

Empleo conjunto de tirofiban y clopidogrel en el síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST de alto riesgo

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

Unidad de Cuidados Intensivos. Hospital General La Mancha-Centro. Alcázar de San Juan. Ciudad Real. España.

Objetivo. Descripción del empleo simultáneo de tirofiban y clopidogrel en el síndrome coronario agudo sin elevación persistente del segmento ST (SCASEST) de alto riesgo.

Diseño. Estudio de cohorte de comienzo, prospectivo, incluyendo pacientes durante 12 meses, con seguimiento desde el ingreso en Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) hasta el alta hospitalaria.

Ámbito. UCI de un hospital sin laboratorio de hemodinámica.

Pacientes. Muestra consecutiva de 56 pacientes con SCASEST que presentaban ascenso transitorio del segmento ST, descenso del mismo o elevación de la troponina Ic. Se excluyeron posteriormente 4 pacientes por no cumplir los criterios de inclusión. Todos completaron el período de seguimiento.

Intervenciones. Los pacientes fueron tratados con ácido acetilsalicílico, clopidogrel, tirofiban, heparina sódica y medicación antiisquémica, según las indicaciones de las guías de consenso en vigor. Se solicitó cateterismo cardíaco cuando apareció angina refractaria, fallo ventricular o inestabilidad hemodinámica.

Variables principales. Se registraron los eventos isquémicos durante el período de seguimiento, la realización de cateterismo cardíaco y las complicaciones hemorrágicas.

Resultados. Durante el ingreso en la UCI 21 pacientes (40,3%) presentaron ángor de repetición y/o fallo ventricular izquierdo y dos pacientes (3,8%) fallecieron. En la planta de hospitalización 6 pacientes (12%) sufrieron ángor de repetición y/o fallo ventricular izquierdo. Se realizó cateterismo en 11 pacientes (21,1%) desde la UCI y en 20 (40%) desde la planta de hospitalización. Se registraron 2 hemorragias graves (3,8%) y una trombocitopenia (1,9%).

Conclusiones. La aparición de complicaciones en el SCASEST de alto riesgo es frecuente, incluso cuando se emplean simultáneamente tirofiban y clopidogrel. Para conocer si esta estrategia terapéutica puede contribuir a la estabilización clínica de los pacientes con SCASEST se requieren estudios con tirofiban sólo. El riesgo hemorrágico del empleo de tirofiban con clopidogrel es aceptable.

PALABRAS CLAVE: enfermedad coronaria, angina pectoris, clopidogrel, tirofiban.

COMBINED USE OF TIROFIBAN AND CLOPIDOGREL IN THE HIGH RISK ACUTE CORONARY SYNDROME WITHOUT ST SEGMENT ELEVATION

Objective. Description of simultaneous use of tirofiban and clopidogrel in the high risk acute coronary syndrome without persistent ST segment elevation (SCASEST).

Design. Prospective, onset cohort study, including patients for 12 months, with follow-up from admission to ICU until hospital discharge.

Correspondencia: Dr. R. Blancas Gómez-Casero.
Hospital La Mancha-Centro.
Unidad de Cuidados Intensivos.
Avda. de la Constitución, 3.
13600 Alcázar de San Juan. Ciudad Real. España.
Correo electrónico: rblancasg@sescam.jccm.es

Manuscrito aceptado el 27-I-2005.

Scope. Intensive Care Unit (ICU) of a hospital without hemodynamic laboratory.

Patients. Consecutive sample of 56 patients with SCASEST who had transitory increase of ST segment, decrease of it or elevation of troponin Ic. Four patients were excluded later as they did not comply with the inclusion criteria. All completed the follow-up period.

Interventions. The patients were treated with aspirin, clopidogrel, tirofiban, heparin sodium and anti-ischemic medication according to the consensus guidelines in force. Cardiac catheterism was requested when refractory angina, ventricular failure or hemodynamic instability appeared.

Primary endpoints. The ischemic events were recorded during the follow-up period, the performance of the cardiac catheterism and the bleeding complications.

