

Instituto de Cardiología y Cirugía Cardiovascular

LOS INHIBIDORES DE LOS RECEPTORES PLAQUETARIOS IIb/IIIa EN LOS SÍNDROMES CORONARIOS AGUDOS

Dr. Fidel Manuel Cáceres Lóriga¹ y Dr. Horacio Pérez López²

RESUMEN

Los inhibidores de los receptores IIb/IIIa, un nuevo grupo de antiagregantes plaquetarios, son potentes bloqueadores del receptor que media la agregación plaquetaria y de ese modo bloquean la vía final común de la formación del trombo plaquetario. En la actualidad, están aprobados para uso clínico el abciximab, el eptifibatide y el tirofiban. En los últimos años se han acumulado múltiples datos sobre su papel como tratamiento en el intervencionismo coronario y en los síndromes coronarios agudos, han demostrado mejorar el pronóstico en el primero. Sin embargo, su tasa de riesgo hemorrágico y elevado costo, han impedido su aplicación generalizada. En el futuro será necesario solucionar, su adecuada dosificación, la selección de los pacientes y la comparación entre los fármacos existentes. Los inhibidores de los receptores IIb/IIIa de administración oral, han demostrado una eficacia inferior a la aspirina y un bajo perfil de seguridad.

DeCS: ISQUEMIA MYOCARDICA/quimioterapia; ANGINA INESTABLE/quimioterapia; INFARTO DEL MIOCARDIO/quimioterapia; COMPLEJO G P IIB-IIIa DE GLICOPROTEINA PLAQUETARIA/uso terapéutico; INHIBIDORES DE AGREGACION PLAQUETARIA/ uso terapéutico.

La formación del trombo plaquetario desempeña un papel central en la patogenia de los síndromes coronarios agudos (SCA), incluyendo la angina inestable (AI), el infarto del miocardio sin onda Q (IMNQ) y el infarto del miocardio con onda Q y elevación del ST (IMEST).¹⁻³ La trombosis también es cardinal en el desarrollo de las complicaciones relacionadas con el

intervencionismo coronario percutáneo (ICP), como el cierre brusco del vaso, el infarto del miocardio alrededor del procedimiento y el fenómeno de no-reflujo. Por lo tanto, muchos de los tratamientos empleados en estos pacientes con SCA o sometidos a ICP, se encaminan a prevenir la formación o la propagación del trombo. Los fármacos antiplaquetarios más eficaces eran

¹ Especialista de II Grado en Cardiología. Investigador Agregado.

² Especialista de II Grado en Cirugía Cardiovascular. Investigador Auxiliar. Vicedirector Docente.

la aspirina, la ticlopidina, la heparina de bajo peso molecular y los inhibidores directos de la trombina. Recientemente se adicionó el grupo de los inhibidores de la glicoproteína (GP) IIb/IIIa plaquetaria, en los últimos años se ha demostrado su eficacia en el tratamiento de los pacientes durante el ICP y con SCA.

FISIOPATOLOGÍA DE LA FORMACIÓN DEL TROMBO

En la formación del trombo plaquetario intervienen procesos de adhesión, activación y agregación plaquetaria. Cuando se produce el daño endotelial, comienza la adhesión de las plaquetas circulantes a ligandos de la pared vascular dañada, como el colágeno expuesto, la vitronectina, el factor von Willebrand y la trombina.^{2,3} La adhesión va seguida de la activación plaquetaria, por múltiples mecanismos que involucran a varios agonistas, incluyendo el colágeno, la trombina, el difosfato de adenosina (ADP), el tromboxano A₂, la serotonina, la noradrenalina y la adrenalina, muchos de los cuales se encuentran en concentraciones elevadas en el sitio de la lesión vascular. Como consecuencia de la activación, se produce la desgranulación plaquetaria, con liberación de más ADP, tromboxano A₂ y generación de más trombina a partir de la protrombina circulante. Todo lo cual aumenta el grado de activación plaquetaria y recluta mayor número de plaquetas a la *escena del trombo*.

La activación plaquetaria induce un cambio conformacional en la plaqueta, que conlleva la exposición y la activación de los receptores de la GP IIb/IIIa plaquetarios almacenados en el interior de la plaqueta, hacia su superficie. Una vez activado el receptor IIb/IIIa se une al fibrinógeno que

es su ligando primario, las plaquetas se agregan y forman un verdadero trombo.

