

## Nuevos antiagregantes en la angina inestable

La antiagregación iniciada como tratamiento de la angina inestable en la década de los 80, ha conseguido que mejore su pronóstico. El elevado número de enfermos con esta grave patología a seguir estudiando la manera de mejorar su evolución, a pesar de la baja incidencia de complicaciones graves (infarto agudo de miocardio (IAM) y muerte súbita).

Por esto, cuando se ensaya una nueva intervención terapéutica en la angina inestable, aunque los resultados positivos que se obtienen sean significativos, en realidad suponen sólo una modificación moderada del pronóstico. En principio la investigación debe tener como objetivos el conocimiento y modificación de la patogenia de la enfermedad (arterioesclerosis coronaria), y el control del desencadenante agudo (trombosis).

La lesión arterioesclerótica coronaria tiene un núcleo lipídico y una cubierta fibrosa que estenosa moderada y progresivamente la luz. Los factores locales, secundarios a cambios de flujo de la sangre o derivados de las alteraciones de la pared del vaso, provocan disrupción de la placa y exponen el núcleo lipídico al torrente sanguíneo, como consecuencia aparece un trombo rico en plaquetas que se autopropaga. El trombo mural disminuye el diámetro del vaso, altera el flujo laminar y originan nuevas fuerzas de cizallamiento sobre la placa de ateroma, además, es un generador de trombina y, al aumentar su tamaño progresivamente, crece la superficie expuesta a la sangre con lo que estimula nueva formación de trombo<sup>1</sup>. La obstrucción trombótica vascular completa produce infarto agudo de miocardio, mientras que si es incompleta el síndrome coronario será la angina inestable.

La consecuencia de la lesión vascular es la exposición de factores tisulares que inician la cascada de la coagulación y se produce generación de trombina. La trombina y otras moléculas (ADP, tromboxano (Tx), A<sub>2</sub> serotonina, colágeno...)<sup>2</sup> consiguen la exposición/activación de los receptores de la glicoproteína IIb/IIIa que sirven de unión entre el fibrinógeno y la plaqueta. Este es el punto final común a partir del cual las pla-

quetas se agregan. Las investigaciones actuales están orientadas a conseguir el fármaco que con más potencia y menos efectos secundarios bloquee estos receptores. El objetivo fundamental en el control del síndrome coronario agudo (SCA), es interrumpir esta generación de trombo rico en plaquetas, y conseguir que, en la reparación de la superficie lesionada de la placa de ateroma, no se desencadene un fenómeno trombótico intenso, sino que solamente tapice la lesión. El comienzo del estudio de los fármacos bloqueantes del receptor GB IIb/IIIa se ha realizado estudiando su comportamiento en el daño endotelial extenso que produce la angioplastia coronaria (ACTP), dado que su evolución se complica por fenómenos trombóticos.

El primer antiagregante usado con éxito fue la Aspirina. Actúa inhibiendo la ciclooxigenasa como paso previo a formación del TxA<sub>2</sub>, con una mejoría pronóstica de la angina inestable del 50%. Su asociación con antitrombóticos, heparina no fraccionada y actualmente con algunas de las heparinas de bajo peso molecular<sup>3</sup>, ha mejorado su eficacia pero siguen apareciendo trombosis coronarias. Otros antitrombóticos, inhibidores directos de la trombina, como la Hirudina y sus derivados sintéticos (Hirulog, Hirugen), posiblemente más eficaces en la inhibición de la agregación plaquetaria<sup>4</sup>, son una terapéutica futura discutible, por el aumento de las complicaciones hemorrágicas observadas<sup>5</sup>.

La Ticlopidina actúa como antiagregante inhibiendo el ADP, sin ser superior a la Aspirina es eficaz en el tratamiento de la angina<sup>6</sup>. Es el sustituto de la Aspirina en los enfermos alérgicos. De similar eficacia y mecanismo de acción, pero sin sus efectos secundarios, es el Clopidogrel<sup>7</sup>, no disponible en España.

El grupo de antiagregantes que, como hemos comentado, parece que va a ser el futuro en el tratamiento de esta enfermedad, son los bloqueantes del receptor plaquetario de la glicoproteína IIb/IIIa. Según la experiencia que se va acumulando, sabemos que son eficaces por vía intravenosa en el control de la trombosis local en la placa fracturada, pero su eficacia no va más allá de unos pocos meses después de su administración.

