

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

Propiedades de los diferentes inhibidores de la glicoproteína IIb/IIIa: ¿se puede aceptar el efecto de clase?

Antonio Fernández-Ortiz*, Iván Núñez-Gil, Borja Ruiz-Mateos y Borja Ibáñez

Servicio de Cardiología, Hospital Clínico San Carlos, Universidad Complutense, Madrid, España

Palabras clave:

Síndrome coronario agudo
Antiplaquetarios
Inhibidores de la glicoproteína IIb/IIIa

Keywords:

Acute coronary syndrome
Antiplatelet agents
Glycoprotein-IIb/IIIa inhibitors

RESUMEN

Los tres agentes inhibidores de la glicoproteína IIb/IIIa actualmente en uso clínico, abciximab, eptifibatida y tirofiban, comparten como diana terapéutica el bloqueo de la vía final común de la agregación plaquetaria, pero difieren significativamente en su estructura química, en la forma de bloquear la integrina $\alpha 2\beta 3$ plaquetaria y en la especificidad por el receptor. Como consecuencia de ello, el patrón de inhibición de cada uno de estos fármacos en la funcionalidad plaquetaria varía y la equivalencia de beneficio clínico para una misma indicación es cuestionable. Hoy por hoy, no se dispone de ensayos clínicos de equivalencia que nos permitan aceptar o excluir un efecto de clase para los inhibidores de la glicoproteína IIb/IIIa en una determinada indicación clínica. Los resultados de los metaanálisis realizados en las diversas indicaciones clínicas tampoco han sido concluyentes, ya que no siempre muestran beneficios clínicos similares en magnitud y dirección para cada uno de los inhibidores de la glicoproteína IIb/IIIa. Por lo tanto, no podemos recomendar el intercambio o sustitución de un inhibidor por otro más allá de la indicación particular para la que se lo haya estudiado y aprobado.

Properties of Different Glycoprotein-IIb/IIIa Inhibitors: Do These Drugs Have a Class Effect?

ABSTRACT

The three glycoprotein-IIb/IIIa inhibitors currently in clinical use, abciximab, eptifibatide and tirofiban, all share the same therapeutic target, namely blockade of the final common pathway of platelet aggregation. However, they differ significantly in chemical structure, in the way in which they block platelet integrin $\alpha 2\beta 3$, and in specificity for the receptor. Consequently, each drug inhibits platelet function in a different way and it is unclear whether they offer equivalent clinical benefits for the same indication. To date, there have been no clinical trials on the equivalence of these drugs that would enable us to conclude that glycoprotein-IIb/IIIa inhibitors either do or do not exhibit a class effect for any particular clinical indication. Moreover, the findings of meta-analyses carried out for various indications have been inconclusive because the magnitude and direction of the clinical benefits associated with different glycoprotein-IIb/IIIa inhibitors have often diverged. Therefore, the exchange or substitution of one glycoprotein-IIb/IIIa inhibitor for another cannot be recommended beyond the specific indication for which the drug has been investigated and approved.

INTRODUCCIÓN

Los fármacos inhibidores de la glicoproteína (GP) IIb/IIIa se desarrollaron clínicamente a inicios de los años noventa con el propósito de inhibir al máximo la agregación plaquetaria en pacientes tratados con intervencionismo coronario percutáneo (ICP). La GPIIb/IIIa es una integrina de la membrana plaquetaria que funciona como receptor para el fibrinógeno y el factor von Willebrand¹. Este receptor

está compuesto por dos subunidades, la α IIb y la $\beta 3$, y tiene una región grande extracelular, un dominio transmembrana y una pequeña cola intracelular o citoplásmica. La subunidad $\beta 3$ posee dos lugares de unión que reconocen la secuencia de aminoácidos RGD (ácido arginina-glicina-aspartico) o KGD (ácido lisina-glicina-aspartico). La mayoría de los receptores de GPIIb/IIIa se encuentran en modo latente o inactivo hasta que la plaqueta se estimula por algún activador plaquetario². El fibrinógeno posee varias secuencias RGD capaces de

*Autor para correspondencia: Servicio de Cardiología, Hospital Clínico San Carlos, Prof. Martín Lagos s/n, 28040 Madrid, España.
Correo electrónico: aferandez.hcsc@salud.madrid.org (A. Fernández-Ortiz).

Abreviaturas

GPIIb/IIIa: glucoproteína IIb/IIIa.
 ICP: intervencionismo coronario percutáneo.
 SCA: síndrome coronario agudo.
 SCACEST: SCA con elevación del segmento ST.
 SCASEST: SCA sin elevación del segmento ST.

unirse con gran afinidad a varios receptores de GPIIb/IIIa cuando están activados. Esta unión es la base molecular de la agregación entre las plaquetas para formar el trombo plaquetario² y se conoce como paso o vía final común de la agregación plaquetaria. Así, el bloqueo completo del receptor de GPIIb/IIIa supone la abolición de la agregación plaquetaria, independientemente de que las plaquetas estén o no activadas.

