

Estrategia invasiva en el SCASEST. Tratamiento antitrombótico

José Juan Gómez de Diego y Héctor Bueno Zamora

Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid. España.

Los fármacos anticoagulantes y antiagregantes, junto con intervencionismo coronario, son la base del tratamiento del síndrome coronario sin elevación del segmento ST (SCASEST). Diferentes estudios han mostrado que la estrategia intervencionista con coronariografía y revascularización precoz es la que ofrece mejor resultado clínico en pacientes de alto riesgo. El tratamiento médico asociado puede modificar tanto el pronóstico de la enfermedad como el resultado de la revascularización coronaria. Hasta el momento, la aspirina, el clopidogrel y la heparina (no fraccionada o de bajo peso molecular) se consideran el tratamiento estándar en la mayor parte de los pacientes con SCASEST, y los inhibidores de los receptores de la glucoproteína IIb/IIIa, en los de alto riesgo, aunque persisten dudas acerca del resultado, el momento y la dosis de la asociación de clopidogrel y los inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa. Sin embargo, los buenos resultados clínicos demostrados por el fondaparinux respecto al uso de enoxaparina y la disminución de hemorragias observada con la bivalirudina en comparación con la asociación de heparina e inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa en 2 recientes estudios obligan a replantear el tratamiento actual de los SCASEST.

Palabras clave: *Síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST. Antiagregantes. Anticoagulantes. Estrategia invasiva.*

Invasive Management of Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndrome. Antithrombotic Treatment

Treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndrome (NSTEMACS) is based on anticoagulant and antiplatelet therapy along with coronary revascularization. Numerous studies have shown that an invasive strategy involving early coronary angiography and revascularization provides the best clinical outcome in high-risk patients. Associated medical treatment can change both disease prognosis and the result of coronary revascularization. To date, treatment with aspirin, clopidogrel and (unfractionated or low-molecular-weight) heparin is considered standard therapy for most patients with NSTEMACS, with glycoprotein IIb/IIIa inhibitors being given to high-risk patients. However, there is still some uncertainty about treatment outcomes, timing and dosage when clopidogrel is given with a glycoprotein IIb/IIIa inhibitor. In addition, the better clinical results obtained with fondaparinux compared with enoxaparin, and the reduction in bleeding observed with bivalirudin relative to that seen with combination treatment with heparin and glycoprotein IIb/IIIa inhibitors, as reported in two recent studies, necessitate the re-evaluation of current treatment for NSTEMACS.

Key words: *Non ST-segment elevation acute coronary syndrome. Antiplatelet therapy. Anticoagulants. Invasive approach.*

INTRODUCCIÓN

El síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST (SCASEST) es una entidad clínica heterogénea causada por la complicación y trombosis de una placa aterosclerótica. Dado el papel fundamental del trombo coronario, el tratamiento antiagregante y anticoagulante y el intervencionismo percutáneo se han convertido en los pilares del tratamiento. Sin embargo,

los avances en la investigación clínica en cada campo han sido rápidamente incorporados en el diseño de los estudios en el otro, por lo que no se puede comprender el papel de la estrategia invasiva sin evaluar el tratamiento antiagregante y anticoagulante asociado, y viceversa.

ESTRATEGIAS DE TRATAMIENTO

Estrategia invasiva y estrategia conservadora (o invasiva selectiva)

Los estudios sobre SCASEST realizados en la década de los noventa mostraron que el tratamiento médico era relativamente ineficaz, ya que muchos pacien-

Correspondencia: Dr. H. Bueno.
Unidad Coronaria. Servicio de Cardiología.
Hospital General Universitario Gregorio Marañón.
Dr. Esquerdo, 46. 28007 Madrid. España.
Correo electrónico: hbueno.hgugm@salud.madrid.org

ABREVIATURAS

ACC: American College of Cardiology.
 ESC: Sociedad Europea de Cardiología.
 HBPM: heparina de bajo peso molecular.
 HNF: heparina no fraccionada.
 IAM: infarto agudo de miocardio.
 IGP IIb/IIIa: inhibidores de los receptores de la glucoproteína IIb/IIIa.
 SCASEST: síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST.
 SEC: Sociedad Española de Cardiología.

tes presentaban nuevos eventos isquémicos tras el alta. Por ello, se planteó que la realización de una coronariografía y una revascularización precoz podría ser beneficiosa al ser más eficaz a la hora de normalizar el flujo coronario, reducir la estenosis residual y disminuir la trombogenicidad local al aponer los bordes de la placa rota¹.

Hay, por tanto, 2 formas de plantear el tratamiento del SCASEST: la estrategia conservadora o invasiva selectiva, que consiste en el tratamiento médico intensivo, con la realización de una coronariografía y revascularización sólo en los pacientes con isquemia recurrente espontánea o demostrada mediante pruebas no invasivas, y la estrategia invasiva, que incluye, además del tratamiento médico intensivo, la realización sistemática de una coronariografía precoz con revascularización percutánea o quirúrgica.

Estudios comparativos entre ambas estrategias en el SCASEST

Los primeros estudios que compararon ambas estrategias en la década de los noventa (TIMI IIB² y VANQWISH³; tabla 1) mostraron unos resultados similares para ambas o incluso peores para la estrategia agresiva. Sin embargo, ambos estudios tenían limitaciones importantes, por lo que en la actualidad se consideran de interés fundamentalmente histórico.

El estudio FRISC II⁴ fue el primero en mostrar un beneficio relativo con la estrategia invasiva en pacientes con SCASEST de alto riesgo, ya que al año de seguimiento hubo en el grupo de tratamiento invasivo unas tasas significativamente menores, tanto de la combinación de muerte o reinfarcto (el 10,5 frente al 14,2%; riesgo relativo [RR] = 0,76; intervalo de confianza [IC] del 95%, 0,59-0,92) como de la mortalidad aislada (el 2,2 frente al 4%; RR = 0,56; IC del 95%, 0,35-0,80), los síntomas, la necesidad de medicación y los reingresos. Sin embargo, este grupo también tuvo una mayor incidencia de eventos y hemorragias graves en las primeras 2 semanas.

