

## Vigencia de los inhibidores de la glicoproteína IIb/IIIa en el tratamiento de los síndromes coronarios agudos

# ¿Los nuevos antagonistas del receptor P2Y<sub>12</sub> pueden reemplazar a los inhibidores de la glicoproteína IIb/IIIa?

José Luis Ferreiro<sup>a,b,\*</sup>, Joan Antoni Gómez-Hospital<sup>b</sup>, Dominick J. Angiolillo<sup>c</sup> y Ángel Cequier<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Laboratorio de Investigación Cardiovascular, Área de Malalties del Cor, Hospital Universitari de Bellvitge-IDIBELL, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, España

<sup>b</sup>Àrea de Malalties del Cor, Hospital Universitari de Bellvitge-IDIBELL, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, España

<sup>c</sup>University of Florida College of Medicine-Jacksonville, Jacksonville, Florida, Estados Unidos

---

### Palabras clave:

Clopidogrel  
Prasugrel  
Ticagrelor  
Inhibidores de la glicoproteína IIb/IIIa

---

### Keywords:

Clopidogrel  
Prasugrel  
Ticagrelor  
Glycoprotein-IIb/IIIa inhibitors

---

## RESUMEN

El desarrollo de nuevos fármacos bloqueadores del receptor P2Y<sub>12</sub>, como el prasugrel y el ticagrelor, con un efecto más rápido, más potente y con menor variabilidad que el del clopidogrel, ha llevado a plantear las preguntas de si sigue siendo necesaria la administración de inhibidores de la glicoproteína IIb/IIIa en los pacientes con un síndrome coronario agudo de alto riesgo y si es segura la combinación de ambos tipos de fármacos debido al riesgo de sangrado. El objetivo de este artículo es aportar una visión general del estado actual de conocimiento de la eficacia de los fármacos antiagregantes disponibles, prestando especial atención a la variabilidad interindividual de respuesta al clopidogrel, al efecto antiplaquetario de los inhibidores de la glicoproteína IIb/IIIa y de los nuevos antagonistas del receptor P2Y<sub>12</sub>, así como a las evidencias disponibles sobre la asociación de ambos grupos de fármacos.

---

## Can New P2Y<sub>12</sub> Receptor Antagonists Replace Glycoprotein-IIb/IIIa Inhibitors?

---

### ABSTRACT

The development of new P2Y<sub>12</sub> receptor antagonists such as prasugrel and ticagrelor, which have a more rapid, more potent and less variable antiplatelet effect than clopidogrel, has raised the question of whether it is still necessary to administer glycoprotein-IIb/IIIa receptor inhibitors to high-risk patients with acute coronary syndrome and whether combining the two drug types is safe in terms of bleeding risk. The aim of this article was to provide an up-to-date general overview of what is known about the efficacy of currently available antiplatelet agents, with particular emphasis on interindividual variability in responses to clopidogrel, on the antiplatelet effects of glycoprotein-IIb/IIIa receptor inhibitors and new P2Y<sub>12</sub> receptor antagonists, and on the data available on combining the two groups of drugs.

---

## INTRODUCCIÓN

Las plaquetas son un elemento clave en el desarrollo de la aterosclerosis y en las complicaciones aterotrombóticas derivadas, como son los eventos tromboticos producidos en los pacientes con un síndrome coronario agudo (SCA) o sometidos a un intervencionismo coronario percutáneo (ICP)<sup>1,2</sup>. El mecanismo final en la formación del trombo plaquetario es la activación de los receptores de la glicoproteína (GP) IIb/IIIa, siendo este receptor el mediador principal de la agregación plaquetaria y de la estabilización del trombo<sup>3,4</sup>.

El uso de fármacos antiagregantes plaquetarios es fundamental para el tratamiento y prevención de eventos recurrentes en los pacientes afectados de un síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST (SCASEST), un infarto de miocardio con elevación del

segmento ST (IAMCEST) y en aquellos sometidos a ICP. Actualmente existen tres tipos de fármacos antiagregantes autorizados para uso clínico y recomendados por las guías de práctica clínica en los escenarios mencionados: el ácido acetilsalicílico (AAS), los inhibidores del receptor plaquetario de adenosindifosfato (ADP) P2Y<sub>12</sub> y los inhibidores de la GP IIb/IIIa (IGP)<sup>5-7</sup>. La combinación de AAS y clopidogrel (antagonista del receptor P2Y<sub>12</sub>), fármacos de administración oral, ha demostrado su eficacia en el tratamiento y prevención de los eventos isquémicos en pacientes con un SCA o sometidos a ICP<sup>8-10</sup>, mientras que el uso de los IGP, fármacos de administración intravenosa y con un efecto antiagregante más potente, se ha demostrado beneficioso en los pacientes con alto riesgo<sup>11-13</sup>.

Debido a la gran variabilidad interindividual de respuesta al tratamiento con clopidogrel<sup>14,15</sup>, se han desarrollado recientemente

---

\*Autor para correspondencia: Unidad de Cardiología Intervencionista, Servicio de Cardiología, IDIBELL, Hospital Universitari de Bellvitge, Feixa Llarga s/n, 08907 L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, España.  
Correo electrónico: jlferreiro@bellvitgehospital.cat (J.L. Ferreiro).

### Abreviaturas

AAS: ácido acetilsalicílico.  
 ADP: adenosindifosfato.  
 COX: ciclooxigenasa.  
 CYP: citocromo P450.  
 GP: glucoproteína.  
 IAMCEST: infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST.  
 ICP: intervencionismo coronario percutáneo.  
 IGP: inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa.  
 SCA: síndrome coronario agudo.  
 SCASEST: SCA sin elevación del segmento ST.

nuevos fármacos bloqueadores del receptor P2Y<sub>12</sub>, como el prasugrel y el ticagrelor, con un efecto más rápido, más potente y con menor variabilidad<sup>16,17</sup>. Esto ha llevado a plantear la pregunta de si, con el uso de estos nuevos y más potentes antiagregantes, sigue siendo necesaria la administración de un IGP en los pacientes con alto riesgo o incluso si es compatible la combinación de ambos fármacos debido al riesgo de sangrado.

