

Bloqueadores de los receptores plaquetarios de las glicoproteínas IIb/IIIa en la cardiopatía isquémica

Rafael Espinosa Fernández,* Abel Alberto Pavía López**

RESUMEN

Los bloqueadores de los receptores plaquetarios de las glicoproteínas IIb/IIIa han demostrado su utilidad en el tratamiento de los síndromes coronarios inestables. En este trabajo presentamos una revisión de los estudios multicéntricos más importantes que dan evidencia de la utilidad de estos medicamentos. Enunciamos la nueva alternativa en el tratamiento con la combinación de dosis bajas de fibrinolíticos y glicoproteínas IIb/IIIa, los cuales han logrado más posibilidades de reperfundir las coronarias epicárdicas y la microcirculación, y mayor rapidez en lograr flujo TIMI 3. Proponemos las indicaciones de estos medicamentos en las diferentes condiciones clínicas de los síndromes coronarios inestables.

Palabras clave: Glicoproteínas IIb/IIIa, síndromes coronarios inestables.

ABSTRACT

Platelet glycoprotein IIb/IIIa blockers have shown to be useful in coronary unstable syndromes. We review important multicentric studies that show evidence about the benefit utility of these drugs. New options in the treatment by using a combination of lower doses of fibrinolytics and glycoproteins IIb/IIIa, have reached more possibilities of reperfusion, the epicardic coronaries and the microcirculation and quickness in obtaining TIMI 3 flow. We suggest the prescription of these substances in the multiple clinical conditions of unstable coronary syndromes.

Key words: Glycoprotein IIb/IIIa, coronary unstable syndromes.

¿Están cambiando los criterios en el tratamiento de los síndromes coronarios inestables con el uso de los bloqueadores de las glicoproteínas IIb/IIIa?

Las plaquetas juegan un papel muy importante en la coagulación normal. Previenen la pérdida sanguínea después de una lesión vascular. Adhieren otras plaquetas y células sanguíneas para la formación del coágulo y activar así la cascada de coagulación. En unión con la fibrina, el coágulo se forma más rápido. Por este mismo mecanismo las plaquetas contribuyen directamente a la trombosis vascular patológica.

La facilidad de la plaqueta para adherirse a la superficie anormal y agregarse es mediada por un receptor de glicoproteína IIb/IIIa (GP IIb/IIIa) de la plaqueta, el cual tiene un papel central en la agregación plaquetaria. Después de la activación de las GP IIb/IIIa se establecen uniones con el fibrinógeno en particular y con otras proteínas como fibronectina, el factor de von Willebrand y la vitronectina. El fibrinógeno predomina en circunstancias fisiológicas y tiene concentraciones elevadas en el plasma y estabiliza la adhesión plaquetaria.¹

En diversos estudios clínicos se han demostrado los beneficios de los bloqueadores de los receptores plaquetarios de las GP IIb/IIIa en pacientes con cardiopatía isquémica. En general, estos medicamentos son efectivos, seguros y posiblemente sean de menor costo a largo plazo. El primero en salir al mercado fue el abciximab que es el más estudiado; los siguientes fueron el tirofiban, eptifibatide, lamifiban, far-dafiban, lefradafiban, sibrafiban y roxifiban.

* Servicio de Cardiología del Hospital ABC Medical Center.

** Centro Hospitalario de Estado Mayor.

Recibido para publicación: 12/10/00. Aceptado para publicación: 14/12/00.

Dirección para correspondencia: Dr. Rafael Espinosa Fernández
Torre de Consultorios, ABC Medical Center.
Sur 136 núm. 116-419, Col. Las Américas, 01120 México, D.F.
Tel. 52 72 30 06. E-mail: respinosacardiologia@hotmail.com

Con base en las evidencias, no hay duda en que estos medicamentos están tomando una posición definida en los síndromes coronarios agudos, enunciaremos los resultados de algunos de los estudios más representativos.

Abciximab

El estudio EPIC² revisó a 2,009 pacientes con angina inestable, infarto del miocardio o lesiones coronarias de alto riesgo, que fueron tratados con angioplastia coronaria (ACTP) o aterectomía, en combinación con heparina o abciximab. Los resultados muestran disminución en la mortalidad, en el infarto del miocardio, menor reintervención urgente (nueva ACTP, implante de stent o de balón de contrapulsación aórtica y de revascularización coronaria en el 35%. A seis meses se reportó reducción en la frecuencia en un 23% de eventos isquémicos mayores o de una revascularización programada comparado con el uso de heparina (27 versus 35%). Se observó mayor beneficio en quienes tenían angina refractaria o infarto del miocardio en evolución.

