

Inhibidores de la Glicoproteína IIb/IIIa en la Práctica Clínica

Felipe Maia, Francisco Carleal Feijó de Sá, Fausto Feres

Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, São Paulo, SP - Brasil

Introducción

Los inhibidores de la glicoproteína IIb/IIIa (IG IIb/IIIa) se desarrollaron en el inicio de los años 1990 con el objetivo de proporcionar bloqueo máximo de la agregación plaquetaria. Su utilización, inicialmente, ocurrió junto a la angioplastia coronaria con balón a fin de reducir la oclusión aguda del vaso tratado y sus complicaciones, como el infarto agudo de miocardio (IAM) periprocedimiento. La disección del vaso tras la dilatación ocasionada por el balón en las intervenciones coronarias percutáneas (ICP) ocurría en el 20% al 25% de los casos, y, como consecuencia de ello, la oclusión aguda se establecía en cerca del 5% de esos pacientes¹.

La reducción en la agregación plaquetaria con los IG IIb/IIIa proporcionó una reducción de los eventos cardiovasculares mayores (muerte, infarto agudo de miocardio (IAM) y revascularización de urgencia del vaso blanco) tras ICP². Sin embargo, fue el advenimiento de los *stents* coronarios –una vez que éstos no sólo restablecen la geometría del vaso, sino que también “sellan” las disecciones– lo que más contribuyó para la eliminación de dichas complicaciones. Los IG IIb/IIIa, junto a los *stents* coronarios, básicamente redujeron el IAM periprocedimiento, que ocurre en virtud de fenómenos de flujo lento como consecuencia de la embolización plaquetaria (“*slow reflow*”, “*no reflow*”) u oclusión de ramas secundarias.

Los buenos resultados de los estudios iniciales como EPIC², EPILOG³ y EPISTENT⁴ con la reducción combinada de eventos cardiovasculares mayores (ECM) impulsaron el uso creciente de los IG IIb/IIIa. Desde entonces, se probaron los diversos fármacos de la clase (abciximab, tirofiban y eptifibatide), en diferentes situaciones –tales como los procedimientos electivos, los síndromes coronarios agudos (SCA) con y sin supradesnivelamiento del segmento ST–, para la reducción de la reestenosis coronaria y, más recientemente, como fármaco auxiliar en la facilitación de angioplastias primarias.

Con la evolución de la terapia antiagregante plaquetaria, surgieron nuevas clases de fármacos, entre ellos los

tienopiridínicos. Hoy día, se volvió obligatorio el pretratamiento con esos medicamentos antes de la ICP⁵. Sin embargo, la terapia antitrombótica también avanzó de modo que recientes estudios con la bivalirudina⁶ y el fondaparinux⁷ permiten que sean diversas las opciones de terapéutica adyuvante en las ICP actuales.

En esta breve revisión estableceremos, de acuerdo con las publicaciones recientes y las directrices actuales, el rol de los IG IIb/IIIa como terapia adyuvante en las ICP, insertos en los más distintos escenarios.

Intervención coronaria percutánea electiva

Los primeros estudios que probaron el uso de esos fármacos en angioplastias electivas fueron EPISTENT⁴ (abciximab), ESPRIT⁸ (eptifibatide) y RESTORE⁹ (tirofiban). Ellos demostraron de manera no uniforme una fuerte tendencia a la reducción de eventos combinados, sobre todo en perjuicio del IAM sin onda Q (elevación de la enzima CK-MB mayor que tres veces el límite superior de la normalidad). Es importante resaltar que el uso de tirofiban en el estudio RESTORE no alcanzó significancia estadística para reducción de ECM, probablemente por haber utilizado subdosis del fármaco (Fig. 1).

Con la evolución de la terapia antiagregante plaquetaria aparecieron los tienopiridínicos. Surgía, entonces, la necesidad de cuestionar si el pretratamiento con esos fármacos podría reemplazar el uso de los IG IIb/IIIa, con resultados equivalentes en la reducción del IAM periprocedimiento. En este sentido, se publicó el estudio ISAR REACT I, en el que se sometieron a ICP a más de dos mil pacientes de bajo riesgo cardiovascular –todos previamente tratados con 600mg de clopidogrel, al menos seis horas antes del procedimiento–, sin demostrarse beneficio de la adición de abciximab a la asociación de AAS y clopidogrel, terapia estándar de la práctica clínica actual. El resultado final de ese análisis sugiere fuertemente no haber un rol que puede ser desempeñado por los IG IIb/IIIa en angioplastias electivas de bajo riesgo¹⁰.

En los días actuales, en Brasil, el 5,5% de las ICP (electivas o no) se realizan bajo efecto de los IG IIb/IIIa, según los datos del CENIC (Centro Nacional de Intervenciones Cardiovasculares)¹¹. A pesar del alto costo del fármaco y de las referencias presentadas, los últimos consensos estadounidense¹² y europeo¹³ preconizan todavía el uso de los IG IIb/IIIa en ICP electivas como indicación IIa, nivel de evidencia B.

Síndrome coronario agudo sin supradesnivelamiento de ST

Se puede decir que el uso de esos fármacos se haya difundido en el ámbito de pacientes de moderado a alto riesgo cardiovascular, en los síndromes coronarios agudos

Palabras clave

Agregación plaquetaria, inhibidores de los receptores de la glicoproteína IIb/IIIa de la membrana plaquetaria, intervención coronaria percutánea.

Correspondencia: Fausto Feres •

Av. Dante Pazzanese, 500 - 04012-909, São Paulo, SP - Brasil
E-mail: faustoferes@hotmail.com

Artículo recibido el 06/12/2007; revisado recibido el 07/01/2008; aceptado el 25/01/2008.

Muerte/IAM/ RLB 30d	IG IIb/IIIa	Placebo	<i>p</i>
EPISTENT *	6,4%	12,1%	S
ESPRIT	7,5%	11%	S
RESTORE	10,3%	12,2%	nS
IAM			
EPISTENT *	5,2%	10,3%	S
ESPRIT	6,2%	9,7%	S
RESTORE	4,2%	5,7%	nS
Muerte			
EPISTENT *	0,5%	1,2%	nS
ESPRIT	0,4%	0,6%	nS
RESTORE	0,7%	0,8%	nS

Figura 1 - Incidencia de eventos cardiovasculares combinados y aislados en los respectivos estudios. * Datos del estudio EPISTENT para eventos cardiovasculares en los 6 meses de seguimiento. Los datos de este estudio se refieren a los grupos stent + abciximab y stent + placebo; IAM – infarto agudo de miocardio; RLB – revascularización de la lesión blanco

con y sin supradesnivelamiento de ST, evento en que se sabe que la intervención precoz junto a la farmacoterapia reduce la posibilidad de eventos cardiovasculares mayores (ECM).

El beneficio de la utilización de IG IIb/IIIa en las SCA sin supradesnivelamiento de ST se comprobó, hace más de una década, con la publicación del estudio CAPTURE¹⁴. Los pacientes con SCA sin supradesnivelamiento de ST de alto riesgo cardiovascular que recibieron el fármaco presentaron reducción de riesgo relativo de eventos mayores (muerte, IAM, RLB) del 28,9% en relación al grupo placebo, al final de 30 días. Ese beneficio, que se observó sólo en los pacientes con lesiones complejas (tipo \geq B2), se debió, específicamente, a la reducción de IAM periprocedimiento. Los estudios siguientes –PRISM-PLUS¹⁵, PARAGON-B¹⁶ y PURSUIT¹⁷– también incluyeron a pacientes con igual presentación. Cuando se realizó la ICP bajo efecto del IG IIb/IIIa, se observó una reducción del riesgo relativo de muerte o IAM, en el período 30 días, en el 42%, el 35% y el 31%, respectivamente, en comparación con el tratamiento conservador. Al confirmarse dichas evidencias científicas, los IG IIb/IIIa conquistaron lugar de destaque en la prescripción de pacientes con SCA sin supradesnivelamiento de ST y de alto riesgo.