El objetivo de este artículo es aportar una visión general del estado actual del conocimiento de la eficacia de los fármacos antiagregantes disponibles, prestando especial atención a la variabilidad interindividual de respuesta al clopidogrel, al efecto de los IGP y de los nuevos antagonistas del receptor P2Y<sub>12</sub>, así como a las evidencias disponibles sobre la asociación de estos últimos con los IGP.

### MECANISMOS DE ACCIÓN DE LOS FÁRMACOS ANTIAGREGANTES

La fase plaquetaria de la hemostasis consta de tres pasos sucesivos: adhesión, activación y agregación<sup>12</sup>. Cada una de estas fases es una posible diana terapéutica para el desarrollo de fármacos anti-trombóticos.

No existen inhibidores de la adhesión plaquetaria autorizados para uso clínico, que todavía se encuentran en fase de investigación. Sí existen, sin embargo, dos tipos de inhibidores de la activación plaquetaria disponibles y que constituyen la piedra angular del tratamiento antiplaquetario: el AAS y los antagonistas del receptor P2Y<sub>12</sub>. El AAS bloquea de manera irreversible la enzima ciclooxigenasa (COX)-1, inhibiendo la formación de tromboxano A<sub>2</sub> (TxA<sub>2</sub>), que es un mediador potente de la fase de activación, al inducir un cambio de forma en las plaquetas y un aumento en el reclutamiento y en la agregación de estas<sup>18</sup>.

Los antagonistas del receptor P2Y<sub>12</sub> actualmente autorizados para uso clínico pertenecen al grupo de las tienopiridinas (ticlopidina, clopidogrel y prasugrel), y existen otros en diferentes fases de desarrollo (ticagrelor, cangrelor, elinogrel)<sup>14,15</sup>. Las tienopiridinas son antagonistas indirectos (precisan de biotransformación en un metabolito activo) e irreversibles del receptor P2Y<sub>12</sub>, inhibiendo los procesos desencadenados por su activación: movilización de calcio, liberación de gránulos, generación de TxA<sub>2</sub> y activación del receptor de GP IIb/IIIa, que conducen a la amplificación de la fase de agregación y a la estabilización del agregado plaquetario<sup>19</sup>.

Es importante diferenciar que el AAS y los antagonistas del receptor P2Y<sub>12</sub> son inhibidores de la activación plaquetaria, mientras que los IGP son propiamente inhibidores de la agregación plaquetaria<sup>20</sup>. Estos últimos bloquean el paso final común de la agregación plaquetaria: la unión del receptor GP IIb/IIIa a fibrinógeno, vWF, fibronectina y protrombina<sup>21</sup>. El desarrollo de los IGP orales se abandonó debido a un aumento en la mortalidad asociado al uso de estos agentes<sup>22</sup>. En la actualidad existen tres IGP disponibles, todos ellos de administración intravenosa: abciximab, tirofiban y eptifibatida (tabla 1). El abciximab es un fragmento de anticuerpo monoclonal elaborado por recombinación genética que inhibe con alta afinidad el receptor IIb/IIIa y cuyos efectos persisten durante toda la vida del pool de plaquetas, mientras que los inhibidores tipo «pequeña molécula» como el tirofiban (no peptídico) y la eptifibatida (peptídico) son reversibles y el efecto tiene una duración menor<sup>22-24</sup>.

### ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR P2Y<sub>12</sub>: VARIABILIDAD DE RESPUESTA

El clopidogrel sustituyó a la ticlopidina como tienopiridina de elección por su mejor perfil de seguridad<sup>25</sup>. La asociación de AAS y clopidogrel demostró su eficacia reduciendo el riesgo de eventos isquémicos en numerosos ensayos clínicos a gran escala<sup>8-10</sup> y se convirtió en el tratamiento antiplaquetario de elección en pacientes con un SCA y/o sometidos a ICP<sup>5-7</sup>.

El clopidogrel (tienopiridina de segunda generación) es un profármaco que precisa de una biotransformación hepática para ser convertido en su metabolito activo, que es el que finalmente bloquea el receptor P2Y<sub>12</sub>. Aproximadamente, el 15% del clopidogrel absorbido (el 85% se inactiva por esterasas) se transforma en el hígado mediante una oxidación en dos etapas por isoformas del citocromo P450 (CYP)<sup>26</sup>. Dado que la inhibición es irreversible, sus efectos persisten durante toda la vida de la plaqueta (7-10 días). Tiene un inicio de acción lento; requiere una dosis de carga (generalmente, 300 o 600 mg, esta última con efecto más rápido y potente)<sup>27</sup> para acortarlo cuando se necesita una inhibición plaquetaria rápida, como en el contexto de un SCA o un ICP, y se continúa con una dosis de mantenimiento de 75 mg.

A pesar del beneficio clínico del clopidogrel, un considerable porcentaje de pacientes presenta eventos isquémicos en el seguimiento.

