

INHIBIDORES DE LA GLICOPROTEINA IIb/IIIa: SU UTILIDAD EN EL SINDROME CORONARIO AGUDO SIN ELEVACION DEL SEGMENTO ST (ANGINA INESTABLE/INFARTO NO Q). REVISION

Cynthia Vanesa Aragüés Sotomayor, María Lourdes Arce, Vanina Lorena Bastacini
Dr. José María Silveyra

Introducción:

El síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST comprende diferentes entidades clínicas como manifestación de la enfermedad coronaria, en un intento de agruparlas se han utilizado diferentes clasificaciones tendientes a diferenciar los pacientes de mayor riesgo¹.

La angina inestable corresponde a un momento evolutivo de la enfermedad coronaria, en la que se suma a la obstrucción del árbol coronario la presencia de una placa activa, debido a que la fisiopatología es heterogénea y dinámica las conductas terapéuticas también lo son.

Durante la fase aguda el objetivo del tratamiento es evitar la evolución al infarto o muerte y controlar la isquemia miocárdica expresada por los episodios de angor o equivalentes².

Existen evidencias clínicas de estudios controlados y randomizados que muestran beneficios con el uso de diferentes medidas terapéuticas como ser la antiagregación plaquetaria con la aspirina o clopidogrel, el uso de betabloqueantes, bloqueantes de los canales de calcio y la anticoagulación mediante heparina no fraccionada o con la de bajo peso molecular³.

Un nuevo grupo de drogas antiplaquetarias como los inhibidores de la glicoproteína IIb/IIIa aportan un gran beneficio al tratamiento, por lo que nos ha llevado a realizar la siguiente revisión bibliográfica, con el objetivo de responder los siguientes interrogantes:

- ¿Reducen la mortalidad en este grupo de pacientes?
- ¿Reducen la evolución al infarto?
- ¿Su beneficio se concentra en los pacientes que son derivados a tratamiento invasivo?
- ¿Su utilidad depende de la estratificación del riesgo inicial de este grupo de pacientes?

Materiales y Métodos

Para la realización de la presente revisión bibliográfica, los autores procedieron a la búsqueda del material en Medline, artículos en lengua inglesa publicados en revistas médicas como JAMA, JCC, The New England Journal of Medicine, Circulation, Lancet. Se utilizaron

las siguientes palabras claves: antiplaquetario - angina inestable - infarto de miocardio-Mortalidad.

Desarrollo

La disminución marcada del evento final muerte o infarto con aspirina a permitido comprender el rol protagónico de la antiagregación plaquetaria en el síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST⁴. La aspirina actúa inhibiendo la ciclooxigenasa y el tromboxano A2, pero no inhibe la agregación inducida por ADP o catecolaminas. El reconocimiento de la estructura glicoproteica de los receptores plaquetarios a permitido desarrollar drogas inhibidoras de estos receptores en particular las glicoproteínas IIb/IIIa.

La utilización de estas últimas por vía endovenosa induce una inhibición mucho más completa de la agregación plaquetaria que la aspirina.

Los inhibidores de la glicoproteína IIb/IIIa han sido evaluados en seis ensayos clínicos en síndromes coronarios agudos sin elevación del segmento ST.

- PRISM (Platelet receptor inhibition in ischemic syndrome management). Incluyó 3232 pacientes tratados con tirofiban en infusión de 48 horas versus heparina endovenosa (a todos los pacientes se les administro aspirina)⁵.

En las primeras 48 horas se observó una reducción del 32% del punto final combinado de muerte, infarto o angina refractaria (5,6% en el grupo heparina a 3,8% en el grupo tirofiban).

A los 30 días se observó una disminución de la mortalidad del 3,6% a 2,3%; p= 0,02.

- PRISM PLUS (Inhibition of the platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor with tirofiban in unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction.)⁶.

Se incluyeron 1915 pacientes en tres grupos: tirofiban, heparina y ambos. Se evidencia una disminución de la mortalidad en el grupo de tirofiban más heparina (12,9%) versus el grupo heparina sola (19,9%) a los 7 y 30 días.

