

¿Se debe controlar el tratamiento con los bloqueadores de la glucoproteína IIb/IIIa en el intervencionismo coronario?

Magda Heras

Institut Clínic de Malalties Cardiovasculars. Servicio de Cardiología. Hospital Clínic de Barcelona.

Antes de poder recomendar cambios en la dosificación del abciximab en pacientes sometidos a revascularización percutánea, falta un estudio que evalúe la administración de «suplementos» de abciximab (también pendientes de definir) y demuestre su eficacia sin complicaciones. Entonces será el momento de recomendar el control seriado y habitual de esta terapia en pacientes sometidos a revascularización coronaria, de la misma forma que se controla el tratamiento anticoagulante mediante el ACT en el laboratorio de hemodinámica o el TTPa en la hospitalización convencional. Actualmente, ya existen al menos un par de aparatos que permiten medir de forma rápida y sencilla la función plaquetaria. También es importante definir si utilizamos un sistema que incorpore el concepto de fuerza de cizallamiento aumentada, como ocurre en las estenosis coronarias, o sólo agregación en sangre total automatizada. Por último, es necesario disponer también de una valoración económica, teniendo en cuenta el coste de los tests repetidos y del beneficio ganado con la modificación del tratamiento.

El tratamiento de los síndromes coronarios agudos ha vivido cambios importantes en los últimos años, debido fundamentalmente a la aparición de nuevos fármacos antitrombóticos. De entre ellos destacan los bloqueadores de la glucoproteína IIb/IIIa plaquetaria, por el enorme impacto que han tenido en la reducción de acontecimientos adversos en los pacientes sometidos a revascularización percutánea.

Durante la angioplastia coronaria se produce una lesión vascular severa que activa la coagulación y la agregación plaquetaria. Ésta ocurre después de que la glucoproteína IIb/IIIa se active, se una el fibrinógeno circulante, y se formen los puentes interplaquetas que dan estabilidad al trombo. El desarrollo de fármacos ca-

paces de interaccionar con estos receptores evita que se forme el trombo, aunque exista activación plaquetaria.

Los fármacos que se han utilizado en intervencionismo coronario son abciximab, eptifibatide y tirofiban. El abciximab es un anticuerpo monoclonal humanizado con una gran afinidad de unión por el receptor plaquetario IIb/IIIa. También antagoniza al receptor de la vitronectina y el MAC-1. No tiene prácticamente excreción renal y se redistribuye entre los nuevos receptores de plaquetas no tratadas, con una pérdida progresiva de su efecto antitrombótico. Los otros 2 fármacos sintéticos son el tirofiban, que es un producto no peptídico sintético con la secuencia RGD (al igual que el fibrinógeno), y el eptifibatide, un péptido con la secuencia KGD. Los receptores plaquetarios tienen gran afinidad por péptidos con estas secuencias; así, ambos fármacos se unen al receptor activado compitiendo con el fibrinógeno y evitando la agregación plaquetaria. Estos 2 fármacos son moléculas pequeñas, que inhiben específicamente la glucoproteína IIb/IIIa. Su afinidad por el receptor es menor que el abciximab, su vida media biológica es más corta (2-4 h) y se excretan por el riñón¹.

DOSIFICACIÓN DE LOS BLOQUEADORES DE LA GLUCOPROTEÍNA IIB/IIIA

Los estudios iniciales con estos fármacos demostraron que el efecto antiplaquetario óptimo se obtenía cuando se bloqueaba un 80% de los aproximadamente 100.000 receptores que tiene cada plaqueta. Este porcentaje de inhibición de la glucoproteína IIb/IIIa se traducía en una reducción de la agregación plaquetaria superior al 80%, siendo los resultados clínicos óptimos. El estudio EPIC² demostró que cuando se añadía una perfusión de 12 h al bolo inicial de abciximab se producía una reducción significativa de los acontecimientos adversos durante el seguimiento. Este régimen de tratamiento aseguraba una protección antiplaquetaria prolongada después de la intervención. Los resultados clínicos con este fármaco en todos los estudios publicados han demostrado una reducción del riesgo de muerte, infarto y necesidad de revascularización entre el 35 y el 56%. Por otro lado, la dosis de abciximab en