De modo semejante a las intervenciones electivas, el uso mandatorio pretratamiento del clopidogrel cuestionó una vez más el real beneficio de los IG IIb/IIIa, ahora en pacientes con SCA sin supradesnivelamiento de ST. La respuesta para esa cuestión se volvió clara a partir de la publicación de los resultados del ISAR REACT II¹⁸. En una población de alto riesgo cardiovascular (elevación de troponina en el 51,9% y enfermedad multiarterial en el 74% de la muestra), el grupo de pacientes con troponina positiva fue el único a alcanzar disminución significativa del desenlace primario (muerte, IAM o RLB) al final de seis meses y un año (Fig. 2).

En una época en que la reducción de costos hospitalarios se convirtió en elemento-clave para las nuevas investigaciones en desarrollo, se evaluó el uso de único *bolus* de IG IIb/IIIa

en publicación reciente¹⁹. La idea de esta estrategia se basa en el hecho de constar de la literatura una comprobación de la potente antiagregación plaquetaria con *bolus* único de eptifibatide, sin que se aumente los riesgos de sangramiento²⁰. En la era de la liberación de los *stents* bajo altas presiones, con uso estándar de clopidogrel, existen pocas complicaciones trombóticas agudas como cierre abrupto del vaso. El tiempo promedio de una ICP actual es menor que una hora en la mayoría de los grandes centros; así que si se conoce la farmacocinética del eptifibatide, se podría esperar mantenimiento de la antiagregación plaquetaria durante al menos dos a tres horas²¹. En el caso del abciximab, ese tiempo llegaría a seis horas. Además de ello, la discontinuación precoz del IG IIb/IIIa podría reducir complicaciones hemorrágicas como, por ejemplo, la presencia de hematomas en zona de punción. Pero, sin duda, el mayor beneficio residiría en la reducción del costo hospitalario. En el estudio PURSUIT¹⁷ el costo promedio de eptifibatide fue de U\$S 1.014; en el ESPRIT⁸, U\$S 502; y en este análisis, U\$S 59¹⁹. Esta puede convertirse en una alternativa muy atractiva, si se la compruebe en grandes estudios randomizados.

Algunos factores, tales como los diferentes diseños de estudios y la diversidad de fármacos utilizados, traen dudas que conducen a la siguiente pregunta: ¿Cuál de los IG IIb/IIIa utilizarse? Tomando en consideración el número expresivamente mayor de estudios en SCA con abciximab; la menor afinidad *in vitro* del eptifibatide por el receptor de glicoproteína IIb/IIIa; ambos sumados, en primer lugar, a la ausencia de grandes estudios randomizados que lo comparen directamente con los demás integrantes del grupo (abciximab y tirofiban); y en segundo, a los resultados de 30 días del estudio TARGET²² –que demostraron mayor incidencia de ECM en la población que usó *bolus* de 10 μ g/kg de tirofiban en comparación al abciximab. Todo ello crea una imagen viciada de que el abciximab debe ser siempre el IG IIb/IIIa de elección en dichas situaciones, curiosamente, con mayor costo. Sin embargo, las publicaciones del estudio

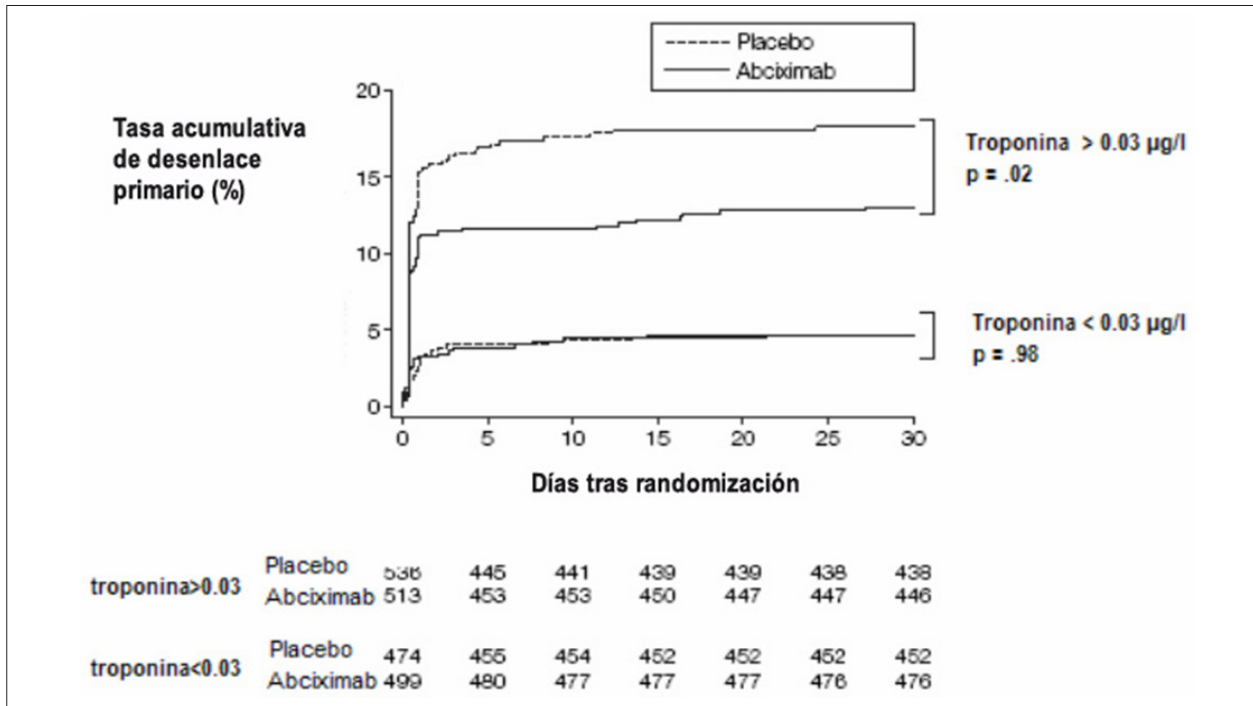


Figura 2 - Curva de Kaplan-Meier para incidencia acumulativa de muerte, IAM y revascularización de la lesión blanco en ambos grupos de tratamiento, subdividiendo los pacientes con y sin elevación de troponina. Modificado de Kastrati A, et al.¹⁸ JAMA.

ADVANCE²³ y del metaanálisis TENACITY²⁴ –éste interrumpido precozmente por razones financieras, al utilizarse un *bolus* mayor de 25µg/kg de tirofiban–, demostraron la no inferioridad de fármaco en relación al abciximab en los desenlaces mayores (muerte, IAM y RLB), además de un perfil de seguridad similar en 30 días. Es importante resaltar que, cuando una SCA sin supradesnivelamiento de ST no es seguida de estratificación invasiva, el uso del abciximab no resulta en beneficios, en conformidad a lo evidenciado claramente por el estudio GUSTO IV²⁵. En cuanto al momento exacto de la administración del fármaco (sala de emergencia versus laboratorio de hemodinámica), el estudio ACUITY Timing²⁶ mostró discreta elevación de eventos isquémicos, sin significancia estadística, para el uso del IG IIb/IIIa en la sala de hemodinámica cuando comparado al uso precoz. Por otro lado, dicho retraso en la utilización del fármaco resultó en una reducción relevante de eventos hemorrágicos (4,9 x 6,1%; $p < 0,001$).

