

Tratamiento antiagregante plaquetario después de los resultados de los estudios GUSTO IV, TARGET, TACTICS y CURE

Jean-Pierre Bassand

Departamento de Cardiología. University Hospital Jean-Minjoz. Besançon. Francia.

Conferencia del XXXVII Congreso Nacional de la Sociedad Española de Cardiología.

Diversos estudios clínicos han demostrado que es posible reducir el riesgo asociado al síndrome coronario agudo mediante el tratamiento farmacológico con inhibidores de la glucoproteína plaquetaria IIb-IIIa. El tratamiento con estos fármacos ha resultado ser beneficioso en asociación con el tratamiento médico convencional, durante la angioplastia e, incluso, en pacientes que se someten a un *bypass* aortocoronario, tal y como se desprende de los estudios CAPTURE, PRISM y PURSUIT. Sin embargo, poco después de que la Sociedad Europea de Cardiología recomendara el uso sistemático de los inhibidores anti IIb-IIIa en el tratamiento de pacientes de alto riesgo, la publicación de los resultados negativos obtenidos en los ensayos GUSTO IV y TARGET hizo replantear la conveniencia de su uso, y puso de manifiesto la necesidad de realizar estudios para caracterizar mejor el mecanismo de acción de estos agentes antitrombóticos. Algunos estudios realizados *in vitro* han demostrado que el tratamiento prolongado con estos fármacos puede ocasionar que los pacientes queden fuera del rango terapéutico al hacer que los receptores plaquetarios cambien su configuración y se vuelvan más afines al fibrinógeno. A la vista de estos datos, los resultados de los estudios GUSTO IV y TARGET, lejos de demostrar la ineficacia de los antiagregantes plaquetarios, pueden interpretarse más bien como el fracaso en el diseño de la estrategia terapéutica. Por otra parte, los resultados del estudio CURE aportan nuevas evidencias sobre los beneficios del uso del clopidogrel en pacientes con síndrome coronario agudo sometidos a tratamiento médico o revascularización (subgrupo PCI-CURE) y dejan abierto el debate sobre la conveniencia de usar los antiagregantes plaquetarios inhibidores de la glucoproteína IIb-IIIa, solos o en combinación con clopidogrel en determinadas circunstancias. Las evidencias disponibles hasta la fecha no permiten tomar una decisión al respecto, y parece necesario actualizar las directrices sobre el tratamiento de los pacientes con síndrome coronario agudo.

Palabras clave: Revascularización. Tirofiban. Abciximab. Clopidogrel.

Platelet Antiaggregation Treatment in the Aftermath of GUSTO IV, TARGET, TACTICS, and CURE Trials

Various clinical studies have shown that the risk associated with acute coronary syndrome can be reduced by pharmacological treatment with platelet glycoprotein IIb-IIIa receptor inhibitors. The treatment with these drugs is beneficial in conjunction with conventional medical treatment, during angioplasty and in patients undergoing aortocoronary bypass, as indicated by the results of the CAPTURE, PRISM, and PURSUIT studies. However, shortly after the European Society of Cardiology recommended systematic use of glycoprotein IIb-IIIa inhibitors in the management of high-risk patients, the report of negative results in the GUSTO IV and TARGET trials caused this position to be reconsidered. The need for studies to better characterize the mechanism of action of these antithrombotic agents is evident. Studies *in vitro* have demonstrated that prolonged treatment with these drugs can cause patients to remain outside the therapeutic range by causing platelet receptors to change configuration and have more affinity for fibrinogen. In view of these findings, the results of the GUSTO IV and TARGET studies, far from demonstrating the ineffectiveness of the antiplatelet aggregation agents, could be interpreted as a failure in the design of the therapeutic strategy. On the other hand, the results of the CURE study provide new evidence of the benefits of the use of clopidogrel in patients with acute coronary syndrome undergoing medical or revascularization treatment (PCI-CURE group). The debate about the usefulness of platelet glycoprotein IIb-IIIa inhibitors, alone or in combination with clopidogrel in certain circumstances remains open. The evidence available to date is inconclusive and the guidelines for the management of patients with acute coronary syndrome should be updated.