El grupo tirofiban solo presentó mayor mortalidad, por lo cual no se debe utilizar sin heparina.

- PARAGON International, randomizado, controlled trial of lamifibán inhibitor, heparin or both in unstable angina and non-Q wave infarction⁷.
Incluyó 2282 pacientes distribuidos en tres grupos: lamifibán a altas dosis, lamifibán a bajas dosis, o solamente tratamiento estándar de la angina inestable.
Únicamente se evidenció una diferencia significativa con respecto a la mortalidad a los seis meses en el grupo de lamifibán a bajas dosis.
- PURSUIT Inhibition of platelet glycoprotein IIb/IIIa with eptifibatide in patients with acute coronary syndrome⁸.
En 10948 pacientes tratados con eptifibatide, se evidenció una disminución significativa en cuanto a la progresión al infarto, especialmente en los pacientes angioplastiados (16.6 %) versus (11.6 %) en los no angioplastiados.
- PARAGON B The platelet IIb/IIIa antagonist for the reduction of acute coronary syndrome events in global organization network⁹.
En 5225 pacientes, tratados con lamifibán (ajustando la dosis según la función renal)

o placebo durante 72 horas, se evidenció una disminución significativa del punto final primario (muerte o infarto) en los pacientes angioplastiados (11,6 versus 18,5) y también en los pacientes con troponina alta (11% versus 19%).

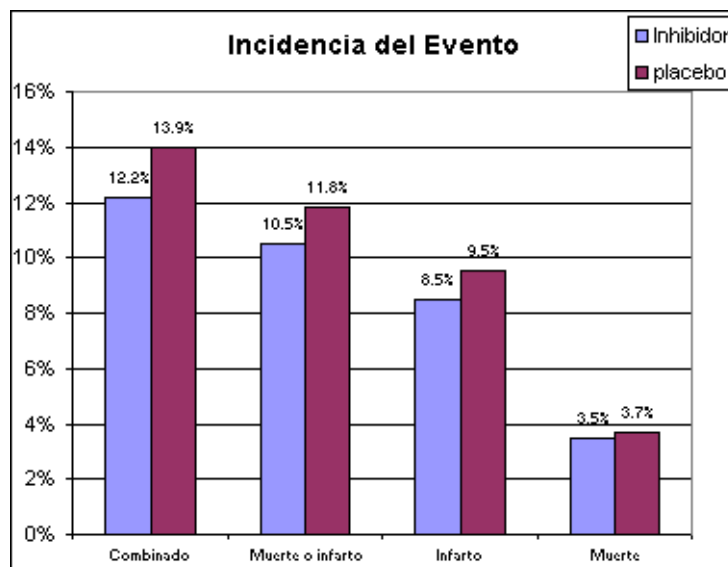
- GUSTO IV Effect of glycoprotein IIb/IIIa receptor blocker abciximab in patients with acute coronary syndrome without early coronary revascularization¹⁰.
En 7800 pacientes randomizados en tres grupos: abciximab en bolo o infusión de 24 horas, abciximab en bolo o infusión de 48 horas y grupo placebo.
En ningún paciente se planeo una estrategia invasiva en los primeros 30 días. No se observo una diferencia significativa en los diferentes grupos.

Comentarios

En un metaanálisis de los seis estudios, se evidenció un efecto beneficioso en reducir la progresión al infarto pero sin beneficio en cuanto a la mortalidad (VER TABLA 1)^{5,6,7,8,9,10}.

