

Inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa en los síndromes coronarios agudos ¿cuál, cuándo, cómo?

Úrsulo Juárez Herrera*

Resumen

El reconocimiento de la acción plaquetaria en la fisiopatología de los síndromes coronarios agudos (SCA) se ha resaltado recientemente con relación a su activación, interacción con la inflamación y embolización distal coronaria. La activación plaquetaria en los SCA desempeña un papel protagónico como evento inicial en la trombosis arterial coronaria así como de su recurrencia. El receptor de la glucoproteína IIb/IIIa (GP IIb/IIIa) es el elemento de enlace en este proceso. Esta nueva clase de medicamentos bloqueadores de la GP IIb/IIIa es un recurso adicional en el tratamiento de los tres escenarios principales (procedimientos coronarios intervencionistas electivos, angina inestable e infarto del miocardio sin elevación del ST, e infarto agudo del miocardio ya sea en angioplastia primaria o en combinación con dosis bajas de trombolíticos). En esta comunicación se pretende precisar la indicación y dosis de los inhibidores de la GP IIb/IIIa comercialmente disponibles y señalar aquellos pacientes que no son candidatos a esta terapéutica.

Summary

IIb/IIIa INHIBITORS IN ACUTE CORONARY SYNDROMES.
WHICH, WHEN, HOW?

The central action of platelets in pathophysiology of Acute Coronary Syndromes (ACS) has been outlined in relation to activation, inflammation and distal embolization. This platelet activation in ACS, plays the protagonic role in the coronary artery thrombosis as the initial ischemic event, as well as in regards to its recurrence. The glycoprotein IIb/IIIa (GP IIb/IIIa) receptor is critical in this process. The introduction of this new class of drugs in the treatment of ACS has become a new tool in the initial treatment of the three main scenarios (elective intervention coronary procedures, unstable angina and acute myocardial infarction without ST elevation, and acute myocardial infarction either primary percutaneous angioplasty or in combination of low doses of thrombolytic agents) of this syndromes. This paper describes the indication and doses of the three commercially available GP IIb/IIIa inhibitors and describe the group of patients who are not candidates for this strategy.

Palabras clave: Inhibidores de glucoproteínas IIb/IIIa. Indicaciones. Síndromes coronarios agudos.
Key words: IIb/IIIa inhibitors. Indications. Acute coronary syndromes.

Introducción

El advenimiento de los inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa (I-GP IIb/IIIa) en el tratamiento de los síndromes coronarios agudos (SCA) se fundamenta por el reconocimiento del papel protagónico que tienen las plaquetas en la fisiopatología de estos síndromes y por otro lado porque a pesar de la eficacia que ha demostrado la aspirina, y ser el medicamento antiplaquetario más ampliamente usado, su débil acción e importantes efectos colaterales,¹ han generado una intensa investigación en este terreno. Los I-GP IIb/IIIa se perfilan como medicamentos antiplaquetarios de gran utilidad en los SCA en especial en el período relacionado a los

procedimientos coronarios intervencionistas (PCI), angina inestable e infarto del miocardio sin elevación del segmento ST (IAM-SEST) y recientemente combinados a dosis bajas de trombolíticos en el tratamiento del infarto agudo del miocardio (IAM).

