

Antiagregación y anticoagulación en síndromes coronarios agudos: niveles de evidencia

JA. Páramo, R. García, P. Rodríguez, E. Ruiz de Gaona

Servicio de Hematología. Clínica Universitaria. Facultad de Medicina. Universidad de Navarra

Correspondencia:

José A. Páramo

Servicio de Hematología

Clínica Universitaria de Navarra. 31080 Pamplona

(japaramo@unav.es)

Resumen

El tratamiento de los síndromes coronarios agudos (SCA) ha evolucionado rápidamente y de forma paralela al conocimiento de las bases fisiopatológicas de la enfermedad. En la década de los 80, la demostración del papel fundamental de la trombosis coronaria como desencadenante del infarto agudo de miocardio (IAM) propició los estudios con aspirina (AAS) y heparina no fraccionada (HNF). Posteriormente surgieron nuevos antiplaquetares (tienopiridinas y antagonistas de glicoproteínas IIb/IIIa) y nuevos antitrombóticos como las heparinas de bajo peso molecular (HBPM) y, más recientemente, los inhibidores del factor Xa (pentasacáridos), en combinación con técnicas invasivas de revascularización. Las guías clínicas han supuesto un avance importante en la rápida incorporación de los nuevos antitrombóticos a la práctica hospitalaria.

Palabras clave: Síndrome coronario agudo; antiplaquetares; anticoagulantes; heparinas de bajo peso molecular.

Introducción

Un varón de 60 años acude al servicio de urgencias con un cuadro de dolor torácico subesternal de 8 horas de evolución. Había sido intervenido 10 años antes de un bypass aorto-coronario practicándose anastomosis de arteria mamaria interna izquierda a arteria descendente anterior izquierda y de vena safena a arteria marginal circunfleja. Tras la intervención desarrolló actividad física normal, sin síntomas. Entre los antecedentes personales destacaba hipertensión arterial e hipercolesterolemia por lo que había recibido tratamiento con aspirina 125 mg/día, asociada a un inhibidor de la enzima 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A (HMGCoa) reductasa (estatina), un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) y dosis bajas de un diurético.

En la exploración física presentaba PA=130/75 y pulso 70x/min. Estudio radiológico de tórax normal y ECG con cambios isquémicos difusos y elevación del segmento ST. El examen analítico objetivó aumento de troponina I (5,65 ng/mL, rango 0-0,5ng/mL) y creatinina miocárdica (CK-MB 14%, rango 0-3%). El paciente ingresó en la unidad coronaria siendo estratificado en base a los niveles de enzimas cardíacos, episodios de isquemia recurrente, uso de aspirina, revascularización

Summary

Management of acute coronary syndromes (ACS) has moved rapidly in parallel with our understanding of the pathophysiological basis of the disease. In the eighties, the demonstration of the pivotal role of coronary thrombosis in the etiology of a ACS led to administration of aspirin and unfractionated heparin. In recent years, new medical and invasive therapies have been developed: anti-platelets (thienopyridines and glycoprotein IIb/IIIa inhibitors), antithrombins (low molecular weight heparins) and most recently, factor Xa inhibitors (pentasaccharides). As new treatments are rapidly added, clinicians are constantly challenged to incorporate new information and guidelines into their practices in a timely fashion.

Key words: Acute coronary syndrome; antiplatelets; anticoagulants; low-molecular weight heparins.

previa y datos electrocardiográficos, como un paciente de alto riesgo (probabilidad de infarto agudo no fatal o necesidad de revascularización urgente ~ 26%).

Fue tratado con aspirina (125 mg/día), clopidogrel (dosis inicial de 300mg, seguido de 75 mg/día), heparina de bajo peso molecular, β -bloqueantes y un antagonista de las glicoproteínas de membrana plaquetar IIb/IIIa (eptifibatide), con resolución del dolor, planificándose cateterización cardíaca inmediata que demostró oclusión trombótica completa de la arteria coronaria izquierda, así como del bypass venoso, con preservación del bypass de arteria mamaria. Se practicó angioplastia coronaria con stent recubierto de rapamicina, con lo que se restauró completamente el flujo (TIMI grado III), continuando con dosis bajas de aspirina y clopidogrel, permaneciendo asintomático en los últimos 6 meses.