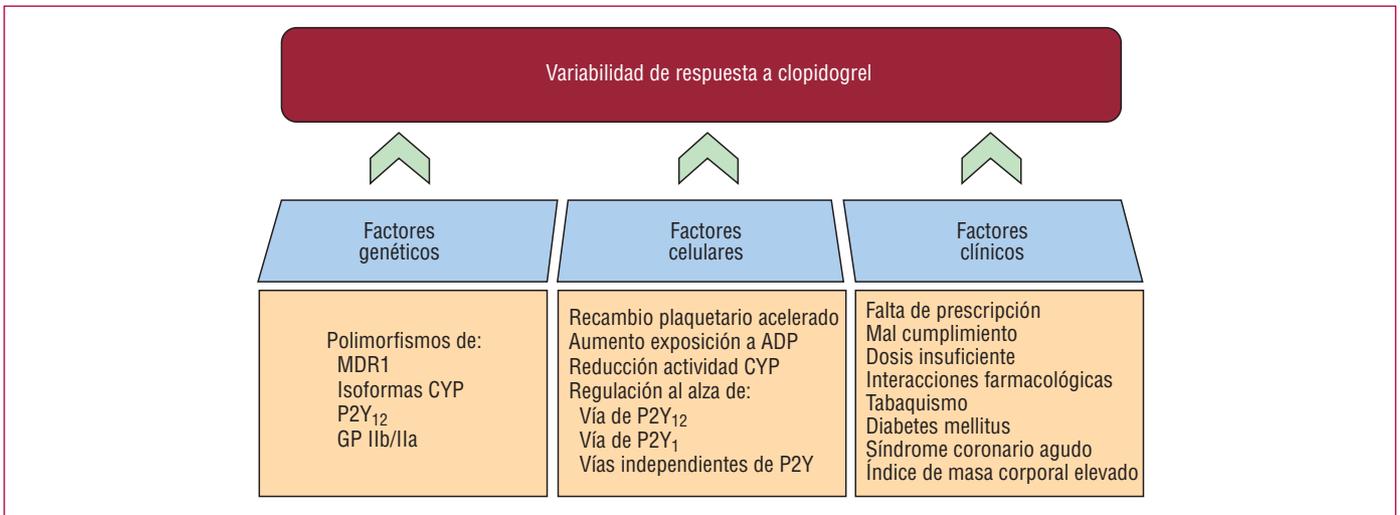
**Tabla 1**

Características farmacológicas de los inhibidores del receptor de la glucoproteína IIb/IIIa intravenosos

	Abciximab	Tirofiban	Eptifibatida
Estructura molecular	Fragmento Fab de anticuerpo monoclonal	Molécula sintética: no peptídica	Molécula sintética: heptapéptido cíclico
Masa molecular	47.615 Da	495 Da	832 Da
Reversibilidad	Sí <sup>a</sup>	Sí	Sí
Afinidad	Muy alta	Alta	Intermedia
Especificidad	No <sup>b</sup>	Sí	Sí
Vida media plasmática	10-30 min	~2 h	~2,5 h
Duración del efecto tras parar infusión	Vida del pool de plaquetas	~8 h	~4 h

<sup>a</sup>A menudo se ha presentado como irreversible debido a su gran afinidad.

<sup>b</sup>Se une también al receptor de vitronectina y al leucocitario MAC-1.



**Figura 1.** Mecanismos implicados en la variabilidad de respuesta al clopidogrel. Los múltiples mecanismos involucrados en la variabilidad de la respuesta al clopidogrel pueden agruparse en tres categorías: factores genéticos, celulares y clínicos. ADP: adenosindifosfato; CYP: citocromo P450; GP: glucoproteína; MDR: transportador de resistencia a múltiples fármacos. Reproducida con permiso de Angiolillo et al<sup>15</sup>.

El clopidogrel presenta una gran variabilidad interindividual de respuesta, uno de los principales mecanismos implicados en su eficacia limitada, al condicionar la existencia de un número de pacientes con una respuesta disminuida («resistentes» o «pobres respondedores»), que se asocia con un riesgo mayor de presentar eventos isquémicos en el seguimiento<sup>14,15</sup>.

Los múltiples mecanismos que contribuyen a la variabilidad de respuesta al clopidogrel se pueden agrupar en factores genéticos, celulares y clínicos (fig. 1)<sup>14,15</sup>. Entre ellos, la presencia de un SCA es un factor clínico claramente asociado con una mayor agregabilidad plaquetaria y una peor respuesta a los fármacos antiplaquetarios<sup>28,29</sup>. Por lo tanto, en presencia de un SCA, un mayor efecto de la terapia antitrombótica es de gran importancia para disminuir el número de eventos adversos.

### NUEVOS ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR P2Y<sub>12</sub> EN EL SCA

Las limitaciones del tratamiento con clopidogrel han promovido la búsqueda de nuevos agentes más potentes y con una menor variabilidad<sup>14,15,30</sup>. En esta sección se presentan brevemente las características diferenciales de dos nuevos antagonistas del receptor P2Y<sub>12</sub>, prasugrel (aprobado para uso clínico) y ticagrelor (completada con buenos resultados la fase III del desarrollo del fármaco).

#### Prasugrel

El prasugrel, tienopiridina de tercera generación, es un profármaco de administración oral que requiere biotransformación hepática para dar lugar a su metabolito activo, que ejercerá un bloqueo irreversible del receptor P2Y<sub>12</sub><sup>31</sup>. Dada la equipotencia de los metabolitos activos de clopidogrel y prasugrel, la mayor generación de metabolito activo que se consigue con prasugrel (un solo paso dependiente de CYP) implica una mayor inhibición plaquetaria. Además, prasugrel tiene un inicio de acción más rápido y una variabilidad de respuesta menor que clopidogrel<sup>31,32</sup>.

La eficacia clínica y la seguridad del prasugrel en pacientes con un SCA de riesgo moderado a alto con indicación de ICP se compararon con las del clopidogrel en el ensayo TRITON-TIMI 38 (Trial to Assess Improvement in Therapeutic Outcomes by Optimizing Platelet Inhibition with Prasugrel-Thrombolysis in Myocardial Infarction)<sup>16</sup>. El tratamiento con prasugrel redujo el riesgo combinado de muerte cardiovascular, infarto de miocardio no fatal e ictus no fatal a los 15

meses (el 9,9 frente al 12,1%; HR = 0,81; p < 0,001), a expensas de un discreto aumento de hemorragias mayores TIMI no relacionadas con *bypass* coronario. Un análisis de beneficio clínico neto, que combinaba las variables de eficacia y seguridad, demostró superioridad del prasugrel. El beneficio de prasugrel fue particularmente marcado en las tasas de trombosis de *stent* y en los subgrupos de pacientes con un IAMCEST<sup>33</sup> y en los diabéticos<sup>34</sup>. Por el contrario, en pacientes con antecedentes de ictus, el prasugrel resultó perjudicial, mientras que en pacientes de edad avanzada ( $\geq 75$  años) o de bajo peso (< 60 kg) la eficacia de ambos fármacos fue similar<sup>16</sup>.

Las autoridades reguladoras han aprobado recientemente el uso clínico del prasugrel, tanto en Estados Unidos como en Europa. Las recientes guías europeas sobre revascularización miocárdica han incorporado al prasugrel con una recomendación clase I (nivel de evidencia B) en el IAMCEST y clase IIa (nivel de evidencia B) en el SCASEST<sup>7</sup>.