La conversión del fibrinógeno en fibrina por parte de la trombina, estabilizará finalmente el trombo. La unión del fibrinógeno al receptor IIb/IIIa es el único mediador de la agregación plaquetaria y es independiente de los mecanismos de activación plaquetaria. Por lo tanto, a la unión del fibrinógeno al receptor IIb/IIIa se le ha llamado la *vía final común* de la formación del tromboplaquetario.^{4,5}

RECEPTOR DE GLICOPROTEÍNA IIb/IIIa

La importancia del receptor de la GP IIb/IIIa en la agregación plaquetaria fue identificada por primera vez a través del estudio de pacientes con trombostenia de Glanzmann, una diátesis hemorrágica hereditaria que se manifiesta fundamentalmente por hemorragias cutaneo-mucosas.⁶ En estos pacientes se observó que las plaquetas eran incapaces de unirse al fibrinógeno y por lo tanto, de agregarse. Estudios posteriores revelaron que existía una disminución del número de receptores de la GP IIb/IIIa. Finalmente, se identificó un grupo de mutaciones que producían cantidades inadecuadas del receptor, y receptores defectuosos, incapaces de ligar fibrinógeno. Los pacientes con este trastorno tenían un pronóstico favorable, con tasas muy bajas de hemorragias mayores.

Este hecho sugirió que el bloqueo farmacológico del receptor de las GP IIb/IIIa podría representar una estrategia segura y eficaz para desarrollar un grupo más potente de fármacos para la inhibición plaquetaria.

El receptor de la GP IIb/IIIa (fig.) pertenece a las familia de las integrinas. Es la proteína más abundante en la superficie

plaquetaria, con 50 000 a 80 000 copias, otro número se mantiene en las reservas intracelulares.⁷ Está compuesto por 2 unidades proteicas: la subunidad α (IIb), constituida por una cadena pesada extracelular y por otra cadena ligera con 3 segmentos situados en el citoplasma, en la membrana celular y en el nivel extracelular, respectivamente; y por la subunidad β (IIIa), formada por una única cadena con una cola intracitoplasmática, un segmento transmembrana y otro situado fuera de la célula.^{8,9} Se han caracterizado los puntos de unión que se forman entre las subunidades α y β con el fibrinógeno y son el objetivo del desarrollo de antagonistas farmacológicos.

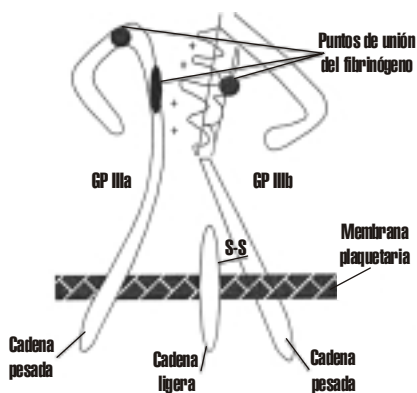


FIG. Estructura del receptor plaquetario IIb/IIIa.

INHIBIDORES DEL RECEPTOR DE GLICOPROTEÍNA IIb/IIIa

El diseño de agentes capaces de inhibir los receptores de la GP IIb/IIIa permite el bloqueo de la etapa final del proceso trombótico, independientemente del mecanismo o sustancia que lo activa inicialmente.

Por su mecanismo de acción, se pueden clasificar en 2 grupos: los que bloquean de

forma permanente los receptores plaquetarios y los que los inhiben de forma competitiva y reversible, su efecto depende de la concentración plasmática.

La primera estrategia contra el receptor de la GP IIb/IIIa emplea anticuerpos monoclonales, el prototipo es el c7E3 o abciximab (Reopro).¹⁰ Los fármacos antagonistas competitivos de los sitios de unión del fibrinógeno y del receptor, comprenden péptidos y pequeñas moléculas no peptídicas.

Los inhibidores peptídicos son desintegrinas.¹¹ El péptido sintético clásico es el heptapéptido eptifibatide (Integrilin). Las pequeñas moléculas no peptídicas incluyen agentes intravenosos como el tirofiban y el lamifibán, y profármacos activos por vía oral como: el xemilofiban, el orbofiban, el sibrafiban, etc. A continuación se relacionan los principales inhibidores de los receptores IIb/IIIa plaquetarios:

FÁRMACOS DE ADMINISTRACIÓN PARENTERAL

Anticuerpos monoclonales

Abciximab
YM337

Moléculas sintéticas

Eptifibatide
Tirofiban
Lamifiban

FÁRMACOS DE ADMINISTRACIÓN ORAL

Xemilofiban
Orbofiban
Sibrafiban
Roxifiban
Lotrafiban
Lafradafiban

TABLA. Inhibidores de los receptores de la GP IIb/IIIa aprobados para uso clínico

| Fármaco | Tipo | Indicación | Dosis IV | Semivida |
|--------------|---------------------|-------------------------|--|----------------|
| Abciximab | AntiC Monoclonal | Intervencionismo | 0,25 mcg/kg 1,25 mcg/Kg/min x 12 h | 10 min. plasma |
| Eptifibatide | Péptido | Intervencionismo SCA | 135-180 mcg/Kg/min 0,5-0,2 mcg/Kg/min | 2,5 h |
| Tirofiban | No-Péptido | SCA | 0,4 mcg/Kg/min x 30 min | 2h |

Actualmente, 3 fármacos están aprobados para uso clínico, por vía parenteral: el abciximab, el eptifibatide y el tirofiban (tabla).