Este paciente ilustra numerosos aspectos relacionados con la fisiopatología y el tratamiento actual de los síndromes coronarios agudos (SCA).

Síndromes coronarios agudos: fisiopatología y bases terapéuticas

El mecanismo fisiopatológico común de los síndromes coronarios agudos (SCA) es la rotura o erosión de una placa

aterosclerótica con trombosis intracoronaria (aterotrombosis). En base al cuadro clínico, electrocardiográfico y biomarcadores sanguíneos (troponinas y CK-MB) se clasifican en SCA sin elevación del segmento ST (SCAEST) y con elevación (SCAEST), los cuales tienen un abordaje terapéutico diferente, ya que estos últimos son tributarios de medidas de revascularización inmediata, mientras que en el SCAEST, tras la estratificación del riesgo individual, una estrategia combinada, médica e invasiva, será de elección¹.

El papel central de la plaqueta en la iniciación, propagación y recurrencia del trombo constituye la base para el empleo de agentes antiplaquetares en la totalidad de los pacientes con SCA. No en vano la introducción de la aspirina en el tratamiento de los SCA representó un avance terapéutico trascendental que permitió mejorar su pronóstico. Más recientemente, se han diseñado nuevas estrategias antiplaquetares que pueden tener un gran impacto en términos de supervivencia de estos pacientes. La aterosclerosis representaría además, un sustrato idóneo para la trombogénesis, ya que a la pérdida de las propiedades anti-trombóticas del endotelio se sumaría un mayor potencial trombogénico que favorece la generación de trombina y el depósito de fibrina; de ahí el papel clave de los fármacos antitrombóticos. La trombosis va a suponer, además, un estímulo adicional para el crecimiento de la placa de ateroma^{2,3}.

Antiagregantes y anticoagulantes en SCA

Clásicamente el tratamiento antitrombótico de los SCA se ha basado en el empleo de agentes antiplaquetares, fundamentalmente aspirina (AAS) y antitrombóticos, como la heparina no fraccionada (HNF). En los últimos años se han incorporado nuevos antiplaquetares, incluyendo antagonistas del receptor de ADP y de las glicoproteínas de membrana plaquetar IIb/IIIa (GpIIb/IIIa), así como nuevos antitrombóticos, entre los que emergen con fuerza las heparinas de bajo peso molecular (HBPM) como alternativa a la HNF (Tabla 1). Se han producido, asimismo importantes avances en las técnicas invasivas de revascularización coronaria (intervención coronaria percutánea, ICP). Finalmente, a medida que el arsenal terapéutico crece, los clínicos se ven en la necesidad de incorporar la nueva información en las guías de práctica clínica sobre la base de los niveles de evidencia y grados de recomendación establecidos en diferentes conferencias de consenso⁴⁻¹² (Tabla 2).

En la tabla 3 se recogen las indicaciones de antiplaquetares y anticoagulantes siguiendo los grados de recomendación.

Tabla 1. Antiplaquetares y anticoagulantes en los SCA.