Los estudios posteriores también mostraron un beneficio del tratamiento invasivo, pero con menor diferen-

cia relativa entre ambas estrategias. Así, en el estudio TACTICS-TIMI 18⁵ hubo una tasa significativamente inferior de la combinación de muerte, reinfarcto o rehospitalización por síndrome coronario agudo (SCA) en el grupo tratado de modo invasivo (el 15,9 frente al 19,4%; *odds ratio* [OR] = 0,78; p = 0,025), pero no de la mortalidad aislada. En el estudio RITA 3⁶, la incidencia inferior de la combinación de muerte, infarcto de miocardio o angina refractaria en el grupo de tratamiento invasivo (el 9,6 frente al 14,5%; RR = 0,66; IC del 95%, 0,32-0,85) se produjo sobre todo por reducción de la angina refractaria/angina severa, sin diferencias en las tasas de mortalidad o reinfarcto.

Un metaanálisis publicado por Mehta et al⁷ mostró que aunque la estrategia invasiva se asocia con un mayor número de eventos durante el ingreso hospitalario (con tasas mayores tanto de mortalidad [el 1,1% en el grupo conservador frente al 1,8% en el invasivo; OR = 1,60; IC del 95%, 1,14-2,25; p = 0,007] como de infarcto o reinfarcto), también se asocia con una mejor evolución en el seguimiento tras el alta (con una reducción significativa tanto de la mortalidad [invasivo 3,8%, conservador 4,9%; OR = 0,76; IC del 95%, 0,62-0,94; p = 0,01] como de la tasa de infarcto o reinfarcto [invasivo 3,8%, conservador 6,6%; OR = 0,56; IC del 95%, 0,46-0,67; p < 0,001]) que compensa el exceso de riesgo durante la hospitalización. Además, la estrategia invasiva se asocia con reducción de la angina severa y el número de rehospitalizaciones.

Los únicos datos disponibles sobre la evolución a largo plazo en relación con la estrategia de tratamiento son los derivados del seguimiento a 5 años de los pacientes del estudio RITA 3⁸, en los que se apreció una tasa significativamente menor de muerte o infarcto no fatal en el grupo tratado de modo agresivo (OR = 0,78; IC del 95%, 0,61-0,99; p = 0,044). Los principales factores de riesgo asociados con la aparición de eventos en el seguimiento fueron la edad, la historia de infarcto previo, el tabaquismo y la diabetes.

¿Qué pacientes se benefician realmente de la estrategia invasiva?

Los estudios que han mostrado beneficio de la estrategia invasiva incluyen fundamentalmente a pacientes de riesgo moderado o alto, por lo que es en este tipo de pacientes en el que debe plantearse el intervencionismo precoz.

El análisis de subgrupos de los estudios ha permitido identificar algunas características que se asocian con un mayor beneficio de la estrategia invasiva. La elevación de los marcadores de daño miocárdico es uno de los datos más consistentes, ya que tanto en el estudio TACTICS-TIMI 18 como en el metaanálisis de Mehta et al sólo se apreció una reducción de la tasa de eventos en los pacientes con elevación de troponina (y en concreto, con troponina T > 0,1 ng/ml). También

TABLA 1. Estudios comparativos entre estrategias de tratamiento invasivo

	TIMI IIIB ²	VANQWISH ³	FRISC II ⁴	TACTICS ⁵	RITA 3 ⁸	ICTUS ¹²
Año de publicación	1995	1998	1999	2001	2002	2005
N.º de pacientes	1.473	920	2.457	2.220	1.810	1.200
Criterios de inclusión	DT (5 min a 6 h) y ΔECG o historia de enfermedad coronaria	IAM sin nuevas ondas Q (CK-MB)	DT en las últimas 48 h y ↓ST o ↑TnT > 0,1 μg/l	DT (últimas 24 h) y ↓ST o ↑ TnT > 0,1 μg/l o enfermedad coronaria previa	DT y ↓ ST o enfermedad coronaria previa	DT y ΔECG y ↑TnT > 0,3 μg/l o historia de enfermedad coronaria previa
Tratamiento médico	Aspirina + heparina + t-PA frente a placebo	Aspirina ± heparina	Aspirina + dalteparina frente a heparina	Aspirina + heparina + tirofiban	Aspirina + enoxaparina ± clopidogrel o IGP IIb/IIIa (criterio médico)	Aspirina + clopidogrel + enoxaparina (+ abciximab si ICP)
Período hasta coronariografía en el grupo agresivo	18-48 h	1-4 días	2-6 días	4-48 h	72 h	24-48 h
Criterios coronariografía en el grupo conservador	– Angina recurrente con ΔST – ΔST > 20 min en Holter – Prueba de isquemia de alto riesgo	– Angina recurrente con ΔST – ↓ST > 2 mm en ergometría – Defecto captación 2 territorios con talio	– Angina refractaria – Ergometría muy severamente positiva (descenso ST > 3 mm o hipotensión)	Angina recurrente con ΔST – Isquemia significativa en prueba no invasiva	Fracaso del tratamiento médico máximo	– Fracaso de tratamiento máximo – Inestabilidad hemodinámica – Isquemia significativa en prueba de esfuerzo
ACTP o cirugía (invasivo/ conservador), %	60/40	44/33	71/9	61/37	45/11	76/40
Objetivo principal	Muerte o IAM no fatal	Muerte o IAM no fatal	Muerte o IAM no fatal	Muerte, IAM no fatal o rehospitalización	Muerte, IAM no fatal o angina refractaria	Muerte, IAM no fatal o rehospitalización por angina
Seguimiento	12 meses	23 meses	6 meses	6 meses	4 meses	12 meses
Resultado (conservador/invasivo)	12,2/10,8 p = NS	26,9/29,9 p = 0,35	12,1/9,4 p = 0,03	19,4/15,9 p = 0,025	14,5/9,6 p = 0,001	21,2/22,7 p = 0,33

ACTP: angioplastia coronaria transluminal percutánea; CK-MB: isoenzima MB de la creatininasasa; DT: dolor torácico; IAM: infarto agudo de miocardio; ICP: intervencionismo coronario percutáneo; IGP IIb/IIIa: inhibidores de los receptores de la glucoproteína IIb/IIIa; .TnT: troponina T; t-PA: activador del plasminógeno tisular; ΔECG: cambios en el electrocardiograma; ΔST: cambios del segmento ST.

hay un beneficio especial del tratamiento invasivo en los pacientes con cambios del segmento ST y en pacientes diabéticos.

