

## **Tratamiento del síndrome coronario agudo con antagonistas de la glucoproteína IIb/IIIa de las plaquetas**

Ricard Araujo<sup>a</sup> Antònia Agustí<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Fundació Institut Català de Farmacologia. Hospitals Vall d'Hebron. Barcelona.

### **Therapy of acute coronary syndrome with glycoprotein IIb/IIIa antagonists**

*Med Clin (Barc) 2000; 115: 435-437*

#### **Pregunta**

¿Qué pacientes con síndrome coronario agudo deberían recibir tratamiento con los antagonistas de la glucoproteína IIb/IIIa de las plaquetas?

#### **Respuesta**

Los distintos fármacos antiagregantes disponibles hasta ahora bloquean alguna de las vías de activación de la agregación plaquetaria, como el tromboxano A<sub>2</sub> o la adenosina difosfato (ADP). Sin embargo, no modifican otros mecanismos clave en el proceso, y se ha indicado que inhibirían tan sólo de manera parcial la agregación plaquetaria. En los últimos años, se han investigado nuevos antiagregantes que inhiben el paso final común de todas las vías de activación de la agregación, la unión del fibrinógeno a su receptor de la membrana de las plaquetas o glucoproteína IIb/IIIa<sup>1</sup>.

De los fármacos de este grupo comercializados en España, el abciximab es un anticuerpo monoclonal quimérico (humano y murino) que bloquea, de manera irreversible, la unión del fibrinógeno a su receptor<sup>2</sup>. En cambio, tirofiban y eptifibatida, comercializados más recientemente, son péptidos sintéticos o similares que compiten con el fibrinógeno por la unión a la glucoproteína IIb/IIIa<sup>3</sup>. El abciximab presenta una mayor duración de efecto una vez finalizada la infusión (de 24 a 48 h, en comparación con las 4 h de eptifibatida y tirofiban) y, además de la glucoproteína IIb/IIIa, antagoniza otros receptores como el de la vitronectina ( $\alpha_v\beta_3$ )<sup>2</sup>. Este segundo receptor se encuentra, entre otras, en las células endoteliales vasculares y regula procesos como su migración y proliferación<sup>2</sup>; se ha apuntado que su inhibición podría ser importante para prevenir la reestenosis vascular<sup>2</sup>.

El abciximab, por el momento, es el fármaco para el que se dispone de más información en la prevención de la reoclusión tras la realización de técnicas de revascularización coronaria percutánea. En varios ensayos, añadido al tratamiento con heparina y ácido acetilsalicílico, ha reducido el riesgo de infarto no mortal y de reintervención, a corto y medio plazo, en pacientes sometidos a angioplastia o aterectomía con un riesgo variable de reoclusión; en cambio, la reducción de la mortalidad no ha sido estadísticamente significativa<sup>4-6</sup>. Recientemente, también se han documentado beneficios similares en los pacientes a los que se implantan *stents* coronarios, y tanto la FDA norteamericana como la Agencia Española del Medicamento han autorizado su uso para esta indicación<sup>7</sup>. Si se reduce la dosis de heparina y se ajusta según el peso, la adición de abciximab al tratamiento convencional no parece suponer un aumento significativo del riesgo de hemorragia mayor<sup>6-8</sup>.

Además, respecto al abciximab se dispone de los resultados del ensayo CAPTURE<sup>8</sup>. En este estudio, pacientes con angina inestable refractaria al tratamiento médico, sometidos a angioplastia, fueron distribuidos de manera aleatoria a recibir tratamiento con alguna de las alternativas que se indican en la tabla 1. Todos los pacientes recibieron, además, tratamiento con heparina y ácido acetilsalicílico. A los 30 días, se observó una reducción de la variable principal en el grupo tratado con abciximab (tabla 1). El beneficio se observó, básicamente, a expensas de una reducción de la incidencia de infarto de miocardio y de la necesidad de revascularización urgente. También se observó un aumento ligero de la incidencia de hemorragia mayor y menor en el grupo tratado con el fármaco, y a los 6 meses las diferencias en la variable principal no fueron significativas (tabla 1). A partir de estos resultados, la FDA también ha aprobado el uso de abciximab para los pacientes con angina inestable refractaria, si se prevé la realización de una angioplastia en las 24 h siguientes.

En un subanálisis posterior del ensayo CAPTURE, se detectaron concentraciones de troponina T iguales o superiores a 0,1 ng/ml en un 31% de los pacientes en el momento de ser incluidos en el estudio, y en este subgrupo la incidencia de muerte e infarto de miocardio a los 6 meses fue significativamente menor en el grupo con abciximab que en el placebo (reducción del 68%; el 9,5 frente al 23,9%;  $p = 0,002$ )<sup>12</sup>. En cambio, en los pacientes con valores inferiores de troponina no se hallaron diferencias significativas entre los tratados con abciximab y con placebo (el 7,5 frente al 9,4%;  $p = 0,47$ ).

