

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

## Papel del tirofiban en la sala de hemodinámica y en la angioplastia primaria

José F. Díaz\*

Unidad de Hemodinámica, Hospital Juan Ramón Jiménez, Huelva, España

**Palabras clave:**Tirofiban  
Abciximab  
Inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa  
Intervención coronaria percutánea**Keywords:**Tirofiban  
Abciximab  
Glycoprotein-IIb/IIIa inhibitors  
Percutaneous coronary intervention**RESUMEN**

El tirofiban es un derivado no peptídico de la tirosina que pertenece al grupo de los inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa junto a la eptifibatida (ambos de molécula pequeña) y el abciximab. A pesar de una alta afinidad por el receptor IIb/IIIa, se disocia mucho antes que el abciximab, con lo que su acción se revierte en pocas horas. Clásicamente, su uso se restringía a pacientes con síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST que iban a ser sometidos a angioplastia coronaria, aunque recientemente y debido a una modificación de la dosis utilizada, se ha comenzado a usar con éxito tanto en la angioplastia electiva de alto riesgo como en la angioplastia primaria, con resultados en ambas indicaciones similares al abciximab, el fármaco habitualmente usado en estos contextos clínicos, y a un coste menor.

**The Role of Tirofiban in Percutaneous Coronary Interventions and Primary Angioplasty****ABSTRACT**

Tirofiban is a nonpeptide tyrosine derivative that belongs to the family of glycoprotein-IIb/IIIa inhibitors, as do eptifibatide (another small molecule) and abciximab. Despite its high affinity for the glycoprotein-IIb/IIIa receptor, tirofiban dissociates from this receptor more rapidly than abciximab, which means that its action is reversible within a few hours. Traditionally, its use has been limited to patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome who are scheduled for coronary angioplasty. Recently, however, thanks to a change in the dose administered, the drug has begun to be used successfully in both high-risk patients undergoing elective coronary angioplasty and in primary angioplasty. The outcomes obtained in both indications are similar to those observed with abciximab, the drug traditionally used in these clinical contexts, but the cost was lower.

**INTRODUCCIÓN**

Las plaquetas tienen un papel fundamental en la formación del trombo, por lo que la inhibición de su actividad es esencial en los pacientes con síndrome coronario agudo, especialmente si van a ser sometidos a intervención coronaria percutánea (ICP). Por otra parte, la agregación plaquetaria es el paso final en la formación de dicho trombo<sup>1</sup>. El tirofiban es una molécula pequeña, derivado no peptídico de la tirosina, que pertenece al grupo de los inhibidores de la glucoproteína (GP) IIb/IIIa<sup>2,3</sup>. Los fármacos pertenecientes a este grupo (tirofiban, eptifibatida y abciximab) se consideran los inhibidores más potentes de la agregación plaquetaria<sup>2,3</sup>. Aunque, al igual que el abciximab, el tirofiban tiene una alta afinidad por el receptor GP IIb/IIIa, se disocia de dicho receptor antes<sup>2,3</sup>. De esta forma, su acción se revierte en pocas horas tras su infusión, a diferencia del abciximab que, al unirse de manera irreversible al receptor, tiene una duración de acción mucho mayor<sup>2,4</sup>. Los síndromes coronarios

agudos, tanto con elevación del segmento ST (SCACEST) como sin elevación del segmento ST (SCASEST) comparten una fisiopatología común: la rotura o erosión de una placa de ateroma con trombosis intracoronaria superpuesta.

Como queda patente en el clásico metaanálisis de Roffi<sup>5</sup>, en pacientes con SCASEST programados para ICP y tratados con aspirina y heparina, el beneficio de los inhibidores del receptor IIb/IIIa era evidente incluso para un combinado tan importante como muerte e infarto a los 30 días (10,7 frente a 11,5;  $p = 0,037$ ), especialmente en los pacientes con elevación de marcadores de daño miocárdico (el 9,3 frente al 11,3%;  $RR = 0,82$ ) y con ICP (el 11,8 frente al 14,5%;  $RR = 0,77$ ). Los inhibidores GP IIb/IIIa presentaban un perfil favorable incluso administrados desde el ingreso en la fase de tratamiento médico antes de la ICP (muerte o infarto a las 72 h del 2,9 frente al 4,3%;  $p = 0,001$ )<sup>6</sup>. Dentro de los estudios incluidos en el estudio de Boersma<sup>5</sup>, es en el PRISM-PLUS<sup>7</sup> en el que se consiguió una mayor reducción de muerte o infarto a 30 días (el 11,9 frente al 8,7%;  $p = 0,03$ ). Se aleatorizó a

\*Autor para correspondencia: Unidad de Hemodinámica, Hospital Juan Ramón Jiménez, Ronda Norte s/n, 21005 Huelva, España.  
Correo electrónico: JFDIAZF@telefonica.net

## Abreviaturas

GP: glucoproteína.  
 ICP: intervención coronaria percutánea.  
 MACE: eventos adversos.  
 RVT: revascularización del vaso tratado.  
 SCACEST: síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST.  
 SCASEST: síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST.

1.915 pacientes con infarto no Q o angina inestable y pretratados con aspirina, a tirofibrán, heparina o la combinación de ambos, sometiéndose el paciente a ICP a las 48 h cuando era necesario (el 30,5% del total, con el 23,3% de revascularizaciones quirúrgicas).