VER ARTÍCULO PÁGS. 1256-1263

Correspondencia: Dra. H. Heras.
ICMVCV. Servicio de Cardiología.
Villarroel, 170. 08036 Barcelona.
Correo electrónico: mheras@medicina.ub.es

(*Rev Esp Cardiol* 2001; 54: 1251-1253)

el tratamiento médico conservador de la angina inestable no estaba establecida. El estudio GUSTO IV evaluó las pautas de un bolo más 24 o 48 h de infusión. Los resultados han demostrado una falta de eficacia del abciximab en enfermos tratados médicamente, sin que la infusión durante 48 h aportara ningún beneficio, en comparación con un tratamiento más corto. La dosis de eptifibatide utilizada inicialmente fue inferior a la recomendada en la actualidad. Esto se debe a que las agregaciones plaquetarias realizadas para encontrar la dosis terapéutica se realizaron con sangre anticoagulada con EDTA, que reducía la afinidad por la unión del fibrinógeno y facilitaba la unión del eptifibatide. Al repetir las agregaciones con citrato se observó que las dosis iniciales sólo inhibían la agregación plaquetaria en un 40-50%. Así, el estudio IMPACT observó una reducción no significativa de muerte, infarto y necesidad de revascularización; sin embargo, al aumentar la dosis en el estudio PURSUIT se demostró una reducción significativa de la incidencia de muerte e infarto a los 30 días en el subgrupo de pacientes sometidos a revascularización. No obstante, el estudio ESPRIT, el más reciente con eptifibatide, ha utilizado un doble bolo que no había sido administrado en ningún estudio previo. Por otro lado, la dosis de tirofiban se escogió según las agregaciones plaquetarias realizadas con 5 $\mu\text{mol/l}$ de ADP, mientras que para abciximab y eptifibatide se utilizaron concentraciones de 20 $\mu\text{mol/l}$ de ADP. Es probable que los resultados del estudio TARGET, en que el abciximab fue superior al tirofiban en el intervencionismo coronario, pueda explicarse en parte por la dosificación no equivalente con una traducción terapéutica desigual. Es interesante remarcar que todavía no se ha establecido la necesidad de controlar este tipo de tratamiento. Así pues, parece evidente que después de varios años de experiencia con estos fármacos en el intervencionismo, todavía quedan dudas razonables sobre la dosis más eficaz, la duración del tratamiento y la necesidad de su control.

CONTROL DEL TRATAMIENTO

El artículo de Galeote et al³, en este mismo número de la Revista, documenta el problema de la eficacia del abciximab en 15 pacientes sometidos a revascularización coronaria. Sólo en 13 pacientes se obtuvo una inhibición de la agregación plaquetaria superior al 80%, a los 15 y 60 min después del inicio del tratamiento, mientras que este porcentaje de inhibición sólo se mantenía en 2 pacientes a las 24 h. Utilizando el PFA-100, que mide el tiempo de oclusión de un poro, en presencia de ADP, y sometiendo la sangre a altas velocidades de cizallamiento, sólo 13 pacientes tenían el tiempo de oclusión prolongado, y éste se había normalizado a las 24 h en 6 enfermos. En resumen, 2 pacientes no presentaron ninguna respuesta biológica a las dosis recomendadas de abciximab, y en más de la mi-