ABCIXIMAB

El abciximab es el fragmento Fab del anticuerpo monoclonal c7E3 y fue el primer inhibidor de la GP IIb/IIIa que se desarrolló.¹⁰ A diferencia de otros antagonistas, no es específico del receptor GP IIb/IIIa, se une también a la vitronectina ($\alpha_v\beta_3$) y al receptor Mac 1 de los monocitos activados, lo cual le confiere un efecto beneficioso teórico en la reducción de la reestenosis después del ICP.¹²⁻¹⁴

Produce inhibición plaquetaria dosis-dependiente, en los 10 min siguientes a la administración de un bolo de 0,25 mg/kg. Ocupa más del 80 % de los receptores disponibles, por su afinidad y rápida unión al receptor; para asegurar una inhibición completa y sostenida parece necesaria una infusión ajustada al peso del paciente. La recuperación de la función plaquetaria después de interrumpir la infusión, es gradual y ocurre en los 4 a 6 días posteriores.¹⁵ La fracción no unida a los receptores plaquetarios se elimina rápidamente del plasma, con vida media de 10 a 15 min, sin embargo, la fracción unida a los receptores se elimina lentamente. La vida media de abciximab es larga, entre 6 y 12 h,

se ha detectado el 13 % de los receptores, ocupados hasta 14 días después de su administración.^{9,15}

Entre sus efectos secundarios, además del riesgo hemorrágico, está la capacidad inmunogénica, se ha descrito trombocitopenia grave entre el 1,6 y 5 % de los casos y con menor frecuencia se puede presentar hipotensión, náuseas, vómitos, bradicardia y fiebre.¹⁶

EPTIFIBATIDE

El eptifibatide es un potente inhibidor plaquetario, con efecto rápido y es dosis dependiente. La vida media es cercana a 2,5 h, lo que hace que su efecto sea rápidamente reversible, la agregación plaquetaria se normaliza en las 2 a 4 h siguientes a la suspensión. El 50 % de la dosis administrada se elimina por vía renal. La dosis recomendada en pacientes sometidos a ICP, es de un bolo de 135 mg/Kg, seguido de una infusión a 0,5 mg/Kg/min,¹⁷ y para los pacientes con SCA un bolo de 180 mg/Kg seguido de una infusión a 2,0 mg/Kg/min, que causa una inhibición de la agregación plaquetaria superior al 90 %.¹⁸

TIROFIBAN

Es un antagonista no peptídico, la dosis intravenosa recomendada es de 0,4 mg/Kg/min, en 30 min, seguida de una infusión de

0,1 mg/Kg/min, que causa una inhibición de la agregación plaquetaria de aproximadamente el 90 %, posee una semivida de 2 h, y la agregación plaquetaria se normaliza entre las 4 a 8 h después de la suspensión. Se excreta fundamentalmente por vía renal.¹⁹

ENSAYOS CLÍNICOS

INTERVENCIONISMO CORONARIO PERCUTÁNEO

Los ensayos clínicos iniciales de los inhibidores de la GP IIb/IIIa en la cardiopatía isquémica, utilizaron el ICP, que constituye un modelo experimental idóneo pues favorece la activación plaquetaria como consecuencia de la agresión que produce sobre la luz vascular, con posterior agregación plaquetaria y formación del trombo (eje central en la patogenia de las complicaciones isquémicas del ICP). Hasta el momento, se han publicado varios grandes ensayos controlados que evalúan los inhibidores de la GP IIb/IIIa en el ICP.

En 1994, el ensayo EPIC²⁰ inició la era de los inhibidores de la GP IIb/IIIa. Incluyó 2 099 pacientes sometidos a angioplastia o aterectomía con distribución aleatoria para recibir abciximab o placebo.

El objetivo primario fue evaluar la combinación de muerte, infarto agudo del miocardio o nueva revascularización a los 30 d. Otro objetivo fue analizar el riesgo de complicaciones hemorrágicas. A los 30 d se comprobó una reducción del 35 % del objetivo primario en el grupo tratado con abciximab (8,3 % vs 12,8 % en el grupo placebo; $p=0,008$). Este beneficio se obtuvo a expensas de un aumento de los eventos hemorrágicos (14 % vs 7 % en el grupo placebo) y la necesidad de transfundir fue el doble en el grupo tratado. La mayoría de los eventos hemorrágicos están relacio-

