

Antiagregación plaquetaria

Síndrome coronario agudo con y sin elevación del segmento ST: ¿cómo darles igualdad de oportunidades?

Sergio Raposeiras Roubín, Rosa María Agra Bermejo y José Ramón González-Juanatey*

Servicio de Cardiología, Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela, Santiago de Compostela, A Coruña, España

Palabras clave:

Antiagregación
Síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST
Síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST

Keywords:

Antiplatelet agents
Non-ST-segment elevation acute coronary syndrome
ST-segment elevation acute coronary syndrome

RESUMEN

La activación y la agregación plaquetarias son clave en la progresión de la trombosis arterial y el principal objetivo terapéutico del manejo del síndrome coronario agudo. Actualmente, además de inhibir la formación de tromboxano A₂ con ácido acetilsalicílico, se recomienda inhibir otra vía complementaria de la agregación plaquetaria para asegurar la eficacia del tratamiento y prevenir la trombosis coronaria. Los profármacos tienopiridínicos, como clopidogrel y prasugrel, y el derivado pirimidínico ticagrelor son las alternativas más extendidas. En esta revisión se discuten las indicaciones de estos fármacos antiagregantes y su evidencia científica en relación con el síndrome coronario agudo con y sin elevación del segmento ST.

Acute Coronary Syndrome With or Without ST-Segment Elevation: How Can We Equalize Patients' Prospects?

ABSTRACT

Platelet activation and aggregation play key roles in the development of arterial thrombosis. Accordingly, they provide the principle therapeutic targets in patients with acute coronary syndrome. At present, in addition to using aspirin to inhibit the formation of thromboxane A₂, it is also recommended that another complementary platelet aggregation pathway should be inhibited to ensure that treatment is effective and to prevent coronary thrombosis. Thienopyridine prodrugs, such as clopidogrel and prasugrel, and the pyrimidine derivative ticagrelor are the most widely used agents. This review includes a discussion of indications for these antiplatelet drugs and summarizes the scientific evidence for their use in patients with acute coronary syndrome, with or without ST-segment elevation.

INTRODUCCIÓN

La activación y la agregación plaquetarias son clave en la progresión de la trombosis arterial y el principal objetivo terapéutico del manejo del síndrome coronario agudo (SCA)¹. La terapia antiagregante debería iniciarse lo más pronto posible una vez realizado el diagnóstico del SCA, con el objetivo de reducir las complicaciones isquémicas y la recurrencia de eventos aterotrombóticos.

La fisiopatología del SCA suele explicarse por la alteración física de una placa aterosclerótica y la trombosis sobreañadida, y presenta aspectos diferenciales entre el SCA con elevación del segmento ST y sin ella (SCACEST y SCASEST, respectivamente). Independientemente de cuál sea el escenario clínico, son tres los grupos de fármacos antiagregantes que se puede utilizar: los inhibidores de la formación de tromboxano A₂, los antagonistas del receptor P2Y₁₂ y los inhibidores del receptor de la glucoproteína (GP) IIb/IIIa.

INHIBIDORES DE LA FORMACIÓN DE TROMBOXANO A₂

Ácido acetilsalicílico

El ácido acetilsalicílico (AAS) actúa sobre la ciclooxigenasa (COX) 1, inhibiendo la formación de tromboxano A₂ e induciendo una inhibición funcional permanente de las plaquetas. En el SCASEST, es una indicación de clase IA de las guías de práctica clínica tanto europeas² como estadounidenses³, basada en estudios desarrollados hace más de 30 años (*odds ratio* [OR] = 0,47; intervalo de confianza del 95% [IC95%], 0,37-0,61; p = 0,001)⁴, y se recomienda una dosis de carga entre 150 y 300 mg por vía oral seguida de una dosis de mantenimiento de 75-100 mg/día. Otra alternativa, especialmente si la administración por vía oral no es posible, es la administración intravenosa de AAS en una dosis de 250-500 mg, aunque no hay datos específicos sobre las ventajas de esta opción.

*Autor para correspondencia: Servicio de Cardiología, Planta 2, Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela, Travesía da Choupana s/n, 15706 Santiago de Compostela, A Coruña, España.

Correo electrónico: jose.ramon.gonzalez.juanatey@sergas.es (J.R. González-Juanatey).

Abreviaturas

ACV: accidente cerebrovascular
 ICP: intervencionismo coronario percutáneo
 SCA: síndrome coronario agudo
 SCACEST: síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST
 SCASEST: síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST

En el SCACEST, independientemente de cuál sea el método de reperfusión empleado, se administrará AAS lo antes posible a todos los pacientes con infarto agudo de miocardio (IAM) con elevación del segmento ST (IAMCEST) una vez realizado el diagnóstico (indicación clase I, nivel de evidencia B)⁵. Al igual que en el SCASEST, los datos clínicos sobre la eficacia del AAS en el SCACEST son muy antiguos. Así por ejemplo, en el tratamiento fibrinolítico, la eficacia del AAS se demostró de forma convincente en el estudio ISIS-26, en el que los beneficios del AAS y de la estreptoquinasa eran aditivos.