**Correspondencia:** J. Ferrero Zorita. Unidad de Cuidados Intensivos y Coronarios. Hospital Clínico San Carlos. Prof. Martín Lagos, s/n. 28040 Madrid.



Los bloqueantes del receptor plaquetario de la glicoproteína IIb/IIIa más experimentados son los de administración intravenosa. Los podemos dividir en dos grupos, uno en el que está el Abciximab, obtenido por ingeniería genética (anticuerpo murino), y otro en el que agrupamos los derivados sintéticos, peptídicos (Eptifibatido) y no peptídicos (Tirofiban).

El primer bloqueante IIb/IIIa estudiado es el Abciximab, un anticuerpo bloqueante no competitivo, que se administra en perfusión de 12 horas y bloquea el receptor las 48 horas siguientes. El ensayo EPIC<sup>8</sup> comparó placebo con Abciximab, a los enfermos se les realizó ACTP de la lesión y recibieron perfusión de Heparina sódica a las dosis habituales, los resultados a los treinta días fueron favorables al grupo tratado con el fármaco, en el que hubo menos eventos isquémicos mayores (IAM y éxitus, 12,8% placebo vs 8,3% bolo e infusión,  $p=0,009$ ), aunque hubo más complicaciones hemorrágicas. En un intento de disminuir estas complicaciones, en ACTP urgentes o programadas<sup>9</sup>, con la misma dosis del fármaco y dosis bajas de Heparina ajustadas al peso, se confirmó la reducción de la incidencia de muerte, IAM y necesidad de revascularización a los treinta días y no hubo aumento de complicaciones hemorrágicas. En la angina inestable refractaria (tratados con la terapéutica habitual incluida Heparina sódica), se randomizaron a Abciximab o placebo, y tras recibir 18-24 horas de perfusión, se realizó ACTP (CAPTURE)<sup>10</sup>, el grupo tratado evolucionó mejor y la mejoría de las lesiones tratadas se mantuvo a los seis meses (11,3% vs 15,9%,  $p<0,012$ ), pero aparecieron más hemorragias. Según estos ensayos clínicos se ha aprobado la utilización de este fármaco tras la ACTP, aunque por su poder antigénico no se aconseja una nueva utilización en el mismo enfermo.

El Eptifibatido es un bloqueante competitivo de los receptores IIb/IIIa de acción corta y vida media corta, de utilización intravenosa. El primer ensayo clínico (placebo o Eptifibatido, a dos dosis diferentes, además de Heparina)<sup>11</sup> se realizó en enfermos con angina, en los que se realizó ACTP después de iniciada la perfusión del fármaco, demostró que el fármaco disminuía discretamente los síndromes clínicos isquémicos en los primeros treinta días después del procedimiento, siendo la mayor reducción para el objetivo IAM. En enfermos con angina inestable y alteraciones del ECG (PURSUIT)<sup>12</sup> se obtuvo una disminución discreta de eventos clínicos desde las primeras 96 horas (6,9% Heparina y Eptifibatido, vs 9,1% solo Heparina,  $p=0,01$ ) hasta los 30 días (14,2% vs 15,7%,  $p=0,04$ ), y también en los que necesitaron ACTP.

El Tirofiban es un compuesto no peptídico de vida media corta y de acción rápida; también es un bloqueante competitivo de los receptores GP IIb/IIIa que se administra en perfusión intravenosa. En el ensayo RESTORE<sup>13</sup> se estudió la incidencia de reestenosis tras ACTP o aterectomía direccional, siempre en las primeras 72 horas del SCA, hubo disminución de eventos clínicos y de necesidad de revascularización (reducción 38%,  $p$