Results. During the admission in the ICU, 21 patients (40.3%) had recurrent angina and/or left ventricular failure. Two patients (3.8%) died. Six patients (12%) in the hospitalization ward had recurrent angina and/or left ventricular failure. Catheterism was done in 11 patients (21.1%) from the ICU and in 20 (40%) from the hospitalization ward. Two serious bleedings (3.8%) and one thrombocytopenia (1.9%) were recorded.

Conclusions. The appearance of complications in high risk SCASEST is frequent, even when tirofiban and clopidogrel are used simultaneously. To know if this therapeutic strategy may contribute to clinical stabilization of SCASEST patients, studies versus tirofiban alone are required. Bleeding risk due to the use of tirofiban with clopidogrel is acceptable.

KEY WORDS: coronary disease, angina pectoris, clopidogrel, tirofiban.

INTRODUCCIÓN

Desde el año 2000 se están actualizando las recomendaciones de actuación en el síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST (SCASEST) procedentes de la sociedades científicas^{1,2}, aunque con diferencias en el algoritmo de tratamiento y en la estratificación del riesgo. Por otra parte, la profusa aparición de estudios acerca de fármacos que se han incorporado a la terapéutica del SCASEST y sus efectos coadyuvantes, deja aún cuestiones para el estudio como son la seguridad y la eficacia del empleo de tirofiban con enoxaparina, o del empleo conjunto de tirofiban y clopidogrel.

Este trabajo describe la experiencia en el empleo conjunto de tirofiban y clopidogrel en pacientes con SCASEST de alto riesgo. La serie de pacientes descrita forma parte de otro estudio prospectivo, en fase de recogida de datos, en el que estamos comparando este tratamiento frente a tirofiban sin clopidogrel, planteando la hipótesis de que la estrategia

terapéutica basada en la utilización conjunta de tirofiban y clopidogrel pueda mejorar la estabilización de la placa coronaria. Con ello se facilitaría el traslado al laboratorio de hemodinámica con mayor seguridad y margen de tiempo para el intervencionismo coronario, lo que es de suma importancia para los centros que deben enviar a sus pacientes para la realización de cateterismo cardíaco fuera del hospital de origen. Dado el riesgo hemorrágico al que se ve sometido el paciente en un estado de antiagregación intensa, hemos registrado las complicaciones hemorrágicas.

PACIENTES Y MÉTODO

Durante un período de 12 meses se incluyeron pacientes de forma consecutiva que presentaran dolor torácico compatible con isquemia miocárdica y al menos uno de los siguientes: descenso del segmento ST ≥ 1 mm en dos derivaciones contiguas, ascenso transitorio (duración menor de 20 minutos) del segmento ST ≥ 1 mm en dos derivaciones adyacentes, elevación significativa de la troponina Ic. La determinación de la troponina Ic se realizó mediante la prueba Access[®] AccuTnI[™] (Beckman Coulter, Nyon, Suiza). Con esta técnica se considera una elevación significativa el valor por encima de 0,5 ng/ml, punto de corte designado mediante la curva ROC, con un 96% de sensibilidad y un 94% de especificidad para el diagnóstico de infarto agudo de miocardio.

Fueron excluidos todos aquellos pacientes con contraindicación para el empleo de ácido acetilsalicílico (AAS), clopidogrel, tirofiban o heparina, alergia a alguno de los fármacos incluidos en el protocolo de tratamiento, ictus isquémico en los 30 días previos, antecedente de ictus hemorrágico, existencia de neoformación vascular o neoplasia intracraneal, hemorragia relevante en los 30 días previos, hipertensión arterial maligna, traumatismo grave o cirugía mayor en las últimas 6 semanas, trombocitopenia menor de 100.000 plaquetas/mm³ o trombopatía conocida, *international normalized ratio* (INR) $> 1,5$ o hepatopatía grave. También fueron excluidos los pacientes en los que habían transcurrido más de 12 horas desde el episodio de dolor torácico y aquellos que tomaran previamente algún antiagregante plaquetario distinto del AAS o del clopidogrel.

