

Ausencia de beneficio con triple antiagregación en el síndrome coronario agudo sin elevación persistente del segmento ST, en pacientes no sometidos a intervencionismo precoz

R. BLANCAS GÓMEZ-CASERO, E. NEVADO LOSADA, B. LÓPEZ MATAMALA, C. MARTÍNEZ DÍAZ, J. SERRANO CASTAÑEDA, E. YÁÑEZ PARAREDA, J.L. GONZÁLEZ MANZANARES, M. CHANA GARCÍA Y C. MARTÍN DELGADO

Servicio de Medicina Intensiva. Hospital General La Mancha-Centro. Alcázar de San Juan. Ciudad Real. España.

Objetivo. Valorar la eficacia y seguridad del tratamiento con clopidogrel cuando se asocia o no al tratamiento con tirofiban más ácido acetilsalicílico (AAS) en el síndrome coronario agudo sin elevación persistente del segmento ST (SCASEST) de alto riesgo, sin intervencionismo precoz.

Ámbito. Unidad de Cuidados Intensivos (UCI), en centro sin laboratorio de hemodinámica.

Diseño. Ensayo clínico sin asignación aleatoria.

Pacientes. Ciento veintitrés pacientes con SCASEST de alto riesgo, definido como dolor torácico y uno de los siguientes: descenso del segmento ST o ascenso transitorio o aumento de troponina I cardíaca (TropIc).

Intervenciones. Estudio desarrollado durante veinticuatro meses. Los primeros doce meses el tratamiento incluía tirofiban y clopidogrel (grupo A); en los siguientes doce meses, el clopidogrel no se administraba (grupo B). El cateterismo cardíaco urgente se solicitó si aparecía dolor torácico recurrente con cambios en el segmento ST, fallo ventricular izquierdo o inestabilidad hemodinámica.

Variables principales. Se evaluó una variable de eficacia, formada por la combinación de la aparición de dolor torácico con cambios en el

segmento ST o muerte durante la estancia en la UCI, y una variable de seguridad, definida por la existencia de hemorragias intracraniales, digestivas o aquellas asociadas a una disminución de hemoglobina de al menos 3 g/dl. Se registró la frecuencia de realización de cateterismo urgente.

Resultados. No hubo diferencias estadísticas significativas en la frecuencia de la variable de eficacia (19,6% en el grupo A y 19,4% en el grupo B; $p = 0,97$), ni en la de seguridad (3,5 y 2,9% en los grupos A y B respectivamente; $p = 1$). Tampoco existió diferencia estadística significativa en la realización de cateterismo urgente (19,6% en el grupo A y 13,4% en el grupo B; $p = 0,35$).

Conclusiones. En el curso inicial del SCASEST de alto riesgo con una estrategia de tratamiento conservadora, la adición de clopidogrel al tirofiban no modifica la aparición de eventos isquémicos, muerte o necesidad de cateterismo urgente, ni se asocia a un incremento de complicaciones hemorrágicas.

PALABRAS CLAVE: SCASEST, triple antiagregación plaquetaria, clopidogrel, inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa.

ABSENCE OF BENEFIT WITH TRIPLE ANTIAGGREGATION IN ACUTE NON PERSISTENT ST SEGMENT ELEVATION MYOCARDIAL INFARCTION IN PATIENTS NOT SUBJECTED TO EARLY INTERVENTIONISM

Objective. To assess the efficacy and safety of a treatment with clopidogrel when associated or not to the treatment with tirofiban and aspirin for

Correspondencia: Dr. R. Blancas.
Servicio de Medicina Intensiva.
Hospital General La Mancha-Centro.
Avda. de la Constitución, 3.
13600 Alcázar de San Juan. Ciudad Real. España.
Correo electrónico: rblancasg@sescam.jccm.es

Manuscrito aceptado el 14-XII-2006.

high-risk non-ST segment elevation myocardial infarction (non-STEMI), without early angioplasty.

Setting. Intensive Care and Coronary Unit (ICCU), in a center with no Hemodynamic Laboratory.

Design. Non randomized clinical trial.

Participants. One hundred and twenty-three patients admitted with the diagnosis of high-risk non-STEMI, defined as patients with chest pain and one of the following: ST segment depression or transient elevation or an elevation in cardiac troponin I (TropIc).