Hay varios sistemas que permiten hacer una estratificación precoz de riesgo y determinar cuáles son los pacientes que deberían ser tratados de modo agresivo. Uno de los más extendidos es el TIMI risk score⁹, en el que se asigna un punto por cada uno de los siguientes parámetros: edad > 65 años, presencia de 2 o más factores de riesgo, enfermedad coronaria conocida, tratamiento previo con aspirina, aparición de 2 o más episodios de dolor en reposo en las últimas 24 h, alteraciones del electrocardiograma (ECG) y elevación de marcadores de daño miocárdico. Los pacientes de riesgo intermedio (3-4 puntos) o alto (5-7 puntos) serían los que se benefician del tratamiento invasivo.

Las guías de práctica clínica emplean un sistema basado en listas de características cuya presencia coloca a cada paciente en un determinado grupo de riesgo para el que se indica un tratamiento clínico específico. Tanto las guías de la Sociedad Europea¹⁰ (ESC) como de la Sociedad Española de Cardiología¹¹ (SEC) recomiendan la realización de una coronariografía precoz (en las primeras 48 h) en los pacientes con SCASEST de alto riesgo. Las guías de la SEC diferencian también un grupo de pacientes de riesgo intermedio, en los que puede ser beneficioso realizar un cateterismo electivo pero sin la dificultad logística de tener que realizarlo en las primeras 48 h.

El estudio ICTUS. ¿Un nuevo punto de inflexión?

El estudio ICTUS¹² se diseñó con la intención de evaluar si el beneficio observado con el tratamiento intervencionista precoz se mantiene cuando se aplican las técnicas más modernas, tanto en el tratamiento médico como en el intervencionista (tienopiridinas, inhibidores de la glucoproteína [IGP] IIb/IIIa, *stent*).

El estudio incluyó a pacientes con SCASEST de alto riesgo, con elevación de la troponina T ($\geq 0,03 \mu\text{g/l}$) y cambios isquémicos en el ECG o historia de enfermedad coronaria conocida. Los pacientes recibieron aspirina, enoxaparina, clopidogrel y tratamiento hipolipemiente agresivo y fueron aleatorizados para recibir un tratamiento invasivo o conservador. Todos los procedimientos de revascularización percutánea se realizaron bajo tratamiento con abciximab, y en el 88% de los casos se empleó al menos un *stent*. Al año de seguimiento no hubo diferencias entre ambos grupos en la combinación de muerte, infarto no fatal o rehospitalización por angina (el 22,7% con tratamiento invasivo precoz y el 21,2% con tratamiento invasivo selectivo, RR = 1,07; IC del 95%, 0,87-1,33; $p = 0,33$). El grupo de tratamiento invasivo precoz tuvo una tasa mayor de infarto (el 15,0 frente al 10,0%; $p = 0,005$) y una tasa menor de rehospitalización (el 7,4 frente al 10,9%; $p = 0,04$).

El análisis del tratamiento médico empleado en los diferentes estudios que compararon las estrategias de tratamiento en el SCASEST puede ayudar a comprender estos resultados (tabla 1). En estos estudios, por una parte, cada vez se emplearon antitrombóticos más potentes (FRISC II, aspirina más heparina o dalteparina; TACTICS, aspirina, heparina y tirofiban; RITA 3, aspirina, enoxaparina e IGP IIb/IIIa cuando se consideraba adecuado; ICTUS, aspirina, clopidogrel, enoxaparina y abciximab si se realizaba intervencionismo) y, a la vez, el beneficio observado en la estrategia intervencionista fue progresivamente menor (desde un claro descenso de la mortalidad en el FRISC II a ninguno en el ICTUS). Los resultados del estudio ICTUS plantean la hipótesis de que gran parte del beneficio de la revascularización se debe a la utilización de un tratamiento antiagregante y anticoagulante intensivo.

¿Cuándo hay que realizar el intervencionismo coronario?

No se sabe cuál es el momento óptimo para realizar el intervencionismo coronario, aunque varios estudios se han centrado específicamente en este punto. En el estudio ELISA¹³ se aleatorizó a 220 pacientes para recibir un cateterismo precoz (< 12 h) o más tardío (24-48 h), sin que se apreciaran diferencias. En el estudio ISAR-COOL¹⁴ se comparó a un grupo de pacientes con cateterismo muy precoz (mediana de 2,4 h) frente a un grupo con cateterismo más tardío (mediana de 86 h). A los 30 días, la incidencia de muerte o infarto fue del 5,9% en el grupo de cateterismo muy precoz y del 11,6% en el grupo con mayor retraso, fundamentalmente a expensas de los eventos producidos antes del cateterismo, lo que sugiere que el retraso en el cateterismo no mejora los resultados. Finalmente, los resultados del estudio ICTUS no sugieren beneficio de una estrategia muy precoz de coronariografía e intervención.

En nuestra opinión, la estrategia intervencionista debe ser considerada un pilar fundamental en el tratamiento de los SCASEST, si bien es esencial asociarla con un tratamiento antitrombótico combinado potente. El tiempo en el que la intervención coronaria debe realizarse es un tema abierto de discusión, ya que la intervención muy precoz reduce el riesgo de complicaciones isquémicas espontáneas pero, al realizarse en un escenario muy desfavorable, se asocia con más complicaciones asociadas al procedimiento, particularmente IAM secundarios, como se demostró en los estudios FRISC II e ICTUS. Las intervenciones más tardías permiten reducir las complicaciones del procedimiento, pero aumenta el riesgo de ocurrencia de eventos durante la espera. La clave del éxito de las estrategias intervencionistas radica en conseguir el equilibrio entre un tratamiento antitrombótico de duración y potencia suficientes para reducir el riesgo del procedimiento

sin aumentar el riesgo de complicaciones espontáneas previas a él (y de hemorragias) y elegir el momento adecuado para realizar la revascularización coronaria.