Argumentos que justifican su uso

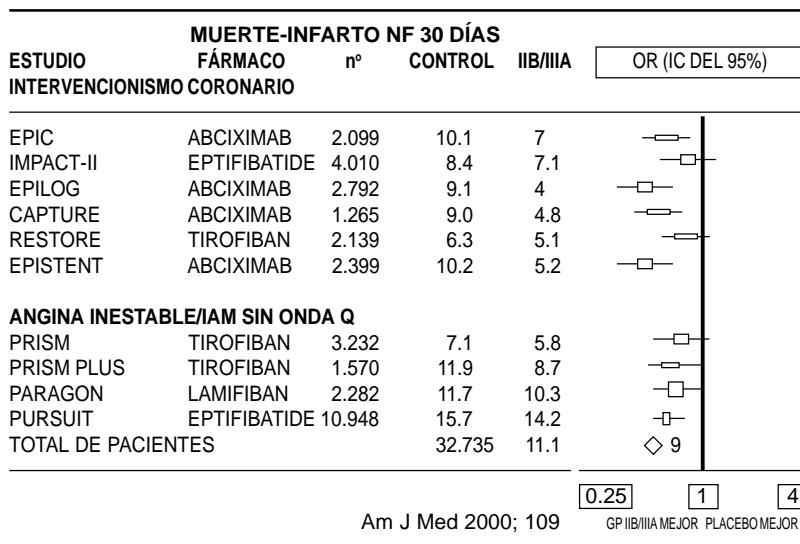
En la formación de un trombo arterial, suceden eventos de adhesión, activación y agregación plaquetaria. Al exponerse la matriz endotelial al torrente circulatorio, entran en acción substancias que inducen adhesión de plaquetas al endotelio coronario como son: colágena, colesterol o el Factor de von Willebrand (FVW). Uno de los princi-

* Médico Adjunto del Departamento de Urgencias y Unidad Coronaria del Instituto Nacional de Cardiología « “Ignacio Chávez”. (INCICH. Juan Badiano No. 1, 14080 México, D.F.)

pales receptores en la adhesión plaquetaria es la GP Ib/IX, integrante de las llamadas integrinas localizadas en la superficie celular y formadas por una unidad alfa y una beta, mismas que juegan un importante papel en la adhesión celular. La activación plaquetaria se lleva a cabo mediante la inducción de señales que implican aumento en la concentración intracelular de calcio, lo que origina un

cambio en la estructura plaquetaria, este hecho expone y activa otra integrina; el receptor GP IIb/IIIa plaquetario, esta activación logra que cada plaqueta exteriorice entre 50,000 y 80,000 receptores para agregar más plaquetas. La GP IIb/IIIa se encuentra en forma inactiva en las plaquetas y en los megacariocitos. Una vez activado, el receptor IIb/IIIa une al fibrinógeno y otros ligandos como son: vitronectina, fibronectina y el FVW, agregando a su vez más plaquetas lo que forma un verdadero trombo. De tal manera que la unión del fibrinógeno al receptor IIb/IIIa plaquetario es la vía final y común de la formación del trombo arterial. El receptor IIb/IIIa activado, reconoce y se une a dos secuencias de aminoácidos: arginina-glicina-aspartato (RGD) y a la secuencia Lys-Gln-Ala-Gly-Asp-Val (KQAGDV), ambas contenidas dentro del fibrinógeno, el cual es el principal ligando ya que es el que contiene la mayor concentración de esta secuencia de aminoácidos (*Fig. 1*).

Tabla I. Metaanálisis de estudios con IIb/IIIa.



Metaanálisis de estudios y resultados con I-GP IIb/IIIa, en más de 30,000 pacientes.