Actualmente se comercializan tres agentes inhibidores de la GPIIb/IIIa: abciximab, eptifibatida y tirofiban. Los tres son potentes antiagregantes plaquetarios que se administran por vía intravenosa y por periodos cortos, de horas o días. Como grupo, los inhibidores de la GPIIb/IIIa (IGP) se han demostrado eficaces, sobre todo en pacientes con síndrome coronario agudo (SCA) sin elevación del segmento ST (SCASEST) de alto riesgo manejados con ICP precoz³ y en pacientes con SCA con elevación del segmento ST (SCACEST) manejados con angioplastia primaria⁴. Los tres actúan a través del mismo mecanismo, impidiendo la unión del fibrinógeno al receptor, pero individualmente difieren en su estructura, su tamaño y su actividad biológica sobre la integrina α IIb β 3 y, por lo tanto, en la extensión y la duración de la inhibición plaquetaria (tabla 1). El principal efecto adverso de los tres es el riesgo de hemorragias, sobre todo de tipo mucocutáneo o en el lugar de la punción arterial del cateterismo⁵. Este riesgo suele ser bajo y, aunque las hemorragias pueden ser ocasionalmente graves, el riesgo de hemorragia intracraneal no aumenta significativamente con la utilización de estos agentes⁵. El presente artículo revisa las similitudes y diferencias entre los tres IGP, la influencia que estas puedan tener en la interpretación de los ensayos clínicos y los argumentos a favor o en contra de la existencia de un efecto de clase en este grupo de fármacos.

PROPIEDADES Y MODO DE ACCIÓN DE LOS INHIBIDORES DE LA GLUCOPROTEÍNA IIb/IIIa

Abciximab (Reopro®)

En 1983, Collier et al⁶ demostraron que un anticuerpo monoclonal de ratón dirigido a la integrina α IIb β 3, llamado m7E3 (murine7E3), era capaz de inhibir firmemente la unión del fibrinógeno a la mem-

brana de las plaquetas y, consecuentemente, la agregación plaquetaria. Después se sustituyó la región Fc (constante) de este anticuerpo por una región Fc de inmunoglobulina humana para evitar reacciones inmunológicas. Este compuesto quimérico, mezcla de inmunoglobulinas murina y humana, se llamó c7E3 o abciximab, y fue aprobado por la FDA en el año 1994 con el nombre de Reopro®. El abciximab es el único de los IGP que es un anticuerpo monoclonal y fue el primero en mostrar el beneficio clínico del bloqueo de la GPIIb/IIIa en pacientes tratados con ICP⁷.

El abciximab es un compuesto de gran tamaño (peso molecular, 48 kDa) y alta afinidad por la GPIIb/IIIa (constante de disociación de 5 nM)⁸. El abciximab actúa ocupando los lugares de unión utilizados por el fibrinógeno en el receptor plaquetario y provoca una rápida inhibición de la agregación plaquetaria, de tal forma que a los 10 min de administrar un bolo de 0,25 mg/kg, el 50% del fármaco está unido a las plaquetas; a las 2 h, el 80% de los receptores plaquetarios se encuentran bloqueados⁸. Al contrario que la unión, la disociación del abciximab del receptor es lenta (vida media de disociación, 4 h). Tras el bolo, se administra una infusión de 10 μ g/min durante 12 o 24 h para mantener la saturación de los receptores. El abciximab no precisa ajuste según la función renal. Una vez terminada la infusión, la función plaquetaria se recupera gradualmente hasta ser normal a las 72 h de interrumpir el tratamiento. No obstante, se estima que el 29% de los receptores de GPIIb/IIIa continúan ocupados por el abciximab a los 8 días, y el 13% a los 15 días de suspender el tratamiento. Al contrario que el abciximab unido al receptor, el fármaco libre en el plasma se elimina rápidamente por proteólisis, con una vida media libre en plasma de 23-30 min. Por otro lado, el abciximab es el único de los IGP que no tiene especificidad completa por este receptor, pues puede actuar en los lugares de unión de otras integrinas, como la α V β 3 o la α M β 2⁹. Se ha propuesto que el abciximab tendría otros efectos clínicos beneficiosos derivados de su acción sobre estos otros receptores.