Para la eptifibatida, se dispone de los resultados del ensayo PURSUIT<sup>9</sup>, en el que 10.948 pacientes con síndrome coronario agudo (angina inestable o infarto sin onda Q) fueron distribuidos, de manera aleatoria, a recibir tratamiento con el fármaco o placebo, según la pauta que se indica en la tabla 1. Todos los pacientes recibieron, además, ácido acetilsalicílico y heparina, según criterio del médico. A los 30 días, se observó una reducción ligera de la variable principal con eptifibatida (tabla 1). Por subgrupos, el beneficio observado fue superior en los pacientes a los que se realizó angioplastia (reducción del riesgo del 31%; el 11,6 frente al 16,7%;  $p = 0,01$ ) que en los que recibieron tratamiento médico (reducción del riesgo del 7%; el 14,5 frente al 15,6%;  $p = 0,23$ ). También se observó un incremento del riesgo de hemorragia mayor y menor con el fármaco, pero en este estudio las diferencias en la variable principal continuaron siendo significativas a los 6 meses (tabla 1).

Además, se dispone de un ensayo clínico previo, realizado en pacientes sometidos a angioplastia o aterectomía, electivas o urgentes, en el que la eptifibatida se administró a dosis inferiores<sup>13</sup>. Aunque los resultados evidenciaron una tendencia favorable al fármaco en comparación con placebo, la diferencia no llegó a ser estadísticamente significativa. No obstante, estos resultados, junto con los datos de intervención percutánea obtenidos en el ensayo PURSUIT, han determinado que algunas agencias reguladoras, como la FDA, aprobaran su uso, no sólo en el síndrome coronario agudo, sino también en las intervenciones percutáneas sin implantación de *stents*<sup>13</sup>.

TABLA 1  
Principales ensayos clínicos realizados con los antagonistas de la glicoproteína IIb/IIIa en pacientes con síndrome coronario agudo

Ensayo	Pauta de tratamiento	Variable principal	Resultados de eficacia	Toxicidad
CAPTURE <sup>8</sup>	Abciximab o placebo de 18 a 24 h antes y 1 h después de la angioplastia	Muerte, IAM o revascularización urgente a los 30 días	Reducción del 20% en la variable principal con abciximab (11,3 frente al 15,2%); $p = 0,013$ Sin diferencias significativas a los 6 meses en la variable combinada	Aumento de riesgo de hemorragia mayor y menor con abciximab (2,8 frente al 1,9%; $p = 0,043$ ) (4,8 frente al 2%, $p = 0,005$ )
PURSUIT <sup>9</sup>	Eptifibatida o placebo durante 72 h (96 h si interacción)	Muerte o IAM a los 30 días*	Reducción del 20% en la variable principal con eptifibatida (14,2 frente al 15,7%); $p = 0,042$ Diferencias significativas a los 6 meses en la variable combinada (12,1 frente al 13,6%; $p = 0,021$ )	Aumento de riesgo de hemorragia mayor y menor con eptifibatida (2,0 frente al 1,3%; $p = 0,003$ ) (11,1 frente al 4,7%; $p = 0,001$ ) <sup>*</sup>
PRISM-PLUS <sup>10</sup>	Tirofiban, heparina o la combinación cada 72 h (DC = 20)	Muerte, IAM o angina refractaria a los 7 días	Reducción del 32% en la variable principal con la combinación frente a heparina sola (12,9 frente al 17,3%; $p = 0,004$ ) Diferencias significativas a los 30 días y a los 6 meses en la variable combinada (18,5 frente al 22,3%; $p = 0,033$ ) (27,7 frente al 32,1%; $p = 0,02$ )	Sin diferencias de hemorragia mayor entre grupos (4,0 frente al 3%); $p = 0,34$ Más retrasos por hemorragias en general con la combinación (3,5 frente al 1,3%; $p = 0,004$ )
PRISM <sup>11</sup>	Tirofiban o heparina 48 h	Muerte, IAM o angina refractaria a los 48 h	Reducción del 33% en la variable principal con tirofiban (3,8 frente al 5,6%; $p = 0,031$ ) Sin diferencias significativas a los 30 días en la variable combinada	Sin diferencias de hemorragia mayor o menor (0,4 frente al 0,4%) (2,0 frente al 1,9%)

\*Sin este ensayo la revascularización urgente no se consideró un componente de la variable principal. En los pacientes no sometidos a bypass coronario, el grupo con tirofiban solo tuvo que pasar por un nivel de mortalidad del 4,5 frente al 3,7% con heparina sola; IAM infarto agudo de miocardio.