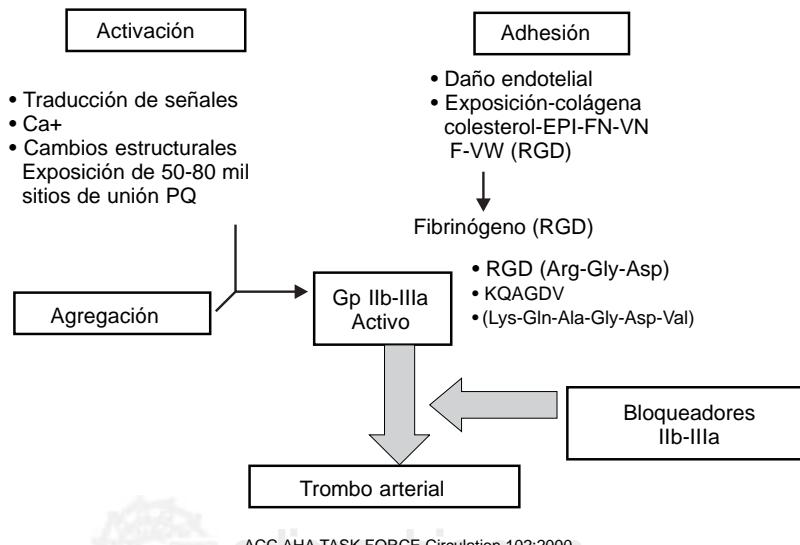


Fig. 1. Mecanismo mediante el cual ocurre la activación, adhesión y agregación plaquetaria se señalan los sitios de reconocimiento a través de las secuencias de aminoácidos para el fibrinógeno y el sitio donde actúan los Inhibidores GP IIb/IIIa. Ca⁺ = Calcio, PQ = Plaquetas, EPI = Epinefrina, FN = Fibrinógeno, VN = Vitronectina, F-VW = factor Von Willebrand.

efecto negativo aún esta por determinarse, y se ha atribuido a una activación paradójica del receptor.³ El análisis de los resultados con medicamentos orales no es objetivo de este escrito. Existen muchas diferencias entre abciximab y las moléculas sintéticas (eptifibatide-tirofiban) independientemente del mayor costo de la primera sobre las últimas, quizás

Tabla II. Diferencias entre IIb/IIIa.

	Abciximab	Sintéticos E-L-T
Receptores	RGD/KQAGDB α5-β3 MAC 1	KGD
Fijación F/R	1:5:1	>100:1
V1/2	12 h - 14 d	2-3 h
Recuperación de la función PQ	Lenta 12 h - 50%	Rápida 2-4 h - 50%
Ventajas	> Duración ¿↑ eficacia?	> Seguridad
Desventajas	Lenta reversión	< Duración ¿↓ eficacia?
Efectos Colaterales	Hemorragia trombocitopenia Antigenicidad 5%	

Se muestran las principales diferencias entre abciximab y los compuestos sintéticos. E = eptifibatide, T = tirofiban, L = lamifibán, V1/2 = vida media, h = horas, d = días, PQ = plaquetas, RGD/KQAGDV = receptores para abciximab, KGD = receptores para moléculas sintéticas.

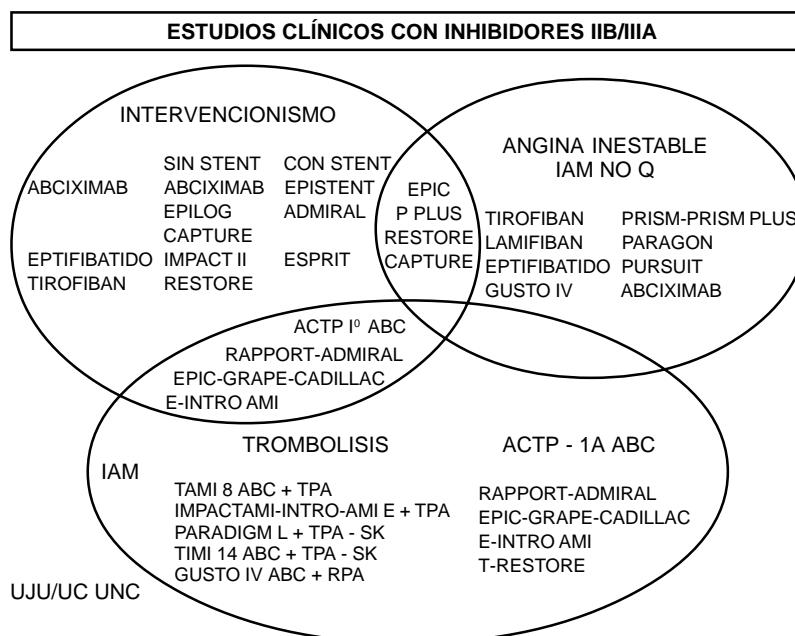


Fig. 2. Se muestran las 3 principales escenarios clínicos y aplicaciones de los inhibidores GP IIb/IIIa, tanto en los procedimientos intervencionistas, angina inestable e infarto no Q e infarto agudo del miocardio. Se muestra que los estudios señalados por los acrónimos y el tipo de inhibidor utilizado comparten subgrupos que abarcan diferentes escenarios y que la población incluida en un determinado estudio no es exclusiva de un solo escenario. IAM = Infarto agudo del miocardio, ABC = abciximab, T = tirofiban, E = eptifibatide, tPA = activador del plasminógeno tisular, SK = estreptoquinasa, rPA = reteplase, ACTP 1º = angioplastia primaria.