Eptifibatida (Integrilin®)

La eptifibatida es un bloqueador sintético de la GPIIb/IIIa que se desarrolló utilizando como modelo las propiedades antitrombóticas de un componente del veneno de la víbora *Sistrurus mliarius barbouri*¹⁰. La eptifibatida es un heptapéptido cíclico, con un residuo mercaptopropionilo y seis aminoácidos con una secuencia KGD que compite con la secuencia RGD del fibrinógeno por el lugar de unión del receptor de GPIIb/IIIa¹⁰. La FDA aprobó la eptifibatida en 1998 con el nombre de Integrilin®. Se trata de una molécula de pequeño tamaño (peso molecular, 832 Da) que no es inmunogénica, por lo que se puede repetir con seguridad su administración, y tiene efecto específico en la GPIIb/IIIa sin actuar sobre otras integrinas. La vida media de la eptifibatida en el plasma es de 1,5-2 h y se elimina fundamentalmente por vía renal; por lo tanto, necesita ajuste de dosis en la

Tabla 1
Características farmacodinámicas de los inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa

	Abciximab	Eptifibatida	Tirofiban
Estructura	Anticuerpo monoclonal	Molécula pequeña (secuencia KGD)	Molécula pequeña (secuencia RGD)
Peso molecular (Da)	48.000	832	495
Reactividad con α V β 3	+++	-	-
Constante de disociación α IIb β 3 (nM)	5	120	15
Vida media libre en el plasma	Corta (aprox. 30 min)	Larga (aprox. 2,5 h)	Larga (aprox. 1,8 h)
Recuperación función plaquetaria (h)	12-24	2-4	2-4
Proporción fármaco-receptor	1,5-2	250-2.500	> 250
% de dosis en el bolo	75	< 2-5	< 2-5
Reversibilidad con transfusión de plaquetas	Sí	No	No
Necesidad de ajuste en insuficiencia renal	No	Sí	Sí

insuficiencia renal. La eptifibatida es capaz de unirse a los receptores de plaquetas activadas o no activadas con una afinidad relativamente baja (constante de disociación, 120 nM)¹⁰, de forma que, cuando disminuyen las concentraciones plasmáticas, se disocia rápidamente del receptor. Tras suspender el tratamiento con eptifibatida, la función normal de las plaquetas se recupera en unas 2-4 h. Las dosis de eptifibatida utilizadas en los primeros ensayos clínicos fueron de 135 µg/kg en bolo, seguido de una infusión de 0,5 o 0,75 µg/kg/min durante 20-24 h¹¹. Con estas dosis se consigue inhibir el 70-100% de la agregación plaquetaria inducida *in vitro* con ADP en sangre anticoagulada con citrato. Posteriormente se ha comprobado que, con la sangre anticoagulada de forma más fisiológica con un inhibidor de la trombina (Phe-Pro-Arg Chloromethyl Ketone [PPACK]), la inhibición plaquetaria obtenida con estas dosis de eptifibatida es mucho menor (35-50%)¹². Por este motivo se han ensayado y actualmente se recomiendan dosis mayores de eptifibatida (180 µg/kg en bolo, seguidos de 2 µg/kg/min en infusión durante un periodo de hasta 96 h)¹².

Tirofiban (Agrastat®)

El tirofiban se desarrolló en los laboratorios Merck de Estados Unidos utilizando ingeniería molecular. Una vez conocida la forma, el volumen, la carga y la disposición geométrica del receptor de GPIIb/IIIa mediante cristalografía radiográfica, se buscaron productos capaces de encajar tridimensionalmente en el receptor plaquetario y bloquearlo. Así se encontró un análogo no peptídico de la tiroxina llamado MK-383, con una estructura geométrica muy similar a la secuencia de aminoácidos RGD del fibrinógeno¹³. En 1998 la FDA aprobó esta molécula con el nombre genérico de tirofiban y comercial de Agrastat®. Se trata de una molécula de pequeño tamaño (peso molecular, 495 Da) que no es inmunogénica e inhibe de forma competitiva y reversible la unión del fibrinógeno al receptor de GPIIb/IIIa. El tirofiban se une con mayor afinidad que la eptifibatida al receptor (constante de disociación, 15 nM), es específico para la GPIIb/IIIa y actúa en el receptor tanto activado como no activado¹⁴. La vida media del tirofiban en plasma es de 1,5-2 h y se elimina sin modificar a través de los riñones y las heces¹⁴. Por lo tanto, precisa también ajuste de dosis en la insuficiencia renal.

El tirofiban se une o se libera del receptor muy rápidamente, con una vida media de disociación de 11 s, de tal forma que el grado de inhibición plaquetaria depende directamente de la concentración plasmática de tirofiban. Tras suspender el fármaco, la función plaquetaria normal se recupera en unas 2-4 h. Al igual que la eptifibatida, el tirofiban no inhibe otras integrinas distintas de la GPIIb/IIIa. Las dosis utilizadas en los primeros ensayos clínicos^{15,16} son las actualmente aprobadas (perfusión inicial de 0,4 µg/kg/min durante 30 min seguidos de 0,1 µg/kg/min durante un máximo de 108 h); sin embargo, en ensayos posteriores^{17,18} se han utilizado dosis mayores de tirofiban (bolo de 10 µg/kg seguido de infusión de 0,15 µg/kg/min) y, más recientemente, dosis aún mayores (bolo de 25 µg/kg seguido de infusión de 0,15 µg/kg/min) que han arrojado mejores resultados clínicos^{19,20}.