nados con hemorragias en el lugar de acceso vascular o durante la cirugía de revascularización. A los 6 meses, se informó una reducción significativa del 23 % en el objetivo primario.²¹ Además, el tratamiento con abciximab aportó más beneficio a los pacientes de mayor riesgo (angina inestable con alteraciones del ST-T), con una reducción del 62 % del objetivo combinado de muerte e infarto del miocardio.²² Los resultados a largo plazo revelaron que los beneficios clínicos se mantuvieron a los 3 años de seguimiento, con una reducción significativa del objetivo compuesto de muerte, infarto o revascularización urgente.²³ Después se diseñó el EPILOG,²⁴ que incluyó pacientes con síndromes más estables y excluyó los pacientes de mayor riesgo, con angina inestable y alteraciones en el ECG. La dosis de abciximab se ajustó al peso del paciente, al igual que la de heparina, con distribución aleatoria de los pacientes en un grupo tratado con dosis estándar y otro con dosis bajas para lograr un tiempo de coagulación activado de 300 y 200 s y determinar si se podía atenuar el riesgo hemorrágico asociado al tratamiento con abciximab. El resultado primario fue la combinación de muerte, infarto agudo del miocardio y necesidad de nueva revascularización a los 30 d. El estudio fue finalizado con 2 792 pacientes de los 4 800 previstos, a causa del beneficio significativo obtenido con el fármaco (reducción del 56 % de eventos a los 30 d) y a la seguridad observada (menor tasa de hemorragia que en el EPIC). Por tanto, se demostró que se podía mejorar la seguridad del tratamiento con abciximab, con menor heparinización, sin comprometer los beneficios en un grupo de menor riesgo sometidos a ICP. En el ensayo CAPTURE²⁵ se asignaron aleatoriamente 1 265 pacientes con angina refractaria, a abciximab o placebo, 24 h antes de la angioplastia y

durante 1 h después. El estudio se interrumpió al producirse una reducción del 29 % de la combinación de muerte, infarto del miocardio o revascularización urgente a los 30 d, en los pacientes que recibieron abciximab (11,3 % vs 15,9 %; $p=0,012$).

Otros inhibidores de la GP IIb/IIIa han sido estudiados en pacientes sometidos a ICP: el estudio IMPACT II¹⁷ (eptifibatide) y el RESTORE²⁶ (tirofiban). El primero mostró una discreta disminución del objetivo primario a los 30 d en el grupo tratado frente al placebo (9,2 % y 11,4 %; $p=0,06$). En el RESTORE, los objetivos fueron: muerte, infarto del miocardio y necesidad de revascularización, evaluados a los 2, 7, 30 d y 6 meses. El día 2, hubo una reducción del 38 % del objetivo primario en los pacientes que recibieron tirofiban (5,4 % vs 8,7 %; $p=0,005$), reducción no significativa en las evaluaciones posteriores. Fue el primer estudio que evaluó la tasa de reestenosis, con el estudio angiográfico de 619 pacientes a los 6 meses, no se observaron diferencias en los grupos estudiados.²⁷ También han sido estudiados los inhibidores de la GP IIb/IIIa en la implantación de *stent* coronario. El ensayo EPISTENT²⁸ planteó la hipótesis de que la adición de un inhibidor de la GP IIb/IIIa a la implantación de un *stent* coronario mejoraría los resultados, y extendería los beneficios a estos pacientes. Se asignaron al azar 2 399 pacientes a 3 grupos de tratamiento: *stent* y abciximab, *stent* y placebo y angioplastia más abciximab. El resultado primario era la muerte, el infarto del miocardio o la revascularización urgente a los 30 d. El objetivo combinado sucedió en el 10,8 % de los pacientes que recibieron *stent* y placebo, 6,9 % con angioplastia y abciximab y 5,3 % en el grupo *stent* y abciximab (significación estadística).

SÍNDROMES CORONARIOS AGUDOS

Los síndromes coronarios agudos de AI e IMNQ suponen un gran número de ingresos hospitalarios.

El IMNQ se relaciona con un peor pronóstico y mayor mortalidad al año. Es importante conocer el papel del tratamiento con los inhibidores de la GP IIb/IIIa en dichos pacientes, fuera del ICP.

Actualmente, se dispone de los datos de varios ensayos clínicos relacionados con el tema.

El estudio PARAGON²⁹ (1998), fue el primero que evaluó el papel de la inhibición de GP la IIb/IIIa en el tratamiento médico de los pacientes con SCA. Se diseñó para evaluar el beneficio y la seguridad del lamifiban, asociado o no a la heparina en el tratamiento de la AI y del IMNQ. Se distribuyeron aleatoriamente 2 282 pacientes en 5 grupos de tratamiento: lamifiban en dosis bajas (con y sin heparina), lamifiban en dosis altas (con y sin heparina) y placebo. Todos los pacientes recibieron aspirina. El objetivo primario fue la combinación de muerte o infarto a los 30 d en cuyo momento no hubo diferencias entre los grupos. Sin embargo, a los 6 meses de seguimiento, el grupo que recibió lamifiban a dosis baja tuvo una incidencia combinada de eventos significativamente menor (reducción del 23 %, $p=0,02$), sin aumento del riesgo de las complicaciones hemorrágicas. Por el contrario, el grupo con dosis altas de lamifiban presentó una incidencia significativamente mayor de hemorragias (12 % vs 5,5 % en el grupo placebo; $p=0,025$).

El ensayo PRISM³⁰ incluyó 3 232 pacientes con AI o IMNQ. Todos los pacientes recibieron aspirina y fueron asignados aleatoriamente para recibir tirofiban heparina durante 48 h. El objetivo primario del estudio fue una combinación

de muerte, infarto del miocardio o isquemia refractaria a las 8 h, que fue significativamente menor en el grupo de pacientes tratados con tirofiban (3,8 % vs 5,6 %; $p=0,01$). Sin embargo, en el seguimiento, no se observaron diferencias a los 7 ni a los 30 d, aunque se mantuvo la tendencia a la disminución de la mortalidad en el grupo del tirofiban.