Las contraindicaciones al AAS son pocas; no debe administrarse a pacientes con hipersensibilidad conocida, sangrado gastrointestinal activo, alteraciones de la coagulación conocidas o enfermedad hepática grave. Ocasionalmente, el AAS puede causar broncoespasmo en pacientes asmáticos. Asimismo, hay que tener en consideración la resistencia que una pequeña proporción de pacientes presenta a la acción antiagregante del AAS, debido a las implicaciones que ello conlleva.

No obstante, se debe inhibir otra vía complementaria de la agregación plaquetaria para asegurar la eficacia del tratamiento y prevenir la trombosis coronaria. Los profármacos tienopiridínicos, como el clopidogrel y el prasugrel, y el derivado pirimidínico ticagrelor son las alternativas más extendidas.

ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR P2Y₁₂

Clopidogrel

Los antagonistas del receptor P2Y₁₂ son una herramienta terapéutica importante en los SCA⁷. Los profármacos tienopiridínicos, como el clopidogrel y el prasugrel, se biotransforman activamente en moléculas que se unen irreversiblemente al receptor P2Y₁₂. El adenosindifosfato (ADP), que se une al receptor plaquetario P2Y₁₂, desempeña un papel importante en la activación y la agregación plaquetarias amplificando la respuesta plaquetaria inicial al daño vascular. De las tienopiridinas, la ticlopidina fue la primera investigada en el contexto de los SCA, pero se sustituyó por el clopidogrel debido a sus efectos secundarios. Hoy su utilización en el contexto del SCASEST se limita a pacientes alérgicos al clopidogrel sin ninguna otra alternativa antiagregante que se pueda añadir al AAS, aunque pueden producirse también reacciones cruzadas. El clopidogrel ha sido hasta ahora la tienopiridina de uso más extendido. El receptor de ADP P2Y₁₂ es el mayor de este tipo en la superficie de la plaqueta; el clopidogrel lo inhibe en cuantía variable y muchos pacientes son resistentes o responden escasamente. Sin embargo, sigue siendo un pilar fundamental en el tratamiento antiagregante del SCA.

En el estudio *Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events* (CURE)⁸, una dosis de carga de 300 mg de sulfato de hidrógeno de clopidogrel seguida de 75 mg diarios de mantenimiento durante 9-12 meses, además del AAS, redujo la incidencia de muerte por causas cardiovasculares e IAM no mortal o accidente cerebrovascular (ACV), comparada con el AAS solo (el 9,3 frente al 11,4%; RR = 0,80; IC95%, 0,72-0,90; p < 0,001). La reducción del riesgo de infarto de

miocardio fue significativa y se produjo una tendencia hacia la reducción de muertes y ACV. El beneficio fue consistente en todos los grupos de riesgo y entre todos los subgrupos de pacientes (ancianos, desviación del segmento ST, con o sin elevación de los biomarcadores cardíacos, con o sin intervencionismo coronario percutáneo [ICP], diabéticos). El beneficio fue máximo durante los primeros 30 días y se amplió a los 12 meses siguientes. No obstante, no hay evidencia sólida que respalde el tratamiento más allá de los 12 meses. Como contrapartida, se ha observado un aumento de la tasa de episodios de hemorragias mayores con el clopidogrel (el 3,7 frente al 2,7%; RR = 1,38; IC95%, 1,13-1,67; p = 0,001), pero sin aumento significativo de las hemorragias mortales. Sin embargo, el beneficio del tratamiento con clopidogrel superó el riesgo de hemorragia, motivo por el que actualmente la guía de la Sociedad Europea de Cardiología para el manejo del SCASEST² lo considera indicación de clase IA si no se dispone de los nuevos fármacos antiagregantes prasugrel o ticagrelor.