CLASE Y EFECTO DE CLASE

Se conoce como «clase» a un grupo de fármacos que comparten una misma estructura química y un mecanismo de acción similar, y como «efecto de clase» a las acciones farmacológicas y los beneficios clínicos similares entre los fármacos de una misma clase²¹. El concepto de efecto de clase está muy arraigado en la práctica clínica y es frecuente utilizar indistintamente o intercambiar fármacos dentro de una misma clase con idea de obtener los mismos efectos terapéuticos. Basándose en esta premisa, las guías de práctica clínica suelen utilizar las evidencias disponibles con uno o más fármacos dentro de una misma clase para extrapolar los beneficios, perjuicios y recomendaciones a otros fármacos dentro de la misma clase. Este es el caso de

los bloqueadores beta para el manejo de la hipertensión arterial o el de los inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina para el tratamiento de la insuficiencia cardiaca. Desafortunadamente, no suele ser tan sencillo y es frecuente disponer de fármacos tanto con mecanismos de acción diferentes para una misma indicación clínica como con mecanismos de acción similares, pero beneficios clínicos diferentes.

La mejor forma de valorar el efecto de clase es con ensayos clínicos de equivalencia²². Estos ensayos comparan directamente el beneficio clínico de un fármaco frente a otro de la misma clase. Son estudios que normalmente requieren grandes tamaños muestrales y en los que es importante definir bien la metodología y elegir apropiadamente las dosis de cada fármaco antes de llevarlos a cabo.

Como cabía esperar, este tipo de estudios no está disponible para la gran mayoría de los fármacos, sobre todo por problemas de financiación o por falta de interés de las propias compañías farmacéuticas. En el caso de los IGP, disponemos de un ensayo clínico específicamente diseñado para valorar si el tirofiban, administrado en la propia sala de hemodinámica y en pacientes tratados mayoritariamente con ICP electiva con implantación de *stent*, no es inferior al abciximab. Se trata del estudio TARGET¹⁸, que incluyó a 4.809 pacientes, y la incidencia de muerte, infarto de miocardio o necesidad de revascularización urgente en el vaso tratado a los 30 días fue mayor para los pacientes tratados con tirofiban que para los tratados con abciximab (*hazard ratio* [HR] = 1,26; intervalo de confianza [IC] del 95%, 1,01-1,57; p = 0,038). A los 6 meses de seguimiento, el combinado de muerte, infarto de miocardio o necesidad de revascularización fue similar con ambos fármacos; al año de seguimiento, la mortalidad fue también igual en ambos grupos: el 1,9% en los pacientes tratados con tirofiban y el 1,7% en los tratados con abciximab (HR = 1,1; IC del 95%, 0,72-1,67; p = 0,66). Entre las limitaciones de este estudio, se encuentra una posible falta de potencia estadística para detectar diferencias en mortalidad al año (objetivo secundario del estudio), dado el relativamente pequeño tamaño muestral y el bajo riesgo de la población estudiada, o la utilización de unas dosis de tirofiban (bolo de 10 µg/kg) más bajas que las hoy recomendadas (bolo de 25 µg/kg) para asegurarse una inhibición plaquetaria > 95% desde el inicio del tratamiento^{19,20}.

Otra manera con menor valor para evaluar el efecto de clase son los estudios de equivalencia con objetivos de valoración subrogados no clínicos. Con este fin, se han realizado recientemente varios ensayos de pequeño tamaño para valorar la resolución del segmento ST^{20,23}, el grado de perfusión del miocardio²⁴, la fracción de eyección²⁵ o la inhibición plaquetaria²⁶ entre el tirofiban a dosis altas y el abciximab, o la resolución del ST entre la eptifibatida y el abciximab²⁷. En general, estos pequeños estudios indican que el patrón de inhibición del receptor de GPIIb/IIIa conseguido con la utilización de inhibidores de molécula pequeña a altas dosis, y especialmente con tirofiban, puede ser igual, si no más eficaz, que el conseguido con el régimen de abciximab. Desgraciadamente, el ensayo clínico TENACITY²⁸, destinado a comparar la eficacia clínica del tirofiban administrado a las dosis adecuadas con el abciximab y planeado en 8.800 pacientes, se ha interrumpido precozmente tras incluir a 383 pacientes, por falta de financiación.