Tras la inclusión del paciente se inició tratamiento con 250 mg de AAS diarios por vía oral, nitroglicerina intravenosa si presentaban dolor torácico persistente o hipertensión (definida como tensión arterial sistólica mayor de 140 mmHg o diastólica mayor de 90 mmHg) a su ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI), heparina sódica (bolo inicial de 5.000 UI seguido de perfusión intravenosa continua a 1.000 UI/hora), clopidogrel (300 mg como dosis inicial, si no estaban bajo este tratamiento previamente, seguido de 75 mg cada 24 horas) y tirofiban (perfusión inicial a 0,4 μ g/kg/min durante 30 minutos, seguido de 0,1 μ g/kg/min). Se realizaron deter-

minaciones del tiempo de cefalina (el primero a las 3 horas del bolo de heparina y los siguientes cada 6 horas), para mantenerlo entre 1,5 y 2 veces el valor de referencia del laboratorio. La perfusión de tirofiban se continuó durante 48 horas, suspendiéndose ante la aparición de hemorragia grave o trombocitopenia. La heparina fue suspendida conjuntamente con el tirofiban. Entre 2 y 4 horas antes de suspender ambas se iniciaba tratamiento con enoxaparina, 40 mg cada 24 horas por vía subcutánea.

Se consideró fallo ventricular izquierdo a la existencia de infiltrados bilaterales alveolares o intersticiales de nueva aparición en la radiografía anteroposterior de tórax, o que desaparecieran con el tratamiento para la insuficiencia cardíaca.

Se definió como hemorragia grave a aquellas que fueran digestivas, intracraneales o que produjeran anemia de 3 g/dl de hemoglobina en 24 horas. Se definió como trombocitopenia secundaria al tratamiento el descenso en el recuento plaquetario por debajo de 100.000 plaquetas/mm³ tras el inicio del mismo.

El tratamiento con bloqueadores beta, antagonistas del calcio o inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina se administró según el criterio del médico responsable. Se solicitó cateterismo urgente para todos aquellos pacientes que presentaban angina, inestabilidad hemodinámica o datos de fallo ventricular izquierdo a pesar del tratamiento indicado. La solicitud se realizó mediante contacto telefónico con el laboratorio de hemodinámica de referencia, distante 100 km de nuestro centro hospitalario.

Se recogieron los siguientes datos de la evolución clínica durante la estancia en UCI y en planta de hospitalización convencional: aparición de angina con cambios electrocardiográficos tales como reaparición de la elevación o descenso del segmento ST, angina sin cambios electrocardiográficos, insuficiencia cardíaca, shock, eventos hemorrágicos, trombocitopenia y muerte.

RESULTADOS

Se inició el protocolo de tratamiento en 56 pacientes. Cuatro de ellos fueron excluidos de la descripción de casos por comprobarse posteriormente que no cumplían los criterios eléctricos o enzimáticos exigidos. La tabla 1 muestra los datos demográficos y los antecedentes personales más relevantes de los 52 pacientes finalmente incluidos en la descripción de casos.

En el momento de realizar el diagnóstico de SCASEST, 15 pacientes (28,8%) presentaron ascenso transitorio del segmento ST, 25 (48%) descenso del segmento ST y 36 (69,2%) elevación significativa de troponina Ic.

Durante el ingreso en la UCI, 10 pacientes (19%) presentaron angina con cambios electrocardiográficos, 5 (9,6%) ángor sin cambios electrocardiográficos, 8 (15,4%) fallo ventricular izquierdo y 2 (3,8%) fallecieron (un paciente por shock cardiogénico que no