las principales diferencias farmacodinámicas y farmacocinéticas que interesan al cardiólogo clínico que las utiliza en los SCA son las siguientes; el abciximab ejerce su inhibición a través de la secuencia RGD/ KQAGDV, mientras que los sintéticos lo hacen sobre la secuencia KGD, se ha sugerido que algunos los beneficios que abciximab ha mostrado en PCI a diferencia de los sintéticos es por inhibición de receptores alfa 5-beta 3 y MAC 1 de monocitos y neutrófilos a nivel endotelial, y que pueden relacionarse a una «pasivización» de la placa ateroesclerosa con menor proliferación de la neoíntima y menor reestenosis luego de un PCI sobre todo en pacientes diabéticos, debemos señalar que dichas acciones no han sido comprobadas.⁴ La fijación sobre el receptor es mucho mayor con las moléculas sintéticas que con abciximab, pero la vida media es hasta de 14 días con abciximab y de sólo 2-3 horas con las moléculas sintéticas, por lo tanto la recuperación de la función plaquetaria es lenta con los anticuerpos y rápida con los sintéticos, en aproximadamente 12 horas el 50% de las plaquetas se recuperan una vez suspendida la infusión de abciximab mientras que con los sintéticos la recuperación ocurre entre 2-4 horas en el 50% de las plaquetas. Lo anterior puede ser por un lado una ventaja para abciximab, ya que ejerce mayor tiempo de acción, pero no se sabe si esto representa en realidad mayor eficacia, y a su vez puede ser una desventaja porque implica una lenta reversión, así mismo la menor duración del efecto de los sintéticos puede ser una desventaja y tampoco se sabe si esto le confiere menor eficacia. Ambos comparten los efectos colaterales de hemorragias y trombocitopenia, que en la mayoría de los estudios se ha visto que se revierte con la administración de concentrados plaquetarios y ajustando la dosis de heparina. La antigenicidad no parece ser un problema que limite su uso con ambos tipos de inhibidores. Las diferencias entre abciximab y moléculas sintéticas se muestran en la *Tabla II*.

Estudios clínicos con inhibidores GP IIb/IIIa

Durante los últimos años, la literatura se ha visto inundada de estudios clínicos con I-GP IIb/IIIa, los escenarios de su aplicación se centran principalmente en: PCI, angina inestable e IAM-SEST, e IAM ya sea combinados con dosis bajas de trombolíticos o usados en angioplastía primaria (ACTP 1º)(Fig. 2). Debe señalarse que en algunos de los principales estudios, la población incluida, no es en su totalidad exclusiva de; ya sea PCI electivos, de urgencia, angina inestable e

IAM-SEST, incluso algunos subgrupos con IAM, es decir incluyen poblaciones de estos tres escenarios, son por lo tanto poblaciones heterogéneas que deben analizarse individualmente. Ejemplo de lo anterior es el estudio EPIC pionero en la utilización de abciximab, y que incluye una población que requería de PCI en forma electiva, de urgencia, angor inestable, e incluso ACTP 1^{a,5}