Antiplaquetares	Anticoagulantes
- Aspirina y derivados (e.j. triflusal)	- Heparina no fraccionada (HNF)
- Tienopiridinas · Ticlopidina · Clopidogrel	- Heparinas bajo peso molecular (HBPM) · Enoxaparina
- Inhibidores GpIIb/IIIa · Abciximab · Tirofiban · Lamifiban · Eptifibatide	- Inhibidores factor Xa · Fondaparinux - Inhibidores directos de trombina · Bivalirudina

Tabla 2. Clases de recomendación y niveles de evidencia

Recomendación	
- Clase I	- Acuerdo general de que un procedimiento diagnóstico/terapéutico es beneficioso y eficaz
- Clase II	- Evidencia controvertida y/o divergente sobre la utilidad/eficacia del tratamiento
- Clase IIa	- Evidencia a favor de utilidad/eficacia
- Clase IIb	- Utilidad/eficacia menos establecida
Niveles de evidencia	
- A	- Datos derivados de múltiples ensayos clínicos randomizados y meta-análisis
- B	- Datos derivados de un único estudio randomizado o grandes estudios no randomizados
- C	- Consenso y opinión de expertos, estudios pequeños, retrospectivos o registros

Síndrome coronario agudo con elevación ST (SCAEST)

1) Tratamiento antiplaquetar

- Todos los pacientes con SCAEST deben recibir tan pronto como sea posible antiagregación con AAS (100-300 mg) a menos que esté contraindicada, continuando a dosis bajas (100 mg) de forma indefinida (grado A)^{6,8}. En pacientes con contraindicación se administrará precozmente clopidogrel (carga 300mg y mantenimiento 75 mg/d)¹³.

- Hay evidencia de que clopidogrel (dosis 300-600 mg) debería prescribirse en combinación con AAS en pacientes que van a ser sometidos a angioplastia con stent¹¹.

En pacientes seleccionados para tratamiento fibrinolítico, se debe administrar clopidogrel (300 mg), excepto si existen contraindicaciones (Grado B), pero si el paciente requiere bypass urgente el clopidogrel no estaría indicado^{13,14}.

- Antagonistas IIb/IIIa

Es razonable el empleo de abciximab con angioplastia primaria (grado B) de forma precoz para conseguir el mayor beneficio clínico^{15,16}.

Deben evitarse dosis plenas o reducidas de antagonistas IIb/IIIa en asociación con fibrinolíticos, ya que el riesgo hemorrágico aumenta considerablemente, especialmente en los sujetos de más edad.

2) Tratamiento antitrombótico

a) Con intervención coronaria percutánea (ICP)

- Debe emplearse una estrategia antitrombótica en combinación con ICP (grado A), que consistirá en la administración de HNF en combinación con antagonistas GpIIb/IIIa (e.j. abciximab), siendo aconsejable un bolus mientras se traslada al paciente a la sala de cateterismo^{15,16}.

- El papel de HBPM (enoxaparina) en SCAEST agudo en combinación con ICP debe ser determinado, pero parece que puede ser una estrategia segura y efectiva a la dosis de 0,75 mg/kg/día (grado B)^{9,11}.

b) Con fibrinólisis (fibrinolíticos específicos en bolus tipo reteplase o TNK)

Tabla 3. Indicaciones de antiplaquetares y anticoagulantes en síndromes coronarios.