TABLA 1

Metaanálisis Eventos con inhibidores de la glicoproteína IIb IIIa en angina inestable								
Eventos a 30 días	Inhibidor (n=16465)		Placebo (n=13105)		RRA%	IC 95%	NNT	IC 95%
	n	%	n	%				
Combinado	2001	12.2%	1828	13.9%	1.80%	1.02%-2.57%	55.68	38.89- 97.98
Muerte o infarto	1731	10.5%	1551	11.8%	1.32%	0.60%- 2.05%	75.64	48.86- 167.47
Infarto	1397	8.5%	1250	9.5%	1.05%	0.39%- 1.71%	94.91	58.39- 253.28
Muerte	572	3.5%	479	3.7%	0.18%	-0.24%- 0.61%		



Una buena parte del beneficio de los inhibidores de las glicoproteínas IIb/IIIa en los ensayos clínicos surge de la reducción del infarto aunque la magnitud de esta reducción es escasa^{5,6,7,8,9,10}.

Análisis por subgrupos de pacientes

- Angioplastiados versus no angioplastiados:

En los pacientes angioplastiados se observó una disminución de eventos combinados (infarto o muerte) de un 34% del riesgo relativo (RRR) y de un 4.1% del riesgo absoluto (RRA). En los pacientes no angioplastiados se observó una disminución del RRR 10,7% y del RRA 1,25%¹¹.

- Pacientes con troponina elevada al ingreso:

El beneficio de los inhibidores de la glicoproteína IIb/IIIa se evidencia en los pacientes de mayor riesgo, como marcador de éste se utiliza la troponina T o I.

En el PRISM, tomando los pacientes con troponina elevada (28%) el tirofiban mostró una disminución de eventos (IAM o muerte) con respecto a los pacientes sin elevación de troponina (4,3% vs 10,6 %).

En el PARAGON B en los pacientes con troponina elevada se evidenció una disminución de eventos en comparación con los pacientes sin elevación de la misma (11,7% vs 10,6%).

En el CAPTURE que incluyó pacientes con angina refractaria y troponina elevada, se evidenció una disminución de eventos (IAM o muerte) del 23.9% al 9.5%. Pero en el GUSTO IV no se encontró diferencia en los subgrupos de pacientes, quizás por que este estudio no tuvo una estrategia invasiva inicial¹².

El beneficio sólo se observa en los estudios con intervenciones precoces, aunque tomando en forma global este es escaso (VER TABLA 2)^{5,9,10,12}.

Análisis en las primeras horas de evolución y previo a la angioplastia

Un análisis de las primeras horas de evolución de el PURSUIT, PRISM PLUS y CAPTURE (VER TABLA 3)¹³.

Tomados en conjunto no existe una reducción en las primeras 72 horas en los pacientes que no son derivados a una intervención.

Conclusiones

Los inhibidores de las glicoproteínas IIb/IIIa tienen una indicación absoluta en los pacientes con angina inestable, que son derivados a angioplastia en la etapa aguda, con una mar-

cada reducción de la incidencia de infarto periprocedimiento y muerte.

La introducción de estos inhibidores en la práctica diaria de la unidad coronaria puede tener una ventaja en la medida que se seleccionen los pacientes (alto riesgo).

En cuanto a los diferentes inhibidores de la glicoproteínas IIb/ IIIa, se demostró el beneficio del abciximab durante la angioplastia, y su falta de resultados positivos cuando se lo utiliza en forma aislada, siendo entonces únicamente útil en aquellos pacientes que serán derivados a cinecoronariografía para eventual revascularización con angioplastia..

Por lo tanto, la utilización de los inhibidores de la glucoproteína IIb-IIIa no han demostrado beneficio para su uso masivo o rutinario en la unidad de cuidados intensivos, debiendo restringirse su aplicación a los pacientes anteriormente mencionados.