Key words: Revascularization. Tirofiban. Abciximab. Clopidogrel.

Full English text available at: www.revespcardiol.org

Correspondencia: Prof. Jean-Pierre Bassand.
Department of Cardiology. University Hospital Jean-Minjoz.
Boulevard Fleming. 25030 Besançon-Cedex. Francia.

INTRODUCCIÓN

La clasificación de los síndromes coronarios agudos se basa actualmente en criterios electrocardiográficos. Así, hablamos de síndromes que se acompañan de una elevación persistente del segmento ST (lo que antes se conocía como infarto de onda Q) y síndromes que no presentan una elevación persistente del segmento ST; estos últimos se subdividen en 2 entidades, la angina inestable y el infarto no Q, con una presentación clínica similar pero con diferencias en cuanto a la liberación de marcadores séricos de daño celular (CPK-MB y troponinas).

Siguiendo las directrices de la Sociedad Europea de Cardiología, se debe clasificar a los pacientes con un síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST en pacientes con alto riesgo de padecer un infarto agudo de miocardio y/o muerte y pacientes con riesgo a largo plazo. Los factores que determinan que un paciente sea de alto riesgo son: *a)* la presencia de isquemia recurrente a pesar del tratamiento; *b)* la depresión del segmento ST; *c)* los cambios dinámicos del segmento ST; *d)* la elevación de troponinas, y *e)* la presencia de trombos en la angiografía. Los pacientes de riesgo a largo plazo son aquellos que tienen determinados marcadores clínicos que acompañan una enfermedad coronaria subyacente (edad, historia previa de infarto de miocardio, diabetes), marcadores biológicos (proteína C reactiva) o marcadores angiográficos (función ventricular izquierda deprimida y extensión de la enfermedad vascular). Según los resultados del estudio FRISC, la depresión del segmento ST y los valores de troponina T son los dos predictores más potentes de la incidencia de muerte por causa cardíaca¹.

Es posible reducir el riesgo asociado a los síndromes coronarios agudos con fármacos inhibidores de la glucoproteína plaquetaria IIb-IIIa. Diversos estudios clínicos, como CAPTURE, PRISM y PURSUIT, demuestran que estos fármacos pueden reducir el riesgo de infarto de miocardio hasta un 40% cuando se administran antes de la intervención percutánea y hasta un 50% cuando se administran durante la intervención. Además, disminuyen significativamente la liberación enzimática que se produce después de la intervención². Sin embargo, tras la implantación del *stent* no se produce un beneficio adicional por el tratamiento con inhibidores de tipo IIb-IIIa. La relevancia que tiene la disminución de la liberación enzimática queda demostrada por la existencia de numerosos estudios que correlacionan el aumento de enzimas durante la intervención percutánea con la aparición de microinfartos incluso 10 meses después de haberla realizado. Cuanto mayor es la liberación enzimática peor es el pronóstico de los pacientes, y mediante técnicas de resonancia magnética nuclear se ha documentado el desarrollo de microinfartos distalmente a la aplicación de un *stent*³. En muchos casos estos microinfartos son lo suficiente-

mente pequeños como para no comprometer la función ventricular izquierda, pero pueden ser el sustrato de futuras arritmias ventriculares.

La eficacia de los antiagregantes plaquetarios anti IIb-IIIa, y en concreto del tirofiban, ha sido demostrada en tres estrategias terapéuticas diferentes: *a)* durante el tratamiento médico (siempre que se asocie al tratamiento médico convencional); *b)* durante la angioplastia, y *c)* en pacientes que se someten a un *bypass* aortocoronario, según datos del estudio PRISM-PLUS. Por otra parte, los resultados del estudio EPISTENT demuestran que la asociación de la implantación de un *stent* con el tratamiento con abciximab es capaz de disminuir significativamente el porcentaje de pacientes con infarto de miocardio o muerte a los 6 meses de seguimiento en comparación con los pacientes que recibieron placebo tras la implantación del *stent*, o con aquellos que se aleatorizaron a angioplastia y tratamiento con abciximab. En el estudio ESPRIT se obtuvieron resultados similares, aunque en este caso la población seleccionada tenía un riesgo menor.