TRATAMIENTO ANTITROMBÓTICO EN EL CONTEXTO DE LA ESTRATEGIA INVASIVA

El otro pilar fundamental en el tratamiento de los pacientes con SCASEST es el tratamiento antitrombótico. Numerosos fármacos han demostrado ser eficaces para reducir el riesgo de muerte o reinfarto en estos pacientes.

Aspirina

Los estudios que mostraron la eficacia de la aspirina en el tratamiento del SCASEST son anteriores al empleo frecuente de la angioplastia. Sin embargo, la aspirina ha formado parte del tratamiento médico en todos los estudios posteriores, por lo que debe emplearse tanto en el tratamiento médico inicial como el tratamiento a largo plazo de los pacientes con SCASEST.

Clopidogrel

El tratamiento con clopidogrel tras el intervencionismo percutáneo está aceptado de manera universal, al haber demostrado que reduce significativamente la incidencia de trombosis del *stent*. Sin embargo, hay controversia sobre la dosis, el mejor momento de administración, el tiempo en que debe mantenerse el tratamiento tras el intervencionismo y su papel en el tratamiento médico inicial antes del intervencionismo.

Tras la publicación del estudio CLASSICS¹⁵, que evaluó la seguridad de diferentes pautas de tratamiento con ticlopidina y clopidogrel, el clopidogrel, iniciado tras el intervencionismo, mantenido durante un mes y en combinación con aspirina se convirtió en tratamiento obligado tras el implante de un *stent*.

Los ensayos PCI-CURE¹⁶ y CREDO¹⁷ evaluaron la utilidad del inicio del tratamiento con clopidogrel antes del intervencionismo. En el estudio PCI-CURE se analizaron los datos de los 2.658 pacientes del estudio CURE (con SCASEST) en los que se realizó angioplastia. Los pacientes fueron tratados con clopidogrel o placebo durante una media de 6 días antes del intervencionismo; posteriormente se administró clopidogrel durante 4 semanas a todos los pacientes en los que se colocó un *stent*, y después se reanudó el clopidogrel o el placebo durante un período medio de 8 meses. Los pacientes tratados con clopidogrel tuvieron una menor tasa de muerte o infarto durante el período anterior al intervencionismo (el 3,6 frente al 5,1%; RR = 0,68; IC del 95%, 0,47-0,99; p = 0,04) y una menor tasa de la combinación de muerte o infarto durante los primeros 30 días tras la angioplastia (el 2,9 frente al 4,4%; RR = 0,66; IC del 95%, 0,44-0,99; p = 0,04).

En el estudio CREDO, realizado en el contexto del intervencionismo electivo, se administró a los pacientes una dosis de 300 mg de clopidogrel o placebo entre 3 y 24 h antes de la angioplastia, con posterioridad clopidogrel durante 28 días y, finalmente, clopidogrel o placebo hasta completar 12 meses de seguimiento. Los resultados mostraron que el tiempo que transcurre entre la toma de clopidogrel y la angioplastia es clave para el efecto clínico, ya que sólo hubo diferencias (muerte, infarto o revascularización urgente a 28 días) entre el grupo de clopidogrel y el de placebo en los pacientes que recibieron el tratamiento al menos 15 h antes del cateterismo (el 3,5 frente al 9,7%; IC del 95%, 1,9-86,2; p = 0,011). Los pacientes que tomaron clopidogrel en las 15 h previas al cateterismo tuvieron los mismos resultados que los que tomaron placebo, independientemente de que recibieran o no dosis de carga de 300 mg.

En el estudio ISAR-REACT¹⁸, realizado también en pacientes con intervencionismo electivo, todos los pacientes recibieron una dosis de carga de 600 mg de clopidogrel entre 2 y 24 h antes del intervencionismo; no hubo relación entre la duración del intervalo transcurrido entre la toma de clopidogrel y la angioplastia y los eventos clínicos, lo que sugiere que si la dosis de carga es de 600 mg, el efecto clínico aparece antes, en sólo 2 h. El resultado del estudio ARMYDA-2¹⁹, en el que 225 pacientes en los que se realizó un intervencionismo recibieron tratamiento con 300 o 600 mg de clopidogrel entre 4 y 8 h antes de la angioplastia, con una tasa de infarto periprocedimiento significativamente menor en los pacientes que tomaron 600 mg (OR = 0,48; IC del 95%, 0,15-0,97; p = 0,044) también es concordante con esta hipótesis.

Por tanto, debe plantearse el tratamiento previo con clopidogrel en todo paciente en el que se vaya a realizar un intervencionismo coronario. Se debe administrar 300 mg al menos 15 h antes o, si esto no es posible, 600 mg al menos 2 h antes. En los pacientes en los que se implante un *stent* y no hayan recibido tratamiento previo con clopidogrel, debe administrarse inmediatamente tras el procedimiento una dosis de carga de 300-600 mg.

Los efectos del tratamiento prolongado con clopidogrel tras el intervencionismo también se analizaron en los estudios PCI-CURE y CREDO. En el estudio PCI-CURE se apreció una reducción de la tasa de muerte o infarto en pacientes que recibieron clopidogrel (el 6,0 frente al 8,0%; RR = 0,75; IC del 95%, 0,56-1,00; p = 0,047) tras un seguimiento de 8 meses, y en el CREDO, el tratamiento prolongado con clopidogrel durante un año se asoció con una reducción del 26,9% en la combinación de muerte, infarto o ictus (IC del 95%, 3,9-44%). Estos datos sugieren que el tratamiento combinado con clopidogrel y aspirina durante un período prolongado puede ser beneficioso. Sin embargo, los resultados son controvertidos, ya que cuando se considera también el ligero aumento de la tasa de hemorragias resultante, el beneficio total es discreto.

Debe administrarse un tratamiento prolongado con clopidogrel durante 6-12 meses tras el empleo de *stents* recubiertos de fármacos para reducir el riesgo de trombosis tardía del *stent*.