Condición	Terapia antiplaquetar/antitrombínica
<p>Pacientes con SCASEST</p> <ul style="list-style-type: none"> - No alergia a aspirina (AAS) - Alergia a AAS - Posible SCA de bajo riesgo - Probable o confirmado SCA - SCA de alto riesgo - Pacientes en los que no se planea ICP - Tratamiento a largo plazo 	<ul style="list-style-type: none"> - AAS iniciada precozmente e indefinida - Clopidogrel - AAS - AAS/Clopidogrel/HBPM ó HNF - AAS/Clopidogrel/HBPM ó HNF y GPIIb/IIIa si se considera necesario (iniciado en la sala de emergencia o de hemodinámica justo antes de ICP) - Clopidogrel + AAS durante 1-9 meses - AAS indefinida (100 mg/d) o clopidogrel (75 mg/d) si intolerancia a AAS; continuar con la combinación durante 9 meses; después AAS
<p>Pacientes con SCAEST</p> <ul style="list-style-type: none"> - No alergia a AAS - Alergia a AAS 	<ul style="list-style-type: none"> - AAS indefinida (00-300 mg inicial, seguida de 100 mg/d) - Clopidogrel (75 mg/d)
<p>Pacientes sometidos a ICP</p> <ul style="list-style-type: none"> - Antes IPC - Después ICP 	<ul style="list-style-type: none"> - En pacientes que reciben AAS, administrar 100-300 mg AAS antes ICP; pacientes no recibiendo ASA deberían recibir 300 mg de AAS preferiblemente 2-24 h antes ICP y una dosis de carga de clopidogrel (300mg) al menos 6 horas antes; en SCASEST sometidos a ICP sin clopidogrel se debe administrar un GpIIb/IIIa, incluso si se ha indicado clopidogrel; en SCAEST es razonable administrar abciximab tan pronto como posible y HNF como antitrombínico, si bien enoxaparina es una alternativa razonable. Bivalirudina puede sustituir a HNF y GpIIb/IIIa en pacientes de bajo riesgo sometidos a ICP. - AAS (300 mg/d) durante al menos 1 mes para stent convencional, 3m para sirolimus y 6 meses para paclitaxel; a continuación AAS indefinido; clopidogrel (75 mg/d) en stent como en el caso anterior, e idealmente clopidogrel durante 12 meses en pacientes sin riesgo hemorrágico
<p>Pacientes sometidos a bypass coronario</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Suspender clopidogrel 5-7 días antes de bypass, a menos que urgencia de revascularización sobrepase el riesgo hemorrágico; no retirar AAS antes de bypass (electivo o no electivo) en SCAEST y continuar (100-300 mg) a las 24 horas si no existe contraindicación

- Se debe emplear una estrategia antitrombínica en combinación con fibrinolíticos (grado A). Se administrará HNF en forma de bolus de 60Ukg (máximo 5000U), seguido de infusión de 12U/kg/h (máximo 1000U/h) ajustando TTPA (razón=1,5-2) (grado B). La combinación AAS/Clopidogrel (300-600 mg) administrado en los primeros 45 minutos postfibrinólisis es beneficiosa^{6,8}.

- Se puede emplear enoxaparina en combinación con fibrinolíticos en pacientes <75 años, con función renal normal. Se requiere ajuste de dosis y monitorización con niveles de anti-Xa en pacientes >75 años o con disfunción renal. El uso de antitrombínicos en combinación con estreptocinasa (SK) es opcional¹⁷⁻¹⁹.

- La bivalirudina (inhibidor directo de trombina) puede ser una alternativa útil a HNF en pacientes con fibrinólisis post-SK que precisen anticoagulación y presenten antecedentes de trombocitopenia inducida por heparina (TIH)²⁰.

- Estudios recientes sugieren que Fondaparinux (un pentasacárido que inhibe el factor Xa) puede ser beneficioso en pacientes con SCASEST, incluso en aquellos sometidos a fibrinólisis, con menos complicaciones hemorrágicas que regímenes conteniendo HBPM²¹.

c) **Pacientes que no reciben terapia de reperfusión.** Pueden emplearse indistintamente HNF o HBPM, durante al menos 48 horas y prolongar hasta al movilización^{6,8}.

Síndrome coronario agudo sin elevación ST (SCASEST)

El primer paso consiste en la estratificación del riesgo de episodios cardiovasculares. Se consideran pacientes de alto riesgo los que presentan las siguientes condiciones:

- Dolor torácico repetido o prolongado (> 10 min)
- Nivel elevado de al menos un biomarcador (Tp o CK-MB)
- Depresión ST o nueva onda T
- Elevación transitoria de ST en más de 2 derivaciones contiguas
- Compromiso hemodinámico
- Taquicardia ventricular
- Síncope
- Disfunción ventricular izda (FE < 40)
- IPC o bypass en los 6 meses previos
- I. Renal crónica (GFR < 60mL/min)

Tratamiento médico en los pacientes de alto riesgo

- Los sujetos de alto riesgo deben ser tratados con una estrategia médica agresiva (grado A) y planificar angiografía o revascularización (grado A) si no existen comorbilidades severas⁴.