El estudio EPILOG³ se terminó prematuramente después del seguimiento a 2,779 pacientes que fueron tratados con ACTP en forma electiva, o con angioplastia coronaria urgente, comparando abciximab con el tratamiento tradicional. Se observó que los bloqueadores de las GP IIb/IIIa en los grupos de bajo y alto riesgo disminuyen las complicaciones isquémicas asociadas a la ACTP.

El estudio RAPPORT⁴ involucró a 483 pacientes con elevación del segmento ST en infarto del miocardio agudo menor a 12 horas de evolución. Se estudió un grupo con abciximab y otro con heparina, antes de practicarles cualquier tipo de intervención coronaria. En los resultados se observó con los bloqueadores de las GP IIb/IIIa una reducción importante en la frecuencia de mortalidad, reinfarto o revascularización urgente (5.8 versus 11.2% para los pacientes con heparina, $p = 0.03$), el implante de stent no programado fue menor (11.9 versus 20.4%, $p = 0.008$). A los seis meses no se observaron diferencias en ambos grupos.

El Estudio ADMIRAL⁵ involucró a 300 pacientes con infarto del miocardio agudo. Un grupo recibió abciximab y otro heparina previo a la ACTP o al implante de stent. A las 24 horas el flujo se normalizó en los que recibieron abciximab, fue de 86% contra 78% de los que se trataron con heparina, y la fracción de expulsión fue de 55% versus 51% para el grupo con heparina. La mortalidad, infarto

recurrente o revascularización urgente del vaso afectado a los 30 días fue menor para el grupo de abciximab (10.7 versus 20% del grupo con heparina), y mostró evidente reducción en la necesidad de revascularización (6 versus 14%).

El estudio CADILLAC⁶ incluyó a 1,961 pacientes con infarto del miocardio agudo tratados con ACTP, abciximab con ACTP, stent, o abciximab con stent. Los resultados mostraron menor frecuencia de nueva intervención en quienes recibieron abciximab y ACTP (0.25 versus 2.3% para ACTP sola), con resultados similares en el grupo tratado con abciximab y stent comparado con los de stent solo (0.2 versus 0.8%).

El estudio EPISTENT⁷ siguió la evolución a 2,399 pacientes que fueron tratados con intervención coronaria electiva o de emergencia: un grupo solamente con stent, otro con stent más abciximab y uno más con ACTP más abciximab. Los resultados muestran disminución de la frecuencia de infarto del miocardio periprocedimiento al combinar los bloqueadores de las GP IIb/IIIa. El seguimiento a un año muestra una disminución en la mortalidad, en el infarto del miocardio y en la necesidad de revascularización de urgencia.^{8,9}

Tirofiban

El tirofiban es un inhibidor no péptido en los receptores plaquetarios de las GP IIb/IIIa. Su eficiencia se ha evaluado los siguientes estudios clínicos.

El estudio RESTORE¹⁰ involucró a 2,139 pacientes con síndromes coronarios, internados 72 horas antes de la intervención coronaria. Las cifras de mortalidad, infarto del miocardio, angioplastia fallida o isquemia recurrente con nueva ACTP, fueron menores en el grupo que recibió tirofiban (10.3 versus 12.2% del grupo con aspirina y heparina). La necesidad de revascularización urgente disminuyó hasta el 24%. No se observaron más beneficios a los seis meses en las complicaciones y en la restenosis. De tal manera que los beneficios a corto plazo son mejores.

El estudio PRISM incluyó a 3,232 pacientes con angina inestable. Un grupo con aspirina y otro agregando tirofiban en infusión por 48 horas. Se observó reducción en la mortalidad en el grupo que recibió GP IIb/IIIa (2.3 versus 3.6 %, $p = 0.02$). El grupo que mostró evidencia de lesión miocárdica, basada en elevación de la troponina I o T, se benefició más con tirofiban. A 30 días, el riesgo de muerte fue 1.6 versus 6.2% para el grupo con heparina, mientras

que el de infarto del miocardio fue de 2.7 versus 6.8%; esto se observó en los pacientes tratados médicamente o con revascularización coronaria.