Con tantas comprobaciones constantes de la literatura, el uso de los IG IIb/IIIa en las SCA sin supradesnivelamiento de ST se muestra una indicación inequívoca clase I, nivel de evidencia A, en la ausencia del clopidogrel, según el consenso estadounidense¹². Cuando se utiliza el clopidogrel, la indicación del IG IIb/IIIa se convierte en IIa, nivel de evidencia B. En situaciones complejas, como cierre abrupto del vaso, presencia de trombo visible y fenómeno de “no/slow reflow”, se configura una indicación IIa, nivel de evidencia C, según la directriz europea vigente^{13,27}. Los resultados de los estudios citados traen un mensaje claro: cuanto sean mayores los riesgos, mayores serán los beneficios del fármaco. En general,

se podrá utilizar cualquiera de los IG IIb/IIIa en pacientes de alto riesgo en vigencia de SCA sin supradesnivelamiento de ST sometidos a la estratificación invasiva precoz.

Síndrome coronario agudo con supradesnivelamiento de ST

Las SCA con supradesnivelamiento de ST también cambiaron la indicación para IIa (nivel de evidencia B) desde los últimos consensos europeo y estadounidense, para uso de abciximab, basado en metaanálisis como el de Kandzari et al.²⁸. Al abordar los estudios de vanguardia ADMIRAL, RAPPORT, ISAR II y CADILLAC, dicho metaanálisis demostró que la variable más relevante fue la reducción expresiva de RLB en 30 días, además de su mantenimiento por seis meses en el grupo de pacientes que utilizó abciximab. Esta señalización tardía, por parte de los consensos, se debe tal vez a la dificultad de analizarse en conjunto los diferentes modelos de estudios y sus resultados (Fig. 3).

La ausencia de beneficios sobre la reducción de eventos mayores en el estudio CADILLAC, cuya administración de abciximab era concomitante a la ICP, contrasta con los resultados de los estudios RAPPORT y ADMIRAL. En estos últimos, el uso precoz del abciximab ocurrió en cerca del 25% de los pacientes, antes su llegada al laboratorio de hemodinámica, hecho que resultó mayor posibilidad de flujo distal TIMI III, lo que tal vez explique la discrepancia en los resultados²⁸.

Montalescot et al.²⁹ observaron en metaanálisis de seis estudios en SCA con supradesnivelamiento de ST (tres estudios con abciximab y tres estudios con tirofiban) el rol

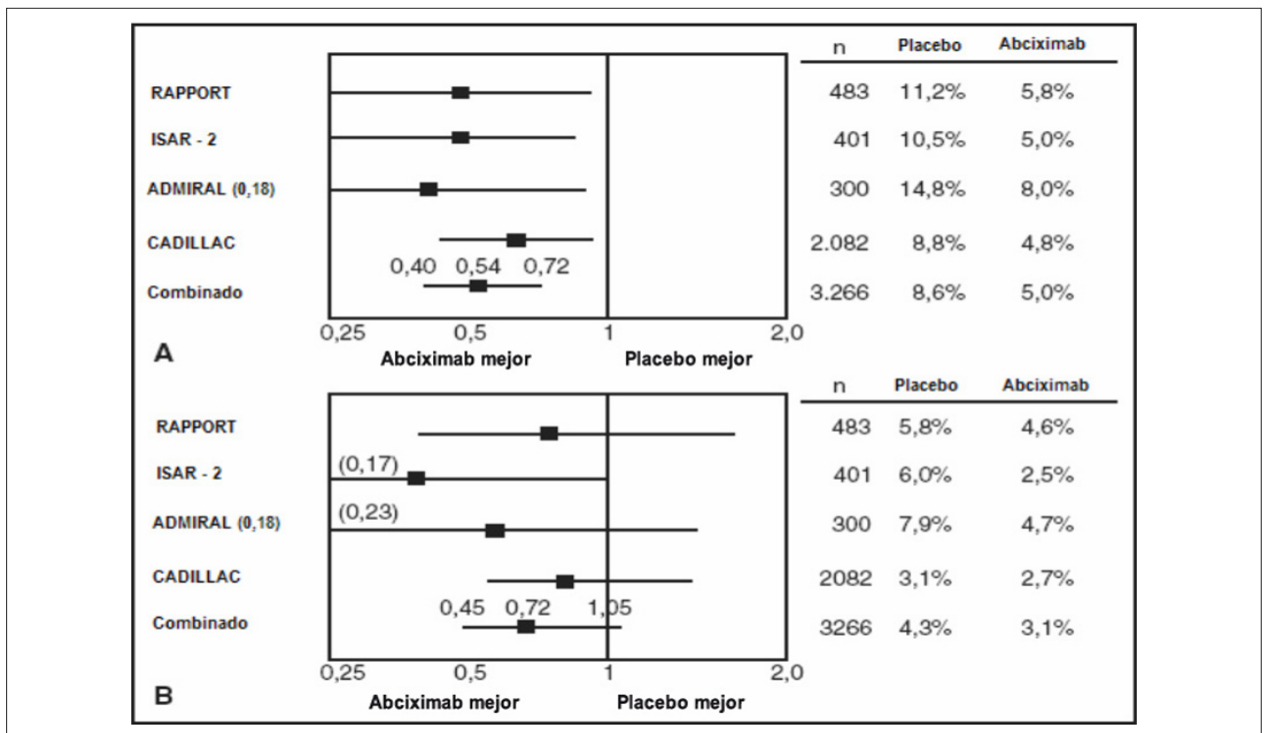


Figura 3 - Razón de posibilidades e intervalo de confianza del 95% para riesgos de muerte, infarto agudo de miocardio y revascularización de la lesión blanco (A); muerte o infarto (B); con abciximab vs placebo. n - número de pacientes. Modificado de Kandzari DE, et al.²⁹ Am Heart J. 2004.

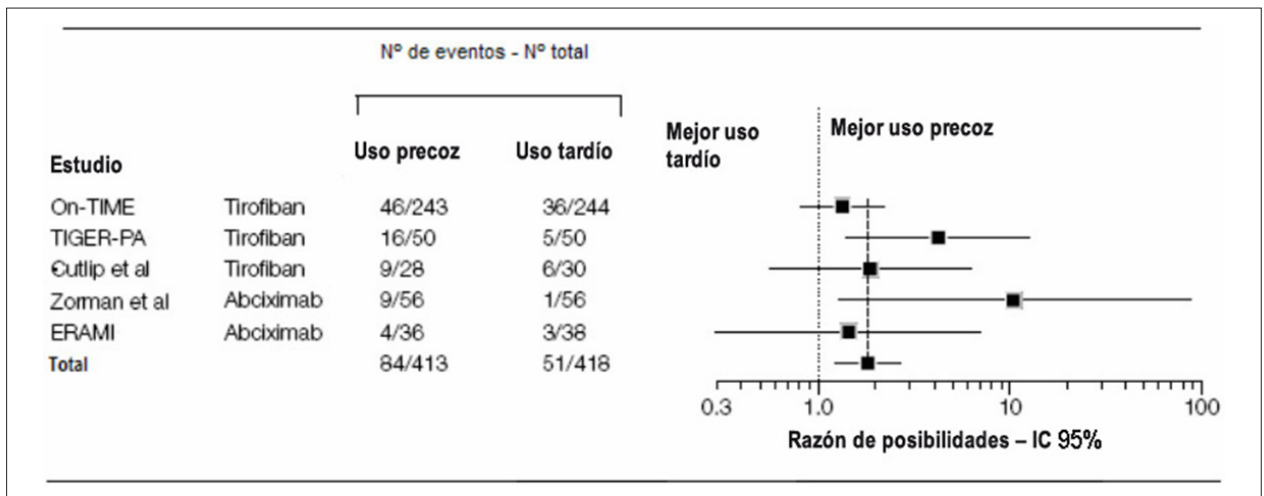


Figura 4 - Razón de posibilidades (RP) para flujo TIMI III con uso precoz versus tardío de IG IIb/IIIa; RC - 1.85 (IC 95%: 1.26-2.71; P<0.01). Prueba de Breslow-Day para heterogeneidad; p=0.12; Datos disponibles de 5 de los 6 estudios; IC- intervalo de confianza. Modificado de Montalescot G, e cols.²⁹ JAMA. 2004

del uso precoz del IG IIb/IIIa (ambulancia o departamento de emergencia). Cuando comparado al uso en el laboratorio de hemodinámica, la administración precoz resultaba en mayor posibilidad de flujo distal TIMI III (20,3% vs 12,2% – razón de posibilidades 1.85, IC 95%, 1.26-2.71; p<.001) (Fig. 4). El uso precoz del fármaco, en ese análisis, resultó en una reducción del 28% en el riesgo relativo de muerte en relación al uso en sala de hemodinámica (4,7% vs 3,4%), aunque sin significancia estadística.