#### Ticagrelor

El ticagrelor es una ciclopentiltriazolopirimidina de administración oral que inhibe de manera directa (sin necesidad de conversión en un metabolito activo) y reversible, a diferencia de las tienopiridinas, el receptor P2Y<sub>12</sub><sup>31</sup>. Entre sus características farmacológicas destacan: rápido inicio de acción, inhibición de la agregación plaquetaria superior a la obtenida con clopidogrel y desaparición rápida de su efecto debido a una semivida corta y a su reversibilidad, por lo que requiere administración dos veces al día<sup>35</sup>.

El ensayo de fase III PLATO (Platelet Inhibition and Patient Outcomes) comparó la eficacia del ticagrelor con la del clopidogrel para prevenir eventos cardiovasculares en pacientes con un SCA<sup>17</sup>. El tratamiento con ticagrelor redujo significativamente la tasa combinada de muerte de causa cardiovascular, infarto agudo de miocardio o ictus a los 12 meses (el 12,3 frente al 10,2%; HR = 0,84; p = 0,0001); destaca, además, la reducción en las tasas de muerte de causa cardiovascular y de trombosis del *stent*. En cuanto a seguridad, ticagrelor no aumentó las hemorragias mayores según una definición del protocolo del estudio, pero sí según criterios TIMI no relacionadas con *bypass* coronario (usada en el ensayo TRITON). En el momento de la redacción de este artículo, las entidades reguladoras están evaluando la aprobación del ticagrelor para uso clínico. Las guías europeas sobre revascularización miocárdica han incorporado el ticagrelor con una recomendación clase I (nivel de evidencia B) en el IAMCEST y en el SCASEST<sup>7</sup>.

## INHIBICIÓN PLAQUETARIA DE LOS INHIBIDORES DE LA GLUCOPROTEÍNA IIb/IIIa

La presencia de un SCA produce hiperagregabilidad plaquetaria<sup>28,29</sup>, por lo que es imprescindible una inhibición plaquetaria potente para mejorar la evolución, lo que explica el beneficio de los IGP en los estudios iniciales en este contexto<sup>36,37</sup>. La eficacia de estos fármacos se correlaciona claramente con el riesgo y la gravedad del SCA<sup>11-13</sup>. Por lo tanto, se usan principalmente, añadidos a la doble terapia con AAS y un antagonista del receptor P2Y<sub>12</sub>, en la fase aguda del tratamiento de los SCA de alto riesgo tratados mediante ICP, mientras que no se recomienda su uso en pacientes con un SCA de riesgo bajo a moderado<sup>11</sup>.

Se ha cuestionado el hecho de que el tratamiento antiplaquetario en los ensayos clínicos que han sentado las indicaciones de uso de los IGP no es el mismo que se utiliza actualmente, puesto que se realizaron en una era anterior al uso generalizado de clopidogrel, sin pretratamiento y sin altas dosis de carga (600-900 mg). Sin embargo, sí existen evidencias más recientes del efecto de la triple terapia antiagregante, consistente en la adición de IGP al tratamiento con AAS y clopidogrel a las dosis utilizadas en la actualidad, en los SCA de alto riesgo. El estudio ISAR-REACT 2 (Intracoronary Stenting and Antithrombotic: Regimen Rapid Early Action for Coronary Treatment 2) comparó abciximab con placebo en pacientes con un SCA de riesgo alto tratado con ICP tras pretratamiento con 600 mg de clopidogrel. El tratamiento con abciximab redujo en un 25% el riesgo de eventos adversos, destacando que el beneficio se produjo en el grupo de pacientes con determinación positiva de troponina, es decir, con más alto riesgo<sup>12</sup>.

El beneficio del uso de los IGP previo a la revascularización (pretratamiento o *upstream administration*), cuando se usan también antagonistas del receptor P2Y<sub>12</sub>, ha sido objeto de un intenso debate y se ha evaluado recientemente en diferentes estudios. El ensayo EARLY-ACS (Early Glycoprotein IIb/IIIa Inhibition in Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndrome) comparó el uso de un pretratamiento sistémico con eptifibatida con una estrategia de administración selectiva diferida (*downstream administration*) en pacientes con SCASEST a los que se indicaba una estrategia invasiva, aunque únicamente se realizó ICP en aproximadamente el 60% de los casos. El pretratamiento no redujo las complicaciones trombóticas y sí aumentó el riesgo de sangrado, independientemente de haber recibido precarga con clopidogrel<sup>38</sup>.

Por otro lado, los resultados del análisis del estudio On-TIME 2 (Ongoing Tirofiban In Myocardial infarction Evaluation 2), que evaluó la eficacia del tratamiento prehospitalario con tirofiban (bolo a dosis alta e infusión de mantenimiento) en pacientes con IAMCEST remitidos para ICP primario, que habían recibido además AAS, clopidogrel (600 mg) y un bolo de heparina no fraccionada, sí mostraron un beneficio del pretratamiento<sup>39</sup>. Además de mejorar la resolución del segmento ST (variable de valoración primaria), el tratamiento con tirofiban redujo significativamente los eventos adversos cardíacos mayores a los 30 días (el 5,8 frente al 8,6%;  $p = 0,043$ ) y mostró una tendencia hacia un descenso en mortalidad (el 2,2 frente al 4,1%;  $p = 0,051$ )<sup>39</sup>. Otros análisis *post hoc* de ensayos clínicos parecen mostrar indicios de que el pretratamiento con IGP tendría una mayor eficacia en los pacientes con SCA de más alto riesgo<sup>40,41</sup>. Pese a que el debate continúa abierto, las últimas guías europeas de revascularización miocárdica prefieren la estrategia de administración diferida de IGP, en pacientes con evidencia de elevada carga trombótica intracoronaria<sup>7</sup>.

Vistas las evidencias anteriores, se deduce que un tratamiento antiplaquetario más potente es más beneficioso cuanto mayor sea el componente trombótico y el riesgo de complicaciones aterotrombóticas del SCA. Como ya se ha comentado, los IGP tienen un efecto antiagregante muy potente, dado que bloquean el paso final común de la fase de agregación plaquetaria.