- La terapia antiplaquetar constituye un componente integral de todo paciente con SCASEST durante y post ICP^{9,11} (Tabla 3).

1) Terapia antiplaquetar

- Todos los pacientes con diagnóstico de sospecha o confirmación de SCASEST, sin contraindicación, deben recibir AAS (grado A) tan pronto como sea posible (dosis inicial 100-300 mg) y continuada indefinidamente. Uno de los mayores cambios en las guías europeas y americanas ha sido la introducción de clopidogrel en adición a aspirina como adyuvante en subgrupos de riesgo intermedio o alto²²⁻²⁴. Se debe iniciar tratamiento precoz con AAS y clopidogrel (dosis inicial 300mg, seguida de 75 mg/día) en todos los pacientes (grado A), con las siguientes consideraciones:

- Se evitará el clopidogrel en pacientes que requieren bypass de urgencia

- Siempre que sea posible se suspenderá el clopidogrel al menos 5 días antes del bypass

- Se puede omitir el clopidogrel si se planea una angiografía inmediata (24-36 horas desde la admisión)

- Duración mínima de antiagregación en pacientes que reciben un stent: convencional (metal)=1mes; recubierto con sirolimus=3 meses; recubierto con paclitaxel=6 meses (preferiblemente 12 meses)²²⁻²⁴

- Antagonistas IIb/IIIa

- Se recomienda la administración de tirofiban o eptifibatide en pacientes de alto riesgo en los que se plantea una estrategia invasiva (grado A) y, en menor grado en los grupos de alto riesgo que no reciben ICP. La administración debe ser lo más precoz posible una vez se ha establecido el riesgo (primeras 24 horas). Se iniciará en la sala de urgencias o se reservará para administrar justo antes de IPC (e.j. sala de hemodinámica)^{9,11}.

- También se recomiendan tirofiban o eptifibatide si el paciente continúa presentando signos de isquemia mientras recibe enoxaparina o HNF (grado B).

- Tirofiban es particularmente beneficioso en pacientes con diabetes (grado A).

En resumen, sobre la base de la evidencia disponible, la asociación de antagonistas IIb/IIIa con AAS y heparina es la estrategia de elección en SCASEST de alto riesgo en los que se planea cateterización e ICP (IA). Tirofiban o eptifibatide pueden estar indicados en pacientes médicos con datos de alto riesgo en combinación con AAS y HBPM/HNF, pero no en pacientes de riesgo intermedio o bajo (IIb-A)^{15,16}.

2) Antitrombóticos

- Se recomienda anticoagulación con HNF o HBPM en adición a AAS y/o clopidogrel (IA)⁴.

- Se administrará HNF o enoxaparina hasta la realización de la angiografía o hasta 48-72 horas (grado A). La dosis de enoxaparina se reducirá en pacientes con disfunción renal²⁵.

- Se puede emplear enoxaparina en combinación con GpIIb/IIIa en ICP sin transición a HNF^{9,11}.

- Fondaparinux puede constituir una nueva alternativa terapéutica en SCASEST, porque a la dosis profiláctica administrada (2,5mg vía subcutánea) ha demostrado no inferioridad en relación a antitrombóticos convencionales, con una reducción significativa de los episodios hemorrágicos²⁶ (Tabla 3).

Tratamiento antitrombótico a largo plazo en sca

El tratamiento tras la fase aguda debe incluir un control estricto de los factores de riesgo cardiovascular y continuarse a largo plazo con:

a) AAS: Todos los pacientes a la dosis de 100 mg/día (grado A)

b) Clopidogrel: Hasta 12 meses en IPC+stent o si contraindicación a AAS (grado A)

c) Anticoagulantes orales. Se administrarán en SCA con alto riesgo de embolización por fibrilación auricular (grado A), trombo mural, insuficiencia cardíaca congestiva o embolismo previo (grado B). En combinación con AAS en pacientes seleccionados (grado C).