Interventions. We included patients admitted in a 24-month period. During the first 12-month period, the patients received tirofiban and clopidogrel (group A). In the second one, clopidogrel was not administered (group B). Urgent cardiac catheterism was requested if recurrent ischemic chest pain with ST segment changes, left ventricular failure or hemodynamic instability were present.

Primary variables. A composite of recurrent ischemic chest pain with ST segment changes or death during ICCU admission was evaluated as an efficacy variable. A variable of safety was defined as the occurrence of intracranial or gastrointestinal bleeding, or any hemorrhagic event accompanied by a drop of at least 3 g/dl of hemoglobin. The rate of urgent cardiac catheterisms was recorded.

Results. Neither the rate of the efficacy variable (19.6 % in group A and 19.4% in group B; $p = 0.97$), nor the rate of the safety variable (3.5% and 2.9% of patients in groups A and B, $p = 1$) showed statistically significant difference. There was no statistically significant difference in the rate of urgent cardiac catheterism (19.6% in group A and 13.4% in group B; $p = 0.35$).

Conclusions. In the early course of high-risk non-STEMI with a conservative management strategy, the addition of clopidogrel to tirofiban does not change the rate of ischemic events, death, need of urgent catheterism or hemorrhagic events.

KEY WORDS: non-STEMI, triple antiplatelet therapy, clopidogrel, glycoprotein IIb/IIIa inhibitors.

INTRODUCCIÓN

En el año 2002, las más importantes sociedades científicas (*European Society of Cardiology*, *American Heart Association*, *American College of Cardiology*) actualizaron las guías del síndrome coronario agudo sin elevación persistente del segmento ST (SCASEST), definiendo criterios de alto riesgo de progresión a infarto de miocardio o muerte, criterios que incluyen la existencia de desviaciones del segmento ST o la elevación de marcadores de daño miocárdico^{1,2}.

Desde entonces, una extensa literatura médica ha tratado de dilucidar el valor de diferentes estrategias médicas o invasivas en el SCASEST, tal como son las estrategias de angioplastia precoz frente a la diferida o la combinación de inhibidores de las glucoproteínas IIb/IIIa (IGP) con clopidogrel o heparina de bajo peso molecular.

En los pacientes de alto riesgo, el mayor beneficio se obtiene con procedimientos intervencionistas, preferentemente bajo tratamiento con IGP³⁻⁵. Sin embargo, se ha propuesto el empleo de IGP incluso cuando el cateterismo cardíaco no es precoz⁶.

El empleo de un tratamiento antiplaquetario combinado, con diferentes mecanismos de acción antiagregante, se muestra como un atractivo terapéutico para la estabilización de la placa coronaria responsable del episodio isquémico, y pudiera ser de ayuda en la elección del momento de realización de la angiografía coronaria, especialmente en centros sin disponibilidad de laboratorio de hemodinámica *in situ*. En este sentido, el empleo de inhibidores de la agregación plaquetaria ADP-dependiente, tales como el clopidogrel, concomitantemente con IGP, podría ser de utilidad. Sin embargo, la eficacia y seguridad de añadir clopidogrel a los IGP, en los pacientes de alto riesgo no sometidos a intervencionismo precoz, no han sido verificadas hasta la fecha, por lo que deben ser probadas.

PACIENTES Y MÉTODOS

Población de estudio

Se trata de un estudio llevado a cabo en un período de 24 meses. Incluimos pacientes en las primeras 12 horas de evolución de un episodio de SCASEST de alto riesgo, definido como dolor torácico de características isquémicas, acompañado de descenso del segmento ST o ascenso transitorio (definiendo este ascenso como aquel cuya duración es inferior a 20 minutos desde que recibe la primera asistencia médica) de al menos 0,1 mV en dos o más derivaciones contiguas, o de elevación significativa de la troponina I cardíaca (TropIc).

Los pacientes fueron excluidos si tenían alguna contraindicación para el empleo de cualquier fármaco del estudio, habían sufrido un ictus isquémico en los últimos 30 días, un ictus hemorrágico en cualquier momento de su vida, tenían una malformación vascular o neoplasia intracraneal conocida, habían sufrido una hemorragia significativa en los últimos 30 días, sufrían hipertensión maligna, habían padecido algún traumatismo grave o habían sido sometidos a cirugía mayor en las 6 últimas semanas, tenían un recuento plaquetario menor de 100.000/mm³ o disfunción plaquetaria conocida, tenían un cociente normalizado internacional (INR) mayor de 1,5 o disfunción hepática grave. También fueron excluidos aquellos pacientes con tratamiento antiagregante distinto del ácido acetilsalicílico (AAS) o clopidogrel.