Los IGP aumentan notablemente la inhibición plaquetaria en los pacientes tratados con AAS y clopidogrel, como se evidencia en los estudios descritos a continuación. El estudio CLEAR-PLATELETS<sup>42</sup>

(Clopidogrel Loading With Eptifibatide to Arrest the Reactivity of Platelets) mostró que la administración de eptifibatida aumentaba la inhibición plaquetaria ( $\geq 2$  veces) alcanzada con clopidogrel, independientemente de la dosis de carga empleada. Otros estudios han evaluado una estrategia de tratamiento individualizado o «a medida», consistente en añadir un IGP en función del grado de respuesta al tratamiento antiplaquetario estándar, con resultados prometedores. Cuisset et al<sup>43</sup> asignaron de manera aleatoria a pacientes con pobre respuesta al clopidogrel y remitidos para ICP electivo a recibir tratamiento antiagregante doble convencional con AAS y clopidogrel (600 mg) previo al ICP o a un «grupo activo» en el que se añadía abciximab al tratamiento anterior; se apreció una disminución significativa en la tasa de eventos cardiovasculares a los 30 días en el grupo que recibió triple terapia, sin incremento de sangrados.

En la misma dirección se orientaron los resultados del ensayo 3T/2R<sup>44</sup> (Tailoring Treatment With Tirofiban in Patients Showing Resistance to Aspirin and/or Resistance to Clopidogrel), que incluyó a pacientes con angina estable o inestable de bajo riesgo sometidos a ICP electivo y con pobre respuesta a AAS o clopidogrel, y que fueron asignados aleatoriamente a recibir tirofiban o placebo, además de AAS y clopidogrel. Los pacientes que recibieron tirofiban presentaron una reducción en las tasas de infarto periprocedimiento (variable de valoración principal) y en las de eventos adversos cardiovasculares mayores a los 30 días (el 3,8 frente al 10,7%;  $p = 0,031$ ), sin aumento del riesgo de sangrado.

## RIESGO DE SANGRADO CON LOS INHIBIDORES DE LA GLUCOPROTEÍNA IIb/IIIa

El principal problema de la administración de los IGP es el aumento del riesgo de presentar eventos hemorrágicos, lo que se asocia a un peor pronóstico en el SCA, incluso en términos de mortalidad<sup>45,46</sup>. El uso de bivalirudina se ha propuesto como alternativa debido a su mejor perfil de seguridad<sup>47,48</sup>, como se comentará ampliamente en otro artículo de este suplemento. El papel de la vía de acceso es crucial, ya que una generalización del acceso radial permitiría disminuir el riesgo hemorrágico asociado a los IGP<sup>49</sup>.

Otra estrategia para minimizar el riesgo de sangrado es la administración del IGP por vía intracoronaria en lugar de intravenosa, lo que permite obtener una concentración mucho mayor de fármaco en la zona problema, incrementando el porcentaje de ocupación de los receptores IIb/IIIa, sin aumentar el riesgo de efectos sistémicos como las hemorragias<sup>50</sup>. Esta estrategia, aunque evaluada en estudios con un tamaño muestral pequeño<sup>50-53</sup>, parece asociarse con una mejora del flujo coronario y de la perfusión miocárdica en los pacientes con mayor carga trombótica y tener un buen perfil de seguridad<sup>50-53</sup>. Otra nueva estrategia sería acortar el tiempo de infusión de los IGP en los ICP no complicados, con resultados iniciales prometedores en cuanto a la reducción de sangrados sin empeorar la eficacia antiisquémica<sup>54</sup>, aunque se requieren más estudios para confirmar su utilidad.

## ASOCIACIÓN DE LOS INHIBIDORES DE LA GLUCOPROTEÍNA IIb/IIIa CON PRASUGREL Y TICAGRELOR

Ante la pregunta que da título a este artículo, ¿pueden reemplazar los nuevos antagonistas del receptor P2Y<sub>12</sub> a los IGP?, cabe recordar que, pese a su potencia, tanto prasugrel como ticagrelor son fármacos orales (podría haber variabilidad en la absorción) que inhiben una vía de activación plaquetaria, mientras que los IGP son fármacos intravenosos (farmacocinética más previsible) que bloquean el paso final de la agregación. Hasta el momento actual, ningún estudio se ha diseñado específicamente para evaluar la eficacia y seguridad de la asociación de ambos grupos de fármacos, disponiendo únicamente de datos indirectos extraídos de los ensayos clínicos que han evaluado estos nuevos antiagregantes<sup>16,17</sup>.

Un subanálisis del ensayo TRITON-TIMI 38 evidenció que un porcentaje importante, el 54,5% (n = 7.414), de los pacientes incluidos recibió un IGP (a discreción del facultativo del paciente) durante la hospitalización<sup>55</sup>, con equilibrio en los dos brazos del estudio (prasugrel, 54%; clopidogrel, 55%). El beneficio obtenido con prasugrel en la variable de valoración principal (muerte cardiovascular, infarto de miocardio no fatal e ictus no fatal) se mantuvo tanto si el paciente había recibido un IGP (el 6,5 frente al 8,5%; HR = 0,76; p = 0,001) como si no se lo habían administrado (el 4,8 frente al 6,1%; HR = 0,78; p = 0,026), independientemente del diagnóstico inicial, SCAEST o IAMCEST. Además, el uso de prasugrel redujo significativamente las tasas de infarto de miocardio, revascularización urgente y trombosis del *stent*, independientemente de la administración de IGP. En cuanto a la seguridad, el riesgo de sangrado fue mayor en los pacientes que recibieron IGP, aunque cabe resaltar que no se observaron diferencias en el riesgo de sangrado entre el grupo de prasugrel y el de clopidogrel atribuibles al tratamiento con IGP (p de interacción = 0,19)<sup>55</sup>. Estos resultados parecen indicar que el beneficio del prasugrel no se vio afectado por el uso de IGP y que el riesgo de sangrado de esta asociación no era superior al de los IGP y clopidogrel.