Conclusiones

Todos los pacientes con SCA sometidos a reperfusión coronaria (angioplastia o fibrinólisis) deberían recibir aspirina y clopidogrel, excepto si existen contraindicaciones, ya que es una estrategia coste-efectiva²⁷. El clopidogrel (75 mg/día) debería ser continuado durante 1 mes tras la fibrinólisis y hasta 12 meses tras angioplastia. Ensayos clínicos y meta-análisis sugieren que la administración precoz de abciximab (antagonista GpIIb/IIIa) conlleva un beneficio clínico en angioplastia primaria, pero debe evitarse en combinación con los fibrinolíticos. En SCA sin elevación ST se recomienda el empleo de tirofiban o eptifibatide en los sujetos de alto riesgo en los que se prevé una estrategia invasiva.

El tratamiento antitrombótico estándar ha consistido en el empleo de HNF por vía intravenosa. Sin embargo, estudios recientes han demostrado una reducción significativa en la mortalidad e infarto no fatal en el grupo tratado con HBPM (enoxaparina por vía subcutánea), que se ha convertido en el nuevo estándar de referencia, por su facilidad de administración y no requerir monitorización.

El fondaparinux, un pentasacárido sintético que inhibe selectivamente el factor Xa, representa una nueva generación de agentes antitrombóticos en los SCA, y puede incorporarse a corto plazo a las nuevas guías de tratamiento de estos síndromes.

Bibliografía

1. Alpert JS, Thygesen K, Antman E, Bassand JP. Myocardial infarction redefined. A consensus document of the Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:959-969.
2. Páramo JA, Orbe J. Hemostasis, inflammation and cardiovascular disease. *Clin Lab* 2002;48:463-470.
3. Páramo JA, Orbe J. El sistema hemostático en los síndromes coronarios agudos: implicaciones fisiopatológicas y terapéuticas. *Rev Clin Esp* 2004;204:221-228.
4. Braunwald E, Antman EM, Beasley JW, et al. ACC/AHA 2002 gui-