TABLA 1. Características de los 52 pacientes incluidos en el estudio

	N (%)
Género	
Hombres	38 (73)
Mujeres	14 (27)
Edad (años), media ± DE	63 ± 11
Antecedentes personales	
Hipertensión arterial	30 (57,7)
Diabetes mellitus	11 (21,1)
Tabaquismo	19 (36,5)
Hipercolesterolemia	19 (36,5)
Angina	10 (19,2)
IAM	12 (23)
Injerto aorto-coronario	3 (5,7)
ACTP/stent coronarios	3 (5,7)
Tratamiento previo	
Ácido acetilsalicílico	8 (15,4)
Clopidogrel	4 (7,7)
Bloqueadores beta	9 (17,3)
Nitratos	9 (17,3)
Antagonistas del calcio	10 (19,2)
IECA	7 (13,5)
ARA II	2 (0,4)

IECA: inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina; ARA II: antagonistas de los receptores de la angiotensina II; DE: desviación estándar; IAM: infarto agudo de miocardio.

pudo ser remitido para la realización de cateterismo cardíaco urgente y otro por un episodio de muerte súbita). En este período de tiempo 31 pacientes (59,6%) no presentaron ninguna complicación relacionada con isquemia miocárdica.

De entre los 50 pacientes que fueron dados de alta a planta de hospitalización, 2 de ellos (4%) sufrieron angina con cambios electrocardiográficos, 5 (10%) angina sin cambios electrocardiográficos y 2 (4%) presentaron fallo ventricular izquierdo. Durante su estancia en planta de hospitalización, 44 pacientes (88%) no presentaron ningún evento relacionado con isquemia miocárdica.

Se realizó cateterismo en 11 pacientes (21,1%) desde la UCI y en otros 20 (40%) desde la planta de hospitalización. En estos últimos, el tiempo medio transcurrido desde el ingreso en UCI hasta la realización del cateterismo fue de 6,6 días (mínimo 3 y máximo 21 días). Un paciente rechazó la realización de cateterismo.

Se registraron 2 hemorragias graves (3,8%): un paciente sufrió una hemorragia digestiva alta con descenso de 2,5 g/dl de hemoglobina en 48 horas; otro paciente sufrió sangrado por hemorroides con descenso de 1,9 gr/dl de hemoglobina. Se produjo una trombocitopenia reversible (1,9%).

DISCUSIÓN

Todos los pacientes que incluimos en esta serie presentaban SCASEST del alto riesgo, por lo que fueron sometidos a tratamiento antitrombótico intenso. Para estos pacientes, las guías clínicas de ac-

tuación en el SCASEST recomiendan la realización de arteriografía coronaria urgente^{1,2}. Recientes publicaciones avalan el beneficio de la angioplastia urgente frente a la estrategia no intervencionista en este tipo de situaciones, utilizando inhibidores de la glucoproteína plaquetaria IIb/IIIa (IGP)³⁻⁵. Sin embargo, muchos de estos pacientes son ingresados inicialmente en hospitales sin laboratorio de hemodinámica y requieren una adecuada estabilización antes de realizar un traslado al centro de referencia para cateterismo cardíaco. Es deseable la instauración de un tratamiento que permita esta estabilización de la placa coronaria responsable del SCASEST cuando el cateterismo se va a realizar transcurridas más de 72 horas desde el inicio del tratamiento intensivo, sin por ello mermar el beneficio de la angioplastia y sin empeorar el pronóstico. Con este objetivo, un tratamiento con distintos mecanismos de acción antiagregante podría ser beneficioso.

El metaanálisis realizado por Boersma et al⁶ sugirió que el empleo de IGP reduce las complicaciones cardíacas en pacientes con SCASEST que no son sometidos de forma rutinaria a intervencionismo coronario. La publicación del GUSTO IV-ACS introdujo dudas en la utilidad de los IGP (en este caso, estudiando el empleo de abciximab) en el SCASEST sin intervencionismo coronario⁷. Sin embargo, este estudio, que pretendía incluir pacientes de alto riesgo, contenía casos con un descenso del segmento ST de 0,5 mm durante 5 minutos y pacientes con elevación de troponina por episodios coronarios ocurridos días antes de que el paciente recibiera el tratamiento con IGP. Todo ello supuso una aparición de eventos isquémicos inusualmente baja, tanto en el grupo placebo como en el de tratamiento, debido probablemente a la inclusión de pacientes que no eran de alto riesgo.