dad el efecto había desaparecido a las 24 h. La variabilidad individual de la inhibición plaquetaria con abciximab ha sido ya demostrada por diversos autores analizando con técnicas diversas la respuesta plaquetaria. ¿Por qué estos 2 pacientes fueron «resistentes» al tratamiento estándar? Podría tratarse de pacientes con trombocitosis, que haría insuficiente la dosis de abciximab para bloquear el 80% de los receptores de la plaqueta. Probablemente no sea éste el caso ya que, aunque no se detalla el recuento de plaquetas de cada paciente y en ningún momento se menciona que sean anormalmente elevadas. Otra posibilidad sería que las plaquetas de estos 2 enfermos hayan sido expuestas a estímulos más potentes que el resto del grupo estudiado como, por ejemplo, una angioplastia primaria en el momento del infarto agudo de miocardio, en contraposición a una angina inestable de más de 48 h de evolución, un dato que tampoco nos proporciona el estudio. Mascelli, Bihour y Gawar^{4,6} han identificado una externalización de *pools* internos de receptores IIb/IIIa en presencia de concentraciones aumentadas de trombina. En algunos casos, el número de receptores plaquetarios se puede incrementar en más de un 50%, haciendo insuficientes las dosis de abciximab para inhibir el 80% de los mismos.

RELEVANCIA CLÍNICA DE LOS HALLAZGOS ANALÍTICOS

La traducción clínica de una inhibición subóptima de la agregación plaquetaria durante el intervencionismo coronario bajo tratamiento con abciximab no había sido estudiada. Recientemente, el estudio GOLD⁷ ha analizado la inhibición de la función plaquetaria en 500 pacientes sometidos a intervención coronaria percutánea, a los 10 min, 1, 8 y 24 h después del bolo de abciximab. Para esta evaluación han utilizado un RPFA (*rapid platelet function assay*) disponible como *point-of-care* y que mide agregación plaquetaria en sangre total. Los resultados han demostrado que existe un aumento de complicaciones isquémicas durante el seguimiento en los enfermos sometidos a revascularización percutánea, y que tenían menos de un 70% de inhibición de la función plaquetaria a las 8 h del inicio del tratamiento (32 frente a 12%). Así pues, parece existir una correlación entre las complicaciones posprocedimiento cuando la función plaquetaria no está suficientemente inhibida.

En este momento queda preguntarse si aumentar la dosis de abciximab hasta conseguir la inhibición plaquetaria predefinida sería o no beneficioso, ya que evitaría complicaciones trombóticas o sí, por el contrario, aumentarían las complicaciones hemorrágicas con el incremento de dosis. Otro punto importante es saber en qué momento hay que realizar el test de función plaquetaria. Así, en el estudio GOLD, el 98% de los enfermos tenía la función plaquetaria inhibida a los 10

min del bolo, mientras que a las 8 h de la infusión un 7% de enfermos ya tenía la función plaquetaria normal.

TÉCNICAS DE LABORATORIO

¿Disponemos de un método analítico recomendable para medir de forma rutinaria el efecto antiplaquetario de estos fármacos?

La agregación plaquetaria utilizada en el estudio de Galeote y en otros tiene varios problemas. Es una técnica compleja que consume mucho tiempo, los resultados dependen en gran manera del técnico que la realiza, y requiere la separación de plaquetas de las otras células de la sangre, limitando el estudio de la interacción entre plaquetas, leucocitos y hematíes. Estos problemas podrían solventarse utilizando un agregómetro de sangre total, como documentó Mascelli⁸. No obstante, la agregación en sangre total también es una técnica que requiere un mantenimiento exquisito del electrodo y personal especializado para su realización. Sería ideal, pues, disponer de un método que pudiera ser utilizado como *point-of-care*, que utilizara sangre total y que los agonistas no necesitaran ser titulados para cada test. En este sentido, Madan y Hézar⁹⁻¹⁰ han documentado que utilizando PFA-100TM, cuando el tiempo de oclusión es superior a los 135 s, hay más de un 75% de los receptores IIb/IIIa ocupados. Ambos estudios han encontrado una buena correlación con la agregación *in vitro* hasta las 24 h. En el estudio de Galeote, la correlación con la agregación era buena en la primera hora, aunque a las 24 h el PFA-100TM detectó una inhibición de la agregación plaquetaria mayor que con la agregación *in vitro*. Es importante saber que el PFA-100TM, al contrario de la agregación *in vitro*, mide la agregación plaquetaria en un sistema de fuerzas de cizallamiento elevadas; en este medio, tiene un papel importante también la interacción de la glucoproteína Ib y el factor de von Willebrand, además del fibrinógeno. En este sentido, resultados recientes de Osende et al¹¹ confirman que el estudio de la función plaquetaria en un sistema de fuerzas de cizallamiento elevadas refleja mejor la inhibición de los receptores IIb/IIIa que la agregación convencional. El CPA (*cone and platelet analyzer*) utilizado en su estudio, y cuya versión automática está todavía en fase de desarrollo, tendría la ventaja de que podría discriminar entre un amplio porcentaje de receptores plaquetarios ocupados, mientras que el PFA-100TM da sólo resultados cualitativos. Cuando el tiempo de oclusión está alargado tenemos más de un 75% de receptores ocupados, y si no está