Actualmente, cuando la mayoría de los pacientes con SCASEST recibe pretratamiento con aspirina y clopidogrel, el beneficio de los GP IIb/IIIa antes de la intervención coronaria es más controvertido. Así, en el estudio ACUITY-Timing<sup>8</sup> se comparó una estrategia de triple terapia en todos los pacientes, incluyendo un inhibidor IIb/IIIa (dos tercios de los pacientes con eptifibatida y un tercio con tirofibrán) antes de la ICP, frente a una estrategia de uso selectivo del GP IIb/IIIa en la sala de hemodinámica (fundamentalmente eptifibatida o abciximab), sin que se encontraran diferencias en muerte, infarto o revascularización a los 30 días (el 7,1 frente al 7,9%;  $p = 0,13$ ). En el recientemente publicado EARLY-ACS<sup>9</sup>, el uso de eptifibatida de manera sistemática y al menos 12 horas antes de la ICP, en comparación con su uso selectivo en la sala de hemodinámica en pacientes con SCASEST, tampoco se demostró beneficioso en el combinado de muerte, infarto, isquemia recurrente o complicación trombotica durante la ICP a 96 horas (el 11,2 frente al 12,3%;  $p = 0,08$ ). A pesar de todo ello, tanto en las guías europeas de SCASEST<sup>10</sup> como en las estadounidenses<sup>11</sup>, el uso de inhibidores IIb/IIIa (tirofibrán o eptifibatida) precozmente antes de la ICP se recomienda claramente, especialmente en pacientes con troponina positiva, descenso de ST o diabetes, con indicación IIa (nivel de evidencia A) en las europeas e indicación IA (nivel de evidencia B) en las estadounidenses, aunque en la reciente guía de la ESC sobre revascularización en SCASEST<sup>12</sup> sólo se recomienda el uso en sala en pacientes con alta carga trombotica o como tratamiento de rescate (IIA, nivel de evidencia B).

## TIROFIBRÁN EN LA SALA DE HEMODINÁMICA

Si seguimos un orden cronológico, el estudio RESTORE<sup>13</sup> fue el primero importante en investigar el papel del tirofibrán en pacientes que iban a ser sometidos a ICP, en este caso todos ellos con SCA en las primeras 72 h de evolución. No se alcanzó el objetivo primario, consistente en el combinado de muerte, infarto o revascularización (percutánea o quirúrgica) a 30 días (el 10,3% para el grupo de tirofibrán frente al 12,2% en el grupo placebo;  $p = 0,16$ ). Sí hubo diferencias a favor del tirofibrán a 2 (el 38% de reducción;  $p < 0,005$ ) y a 7 días (el 27% de reducción;  $p = 0,022$ ). No hubo diferencias en sangrado. Este estudio se realizó con la dosis de tirofibrán usada para el tratamiento *upstream*, consistente en 10  $\mu\text{g}/\text{kg}$  como bolo y 0,15  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  de infusión, dosis que posiblemente resulta insuficiente para esta indicación y se adujo como uno de los motivos para el fracaso en alcanzar el objetivo primario.

El siguiente estudio relevante sobre el tirofibrán en ICP fue el TARGET<sup>14</sup>, en el que se aleatorizó a 4.809 pacientes que iban a ser sometidos a ICP a tirofibrán o abciximab, con un objetivo primario de muerte, infarto o revascularización urgente a 30 días. Quedó demostrada la superioridad del abciximab (el 6 frente al 7,6%;  $p = 0,038$ ). La dosis

de tirofibrán fue igual a la usada en el RESTORE. En un subanálisis del estudio<sup>15</sup>, se pudo comprobar que el tirofibrán conseguía resultados similares al abciximab en muerte e infarto y mejores en la revascularización del vaso tratado (RVT) en los pacientes con angina estable, mientras que en los pacientes con SCA, el abciximab era superior en infarto a 30 días (el 5,8 frente al 8,5%;  $p = 0,004$ ) y a 6 meses (el 7,2 frente al 9,8%;  $p = 0,013$ )<sup>15</sup>.

En el ensayo TOPSTAR<sup>16</sup> se aleatorizó a 109 pacientes que iban a ser sometidos a ICP electiva y pretratados con aspirina y clopidogrel a tirofibrán (dosis RESTORE) o placebo, con un objetivo primario consistente en la aparición y cantidad de troponina a las 24 h. En el grupo de tirofibrán, un 48% tuvo elevación de troponina frente a un 69% en el grupo placebo ( $p < 0,05$ ), lo que se tradujo en una reducción de la tasa de eventos adversos (MACE) a los 9 meses (el 2,3 y el 13,04%;  $p < 0,05$ ). Los resultados de todos estos estudios señalan que, dado que los pacientes que se someten a ICP por SCA presentan una regulación al alza de los receptores IIb/IIIa, en comparación con los pacientes estables, necesitan una mayor actividad antiplaquetaria y están menos protegidos con la dosis «clásica» de tirofibrán.

Siguiendo este razonamiento, en el estudio ADVANCE, Valgimigli et al<sup>17</sup> plantearon por primera vez la posibilidad de que un bolo mayor de tirofibrán pudiera mejorar la eficacia del fármaco cuando se administra justo antes de la ICP, lo que ya se había señalado en un estudio previo<sup>18</sup>. Así, se aleatorizó a 202 pacientes con ICP de alto riesgo a bolo de 25  $\mu\text{g}/\text{kg}$  e infusión habitual (24-48 h) frente a placebo, y se encontró una reducción significativa del combinado de muerte, infarto, RVT y uso de inhibidor GP IIb/IIIa de rescate a 180 días (el 20 frente al 35%;  $p = 0,01$ ), sin diferencias en sangrado entre los grupos.

En el ensayo EVEREST<sup>19</sup>, estudio piloto de 93 pacientes con SCA de alto riesgo, se aleatorizó a los pacientes a tirofibrán *upstream*, tirofibrán en la sala de hemodinámica (bolo de 25  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ) o abciximab en sala. El flujo TIMI, el grado de perfusión TIMI y la ecocardiografía con inyección intracoronaria de contraste tras la ICP fueron peores tanto con tirofibrán en sala como con abciximab comparados con tirofibrán *upstream*. Igualmente, la elevación de troponina fue menor con tirofibrán antes de la intervención. Los pacientes estuvieron con la infusión del fármaco durante 48 h antes de la intervención, lo que pudo contribuir a un mejor nivel de antiagregación en comparación con otros estudios más antiguos.