RESULTADOS DE LOS METAANÁLISIS

Ante la escasez de estudios que comparen directamente los efectos entre fármacos supuestamente de una misma clase, cobra gran importancia disponer de ensayos aleatorizados que comparen los efectos clínicos de algunos de estos fármacos frente a placebo. En este caso, para asumir que el beneficio clínico observado en los distintos ensayos corresponde a un efecto de clase, se debe tener en cuenta las reducciones en el riesgo relativo, ya que las reducciones en términos absolutos están directamente influidas por el riesgo basal de la población estudiada o, dicho de otra forma, por la incidencia de eventos

en el grupo control²¹. Así, podremos considerar que hay un efecto de clase cuando las reducciones en el riesgo relativo para cada fármaco de esa clase son de similares dirección y magnitud.

La eficacia como clase de los IGP en pacientes con SCASEST se ha valorado en un metaanálisis publicado por Boersma et al²⁹, que globalmente mostró una moderada reducción relativa de un 9% en la incidencia de muerte o infarto a los 30 días de seguimiento, con el mayor beneficio para los pacientes con alto riesgo de complicaciones trombóticas. Este metaanálisis incluyó seis ensayos clínicos con 31.402 pacientes en los que se utilizaron hasta doce pautas diferentes de administración de un IGP (abciximab, tirofibrán, eptifibatida o lamifibrán) frente a placebo. Esto resultó en un número relativamente bajo de pacientes asignados a cada estrategia de tratamiento, desde los 345 pacientes asignados a la dosis mayor de tirofibrán del estudio PRISM-PLUS¹⁵ hasta los 4.722 asignados a la dosis mayor de eptifibatida del estudio PURSUIT³⁰. A pesar de estas y otras diferencias evidentes en el diseño de los estudios (criterios de inclusión, tratamientos acompañantes, definición de objetivos y eventos), al no quedar rechazada la hipótesis de homogeneidad entre los ensayos de este metaanálisis, los autores concluyen que el beneficio obtenido con los IGP en pacientes con SCASEST se puede interpretar como un efecto de clase. Esta presunción es cuestionable, ya que al menos un ensayo (el GUSTO IV³¹, que comparó abciximab frente a placebo) no cumplía la premisa principal de reducir el riesgo relativo en iguales dirección y magnitud que el resto de los fármacos de su clase y, muy al contrario, el abciximab administrado en infusión durante 48 h supuso un incremento del 15% en el riesgo de eventos cardiovasculares a los 30 días.

Así pues, del estudio GUSTO IV se puede deducir que, al contrario de lo que ocurre cuando el abciximab se administra en el contexto del ICP y por periodos cortos, las perfusiones prolongadas con este fármaco no son útiles en el tratamiento de base de los SCASEST. Además, se ha comprobado que no todos los pacientes con perfusión prolongada de abciximab a las dosis del estudio GUSTO IV mantienen los niveles de inhibición plaquetaria deseables pasadas las primeras 8 h de iniciada la infusión^{32,33}, y se ha señalado que un bloqueo parcial de los receptores plaquetarios activados, paradójicamente, podría favorecer eventos trombóticos³⁴.

En los pacientes con SCACEST, la mayor experiencia se concentra en ensayos que comparan abciximab con placebo. En el metaanálisis publicado por Montalescot et al³⁵ con tres estudios que comparan abciximab y placebo en 1.101 pacientes tratados con ICP primario con *stent*, el abciximab redujo significativamente la incidencia de muerte o reinfarto y la mortalidad a los 3 años en un 37 y un 30%, respectivamente. Más recientemente, DeLuca et al³⁶ analizaron los resultados de 16 ensayos aleatorizados que comparan la eficacia de abciximab, tirofibrán o eptifibatida frente a placebo en 10.085 pacientes tratados con ICP primaria (con o sin *stent*). En este metaanálisis no se encontraron reducciones significativas en la mortalidad y reinfarto a los 30 días, aunque sí se observó una relación significativa entre mayor riesgo y mayor reducción en la mortalidad, especialmente con tirofibrán a dosis altas en los pacientes del estudio On-TIME-2³⁷.

El beneficio de los IGP en los pacientes tratados con ICP se ha analizado en varias ocasiones en los últimos años. Inicialmente, el beneficio se demostró sobre todo en la reducción de infartos periprocedimiento, sin poder demostrarse un beneficio clínico más relevante a largo plazo. Después, un análisis conjunto de los ensayos con abciximab en pacientes tratados con ICP mostró una reducción en la mortalidad a los 4,8 años de seguimiento³⁸ y, más recientemente, Labinaz et al³⁹ han publicado un metaanálisis que incluye 21 ensayos clínicos aleatorizados (15 ensayos con abciximab, 4 con eptifibatida y 2 con tirofibrán) con más de 24.000 pacientes, donde se concluye que la administración de un IGP en pacientes tratados con ICP se acompaña de una reducción significativa de la mortalidad a los 30 días y al año de seguimiento de un 28 y un 20%, respectivamente.