En cuanto al ticagrelor, el uso de IGP en el ensayo PLATO fue de un 26,6% (n = 4.955) global (el 26,4% en el grupo de ticagrelor y el 26,8% en el de clopidogrel)<sup>17</sup>. El menor uso de IGP en comparación con el TRITON-TIMI 38 es debido a que el ensayo PLATO no incluía exclusivamente a pacientes sometidos a ICP<sup>16,17</sup>. En un análisis de subgrupos preespecificado, no se encontraron diferencias en el beneficio de ticagrelor sobre clopidogrel atribuibles al tratamiento con IGP (p de interacción = 0,41), aunque la reducción de la variable de valoración primaria no alcanzó la significación estadística en el grupo que recibió tratamiento con IGP (el 10 frente al 11,1%; HR = 0,9; IC del 95%, 0,76-1,07), mientras que sí lo hizo en el grupo que no recibió la triple terapia (el 9,7 frente al 11,9%; HR = 0,82; IC del 95%, 0,74-0,92). En cuanto al riesgo de hemorragias mayores, no se observaron diferencias entre ticagrelor y clopidogrel, independientemente del uso de IGP. Globalmente, los datos de ambos estudios apoyan el concepto de que la inhibición de la activación y de la agregación plaquetaria es complementaria y que la asociación de un IGP con un inhibidor potente del receptor P2Y<sub>12</sub> es aparentemente segura y puede tener un valor aditivo en determinados subgrupos de pacientes<sup>16,17</sup>. Sin embargo, se precisan estudios específicamente diseñados para evaluar la eficacia y seguridad de esta asociación.

## CONCLUSIONES

Se han desarrollado recientemente nuevos fármacos antagonistas del receptor plaquetario P2Y<sub>12</sub>, prasugrel y ticagrelor, con un efecto antiplaquetario mayor que el alcanzado con clopidogrel. Los IGP han demostrado ampliamente su eficacia en los SCA de alto riesgo. El hecho de que ambos tipos de fármacos bloqueen diferentes fases del proceso trombótico hace que puedan tener un papel sinérgico, por lo que la asociación de un IGP con un inhibidor potente del receptor P2Y<sub>12</sub> puede tener un valor aditivo en determinados subgrupos de pacientes con una mayor carga trombótica. La asociación de prasugrel o ticagrelor, inhibidores de la activación plaquetaria, con los IGP, inhibidores de la agregación, no ha demostrado por el momento un incremento en el riesgo de sangrado en comparación con la asociación de IGP y clopidogrel, y parece apropiada en los pacientes con más alto riesgo, pues son los que obtienen más beneficio de un tratamiento antitrombótico más potente.

## CONFLICTO DE INTERESES

El Dr. José Luis Ferreiro declara honorarios y conferencias: Eli Lilly Co; Daiichi Sankyo, Inc.

El Dr. Dominick J. Angiolillo declara honorarios/conferencias: Bristol Myers Squibb; Sanofi-Aventis; Eli Lilly Co; Daiichi Sankyo, Inc. Ho-

norarios/comité asesor: Bristol Myers Squibb; Sanofi-Aventis; Eli Lilly Co; Daiichi Sankyo, Inc.; The Medicines Company; Portola; Novartis; Mediceur; Accumetrics; Arena Pharmaceuticals; Astra Zeneca; Merck. Becas de investigación: GlaxoSmithKline; Otsuka; Eli Lilly Co; Daiichi Sankyo, Inc., The Medicines Company; Portola; Accumetrics; Schering-Plough; Astra-Zeneca; Eisai.

Los demás autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## BIBLIOGRAFÍA

- Davi G, Patrono C. Platelet activation and atherothrombosis. *N Engl J Med*. 2007;357:2482-94.
- Angiolillo DJ, Ueno M, Goto S. Basic principles of platelet biology and clinical implications. *Circ J*. 2010;74:597-607.
- Kulkarni S, Doppeide SM, Yap CL, Ravanat C, Freund M, Mangin P, et al. A revised model of platelet aggregation. *J Clin Invest*. 2000;105:783-91.
- Phillips DR, Nannizzi-Alaimo L, Prasad KS. Beta3 tyrosine phosphorylation in alphaIIb beta3 (platelet membrane GP IIb-IIIa) outside-in integrin signaling. *Thromb Haemost*. 2001;86:246-58.
- Bassand JP, Hamm CW, Ardissino D, Boersma E, Budaj A, Fernández-Avilés F, et al. Guía de Práctica Clínica para el diagnóstico y tratamiento del síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST. *Rev Esp Cardiol*. 2007;60:1070.e1-1070.e80.
- Van de Werf F, Bax J, Betriu A, Blomstrom-Lundqvist C, Crea F, Falk V, et al. Guía de práctica clínica de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC). Manejo del infarto agudo de miocardio en pacientes con elevación persistente del segmento ST. *Rev Esp Cardiol*. 2009;62:e1-e47.
- Wijns W, Kolh P, Danchin N, Di Mario C, Falk V, Folliguet T, et al. Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*. 2010 Aug 29 [Epub ahead of print].
- Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, Chrolavicius S, Tognoni G, Fox KK. Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent 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.
- Steinhubl SR, Berger PB, Mann JT, Fry ET, DeLago A, Wilmer C, et al; CREDO Investigators. Clopidogrel for the Reduction of Events During Observation. Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2002;288:2411-20.
- Chen ZM, Jiang LX, Chen YP, Xie JX, Pan HC, Peto R, et al; COMMIT (Clopidogrel and Metoprolol in Myocardial Infarction Trial) collaborative group. Addition of clopidogrel to aspirin in 45,852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2005;366:1607-21.
- Roffi M, Chew DP, Mukherjee D, Bhatt DL, White JA, Moliterno DJ, et al. Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibition in acute coronary syndromes. Gradient of benefit related to the revascularization strategy. *Eur Heart J*. 2002;23:1441-8.
- Kastrati A, Mehilli J, Neumann FJ, Dotzer F, Ten Berg J, Bollwein H, et al; Regimen Rapid Early Action for Coronary Treatment 2 (ISAR-REACT 2) Trial Investigators. Abciximab in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention after clopidogrel pretreatment: the ISAR-REACT 2 randomized trial. *JAMA*. 2006;295:1531-8.
- De Luca G, Navarese E, Marino P. Risk profile and benefits from Gp IIb-IIIa inhibitors among patients with ST-segment elevation myocardial infarction treated with primary angioplasty: a meta-regression analysis of randomized trials. *Eur Heart J*. 2009;30:2705-13.
- Ferreiro JL, Angiolillo DJ. Clopidogrel response variability: current status and future directions. *Thromb Haemost*. 2009;102:7-14.
- Angiolillo DJ, Ferreiro JL. Inhibición del receptor plaquetario P2Y<sub>12</sub> de adenosina difosfato plaquetario: efectos beneficiosos y limitaciones de las estrategias terapéuticas actuales y perspectivas futuras. *Rev Esp Cardiol*. 2010;63:60-76.
- Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, Montalescot G, Ruzyllo W, Gottlieb S, et al; TRITON-TIMI 38 Investigators. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2007;357:2001-15.
- Wallentin L, Becker RC, Budaj A, Cannon CP, Emanuelsson H, Held C, et al; for the PLATO Investigators. Ticagrelor versus Clopidogrel in Patients with Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med*. 2009;361:1-13.
- Patrono C, García Rodríguez LA, Landolfi R, Baigent C. Low-dose aspirin for the prevention of atherothrombosis. *N Engl J Med*. 2005;353:2373-83.
- Gachet C. ADP receptors of platelets and their inhibition. *Thromb Haemost*. 2001;86:222-32.
- Neumann FJ, Hochholzer W, Pogatsa-Murray G, Schömig A, Gawaz M. Antiplatelet effects of abciximab, tirofiban and eptifibatid in patients undergoing coronary stenting. *J Am Coll Cardiol*. 2001;37:1323-8.
- Chew DP, Bhatt DL, Sapp S, Topol EJ. Increased mortality with oral platelet glycoprotein IIb/IIIa antagonists: a meta-analysis of phase III multicenter randomized trials. *Circulation*. 2001;103:201-6.
- Tcheng JE, Ellis SG, George BS, Kereiakes DJ, Kleiman NS, Talley JD, et al. Pharmacodynamics of chimeric glycoprotein IIb/IIIa integrin antiplatelet antibody Fab 7E3 in high-risk coronary angioplasty. *Circulation*. 1994;90:1757-64.