En el estudio ELISA-2<sup>20</sup>, se aleatorizó a 328 pacientes con SCA sometidos a ICP y pretratados con aspirina y 600 mg de clopidogrel a tirofibrán (bolo de 10  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ) durante 48 h o placebo; no se encontraron diferencias en el objetivo primario ni en el tamaño enzimático del infarto, aunque sí hubo una tendencia a menor incidencia de infarto a 30 días en el grupo de tirofibrán (el 46 frente al 57%;  $p = 0,052$ ). En la misma línea, Ivandic et al<sup>21</sup> aleatorizaron a 100 pacientes con SCA de alto riesgo e ICP pretratados con aspirina y 600 mg de clopidogrel a tirofibrán (bolo de 10  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ) o placebo; se apreció un menor tamaño del infarto en el grupo de tirofibrán medido según liberación de troponina ( $p = 0,03$ ).

Uno de los estudios recientes más interesantes sobre el papel del tirofibrán en la ICP electiva es el 3T/2R, de Valgimigli et al<sup>22</sup>, en el que se revisó a 1.277 pacientes para finalmente inscribir a 93 pacientes con resistencia a la aspirina, 147 al clopidogrel y 23 con resistencia a ambos, todos ellos estables, de bajo riesgo y a tratar con ICP. Se los aleatorizó a tirofibrán (bolo de 25  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ) o placebo, y se encontró una diferencia significativa en el objetivo primario (elevación de troponina 3 veces por encima de lo normal periprocedimiento) a favor de tirofibrán (el 20,4 frente al 35,1%;  $p = 0,009$ ), sin encontrar diferencias en sangrado. Esta diferencia se mantuvo a 30 días, con una reducción de los MACE en el grupo tirofibrán del 3,8 frente al 10,7% ( $p = 0,031$ ).

A modo de resumen del papel del tirofibrán en la sala de hemodinámica, podríamos decir que la dosis RESTORE (bolo de 10  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ) aplicada justo antes del procedimiento resulta insuficiente, tanto si se compara con placebo, como en el propio RESTORE<sup>13</sup>, como si se hace con abciximab, como en el TARGET<sup>15</sup>. Esta dosis baja sí podría

**Tabla 1**

Estudios de la utilidad de tirofiban en ICP primaria

Estudio	Periodo	Diseño (n)	Dosis	Duración de síntomas	Objetivo primario
Cutlip et al <sup>31</sup>	2001-2002	Tirofiban precoz (n = 28) frente a en sala o sin (n = 30) tirofiban	Bolo 10 µg/kg, perfusión 0,15 µg/kg/min	< 12 h	Flujo TIMI pre-ICP
TIGER-PA <sup>32</sup>	1999-2001	Precoz (n = 50) frente a en sala (n = 50)	Bolo 10 µg/kg, perfusión 0,15 µg/kg/min	< 12 h	Flujo y recuento TIMI pre-ICP, perfusión miocárdica
On-TIME <sup>33</sup>	2001-2002	Precoz (n = 251) frente a en sala (n = 256)	Bolo 10 µg/kg, perfusión 0,15 µg/kg/min	< 6 h	Flujo TIMI pre-ICP
De Luca et al <sup>34</sup>	1997-2002	Observacional, con tirofiban (n = 481) o sin tirofiban (n = 1.488)	Bolo 10 µg/kg, perfusión 0,15 µg/kg/min	< 12/12-24 h	Flujo TIMI post-ICP, embolización distal, perfusión miocárdica
Emre et al <sup>35</sup>	2002-2003	Precoz (n = 32) frente a en sala (n = 34)	Bolo 10 µg/kg, perfusión 0,15 µg/kg/min	< 6 h	Perfusión miocárdica, recuperación funcional a 30 días
Ernst et al <sup>30</sup>	2002-2003	Comparación inhibición plaquetaria tras 3 GP IIb/IIIa (n = 112)	Bolo 10 µg/kg frente a 25 µg/kg, ambos perfusión 0,15 µg/kg/min	< 6 h	Inhibición plaquetaria post-ICP
STRATEGY(36)	2003-2004	Tirofiban+DES (n = 87) frente a abciximab+BMS (n = 88)	Bolo 25 µg/kg, perfusión 0,15 µg/kg/min	< 12/12-24 h	Muerte, infarto o reestenosis a 8 meses
Danzi et al <sup>37</sup>	2004	Tirofiban (n = 50) frente a abciximab (n = 50)	Bolo 25 µg/kg, perfusión 0,15 µg/kg/min	< 6 h	Recuperación de función ventricular
Shen et al <sup>38</sup>	2005-2006	Precoz (n = 57) frente a en sala (n = 57)	Bolo 10 µg/kg frente a 25 µg/kg, ambos perfusión 0,15 µg/kg/min	< 12 h	MACE a 30 días y 6 meses
Van Werkum et al <sup>39</sup>	2005-2006	Comparación inhibición plaquetaria tras 3 GP IIb/IIIa (n = 60)	Bolo 25 µg/kg, perfusión 0,15 µg/kg/min	< 6 h	Inhibición plaquetaria post-ICP
Fu et al <sup>40</sup>	2005-2007	Tirofiban (n = 72) frente a placebo (n = 78)	Bolo 10 µg/kg, perfusión 0,15 µg/kg/min	< 12 h	Flujo TIMI pre/post-ICP, perfusión miocárdica, agregación plaquetaria, CPK, CPK-MB; MACE a 6 meses
MULTISTRATEGY <sup>41</sup>	2004-2007	Tirofiban (n = 372) frente a abciximab (n = 372) más DES o BMS	Bolo 25 µg/kg, perfusión 0,15 µg/kg/min	< 12/12-24 h	50% resolución elevación ST 90 min post-ICP
On-TIME 2 <sup>42-44</sup>	2006-2007	Tirofiban precoz (n = 491) frente a placebo	Bolo 25 µg/kg, perfusión 0,15 µg/kg/min	< 24 h	Desviación de ST 1 h tras ICP
FATA <sup>45</sup>	2004-2007	Tirofiban (n = 351) frente a abciximab (n = 341)	Bolo 25 µg/kg, perfusión 0,15 µg/kg/min	< 6 h	Resolución elevación de ST 90 min post-ICP

ser de utilidad si se emplea durante varias horas antes de la intervención (*upstream*), como en el EVEREST<sup>19</sup>, en el que resultó superior al uso en sala a dosis alta de tirofiban y abciximab, incluso aunque los pacientes estén premedicados con 600 mg de clopidogrel, como en el ELISA-2<sup>20</sup>. En cualquier caso, la dosificación más prometedora y que se muestra tan eficaz como el abciximab es la dosis ADVANCE<sup>17</sup>, con bolo de 25 µg/kg.