Finalmente, es importante tener en cuenta que, dentro de una misma clase, los fármacos pueden tener diferentes perfiles de seguridad

y, si los efectos adversos esperados son poco frecuentes (< 1/1.000) o aparecen tardíamente (> 6 meses), suele ser difícil detectar diferencias en los ensayos aleatorizados disponibles para los fármacos de una misma clase. Concretamente, en el caso de los IGP no se han visto diferencias en el riesgo de hemorragias mayores, pero la incidencia de hemorragias menores y trombocitopenia sí se ha visto aumentada con la utilización de abciximab^{29,36,39}.

PARTICULARIDADES EN LOS EFECTOS FARMACOLÓGICOS DEL TIROFIBRÁN

Las comparaciones entre subgrupos en general no sirven para asumir o excluir efectos de clase, aunque son útiles como ejercicio para generar hipótesis. Tampoco sirven las comparaciones entre ensayos con objetivos subrogados que no estén clínicamente validados ni las comparaciones entre estudios no aleatorizados, como los estudios de cohortes, los estudios de casos y controles o los registros. Como estudio generador de hipótesis, cabe destacar el metaanálisis realizado por Roffi et al⁴⁰ con los pacientes diabéticos incluidos en los ensayos más importantes con IGP en el SCASEST. En este metaanálisis se observó una reducción significativa en la mortalidad e infarto a los 30 días con la utilización de IGP en diabéticos; además, se comprobó un cierto grado de divergencia entre los distintos inhibidores con el mayor beneficio a favor del tirofibrán. Estos resultados son la base para plantearse como hipótesis algún mecanismo de acción especial del tirofibrán que lo haga más eficaz en los diabéticos.

En este sentido, el ensayo aleatorizado COMPARE⁴¹ demostró diferencias farmacodinámicas en el grado, la rapidez y la persistencia de la inhibición plaquetaria con la administración de abciximab, tirofibrán o eptifibatida a las dosis utilizadas en la práctica clínica. Aunque con cualquiera de estos tratamientos se consigue inhibir eficazmente la agregación plaquetaria, esta inhibición es más rápida con el bolo de abciximab o eptifibatida y mayor y más estable durante la infusión con tirofibrán o eptifibatida. En este estudio se corroboró, además, que las muestras anticoaguladas con citrato sobrevaloran el efecto antiagregante de las moléculas pequeñas, tirofibrán y eptifibatida. Estos hallazgos nos pueden ayudar a entender las diferencias observadas en el estudio TARGET¹⁸, ya que en este ensayo las dosis utilizadas de tirofibrán (bolo de 10 µg/kg), comparadas con el abciximab, produjeron una inhibición menor y más lenta de la agregación plaquetaria durante e inmediatamente después de la ICP.

También en el estudio GUSTO IV³¹, la infusión de abciximab mantuvo una inhibición plaquetaria menor comparada con la conseguida con la infusión de tirofibrán o eptifibatida. Además, en otro estudio⁴² se ha comprobado que la dosis más alta en bolo de tirofibrán (25 µg/kg) utilizada en pacientes con SCACEST tratados con ICP primario induce una inhibición plaquetaria mayor y más rápida que el abciximab. Por último, experimentos *in vitro* han demostrado que el tirofibrán, con una constante de disociación del receptor menor que la de la eptifibatida, es más eficaz en el mantenimiento del bloqueo de los receptores que esta⁴³.

CONCLUSIONES

Los tres agentes IGP actualmente en uso clínico comparten como diana terapéutica el bloqueo de la vía final común de la agregación plaquetaria, pero difieren significativamente en su estructura química, en la forma de bloquear la integrina αIIbβ3 plaquetaria y en la especificidad por el receptor. Como consecuencia de ello, el patrón de inhibición de la funcionalidad plaquetaria de cada uno de estos fármacos varía y la equivalencia en términos de beneficio clínico para una misma indicación es cuestionable.

Hoy por hoy, no se dispone de ensayos clínicos de equivalencia que nos permitan aceptar o excluir la presencia de un efecto de clase en los IGP para una determinada indicación clínica. Tampoco han sido concluyentes los resultados de los metaanálisis realizados en las

diversas indicaciones clínicas, ya que no siempre muestran beneficios clínicos similares en magnitud y dirección para cada uno de los IGP. Por lo tanto, no podemos recomendar el intercambio o la sustitución de un inhibidor por otro más allá de la indicación particular para la que se lo haya estudiado y aprobado.