El estudio PRISM-PLUS¹¹ incluyó a 1,915 pacientes con angina inestable. Este estudio fue terminado prematuramente por aumento en la mortalidad temprana del grupo con tirofiban solo (4.6 versus 1.1% del grupo tratado únicamente con heparina). A los siete días, las posibilidades de muerte, infarto del miocardio o isquemia refractaria fue menor para quienes recibieron los inhibidores junto con heparina (12.9 versus 17.9 % tratados sólo con heparina). Los beneficios fueron similares para quienes fueron tratados médicamente o con ACTP. En el análisis financiero se encontró reducción de costos hospitalarios en los tratamientos de los pacientes con angina inestable refractaria o infarto del miocardio con el uso de tirofiban.¹²

Eptifibratide

Otra de las GP IIb/IIIa es el eptifibratide, el cual posee rápido efecto antiplaquetario y su acción es reversible rápidamente. La experiencia clínica se ha evaluado con estudios como el PURSUIT,¹³ en el que fueron incluidos a 11,000 pacientes con angina inestable y cambios electrocardiográficos. Estos sujetos fueron divididos en dos grupos: uno que recibió heparina más aspirina, y otro al que se le administró eptifibratide. Los resultados finales mostraron que los del grupo con el bloqueador plaquetario tuvieron mayor beneficio a las 96 horas, al disminuir la mortalidad y el infarto del miocardio a 30 días. Los beneficios fueron semejantes a los tratados con ACTP temprana, o el grupo que fue tratado médicamente.¹⁴

Los resultados del seguimiento de 4,010 pacientes en el estudio IMPACT-II muestra diferencias significativas en favor del grupo de bajas dosis de eptifibratide, con reducción del 25 al 30% en las complicaciones. Las diferencias a seis meses de ambos grupos no fueron significativas. Los beneficios son más importantes en las primeras 24 a 72 horas de la administración, al prevenir el cierre agudo del vaso y otras complicaciones isquémicas.

En el estudio IMPACT-AMI¹⁵ se determinó el efecto del eptifibratide sobre la permeabilidad de las arterias coronarias combinado con activador del plasminógeno (rTPA). Se estudiaron 132 pacientes con infarto agudo del miocardio a los cuales se les administró rTPA, heparina y aspirina. A un grupo se le trató con eptifibratide en bolo y en infusión continua, y a otro con placebo. Cuando se compara-

ron los grupos, al que se les administró eptifibratide mostró perfusión completa a los 90 minutos (66 versus 39% con flujo completo y rápido); la disminución del desnivel ST fue de 65 minutos a diferencia de los 116 minutos del otro grupo. La frecuencia de complicaciones intrahospitalarias (muerte, reinfarcto, revascularización, insuficiencia cardíaca, hipertensión o enfermedad vascular cerebral) fue similar en ambos grupos.

De acuerdo con la experiencia de grandes estudios clínicos, la administración de eptifibratide ofrece seguridad. En el estudio IMPACT-II, los sangrados fueron del 5.1% para los que recibieron eptifibratide comparados con 4.8% del grupo placebo, y la mayor frecuencia fue en los sitios de punción.¹⁶ Hubo trombocitopenia en el 2.8% de los pacientes. En el estudio IMPACT-AIM,¹⁷ no se observaron sangrados severos con eptifibratide; a diferencia del estudio PURSUIT en el que fueron mayores (11.6 versus 9.2% que requirieron transfusiones). No hubo diferencias en la frecuencia de hemorragia cerebral.¹³

El impacto de los bloqueadores de GP IIb/IIIa fue evaluado por un metaanálisis de 16 seguimientos clínicos,¹⁸ con los siguientes resultados:

Comparado con placebo, estos medicamentos reducen la mortalidad temprana, y no hay beneficios sobre la mortalidad a los 30 días o a los seis meses. Se observan menos complicaciones del infarto del miocardio a los seis meses de seguimiento. Los beneficios fueron iguales para los tratados con ACTP y para los tratados médicamente en los síndromes coronarios agudos.