El tratamiento de 1.000 pacientes resultó en 21 eventos isquémicos menos (muertes cardiovasculares, IAM o ACV), a costa de un exceso de 7 pacientes que requirieron transfusión sanguínea y 4 pacientes que sufrieron hemorragias mayores. Tradicionalmente se ha empleado una dosis de carga de 300 mg; sin embargo, unas dosis de carga mayores (600 mg) han mostrado un efecto superior al tener un comienzo de acción más rápido y un efecto inhibitor más potente. De hecho, actualmente las guías de práctica clínica recomiendan la dosis de carga con 600 mg, especialmente cuando se vaya a optar por una estrategia invasiva. Asimismo, la dosis de mantenimiento recomendada es de 75 mg diarios. En el subgrupo de pacientes con SCASEST del estudio CURRENT-OASIS⁹ (n = 17.263), el clopidogrel administrado en una dosis de carga de 600 mg seguida de 150 mg diarios durante 7 días y después 75 mg diarios redujo el objetivo primario combinado de muerte cardiovascular/IAM/ACV del 3,9 al 4,5% (*hazard ratio* [HR] = 0,86; IC95%, 0,74-0,99; p = 0,039) debido a una reducción significativa de la tasa de IAM en el régimen de dosis más elevada. Sin embargo, las hemorragias mayores definidas en el estudio CURRENT fueron más comunes con la dosis doble de clopidogrel que con la dosis estándar (el 1,6 frente al 1,1%; HR = 1,41; IC95%, 1,09-1,83; p = 0,009), aunque las tasas de hemorragias mayores según la definición TIMI no difirieron significativamente entre los grupos (el 1 frente al 0,7%; HR = 1,36; IC95%, 0,97-1,90; p = 0,074). De ahí que en pacientes con alto riesgo trombotico y bajo riesgo hemorrágico podría ser una alternativa; hoy es una indicación de clase IIa de las guías europeas de manejo del SCASEST.

En el contexto de la ICP primaria, el clopidogrel está menos estudiado; no obstante, hay amplia evidencia sobre su utilidad como tratamiento antiplaquetario adjunto, además del AAS, en pacientes sometidos a ICP (estudios CURE¹⁰ y CREDO¹¹). Según estos estudios, se aconseja administrar clopidogrel lo antes posible a todos los pacientes con IAMCEST sometidos a ICP. La administración se inicia con una dosis de carga de al menos 300 mg, aunque una dosis de carga de 600 mg aporta una inhibición de la agregación plaquetaria más rápida y potente, como se demostró en el estudio ARMYDA-6¹², que demostró la superioridad de la dosis de 600 mg en comparación con 300 mg en cuanto a mortalidad y eventos adversos cardiovasculares. El tratamiento se continúa con una dosis diaria de 75 mg (indicación de clase I, nivel de evidencia C)⁵.

En el estudio CLARITY¹³, se trató a pacientes de 75 años o menos con régimen fibrinolítico estándar y se los asignó aleatoriamente a una dosis de carga de 300 mg de clopidogrel seguida de 75 mg diarios o a placebo, además de AAS, durante los días previos a la angiografía (incluido el mismo día del procedimiento), por un periodo máximo de 8 días (duración media, 3 días). A los 30 días, el tratamiento con clopidogrel redujo la probabilidad del objetivo compuesto de muerte por causas cardiovasculares, infarto recurrente de miocardio o isquemia recurrente, con una reducción del 20% en la necesidad de revascularización urgente. Las incidencias de sangrados importantes y hemorragia intracraneal fueron similares en ambos grupos. En el estudio

COMMIT¹⁴, se asignó aleatoriamente a 45.852 pacientes chinos de todas las edades (pero menos de 1.000 pacientes mayores de 75 años) con sospecha de infarto de miocardio (el 93% con IAMCEST) a 75 mg de clopidogrel (sin dosis de carga) o placebo además del AAS. El clopidogrel redujo significativamente la probabilidad del objetivo compuesto de muerte e infarto de miocardio o ACV, con 9 eventos menos cada 1.000 pacientes tratados durante 2 semanas aproximadamente. Según estos datos, se puede recomendar el uso sistemático de clopidogrel durante la fase aguda, haciendo distinción entre mayores y menores de 75 años, con dosis de carga en menores de 75 años (clase I, nivel de evidencia B) y dosis de mantenimiento en mayores de 75 años (clase IIa, nivel de evidencia B)⁵. Por otra parte, en caso de que no se realice reperfusión, también está indicada la administración de clopidogrel a una dosis de 75 mg/día.

Los aspectos más cuestionados del clopidogrel son la amplia variabilidad en la respuesta farmacodinámica interindividual y la interacción con los inhibidores de la bomba de protones. La variabilidad de la acción antiplaquetaria del clopidogrel está ligada a varios factores. El clopidogrel se convierte en el hígado en su metabolito activo mediante dos etapas, que dependen de las isoenzimas del citocromo P450 (CYP) CYP3A4 y CYP2C19. Además, la absorción del clopidogrel está regulada por la acción de la GP P (codificada por ABCB1). Por lo tanto, la eficiencia de la formación del metabolito activo está influida (entre otros factores como edad, diabetes mellitus y función renal) por variaciones genéticas que afectan a la GP P y la función del CYP2C19. Se ha demostrado que los niveles elevados de reactividad plaquetaria tras la administración de clopidogrel se asocian a un riesgo aumentado de trombosis del *stent* y otros episodios isquémicos¹⁵. Sin embargo, el papel clínico de las pruebas de función plaquetaria sigue sin estar definido. Los inhibidores de la bomba de protones que inhiben el CYP2C19, especialmente el omeprazol, reducen la inhibición plaquetaria *ex vivo* inducida por el clopidogrel, pero no se dispone todavía de evidencia clínica concluyente de que la administración conjunta de clopidogrel e inhibidores de la bomba de protones aumente el riesgo de episodios isquémicos.