## TIROFIBÁN EN SCACEST

De los tres inhibidores IIb/IIIa actualmente disponibles, el abciximab fue el primero disponible en la práctica clínica, y es el más ampliamente estudiado en el entorno del SCACEST, por lo que mucha de la evidencia científica disponible se basa en este fármaco.

En el estudio ADMIRAL<sup>23</sup>, se comparó la administración precoz de abciximab con placebo en 300 pacientes sometidos a angioplastia primaria e implante de *stent*. A los 30 días, el objetivo primario de muerte, infarto o revascularización urgente fue significativamente menor en el grupo abciximab (el 6 frente al 14,6%;  $p = 0,01$ ), resultados que se mantuvieron a 6 meses (el 7,4 frente al 15,9%;  $p = 0,02$ ).

El estudio CADILLAC<sup>24</sup>, con un diseño factorial  $2 \times 2$ , comparó la estrategia de angioplastia con balón frente a *stents* solos o en combinación con abciximab. Aparte del beneficio del *stent*, el abciximab mostró beneficio en muerte, infarto, accidente cerebrovascular y RVT tanto a 30 días como a 6 meses.

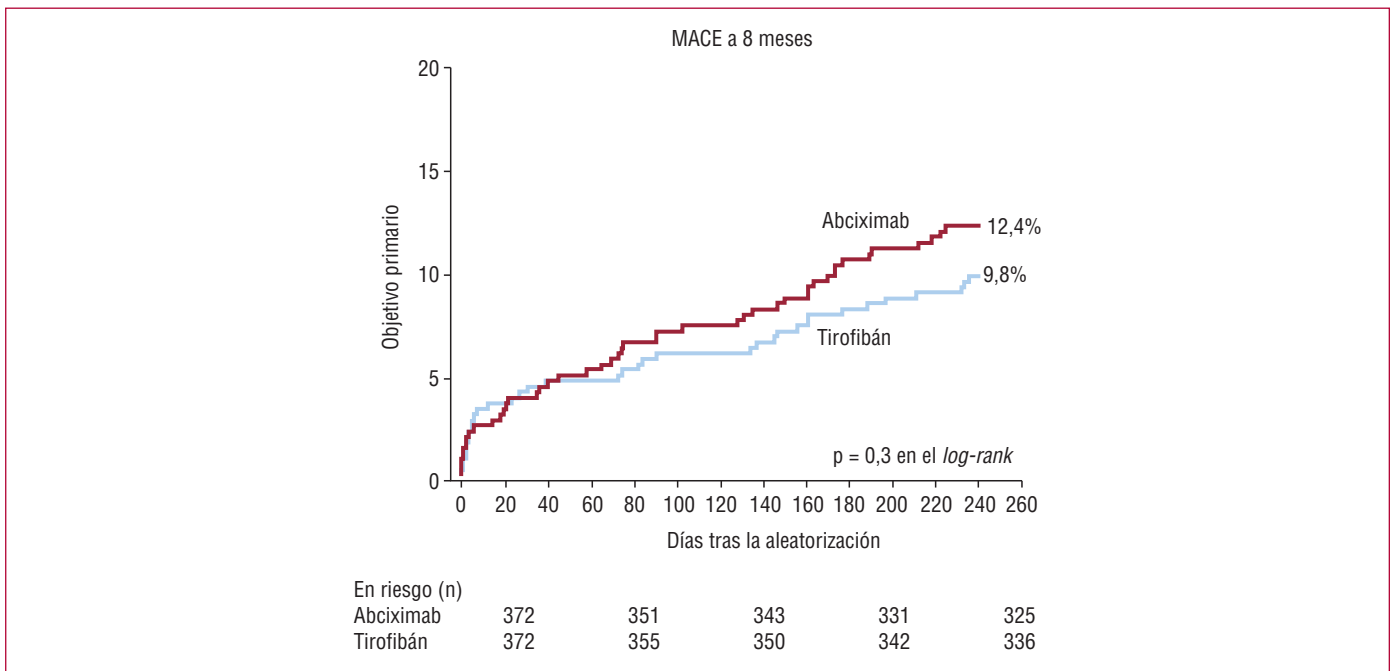
En el ensayo ACE<sup>25,26</sup>, el tratamiento con abciximab mejoró la supervivencia a 1 año en comparación con placebo (el 95 frente al 88%;

$p = 0,017$ ) en pacientes sometidos a angioplastia primaria e implante de *stent*. De Luca et al<sup>27</sup> realizaron un metaanálisis con 11 estudios aleatorizados y 27.115 pacientes sobre el beneficio del abciximab en la angioplastia primaria, y encontraron una reducción significativa de la mortalidad en el grupo de abciximab tanto a 30 días (el 2,4 frente al 3,4%;  $p = 0,047$ ) como a largo plazo (el 2 frente al 4,4%;  $p = 0,01$ ).

En otro metaanálisis más reciente<sup>28</sup>, que incluyó a 1.101 pacientes de 3 estudios, se encontró una reducción del combinado de muerte o reinfarcto a 3 años en los pacientes tratados con abciximab frente a placebo (el 12,9 y el 19%;  $p = 0,008$ ), así como en mortalidad (el 10,9 y el 14,3%;  $p = 0,052$ ).