Si bien el empleo de IGP está siendo infrautilizado, sobre todo en centros sin disponibilidad de cateterismo cardíaco⁸, algunos estudios describen su empleo en pacientes con SCASEST en estos hospitales, aun cuando no se garantiza la realización de revascularización percutánea⁹. Un subgrupo de pacientes del estudio PRISM-PLUS mostró beneficio con el empleo de tirofiban en pacientes ingresados en hospitales sin disponibilidad de cateterismo cardíaco, incluso cuando la arteriografía coronaria se llevaba a cabo tras 5 días del evento isquémico inicial¹⁰. Además, el empleo de tirofiban ha demostrado disminuir el daño miocárdico en el SCASEST en una estrategia de revascularización tardía (entre 42 y 72 horas), en comparación con una revascularización precoz (4 a 14 horas) sin empleo de IGP¹¹.

Los hallazgos del estudio CURE supusieron el empleo de clopidogrel en el SCASEST de alto riesgo¹². Este estudio incluyó pacientes con cambios electrocardiográficos (descenso del segmento ST, ascenso del mismo menor de 1 mm o transitorio mayor de 2 mm, o inversión de la onda T) o pacientes con elevación de marcadores enzimáticos de necrosis miocárdica. El riesgo relativo de sufrir muerte de causa cardiovascular, infarto agudo de miocardio no

fatal o accidente isquémico cerebral en los pacientes tratados con clopidogrel frente a los tratados con placebo fue de 0,8; el riesgo relativo de sufrir angina refractaria fue de 0,86 para los pacientes tratados con clopidogrel en comparación con placebo. En este estudio se incluyeron 369 pacientes que recibieron clopidogrel e IGP conjuntamente y 454 pacientes que fueron tratados con IGP asociado a placebo, si bien el trabajo no hace una descripción detallada de estos subgrupos ni los analiza independientemente, por lo que no es posible obtener conclusiones del efecto de los IGP en el tratamiento. Aunque carecemos de estudios comparativos que acrediten la utilidad de la asociación tienopiridinas-IGP en el SCASEST, los resultados obtenidos en el intervencionismo coronario¹³⁻¹⁵ sugieren que esta asociación pueda ser de utilidad en el tratamiento del SCASEST sin intervencionismo.

Los estudios previos combinando clopidogrel e IGP han sido infrecuentes hasta la fecha. Neumann et al han publicado recientemente un trabajo que aplica un tratamiento antiagregante y anticoagulante que incluye mantener con heparina sódica un tiempo de cefalina entre 60 y 85 segundos, AAS con dosis de carga de 500 mg, clopidogrel, doblando las dosis de carga y de mantenimiento habituales, y tirofiban, resultando ser mayor el beneficio del intervencionismo precoz bajo esta pauta terapéutica⁵. Los eventos hemorrágicos mayores ocurrieron en el 3,5% de los pacientes. En nuestro trabajo se ha empleado una estrategia antitrombótica parecida, aunque de menor intensidad en cuanto a las dosis se refiere, presentándose una frecuencia de hemorragias graves (3,8%) similar.

Nuestro protocolo no permitía el empleo de enoxaparina, que mostró su eficacia en el SCASEST en el estudio ESSENCE¹⁶. En el momento en el que iniciamos este trabajo no se habían publicado investigaciones comparativas entre heparina de bajo peso molecular y heparina no fraccionada cuando se emplean IGP. Actualmente, los estudios ACUTE II¹⁷, A to Z¹⁸ y NICE-3¹⁹ han demostrado la seguridad del empleo combinado de enoxaparina y tirofiban y la no inferioridad terapéutica de esta combinación comparada con la asociación tirofiban-heparina no fraccionada. La reciente publicación del estudio SYNERGY²⁰, que compara enoxaparina y heparina no fraccionada en el SCASEST, empleando IGP, en una estrategia con intervencionismo coronario precoz, muestra que ambas formas de heparina son igualmente eficaces, aunque existe un discreto aumento de las hemorragias en los pacientes que recibieron enoxaparina.