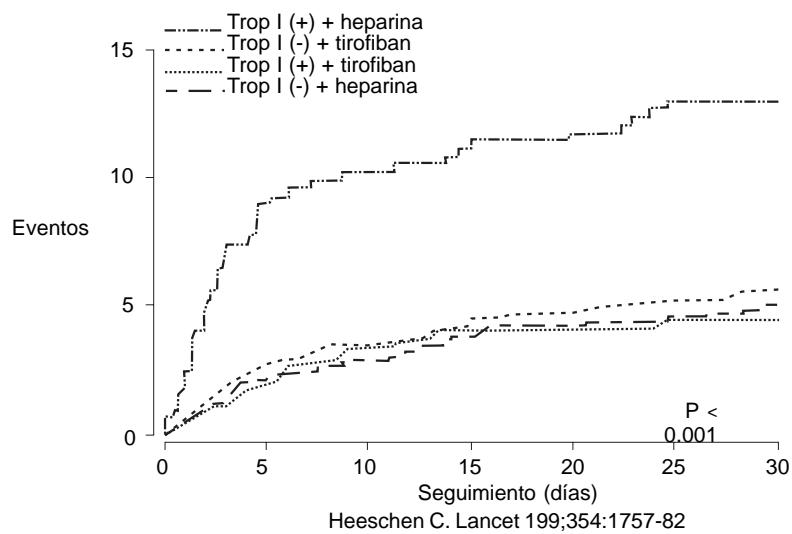


Fig. 3. Se muestra que los pacientes aleatorizados a heparina vs tirofiban; aquellos con troponina I negativos (bajo riesgo) no tienen beneficio con tirofiban, pero aquellos con troponina I positivos (alto riesgo) se benefician significativamente hasta un 60% de reducción de eventos como muerte infarto no fatal.

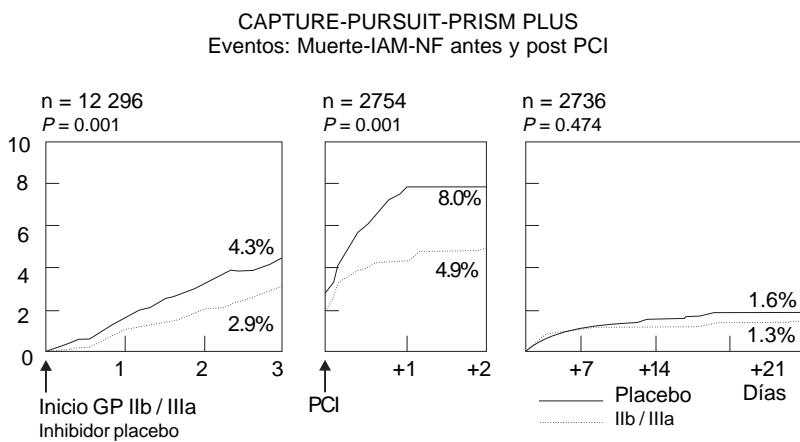


Fig. 4. Se muestra un metaanálisis con los principales estudios con 3 diferentes inhibidores IIb/IIIa CAPTURE-Abciximab, PURSUIT-Eptifibatide y PRISM PLUS-Tirofiban en angina inestable e infarto sin elevación del ST y el efecto sobre los eventos presentados desde el ingreso, durante y posterior al procedimiento coronario intervencionista y a los 30 días, la línea superior representa el grupo tratado con placebo y la inferior con el medicamento, se aprecia que desde el ingreso y antes del procedimiento intervencionista existe beneficio con el medicamento y es más evidente este beneficio en los días subsecuentes al procedimiento y que se mantiene hasta los 30 días. Tomado de Bertrand et al. Task Force Eur Herat J (21) 2000.

Procedimientos coronarios intervencionistas electivos

Los resultados obtenidos bajo esta indicación han mostrado que tanto abciximab, eptifibatide y tirofibán, son eficaces en reducir las complicaciones isquémicas tempranas y relacionadas al procedimiento,⁵ los resultados son mejores cuando además del bolo inicial, se administra una infusión del mismo por un lapso variable de 12-48 horas dependiendo del medicamento que se utilice, el beneficio se acompaña de un riesgo de hemorragia que se reduce al dosificar por peso la heparina usada concomitantemente y al retirar el introductor arterial a las 4-6 horas del PCI. Las indicaciones de los I-GP IIb/IIIa y las dosis de estos medicamentos en los PCIE se muestran en la *Tabla III*.