Estudios de laboratorio

La Tropic se midió mediante el test Access® AccuTnI™ test (Beckman Coulter; Nyon, Suiza). Este procedimiento considera como valores significativos para la necrosis miocárdica aquellos superiores a 0,5 ng/ml, punto de corte establecido por la curva operativa característica, con una sensibilidad del 96% y una especificidad del 94%.

Estrategia de tratamiento

Grupo A

Durante los primeros doce meses de estudio llevamos a cabo un protocolo antiplaquetario consistente en AAS (150 mg/día), clopidogrel (300 mg al ingreso, si el paciente no lo estaba tomando previamente, seguidos de 75 mg/día) y tirofiban (0,4 µg/kg/min durante 30 minutos, seguido de perfusión a 0,1 µg/kg/min durante 48 horas). Se administró heparina no fraccionada (60 U/kg en bolo, seguido de infusión continua a 1.000 U/hora, ajustando esta perfusión cada 4 horas para obtener un tiempo de cefalina 1,5 a 2 veces superior al tiempo de control), concomitantemente con el tratamiento con tirofiban. Se mantuvo nitroglicerina intravenosa para el control del dolor torácico o para mantener una presión arterial sistólica entre 110 y 120 mmHg. Se recomendó el tratamiento con bloqueadores beta, iniciándolo tan pronto como fuera posible, en ausencia de contraindicaciones. El protocolo de tratamiento incluyó captopril iniciado en dosis bajas (desde 6,25 a 12,5 mg cada 8 horas), en presencia de estabilidad hemodinámica, y simvastatina (40 mg al día).

Grupo B

Durante el segundo período de doce meses, el clopidogrel no se incluyó en el tratamiento. Los pacientes bajo este protocolo constituyeron el grupo control. El resto del tratamiento no sufrió cambios.

El cateterismo cardíaco urgente se solicitó en caso de dolor torácico recurrente con descenso o ascenso del segmento ST (al menos 0,1 mV en dos derivaciones contiguas), fallo cardíaco (definido como la aparición de infiltrados alveolares o intersticiales bilaterales en la radiografía anteroposterior de tórax, no atribuibles a otras causas) refractario al tratamiento o por la presencia de inestabilidad hemodinámica (definida como necesidad de fármacos vasoactivos para mantener una adecuada perfusión de órganos). Para la realización de angiografía coronaria los pacientes fueron trasladados al laboratorio de hemodinámica de referencia, distante 100 km. Si el cateterismo urgente no era considerado necesario, el procedimiento era programado en función de los resultados de procedimientos diagnósticos no invasores, realizados una vez que el paciente se encontraba en la planta de hospitalización convencional.

Variables estudiadas

Se definió como variable de eficacia, la combinación de dolor torácico isquémico recurrente, acompañado de cambios en el segmento ST o muerte durante el ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI). Se definió una variable de seguridad, que denominamos eventos hemorrágicos mayores, como la aparición de hemorragia intracraneal, digestiva o aquella que conllevara un descenso en la cifra de hemoglobina de al menos 3 g/dl. Se registró la frecuencia de realización de cateterismos urgentes en cada grupo. Se recogieron las características basales de los pacientes y los tratamientos recibidos previamente, el electrocardiograma y el nivel de Tropic al ingreso, la evolución en la UCI (aparición de fallo ventricular izquierdo o inestabilidad hemodinámica), medidas seriadas de la Tropic (cada 8 horas) y el recuento plaquetario (diario). La trombocitopenia se definió como recuento plaquetario menor de 100.000/mm³.

Análisis estadístico

Las variables continuas se expresan como media ± desviación estándar (DE). Las variables categóricas se compararon mediante el test de ji cuadrado y mediante el test exacto de Fisher. Las variables cuantitativas se compararon mediante el test t de Student. Se consideró estadísticamente significativo un valor de p inferior o igual a 0,05.

El análisis estadístico se llevó a cabo mediante el paquete informático SPSS para Windows, versión 10.0.1 (SPSS Inc, Chicago, Estados Unidos).