Los autores de este trabajo consideramos que la valoración del riesgo hemorrágico al combinar clopidogrel con tirofiban no permitía realizar otra asociación más (enoxaparina) cuya seguridad estaba siendo evaluada. La aparición de eventos hemorrágicos graves en nuestra serie de pacientes es semejante a la de otros estudios realizados con similares combinaciones de fármacos⁵, por lo que valoramos como aceptable la incidencia de hemorragias graves

en nuestra serie. Además, debemos tener en cuenta que nuestros criterios de hemorragia grave fueron más estrictos que los utilizados en el estudio TIMI²¹, que sirven de referencia para la mayor parte de los trabajos publicados.

La incidencia de eventos isquémicos y complicaciones en nuestra serie está condicionada por la inclusión de episodios de dolor torácico sin cambios en el electrocardiograma, así como por la definición de fallo ventricular izquierdo, que aplica exclusivamente criterios radiológicos (que tienen escasa o nula repercusión clínica en muchos casos). En los trabajos recientes publicados se hace escasa referencia a las complicaciones precoces de este tipo^{5,9}. La selección de pacientes de alto riesgo para este trabajo y la alta exigencia en la definición de las complicaciones dificultan la obtención de conclusiones a este respecto en tanto en cuanto no se realice un estudio comparativo frente al empleo de IGP sin clopidogrel.

A pesar de que el tratamiento antitrombótico en el SCASEST se ha diversificado e incrementado en los últimos años, la aparición de isquemia recurrente es frecuente en el SCASEST de alto riesgo. El riesgo hemorrágico de la triple antiagregación (AAS, clopidogrel y tirofiban) es aceptable. Sin embargo, debe evaluarse en futuros trabajos su beneficio sobre la doble antiagregación con AAS y tirofiban, especialmente para la estabilización de los pacientes ingresados en centros sin disponibilidad de laboratorio de hemodinámica.

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, Cheirlin 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). *J Am Coll Cardiol*. 2002;40:1366-74.
3. Fox KA, Henderson RA, Clayton TC, Chamberlain DA, Shaw TR, Wheatley DJ, 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-Murrat G, Mehili 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. Boersma E, Harrington RA, Moliterno DJ, White H, Théroux P, van de Werf 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.
7. 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.
8. 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.
9. Zabalegui-Pérez A, Gascón-Castillo ML, Montón-Rodríguez AJ, Arroyo-Díez M, López-Pueyo MJ, Fernández-Fernández JL. Utilidad de los antagonistas de los receptores de la glucoproteína IIb/IIIa en pacientes ingresados por cardiopatía isquémica en la UCI de un hospital sin disponibilidad de cateterismo cardíaco. *Med Intensiva*. 2002;26:91-7.
10. 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.
11. 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.
12. 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.
13. Chan AW, Moliterno DJ, Berger PB, Stone GW, DiBattista PM, Yakubov SL, et al, for the TARGET Investigators. Triple antiplatelet therapy during percutaneous coronary intervention is associated with improved outcomes including one-year survival: results from the Do Tirofiban and ReoProGive Similar Efficacy Outcome Trial (TARGET). *J Am Coll Cardiol*. 2003;42:1188-95.
14. 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.
15. 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.
16. Cohen M, Demers C, Gurfinkel E, Turpie A, Fromell G, 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.
17. Cohen M, Théroux 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.
18. Blazing M, 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.
19. 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.

20. 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.

21. Bovill EG, Terrin ML, Stump DC, Berke AD, Frederik 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.

Conflicto de intereses. Los autores no hemos recibido ayuda económica alguna para la realización de este trabajo. Tampoco hemos firmado ningún acuerdo por el que vayamos a recibir beneficios u honorarios por parte de alguna entidad comercial. Por otra parte, ninguna entidad comercial ha pagado a fundaciones, instituciones educativas u otras organizaciones sin ánimo de lucro a las que estemos afiliados.