Dado que es en el SCACEST donde posiblemente se necesita una antiagregación más intensa, parece razonable pensar que el tirofiban podría ser eficaz en este contexto siempre que se usara a la dosis más alta posible para conseguir la inhibición plaquetaria necesaria<sup>29</sup>. Así, Ernst et al<sup>30</sup> demostraron que en 112 pacientes con SCACEST aleatorizados a abciximab, a la dosis baja de tirofiban (bolo de 10 µg/kg) o a la dosis alta (bolo de 25 µg/kg), sólo esta última consiguió una inhibición de la agregación plaquetaria superior al 80%, por lo que la dosis alta de tirofiban podría considerarse como una alternativa válida al abciximab en los pacientes sometidos a angioplastia primaria.

La utilidad del tirofiban en ICP primaria se ha investigado en varios estudios<sup>30-45</sup>, como puede verse en la tabla 1. En ellos se incluye a pacientes tratados con el bolo de 10 µg/kg y también con bolo de 25 µg/kg, y también se analiza el efecto de su administración temprana o inmediatamente antes de la intervención. El uso precoz de inhibidores IIb/IIIa en este contexto se ha asociado con una mejora en la perfusión



**Figura 1.** Incidencia de eventos cardíacos adversos (MACE) a 8 meses con tirofiban y abciximab en el estudio MULTISTRATEGY.

miocárdica tras el procedimiento y en un mejor pronóstico en cuanto a muerte o *shock* cardiogénico<sup>46,47</sup>. Por otra parte, se ha publicado previamente que la resolución de la elevación del segmento ST predice una mejoría en la función ventricular y reduce los eventos clínicos<sup>48-51</sup>. En un reciente metaanálisis de 11 estudios con 1.662 pacientes, De Luca et al<sup>46</sup> compararon el uso precoz del IIb/IIIa con su uso en la sala de hemodinámica; con el uso precoz encontraron una mayor tasa de resolución del segmento ST (el 60,3 y el 54,1%;  $p = 0,02$ ), así como una mejor supervivencia (el 2,6 y el 6,5%;  $p = 0,026$ ).

### Administración precoz de tirofiban

Por lo que respecta al uso precoz con bolo de 10  $\mu\text{g}/\text{kg}$ , en varios estudios se ha demostrado que mejora la permeabilidad del vaso implicado y la perfusión miocárdica, aunque no ha podido mostrarse mejoría en los parámetros clínicos<sup>31-35,38</sup>.

En cuanto a la administración precoz con bolo de 25  $\mu\text{g}/\text{kg}$  (doble bolo), el estudio On-TIME 2<sup>42-44</sup>, con 984 pacientes con SCACEST diagnosticados en la ambulancia o en el centro referente, fue el primero en determinar los beneficios del tirofiban prehospitalario, aleatorizando a dicha dosis o a placebo a pacientes pretratados con 5.000 unidades de heparina, 500 mg de aspirina y 600 mg de clopidogrel. Como puede apreciarse en la figura 1, los pacientes del grupo de tirofiban presentaron menor desviación residual de ST (10,9  $\pm$  9,2 frente a 12,1  $\pm$  9,4 mm;  $p = 0,028$ ), así como a 1 h tras el procedimiento (3,6  $\pm$  4,6 frente a 4,8  $\pm$  6,3 mm;  $p = 0,003$ ). A 30 días, se observó un beneficio del tirofiban en el combinado de muerte, reinfarto, RVT o rescate trombotico (el 26 frente al 32,9%;  $p = 0,02$ ). El estudio contó con una primera fase, abierta, con 414 pacientes, y una segunda fase, que es la distribución aleatoria que acabamos de describir. Recientemente se ha publicado el seguimiento al año del grupo total de 1.398 pacientes<sup>52</sup>, que muestra reducción de MACE a 30 días con tirofiban (el 5,8 frente al 8,6%;  $p = 0,043$ ) y una fuerte tendencia a la reducción de mortalidad a 30 días (el 2,2 frente al 4,1%;  $p = 0,043$ ) y a 1 año (el 3,7 frente al 5,8%;  $p = 0,08$ ).

### Tirofiban (doble bolo) frente a abciximab

Dos estudios pequeños ya habían señalado similitudes entre la dosis alta de tirofiban y de abciximab en la inhibición de la función

plaquetaria<sup>30,39</sup>. En el estudio de Danzi et al<sup>37</sup>, se demostró no sólo una tasa similar de flujo TIMI 3 tras el procedimiento, sino también una recuperación parecida de la función ventricular a 30 días. El ensayo STRATEGY<sup>36</sup> se diseñó para evaluar el tirofiban como una estrategia más coste-efectiva en ICP primaria y confirmó la eficacia del fármaco en ICP primaria respecto al abciximab, resultados que se extendían a un seguimiento de 2 años, con un MACE del 24,2% en el grupo de tirofiban-*stent* de rapamicina frente al 38,6% en el grupo de abciximab-*stent* metálico ( $p = 0,038$ ), sin diferencias en muerte o infarto entre los grupos.

En el estudio MULTISTRATEGY<sup>41</sup> la comparación entre ambos fármacos se realizó con mayor número de pacientes en ICP primaria. Con un diseño factorial 2  $\times$  2 y abierto, se comparó el tirofiban frente a abciximab y *stent* metálico frente a *stent* recubierto, así como la interacción entre ambos tratamientos. Se pretrató a la mayor parte de los 745 pacientes con aspirina y clopidogrel. El tirofiban se mostró no inferior al abciximab en el objetivo primario de resolución del ST a 90 min (RR = 1,02;  $p < 0,001$  para no inferioridad). A 8 meses, la tasa de MACE era similar (el 9,8 y el 12,4%;  $p = 0,3$ ) (fig. 1). No hubo diferencias en la trombosis del *stent* entre los grupos y sí menor tasa de sangrado y trombocitopenia con tirofiban. Por el contrario, el estudio FATA<sup>45</sup> no pudo demostrar la igualdad del tirofiban frente a abciximab en la resolución de ST a 90 min en un grupo de 629 pacientes con ICP primaria. Los MACE a 30 días fueron similares en ambos grupos.