Dichos hallazgos también se confirmaron en el reciente estudio RELax AMI³⁰. En este análisis 210 pacientes fueron randomizados en vigencia de SCA con supradesnivelamiento de ST sometidos a la ATC primaria con uso precoz de abciximab (sala de emergencia – promedio de 55 minutos previo a la ATC) o tardío (laboratorio de hemodinámica – promedio de 14 minutos antes de la ATC – p<0,001). Los desenlaces primarios incluían posibilidad de flujo epicárdico TIMI III, “blush” miocárdico grado 2-3 en la angiografía inicial

Artículo de Revisión

y recuperación de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo con 30 días tras el evento. Todos los beneficios angiográficos ocurrieron con mayor frecuencia en el grupo precoz (Fig. 5), así como una mayor ganancia en la fracción de eyección ($8 \pm 7\%$ vs. $6 \pm 7\%$; $p = 0,02$) con valores absolutos de $51 \pm 9\%$ precoz versus $47 \pm 10\%$ tardío; $p = 0,01$, al final de 30 días.

Srinivas et al.³¹ publicaron recientemente un análisis observacional, utilizándose de datos del registro de angioplastias primarias del estado de Nueva York. Con más de siete mil pacientes tratados entre los años 2000 y 2003, con el 78,5% de uso de IG IIb/IIIa, la tasa de mortalidad hospitalaria cayó del 6,2% para el 3%. En la muestra evaluada, cerca del 30% de los pacientes utilizaron abciximab y el 46% recibieron tirofiban o eptifibatide. Lo que se trata de una sorpresa, ya que éstos tienen solamente la indicación IIb según el consenso de la AHA/ACC¹². Más una vez, la dificultad de interpretar los distintos estudios parece ser responsable de esas particularidades respecto a la indicación del IIb/IIIa junto a la ICP primaria. En la experiencia de nuestro servicio, en Instituto Dante Pazzanese de Cardiología, en el período de 2002 a 2007, se utilizaron los IG IIb/IIIa en cerca del 5% de todas las angioplastias. En el IAM con supradesnivelamiento de ST, a su vez, se los utilizaron en el 30% de las angioplastias primarias.

Angioplastias primarias facilitadas

El estándar de referencia de tratamiento en las SCA con supradesnivelamiento de ST es la reperfusión rápida y eficaz del vaso blanco. Diversos estudios en la literatura han evidenciado la superioridad de la angioplastia primaria cuando comparada al fibrinolítico, si se la realiza en tiempo hábil. Sin embargo, en virtud de una serie de factores, difícilmente se alcanza esa meta (< 90 minutos). Así que surgió la idea del uso del fibrinolítico con o sin IG IIb/IIIa en la ambulancia o sala de emergencia, seguido de angioplastia para garantizar una reperfusión completa. Inicialmente, una serie de estudios piloto como TIGER-PA, ON TIME, Sk-EPTIFIBATIDE y SPEED (piloto do GUSTO-IV) mostraron, en su mayoría, un aumento de la tasa de reperfusión miocárdica, con reducción en la carga de trombo plaquetario, pero con aumento de sangramiento,

sobre todo cuando combinado al uso de fibrinolítico^{32,33}. El estudio GUSTO V, incluyendo a más de 15 mil pacientes, evaluó la asociación de abciximab y subdosis de reteplase contra dosis plena de este último, sin observar diferencia significativa para la tasa de mortalidad tras 30 días ($5,6 \times 5,9\%$) y un año (el 8,4% para ambos grupos); y aún con casi el doble de la incidencia de hemorragia intracraneal en la población con más de 75 años ($2,1$ vs $1,1$)³⁴. A pesar de haber más de 17 estudios en la literatura sobre este tema, dicha estrategia no comprobó sus beneficios clínicos todavía; por otra parte, los malos resultados de trabajos recientes, así como las tasas de hemorragia pueden decretar el fin de esta propuesta terapéutica.

Se publicó recientemente el aguardado estudio FINESSE, con 2.452 pacientes, mayor análisis ya realizado para comparar ATC primaria con angioplastia facilitada. El desenlace primario de mortalidad, fibrilación ventricular y/o insuficiencia cardiaca tras 90 días no resultó estadísticamente distinta entre las comparaciones –ATC primaria con IG IIb/IIIa en el laboratorio vs IG IIb/IIIa y media dosis de reteplase prelaboratorio; y IG IIb/IIIa prelaboratorio x IG IIb/IIIa y media dosis de reteplase prelaboratorio. Hubo mayor incidencia ($p < 0,005$) de hemorragias mayores y menores, según el criterio TIMI, para los dos grupos de angioplastia facilitada –IG IIb/IIIa pre-ATC y media dosis de reteplase com. IG IIb/IIIa pre-ATC–, si comparados con ATC primaria. Esos resultados no traen demasiado optimismo para ese tipo de estrategia³⁵.

Intervención coronaria percutánea en diabéticos

Otra población que puede despertar el interés de los investigadores es la de diabéticos, que, como se sabe, presenta el mayor grado de inflamación y disfunción endotelial. Cuadro éste que culmina en un ambiente propicio para el desarrollo de enfermedad arterial coronaria. Las plaquetas de esos pacientes se presentan más rígidas, sus membranas muestran menor viscosidad y presentan una mayor cantidad de receptores de la glicoproteína IIb/IIIa. Ese grupo de pacientes tiende a experimentar mayor tasa de mortalidad y de RLB en el primer año tras ICP si comparado a la

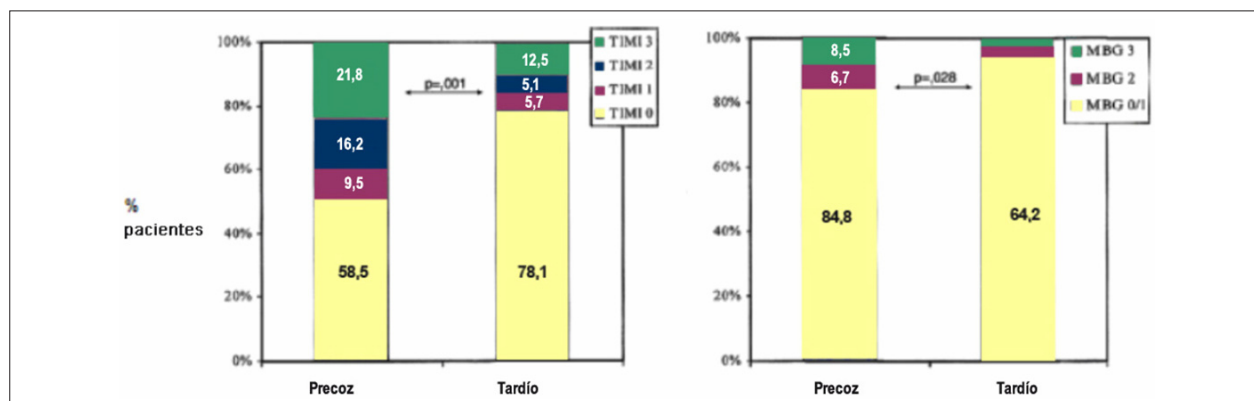


Figura 5 - Flujo epicárdico según el criterio TIMI Thrombolysis in Myocardial Infarction (izquierda) y grado de blush miocárdico-MBG (derecha) en la angiografía inicial en los grupos con uso de IG IIb/IIIa precoz y tardío. Grupo precoz con flujo TIMI III significativamente mayor ($p = 0,0001$ vs grupo tardío), así como MBG 3 ($p = 0,028$ vs grupo tardío). Modificado de Maioli M, et al.³⁰ J Am Coll Cardiol. 2007.