Angina inestable e infarto agudo del miocardio sin elevación del ST

A la luz de los buenos resultados obtenidos en PCI, se extendió la aplicación de los I-GP IIb/IIIa al grupo de pacientes con SCA que ingresan con el diagnóstico de angor inestable e IAM-SEST, son quizás los estudios que incluyen al mayor número de pacientes, pues en conjunto suman más de 18,000 enfermos y que se conocen los estudios de las «4 P» llamados así, por los acrónimos con que se denominan. Ejemplo: PURSUIT-PRISM-PRISM PLUS Y PARAGON.⁵ Bajo esta indicación dichos estudios muestran una reducción de Puntos finales que son comunes en estos estudios como son; el reinfarto no fatal y muerte a 30 días. También debe subrayarse que bajo esta indicación se ha logrado identificar al subgrupo de pacientes de alto riesgo y son precisamente este grupo los que más beneficio reciben de esta terapéutica dado que presentan mayor morbilidad a 30 días⁶ (*Fig. 3*). Es por ello que, el contar con marcadores séricos como son la troponina T e I ya sea cualitativa o cuantitativa es un recurso necesario en la actual evaluación y estratificación del riesgo de la angina inestable y el IAM-SEST. Las dosis de los I-GP IIb/IIIa en angina inestable e IAM-SEST se muestran en la *Tabla III*. Los indicadores de alto riesgo tanto clínicos como de riesgo trombótico se muestran en la *Tabla IV*. Ambas forman la normatividad del juicio clínico para utilizar estos medicamentos en este escenario. De manera que abciximab, eptifibatide y tirofibán en los estudios CAPTURE-PURSUIT-PRISM-PLUS han mostrado reducción de eventos como; Infarto no-fatal y muerte desde el inicio del medicamento, tal

Tabla III. Indicaciones clínicas y dosis de los Inhibidores de la Gp-IIb/IIIa.

I. Procedimientos coronarios intervencionistas electivos
a) Angioplastia Coronaria Electiva con o sin Stent Bajo el criterio de reducir complicaciones isquémicas tempranas y relacionadas al PCI. No implica uso rutinario en todos los casos por consideraciones de costoefectividad
b) Aterectomía Direccional Electra Bajo el criterio de reducir mionecrosis, microembolización y reducir elevación enzimática
c) Angioplastia Coronaria de Rescate Aumenta la seguridad el resultado posterior al PCI
d) Trombosis Aguda Post-Stent Prevención de la Re-trombosis DOSIS Abciximab (Reo-Pro): Bolo 0.25 µg e infusión por 12 h 0.125 µg/kg/min. Eptifibatido (Integrelin): Bolo 135-180 µg/kg, a los 10 min 2º Bolo misma dosis e infusión por 24 h 0.5 - 0.7 µg/kg. Si el nivel de Cr es 2-4 mg reducir dosis del bolo a 135 µg/kg e infusión misma dosis. Si el nivel de Cr es > 4 mg su uso no es recomendable. Tirofiban (Agrastat): Bolo 10 µg/kg en 3 min e infusión 0.15 µg/kg/min por 36-48 h. Requiere reducción de dosis si la depuración de Cr es < 30 ml/min.
II. Angina inestable e IAM- sin elevación del ST Por mayor beneficio y reducción de eventos en pacientes con Alto Riesgo, con el plan de llevarlos a Angiografía coronaria y eventual PCI. Requiere uso concomitante de heparina. DOSIS Tirofiban (Agrastat): Bolo 0- 4 µg/kg/min e infusión 0.10 µg/kg/min por 47.5 h. Eptifibatide (Integrelin): Bolo 180 µg/kg/min e infusión 2 µg/kg/min por 72 h. Abciximab (Reo-Pro): Bolo 0.25 µg/kg/min e infusión 10 µg/kg/min por 12 h.
III. Infarto agudo del miocardio
a) Angioplastia 1ª con o sin Stent Bajo el criterio de PCI de Alto Riesgo por evidencia de complicaciones de trombosis como disección y eventos de no-reflujo. MISMA DOSIS SEÑALADA EN PCI ELECTIVOS
b) Combinación junto con trombólisis a dosis bajas procedimiento terapéutico aún NO ESTABLECIDO. Esquemas terapéuticos en los principales estudios: TIMI 14: Abciximab bolo 0.25 µg/kg infusión 0.125 µg/kg/min por 12 h + r-tpa bolo 15 mg y 35 mg en 60 min + heparina 30 mg/kg bolo e infusión 4 mg/kg SPEED: Abciximab misma dosis de bolo e infusión por 12 h + r-PA 5 u + 5 u + heparina 60 mg/kg. INTRO-AMI: Eptifibatide bolo 180 µg/kg + 2º Bolo 90 µg/kg + infusión 1.33 µg/kg + bolo r-tpa 15 mg + 35 mg en 60 min.