El papel del clopidogrel asociado con el tratamiento médico se analizó en el estudio CURE²⁰, en el que se aleatorizó a 12.562 pacientes con SCASEST de alto riesgo a clopidogrel o tratamiento estándar (con aspirina y enoxaparina) en hospitales en los que no existía la política de realizar intervencionismo precoz. Al año de seguimiento, la combinación de muerte, infarto no fatal o ictus se produjo en el 9,3% del grupo de clopidogrel y en el 11,4% del grupo de placebo (RR = 0,80; IC del 95%, 0,72-0,90; $p < 0,001$), a expensas de una reducción del infarto no fatal. Los pacientes tratados con clopidogrel también tuvieron tasas más bajas de isquemia refractaria, desarrollo de insuficiencia cardíaca y de necesidad de procedimientos de revascularización; sin embargo, tuvieron un número significativamente mayor de hemorragias severas (el 3,7 frente al 2,7%; RR = 1,38; $p = 0,001$).

Estos datos fueron considerados suficientemente relevantes como para incluir el clopidogrel en el tratamiento habitual del SCASEST. Las guías europeas¹⁰ recomendaron utilizar clopidogrel e IGP IIB/IIIa en todos los pacientes con SCASEST de alto riesgo. Las guías de la SEC¹¹ recomendaron, en cambio, que en pacientes de alto riesgo se priorizara el uso de IGP IIB/IIIa sobre el clopidogrel, por no haber en aquel momento información suficiente sobre la eficacia y la seguridad del tratamiento combinado (los datos de otros estudios posteriores, que se discuten más adelante, han dado respuesta a esta controversia).

Heparina no fraccionada y heparina de bajo peso molecular

El tratamiento anticoagulante se admite también sin discusión en el tratamiento médico del SCASEST. La heparina no fraccionada (HNF) fue la primera en demostrar su eficacia en combinación con la aspirina. Posteriormente, la heparina de bajo peso molecular (HBPM, fundamentalmente enoxaparina) demostró ser más eficaz que la HNF en la reducción de eventos²¹ en estudios realizados en pacientes tratados sobre todo de modo conservador.

La HNF se ha empleado habitualmente en el contexto del intervencionismo para prevenir la formación de trombos sobre el instrumental, en forma de bolos periódicos (ACT entre 250 y 350 s o 200-250 s cuando se administran también IGP IIB/IIIa).

La superioridad de la HBPM en el contexto del tratamiento médico se ha seguido del estudio de su eficacia en el contexto del intervencionismo. Los estudios SYNERGY²² y A to Z²³ han comparado específicamente la utilidad de la HNF y la HBPM en el contexto de la estrategia invasiva. De modo global, no muestra-

ron diferencias con respecto a la tasa de eventos isquémicos, pero sí en la tasa de hemorragias severas, que en los tratados con HBPM fue mayor que en los tratados con HNF (el 9,1 frente al 7,6% en el estudio SYNERGY, y el 4,4 frente al 2,8% en el A to Z).

Dado que las tasas de sangrado son menores y el efecto anticoagulante se puede revertir con protamina, la heparina no fraccionada es una opción válida en los pacientes que vayan a recibir tratamiento invasivo (de hecho, es la opción recomendada en las guías de la ESC sobre intervencionismo percutáneo²⁴). En cambio, en los pacientes en los que se opte por una estrategia conservadora, el empleo de enoxaparina sería preferible por su potencial mayor efecto para reducir las complicaciones isquémicas.

Fondaparinux

El fondaparinux es un inhibidor selectivo del factor X de la coagulación y es el resultado de una investigación muy activa con respecto a la búsqueda de fármacos anticoagulantes más seguros y eficaces en el tratamiento del síndrome coronario agudo.

En el estudio OASIS-5²⁵, recientemente publicado, se evaluó el efecto del tratamiento con fondaparinux en un grupo de 20.078 pacientes con SCASEST de riesgo moderado o alto (2 de 3 criterios entre edad > 60 años, elevación de la troponina o cambios isquémicos en el ECG) en comparación con el tratamiento con enoxaparina. Ambos grupos de pacientes tuvieron unos resultados similares con respecto al objetivo principal de eficacia (la combinación de muerte, infarto e isquemia refractaria a los 9 días). Sin embargo, la mortalidad, tanto a los 30 días (el 2,9 frente al 3,5%) como al final del estudio (el 5,8 frente al 6,5%) fue significativamente menor en los pacientes tratados con fondaparinux. También se analizó la incidencia de episodios de sangrado severo como objetivo de seguridad. Los pacientes tratados con fondaparinux tuvieron una reducción marcada y significativa del número de episodios (217 frente a 412 en pacientes tratados con enoxaparina; el 2,2 frente al 4,1%; RR = 0,52; $p < 0,001$) y de las muertes por sangrado (7 frente a 22; $p = 0,005$). Se consideró que las diferencias encontradas en la mortalidad global podían ser atribuidas a la menor tasa de sangrados en el grupo tratado con fondaparinux.

En este estudio se analizó específicamente la evolución de los pacientes que fueron revascularizados de modo percutáneo. En este subgrupo no hubo diferencias con respecto a las tasas de muerte o muerte más infarto en relación con el tipo de tratamiento anticoagulante empleado. Sin embargo, los pacientes tratados con fondaparinux tuvieron tasas significativamente más bajas de sangrado severo (el 1,6 frente al 3,6%; $p < 0,001$) a las 48 h tras el procedimiento. Aunque hubo más episodios de formación de trombo sobre catéter en los tratados con fondaparinux (29 casos frente

a 8), estos pacientes no sólo no tuvieron una mayor tasa de complicaciones durante el cateterismo, sino que tuvieron un número menor de otras complicaciones, como pseudoaneurismas que precisaran cierre (el 1,0 frente al 1,6%; $p = 0,04$) o hematomas extensos (el 1,6 frente al 4,4%; $p < 0,01$).

Dado que el tratamiento con fondaparinux es igual de eficaz que la enoxaparina, pero se asocia con una tasa menor de sangrado, y que además se traduce en una menor mortalidad a corto plazo, este estudio sugiere que el fondaparinux debe considerarse como un tratamiento de primera elección en pacientes con SCASEST aunque, en el caso específico de los tratados con una estrategia invasiva, debe considerarse el hecho de que pueda requerirse una anticoagulación adicional.