población de no diabéticos³⁶. Un subanálisis retrospectivo del EPISTENT, al abordar solamente la población de diabéticos, mostró reducción tardía de la RLB en el grupo que usó abciximab³⁷; dicha hipótesis, sin embargo, no se confirmó en los desenlaces primarios del estudio ISAR-SWEET³⁸, en lo que fueron randomizados 701 pacientes diabéticos y se los sometieron a ICP electiva para que recibieran abciximab o placebo. En ese estudio, la incidencia de muerte o IAM fue del 8,3% en el grupo abciximab, y del 8,6% en el grupo placebo, sin distinción estadísticamente significativa entre los grupos. Casi en simultáneo, el estudio DANTE³⁹, al reestudiar con ultrasonido intracoronario a un grupo exclusivo de pacientes diabéticos, seis meses tras angioplastia electiva, no observó ningún efecto sobre la disminución de la tasa de reestenosis en el grupo que utilizó abciximab (Fig. 6).

Sin embargo, en una población de diabéticos de más alto riesgo, el uso de abciximab ya demostró impacto en la reducción de eventos. Montalescot et al.⁴⁰, en reciente metaanálisis de SCA con supradesnivelamiento de ST, observaron incidencia cuatro veces mayor de muerte e IAM en diabéticos en relación a no diabéticos al final de tres años de seguimiento. La utilización del abciximab, en esta población diabética, presentó beneficio relevante sobre la reducción de desenlaces cardiovasculares.

Otro metaanálisis de seis estudios⁴¹, de esta vez en vigencia de SCA sin supradesnivelamiento de ST, demostró que pacientes diabéticos también presentan beneficio a través de la utilización de los IG IIb/IIIa. Entre más de seis mil pacientes incluidos, la terapia antiplaquetaria con IG IIb/IIIa apuntó reducción de mortalidad, tras 30 días, del 6,2% para el 4,6% (reducción relativa, 0,74; [IC95% 0,59-0,92]; $p=0,007$). A pesar de que estos estudios hayan observado una acción protectora para dichos pacientes, no existe hasta el momento ninguna indicación específica, según los consensos estadounidense y europeo para el uso de los IG IIb/IIIa precisamente en la población diabética.

Nuevas opciones

En búsqueda por el antitrombínico ideal para el tratamiento de las SCA, se probaron nuevos fármacos como, por ejemplo, el fondaparinux y la bivalirudina (inhibidores directos de la trombina), con mayor perfil de seguridad en relación con la incidencia de eventos hemorrágicos, cuando comparados a la terapia estándar que consiste en la asociación de heparina e IG IIb/IIIa junto a la ICP.

Se probó la bivalirudina, previamente utilizada sólo como alternativa a los pacientes que desarrollaran trombocitopenia inmune inducida por heparina, inicialmente en el estudio REPLACE 2⁴². La bivalirudina, asociada al uso criterioso de IG IIb/IIIa, comprobó su no inferioridad ante la asociación de heparina no fraccionada (HNF) – IG IIb/IIIa en ICP electivas y de urgencia, con resultados equivalentes al final de un año, en todos los subgrupos evaluados, además de menor incidencia de hemorragias mayores en la fase intrahospitalaria (2,4% x 4,1%; $p<0,001$). Es importante resaltar la tendencia a la disminución de mortalidad en el grupo con bivalirudina, aunque sin significancia estadística (Fig. 7).

Los resultados del reciente estudio ACUITY⁶ demostraron la no inferioridad del uso aislado de la bivalirudina, cuando comparada a las asociaciones de HNF – IG IIb/IIIa y bivalirudina – IG IIb/IIIa en relación a eventos isquémicos y con reducción relevante de eventos hemorrágicos importantes en pacientes con SCA sin supradesnivelamiento de ST, independiente del uso de tienopiridínicos (Fig. 8). La confirmación de los datos en el subanálisis ACUITY-PCI⁴³, aunque con cuestionamientos respecto a los grupos de pacientes que no utilizaron tienopiridínico pre-ICP y aquellos con troponina positiva, en que el uso aislado de la bivalirudina demostró tendencia a elevación del número de eventos isquémicos (sin significancia estadística) trae una nueva opción para el tratamiento de las SCA sin supradesnivelamiento de ST de alto riesgo (indicación IIA – nivel de evidencia B)⁴⁴, específicamente cuando el riesgo

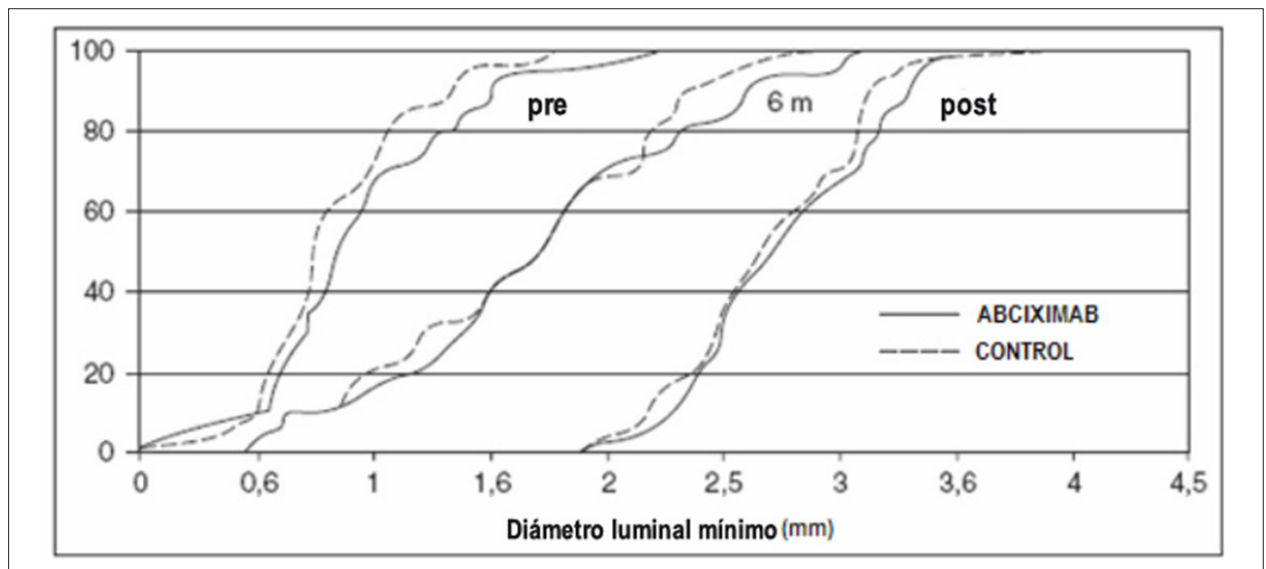


Figura 6 - Distribución acumulativa para diámetro luminal mínimo pretratamiento y con seis meses de acompañamiento para los grupos de control y abciximab mm - milímetros. Modificado de Chaves AJ, et al.³⁹ Circulation. 2004