RESULTADOS

Se incluyeron 123 pacientes (56 en el grupo A y 67 en el B). La relación hombre/mujer fue 2,72:1. La tabla 1 muestra las características basales y los tratamientos previos de los pacientes de cada grupo. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos, ya sea para las características demográficas, factores de riesgo cardiovascular, antecedentes de enfermedad coronaria o para la medicación que recibían previamente. La tabla 2 muestra el tratamiento antiisquémico administrado en la UCI, en el que tampoco se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos.

Los hallazgos electrocardiográficos y los valores de Tropic al ingreso se muestran en la tabla 3. No se encontraron diferencias en los criterios diagnósticos para la inclusión en el estudio entre los grupos. Los pacientes incluidos con criterios electrocardiográficos y enzimáticos simultáneamente fueron 22 (39,2%) en el grupo A y 31 (46,2%) en el grupo B (p = 0,43).

Las frecuencias de la variable de eficacia y de eventos cardíacos se muestran en la tabla 4. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos para la variable de eficacia, dolor torácico isquémico con cambios en el segmento ST, fallo ventricular izquierdo, inestabilidad hemo-

TABLA 1. Características basales de los pacientes y tratamientos previos

	Grupo A (n = 56)	Grupo B (n = 67)
Características basales, n (%)		
Sexo, varón	41 (73,2)	49 (73,2)
Edad, años (media ± DE)	64,6 ± 11,1	67,3 ± 9,6
Hipertensión arterial	34 (60,7)	42 (62,6)
Diabetes	14 (25)	22 (32,8)
Tabaquismo	20 (35,7)	17 (25,3)
Hipercolesterolemia	20 (35,7)	19 (28,3)
Angina	13 (23,21)	21 (31,3)
Infarto de miocardio	13 (23,21)	21 (31,3)
Injerto aortocoronario	3 (5,3)	1 (1,4)
Angioplastia/stent	3 (5,3)	4 (5,9)
Tratamientos previos, n (%)		
Antiagregantes*	15 (26,8)	29 (43,3)
Bloqueadores beta	10 (17,8)	17 (25,3)
Nitratos	11 (19,6)	25 (37,3)
Antagonistas del calcio	12 (21,4)	19 (28,3)
IECA	7 (12,5)	13 (19,4)
ARA II	4 (7,1)	1 (1,4)

No existen diferencias estadísticamente significativas entre los grupos A y B.
 *Antiagregantes indica ácido acetilsalicílico o clopidogrel. DE: desviación estándar; IECA: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina; ARA II: antagonistas del receptor de angiotensina II.

dinámica o muerte. Ningún paciente presentó ascenso persistente del segmento ST. Dos pacientes en el grupo A fallecieron: el primero por muerte súbita, el segundo debido a un shock refractario tras el cateterismo cardíaco. En el grupo B, las causas de muerte fueron muerte súbita y shock cardiogénico, ambos antes de la realización del cateterismo.

El cateterismo urgente se llevó a cabo en 11 pacientes (19,6%) en el grupo A y en 9 (13,4%) en el grupo B (p = 0,35). En el grupo B dos pacientes rechazaron la realización del procedimiento.

La frecuencia de presentación de la variable de seguridad fue de dos pacientes en cada grupo (3,5 y 2,9% de los pacientes de los grupos A y B respectivamente, p = 1). Se produjo trombocitopenia en un paciente de cada grupo, representando el 1,7% en el A y el 1,4% en el B (p = 1).

La duración de la estancia en la UCI fue similar en ambos grupos (mediana 54,5 horas en el grupo A y 53 horas en el B).

DISCUSIÓN

En nuestro trabajo, hemos estudiado exclusivamente pacientes con SCASEST de alto riesgo, como demuestra el hecho de que fueran necesarios cambios en el segmento ST o elevación de la Troplc

TABLA 2. Tratamientos recibidos en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) (además de ácido acetilsalicílico, clopidogrel, heparina y tirofiban)

	Grupo A (n = 56) n (%)	Grupo B (n = 67) n (%)
Nitratos intravenosos	39 (69,6)	42 (62,6)
Nitratos oral/transdérmicos	7 (12,5)	9 (13,4)
Bloqueadores beta	26 (46,4)	32 (47,7)
Antagonistas del calcio	5 (9,0)	6 (9,0)
IECA	25 (44,7)	31 (46,3)

No existen diferencias estadísticamente significativas entre los grupos A y B.
 IECA: inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina.