Terapia combinada con fibrinolíticos y bloqueadores de los receptores plaquetarios de las glicoproteínas IIb/IIIa

El interés por lograr perfusión coronaria más rápida con menos complicaciones hemorrágicas asociadas a fibrinolíticos y otras terapias antitrombóticas está siendo evaluado mediante la utilización de dosis bajas de fibrinolíticos combinadas con agentes antiplaquetarios. Estas drogas están enfocadas a cada uno de los componentes de trombo oclusivo, incluyendo fibrina, trombina y plaquetas.¹⁹ Algunos estudios se encuentran ya en la fase III de investigación, evaluando los beneficios y seguridad de estas combinaciones.

Los investigadores del estudio TIMI nos han proporcionado un método para evaluar el flujo sanguíneo coronario por angiografía, clasificándolos en los siguientes grados:

TIMI 0: Ausencia de flujo más allá de la obstrucción. TIMI 1: Penetración mínima más allá de la oclusión; llenado incompleto del vaso. TIMI 2: Llenado retardado pero completo del vaso. TIMI 3: Llenado rápido y completo del vaso.

El estudio TIMI 14²⁰ evaluó el uso de abciximab solo y combinado con agentes trombolíticos en 888 pacientes con infarto agudo del miocardio. Los resultados en la frecuencia de flujo TIMI 3 a los 90 minutos fueron los siguientes:

Reperusión del 32% con abciximab sola, con valor comparable a la estreptoquinasa sola, y en la combinación de estreptoquinasa con abciximab el resultado fue del 34 al 46%.

Con dosis bajas de rTPA combinadas con abciximab la reperusión fue del 61 al 67%, comparada con el 57% utilizando dosis alta de rTPA. El flujo TIMI 3 se observó a los 30 minutos con la combinación de medicamentos, a diferencia de rTPA sola donde se observó a los 90 minutos.

Además del aumento en la frecuencia de flujo TIMI 3, el tratamiento con dosis bajas de rTPA más abciximab mejoran la reperusión microvascular, indicado por la normalización del segmento ST a los 90 minutos en el 59% de los casos, comparado con el 37% para los de rTPA sola.²¹

La administración de abciximab con rTPA no aumentó la frecuencia de hemorragias mayores en comparación con rTPA sola (6 versus 7%).²⁰

En resumen, podemos proponer el uso de los bloqueadores de las GP IIb/IIIa en las siguientes condiciones clínicas:

En pacientes con síndromes coronarios inestables, por ejemplo, isquemia miocárdica sin elevación del segmento ST, que no son candidatos para terapia trombolítica. Sin embargo las GP IIb/IIIa se pueden agregar al tratamiento convencional con aspirina, beta bloqueadores y nitratos. En estos casos se puede observar una modesta reducción en la mortalidad y en el infarto agudo del miocardio.

En los que tienen síndromes coronarios inestables que en forma urgente o electiva van ser tratados con ACTP con o sin stent, el uso de las GP IIb/IIIa reducen del 30 al 50% las complicaciones mayores y el infarto del miocardio posprocedimiento.

Otro grupo de pacientes con síndromes coronarios inestables que se benefician es el que incluye a enfermos que tiene elevación de la troponina T o I. Estos pacientes pueden tener trombo coronario no oclusivo y que esté sufriendo parte de la microcirculación, dando como resultado pequeñas áreas de infartos.

Los que tiene un infarto del miocardio en evolución con elevación del segmento ST son candidatos para terapia trombolítica o ACTP primaria. La información que hasta la ahora tenemos sugiere que la combinación rTPA en dosis bajas con los bloqueadores de las GP IIb/IIIa abren más rápido las arterias epicárdicas que los trombolíticos solos, mejorando la función microvascular por inhibición de la agregación plaquetaria en la microcirculación. Esto puede llevar a rescatar más miocardio, al disminuir las complicaciones del infarto del miocardio y la mortalidad.