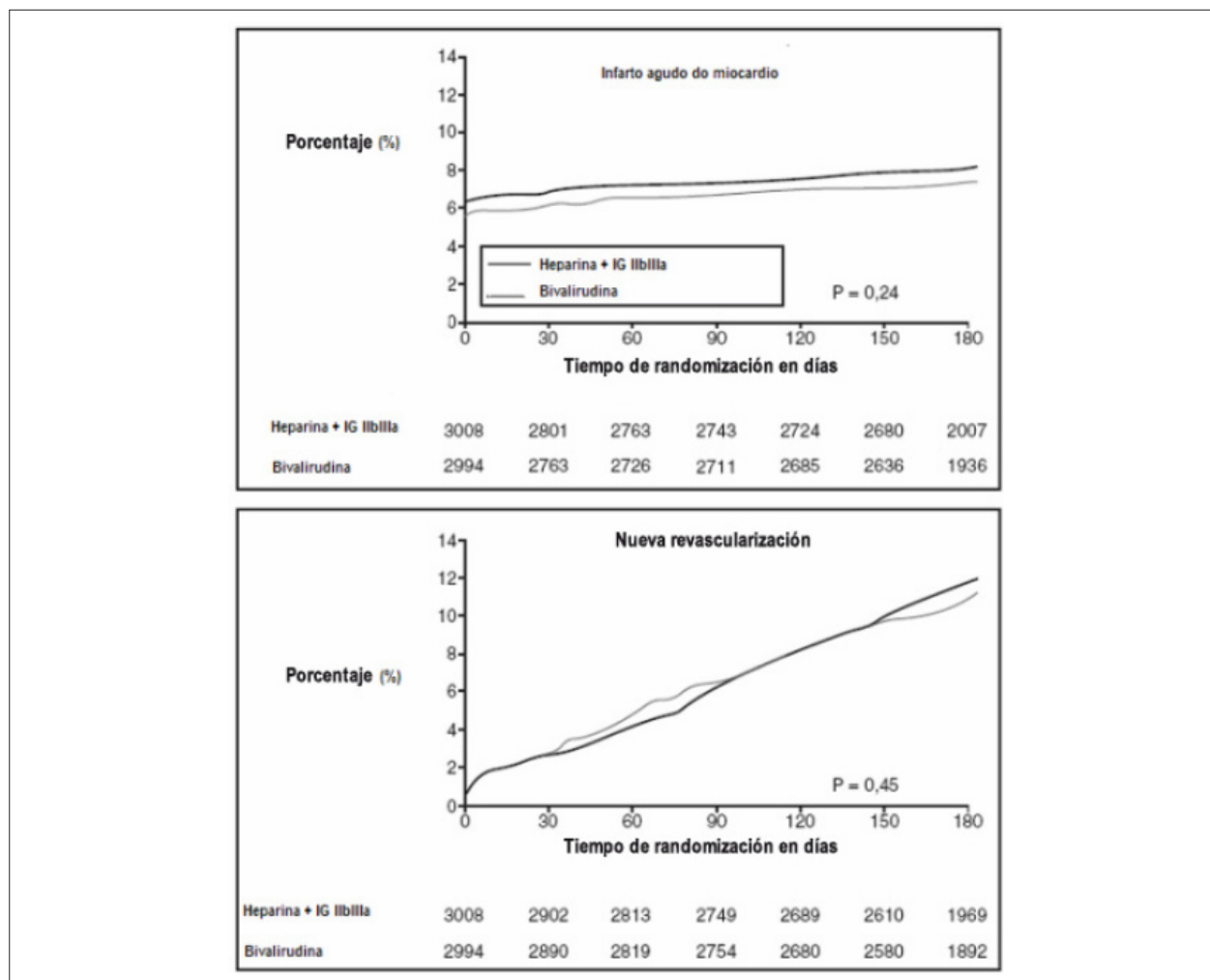


Figura 7 - Incidencia acumulativa de infarto agudo de miocardio y nueva revascularización de la lesión blanco; IG - Inhibidor de glicoproteína IIb/IIIa; Modificado de Lincoff AM, et al.⁴² JAMA. 2003

de eventos hemorrágicos es significativa (adultos ancianos, sexo femenino y bajo peso).

El fondaparinux, otro fármaco con acción directa sobre la trombina, también demostró superioridad cuando comparado a heparinas no fraccionada y de bajo peso molecular en los estudios OASIS-5⁷ (SCA sin supradesnivel de ST) y OASIS-6⁴⁵ (SCA con supradesnivelamiento de ST), en relación con los desenlaces cardiovasculares mayores (muerte, IAM y accidente vascular encefálico) y, sobre todo, reducción relevante sobre la incidencia de hemorragias mayores y menores. Ambos estudios, juntos, incluyeron más de 20 mil pacientes, pero los resultados sobre la incidencia de ECM no resultaron transponibles para el grupo sometido a ICP. La incidencia de trombosis de catéter en el estudio OASIS-5 para el grupo con fondaparinux aislado se configuró muy superior al grupo con heparina de bajo peso molecular (1,3% vs 0,6%). Sin embargo, este problema parece resolverse si se añade otro fármaco con actividad anti-IIa (HNF o bivalirudina)⁴⁴ durante la ICP, sin elevar el riesgo de sangramiento.

Conclusión

Ante las evidencias presentadas, el uso de los IG IIb/IIIa se volvió extremadamente racional en los últimos años. Su utilización, en los días actuales, se restringe a las SCA con y sin supradesnivelamiento de ST (con marcadores de alto riesgo como troponina positiva), tomando en cuenta que los consensos todavía preconizan el uso del tirofiban y del eptifibatide para las estrategias inicialmente conservadoras. Las cuestiones de costo y la incidencia de eventos hemorrágicos, directamente relacionados al aumento de la tasa de mortalidad intrahospitalaria, abrieron paso para estudios con nuevos fármacos que mostraron resultados prometedores.

Algunas nuevas opciones de uso para los IG IIb/IIIa, como, por ejemplo, la utilización precoz del abciximab antes de la llegada al laboratorio de hemodinámica en las SCA con supradesnivelamiento de ST y el *bolus* único de eptifibatide en ICP electiva pueden justificar futuros cambios de las directrices. Al uso de los fármacos del grupo se debe añadir una dosis ajustada de HNF para ICP (promedio de 70UI/kg) a fin de disminuirse la posibilidad de eventos hemorrágicos.

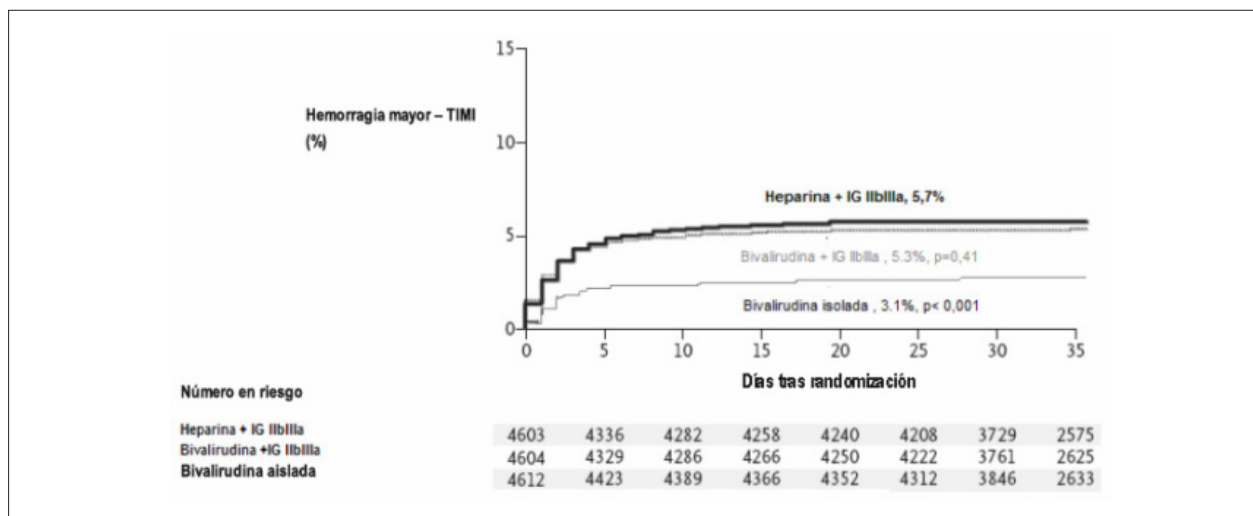


Figura 8 - Curva de Kaplan-Meier para eventos hemorrágicos. Modificado de Stone GW, et al.⁴³ Lancet. 2007