TABLA 3. Frecuencia de criterios de inclusión

	Grupo A (n = 56) n (%)	Grupo B (n = 67) n (%)
Elevación segmento ST	15 (26,7)	14 (20,9)
Descenso segmento ST	31 (55,3)	43 (64,2)
Troplc superior a 0,5 ng/ml	36 (64,2)	45 (67,1)

No existen diferencias estadísticamente significativas entre los grupos A y B

para ser incluido. Las guías de actuación clínica en vigor recomiendan la realización de la angiografía coronaria urgente en esta circunstancia, mientras el paciente está recibiendo un IGP^{1,2}, y se han publicado estudios que han enfatizado el beneficio de la estrategia intervencionista frente al manejo conservador de estos pacientes³⁻⁵. En cualquier caso, algunos pacientes son ingresados inicialmente en centros sin disponibilidad de cateterismo cardíaco. En este caso, sería deseable iniciar una estrategia terapéutica dirigida a estabilizar la lesión responsable en la arteria coronaria, ante la posibilidad de que el cateterismo cardíaco sea realizado más allá de 72 horas tras el inicio del tratamiento antiisquémico, sin con ello empeorar el pronóstico y sin disminuir el beneficio de la revascularización percutánea. Con este propósito, un tratamiento antiplaquetario con diferentes mecanismos de acción, tal como clopidogrel con tirofiban, podría ser de utilidad clínica.

Nuestro estudio fue diseñado con protocolos que incluían la realización de cateterismo selectivo (cateterismo solicitado en caso de isquemia recurrente o complicaciones hemodinámicas) para pacientes de alto riesgo, estrategia terapéutica sostenida por los resultados de algunos estudios. Un metaanálisis publicado por Mehta et al⁷, estudiando el cateterismo rutinario (definido como estrategia invasora para to-

TABLA 4. Frecuencia de variable de eficacia y eventos cardíacos

	Grupo A (n = 56) n (%)	Grupo B (n = 67) n (%)	Valor de p
Variable de eficacia	11 (19,6)	13 (19,4)	0,97
Cambios en el segmento ST	10 (17,9)	12 (17,9)	0,99
Fallo ventricular izquierdo	8 (14,2)	8 (11,9)	0,7
Inestabilidad hemodinámica	0	4 (6,0)	0,125
Muerte	2 (3,6)	2 (3,0)	1

dos los pacientes) frente al selectivo (definido como el que se realiza en pacientes con isquemia recurrente o inducible mediante pruebas no invasivas) en pacientes con síndrome coronario agudo, mostró que la realización rutinaria de angiografía coronaria reducía la frecuencia de infarto, angina grave y rehospitalización en un período de seguimiento de 17 meses. En este metaanálisis, los procedimientos realizados siguiendo la estrategia de cateterismos rutinarios se asociaron a una mayor mortalidad. Los autores concluyen que estrategias adicionales (como podría ser la combinación de fármacos antiplaquetarios) son necesarias para compensar el riesgo que supone la revascularización percutánea precoz y optimizar el momento de los procedimientos intervencionistas. Estos hallazgos están de acuerdo con un estudio que incluye pacientes con SCASEST de alto riesgo, en el cual, al año de seguimiento, la frecuencia de infarto de miocardio fue más alta en la estrategia de revascularización precoz, comparada con una estrategia de angiografía selectiva⁸. En este artículo, los IGP fueron administrados solamente a pacientes que fueron sometidos a procedimientos intervencionistas. Resultados similares se mostraron en el estudio randomizado RITA 3, en el que no se demostraba beneficio de una estrategia con angiografía rutinaria, tras un año de seguimiento, si bien se observó una tendencia a largo plazo a la reducción del riesgo de muerte o infarto de miocardio no letal⁹.