BIBLIOGRAFIA

1. Braunwalde E. A classification. *Circulation* 1989, 80: 410-4.
2. Díaz R, Estebanez G, Tajer C y col. Evaluación prospectiva de la clasificación de riesgo norteamericana en angina inestable. *Rev Arg Cardiol* 1995:: 63. Suppl 1:139.
3. Kornoswi M, Waters D, Olu S y col. Aspirin vs heparin to prevent myocardial infarction during the acute phase of unstable angina. *Circulation* 1993, 88: 2045-2048.
4. Cohen M, Adams P, Fuster V, y Col Usefulness of anti-thrombotic therapy in resting angina or no Q wave myocardial infarction therapy, Antithrombotic Therapy in acute coronary syndrome study group. *Am J Cardiol* 1990, 66: 1287-1292.
5. Servoss SJ, Wan Y, Snapinn SM, DiBattiste PM, Januzzi JL Jr. PRISM investigators. A comparison of aspirin plus tirofiban with aspirin syndrome management. *N Engl J Med* 1998, 338:1498-1505.
6. Servoss SJ, Wan Y, Snapinn SM y col. 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, 338:1488-1497.
7. Newby LK, Harrington RA, Bhapkar MV y col. The PARAGON investigators. International randomized controlled trial of lamifiban (a platelet glycoprotein IIb/IIIa) inhibitor, heparin or both in unestable angina and non-Q wave infarction. *Circulation* 1998, 97:2386-2395.
8. Chang WC, Harrington RA, Simoons ML, Califf RM, Lincoff AM, Armstrong PW. The PURSUIT Trial Investigators. Inhibition of platelet glycoprotein IIb/IIIa with eptifibatid in patients with acute coronary syndromes. *N Engl Med* 1998, 339, 436-443.
9. Mukherjee D, Mahaffey KW, Moliterno DJ y col. PARAGON B. Optimal dosing of a platelet glycoprotein IIb/IIIa antagonist, lamifiban, using renal-based algorithms, in patients with acute coronary syndromes: results from the PARAGON B (the platelet IIb/IIIa antagonist for the reduction of acute coronary syndrome events in a global organization network) study. March 2000. Late breaking trials at the congress of the american college of cardiologists. Presented by Robert Harrington.
10. James S, Armstrong P, Califf R y col. GUSTO IV. Efecto of glycoprotein IIb/IIIa receptor blocker abciximab on outcome in patients with acute coronary syndromes without early coronary revascularization: the

GUSTO IV-ACS randomised trial. Lancet 2001, 357:1915-1924.

11. Topol E, Moliterno D, Herrmann H y col. Comparison of two platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitors, tirofiban and abciximab, for the prevention of ischemic events with percutaneous coronary revascularization. N Engl Med. 2001, 344:1888-1894.
12. Ferguson III JJ, the CAPTURE investigators Chimeric 7E 3Antiplatelet Therapy in Unstable angina Refractory to standard treatment. Lancet 1997; 349:1429-35.

13. Boersma E, Moliterno D, Theroux P y col. Platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor inhibition in non-ST – elevation acute coronary syndromes: early benefit during medical treatment only, with additional protection during percutaneous coronary intervention. Circulation 1999, 100:2045-8.

TABLA 2

Efecto de los inhibidores de la glicoproteína IIb/IIIa sobre la incidencia de infarto o muerte en pacientes con troponina elevada al ingreso o en las primeras horas.						
Estudio	Inhibidores		Placebo		Inhibidor	Placebo
	Eventos	Pacientes	Eventos	Pacientes	(%)	(%)
PRISM	13	305	42	324	4,26	13
CAPTURE	8	136	27	139	5,88	19,4
PARAGON B	25	227	45	237	11,01	19
GUSTO IV-ACS	331	3069	153	1533	10,79	10
TOTAL	377	3737	267	2233	OR	IC 95%
%	10,09%		11,96%		0,83	0,7-0,99

TABLA 3

Efecto de los inhibidores de la glicoproteína IIb/IIIa en las primeras horas de evolución previa a la angioplastia o con tratamiento médico.						
Estudio	Inhibidores		Placebo		Inhibidor	Placebo
	Eventos	Pacientes	Eventos	Pacientes	(%)	(%)
CAPTURE	6	630	16	635	0,95	2,50%
PURSUIT	50	4722	75	4739	1,06	1,60%
PRISM-PLUS	5	773	7	797	0,65	0,90%
GUSTO IV	108	5202	40	2598	2,08	1,50%
TOTAL	169	11327	138	8769	RR	IC 95%
%	1,49%		1,57%		0,95	0,76-1,18