Finalmente, tres metaanálisis de comparación de abciximab con GP IIb/IIIa de molécula pequeña han venido a respaldar el uso de estos en el contexto de la ICP primaria. El primero, de De Luca et al<sup>53</sup>, incluyó 6 estudios (2.197 pacientes), 5 de ellos con tirofiban (doble bolo), y encontraron resultados similares con abciximab y GP IIb/IIIa de molécula pequeña, tanto angiográficos (flujo TIMI III: el 89,8 frente al 89,1%;  $p = 0,72$ ) como electrocardiográficos (resolución de ST: el 67,8 frente al 68,2%;  $p = 0,66$ ) y clínicos (mortalidad a 30 días, el 2,2 frente al 2%;  $p = 0,88$ ), sin diferencias tampoco en sangrado mayor (el 1,3 frente al 1,9%;  $p = 0,27$ ).

El segundo, de Ottani et al<sup>54</sup>, incluyó los mismos 6 estudios aleatorizados del artículo anterior y 4 registros, los 4 con eptifibatida (4.653 pacientes en total); se volvió a documentar la no inferioridad de los GP IIb/IIIa de molécula pequeña frente al abciximab en muerte o in-



farto a 30 días (el 4,6 frente al 4,5%;  $p = 0,95$ ), sin diferencias tampoco en sangrado.

En el tercero<sup>55</sup>, con 5 estudios aleatorizados y 2.138 pacientes, Gurm et al no encuentran diferencias en la mortalidad a 30 días (el 1,9% en moléculas pequeñas frente al 2,3% en abciximab;  $p = 0,58$ ), reinfarto (el 1,3 frente al 1,2%;  $p = 0,69$ ) o sangrado mayor (el 1,7 frente al 1,3%;  $p = 0,43$ ). Estos resultados se mantenían similares en el seguimiento a 8 meses.

Todos estos estudios recientes (fundamentalmente, MULTISTRATEGY y On-TIME 2) han hecho modificar la recomendación de tratamiento con GP IIb/IIIa de molécula pequeña en las guías de SCACEST AHA/ACC<sup>56</sup> a clase IIa, nivel de evidencia B, frente a abciximab, también con clase IIa, nivel de evidencia A.

El papel del tirofiban en la sala de hemodinámica y en la ICP primaria se ha estudiado en el reciente metaanálisis de Valgimigli<sup>57</sup>, en el que se incluyeron 31 estudios con más de 20.000 pacientes; 12.874 comparaban tirofiban con placebo y 7.132, con abciximab. En la comparación con placebo, el tirofiban se asoció con una reducción en mortalidad y reinfarto a 30 días, mientras que cuando se comparó con abciximab, aunque la mortalidad a 30 días fue similar (OR = 0,9;  $p = 0,7$ ), el compuesto de muerte/infarto presentaba una tendencia a ser mayor con tirofiban (OR = 1,18;  $p = 0,11$ ), que desaparecía cuando se consideraban sólo los estudios con tirofiban a doble bolo.

## CONCLUSIONES

A nuestro modo de ver, y a modo de resumen, parece claro que cuando se usa a dosis alta (bolo de 25 µg/kg), el tirofiban compite en eficacia con el abciximab tanto en ICP como en ICP primaria y, en general, con menor tendencia al sangrado y una relación coste-eficacia más favorable.

## CONFLICTO DE INTERESES

Ninguno.