Considerando las numerosas evidencias que se tenían en el año 2000 sobre los beneficios derivados del tratamiento con fármacos anti IIb-IIIa, la Sociedad Europea de Cardiología propuso unas recomendaciones de tratamiento del síndrome coronario agudo que incluyeran esta terapia. Según estas recomendaciones, los pacientes que no presentaran una elevación persistente del segmento ST deberían tratarse con aspirina, heparina, bloqueadores beta y nitratos, además de estratificarse como pacientes con alto riesgo y pacientes con bajo riesgo. Estos últimos podían recibir tratamiento conservador con relativa seguridad. Entre los pacientes con alto riesgo se indicaba el tratamiento con fármacos anti IIb-IIIa, realización de angiografía coronaria y revascularización siempre que fuera posible. La relativa sencillez de este protocolo y la claridad con la que la Sociedad Europea de Cardiología estratificó el tratamiento de los pacientes según su riesgo se vieron obstaculizadas poco después de hacerse públicas estas directrices porque su divulgación coincidió con la publicación de los resultados de dos estudios muy conflictivos y polémicos: el GUSTO IV y el TARGET. La aparición de los resultados de estos estudios ha hecho necesaria la reconsideración del papel de los antiagregantes plaquetarios anti IIb-IIIa y la mejor investigación de su mecanismo de acción.

EL FRACASO DE LOS ESTUDIOS GUSTO IV Y TARGET

El estudio GUSTO IV fue un gran ensayo clínico que incluyó a más de 7.000 pacientes con síndrome coronario agudo que recibieron tratamiento médico. Los pacientes fueron aleatorizados a 3 grupos: un grupo placebo, un grupo que recibió abciximab durante 24 h y un grupo que recibió abciximab durante 48 h. Ade-

más, en todos los casos se aplicó el tratamiento médico convencional y se desaconsejaron las intervenciones. Este estudio fracasó y la mortalidad fue exactamente la misma en todos los grupos a los 30 días (fig. 1). Para explicar la discrepancia entre los resultados de este estudio y las numerosas evidencias que hacían suponer unos resultados positivos hay que entender el mecanismo de acción de los fármacos anti IIB-IIIa. En este sentido, existen estudios realizados en modelos *in vitro* que demuestran que cuando estos inhibidores se unen a las plaquetas inducen un cambio conformacional en el receptor de membrana que pasa de tener una configuración inactiva a tener una configuración activa. En presencia del inhibidor, esta forma activa permanece bloqueada por el propio fármaco, pero cuando el inhibidor deja de estar presente, el receptor (que está en su forma activa) puede unirse con mayor facilidad al fibrinógeno y desencadenar la agregación plaquetaria⁴. Es posible que esto sea lo que ocurre cuando la infusión con abciximab es lo suficientemente prolongada. A favor de esta hipótesis están los resultados obtenidos por citometría de flujo, en los que se ha demostrado que aumentando la concentración del fármaco anti IIB-IIIa se puede llegar a favorecer paradójicamente el porcentaje de plaquetas que se une al fibrinógeno (fig. 2).

No existen datos que demuestren de forma directa este fenómeno en humanos, pero hay evidencias que sugieren que la infusión prolongada con abciximab en pacientes sometidos a angioplastia puede hacer que la concentración del fármaco caiga fuera del rango terapéutico. El objetivo terapéutico de estos fármacos es alcanzar entre un 80 y un 100% de inhibición de la agregación plaquetaria. Sin embargo, según datos de la Cleveland Clinic de los EE.UU., una proporción importante de pacientes que reciben este tratamiento en forma de bolo seguido de infusión no alcanza el mínimo necesario y, por tanto, son pacientes que en absoluto están protegidos. Además, cuanto más se prolonga la infusión mayor es la proporción de pacientes que quedan fuera del rango terapéutico. Si a esto se añade una cierta actividad proinflamatoria del abciximab, puede entenderse que los resultados del estudio GUSTO IV hayan sido negativos.