Tabla IV. Indicadores de alto riesgo en AI-IAM no Q.

Clínicos		
• Edad > 65 años		
• Historia previa de IAM		
• Severidad de la angina III C (Braunwald) Duración > 15 min DM		
• Disfunción ventricular izquierda		
• Edema agudo pulmonar		
• Hipotensión		
• Insuficiencia mitral		
Riesgo trombótico		
• Recurrencia de síntomas		
• ECG:	- Lesión subendocárdica	- BRI
	- Cambios dinámicos + angor	- TV-FV
• Marcadores séricos:	TnT Tnl	
• Evidencia angiográfica de trombo		

TASK FORCE. ACS Eur H J. 2000

Se muestran los marcadores tanto clínicos, como de riesgo trombótico de alto riesgo en la angina inestable AI= Angina Inestable y en el infarto no Q mayor, ECG = electrocardiograma al ingreso, BRI = bloqueo de rama izquierda, TV = taquicardia ventricular, FV = fibrilación ventricular, TnT = troponina T positiva, Tnl = troponina I positiva.

reducción aunque es modesta, existe, y es entre un 8 a 10%, definitivamente es preferible que prescindir de ella, sobre todo en el subgrupo de alto riesgo, el beneficio se hace más evidente en los días subsecuentes al PCI tal efecto se muestra en la *Figura 4*, al separarse las curvas entre el grupo placebo y el grupo que recibe el medicamento y que se mantiene a los 30 días.⁷ Informes preliminares, no definitivos del estudio GUSTO IV con abciximab bajo esta indicación, parecen mostrar un efecto negativo, al mostrar mayor morbilidad que el grupo placebo, sin embargo en este estudio, en menos del 1.6% de la población fueron llevados a PCI, lo cual pone de manifiesto que el PCI es necesario para obtener la «sumatoria» de efectos benéficos, tanto por el medicamento como por el PCI.⁸ Los resultados de un metaanálisis de la aplicación de I-GP IIb/IIIa tanto en PCI como en angina inestable e IAM-SEST se muestran en la *Tabla I*.

Infarto agudo del miocardio

La aplicación concomitante de los I-GP IIb/IIIa a procedimientos de reperfusión en el IAM como ACTP 1^a con y sin la aplicación de Stent o asociados a dosis bajas trombolíticos han mostrado resultados satisfactorios en diferentes estudios aleatorios comparados contra placebo con ambas estrategias de tratamiento.⁵ La adición de I-GP IIb/IIIa a dosis bajas de trombolíticos representa un campo muy prometedor y probablemente sea el futuro en la investigación hacia una nueva era de reperfusión del IAM, ya que tanto con abciximab, eptifibatide y tirofiban se ha logrado obtener flujos TIMI 3 en la arteria responsable del infarto cercanos al 80%, corroborado mediante angiografías coronarias realizadas tanto a los 60 y 90 minutos. Las dosis de los I-GP IIb/IIIa en ACTP 1^a y asociado a dosis bajas de trombolíticos se muestran en la *Tabla III*.