CONFLICTO DE INTERESES

Ninguno.

BIBLIOGRAFÍA

- Peerschke EI. The platelet fibrinogen receptor. *Semin Hematol*. 1985;22:241-59.
- Shattil S. Signaling through platelet integrin α IIb β 3: inside-out, outside-in, and sideways. *Thromb Haemost*. 1999;82:318-25.
- Chew DP, Moliterno DJ. A critical appraisal of platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibition. *J Am Coll Cardiol*. 2000;36:2028-35.
- De Luca G, Suryapranata H, Stone GW, Antoniucci D, Tcheng 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.
- Ferguson JJ, Kereiakes DJ, Adgey AA, Fox KA, Hillegeass WB Jr, Pfisterer M, et al. Safe use of platelet GP IIb/IIIa inhibitors. *Eur Heart J*. 1998;19 Suppl D:D40-51.
- Coller BS, Peerschke EI, Scudder LE, Sullivan CA. A murine monoclonal antibody that completely blocks the binding of fibrinogen to platelets produces a thrombasthenic-like state in normal platelets and binds to glycoproteins IIb and/or IIIa. *J Clin Invest*. 1983;72:325-38.
- Use of a monoclonal antibody directed against the platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor in high-risk coronary angioplasty. The EPIC Investigation. *N Engl J Med*. 1994;330:956-61.
- Coller BS. Blockade of platelet GP IIb/IIIa receptors as an antithrombotic strategy. *Circulation*. 1995;92:2373-80.
- Tam SH, Sassoli PM, Jordan RE, Nakada MT. Abciximab (ReoPro), chimeric 7E3 Fab demonstrates equivalent affinity and functional blockade of glycoprotein IIb/IIIa and α V β 3 integrins. *Circulation*. 1998;98:1085-92.
- Phillips DR, Scarborough RM. Clinical pharmacology of eptifibatid. *Am J Cardiol*. 1997;80:11B-20B.
- Phillips DR, Teng W, Arfsten A, Nannizzi-Alaimo L, White MM, Longhurst C, et al. Effect of Ca²⁺ on GPIIb-IIIa interactions with integrilin: enhanced GPIIb-IIIa binding and inhibition of platelet aggregation by reductions in the concentration of ionized calcium in plasma anticoagulated with citrate. *Circulation*. 1997;96:1488-98.
- Tcheng JE, Talley JD, O'Shea JC, Gilchrist IC, Kleiman NS, Grines CL, et al. Clinical pharmacology of higher dose eptifibatid in percutaneous coronary intervention (the PRIDE study). *Am J Cardiol*. 2001;88:1097-102.
- Egbertson MS, Chang CT, Duggan ME, Gould RJ, Halczenko W, Hartman GD, et al. Non-peptide fibrinogen receptor antagonists. 2. Optimization of a tyrosine template as a mimic for arg-gly-asp. *J Med Chem*. 1994;37:2537-51.
- Cook JJ, Bednar B, Lynch JJ, Gould RJ, Egbertson MS, Halczenko W, et al. Tirofiban (AggrastatTM). *Cardiovasc Drug Rev*. 1999;17:199-224.
- 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 (PRISM-PLUS) Study Investigators. *N Engl J Med*. 1998;338:1488-97.
- Cannon CP, Weintraub WS, Demopoulos LA, Vicari R, Frey MJ, Lakkis N et al. Comparison of early invasive and conservative strategies in patients with unstable coronary syndromes treated with the glycoprotein IIb/IIIa inhibitor tirofiban. *N Engl J Med*. 2001;344:1879-87.
- 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. The RESTORE Investigators. Randomized Efficacy Study of Tirofiban for Outcomes and REstenosis. *Circulation*. 1997;96:1445-53.
- Topol EJ, Moliterno DJ, Herrmann HC, Powers ER, Grines CL, Cohen DJ, et al; TARGET Investigators. Do Tirofiban and ReoPro Give Similar Efficacy Trial. 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.
- Valgimigli M, Percoco G, Barbieri D, Ferrari F, Guadigligi 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.
- Valgimigli M, Campo G, Percoco G, Bolognese L, Vassanelli C, Colangelo S, et al. Multicentre Evaluation of Single High-Dose Bolus Tirofiban vs Abciximab With Sirolimus-Eluting Stent or Bare Metal Stent in Acute Myocardial Infarction Study (MULTISTRATEGY) Investigators. 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.
- Soares I, Carneiro AV. Drug class effects: definitions and practical applications. *Rev Port Cardiol*. 2002;21:1031-42.
- Greene WL, Concato J, Feinstein AR. Claims of equivalence in medical research: are they supported by the evidence? *Ann Intern Med*. 2000;132:715-22.
- Marzocchi A, Manari A, Piovaccari G, Marrozzini C, Marra S, Magnavacchi P, et al; 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.
- Bolognese L, Falsini G, Liistro F, Angiolini 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.
- 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.
- 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.