De manera similar al PRISM, el estudio PRISM PLUS³¹ evaluó la eficacia del tirofiban en pacientes con AI e IMNQ, aunque con una población de alto riesgo: menor tiempo de inicio de los síntomas (12 h), ECG con alteraciones isquémicas. Se distribuyeron 1 915 pacientes de modo aleatorio, en 3 grupos de tratamiento: tirofiban en dosis elevadas, tirofiban en dosis bajas más heparina y heparina en dosis ajustada, todos recibieron aspirina. El objetivo primario fue evaluar a los 7 d, la incidencia combinada de muerte, infarto o isquemia refractaria.

A diferencia del PRISM, el grupo tratado con dosis elevada de tirofiban fue interrumpido tempranamente al comprobarse una mortalidad alta a los 7 d. Sin embargo, en el grupo con tirofiban a dosis más baja y heparina, tuvo una incidencia significativamente menor en el objetivo combinado a los 7 d, frente al grupo que recibió heparina sola (12,9 % vs 17,9 %; $p=0,004$).

Este beneficio se mantuvo a los 30 d y a los 6 meses. No hubo diferencias en la tasa de complicaciones hemorrágicas o de trombocitopenia.

El PURSUIT¹⁸ es el mayor estudio que evalúa los inhibidores de GP IIb/IIIa en los SCA. Se estudiaron 10 948 pacientes con tratamiento aleatorio, con una dosis baja de eptifibatide (que se suspendió al comprobarse la seguridad de una dosis superior), una dosis alta de eptifibatide y placebo, se analizaron los resultados de los

2 últimos grupos. Todos los pacientes recibieron heparina y aspirina. El objetivo primario fue una combinación de muerte e infarto a los 30 d, significativamente menor en el grupo tratado con eptifibatide que en el de placebo (14,2 % vs 15,7 %; $p=0,04$). Esta diferencia persistió a las 96 h y se mantuvo a los 6 meses de seguimiento.³²

El estudio GUSTO IV³³ se diseñó para evaluar la eficacia y la seguridad del abciximab en pacientes con SCA, tratados médicamente. Se incluyeron 7 800 pacientes con SCA sin elevación del segmento ST, tratados con aspirina y heparina no fraccionada o dalteparina, en 3 grupos aleatorios: placebo abciximab durante 24 h y abciximab durante 48 h. Solo se realizó coronariografía (antes de 60 h) si existía isquemia refractaria a tratamiento médico, con alteraciones del segmento ST-T.

El objetivo primario fue la combinación de muerte o infarto a los 30 d, que se documentó en el 8 % de los pacientes del grupo placebo, en el 8,2 % de los que recibieron abciximab durante 24 h y en el 9,1 % de los pacientes tratados con abciximab por 48 h (sin diferencias estadísticas significativas). Hubo una incidencia de hemorragias con significación estadística, en el grupo que recibió abciximab durante 48 h. Se concluyó que los pacientes con SCA y depresión del ST o troponinas elevadas, no programados para ICP precoz, el tratamiento con abciximab durante 24 o 48 h no redujo la muerte ni el infarto.

INHIBIDORES DE LOS RECEPTORES DE GP IIb/IIIa DE ADMINISTRACIÓN ORAL

En la actualidad, están en estudio múltiples inhibidores de la GP IIb/IIIa de administración oral. Se conoce, que su utilización intravenosa proporciona una

evidente protección (aun insuficiente), contra la aparición de episodios isquémicos en pacientes con SCA y durante el intervencionismo coronario.³⁴ Mediante su administración por vía oral se ha intentado extenderla en tiempo.

Recientemente, se publicó un meta-análisis de 4 ensayos a gran escala (> 33 000 pacientes en total), a doble ciego y con grupo control con placebo. Estos estudios han fallado en su objetivo de demostrar una reducción de los episodios isquémicos con el uso oral de estos agentes. Al analizar los resultados en conjunto, se demostró un aumento de la mortalidad estadísticamente significativo a los 30 d de seguimiento (OR 1,37: CI 95 %, p=0,001). Este efecto fue evidente con la coadministración de aspirina e independiente de utilizar bajas o altas dosis de inhibidores IIb/IIIa.

Aunque el mecanismo de producción del aumento de la mortalidad no está claro, parece relacionarse con una actividad protrombótica de los fármacos.³⁵ La experiencia en general demuestra resultados inicialmente perjudiciales, que requieren de otras investigaciones.