alargado el porcentaje es inferior, pero no lo podemos cuantificar. Sin embargo, sería interesante también conocer el efecto terapéutico de ocupar un porcentaje menor de receptores durante un tiempo más prolongado. Este punto podría ayudar a aclarar por qué los inhibidores IIb/IIIa orales han fracasado.

BIBLIOGRAFÍA

1. Chew DP, Moliterno DJ. A critical appraisal of platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibition. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 2028-2035.
2. 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: 956-961.
3. Galeote G, López A, Cárcamo C, Sobrino N, Calvo L, García S et al. Respuesta variable a la inhibición biológica de las plaquetas por abciximab en pacientes sometidos a revascularización coronaria percutánea. *Rev Esp Cardiol* 2001; 54: 1256-1263.
4. Mascelli MA, Lance ET, Damaraju L, Wagner CL, Weisman HF, Jordan RE. Pharmacodynamic profile of short-term abciximab treatment demonstrates prolonged platelet inhibition with gradual recovery from GPIIb/IIIa receptor blockade. *Circulation* 1998; 97: 1680-1688.
5. Bihour C, Durrieu-Jaïs C, Macchi L, Poujol C, Coste P, Besse P et al. Expression of markers of platelet activation and the interpatient variation in response to abciximab. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19: 212-219.
6. Gawaz M, Ruf A, Pogatsa-Murray G, Dickfeld T, Rüdiger S, Taubitz W et al. Incomplete inhibition of platelet aggregation and glycoprotein IIb/IIIa receptor blockade by abciximab: importance of internal pool of glycoprotein IIb/IIIa receptors. *Thromb Haemost* 2000; 83: 915-922.
7. Steinhubl S, Talley D, Kereiakes D, Braden G, Tchong J, Castrella P et al. A prospective multicenter study to determine the optimal level of platelet inhibition with GP IIb/IIIa inhibitors in patients undergoing coronary intervention- The GOLD study. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35 (Supl A): 44.
8. Mascelli MA, Worley S, Veriabo NJ, Lance ET, Mack S, Schaibe T et al. Rapid assessment of platelet function with a modified whole-blood aggregometer in percutaneous transluminal coronary angioplasty patients receiving anti-GP IIb/IIIa therapy. *Circulation* 1997; 96: 3860-3866.
9. Madan M, Berkowitz SD, Christie DJ, Jennings LK, Smit AC, Sigmon KN et al. Rapid assessment of glycoprotein IIb/IIIa blockade with the platelet function analyzer (PFA-100) during percutaneous coronary intervention. *Am Heart J* 2001; 141: 226-233.
10. Hézar N, Metz D, Nazeyrollas P, Droulle C, Elaerts J, Potron G et al. Use of the PFA-100TM apparatus to assess platelet function in patients undergoing PTCA during and after infusion of cE3Fab in the presence of other antiplatelet agents. *Thromb Haemost* 2000; 83: 540-544.
11. Osende JI, Fuster V, Lev EI, Shimbo D, Rauch U, Marmur JD et al. Testing platelet activation with a shear-dependent platelet function test versus aggregation-based tests. Relevance for monitoring long-term glycoprotein IIb/IIIa inhibition. *Circulation* 2001; 103: 1488-1491.