23. Peerlinck K, De Lepeleire I, Goldberg M, Farrell D, Barrett J, Hand E, et al. MK-383 (L-700,462), a selective nonpeptide platelet glycoprotein IIb/IIIa antagonist, is active in man. *Circulation*. 1993;88:1512-7.
24. Harrington RA, Kleiman NS, Kottke-Marchant K, Lincoff AM, Tcheng JE, Sigmon KN, et al. Immediate and reversible platelet inhibition after intravenous administration of a peptide glycoprotein IIb/IIIa inhibitor during percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol*. 1995;76:1222-7.
25. Bertrand ME, Rupprecht HJ, Urban P, Gershlick AH; CLASSICS Investigators. Double-blind study of the safety of clopidogrel with and without a loading dose in combination with aspirin compared with ticlopidine in combination with aspirin after coronary stenting: the clopidogrel aspirin stent international cooperative study (CLASSICS). *Circulation*. 2000;102:624-9.
26. Kazui M, Nishiya Y, Ishizuka T, Hagihara K, Farid N, Okazaki O, et al. Identification of the human cytochrome P450 enzymes involved in the two oxidative steps in the bioactivation of clopidogrel to its pharmacologically active metabolite. *Drug Metab Dispos*. 2010;38:92-9.
27. Von Beckerath N, Taubert D, Pogatsa-Murray G, Schömig E, Kastrati A, Schömig A. Absorption, metabolism, and antiplatelet effects of 300-, 600-, and 900-mg loading doses of clopidogrel: results of the ISAR-CHOICE (Intracoronary Stenting and Antithrombotic Regimen: Choose Between 3 High Oral Doses for Immediate Clopidogrel Effect) Trial. *Circulation*. 2005;112:2946-50.
28. Soffer D, Moussa I, Harjai KJ, Boura JA, Dixon SR, Grines CL, et al. Impact of angina class on inhibition of platelet aggregation following clopidogrel loading in patients undergoing coronary intervention: do we need more aggressive dosing regimens in unstable angina? *Catheter Cardiovasc Interv*. 2003;59:21-5.
29. Sibbing D, Von Beckerath O, Schömig A, Kastrati A, Von Beckerath N. Platelet function in clopidogrel-treated patients with acute coronary syndrome. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2007;18:335-9.
30. Angiolillo DJ, Bhatt DL, Gurbel PA, Jennings LK. Advances in antiplatelet therapy: agents in clinical development. *Am J Cardiol*. 2009;103 Suppl 3:A40-51.
31. Angiolillo DJ, Capranzano P. Pharmacology of emerging novel platelet inhibitors. *Am Heart J*. 2008;156 Suppl 2:S10-5.
32. Wiviott SD, Trenk D, Frelinger AL, O'Donoghue M, Neumann FJ, Michelson AD, et al; PRINCIPLE-TIMI 44 Investigators. Prasugrel compared with high loading- and maintenance-dose clopidogrel in patients with planned percutaneous coronary intervention: the Prasugrel in Comparison to Clopidogrel for Inhibition of Platelet Activation and Aggregation-Thrombolysis in Myocardial Infarction 44 trial. *Circulation*. 2007;116:2923-32.
33. Montalescot G, Wiviott SD, Braunwald E, Murphy SA, Gibson CM, McCabe CH, et al; TRITON-TIMI 38 investigators. Prasugrel compared with clopidogrel in patients undergoing percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction (TRITON-TIMI 38): double-blind, randomised controlled trial. *Lancet*. 2009;373:723-31.
34. Wiviott SD, Braunwald E, Angiolillo DJ, Meisel S, Dalby AJ, Verheugt FW, et al; TRITON-TIMI 38 Investigators. Greater clinical benefit of more intensive oral antiplatelet therapy with prasugrel in patients with diabetes mellitus in the trial to assess improvement in therapeutic outcomes by optimizing platelet inhibition with prasugrel-Thrombolysis in Myocardial Infarction 38. *Circulation*. 2008;118:1626-36.
35. Gurbel PA, Bliden KP, Butler K, Tantry US, Gesheff T, Wei C, et al. Randomized double-blind assessment of the ONSET and OFFSET of the antiplatelet effects of ticagrelor versus clopidogrel in patients with stable coronary artery disease: the ONSET/OFFSET study. *Circulation*. 2009;120:2577-85.
36. Platelet Receptor Inhibition in Ischemic Syndrome Management in Patients Limited by Unstable Signs and Symptoms (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.
37. The PURSUIT Trial Investigators. Inhibition of platelet glycoprotein IIb/IIIa with eptifibatid in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 1998;339:436-43.
38. Giugliano RP, White JA, Bode C, Armstrong PW, Montalescot G, Lewis BS, et al; EARLY ACS Investigators. Early versus delayed, provisional eptifibatid in acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2009;360:2176-90.
39. Ten Berg JM, Van 't Hof AW, Dill T, Heestermans T, Van Werkum JW, Mosterd A, et al; On-TIME 2 Study Group. Effect of early, pre-hospital initiation of high bolus dose tirofiban in patients with ST-segment elevation myocardial infarction on short- and long-term clinical outcome. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55:2446-55.