EFFECTOS ADVERSOS Y TRATAMIENTO

COMPLICACIONES HEMORRÁGICAS

La mayoría de los efectos adversos de los inhibidores de la GP IIb/IIIa son las hemorragias. Por lo tanto, hay que evitar su empleo en pacientes con alto riesgo de estas complicaciones. Las contraindicaciones para el empleo de estos fármacos, son similares a las mencionadas en el uso de los trombolíticos.³⁶ Estas complicaciones fueron más frecuentes en los ensayos iniciales, especialmente en el EPIC, donde se demostró que los beneficios obtenidos

con el uso de abciximab fueron a expensas de tasas dobles de hemorragias y de transfusión. Las hemorragias se atribuyen a complicaciones locales o del acceso vascular. No se ha producido hemorragia intracraneal en ninguno de los estudios con inhibidores IIb/IIIa.

Hubo reducción del riesgo de hemorragias en ensayos posteriores, con dosis ajustada al peso del paciente, ajuste de la dosis concomitante de heparina, retirada precoz del introductor arterial y manejo cuidadoso del sitio de acceso vascular.

La prevención de las complicaciones hemorrágicas se inicia con la identificación de los pacientes de alto riesgo y la disminución al mínimo del riesgo adicional, que se logra con un esquema de heparina de 70 a 100 U/Kg y un tiempo de coagulación activado entre 200 y 250 s, además el cuidado minucioso del sitio de acceso vascular, que comprende: acceder a la arteria con intentos mínimos de punción, retirada precoz y cuidadosa del introductor arterial, y evitar en lo posible el uso de heparina posterior al intervencionismo.³⁷

En general, el tratamiento es de soporte. Con los agentes de acción más corta, como el eptifibatide y el tirofiban, la suspensión de la infusión produce un rápido retorno de la función plaquetaria. En el caso del abciximab, se debe emplear transfusión de plaquetas para aumentar su número circulante, con disminución del grado de ocupación del receptor GP IIb/IIIa, y restauración de la agregación plaquetaria.

TROMBOCITOPENIA

La trombocitopenia se ha detectado con mayor frecuencia en los pacientes con abciximab que con placebo, pero no con otros inhibidores de la GP IIb/IIIa. El

mecanismo no es bien conocido, aunque teóricamente puede ser de origen inmunitario.

El tratamiento de la trombocitopenia en los pacientes que reciben inhibidores IIb/IIIa, consiste en suprimir la administración del fármaco y en ocasiones transfundir plaquetas. Además, se recomienda mantener un control del recuento de plaquetas, el primero entre las 2 a 4 h del inicio del tratamiento.³⁸ Se deben transfundir plaquetas, si el conteo es menor de 20 000, por el riesgo de hemorragia intracraneal espontánea. También se debe realizar en pacientes con menos de 50 000 y sangramiento activo; con complicaciones del acceso vascular, o quienes necesiten revascularización quirúrgica de urgencia.³⁷

RESPUESTA INMUNOGÉNICA

Otro problema de la administración de abciximab, es la inducción del anticuerpo antiqumérico humano (HACA, *human antichimeric antibody*), que se ha producido en el 6,5 % de los pacientes.

Este evento no se ha traducido en un aumento de la incidencia de reacciones alérgicas o de hipersensibilidad. En teoría, el desarrollo de HACA puede dar lugar a reacciones de alergia o hipersensibilidad, trombocitopenia inmunitaria y disminución de la eficacia en la readministración del abciximab. Los resultados preliminares del *ReoPro Readministration Registry*, evidencian similitud en la incidencia de hemorragia, la trombocitopenia y la tasa de éxito del procedimiento intervencionista en los pacientes que recibieron de forma repetida el abciximab, como en aquellos que la recibían por primera vez.³⁹

CIRUGÍA DE REVASCULARIZACIÓN CORONARIA URGENTE

En los pacientes que reciben inhibidores de la GP IIb/IIIa, hay una disminución de la necesidad de la revascularización de urgencia, si existe un aumento en la tasa de hemorragia grave y principalmente si la cirugía se realiza en las primeras horas después de administrar abciximab.⁴⁰

El tratamiento del paciente remitido para cirugía urgente que está recibiendo inhibidor de la GP IIb/IIIa, debe comenzar con su interrupción. En quienes reciben fármacos de acción corta, la función plaquetaria se restablece en horas, pero los pacientes tratados con abciximab requieren medidas adicionales en el preoperatorio.

Se recomienda utilizar transfusión profiláctica de plaquetas en el preoperatorio y a la salida de la circulación extracorpórea; se mantiene la dosis durante la extracorpórea con el objetivo de lograr un tiempo de coagulación activado de 400 a 450 s.³⁷ Además, la hemostasia durante la intervención es de crucial importancia.

CONSIDERACIONES FINALES

A pesar de la confusión sobre el uso de los inhibidores de la GP IIb/IIIa, a raíz de los resultados obtenidos en el estudio GUSTO IV, contradictorios a los de los estudios PRISM, PRISM PLUS y PURSUIT, hay que hacer varias consideraciones:

Durante el ICP, estos fármacos son claramente eficaces y reducen en el 40 % el riesgo de pequeños infartos u oclusión aguda del vaso. Son eficaces en los pacientes con SCA y alto riesgo.