En mi opinión, el estudio GUSTO IV no supone un fracaso de estos fármacos, sino que más bien refleja un mal uso terapéutico de los inhibidores anti IIB-IIIa y un fallo de la estrategia. De haber contado con un grupo adicional con una estrategia invasiva probablemente habríamos evitado el aumento de incidencias después de las 48 h. El estudio GUSTO IV representa el fracaso del enfoque médico en el tratamiento del síndrome coronario agudo porque ahora sabemos que la revascularización es la mejor forma de proceder.

La segunda decepción con relación a los fármacos anti IIB-IIIa provino del estudio TARGET, cuya hipótesis consistía en que el tirofiban podía ser tan eficaz y seguro como el abciximab. Este estudio despertó mu-

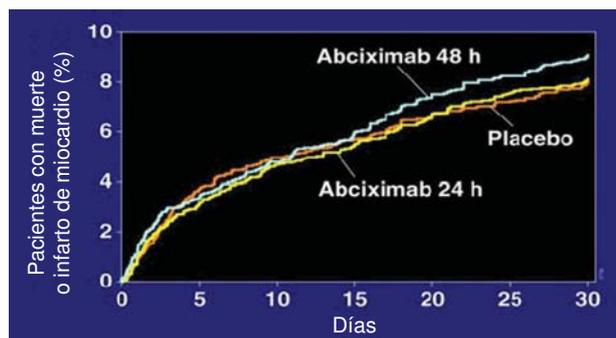


Fig. 1. Incidencia de muerte o de infarto de miocardio a los 30 días de seguimiento en pacientes con síndrome coronario agudo que fueron aleatorizados a recibir tratamiento con abciximab durante 24 h, durante 48 h o placebo, según resultados del estudio GUSTO IV. Contrariamente a lo esperado, la incidencia de episodios no fue menor en los pacientes que recibieron tratamiento con el fármaco antiagregante plaquetario anti IIB-IIIa.

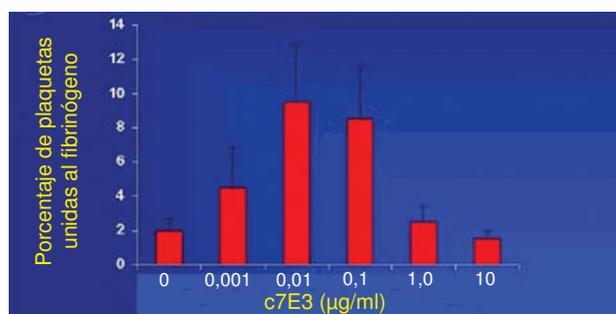


Fig. 2. Porcentaje de plaquetas que se une al fibrinógeno en presencia de concentraciones crecientes de c7E3 (abciximab) analizado por citometría de flujo. Como puede apreciarse en la gráfica, al aumentar la concentración del inhibidor plaquetario anti IIB-IIIa se produce el efecto paradójico de estimular la unión de las plaquetas al fibrinógeno. Este efecto podría explicar la discrepancia de los resultados obtenidos en diferentes ensayos clínicos que han probado la eficacia de los inhibidores de los receptores plaquetarios IIB-IIIa como tratamiento para el síndrome coronario agudo. (Tomada de Peter K et al⁴.)

chas expectativas, especialmente si tenemos en cuenta que el tirofiban es 4 veces más barato que el abciximab. Como es bien sabido, la hipótesis no se corroboró y el tirofiban resultó ser claramente inferior al abciximab. En cierto modo, este resultado negativo no fue una sorpresa. Según el estudio publicado por Steinhubl et al⁵, cuando se comparó la capacidad antiagregante de 3 fármacos distintos con actividad anti IIB-IIIa, el abciximab, el tirofiban y el eptifibatide a lo largo del tiempo, el tirofiban produjo un $47 \pm 40\%$ de inhibición plaquetaria a las 24 h de la administración frente a un $75 \pm 14\%$ de inhibición producida por el abciximab y un $77 \pm 21\%$ de inhibición producida por el eptifibatide. Además, es muy probable que después de la inyección de un bolo de tirofiban seguida de infusión, la mayoría de pacientes no alcanzara el rango terapéutico en el período crítico en el que se producen las incidencias. A la vista de lo que sabemos hoy se podría espe-