La frecuencia de empleo de los IGP ha sido baja, especialmente en hospitales sin sala de hemodinámica¹⁰, a pesar de los trabajos que apoyan su eficacia cuando los procedimientos de revascularización precoz no están programados⁶. El metaanálisis de Boersma et al¹¹ sugirió que el empleo de IGP disminúa los eventos isquémicos en pacientes con SCASEST cuando no se planificaba el cateterismo en el protocolo. El estudio GUSTO IV-ACS, diseñado para investigar si el abciximab podría ser de utilidad en el SCASEST, en pacientes tratados sin revascularización percutánea planificada, no pudo demostrar ningún beneficio del mismo cuando no se realizaba angiografía¹². La frecuencia de eventos isquémicos en este estudio fue inusualmente baja, tanto en el grupo placebo como en el de tratamiento, posiblemente debido a la inclusión de pacientes de riesgo bajo o intermedio (algunos con descenso del segmento ST de 0,05 mV durante 5 minutos o algunos con síndrome coronario tardío).

Un subgrupo de pacientes del estudio PRISM-PLUS mostró algún beneficio con tirofiban en pacientes ingresados en un hospital sin laboratorio de hemodinámica, incluso cuando la angiografía coronaria se realizó cinco días después del comienzo de los síntomas¹³. Además, el tirofiban ha demostrado disminuir el daño miocárdico, en una estrategia de intervencionismo tardía (42 a 72 horas) frente a una estrategia de intervencionismo precoz (4 a 14 horas) sin IGP¹⁴.

Los hallazgos procedentes del estudio CURE supusieron la inclusión del clopidogrel en el SCASEST de alto riesgo. Este estudio mostró una reduc-

ción del riesgo relativo de muerte de cualquier causa, infarto agudo de miocardio no fatal o accidente cerebrovascular en pacientes tratados con clopidogrel¹⁵. El estudio incluyó 369 pacientes que recibieron clopidogrel y un IGP, así como 454 que recibieron IGP y placebo, si bien no se presentó una descripción detallada de estos subgrupos, haciendo difícil extraer conclusiones acerca de la influencia de la asociación clopidogrel-IGP en los resultados.

El estudio PCI-CURE, un estudio observacional derivado del estudio CURE, analizó a los pacientes sometidos a intervencionismo coronario percutáneo¹⁶. Los autores de este trabajo concluyeron que el pretratamiento con clopidogrel antes de la angioplastia/colocación de *stent* tiene un efecto beneficioso en la frecuencia de eventos cardíacos. Tanto tirofiban como abciximab fueron empleados en combinación con clopidogrel, los procedimientos intervencionistas fueron programados electivamente y los IGP fueron desaconsejados a menos que los pacientes sufrieran isquemia refractaria o que se realizara angiografía. No se mostraron los efectos de la asociación clopidogrel-IGP.

Si bien no existen estudios comparativos sobre el efecto de la asociación clopidogrel-IGP, los resultados de los procedimientos intervencionistas sugieren que esta asociación podría ser eficaz incluso cuando no existe una estrategia invasiva planificada¹⁷⁻¹⁹.

La asociación clopidogrel-abciximab en los pacientes de riesgo bajo-moderado en pacientes sometidos a intervencionismo electivo no ha demostrado ser ventajosa²⁰. En el estudio TARGET, estudio diseñado para comparar las diferencias en seguridad y eficacia entre tirofiban y abciximab, los autores sugirieron que la adición de clopidogrel previa a la colocación de *stent* coronario, en pacientes que recibían cualquiera de los dos IGP estudiados, podría ser eficaz, si bien no se aportan datos en el estudio que apoyen esta idea claramente²¹.

Efectivamente, los estudios de laboratorio no han mostrado una mayor inhibición de la agregación plaquetaria cuando el clopidogrel es añadido al tirofiban²². En los pacientes de alto riesgo que incluimos en nuestro trabajo, tratados con una estrategia dirigida a realizar el cateterismo cardíaco de forma electiva, no encontramos ningún beneficio de la combinación clopidogrel-tirofiban en la evolución clínica precoz. Nuestro estudio muestra una reducción no significativa en la frecuencia de inestabilidad hemodinámica en los pacientes que recibieron tirofiban y clopidogrel simultáneamente. Este hallazgo debe ser reevaluado con una muestra mayor de pacientes.

La combinación de distintos tratamientos antiplaquetarios implica un riesgo hemorrágico que hemos evaluado en el presente trabajo, no habiendo encontrado un aumento de eventos hemorrágicos mayores con la combinación tirofiban-clopidogrel-AAS frente al empleo de tirofiban-AAS.

