractionated heparin for unstable coronary artery disease. Efficacy and Safety of Subcutaneous Enoxaparin in Non-Q-Wave Coronary Events Study Group. *N Engl J Med.* 1997;337:447-52.
- Antman EM, McCabe CH, Gurfinkel EP, Turpie AG, Bernink PJ, Salein D, et al. Enoxaparin prevents death and cardiac ischemic events in unstable angina/non-Q-wave myocardial infarction. Results of the thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) 11B trial. *Circulation.* 1999;100:1593-601.
- The PURSUIT Trial Investigators. Inhibition of platelet glycoprotein IIb/IIIa with eptifibatid in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med.* 1998;339:436-43.
- The PRISM Study Investigators. A comparison of aspirin plus tirofiban with aspirin plus heparin for unstable angina. *N Engl J Med.* 1998;338:1498-505.
- The PRISM-PLUS Study Investigators. Inhibition of the platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor with tirofiban in unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction. Platelet Receptor Inhibition in Ischemic Syndrome Management in Patients Limited by Unstable Signs and Symptoms. *N Engl J Med.* 1998;338:1488-97.
- Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, Chrolavicius S, Tognoni G, Fox KK, et al. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med.* 2001;345:494-502.
- Bertrand ME, Simoons ML, Fox KA, Wallentin LC, Hamm CW, McFadden E, et al. Management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation The Task Force on the Management of Acute Coronary Syndromes of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J.* 2002;23:1809-40.
- Braunwald E, Antman EM, Beasley JW, Califf RM, Cheitlin MD, Hochman J, et al. ACC/AHA guideline update for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction-2002: summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on the Management of Patients With Unstable Angina). *J Am Coll Cardiol.* 2002;40:1366-74.
- López Bescós L, Arós Borau F, Lidón Corbi RM, Cequier Fillat A, Bueno H, Alonso JJ, et al. Actualización (2002) de las Guías de Práctica Clínica de la Sociedad Española de Cardiología en angina inestable/infarto sin elevación del segmento ST. *Rev Esp Cardiol.* 2002;55:631-42.
- Bueno H. Introducción: puntos clave en el manejo del SCASEST. *Rev Esp Cardiol.* 2005; 56 Supl: cita cruzada.
- Bueno H, Bardají A, Fernández Ortiz A, Marrugat J, Martí H, Heras M, en nombre de los investigadores del Estudio DESCARTES. Descripción del Estado de los Síndromes Coronarios Agudos en un Registro Temporal ESpañol. Estudio DESCARTES. *Rev Esp Cardiol.* 2005;58:242-50.
- Silber S, Albertsson P, Aviles FF, Camici PG, Colombo A, Hamm C, et al. Guidelines for percutaneous coronary interventions: the task force for percutaneous coronary interventions of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J.* 2005;26:804-47.
- Fox KA, Mehta SR, Peters R, Zhao F, Lakkis N, Gersh BJ, et al. Benefits and risks of the combination of clopidogrel and aspirin in patients undergoing surgical revascularization for non-ST-elevation acute coronary syndrome: the Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent ischemic Events (CURE) Trial. *Circulation.* 2004;110:1202-8.
- García S, Canoniero MJ, Chirinos JA, De Marchena E, Salerno T, Ferreira A. Development of a score to predict the need for coronary artery bypass graft surgery in patients with non-ST segment elevation acute coronary syndromes. *Ann Thorac Surg.* 2004;78:2022-6.
- Barrabés JA, Figueras J, Moure C, Cortadellas J, Soler-Soler J. Prognostic value of lead aVR in patients with a first non-ST-segment elevation acute myocardial infarction. *Circulation.* 2003;108:814-9.
- Budaj A, Yusuf S, Mehta SR, Fox KA, Tognoni G, Zhao F, et al. Benefit of clopidogrel in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation in various risk groups. *Circulation.* 2002;106:1622-6.
- Chan AW, Moliterno DJ, Berger PB, Stone GW, DiBattiste PM, Yakubov SL, et al. Triple antiplatelet therapy during percutaneous coronary intervention is associated with improved outcomes including one-year survival: results from the Do Tirofiban and ReoPro Give Similar Efficacy Outcome Trial (TARGET). *J Am Coll Cardiol.* 2003;42:1188-95.
- Kastrati A, Mehilli J, Schuhlen H, Dirschinger J, Dotzer F, Ten Berg JM, et al. A clinical trial of abciximab in elective percutaneous coronary intervention after pretreatment with clopidogrel. *N Engl J Med.* 2004;350:232-8.
- Moscucci M, Fox KA, Cannon CP, Klein W, López-Sendón J, Montalescot G, et al. Predictors of major bleeding in acute coronary syndromes: the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Eur Heart J.* 2003;24:1815-23.
- Collet JP, Montalescot G, Agnelli G, Van de Werf F, Gurfinkel EP, López-Sendón J, et al. Non-ST-segment elevation acute coronary syndrome in patients with renal dysfunction: benefit of low-molecular-weight heparin alone or with glycoprotein IIb/IIIa inhibitors on outcomes. The Global Registry of Acute Coronary Events. *Eur Heart J.* 2005;2 [Epub ahead of print].
- Quiles J, Avanzas P, Bueno H. Fatal retroperitoneal haemorrhage associated with enoxaparin and impaired renal function. *Int J Cardiol.* 2005 28;98:523-4.
- Green B, Greenwood M, Saltissi D, Westhuyzen J, Kluver L, Rowell J, et al. Dosing strategy for enoxaparin in patients with renal impairment presenting with acute coronary syndromes. *Br J Clin Pharmacol.* 2005;59:281-90.
- Spinler SA, Inverso SM, Cohen M, Goodman SG, Stringer KA, Antman EM. Safety and efficacy of unfractionated heparin versus enoxaparin in patients who are obese and patients with severe renal impairment: analysis from the ESSENCE and TIMI 11B studies. *Am Heart J.* 2003;146:33-41.
- Hasdai D, Holmes DR, Criger DA, Topol EJ, Califf RM, Harrington RA, for the PURSUIT trial investigators. Age and outcome after acute coronary syndromes without persistent ST-segment elevation. *Am Heart J.* 2000;139:858-66.
- Januzzi JL, Sabatine MS, Wan Y, Servoss SJ, DiBattiste PM, Jang IK, et al. Interactions between age, outcome of acute coro-

- nary syndromes, and tirofiban therapy. *Am J Cardiol.* 2003;91:457-61.
26. Boersma E, Harrington RA, Moliterno DJ, White H, Theroux 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.
27. Thérour P, Alexander J, Pharand C, Barr E, Snapinn S, Ghannam AF, et al. Glycoprotein IIb/IIIa receptor blockade improves outcomes in diabetic patients presenting with unstable angina/non-ST-elevation myocardial infarction results from the Platelet Receptor Inhibition in Ischemic Syndrome Management in Patients Limited by Unstable Signs and Symptoms (PRISM-PLUS) Study. *Circulation.* 2000;102:2466-72.
28. Bhatt DL, Marso SP, Lincoff AM, Wolski KE, Ellis SG, Topol EJ. Abciximab reduces mortality in diabetics following percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol.* 2000;35:922-8.
29. 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.
30. Sabatine MS, Braunwald E. Will diabetes save the platelet blockers? *Circulation.* 2001;104:2759-61.