Inhibidores de los receptores de la glucoproteína IIb/IIIa

Son muchos los estudios en los que se ha evaluado el papel de los IGP IIb/IIIa en pacientes con SCASEST. Sin embargo, son muy heterogéneos; no hay estudios bien diseñados sobre la eficacia de los IGP IIb/IIIa en pacientes con SCASEST de alto riesgo tratados con una estrategia invasiva actual.

Los estudios PRISM²⁶ y PRISM PLUS²⁷ evaluaron la eficacia del tratamiento con tirofiban con o sin heparina en pacientes con SCASEST. El principal resultado fue que el tratamiento con tirofiban asociado con heparina redujo la tasa de muerte, infarto o isquemia refractaria a la semana de evolución, en comparación con el tratamiento con heparina sola (el 12,9 frente al 17,9%; RR = 0,68; IC del 95%, 0,53-0,92). Sin embargo, este resultado se obtuvo fundamentalmente por reducción de los eventos en las primeras 48 h, en las que no se realizaba tratamiento invasivo.

El estudio PURSUIT²⁸ analizó el efecto de eptifibatida asociada con el tratamiento convencional con aspirina y anticoagulantes en pacientes con SCASEST. El tratamiento con eptifibatida se asoció con una reducción en la aparición de muerte o infarto no fatal a los 30 días de seguimiento (el 14,2 frente al 15,7% en el grupo placebo; $p = 0,04$). El beneficio fue mayor entre los pacientes que fueron revascularizados de modo precoz en las primeras 72 h de evolución (el 11,6 frente al 16,7%; $p = 0,01$).

Finalmente, el estudio GUSTO IV-ACS²⁹ evaluó el resultado del tratamiento con abciximab (asociado a aspirina y heparina) en una población de pacientes con SCASEST de alto riesgo en los que no se realizó intervencionismo precoz. No sólo no se apreciaron diferencias con respecto a las tasas de muerte o infarto no fatal a los 30 días de evolución entre los grupos de pacientes que recibieron placebo (8,0%), abciximab durante 24 h (8,2%) o abciximab durante 48 h (9,1%), sino que se apreció una tasa mayor de eventos en el

grupo tratado con abciximab durante 48 h a partir de la segunda semana de evolución. Estos resultados sugieren que el abciximab no es útil dentro del tratamiento médico inicial del SCASEST.

El análisis conjunto de estos estudios y de otros realizados en el contexto del intervencionismo coronario en los SCASEST permite obtener algunas conclusiones con grados de evidencia razonables²⁴.

1. El tirofiban y la eptifibatida son eficaces para la disminución de eventos coronarios cuando se administran precozmente tras el ingreso en pacientes de alto riesgo en los que el intervencionismo se vaya a demorar más de 24 h.

2. El abciximab o la eptifibatida administrados inmediatamente antes o dentro de las 24 h previas al intervencionismo percutáneo electivo y, probablemente durante las 12 h posteriores, reducen la incidencia de eventos isquémicos coronarios.

3. Considerando los beneficios (disminución de eventos coronarios) y riesgos (complicaciones hemorrágicas), si la coronariografía y la intervención se van a realizar muy precozmente (menos de 4 h para las guías SEC y menos de 2,5 h para las guías ESC –lo que estaría indicado en pacientes con criterios de muy alto riesgo como clínica refractaria pese a un tratamiento completo acompañado de severos cambios de la repolarización o asociada con inestabilidad hemodinámica o arritmias ventriculares–), puede ser razonable no administrar ningún IGP IIb/IIIa y, una vez conocida la anatomía coronaria, administrar eptifibatida o abciximab si se va a realizar angioplastia, o nada si el paciente va a ser operado.

Inhibidores directos de la trombina. Bivalirudina

En las últimas sesiones científicas del American College of Cardiology (ACC) se presentaron los resultados del estudio ACUITY, que evaluó el efecto del tratamiento con bivalirudina frente a la anticoagulación convencional, con o sin IGP IIb/IIIa asociados. El estudio incluyó a 13.819 pacientes con SCASEST de riesgo moderado o alto tratados de modo invasivo precoz, aleatorizados a tres grupos de tratamiento: HNF o enoxaparina con IGP IIb/IIIa, bivalirudina sola o bivalirudina con IGP IIb/IIIa (G.W. Stone, comunicación personal, ACC, marzo de 2006).

Se evaluó la aparición de muerte, infarto, revascularización no programada o hemorragia severa a los 30 días de evolución. Los pacientes tratados sólo con bivalirudina tuvieron un discreto incremento no significativo de eventos isquémicos (el 7,8 frente al 7,3%; $p = 0,011$ para no inferioridad) que los tratados con HNF o enoxaparina e IGP IIb/IIIa, y una tasa significativamente menor de complicaciones hemorrágicas (el 3,0 frente al 5,7%; $p = 0,0001$). Sin embargo, la reducción de las

tasas de sangrado severo desapareció en los pacientes tratados con bivalirudina más IGP IIb/IIIa (el 5,3 frente al 5,7% en los pacientes tratados con HNF/enoxaparina e IGP IIb/IIIa; $p = 0,011$ para no inferioridad) manteniéndose la tendencia hacia una mayor incidencia de eventos isquémicos (el 7,3 frente al 7,7%; $p = 0,07$ para no inferioridad). Estos resultados sugieren que el tratamiento con bivalirudina podría ser una opción válida frente a la asociación de heparina e IGP IIb/IIIa, más sencilla de administrar y más segura al asociar tasas más bajas de sangrado severo.

Los pacientes del estudio ACUTY que recibieron tratamiento con IGP IIb/IIIa fueron aleatorizados, en un segundo paso (subestudio ACUTY Timing), a inicio del tratamiento con IGP IIb/IIIa precoz (en el momento de presentación) o diferido (justo antes de entrar en el laboratorio de hemodinámica). Aproximadamente un 60% de los pacientes recibió eptifibatida y el 40% restante, tirofiban.