Globalmente, reducen 10 % el riesgo de muerte o infarto y 25 % en los grupos de alto riesgo (con cambios isquémicos en el

electrocardiograma o troponinas elevadas al ingreso. También disminuyen el alto riesgo de los pacientes con tratamiento antiisquémico correcto que repiten las crisis de angina de pecho. Estos medicamentos solo son eficaces cuando se utilizan por vía

endovenosa y asociados a heparina. Administrados por vía oral no son eficaces y muestran un aumento de la mortalidad. La razón parece ser que inducen un estado de hiperagregabilidad. Su elevado costo ha impedido su uso rutinario y generalizado.

SUMMARY

The IIb/IIIa receptor inhibitors, a new group of platelet antiaggregants, are powerful blockers of the receptor that mediates the platelet aggregation and this way block the final common pathway of the formation of the platelet thrombo. At present, abciximab, eptifibatide and tirofiban are approved for their clinical use. During the last years, multiple data have been collected on their role in the treatment of coronary intervention and of acute coronary syndromes and it has been proved that they improve the prognosis of the first one. However, its hemorrhagic risk rate and high cost have made difficult their generalized application. In the future, it will be necessary to solve their adequate dosage, the selection of patients and the comparison with the existing drugs. The oral IIa/IIb receptor inhibitors have demonstrated to have a lower efficiency than aspirin and a poor safety profile.

Subject headings: MYOCARDIAL ISCHEMIA/drug therapy; ANGINA, UNSTABLE/drug therapy; MYOCARDIAL INFARCTION/drug therapy; PLATELET GLYCOPROTEIN GP IIB-IIIa COMPLEX/therapeutic use; PLATELET AGGREGATION INHIBITORS/therapeutic use.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Falk E, Shah PK, Fuster V. Coronary plaque disruption. *Circulation* 1995;92:657-71.
2. Fuster V, Badimon L, Badimon JJ. The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 1992;326:242-50.
3. _____. Badimon L, Badimon JJ. The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes (Part 2). *N Engl J Med* 1992;326:310-8.
4. Dobesh PP, Latham KA. Advancing the battle against acute ischemic syndromes: a focus on the GP IIb/IIIa inhibitors. *Pharmacotherapy* 1998;18:663-85.
5. Topol E, Byzova YV, Plow EF, Platelet GP. IIb/IIIa blockers. *Lancet* 1999;353:227-31.
6. Collier BS, Seligsohn U, Peretz H. Glanzmann thrombasthenia: New insights from a historical perspective. *Semin Hematol* 1994;31:301-11.
7. Wagner CL, Mascelli MA, Neblock DS. Analysis of GP IIb/IIIa receptor number by quantification of 7E3 binding to human platelets. *Blood* 1996;88:907-14.
8. Plow EF, D'Souza SE, Ginsberg MH. Ligand binding to GPIIb/IIIa: a status report. *Semin Throm Hemost* 1992;18:324-32.
9. Madan M, Berkowitz SD, Tchong JE. Glycoprotein IIb/IIIa blockade. *Circulation* 1998;98:2629-35.
10. Collier BS, Peerschke EI, Scudder LE, Sullivan CA. A murine monoclonal antibody that completely blocks the binding of fibrinogen to platelets produces a thromboasthenic-like state in normal platelets and binds to glycoproteins IIb and/or IIIa. *J Clin Invest* 1983;72:325-38.