- deline update for the management of patients with unstable angina and non-ST-Segment elevation myocardial infarction. Summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *Circulation* 2002;106:1893-1900.
5. The Anti-thrombotic Trialists's Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *Br Med J* 2002;324:71-86.
 6. Van de Werf F, Ardissino B, Betriu A, et al. Task Force on the Management of Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-elevation. The Task Force on the Management of Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2003;24:28-66.
 7. Patrono C, Bachmann F, Baigent C, et al. Expert consensus document on the use of antiplatelet agents. The Task Force on the Use of antiplatelet Agents. in patients with atherosclerotic cardiovascular disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2004;25:1-16.
 8. Antman EM, Anbe DT, Armstrong PW, et al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction. Executive summary. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (writing committee to revise the 1999 guidelines for the management of patients with acute myocardial infarction). *Circulation* 2004;110:588-636.
 9. Smith Jr SC, Feldman TE, Hirshfeld JW, et al ACC/AHA/SCAI 2005 guideline update for percutaneous coronary intervention. Summary article. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/SCAI) writing committee to update the 2001 guidelines for percutaneous coronary intervention. *Circulation* 2005;113:156-175.
 10. Eagle KA, Guyton RA, Davidoff R, et al. ACC/AHA 2002 guideline update for the coronary Artery bypass Surgery: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to update the 1999 guidelines for coronary artery bypass graft surgery). *J Am Coll Cardiol* 2004;44:e213-e310.
 11. Silber S, Albertsson P, Avilés FF, et al. Guidelines for percutaneous coronary interventions. Task Force for Percutaneous Coronary Interventions of the European Society of Cardiology. *Rev Esp Cardiol* 2005;58:679-728.
 12. Harrington RA, Becker RC, Ezewkowitz M, et al, for the Seventh ACCP conference on antithrombotic and thrombolytic therapy. *Chest* 2004;126:513S-548S.
 13. Chen ZM, Jiang LX, Chen YP, et al. Addition of clopidogrel to aspirin in 45,852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2005;294:3108-3116.
 14. Sabatine MS, Cannon CP, Gibson CM, et al. Addition of clopidogrel to aspirin and fibrinolytic therapy for myocardial infarction with ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2005;352:1179-1189.
 15. Boersma E, Harrington RA, Moliterno DI, et al. Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in acute coronary syndromes: a meta-analysis of all randomised clinical trials. *Lancet* 2002;359:189-198.
 16. Roffi M, Chew DP, Mukherjee D, et al. Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibition in acute coronary syndromes: gradient for benefit related to the revascularization strategy. *Eur Heart J* 2002;23:1441-1448.
 17. Wallentin L, Goldstein P, Armstrong PW, et al. Efficacy and safety of tenecteplase in combination with the low-molecular weight heparin enoxaparin or unfractionated heparin in the prehospital setting: the Assessment of the Safety and Efficacy of a New Thrombolytic regimen (ASSENT)-3 PLUS randomized trial in acute myocardial infarction. *Circulation* 2003;108:135-142.
 18. Eikelboom JW, Hankey GJ, Thom J, et al. Unfractionated and low-molecular weight heparin as adjuncts to thrombolysis in aspirin-treated patients with ST-elevation acute myocardial infarction: a meta-analysis of the randomized trials. *Circulation* 2005;112:3855-3867.
 19. Antman EM, Morrow DA, McCabe CH, et al, for the EXTRACT-TIMI 25 Investigators. Enoxaparin versus unfractionated heparin with fibrinolysis for ST-elevation myocardial infarction. *N Engl J Med* 2006;354:1477-1488.
 20. Serruys PW, Vranckx P, Allikmets K. Clinical development of bivalirudin (Angiox): rationales for thrombin-specific anticoagulation in percutaneous coronary intervention and acute coronary syndromes. *Int J Clin Pract* 2006;60:344-350.
 21. Yusuf S, Metha SR, Chrolavicius S, et al. Effects of fondaparinux on mortality and reinfarction in patients with acute ST-Segment elevation myocardial infarction. *JAMA* 2006;295:E1-E12.
 22. 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-elevation. *N Engl J Med* 2001;345:494-502.
 23. Metha SR, Yusuf S, peterts RJ, 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;358:527-533.
 24. Steinhilb SR, Berger PB, Man JTIII, et al. Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary interventions. A randomized controlled trial. *JAMA* 2002;288:2411-2420.
 25. Antmamn EM, Cohren M, Radley D, et al. Assessment of the treatment effect of enoxaparin for unstable angina/non-Q-wave myocardial infarction. TIMI 11B-ESSENCE meta-analysis. *Circulation* 1999;100:1602-1608.
 26. The Fifth Organization to Assess Strategies in Acute Coronary syndromes Investigators. Comparison of fondaparinux and enoxaparin in acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2006;354:1464-1476.
 27. Schleinitz MD, Heidenreich PA. A cost-effective analysis of combination antiplatelet therapy for high risk acute coronary syndromes: clopidogrel plus aspirin versus aspirin alone. *Ann Intern Med* 2005;142:251-259.

Fe de erratas

En la "Editorial" del reciente número monográfico de la Revista de Medicina de la Universidad de Navarra, titulado "Alimentación y FESNAD" (página 5 del número 4 de 2006) se omitió por error en el primer párrafo la denominación de una de las sociedades que componen la FESNAD, concretamente, la SEN, Sociedad Española de Nutrición, a pesar de que dicha Sociedad ha participado como las demás con la publicación de su artículo correspondiente.

En la página de internet de la Revista de Medicina (www.unav.es/revistamedicina) será corregido. Se pide disculpas a los lectores y a los miembros de la SEN por este error involuntario.