- Zeymer U, Margenet A, Haude M, Bode C, Lablanche JM, Heuer H, et al. Randomized comparison of eptifibatid versus abciximab in primary percutaneous coronary intervention in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction: results of the EVA-AMI Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56:463-9.
- Moliterno DJ, and the TENACITY Steering Committee and Investigators. A randomized two-by-two comparison of high-dose bolus tirofiban versus abciximab and unfractionated heparin versus bivalirudin during percutaneous coronary revascularization and stent placement: The tirofiban evaluation of novel dosing versus abciximab with clopidogrel and inhibition of thrombin (TENACITY) study trial. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2010 [Epub ahead of print]. DOI: 10.1002/ccd.22876
- Boersma E, Harrington RA, Moliterno DJ, White H, Théroux P, Van de Werf F, et al. Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in acute coronary syndromes: a meta-analysis of all major randomised clinical trials. *Lancet*. 2002;359:189-98.
- Inhibition of platelet glycoprotein IIb/IIIa with eptifibatid in patients with acute coronary syndromes. The PURSUIT Trial Investigators. Platelet Glycoprotein IIb/IIIa in Unstable Angina: Receptor Suppression Using Integrilin Therapy. *N Engl J Med*. 1998;339:436-43.
- Simoons ML, and the GUSTO IV-ACS Investigators. Effect of glycoprotein IIb/IIIa receptor blocker abciximab on outcome in patients with acute coronary syndromes without early coronary revascularisation: the GUSTO IV-ACS randomised trial. *Lancet*. 2001;357:1915-24.
- Simoons ML, De Boer MJ, Van den Brand MJ, Van Miltenburg AJ, Hoorntje JC, Heyndrickx GR, et al. Randomized trial of a GPIIb/IIIa platelet receptor blocker in refractory unstable angina. European Cooperative Study Group. *Circulation*. 1994;89:596-603.
- Steinhilb SR, Talley JD, Braden GA, Tcheng JE, Casterella PJ, Moliterno DJ, et al. Point-of-care measured platelet inhibition correlates with a reduced risk of an adverse cardiac event after percutaneous coronary intervention: results of the GOLD (AU-Assessing Ultegra) multicenter study. *Circulation*. 2001;103:2572-8.
- Ault KA, Cannon CP, Mitchell J, McCahan J, Tracy RP, Novotny WF, et al. Platelet activation in patients after an acute coronary syndrome: results from the TIMI-12 trial. *Thrombolysis in Myocardial Infarction*. *J Am Coll Cardiol*. 1999;33:634-9.
- 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.
- 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.
- Smit JJ, Van Werkum JW, Ten Berg J, Slingerland R, Ottervanger JP, Heestermaans T, et al. Ongoing Tirofiban in Myocardial Infarction Evaluation (On-TIME) trial investigators. Prehospital triple antiplatelet therapy in patients with acute ST elevation myocardial infarction leads to better platelet aggregation inhibition and clinical outcome than dual antiplatelet therapy. *Heart*. 2010;96:1815-20.
- Topol EJ, Lincoff AM, Kereiakes DJ, Kleiman NS, Cohen EA, Ferguson JJ, et al. Multi-year follow-up of abciximab therapy in three randomized, placebo-controlled trials of percutaneous coronary revascularization. *Am J Med*. 2002;113:1-6.
- Labinaz M, Ho C, Banerjee S, Martin J, Chen S, Mensinkai S. Meta-analysis of clinical efficacy and bleeding risk with intravenous glycoprotein IIb/IIIa antagonists for percutaneous coronary intervention. *Can J Cardiol*. 2007;23:963-70.
- Roffi M, Chew DP, Mukherjee D, Bhatt DL, White JA, Heesch C, et al. Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitors reduce mortality in diabetic patients with non-ST-segment-elevation acute coronary syndromes. *Circulation*. 2001;104:2767-71.
- Batchelor WB, Tolleson TR, Huang Y, Larsen RL, Mantell RM, Dillard P, et al. Randomized Comparison of platelet inhibition with abciximab, tirofiban and eptifibatid during percutaneous coronary intervention in acute coronary syndromes: the COMPARE trial. Comparison Of Measurements of Platelet aggregation with Aggrastat, Reopro, and Eptifibatid. *Circulation*. 2002;106:1470-6.
- Van Werkum JW, Gerritsen WB, 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;15:375-81.
- Schneider DJ, Baumann PQ, Whitaker DA, Sobel BE. Variation in the ability of glycoprotein IIb-IIIa antagonists to exert and maintain their inhibitory effects on the binding of fibrinogen. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2005;46:41-5.