11. Musial J, Niewiarowski, Rusinski B, Stewart G, Cook JJ, Williams JA, et al. Inhibition of platelet adhesion to surfaces of extracorporeal circuits by disintegrins: RGD-containing peptides from viper venoms. *Circulation* 1990;82:261-73.
12. Chronos N, Marciniak SJ, Nakada MT. Binding specificity and associated effects of platelet GP IIb/IIIa inhibitors. *Eur Heart J Supplements* 1999;1(Supl E): 11-7.
13. Simon DI, Xu H, Ortlepp S, Rogers C, Rao NK. 7E3 monoclonal antibody by directed against the platelet glycoprotein IIb/IIIa crossreacts with the leukocyte integrin Mac-1 and block adhesion to fibrinogen and ICAM-1. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997;17:528-35.
14. Jordan R, Mascelli MA. Pharmacological differentiation of GP IIb/IIIa inhibitors. *Eur Heart J Supplements* 1999;1(Supl E):3-10.
15. Mascelli MA, Lance ET, Damajuru L, Wagner CL, Weisman HF, Jordan RE. Pharmacodynamic profile and short-term abciximab treatment demonstrates prolonged platelet inhibition with gradual recovery from GP IIb/IIIa receptor blockade. *Circulation* 1998;97:1680-8.
16. Faulds D, Sorokin EM. Abciximab (c7E3 Fab): a review of its pharmacological and therapeutic potential in ischemic heart disease. *Drugs* 1994;48:583-98.
17. IMPACT-II Investigators. Randomized placebo-controlled trial of effect of eptifibatid on complications of percutaneous coronary intervention: IMPACT-II. *Lancet* 1997;349:1422-48.
18. PURSUIT Trial Investigator. Inhibitions of platelet glycoprotein IIb/IIIa with eptifibatid in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 1998;339:436-43.
19. Barret JS, Murphy G, Peerlink K, De Lepeleire I, Gould RJ, Panebianco D, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of MK.383, a selective non-peptide platelet glycoprotein IIb/IIIa receptors antagonist, in healthy men. *Clin Pharmacol Ther* 1994;56:377-88.
20. EPIC Investigators. Use of a monoclonal antibody directed against the platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor in high risk coronary angioplasty. *N Engl J Med* 1994;330:956-61.
21. Topol EJ, Califf RM, Weisman HF. Randomized trial of coronary intervention with antibody against platelet IIb/IIIa integrin for reduction of clinical restenosis: Results at six months. *Lancet* 1994;343:881-6.
22. Lincoff AM, Califf RM, Anderson KM. Evidence for prevention of death and myocardial infarction with platelet membrane glycoprotein IIb/IIIa receptor blockade by abciximab (c7E3 fab) among patients with unstable angina undergoing percutaneous revascularization. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:149-56.
23. Topol EJ, Ferguson JJ, Weisman HF. Long-term protection from myocardial ischemic events in a randomized trial of brief integrin β_3 blockade with percutaneous coronary intervention. *JAMA* 1997;278:479-84.
24. EPILOG Investigators. Platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor blockade and low dose heparin during percutaneous coronary angioplasty. *N Engl J Med* 1997;336:1689-96.
25. CAPTURE Investigators. Randomized placebo-controlled trial of abciximab before and during coronary intervention refractory unstable angina. The CAPTURE study. *Lancet* 1997;349:1429-35.
26. 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;96:1445-53.
27. Gibson CM, Goel M, Cohen DJ. Six-month angiographic and clinical follow-up of patients prospectively randomized to receive either tirofiban or placebo during angioplasty in the RESTORE trial. *J Am Coll Cardiol* 1998;32:28-34.
28. EPISTENT Investigators. Randomized placebo-controlled and balloon-angioplasty-controlled trial to assess safety of coronary stenting with use of platelet glycoprotein-IIb/IIIa blockade. *Lancet* 1998;352:87-92.
29. PARAGON Investigators. International, randomized, controlled trial of lamifiban (a platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitor), heparin, or both in unstable angina. *Circulation* 1998;97:2386-95.
30. PRISM Study Investigators. A comparison of aspirin plus tirofiban with aspirin plus heparin for unstable angina. *N Engl J Med* 1998;338:1498-505.
31. PRISM-PLUS Study Investigators. Inhibition of the platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor with tirofiban in unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998;338:1488-97.
32. Harrington RA, Lincoff M, Berdan LG, MacAukay L, Kint PP, Mahaffey KW, the PURSUIT Investigators. Maintenance of clinical benefit at six-months in patients treated with the platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitor eptifibatid versus placebo during an acute ischemic coronary event. *Circulation* 1998;98(Supl):I-359.

33. Alfonso F, Villacastín JP, Bosch X. Ensayos clínicos presentados en el XXII Congreso Anual de la Sociedad Europea de Cardiología (Amsterdam, 26-30 de agosto, 2000). *Rev Esp Cardiol* 2000;53:1646-52.
34. Chesebro JH, Badimon JJ. Platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor blockade in unstable coronary disease [editorial]. *N Engl J Med* 1998;338:1539-40.
35. Chew DP, Bhatt DL, Sapp S, Topol EJ. Increased mortality oral platelet glycoprotein IIb/IIIa antagonists: a meta-analysis of phase III multicenter randomized trials. *Circulation* 2001;103:201-6.
36. Ryan TJ, Anderson JL, Antman EM, ACC/AHA guidelines for the management of patients with acute myocardial infarction: executive summary. *Circulation* 1996;94:2341-50.
37. Ferguson JJ, Kereiakes DJ, Adgey AAJ. Safe use of platelet GP IIb/IIIa inhibitors. *Am Heart J* 1998;135:S77-S89.
38. Berkowitz SD, Harrington RA, Rund MM. Acute profound thrombocytopenia after c7E3 Fab (abciximab) therapy. *Circulation* 1997;95:809-13.
39. Tchong JE, Braden G, Kereiakes D, Effron MB, Jordan R, Mascelli MA, et al. Readministration of abciximab is as effective as first time administration with similar risk: results from the ReoPro Readministration registry (R³). *J Am Coll Cardiol* 1999;33(Supl A): 14.
40. Gammie JS, Zenati M, Kornos RL, Hatler BG, Wei LM, Pellegrini RV, et al. Abciximab and excessive bleeding in patients undergoing emergency cardiac operations. *Ann Thorac Surg* 1998;65:465-9.

Recibido: 10 de abril de 2001. Aprobado: 11 de mayo de 2001.

Dr. *Fidel Manuel Cáceres Lóriga*, Instituto de Cardiología y Cirugía Cardiovascular, Ciudad de La Habana, Cuba.