## BIBLIOGRAFÍA

- Colman RW, Clowes AW, George JN, Goldhaber SZ, Marder VJ. Overview of hemostasis. En: Colman RW, Marder VJ, Clowes AW, Goldhaber SZ, Marder VJ, editores. Hemostasis and thrombosis. 4.ª ed. Philadelphia (PA): Lippincott Williams & Wilkins; 2001. p. 3-16.
- Scarborough RM, Kleiman NS, Phillips DR. Platelet glycoprotein IIb/IIIa antagonists. What are the relevant issues concerning their pharmacology and clinical use? *Circulation*. 1999;100:437-44.
- Topol EJ, Byzova TV, Plow EF. Platelet GPIIb-IIIa blockers. *Lancet*. 1999;353:227-31.
- Lele M, Sajid M, Wajih N, Stouffer GA. Eptifibatid and 7E3, but not tirofiban, inhibit alpha(v)beta(3) integrin-mediated binding of smooth muscle cells to thrombospondin and prothrombin. *Circulation*. 2001;104:582-7.
- 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.
- Boersma E, Akkerhuis KM, Théroux P, Califf RM, Topol EJ, Simoons ML. Platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor inhibition in non-ST elevation acute coronary syndromes: early benefit during medical treatment only, with additional protection during percutaneous coronary intervention. *Circulation*. 1999;100:2045-8.
- The PRISM-PLUS Study 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 in Patients Limited by Unstable Signs and Symptoms. *N Engl J Med*. 1998;338:1488-97.
- Stone GW, Bertrand ME, Moses JW, Ohman EM, 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.
- Giugliano R, White J, Bode C, Armstrong P, Montalescot G, Lewis B, et al. Early versus delayed, provisional eptifibatid in acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2009;360:2176-90.
- Bassand JP, Hamm CW, Ardissino D, Boersma E, Budaj A, Fernández-Avilés F, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2007;28:1598-660.
- Anderson JL, Adams CD, Antman EM, Bridges CR, Califf RM, Casey DE, 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). *Circulation*. 2007;116:e148-e304.
- 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;31:2051-555.
- 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.
- Topol EJ, Moliterno DJ, Herrmann HC, for the TARGET Trial Investigators. 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.
- Stone GW, Moliterno DJ, Bertrand M, Neumann FJ, Herrmann HC, Powers ER, et al. Impact of clinical syndrome acuity on the differential response to 2 glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in patients undergoing stenting: the TARGET trial. *Circulation*. 2002;105:2347-54.
- Bonz AW, Lengenfelder B, Strotmann J, Held S, Turschner O, Harre K, Wacker C, et al. Effect of additional temporary glycoprotein IIb/IIIa receptor inhibition on troponin release in elective percutaneous coronary interventions after pretreatment with aspirin and clopidogrel (TOPSTAR trial). *J Am Coll Cardiol*. 2002;40:662-8.
- Valgimigli M, Percoco 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 ischemic complications during high-risk coronary angioplasty. The ADVANCE Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2004;44:14-9.
- Danzi GB, Capuano C, Sesana M, Baglini R. Preliminary experience with a high bolus dose of tirofiban during percutaneous coronary intervention. *Curr Med Res Opin*. 2003;19:1-6.
- Bolognese L, Falsini G, Liistro F, Angioli P, Ducci K, Taddei T, et al. Randomized comparison of upstream tirofiban versus downstream high bolus dose tirofiban or abciximab on tissue-level perfusion and troponin release in high-risk acute coronary syndromes treated with percutaneous coronary interventions: the EVEREST trial. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47:522-8.
- Rasoul S, Ottervanger JP, De Boer MJ, Miedema K, Hoorntje JC, Gosselink M, et al. A study of dual vs. triple antiplatelet therapy in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome: results of the ELISA-2 trial. *Eur Heart J*. 2006;27:1401-7.
- Ivancic BT, Kurz K, Keck F, Staritz P, Lehrke S, Katus HA, et al. Tirofiban optimizes platelet inhibition for immediate percutaneous coronary intervention in high-risk acute coronary syndromes. *Thromb Haemost*. 2008;100:648-54.
- Valgimigli M, Campo G, De Cesare N, Meliga E, Vranckx P, Furgieri A, et al. 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.
- Montalescot G, Barragan P, Wittenberg O, Ecollan P, Elhadad S, Villain P, et al. Abciximab before direct angioplasty and stenting in myocardial infarction regarding acute and long-term follow-up: platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibition with coronary stenting for acute myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2001;344:1895-903.
- Stone GW, Grines CL, Cox DA, Garcia E, Tchong JE, Griffin JJ, et al. Comparison of angioplasty with stenting with or without abciximab, in acute myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2002;346:957-66.
- Antoniucci D, Rodriguez A, Hempel A, Valenti R, Migliorini A, Vigo F, et al. A randomized trial comparing primary infarct artery stenting with or without abciximab in acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2003;42:1879-85.
- Antoniucci D, Migliorini A, Parodi G, Valenti R, Rodriguez A, Hempel A, et al. Abciximab supported infarct artery stent implantation for acute myocardial infarction and long-term survival: a prospective, multicenter, randomized trial comparing infarct artery stenting plus abciximab with stenting alone. *Circulation*. 2004;109:1704-6.
- De Luca G, Suryapranata H, Stone GW, Antoniucci D, Tchong JE, Neumann FJ, et al. Abciximab as adjunctive therapy to reperfusion in acute ST-segment elevation myocardial infarction: a meta-analysis of randomized trials. *JAMA*. 2005;293:1759-65.
- 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;28:443-9.
- Schneider DJ, Herrmann HC, Lakkis N, Aguirre F, Wan Y, Aggarwal A, et al. Enhanced early inhibition of platelet aggregation with an increased bolus of tirofiban. *Am J Cardiol*. 2002;90:1421-3.
- Ernst NM, Suryapranata H, Miedema K, Slingerland RJ, Ottervanger JP, Hoorntje JC, et al. Achieved platelet aggregation inhibition after different antiplatelet regimens during percutaneous coronary intervention for ST-segment elevation myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2004;44:1187-93.
- Cutlip DE, Ricciardi MJ, Ling FS, Carrozza JP, Dua V, Garringer J, et al. Effect of tirofiban before primary angioplasty on initial coronary flow and early ST-segment resolution in patients with acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 2003;92:977-80.
- Lee DP, Herity NA, Hiatt BL, Fearon WF, Rezaee M, Carter AJ, et al. Tirofiban given in the emergency room before primary angioplasty. Adjunctive platelet glycoprotein