Casos bajo alto riesgo de complicaciones trombóticas, como en anatomías complejas (lesiones que contienen trombo), también se configuran como una alternativa al uso de esos fármacos. Se debe, todavía, corregir siempre que necesario las dosis de eptifibatide (Cl Cr < 50 ml/min) y tirofiban (Cl Cr < 30 ml/min) para insuficiencia renal. Si es la bivalirudina el anticoagulante de elección para a ICP, no se debe utilizar IG IIb/IIIa; a su vez, combinado al fondaparinux, el IG IIb/IIIa puede convertirse en una de las alternativas de asociación, si se realice la ICP precoz. A pesar de las recientes actualizaciones de los consensos, esos nuevos fármacos todavía no están disponibles para uso en Brasil.

Potencial Conflicto de Intereses

Declaro no haber conflicto de intereses pertinentes.

Fuentes de Financiación

El presente estudio no tuvo fuentes de financiación externas.

Vinculación Académica

No hay vinculación de este estudio a programas de postgrado.

Referencias

- Williams D, Holubkov R, Yeh W, Bourassa MC, Al-Bassam M, Block PE, et al. Percutaneous coronary intervention in the current era compared with 1985-1986: the National Heart, Lung and Blood Institute Registry. *Circulation*. 2000; 102: 2945-51.
- Use of a monoclonal antibody directed against the platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor in high-risk coronary angioplasty. The EPIC Trial Investigators. *N Engl J Med*. 1994; 330: 956-61.
- Platelet glycoprotein iiib/iiiia receptor blockade and low-dose heparin during percutaneous coronary revascularization. The EPILOG Investigators. *N Engl J Med*. 1997; 336: 1689-96.
- Randomized placebo-controlled and Balloon-angioplasty-controlled trial to assess safety of coronary stenting with use of platelet glycoprotein. IIb/IIIa blockade. EPISTENT Investigators. *Lancet*. 1998; 352: 87-92.
- Mehta SR, Yusuf S, Peters RJ. The clopidogrel in unstable angina to prevent recurrent ischemic events trial investigators: effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med*. 2001; 345: 494-502.
- Stone GW, McLaurin BT, Cox DA, Bertrand ME, Lincoff AM, Moses JW, et al. Bivalirudin for patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2006; 355: 2203-16.
- Yusuf S, Mehta SR, Chrolavicius S, Afzal R, Pogue J, Granger CB, et al. The Fifth Organization to Assess Strategies in Acute Ischemic Syndromes Investigators. Comparison of fondaparinux and enoxaparin in acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2006; 354: 1464-76.
- O'Shea JC, Madan M, Cantor WJ, Pacchiana CM, Greenberg S, Joseph DM, et al. Design and methodology of the ESPRIT trial: evaluating a novel dosing regimen eptifibatide in percutaneous coronary intervention. *Am Heart J*. 2000; 140: 834-9.
- Gibson CM, Goel M, Cohen DJ, Piana RN, Deckesbaum LI, Harris KE, et al. Six-month angiographic and clinical follow-up of patients prospectively randomized to receive either tirofiban or placebo during angioplasty in the RESTORE trial. Randomized Efficacy Study of Tirofiban for Outcomes and Restenosis. *J Am Coll Cardiol*. 1998; 32: 28-34.
- Kandzari DE, Berger PB, Kastrati A, for the ISAR-REACT Study Investigators. Influence of treatment duration with a 600-mg dose of clopidogrel before percutaneous coronary revascularization. *J Am Coll Cardiol*. 2004; 44: 2133-6.
- Sociedade Brasileira de Hemodinâmica e Cardiologia Intervencionista. Centro Nacional de Intervenções Cardiovasculares. CENIC. Estatística Ano 2005. (on line). [Acesso em: 2008 jan 05]. Disponível em: <http://www.sbhci.org.br>.
- Kinoshita S, Smith SC Jr, Hirshfeld JW Jr, Jacobs AK, Morrison DA, Williams DO, et al. 2007 focused update of the ACC/AHA/SCAI 2005 guideline update for percutaneous coronary intervention: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice guideline. *J Am*