A los 30 días de seguimiento no hubo diferencias entre ambos grupos en las tasas del evento combinado formado por la combinación de muerte, infarto, revascularización no planeada o sangrado mayor (el 11,7% en ambos grupos). El empleo diferido de IGP IIb/IIIa se asoció con una mayor tasa de revascularizaciones no planeadas, pero también con una tasa significativamente menor de episodios de sangrado severo (el 4,9 frente al 6,1% en pacientes que recibieron IGP IIb/IIIa de modo precoz; $p = 0,009$), lo que indica que retrasar el inicio con IGP IIb/IIIa al momento en el que se realiza el intervencionismo podría ser una estrategia segura. Los resultados de este complejo estudio deberán ser estudiados cuidadosamente cuando sean publicados para determinar sus implicaciones clínicas.

Clopidogrel asociado con inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa

Aunque las guías recomiendan la utilización de aspirina, heparina, clopidogrel e IGP IIb/IIIa en los pacientes de alto riesgo, no se han publicado estudios que hayan demostrado definitivamente el beneficio aditivo del empleo de todos los antitrombóticos a la vez y, en concreto, de clopidogrel e IGP IIb/IIIa juntos hasta muy recientemente.

Se dispone de datos contradictorios derivados de estudios realizados en el intervencionismo coronario. Por ejemplo, un análisis secundario del estudio TARGET³⁰ (que comparó el efecto del tratamiento con tirofiban frente a abciximab en el intervencionismo coronario percutáneo con *stent*) mostró que los pacientes que habían recibido tratamiento previo 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, infarto agudo de miocardio [IAM] y revascularización urgente del vaso tratado a los 30 días) que los pacientes que recibieron el clopidogrel inme-

diatamente después del intervencionismo. Sin embargo, en los estudios ISAR-REACT¹⁸ e ISAR-SWEET³¹ no se apreció un beneficio adicional con el tratamiento con IGP IIb/IIIa en pacientes que habían recibido una dosis de carga de 600 mg de clopidogrel.

El primer estudio sobre tratamiento combinado con clopidogrel e IGP IIb/IIIa en el contexto del SCASEST, el ensayo ISAR-REACT II, ha sido publicado muy recientemente³². En este ensayo se aleatorizó en el laboratorio de hemodinámica a tratamiento con abciximab o placebo a un grupo de pacientes que habían recibido previamente una dosis de carga de 600 mg de clopidogrel. A los 30 días de seguimiento, hubo una incidencia menor de la combinación de muerte, infarto de miocardio o revascularización emergente del vaso tratado en el grupo de pacientes tratados también con abciximab (el 8,9 frente al 11,9%; RR = 0,75; IC del 95%, 0,58-0,97), sin diferencias entre ambos grupos con respecto a la incidencia de hemorragias. Este beneficio se apreció exclusivamente entre los pacientes con elevación de la troponina. Los resultados sugieren que, a diferencia de lo que ocurre en el intervencionismo programado (donde hay muy poco o ningún trombo coronario), la combinación de abciximab y clopidogrel puede ser beneficiosa en pacientes con SCASEST de alto riesgo.

Factores clave en la selección del tratamiento antitrombótico

Hay pocos datos sobre la seguridad de la combinación de todos los fármacos antitrombóticos. En pacientes con riesgo muy alto de eventos coronarios y con bajo riesgo de sangrado, la asociación de 4 antitrombóticos puede ser razonable. Sin embargo, en otros pacientes puede ser importante el riesgo de sangrado, por lo que se debe valorar con más cuidado el tratamiento antitrombótico. Así, los principales marcadores de riesgo hemorrágico son la historia de sangrado previo, la insuficiencia renal crónica, la edad avanzada, el sexo femenino y, sólo moderadamente, la presión arterial elevada³³. Por estos motivos, la evaluación clínica individualizada es esencial para la selección del tratamiento antitrombótico y la estrategia invasiva. Pacientes con insuficiencia renal crónica, diabetes o edad muy avanzada suelen requerir una aproximación terapéutica algo diferente³⁴.

CONCLUSIONES

El tratamiento antiagregante y antitrombótico es un componente esencial y obligado de la terapia farmacológica para reducir el riesgo de los pacientes con SCASEST. La selección de la combinación óptima debe adaptarse a las características clínicas del paciente —y especialmente al balance entre riesgo de eventos isquémicos y riesgo hemorrágico— y coordinarse estre-

chamente con el otro pilar terapéutico, la estrategia invasiva. El tratamiento con aspirina y clopidogrel por un lado y la anticoagulación con heparina han sido considerados como el tratamiento estándar en la mayoría de los pacientes con SCASEST, mientras que la utilización de IGP IIb/IIIa se reserva para pacientes de alto riesgo clínico o angiográfico en los que se pretende realizar una estrategia invasiva. La entrada del fondaparinux en el arsenal terapéutico es muy probable que remplace a las heparinas en muchos de los pacientes con SCASEST, mientras que el papel de la bivalirudina debe perfilarse con más claridad todavía. La posibilidad de realizar coronariografía y revascularización coronaria, percutánea o quirúrgica, y el tiempo en que estas opciones están disponibles son aspectos esenciales en la selección de los fármacos, las dosis y la duración del tratamiento antitrombótico.