El tirofiban se ha investigado en el ensayo PRISM-PLUS<sup>10</sup>, que incluyó a pacientes con síndrome coronario agudo de alto riesgo (más de un 90% presentaban cambios del segmento ST en el electrocardiograma [ECG] y un 45% infarto sin Q) que se distribuyeron de manera

aleatoria a recibir tratamiento con tirofiban solo, heparina sola o la combinación, según la pauta que se indica en la tabla 1. Todos los pacientes recibieron, además, ácido acetilsalicílico. A los 7 días, se observó una reducción de la variable principal en el grupo con la combinación, y las diferencias respecto a heparina sola se mantuvieron significativas a los 30 días, así como a los 6 meses (tabla 1). Por subgrupos, los pacientes sometidos a angioplastia (reducción del riesgo del 45%; el 8,8 frente al 15,2%;  $p = 0,03$ ) se beneficiaron más de la combinación que los que recibieron tratamiento médico (reducción del riesgo del 13%; el 14,8 frente al 16,8%;  $p = 0,46$ ). Las únicas variables individuales que se redujeron de manera significativa fueron el infarto y la isquemia refractaria. La incidencia de hemorragia mayor no difirió entre los dos grupos, aunque la frecuencia de retiradas por hemorragias, en general, sí fue superior en el grupo con la combinación.

En el ensayo PRISM<sup>11</sup>, con tirofiban solo se observó una reducción de la misma variable combinada a las 48 h, en comparación con heparina sola; sin embargo, a los 30 días la diferencia en esta variable entre los dos grupos no fue estadísticamente significativa (tabla 1). En este estudio, los pacientes tenían un riesgo menor (tan sólo un 39% presentaron cambios del segmento ST en el ECG y un 25% infarto sin Q) y se utilizó tirofiban solo. Los resultados con tirofiban tampoco han sido muy favorables en el único ensayo publicado hasta ahora en la angioplastia<sup>14</sup>. Por ahora, ni la FDA ni la Agencia Española del Medicamento han aprobado su uso en esta indicación, fuera del contexto de un síndrome coronario agudo.

Por otra parte, en la mayoría de estudios de coste-efectividad publicados<sup>15-18</sup>, el uso de estos fármacos en los pacientes con síndrome coronario agudo ha resultado coste-efectivo, según los estándares aceptados, aunque el coste por acontecimiento cardiovascular prevenido ha variado según el tipo de gastos que se han considerado en los análisis. En uno de los estudios en que únicamente se ha tenido en cuenta el coste del tratamiento con los fármacos, el precio por muerte o infarto de miocardio prevenido ha sido de 40.000 dólares con tirofiban (basado en los resultados de los ensayos PRISM) y de 80.000 dólares con eptifibatida (basado en el PURSUIT)<sup>17</sup>. Para el abciximab, un análisis similar basado en los resultados del estudio CAPTURE cifraba el coste por infarto prevenido en 11.600 dólares para los pacientes con concentraciones de troponina T  $\geq 0,1$  ng/ml, y en 24.300 dólares para todos los pacientes del ensayo, independientemente de la concentración de troponinas<sup>18</sup>.

Recientemente, se está planteando clasificar más formalmente a los pacientes con síndrome coronario agudo en función del riesgo, con el fin de facilitar su tratamiento, incluido el uso de los antagonistas de la glucoproteína IIb/IIIa<sup>19</sup>. Algunas de las características que se consideran de alto riesgo son la presencia de depresión del segmento ST en el ECG inicial, el aumento de la concentración plasmática de troponinas y/o el infarto sin Q.

## Conclusión

Con los ensayos disponibles, se puede afirmar que los nuevos antiagregantes inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa, añadidos al tratamiento con heparina no fraccionada y ácido acetilsalicílico, reducen el riesgo de infarto no fatal y de revascularización urgente en los pacientes con síndrome coronario agudo, sobre todo en los sometidos a revascularización percutánea. Sin embargo, la reducción de la mortalidad no es estadísticamente significativa. Por tanto, dado que el beneficio observado es moderado, su coste es elevado y existe un riesgo mayor de hemorragia, aunque sea de hemorragias leves, se deberían reservar para los pacientes de mayor riesgo. Algunas de las características de alto riesgo son la presencia de depresión del segmento ST en el ECG inicial, el aumento de la concentración plasmática de troponinas o el infarto sin Q.