$<0,05$ ), los resultados sólo se mantuvieron la primera semana. El único estudio con un fármaco bloqueante GP IIb/IIIa (Tirofiban) en el que se compara con Heparina sódica, fue el PRISM<sup>14</sup>, los enfermos tenían angina inestable en el momento del ingreso. Se encontró disminución de los objetivos estudiados (muerte, IAM, isquemia refractaria) en los enfermos tratados con Tirofiban a partir de las 48 horas de iniciada la infusión (5,6% vs 3,8%,  $p<0,01$ ) y a los treinta días la significación estadística sólo se obtuvo en la mortalidad. En enfermos con angina que cumplían criterios de mal pronóstico (PRISM-PLUS)<sup>15</sup>, el grupo que recibió el fármaco en estudio tuvo una disminución significativa de eventos isquémicos a los 7 días (17,9% Heparina sódica vs 12,9% Heparina sódica y Tirofiban,  $p=0,004$ ); a los 30 días (22,3% vs 18,5%,  $p=0,02$ ). En los que precisaron ACTP también hubo reducción de eventos, sin significación estadística.

Otros bloqueantes GP IIb/IIIa en estudio son el Lamifiban, de uso intravenoso, y los de utilización oral, Xemilofiban, Orbofiban, Sibrafiban y Lefradafiban, estos fármacos probablemente completen, en prevención secundaria, el tratamiento de los intravenosos y mejoren los resultados a largo plazo.

Es difícil hacer un análisis comparativo con los ensayos clínicos de todos estos fármacos. Todos los enfermos tienen cardiopatía isquémica, pero la exigencia de criterios de gravedad en la angina y la presencia en algunos de ellos de enfermos de infarto de miocardio, caracterizan de modo diferente la obstrucción coronaria (completa o incompleta); se utiliza ACTP por protocolo en pocos estudios con diferencias entre sí en los tiempos previos y posteriores de tratamiento; los objetivos estudiados tampoco son exactamente los mismos por lo que las conclusiones pueden tener un sesgo considerable. Es difícil valorar la repercusión clínica de estos fármacos porque los eventos mayores (IAM y muerte), como hemos comentado, son poco frecuentes, y el conseguir significaciones estadísticas, obligan a sumar "end points" para obtener conclusiones que se ajusten a los interrogantes del estudio. Por tanto las pequeñas y significativas diferencias de los resultados entre los grupos de enfermos estudiados demuestran en realidad sólo una discreta mejoría pronóstica.

En nuestra opinión el antiagregante plaquetario ideal en el episodio agudo de angina inestable debe tener las siguientes características: efecto inmediato para que controle la agregación plaquetaria, vida media corta para que su suspensión permita otro tipo de terapéutica sin riesgo de hemorragia, eliminación por varias vías metabólicas que asegure la desaparición del fármaco en la insuficiencia de algún órgano, que se pueda volver a poner en el mismo enfermo, que controle la enfermedad el mayor tiempo posible, y que no tenga efectos secundarios. Además debería poder utilizarse (eficaz y seguro) por vía oral continuadamente para prevenir nuevos fenómenos trombóticos en las lesiones vasculares.

Dentro de este nuevo grupo de antiagregantes, el Abciximab ha demostrado su eficacia en el tratamiento de las lesiones coronarias tratadas con ACTP, y por tanto se indica actualmente en la ACTP de las lesiones coronarias complicadas con trombo; su larga vida media y su capacidad antigénica desaconsejan su nueva o rutinaria utilización en todos los enfermos con angina inestable, por reacciones alérgicas y riesgo hemorrágico. Eptifibatido y Tirofiban por ser sintéticos, son dos fármacos diferentes al anterior; ambos tienen vida media corta, son bloqueantes competitivos, se usan en perfusión intravenosa, y han demostrado eficacia en el control de la angina. Parece que el Tirofiban tiene algunas ventajas, se ha descrito mayor capacidad de antiagregación a las dosis estudiadas, y no se contraindica en la insuficiencia renal severa aunque necesita ajuste de dosis. En los dos ensayos probablemente comparables, PRISM-PLUS y PURSUIT, la reducción absoluta de eventos es mayor en el estudio de Tirofiban hasta los seis meses tras ACTP, que en el de Eptifibatido.