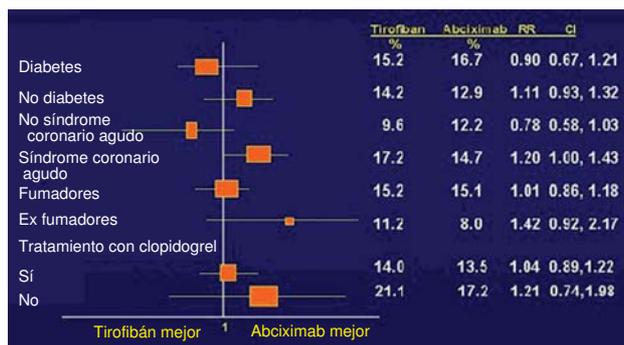


Fig. 3. Resultados del análisis por subgrupos del estudio TARGET a los 6 meses de seguimiento. En este estudio se comparó la eficacia de tirofiban frente a abciximab en el tratamiento del síndrome coronario agudo. A pesar de las expectativas que se habían creado en torno a tirofiban, este fármaco resultó ser inferior a abciximab en prácticamente todos los subgrupos de pacientes del estudio.

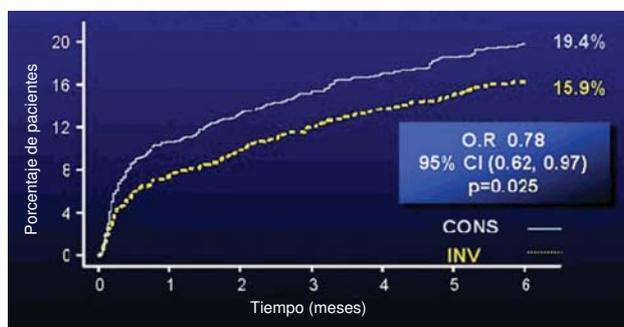


Fig. 4. Tasa de infarto de miocardio, reingreso hospitalario y mortalidad a los 6 meses de seguimiento, según resultados del estudio TACTICS-TIMI 18, que comparó la eficacia de una estrategia invasiva precoz (línea amarilla) frente a una terapia de tipo conservador (línea blanca) en el tratamiento del síndrome coronario agudo. Puede apreciarse cómo el intervencionismo precoz disminuyó significativamente la tasa de episodios a largo plazo en estos pacientes.

cular que si se administrase un doble bolo de tirofiban, se conseguiría una eficacia terapéutica superior y un efecto protector entre estos pacientes. No obstante, esta hipótesis debería verificarse, y ya se ha tomado la decisión de realizar el estudio TARGET 2. En la figura 3 se muestra el análisis por subgrupos de este estudio.

EVIDENCIAS A FAVOR DEL INTERVENCIONISMO PRECOZ: EL ESTUDIO TACTICS-TIMI 18

El ensayo TACTICS-TIMI 18 se diseñó para poner a prueba no ya un tratamiento farmacológico, sino la estrategia de una revascularización precoz frente a una estrategia conservadora en el tratamiento del síndrome coronario agudo. Durante muchos años, hasta que salieron a la luz los resultados del estudio FRISC II, el intervencionismo había caído en desgracia porque no existía evidencia alguna sobre las ventajas que repre-

senta la estrategia invasiva. La necesidad de un estudio clínico que confirmara los hallazgos del FRISC II dio lugar al estudio TACTICS-TIMI 18 en el que los pacientes eran aleatorizados a 2 grupos: un grupo que se sometía a una revascularización precoz y otro que recibía un tratamiento conservador. Se realizó angiografía en prácticamente todos los pacientes y se practicó revascularización siempre que fuera posible o tratamiento médico. En el grupo que recibía tratamiento conservador, la revascularización sólo se llevaba a cabo si existía recidiva de los episodios o isquemia recurrente demostrada.

El diseño del estudio TACTICS-TIMI 18 fue muy similar al del FRISC II a excepción de que, independientemente del grupo al que fueran aleatorizados, todos los pacientes recibían tratamiento con tirofiban, y que la estrategia invasiva se aplicaba en las primeras 24-48 h. En el estudio FRISC II sólo el 10% de los pacientes recibía inhibidores IIb-IIIa y la revascularización se practicó hasta el día 12.