BIBLIOGRAFÍA

1. Plow EF, Ginsberg MH. Cellular adhesion: GPIIb-IIIa as a prototypic adhesion receptor. *Prog Hemostat Thromb* 1989; 9: 117.
2. The EPIC Investigators. Use of a monoclonal antibody directed against the platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor in high-risk coronary angioplasty. *N Eng J Med* 1994; 330: 956.
3. The EPILOG Investigators. Platelet Glycoprotein IIb/IIIa receptor blockade and low-dose heparin during percutaneous coronary revascularization. *N Eng J Med* 1997; 336: 1689.
4. Brener SJ, Barr LA, Burchenal JEB et al. On behalf of the ReoPro and Primary PTCA Organization and Randomized Trial (RAPPORT) Investigators. Randomized, placebo-controlled trial of platelet glycoprotein IIb/IIIa blockade with primary angioplasty for acute myocardial infarction. *Circulation* 1998; 98: 734.
5. Morris DC. Results from late-breaking clinical trials sessions at ACCIS '99 and ACC '99. *American College of Cardiology. J Am Coll Cardiol* 1999; 34: 1.
6. Stone GW. Controlled Abciximab and Device Investigation to Lower Late Angioplasty Complications (CADILLAC) trial. Presented at 72nd Scientific Sessions of the American Heart Association, 1999.
7. The EPISTENT Investigators. Randomised placebo-controlled and balloon-angioplasty-controlled trial to assess safety of coronary stenting use of platelet glycoprotein-IIb/IIIa blockade. *Lancet* 1998; 352: 87.
8. Lincoff AM, Calliff RM, Moliterno DJ et al. For the Evaluation of Platelet IIb/IIIa Inhibition in Stenting Investigators. Complementary clinical benefits of coronary-artery stenting and blockade of platelet glycoprotein IIb/IIIa receptors. *N Engl J Med* 1999; 341: 319.
9. Topol EJ, Mark DB, Lincoff AM et al. Outcomes at 1 year and economics implications of platelet glycoprotein IIb/IIIa blockade in patients undergoing coronary stenting: results from a multicentre randomised trial. EPISTENT Investigators. *Evaluation of Platelet IIb/IIIa Inhibitor for Stenting. Lancet* 1999; 354: 2019.
10. The RESTORE Investigators. Effects of platelet glycoprotein IIb/IIIa blockade with tirofiban on adverse cardiac events in patients with unstable angina or acute myocardial infarction undergoing coronary angioplasty. *Circulation* 1997; 96: 1445.
11. The Platelet Receptor Inhibition for Ischemic Syndrome Management in Patients Limited by Unstable Signs and Symptoms (PRIMS-PLUS) Study Investigators. Inhibition of the platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor with tirofiban in unstable angina and non-Q wave myocardial infarction. *N Eng J Med* 1998; 338: 1488.

12. Szucs TD, Meyer BJ, Kiowski W. Economic assessment of tirofiban in the management of acute coronary syndromes in the hospital setting. An analysis based on the PRIMS PLUS trial. *Eur Heart J* 1999; 20: 1253.
13. The PURSUIT Trial Investigators. Inhibition of platelet glycoprotein GP IIb/IIIa with eptifibatide in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 1998; 339: 436.
14. Kleiman NS, Lincoff AM, Flaker GC et al. Early percutaneous intervention, platelet inhibition with eptifibatide, and clinical outcomes in patients with acute coronary syndromes. *Circulation* 2000; 101: 751.
15. Ohman EM, Kleiman NS, Gacioch G et al. Combined accelerated tissue-plasminogen activator and platelet glycoprotein IIb/IIIa integrin receptor blockade with integrilin in acute myocardial infarction. Results of a randomized, placebo-controlled, dose-ranging trial. *Circulation* 1997; 95: 846.
16. The IMPACT-II Investigators. Randomized placebo-controlled trial effect of eptifibatide on complications of percutaneous coronary intervention: IMPACT-II. *Lancet* 1997; 349: 1422.
17. Kong DF, Califf RM, Miller DP et al. Clinical outcomes of therapeutic agent that block the platelet glycoprotein IIb/IIIa integrin in ischemic heart disease. *Circulation* 1998; 98: 2829.
18. Cannon CP. Overcoming thrombolytic resistance. Rationale and initial clinical experience combining thrombolytic therapy and glycoprotein IIb/IIIa receptor inhibition for acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34: 1395.
19. Ferguson JJ. Meeting highlights. Highlights of the 71st Scientific Sessions of the American Heart Association. *Circulation* 1999; 100: 126.
20. Antman EM, Giugliano RP, Gibson MC et al. For the TIMI 14 Investigators. Abciximab facilitates the rate and extent of thrombolysis. Result of the Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) 14 trial. *Circulation* 1999; 99: 2720.
21. De Lemus JA, Antman EM, Gibson CM et al. Abciximab Improves Both Epicardial Flow and Myocardial Reperfusion in ST Elevation Myocardial Infarction. Observations from the TIMI 14 trial. *Circulation* 2000; 101: 239.