Por otra parte, para cada uno de los antiagregantes antagonistas de la glucoproteína IIb/IIIa se han utilizado únicamente las indicaciones para las que se dispone de resultados de ensayos clínicos. Por ahora, no se dispone de ensayos comparativos entre los distintos fármacos que permitan determinar si las diferencias que existen entre ellos tienen alguna relevancia clínica.

## Referencias Bibliográficas:

1. In search of a superaspirin for the heart. In search of a superaspirin for the heart. Lancet

1997; 349: 1409-1410.

2. Abciximab (c7E3 Fab). A review of its pharmacology and therapeutic potential in ischaemic heart disease. *Abciximab (c7E3 Fab). A review of its pharmacology and therapeutic potential in ischaemic heart disease.* *Drugs* 1994; 48: 583-598.

3. Two new antiplatelet drugs for angioplasty and acute coronary syndromes. *Two new antiplatelet drugs for angioplasty and acute coronary syndromes.* *Med Lett Drugs Ther* 1998; 40: 89-90.

4. Use of monoclonal antibody directed against the platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor in high-risk coronary angioplasty. *Use of monoclonal antibody directed against the platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor in high-risk coronary angioplasty.* *N Engl J Med* 1994; 33: 956-961.

5. Long-term protection from myocardial ischemic events in a randomized trial of brief integrin B3 blockade with percutaneous coronary intervention. *Long-term protection from myocardial ischemic events in a randomized trial of brief integrin B3 blockade with percutaneous coronary intervention.* *JAMA* 1997; 278: 479-484.

6. Platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor blockade and low-dose heparin during percutaneous coronary revascularization. *Platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor blockade and low-dose heparin during percutaneous coronary revascularization.* *N Engl J Med* 1997; 336: 1689-1696.

7. Randomised placebo-controlled and balloon-angioplasty-controlled trial to assess safety of coronary stenting with use of platelet glycoprotein IIb/IIIa blockade. *Randomised 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.

8. Randomised placebo-controlled trial of abciximab before and during coronary intervention in refractory unstable angina: the CAPTURE study. *Randomised placebo-controlled trial of abciximab before and during coronary intervention in refractory unstable angina: the CAPTURE study.* *Lancet* 1997; 349: 1429-1435.

9. Inhibition of platelet glycoprotein IIb/IIIa with eptifibatide in patients with acute coronary syndromes. *Inhibition of platelet glycoprotein IIb/IIIa with eptifibatide in patients with acute coronary syndromes.* *N Engl J Med* 1998; 339: 436-443.

10. Inhibition of the platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor with tirofiban in unstable angina and non-Q wave myocardial infarction. *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: 1488-1497.

11. A comparison of aspirin plus tirofiban with aspirin plus heparin for unstable angina. *A comparison of aspirin plus tirofiban with aspirin plus heparin for unstable angina.* *N Engl J Med* 1998; 338: 1498-1505.

12. Benefit of abciximab in patients with refractory unstable angina in relation to serum troponin T levels. *Benefit of abciximab in patients with refractory unstable angina in relation to serum troponin T levels.* *N Engl J Med* 1999; 340: 1623-1629.

13. Randomised placebo-controlled trial of effect of eptifibatide on complications of percutaneous coronary intervention: IMPACT II. *Randomised placebo-controlled trial of effect of eptifibatide on complications of percutaneous coronary intervention: IMPACT II.* *Lancet* 1997; 349: 1422-1428.

14. Effects of the platelet glycoprotein IIb/IIIa blockade with tirofiban on adverse cardiac events in patients with unstable angina or acute myocardial infarction undergoing coronary angioplasty. *Effects of the 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: 1445-1453.

15. Cost-effectiveness of platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibition with eptifibatide in patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes. *Cost-effectiveness of platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibition with eptifibatide in patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes.* *Circulation* 2000; 101: 366-371.

16. Economic assessment of tirofiban in the management of acute coronary syndromes in the hospital setting: an analysis based on the PRISM PLUS trial. *Economic assessment of tirofiban in the management of acute coronary syndromes in the hospital setting: an analysis based on the PRISM PLUS trial.* *Eur Heart J* 1999; 20: 1253-1260.

17. Economic issues in glycoprotein IIb/IIIa receptor Therapy. *Economic issues in glycoprotein IIb/IIIa receptor Therapy.* *Am Heart J* 1999; 136: S24-S32.

18. Cost-effectiveness of treatment with abciximab in patients with unstable angina according to the troponin status: results from the CAPTURE trial [resumen]. *Cost-effectiveness of treatment with abciximab in patients with unstable angina according to the troponin status: results from the*

CAPTURE trial [resumen]. Eur Heart J 1998; 19 (Supl): 402.  
19. Management of acute coronary syndromes. Management of acute coronary syndromes. Br Med J 2000; 321: 220-223