- IIB/IIIa receptor inhibition with tirofiban before primary angioplasty improves angiographic outcomes: results of the Tirofiban Given in the Emergency Room before Primary Angioplasty (TIGER-PA) pilot trial. *Circulation*. 2003;107:1497-501.
33. Van 't Hof AW, Ernst N, De Boer MJ, De Winter R, Boersma E, Bunt T, et al. Facilitation of primary coronary angioplasty by early start of a glycoprotein 2b/3a inhibitor: results of the ongoing tirofiban in myocardial infarction evaluation (On-TIME) trial. *Eur Heart J*. 2004;25:837-46.
  34. De Luca G, Smit JJ, Ernst N, Suryapranata H, Ottervanger JP, Hoorntje JC, et al. Impact of adjunctive tirofiban administration on myocardial perfusion and mortality in patients undergoing primary angioplasty for ST-segment elevation myocardial infarction. *Thromb Haemost*. 2005;93:820-3.
  35. Emre A, Ucer E, Yesilcimen K, Bilsel T, Oz D, Sayar N, et al. Impact of early tirofiban administration on myocardial salvage in patients with acute myocardial infarction undergoing infarct-related artery stenting. *Cardiology*. 2006;106:264-9.
  36. Valgimigli M, Percoco G, Malagutti P, Campo G, Ferrari F, Barbieri D, et al. Tirofiban and sirolimus-eluting stent vs abciximab and bare-metal stents for acute myocardial infarction: a randomized trial. *JAMA*. 2005;293:2109-17.
  37. Danzi GB, Sesana M, Capuano C, Mauri L, Berra Centurini P, Baglini R. Comparison in patients having primary coronary angioplasty of abciximab versus tirofiban on recovery of left ventricular function. *Am J Cardiol*. 2004;94:35-9.
  38. Shen J, Zhang Q, Zhang RY, Zhang JS, Hu J, Yang ZK, et al. Clinical benefits of adjunctive tirofiban therapy in patients with acute ST segment elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention. *Coron Artery Dis*. 2008;19:271-7.
  39. Van Werkum JW, Gerritsen WBM, Kelder JC, Hackeng CM, Ernst SM, Deneer VH, et al. Inhibition of platelet function by abciximab or high-dose tirofiban in patients with STEMI undergoing primary PCI: a randomised trial. *Neth Heart J*. 2007;11:375-81.
  40. Fu XH, Hao QQ, Jia XW, Fan WZ, Gu XS, Wu WL, et al. Effect of tirofiban plus clopidogrel and aspirin on primary percutaneous coronary intervention via transradial approach in patients with acute myocardial infarction. *Chin Med J*. 2008;121:522-7.
  41. Valgimigli M, Campo G, Percoco G, Bolognese L, Vassanelli C, Colangelo S, et al. Comparison of angioplasty with infusion of tirofiban or abciximab and with implantation of sirolimus-eluting or uncoated stents for acute myocardial infarction: the MULTISTRATEGY randomized trial. *JAMA*. 2008;299:1788-99.
  42. Van 't Hof AW, Hamm C, Rasoul S, Guptha S, Paolini JF, Ten Berg JM. Ongoing tirofiban in myocardial infarction evaluation (On-TIME) 2 trial: rationale and study design. *Euro Interv*. 2007;3:371-80.
  43. Hamm C, Van 't Hof AW, Ten Berg J, et al. Results of the On-TIME 2 trial: prehospital tirofiban in STEMI [abstract no. 413-5]. American College of Cardiology 57th Annual Scientific Sessions; 2008 Mar 29-Apr 1; Chicago (IL).
  44. Van 't Hof AW, Ten Berg J, Heestermans T, Dill T, Funck RC, Van Werkum W, et al. Prehospital initiation of tirofiban in patients with ST-elevation myocardial infarction undergoing primary angioplasty (On-TIME) 2: a multicentre, double-blind, randomised controlled trial. *Lancet*. 2008;372:537-46.
  45. Marzocchi A, Manari A, Piovaccari G, on behalf of the FATA Investigators. Randomized comparison between tirofiban and abciximab to promote complete ST-resolution in primary angioplasty: results of the Facilitated Angioplasty with Tirofiban or Abciximab (FATA) in ST-elevation myocardial infarction trial. *Eur Heart J*. 2008;29:2972-80.
  46. De Luca G, Gibson M, Bellandi F, Murphy S, Maioli M, Noc M, et al. Early glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in primary angioplasty (EGYPT) cooperation: an individual patients' data meta-analysis. *Heart*. 2008;94:1548-58.
  47. Janssens L, Van Haesendonck C, Van Boven AJ, Lu J, Damaraju L, Barnathan ES, et al. Early treatment of ST elevation myocardial infarction with abciximab or with abciximab and reteplase reduces the incidence of cardiogenic shock: results of the FINESSE trial [abstract]. *Eur Heart J*. 2008;29 Suppl:136.
  48. Van 't Hof AW, Liem A, De Boer MJ, Zijlstra F. Clinical value of 12-lead electrocardiogram after successful reperfusion therapy for acute myocardial infarction. *Zwolle Myocardial Infarction Study Group*. *Lancet*. 1997;350:615-9.
  49. Angeja BG, Gunda M, Murphy SA, Sobel BE, Rundle AC, Syed M, et al. TIMI myocardial perfusion grade and ST segment resolution: association with infarct size as assessed by single photon emission computed tomography imaging. *Circulation*. 2002;105:282-5.
  50. De Luca G, Maas AC, Van 't Hof AW, Ottervanger JP, Hoorntje JC, Gosselink AT, et al. Impact of ST segment depression resolution on mortality after successful mechanical reperfusion in patients with ST-segment elevation acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 2005;95:234-6.
  51. Anderson RD, White HD, Ohman EM, Wagner GS, Krucoff MW, Armstrong PW, et al. Predicting outcome after thrombolysis in acute myocardial infarction according to ST-segment resolution at 90 minutes: a GUSTO-III trial. *Global Use of Strategies To Open occluded coronary arteries*. *Am Heart J*. 2002;144:81-8.
  52. Ten Berg JM, Van 't Hof AW, Dill T, Heestermans T, Van Werkum JW, Mosterd A, et al. 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.
  53. De Luca G, Ucci G, Casetti E, Marino P. Benefits from small molecule administration as compared with abciximab among patients with ST-segment elevation myocardial infarction treated with primary angioplasty. A meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53:1668-73.
  54. Ottani F, La Vecchia L, De Vita M, Catapano O, Tarantino F, Galvani M. Comparison by meta-analysis of eptifibatide and tirofiban to abciximab in patients with ST-elevation myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol*. 2010;106:167-74.
  55. Gurm HS, Tamhane U, Meier P, Grossman PM, Chetcuti S, Bates ER. A comparison of abciximab and small-molecule glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention: a meta-analysis of contemporary randomized controlled trials. *Circ Cardiovasc Interv*. 2009;2:230-6.
  56. Kushner FJ, Hand M, Smith SC, King SB, Anderson JL, Antman EM, et al. 2009 Focused Updates: ACC/AHA Guidelines for the Management of Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction (Updating the 2004 Guideline and 2007 Focused Update) and ACC/AHA/SCAI Guidelines on Percutaneous Coronary Intervention (Updating the 2005 Guideline and 2007 Focused Update). A Report of the American College of Cardiology Foundation/ American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54:2205-41.
  57. Valgimigli M, Biondi-Zoccai G, Tebaldi M, Van 't Hof AW, Campo G, Hamm C, et al. Tirofiban as adjunctive therapy for acute coronary syndromes and percutaneous coronary intervention: a meta-analysis of randomized trials. *Eur Heart J*. 2010;31:35-49.