Neuman et al publicaron un estudio en el que administraban heparina no fraccionada (para alcanzar un tiempo de cefalina de 60 a 80 segundos), AAS (dosis de carga 500 mg), clopidogrel (dos veces

la dosis usual de carga y mantenimiento) y tirofiban⁵. Con este tratamiento antitrombótico intensivo, el retraso en los procedimientos intervencionistas no mejoró los resultados con respecto a la intervención precoz. En este trabajo, la frecuencia de eventos hemorrágicos graves (definidos como los sangrados intracraneales o aquellos con una caída de las cifras de hemoglobina de al menos 5 g/dl) fue 3,5%, frecuencia similar a la que encontramos en nuestros pacientes.

Nuestro protocolo no permitió el empleo de heparina de bajo peso molecular, que demostró su eficacia en el SCASEST en el estudio ESSENCE²³. Cuando comenzamos el estudio, la seguridad y eficacia de la heparina de bajo peso molecular combinada con IGP no estaba establecida. Recientemente, los estudios ACUTE II²⁴, A to Z²⁵, NICE-3²⁶ y TETAMI²⁷ han demostrado que esta asociación es segura y no es terapéuticamente inferior, comparada con la combinación tirofiban-heparina no fraccionada. El estudio SYNERGY mostró que ambas heparinas eran igualmente eficaces cuando se asociaron a un IGP, con una estrategia intervencionista precoz, si bien se produjo un discreto aumento en la frecuencia de sangrados en los pacientes que recibieron enoxaparina²⁸.

Nuestro trabajo muestra una frecuencia de eventos hemorrágicos mayores similar a la referida en estudios previos, por lo que consideramos que esta combinación es segura. Además, debemos tener en cuenta que los criterios de hemorragia mayor que definimos fueron más estrictos que los empleados en el estudio TIMI²⁹, estudio con criterios de eventos hemorrágicos mayores que los que son de referencia para la mayor parte de los trabajos.

Durante el curso inicial del SCASEST de alto riesgo, en una estrategia sin procedimiento invasivo precoz de rutina, un tratamiento antiagregante combinado empleando tirofiban y clopidogrel, comparado con el empleo de solo tirofiban, no modifica la aparición de nuevos episodios de isquemia miocárdica, la frecuencia de complicaciones cardíacas ni la necesidad de realizar un procedimiento intervencionista urgente. Nuestros hallazgos también confirman la seguridad del uso concomitante de tirofiban y clopidogrel, en cuanto al riesgo hemorrágico se refiere.

Declaración de conflicto de intereses

Los autores han declarado no tener ningún conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bertrand ME, Simoons ML, Fox KA, Wallentin LC, Hamm CW, McFadden E, et al. The task force on the management of acute coronary syndromes of the European Society of Cardiology. Management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J*. 2002;23:1809-40.
2. Braunwald E, Antman EM, Beasley JW, Califf RM, Cheitlin MD, Hochman JS, et al. ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with unstable angina and

non-ST-segment elevation myocardial infarction: 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). *JACC*. 2002;40:1366-74.

3. Fox KA, Poole-Wilson PA, Henderson RA, Clayton TC, Chamberlain DA, Shaw TR, et al, for the Randomized Intervention of unstable Angina (RITA) investigators. Interventional versus conservative treatment for patients with unstable angina or non-ST-elevation myocardial infarction: the British Heart Foundation RITA 3 randomised trial. *Lancet*. 2002;360:743-51.

4. Cannon CP, Weintraub WS, Demopoulos LA, Vicari R, Frey MJ, Lakkis N, et al, for the TACTICS-Thrombolysis in myocardial infarction 18 investigators. 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.

5. Neumann FS, 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. *JAMA*. 2003;290:1593-9.

6. Morrow DA, Sabatini 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). *Am J Cardiol*. 2004;94:774-6.

7. Mehta SR, Cannon CP, Fox KA, Wallentin L, Boden WE, Space KR, et al. Routine vs selective invasive strategies in patients with coronary syndromes. A collaborative meta-analysis of randomized trials. *JAMA*. 2005;293:2908-17.

8. De Winter RJ, Windhausen F, Cornel JH, Dunselman PH, Janus CL, Bendermacher PE, et al. Early invasive versus selectively invasive management for acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2005;353:1095-104.

9. Fox KA, Poole-Wilson P, Clayton TC, Henderson RA, Shaw TR, Wheatly 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.