40. Stone GW, Bertrand ME, Moses JW, Ohman EM, Lincoff AM, Ware JH, et al; ACUTY Investigators. Routine upstream initiation vs deferred selective use of glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in acute coronary syndromes: the ACUTY Timing trial. *JAMA*. 2007;297:591-602.
41. Huber K, Holmes DR, Van 't Hof AW, Montalescot G, Aylward PE, Betriu GA, et al. Use of glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in primary percutaneous coronary intervention: insights from the APEX-AMI trial. *Eur Heart J*. 2010;31:1708-16.
42. Gurbel PA, Bliden KP, Zaman KA, Yoho JA, Hayes KM, Tantry US. Clopidogrel loading with eptifibatid to arrest the reactivity of platelets: results of the Clopidogrel Loading With Eptifibatid to Arrest the Reactivity of Platelets (CLEAR PLATELETS) study. *Circulation*. 2005;111:1153-9.
43. Cuisset T, Frere C, Quilici J, Morange PE, Mouret JP, Bali L, et al. Glycoprotein IIb/IIIa inhibitors improve outcome after coronary stenting in clopidogrel nonresponders. *JACC Cardiovasc Interv*. 2008;1:649-53.
44. Valgimigli M, Campo G, De Cesare N, Meliga E, Vranckx P, Furgieri A, et al; Tailoring Treatment With Tirofiban in Patients Showing Resistance to Aspirin and/or Resistance to Clopidogrel (3T/2R) Investigators. Intensifying platelet inhibition with tirofiban in poor responders to aspirin, clopidogrel, or both agents undergoing elective coronary intervention: results from the double-blind, prospective, randomized Tailoring Treatment with Tirofiban in Patients Showing Resistance to Aspirin and/or Resistance to Clopidogrel study. *Circulation*. 2009;119:3215-22.
45. Rao SV, Eikelboom JA, Granger CB, Harrington RA, Califf RM, Bassand JP. Bleeding and blood transfusion issues in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2007;28:1193-204.
46. Eikelboom JW, Mehta SR, Anand SS, Xie C, Fox KA, Yusuf S. Adverse impact of bleeding on prognosis in patients with acute coronary syndromes. *Circulation*. 2006;114:774-82.
47. Stone GW, McLaurin BT, Cox DA, Bertrand ME, Lincoff AM, Moses JW, et al; ACUTY Investigators. Bivalirudin for patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2006;355:2203-16.
48. Stone GW, Witzenzichler B, Guagliumi G, Peruga JZ, Brodie BR, Dudek D, et al. Bivalirudin during primary PCI in acute myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2008;358:2218-30.
49. De Carlo M, Borelli G, Gistri R, Ciabatti N, Mazzoni A, Arena M, et al. Effectiveness of the transradial approach to reduce bleedings in patients undergoing urgent coronary angioplasty with GPIIb/IIIa inhibitors for acute coronary syndromes. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2009;74:408-15.
50. Deibele AJ, Jennings LK, Tcheng JE, Neva C, Earhart AD, Gibson CM. Intracoronary Eptifibatid Bolus administration during percutaneous coronary revascularization for acute coronary syndromes with evaluation of platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor occupancy and platelet function: the intracoronary Eptifibatid (ICE) trial. *Circulation*. 2010;121:784-91.
51. Wöhrle J, Grebe OC, Nusser T, Al-Khayer E, Schaible S, Kochs M, et al. Reduction of major adverse cardiac events with intracoronary compared with intravenous bolus application of abciximab in patients with acute myocardial infarction or unstable angina undergoing coronary angioplasty. *Circulation*. 2003;107:1840-3.
52. Thiele H, Schindler K, Friedenberger J, Eitel I, Fühnau G, Grebe E, et al. Intracoronary compared with intravenous bolus abciximab application in patients with ST-elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention: the randomized Leipzig immediate percutaneous coronary intervention abciximab IV versus IC in ST-elevation myocardial infarction trial. *Circulation*. 2008;118:49-57.
53. Wu TG, Zhao Q, Huang WG, Wei JR, Chen SW, Zhao J, et al. Effect of intracoronary tirofiban in patients undergoing percutaneous coronary intervention for acute coronary syndrome. *Circ J*. 2008;72:1605-9.
54. Fung AY, Saw J, Starovoytov A, Densem C, Jokhi P, Walsh SJ, et al. Abbreviated infusion of eptifibatid after successful coronary intervention The BRIEF-PCI (Brief Infusion of Eptifibatid Following Percutaneous Coronary Intervention) randomized trial. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53:837-45.
55. O'Donoghue M, Antman EM, Braunwald E, Murphy SA, Steg PG, Finkelstein A, et al. The efficacy and safety of prasugrel with and without a glycoprotein IIb/IIIa inhibitor in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous intervention: a TRITON-TIMI 38 (Trial to Assess Improvement in Therapeutic Outcomes by Optimizing Platelet Inhibition With Prasugrel-Thrombolysis In Myocardial Infarction 38) analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54:678-85.