Artículo de Revisión

- Coll Cardiol. 2008; 51 (2): 172-209.
13. Silber S, Albertsson P, Avilés FF, Camici PG, Colombo A, Hamm C, et al. European Society of Cardiology: Task Force for Percutaneous Coronary Intervention of the European Society of Cardiology. Guidelines for percutaneous coronary intervention. *Eur Heart J*. 2005; 26: 804-47.
 14. Heesch C, Hamm CW, Bruemmer J, Simoons ML. Predictive value of C-reactive protein and troponin T in patients with unstable angina: a comparative analysis. CAPTURE Investigators. Chimeric c7E3 AntiPlatelet Therapy in Unstable angina REfractory to standard treatment trial. *J Am Coll Cardiol*. 2000; 35: 1535-42.
 15. The PRISM-PLUS investigators. Inhibition of the platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor with tirofiban in unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction. Platelet Receptor Inhibition in Ischemic Syndrome Management (PRISM) in Patients Limited by Unstable Signs and Symptoms (PRISM-PLUS) Study Investigators. *N Engl J Med*. 1998; 338: 1488-97.
 16. Moliterno DJ, for The PARAGON B International Steering Committee. Patient specific dosing of IIb/IIIa antagonists during acute coronary syndromes: rationale and design of the PARAGON B study. *Am Heart J*. 2000; 139: 563-6.
 17. Inhibition of platelet glycoprotein IIb/IIIa with eptifibatid in patients with acute coronary syndrome. The PURSUIT Trial investigators. Platelets Glycoprotein IIb/IIIa in Unstable Angina: Receptor Suppression Using Intergilin Therapy. *N Engl J Med*. 1998; 339: 436-43.
 18. Kastrati A, Mehilli J, Neumann FJ, Dotzer F, ten Berg J, Bollwein H, et al. Abciximab in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention after clopidogrel pretreatment: the ISAR-REACT 2 randomized trial. *JAMA*. 2006; 295 (13): 1531-8.
 19. Marmur JD, Mitre CA, Barnathan ES, Cavoşoglu E. Benefit of bolus-only glycoprotein IIb/IIIa inhibition during percutaneous coronary intervention: insights from the very early outcomes in the Evaluation of 7E3 for the Prevention of Ischemic Complications (EPIC trial). *Am Heart J*. 2006; 152: 876-81.
 20. Fischell TA, Attia TA, Rane SG. High dose, single-bolus eptifibatid is effective in preventing non-Q wave myocardial infarction with minimal bleeding complications in elective coronary stenting (abstract). *Am J Cardiol*. 2005; 96 (Suppl 7A): 153H.
 21. Gilchrist IC, O'Shea JC, Kosoglou T, Jennings LK, Lorenz TJ, Kitt MM, et al. Pharmacodynamics and pharmacokinetics of higher-dose double-bolus eptifibatid in percutaneous coronary intervention. *Circulation*. 2001; 104: 406-11.
 22. Topol EJ, Moliterno DJ, Herrmann HC, Powers ER, Grines CL, Cohen DJ, et al. Comparison of two platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitors, tirofiban and abciximab, for the prevention of ischemic events with percutaneous coronary revascularization. *N Engl J Med*. 2001; 344: 1888-94.
 23. Valgimigli M, Peroco G, Barbieri D, Ferrari F, Guardigli G, Parrinello G, et al. The additive value of tirofiban administered with the high-dose bolus in the prevention of ischaemic complications during high-risk coronary angioplasty. *J Am Coll Cardiol*. 2004; 44: 14-9.
 24. Dawson CB, Mukherjee D, Valgimigli M, Charnigo R, Walters DL, Danzi GB, et al. Meta-analysis of trials with higher dose single-bolus tirofiban versus abciximab in patients undergoing percutaneous coronary interventions. (abstract). *Circulation*. 2006; 114: II-647.
 25. Simoons ML, GUSTO IV-ACS Investigators. Effect of glycoprotein IIb/IIIa receptor blocker abciximab on outcome in patients with acute coronary syndromes without early coronary revascularization: the GUSTO IV-ACS randomized trial. *Lancet*. 2001; 357: 1915-24.
 26. Stone GW, Bertrand ME, Moses JW, Ohman M, Lincoff AM, Ware JH, et al. Routine upstream initiation vs deferred selective use of glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in acute coronary syndromes: the ACUITY Timing trial. *JAMA*. 2007; 297: 591-602.
 27. Wijckema JS, Jessurn GA, Van Boven AJ, Versteeg DI, Haustvast RW, Tio RA. Clinical impact of abciximab on long-term outcome after complex coronary angioplasty. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2003; 60: 339-43.
 28. Kandzari DE, Hasselblat V, Tchong JE, Stone GW, Califf RM, Kastrati A, et al. Improved clinical outcome with abciximab therapy in acute myocardial infarction: a systematic overview of randomized clinical trials. *Am Heart J*. 2004; 147: 457-62.
 29. Montalescot G, Borentain M, Payot L, Collet JP, Thomas D. Early vs late administration of glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in primary percutaneous coronary intervention of acute ST-segment elevation myocardial infarction: a meta-analysis. *JAMA*. 2004; 292 (3): 362-6.
 30. Maioli M, Bellandi F, Leoncini M, Toso A, Dabizzi R. Randomized early versus late Abciximab in acute myocardial infarction treated with primary coronary intervention (RELAX-AMI Trial). *J Am Coll Cardiol*. 2007; 49: 1517-24.
 31. Srinivas VS, Skeif B, Negassa A, Bang J, Shagra H, Monrad E. Effectiveness of glycoprotein IIb/IIIa inhibitor use during primary coronary angioplasty: results of propensity analysis using the New York State Percutaneous Coronary Intervention Reporting System. *Am J Cardiol*. 2007; 99: 482-5.
 32. Al-Mallah MH, Sinno MC. The efficacy and safety of thrombolytic facilitated PCI for ST-elevation myocardial infarction? A meta analysis of randomized clinical trials (abstract). *Circulation*. 2005; 112 (17 Suppl II): II-620.
 33. Keeley EC, Boura JA, Grines CL. Comparison of primary and facilitated percutaneous coronary interventions for ST-elevation myocardial infarction: quantitative review of randomised trials. *Lancet*. 2006; 367: 579-88.
 34. Topol EJ, GUSTO V Investigators. Reperfusion therapy for acute myocardial infarction with fibrinolytic therapy or combination reduced fibrinolytic therapy and platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibition: the GUSTO V randomised trial. *Lancet*. 2001; 357: 1905-14.
 35. Ellis SG, Tendera M, Topol EJ, et al. Facilitated PCI in Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction – FINESSE Investigators. *N Engl J Med* 2008; 358: 2205-17.
 36. Laskey WK, Selzer F, Vlachos HA, Johnston J, Jacobs A, King SB 3rd, et al. Comparison of in-hospital and one-year outcomes in patients with and without diabetes mellitus undergoing percutaneous catheter intervention (from the National Heart, Lung, and Blood Institute Dynamic Registry). *Am J Cardiol*. 2002; 90: 1062-7.
 37. Marso SP, Lincoff AM, Ellis SG, Bhatt DL, Tanguay JF, Kleiman NS, et al. Optimizing the percutaneous interventional outcomes for patients with diabetes mellitus: results of the EPISTENT (Evaluation of platelet IIb/IIIa inhibitor for stenting trial) diabetic substudy. *Circulation*. 1999; 100: 2477-84.
 38. Mehilli J, Kastrati A, Schühlen H, Dibra A, Dotzer F, von Beckerath N, et al. Randomized clinical trial of abciximab in diabetic patients undergoing percutaneous coronary interventions after treatment with a high loading dose of clopidogrel for the intracoronary stenting and antithrombotic regimen: Is Abciximab a Superior Way to Eliminate Elevated Thrombotic Risk in Diabetics (ISAR-SWEET). *Circulation*. 2004; 110: 3627-35.
 39. Chaves AJ, Sousa AC, Mattos LA, Abizaid A, Staico R, Feres F, et al. Volumetric analysis of in-stent intimal hyperplasia in diabetic patients treated with or without abciximab: results of the Diabetes Abciximab Stent Evaluation (DANTE) randomized trial. *Circulation*. 2004; 109: 861-6.
 40. Montalescot G, Antoniucci D, Kastrati A, Neumann FJ, Borentain M, Migliorini A, et al. Abciximab in primary coronary stenting of ST-elevation myocardial infarction: a European meta-analysis on individual patients' data with long-term follow-up. *Eur Heart J*. 2007; 28 (4): 443-9.
 41. Roffi M, Chew DP, Mukherjee D, Bhatt DL, White JA, Heesch C, et al. Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitors reduce mortality in diabetic patients with non-ST-segment coronary syndromes. *Circulation*. 2001; 104: 2767-71.
 42. Lincoff AM, Bittl JA, Harrington R, Feit F, Kleiman NS, Jackman JD, et al. Bivalirudin and provisional glycoprotein IIb/IIIa blockade compared with heparin and planned glycoprotein IIb/IIIa blockade during percutaneous coronary intervention: REPLACE-2 randomized trial. *JAMA*. 2003; 289: 853-63.
 43. Stone GW, White HD, Ohman EM, Bertrand ME, Lincoff AM, McLaurin BT, et al. Bivalirudin in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention: a subgroup analysis from the Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage strategy (ACUITY) trial. *Lancet*. 2007; 369: 907-19.
 44. Anderson JL, Adams CD, Antman EM, Bridges CR, Califf RM, Casey DE Jr, et al. ACC/AHA 2007 guidelines for the management of patients with unstable angina/non ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology / American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2002 Guidelines for the management of patients with unstable angina / non ST-Elevation Myocardial Infarction) developed in collaboration with the American College of Emergency Physicians, the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and the Society of Thoracic Surgeons: endorsed by the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation and the Society for Academic Emergency Medicine. *J Am Coll Cardiol*. 2007; 50 (7): e1-e157.
 45. Yussuf S, Mheta SR, Chrolavicius S, Afzal R, Pogue J, Granger CB, et al. Effects of fondaparinux on mortality and reinfarction in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction: the OASIS-6 randomized trial. *JAMA*. 2006; 295 (13): 1519-30.