Aunque no estamos en condiciones de concretar las indicaciones fuera de la ACTP, desde el punto de vista teórico del clínico, este grupo de fármacos tiene hoy un lugar en el tratamiento de la angina<sup>3</sup>. Los estudios que han demostrado efica-

cia se han realizado en enfermos tratados con la medicación antitrombótica habitual, es decir, AAS y Heparina sódica, con episodios de angina de mal pronóstico que, según la terapéutica actual, tienen indicación de estudio coronariográfico durante su ingreso hospitalario. Sin poder afirmar que todos los enfermos con angina severa deben ser tratados con bloqueantes de los receptores GP IIb/IIIa, parece que puede existir una posible indicación en los enfermos con angina refractaria como tratamiento previo al estudio coronariográfico porque disminuyen los episodios de angina y, si se hace ACTP, mejora el pronóstico al menos unos meses. Aunque hay un aumento en la tendencia actual al uso de Aspirina con Heparinas de bajo peso molecular, no parece aconsejable añadir a este tratamiento bloqueantes GP IIb/IIIa, porque todavía no hay evidencia de que esta asociación mantenga los mismos resultados en cuanto a eficacia y seguridad como en los ensayos con Aspirina y Heparina sódica.

**J. Ferrero Zorita**

*Unidad de Cuidados Intensivos y Coronarios.*

*Hospital Clínico San Carlos.*

*Madrid.*

## BIBLIOGRAFÍA

- 1- Fuster V, Badimon L, Badimon JJ, Chesebro J. The pathogenesis of the coronary disease and the acute coronary syndromes. *N Eng J Med* 1992; 326:242-50, 310-8.
- 2- Schussheim A, Fuster V. Thrombosis Antithrombotic Agents, and the Antithrombotic Approach in Cardiac Disease. *Progr in Cardiovas Dis* 1997; 40:205-38.
- 3- Throux P, Cairns JA. La angina inestable. En Yusuf S, Cairns JA, Camm AJ, et al, de Evidence Based Cardiology, Londres: BMJ Books, 1998:391-416.
- 4- Meyer B, Badimon JJ, Chesebro J, Fallon J, Fuster V, Badimon L. Dissolution of Mural Thrombus by Specific Thrombin Inhibition With r-Hirudin, Comparison With Heparin And Aspirin. *Circulation* 1998;97:681-5.
- 5- The Global Use of Strategies to Open occluded coronary arteries (GUSTO) IIb investigators. A comparison of recombinant hirudin with heparin for the treatment of acute coronary syndromes. *N Eng J Med* 1996;335:775-82.
- 6- Balsano F, Rizzoni P, Violi F, Sarutino D, Cimminiello C, Aguglia F, Pasotti C, Rudelli G, and the Studio della Ticlopidina Nell-Angina stabile Group. Antiplatelet Treatment with Ticlopidine in Unstable Angina: A controlled Multi-center Clinical Trial. *Circulation* 1990; 82:17-26.
- 7- CAPRIE Steering Committee. A Randomized, Blinded, Trial of Clopidogrel Versus Aspirin in patients at Risk of Ischaemic Events (CAPRIE). *Lancet* 1996;348:1329-39.
- 8- The EPIC investigators. Use of monoclonal antibody directed against the platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor in high risk coronary angioplasty. *N Engl J Med* 1994;330:956-61.
- 9- The EPILOG Investigators. Platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor blockade and low-dose heparin during percutaneous coronary revascularization. *N Eng J Med* 1997;336:1689-96.
- 10- The CAPTURE Investigators. Randomised-placebo-controlled trial of abciximab before and during coronary intervention in refractory unstable angina: the CAPTURE study. *Lancet* 1997; 349:1429-35.
- 11- The IMPACT-II Investigators. Randomised placebo-controlled trial of effect of eptifibatid on complication of percutaneous coronary intervention: IMPACT-II. *Lancet* 1997;349:1422-8.
- 12- PURSUIT trial Investigators. Inhibition of platelet glycoprotein IIb/IIIa with Eptifibatid in patients with acute coronary syndromes. *N Eng J Med* 1998; 339:436-43.
- 13- The 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.
- 14- The Platelet Receptor Inhibition in Inchemic Syndrome Management (PRISM) Study Investigators. A comparison of Aspirin plus Tirofiban With Aspirin plus Heparin for Unstable Angina. *N Eng J Med* 1998;338:1498-505.
- 15- PRISM PLUS study investigators. Inhibition of the platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor with Tirofiban in unstable angina and non-Q Wave myocardial infarction. *N Eng J Med* 1998;338:1488-97.