Los resultados del estudio TACTICS-TIMI 18 demuestran que a los 6 meses de seguimiento la mortalidad, el infarto de miocardio y la tasa de rehospitalizaciones fueron un 20% menor en el grupo que recibió una revascularización precoz (fig. 4). Este ensayo sirvió para validar de forma definitiva la política de instaurar una revascularización inmediata en estos pacientes. Es importante señalar que los pacientes que obtuvieron mayores beneficios por la estrategia agresiva precoz fueron los del grupo con mayor riesgo (pacientes con depresión del segmento ST). Asimismo, el análisis por subgrupos demuestra que la precocidad en la intervención mejora significativamente la tasa de recidivas a largo plazo. Aquellos pacientes que fueron intervenidos en las primeras 4-12 h tuvieron una tasa de rehospitalizaciones menor que los que fueron intervenidos a las 12-24 h o las 24-48 h. El peor pronóstico fue para el grupo intervenido a partir de las 48 h de la aparición de los síntomas.

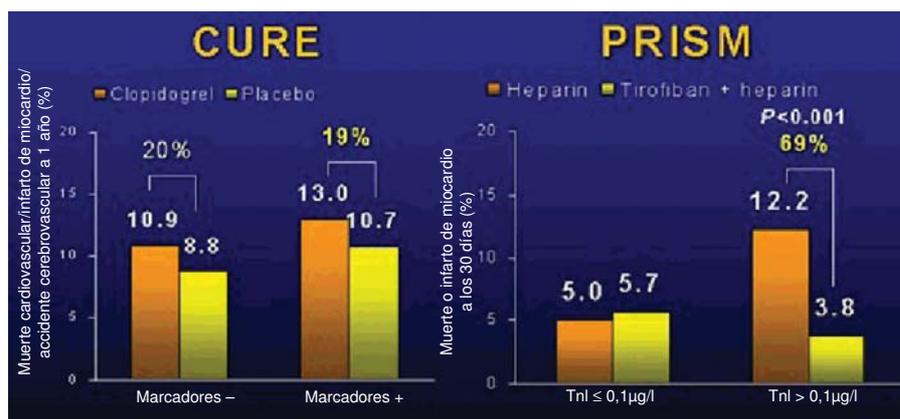
Por último, si comparamos los resultados del estudio TACTICS-TIMI 18 con los del FRISC II, llama la atención la menor incidencia de episodios en la fase inicial en el estudio TACTICS (vinculada a la liberación de enzimas durante la estrategia invasiva), lo que confirma el efecto protector del tirofiban durante el manejo intervencionista frente a la heparina de bajo peso molecular⁶.

Como cabía esperar, el coste económico fue mayor en el grupo invasivo durante la hospitalización inicial, pero posteriormente se redujo de forma significativa debido a la menor incidencia de rehospitalizaciones.

BENEFICIOS DEL TRATAMIENTO CON CLOPIDOGREL: RESULTADOS DEL ESTUDIO CURE

Este ensayo clínico recogió datos de más de 12.000 pacientes con síndrome coronario agudo que fueron

Fig. 5. Efecto del tratamiento con clopidogrel (estudio CURE, gráfica de la izquierda. Tomada de Cure Investigators. N Engl J Med 2001) y con tirofibrán/heparina (estudio PRISM, gráfica de la derecha. Tomada de Heesch et al⁷) sobre el riesgo de enfermedad cardiovascular, infarto de miocardio o accidente cerebrovascular al año de seguimiento, en pacientes que no tenían elevación de los marcadores séricos de muerte celular (barras de la izquierda) y en aquellos que sí tenían elevación de los marcadores de muerte celular (barras de la derecha). Los resultados demuestran la efectividad del clopidogrel en la reducción del riesgo en ambos grupos de pacientes, mientras que la asociación tirofibrán/heparina sólo redujo el riesgo en aquellos pacientes que tenían una elevación de la troponina I por encima de 0,1 µg/l.