BIBLIOGRAFÍA

- Fernández-Avilés F, Alonso JJ, Gimeno F, Ramos B, Garcimartin I, De la Fuente L, et al. Safety of coronary stenting early after thrombolysis in patients with acute myocardial infarction: one-and six-month clinical and angiographic evolution. *Cathet Cardiovasc Intervent.* 2002;55:467-76.
- Anderson HV, Cannon CP, Stone PH, Williams DO, McCabe CH, Knatterud GL, et al. One-year results of the Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) IIIb clinical trial: a randomised comparison of tissue-type plasminogen activator vs placebo and early invasive vs early conservative strategies in unstable angina and non Q-wave myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 1995; 26:1643-50.
- Boden WE, O'Rourke RA, Crawford MH, Blaustein AS, Deedwania PC, Zoble RG, et al. Outcomes in patients with acute non Q-wave myocardial infarction assigned to an invasive as compared with a conservative management strategy: VANQWISH Trial. *N Engl J Med.* 1998;338:1785-92.
- Fragmin and Fast Revascularisation during instability in Coronary artery disease (FRISC II) investigators. Invasive compared with non-invasive treatment in unstable coronary artery disease: FRISC II prospective randomised multicentre study. *Lancet.* 1999;354:708-15.
- 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 glycoprotein IIb/IIIa inhibitor tirofiban. *N Engl J Med.* 2001;344:1879-87.
- Fox KAA, Poole-Wilson PA, Henderson RA, Clayton TC, Chamberlain DA, Shaw TR, et al. Interventional versus conservative treatment for patients with instable angina or non-ST-elevation myocardial infarction: the British Heart Foundation RITA 3 randomised trial. *Lancet.* 2002;360:743-51.
- Mehta SR, Cannon CP, Fox KAA, Wallentin L, Boden WE, Spack 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.
- Fox K, Poole-Wilson P, Clayton TC, Henderson RA, Shaw TR, Wheatley DJ, et al. 5-year outcome of an interventional strategy in non-ST-elevation acute coronary syndrome: the British Heart Foundation RITA 3 randomised trial. *Lancet.* 2005;366:914-20.
- Antman EM, Cohen M, Bernink PJ, McCabe CH, Horacek T, Pappachis 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.
- Bertrand ME, Simoons ML, Fox KAA, 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.
- López Bescós L, Arós F, Lidón RM, Cequier A, Bueno H, Alonso JJ, et al. Actualización (2002) de la Guías de Práctica Clínica de la SEC en angina inestable/infarto sin elevación del segmento ST. *Rev Esp Cardiol.* 2002;55:631-42.
- De Winter R, Windhausen F, Cornel JH, Dunselman P, Janus CL, Bendermacher P, et al, for the Invasive versus Conservative Treatment in Unstable Coronary Syndromes (ICTUS) Investigators. Early Invasive versus Selectively Invasive Management for Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med.* 2005;353:1095-104.
- Van 't Hof AW, De Vries ST, Dambrink JH, Miedema K, Suryapranata H, Hoorntje JC, 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. 2b/3a upstream therapy and acute coronary syndromes. *Eur Heart J.* 2003;24:1401-5.
- Neumann FJ, Kastrati A, Pogatsa-Murray G, Mehilli J, Bollwein H, Bestehorn HP, et al. Evaluation of prolonged antithrombotic pretreatment («cooling-off» strategy) before intervention in patients with unstable coronary syndromes: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2003;290:1593-9.
- Bertrand ME, Rupprecht HJ, Urban P, Gershlick AH, Investigators FT. Double-blind study of the safety of clopidogrel with and without a loading dose in combination with aspirin compared with ticlopidine in combination with aspirin after coronary stenting: the clopidogrel aspirin stent international cooperative study (CLASSICS). *Circulation.* 2000;102:624-9.
- Mehta SR, Yusuf S, Peters RJ, Bertrand ME, Lewis BS, Natarajan MK, et al; Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events trial (CURE) Investigators. Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI-CURE study. *Lancet.* 2001;358:527-33.
- Steinhuyl SR, Berger PB, Brennan DM, Topol EJ, for the CREDO Investigators. Optimal timing for the initiation of pre-treatment with 300 mg clopidogrel before percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol.* 2006;47:939-43.
- Kastrati A, Mehilli J, Schühlen H, Dirschinger J, Dotzer F, Ten Berg J, et al, for the Intracoronary Stenting and Antithrombotic Regimen—Rapid Early Action for Coronary Treatment (ISAR-REACT) Study Investigators. A Clinical Trial of Abciximab in Elective Percutaneous Coronary Intervention after Pretreatment with Clopidogrel. *N Engl J Med.* 2004;350:232-8.
- Patti G, Colonna G, Pasceri V, Lassandro L, Montinaro A, Di Sciascio G. Randomized trial of high loading dose of clopidogrel for reduction of periprocedural myocardial infarction in patients undergoing coronary intervention. Results From the ARMYDA-2 Study. *Circulation.* 2005;111:2099-106.
- 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.
- 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.
- Ferguson JJ, Califf RM, Antman EM, Cohen M, Grines CL, Godman S, et al. Enoxaparin vs unfractionated heparin in high-risk patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes managed with an intended early invasive strategy: primary results of the SYNERGY randomized trial. *JAMA.* 2004;292:45-54.

23. Blazing MA, De Lemos JA, White HD, Fox KA, Verheugt FW, Ardissino D, et al. Safety and efficacy of enoxaprin vs unfractionated heparin in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes who receive tirofiban and aspirin: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2004;292:55-64.
24. Silber S, Albertsson P, Avilés 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.
25. 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. En prensa.
26. 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.
27. 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.
28. The PURSUIT Trial Investigatos. Inhibition of platelet glycoprotein IIb/IIIa with eptifibatide in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 1998;339:436-43.
29. 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;357:1915-24.
30. Topol EJ, Moliterno DJ, Herrmann HC, Powers ER, Grines C, Cohen DJ et al, for the TARGET Investigators. 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.
31. Mehilli J, Kastrati A, Schühlen H, Dibra A, Dotzer F, von Becke-rath N, et al, for the ISAR-SWEET study Investigators. Randomized clinical trial of abciximab in diabetic patients undergoing elective percutaneous coronary interventions after treatment with a high loading dose of clopidogrel. *Circulation*. 2004;110:3627-35.
32. Kastrati A, Mehilli J, Neumann FJ, Dotzer F, Ten Berg J, Boll-wein H, et al, for the Intracoronary Stenting and Antithrombotic Regimen: Rapid Early Action for Coronary Treatment 2 (ISAR-REACT 2) Trial Investigators. Abciximab in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention after clopidogrel pretreatment: The ISAR-REACT 2 randomized trial. *JAMA*. 2006. En prensa.
33. 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.
34. Bueno H. Selección del tratamiento antitrombótico en los pacientes con síndrome coronario agudo sin elevación de ST de alto riesgo. *Rev Esp Cardiol*. 2005;Supl 5:C40-6.