Quiénes no deben recibir inhibidores GP IIb/IIIa

Como uso “rutinario” en angina inestable sobre todo en pacientes con buena respuesta al tratamiento inicial fundamentalmente aquéllos estratificados de bajo riesgo por la evidencia que existe en relación a dos factores: morbilidad y costoefectividad. Tampoco en aquellos pacientes donde posterior a PCI electivos o ACTP 1^a con o sin Stent y cuyos resultados del procedimiento sean óptimos. Finalmente no deben ser usados bajo el criterio de reducción de reestenosis, ya que este beneficio aún no se ha comprobado.

Futuro por resolver

En base a la extensa y en algunas ocasiones controvertida información disponible acerca de la interacción con receptores donde actúan los I-GP IIb/IIIa, podemos decir que la investigación con estos medicamentos sólo se ha iniciado, queda por esclarecer con estudios que hoy día están en marcha la comparación directa frente a frente a gran escala de los I-GP IIb/IIIa disponibles. El beneficio de un fármaco puede ser el resultado de estudiarse en poblaciones y situaciones clínicas distintas. Es cuestionable el llamado «efecto de clase» por lo que no son clínicamente equivalentes. La dosis y el tiempo de infusión óptimo debe clarificarse, así mismo la seguridad de los I-GP IIb/IIIa orales no es un capítulo concluido. Por último, se debe identificar cuál es el escenario de mayor beneficio y evitar su uso universal y sobre todo “profiláctico”.

Conclusiones

Los I-GP IIb/IIIa en PCI reducen la frecuencia de eventos y la morbilidad relacionados a este. A largo plazo posiblemente reducen la necesidad de nueva revascularización, existen definitivamente beneficios complementarios al uso del Stent. En angina inestable e IAM-SEST consistentemente han mostrado reducción en el riesgo relativo de progresión a IAM no fatal. En IAM la adición de estos medicamentos es de beneficio, no obstante la estrategia de reperfusión elegida.

Referencias

1. JUÁREZ HERRERA U, LÓPEZ RM, GONZÁLEZ PH, MARTÍNEZ SC, LASSES Y OJEDA LA, CHUQUIURE VE, ET AL: *Nueva terapia antitrombótica en el tratamiento de pacientes con angor inestable*. Arch Inst Cardiol Méx 1998; 68: 157-165.
2. LEVKOVITS J, TOPOL EJ: *Platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor inhibitors in ischemic heart disease*. Cur Opin Cardiol 1995; 10: 420-426.
3. AULT KA, CANNON CP, MITCHELL J: *Platelet activation in patients after an acute coronary syndrome: results from the TIMI-12 trial*. J Am Coll Cardiol 1999; 33: 634-639.
4. LINCOFF M, CALIFF R, MOLITERO D, ELLIS S, DUCAS J, KRAMER J, ET AL: *Complementary clinical benefits of coronary-artery stenting and blockade of platelet glycoprotein IIb/IIIa receptors*. N Engl J Med 1999; 341: 319-327.
5. SABATINE M, KYUNG JI: *The use of glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in patients with coronary artery disease*. Am J Med 2000; 109: 224-237.
6. HEESCHEN C, HAM CW, GOLDMANN B, ARIENE D, LANGENBRINK L, WHITE HD: *Tropomin concentrations for stratification of patients with acute coronary syndromes in relation to therapeutic efficacy of tirofiban*. Lancet 1999; 354: 1757-1762.
7. BERTRAND ME, SIMOONS ML, FOX KAA, WALLENTIN LC, HAMM CW, MCFADEN E, ET AL: *Management of acute coronary Syndromes: acute coronary syndromes without persistent ST elevation. Recommendations of the Task Force of the European Society of Cardiology*. Eur Heart J 2000; 17: 1406-1432.
8. BHATT DL, TOPOL EJ: *Current role of platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in acute coronary syndromes*. JAMA 2000; 284: 1549-1558.