aleatorizados a dos grupos de tratamiento: un grupo placebo (que recibió el tratamiento médico convencional, incluyendo aspirina) y un grupo que recibió tratamiento con clopidogrel además del tratamiento convencional. Sorprendentemente las curvas de incidencia de episodios (mortalidad, infarto de miocardio y accidentes cerebrovasculares) en estos dos grupos comenzaron a separarse significativamente desde los primeros días de la aleatorización a favor del grupo que recibió clopidogrel. Es importante recordar las características de la población incluida en el ensayo CURE: población con bajo riesgo en la que sólo un 25% de los pacientes presentaba una elevación de los marcadores de muerte celular. Además, el tratamiento con clopidogrel produjo una disminución del riesgo absolutamente en todos los pacientes sin que ningún subgrupo resultara beneficiado de manera particular. En la figura 5 se muestran las diferencias entre los resultados del estudio CURE y los del estudio PRISM. Teniendo en cuenta que en el estudio PRISM el tratamiento con tirofibrán/heparina sólo benefició al subgrupo de pacientes que presentaban elevación de la troponina sérica (> 0,1 µg/l), mientras que el clopidogrel fue efectivo en todos los grupos, cabe concluir que el mecanismo de acción de estos fármacos anti-trombóticos es completamente diferente⁷.

Se sabe desde hace años que cuanto mayor es la eficacia de un tratamiento antitrombótico mayor es el riesgo de complicaciones hemorrágicas. No es de extrañar, por tanto, que el grupo que recibió clopidogrel presentara un aumento significativo del riesgo hemorrágico. El problema surge entre pacientes que deben ser referidos a cirugía porque el riesgo de hemorragia es excesivo dentro de los siguientes 5 días desde la interrupción del tratamiento. Por tanto, si no se ha interrumpido el tratamiento durante más de 5 días, la cirugía está contraindicada a menos que sea con carácter de urgencia.

El PCI-CURE está formado por un subgrupo de 2.658 pacientes que representan aproximadamente el

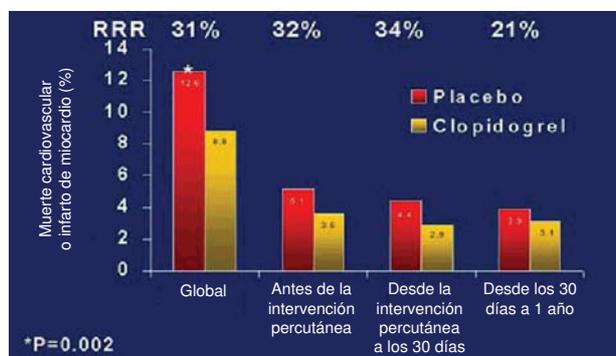


Fig. 6. Incidencia de muerte por causa cardiovascular o de infarto de miocardio en pacientes que recibieron tratamiento con clopidogrel antes de someterse a una revascularización percutánea (subgrupo PCI-CURE del ensayo CURE). Obsérvese que el tratamiento con clopidogrel redujo el riesgo tanto en el período previo a la intervención (32% de reducción del riesgo) como a los 30 días después de la intervención (34% de reducción del riesgo) o en el período comprendido entre los 30 días y 1 año después de la intervención (21% de reducción del riesgo). La reducción global del riesgo coronario fue del 31% en los pacientes que recibieron clopidogrel antes de la revascularización. (Tomada de Mehta SR et al⁸.)

25% del total de los sujetos incluidos en el estudio CURE y que fueron sometidos a revascularización mediante intervención percutánea. Estos pacientes procedían de los dos grupos de tratamiento del estudio CURE: un grupo había recibido placebo (además del tratamiento médico convencional) y el otro grupo había recibido clopidogrel. Los pacientes fueron aleatorizados de forma abierta y recibieron tratamiento con una tianopiridina durante los 30 días siguientes a la intervención percutánea. Después de este período, volvían a la aleatorización inicial, placebo o clopidogrel⁸.