10. Peterson ED, Pollack CV, Roe MT, Parsons LS, Littrell KA, Canto JG, et al. Early use of glycoprotein IIb/IIIa inhibition in non-ST-elevation acute myocardial infarction: observations from the national Registry of Myocardial Infarction 4. *J Am Coll Cardiol*. 2003;42:45-53.

11. Boersma E, Harrington RA, Moliterno DJ, White H, Théroux P, Vandewerf F, et al. Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in acute coronary syndromes: a meta-analysis of all major randomised trials. *Lancet*. 2002;359:189-98.

12. 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.

13. Théroux P, Alexander J, Dupuis J, Pesant Y, Gervais P, Grandmont D, et al. Upstream use of tirofiban in patients admitted for an acute coronary syndrome in hospitals with or without facilities for invasive management. *Am J Cardiol*. 2001;87:375-80.

14. 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.

15. The Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events Trial Investigators. 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.

16. Mehta SR, Yusuf S, Peters RJ, Bertrand ME, Lewis BS, Natarajan MK, et al. 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.

17. Chan AW, Moliterno DJ, Berger PB, Stone GW, DiBattista PM, Yakubov SL, et al, for the TARGET Investigators. Triple antiplatelet therapy during percutaneous coronary inter-

vention 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.

18. 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.

19. Blancas R, Gómez V, de la Casa R, Martín F, Moreno JL, Oñoro JJ, et al. Abciximab restores the flow through a coronary artery after failed thrombolysis and improves clinical status. *Clin Intensive Care*. 2004;15:7-13.

20. Kastrati A, Mehilli J, Schühlen H, Dirschinger J, Dotzer F, ten Berg JM, 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.

21. Topol EJ, Moliterno DJ, Herrmann HC, Powers ER, Grines CL, Cohen DJ, et al. Comparison of two platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitors, tirofiban and abciximab, for the prevention of ischemic events with percutaneous coronary revascularization. *N Engl J Med*. 2001;344:1888-94.

22. Talreja D, Lubbe D, Orford JL, Lenonn R, DiBattiste PM, Berger PB. Does clopidogrel increase the degree of platelet inhibition when a platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitor has been given? Insights from an optical aggregometry study. *J Thromb Thrombolysis*. 2004;18:25-30.

23. Cohen M, Demers C, Gurfinkel EP, Turpie AG, Fromell GJ, Goodman S, et al. A comparison of low-molecular-weight heparin with unfractionated heparin for unstable coronary artery disease. *N Engl J Med*. 1997;337:447-52.

24. Cohen M, Thérout P, Borzak S, Frey MJ, White HD, Van Mieghem W, et al. Randomized double-blind safety study of enoxaparin versus unfractionated heparin in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes treated with tirofiban and aspirin: the ACUTE II study. The antithrombotic combination using tirofiban and enoxaparin. *Am Heart J*. 2002;144:470-7.

25. Blazing MA, de Lemos JA, White HD, Fox KA, Verheugt FW, Ardissino D, et al, for the A to Z Investigators. Safety and efficacy of enoxaparin vs unfractionated heparin in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes who receive tirofiban and aspirin. *JAMA*. 2004;292:55-64.

26. Ferguson JJ, Antman EM, Bates ER, Cohen M, Every NR, Harrington RA, et al, for the NICE-3 Investigators. Combining enoxaparin and glycoprotein IIb/IIIa antagonists for the treatment of acute coronary syndromes: Final results of the National Investigators Collaborating on Enoxaparin-3 (NICE-3) study. *Am Heart J*. 2003;146:628-34.

27. Cohen M, Gensini GF, Maritz F, Gurfinkel EP, Huber K, Timerman A, et al. The safety and efficacy of subcutaneous enoxaparin versus intravenous unfractionated heparin and tirofiban versus placebo in the treatment of acute ST-segment elevation myocardial infarction patients ineligible for reperfusion (TETA-MI). *J Am Coll Cardiol*. 2003;42:1348-56.

28. The SYNERGY Trial Investigators. Enoxaparin vs unfractionated heparin in high-risk patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes managed with an intended early invasive strategy. *JAMA*. 2004;292:45-54.

29. Bovill EG, Terrin ML, Stump DC, Berke AD, Frederick M, Collen D, et al. Hemorrhagic events during therapy with recombinant tissue-type plasminogen activator, heparin, and aspirin for acute myocardial infarction: results from the TIMI phase II trial. *Ann Intern Med*. 1991;115:256-65.