El resultado del PCI-CURE no tiene que ver con la intervención —que es la misma en los dos grupos—, sino con el tratamiento previo con clopidogrel. Las curvas de la incidencia de episodios durante el seguimiento comenzaron a divergir a favor del grupo que recibió clopidogrel inmediatamente después de la in-

tervención, tendencia que se mantuvo a los 400 días de seguimiento. La reducción del riesgo en pacientes sometidos a intervención coronaria a lo largo de distintos períodos del seguimiento del subgrupo PCI-CURE se muestra en la figura 6. Cabe mencionar que no se ha detectado un mayor riesgo de hemorragias en el subgrupo de pacientes incluidos en el estudio PCI-CURE.

IMPLICACIONES CLÍNICAS

Es difícil hablar de las implicaciones clínicas a partir de todos los resultados que se han obtenido en los diversos ensayos y a la luz de lo que ahora sabemos sobre los antiagregantes plaquetarios, los inhibidores IIb-IIIa, la revascularización y el tratamiento general del síndrome coronario agudo. De los numerosos datos procedentes de estos estudios clínicos podemos concluir que el clopidogrel ha demostrado ser efectivo en todos los subgrupos de pacientes sin excepción (posiblemente algo menos en los diabéticos), e independientemente de su clasificación de riesgo, y que la intervención quirúrgica siempre que se realice después de los 5 días de interrupción del tratamiento no se acompaña de un mayor riesgo de hemorragias. Parece claro, también, a la vista del análisis de los pacientes incluidos en el subgrupo PCI-CURE, que el pretratamiento con clopidogrel mejora el pronóstico de los pacientes que se someten a revascularización percutánea.

¿Significa esto que todos los pacientes diagnosticados con síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST deben recibir clopidogrel? ¿Qué papel tienen entonces los inhibidores plaquetarios IIb-IIIa? ¿Cómo combinar estos 2 fármacos? La dificultad para responder a estas preguntas demuestra que el debate sigue abierto. Sobre la base de la evidencia que tenemos en la actualidad, no podemos tomar ninguna decisión y se nos presenta la necesidad urgente de revisar y actualizar las directrices del tratamiento del síndro-

me coronario agudo con el objetivo de optimizar en lo posible el tratamiento de los pacientes afectados.

BIBLIOGRAFÍA

1. Lindahl B, Toss H, Siegbahn A, Venge P, Wallentin L. Markers of myocardial damage and inflammation in relation to long-term mortality and unstable coronary artery disease. FRISC Study Group. *N Engl J Med* 2000;343:1139-47.
2. Boersma E, Akkerhuis KM, Theroux P, Califf RM, Topol EJ, Simoons ML. Platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor inhibition in non-ST-elevation acute coronary syndromes: early benefit during medical treatment only, with additional protection during percutaneous coronary intervention. *Circulation* 1999;100:2045-8.
3. Ricciardi MJ, Wu E, Davidson CJ, Choi KM, Klocke FJ, Bonow RO, et al. Visualization of discrete microinfarction after percutaneous coronary intervention associated with mild creatine kinase-MB elevation. *Circulation* 2001;103:2780-3.
4. Peter K, Schwarz M, Ylance J, Kohler B, Moser M, Nordt T, et al. Induction of fibrinogen binding and platelet aggregation as a potential intrinsic property of various glycoprotein IIb/IIIa (alphaIIb-beta3) inhibitors. *Blood* 1998;92:3240-9.
5. Steinhubl SR, Talley JD, Braden GA, Tchong JE, Casterella PJ, Moliterno DJ, et al. Point-of-care measured platelet inhibition correlates with a reduced risk of an adverse cardiac event after percutaneous coronary intervention: results of the GOLD multicenter study. *Circulation* 2001;103:2572-8.
6. Invasive compared with non-invasive treatment in unstable coronary-artery disease: FRISC II prospective randomised multicenter study. Fragmin and Fast Revascularization during Instability in Coronary artery disease Investigators. *Lancet* 1999;354:708-15.
7. Heeschen C, Hamm CW, Goldmann B, Deu A, Langenbrink L, White HD. Troponin concentrations for stratification of patients with acute coronary syndromes in relation to therapeutic efficacy of tirofiban. PRISM Study Investigators. Platelet Receptor Inhibition in Ischemic Syndrome Management. *Lancet* 1999;354:1757-62.
8. 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.