La reciente evidencia proveniente de estudios clínicos como el TRITON¹⁶ y el PLATO¹⁷ ha ido restando relevancia al clopidogrel, de tal forma que su uso actual en el SCASEST queda relegado a situaciones en que no se dispone de prasugrel ni ticagrelor.

Prasugrel

El prasugrel requiere dos pasos metabólicos para formar su metabolito activo, que es químicamente parecido al del clopidogrel¹⁸. El primer paso sólo necesita esterasas plasmáticas; el segundo paso, en el hígado, está mediado por las enzimas CYP. Por consiguiente, el prasugrel produce una inhibición plaquetaria más rápida y constante que el clopidogrel. La respuesta al prasugrel no parece estar afectada significativamente por los inhibidores de CYP, incluidos los inhibidores de la bomba de protones, o las variantes de pérdida de función del gen CYP2C19; tampoco está afectada por una función reducida de ABCB1. En el estudio *TRial to Assess Improvement in Therapeutic Outcomes by Optimizing Platelet Inhibition with Prasugrel-Thrombolysis In Myocardial Infarction (TRITON-TIMI)* 38¹⁶, se comparó una dosis de carga de prasugrel de 60 mg seguida de 10 mg diarios con una dosis de carga de clopidogrel de 300 mg seguida de 75 mg diarios en pacientes con SCA sometidos a ICP. En él se incluyó a 13.608 pacientes con SCA de moderado-alto riesgo con ICP programada, y se los aleatorizó a recibir prasugrel (60 mg de dosis de carga seguida de 10 mg diarios como dosis de mantenimiento) o clopidogrel (300 mg de dosis de carga seguida de una dosis de mantenimiento de 75 mg al día) durante 6-15 meses. En el total de la población hubo una reducción del objetivo primario combinado (muerte cardiovascular, IAM no mortal o ACV) con prasugrel comparado con clopidogrel (HR = 0,82; IC95%, 0,73-0,93; p = 0,002), con un aumento significativo de la tasa de hemorragias mayores TIMI no asociadas a cirugía de revascularización

coronaria (el 2,4 frente al 1,8%; HR = 1,32; IC95%, 1,03-1,68; p = 0,03), incluidas las hemorragias fatales. Se observó mayor beneficio sin aumento de riesgo de hemorragia en los pacientes diabéticos, así como en los menores de 75 años con peso > 60 kg, sin diferencias en la eficacia según hubiera insuficiencia renal o no.

En la cohorte de SCASEST (10.074 pacientes), la medicación se inició desde la finalización de la coronariografía hasta 1 h después de la finalización del cateterismo. Los resultados correspondientes sólo a los pacientes con SCASEST no están disponibles; sin embargo, actualmente el prasugrel en dosis de carga de 60 mg seguida de 10 mg diarios es indicación de clase IB en pacientes sin alto riesgo de sangrado no pretratados con clopidogrel a los que se va a practicar ICP tras conocer la anatomía coronaria.

El beneficio del prasugrel fue particularmente llamativo en la cohorte de 3.534 pacientes con SCACEST. De ellos, los componentes del objetivo primario disminuyeron significativamente en los que recibieron prasugrel o clopidogrel (el 6,5 y el 9,5%; p < 0,002, con una reducción del riesgo relativo del 30%). En ambos casos, el beneficio no se acompañó de aumento del sangrado mayor. Sin embargo, análisis posteriores demostraron que tres subgrupos mostraron especial predisposición al sangrado: los ancianos, los pacientes con bajo peso y los que habían tenido previamente un ictus o un accidente isquémico transitorio (AIT). En estos, se identificó un incremento significativo de hemorragia intracraneal con prasugrel. Considerando la población de ancianos (75 o más años) y pacientes de bajo peso (< 60 kg), los datos de farmacocinética indican que en estos pacientes la reducción de la dosis de prasugrel de 10 a 5 mg de mantenimiento limitaría el riesgo de sangrado. Debemos esperar a los resultados de ensayos en fase 3 en curso para confirmar esta hipótesis. Además, en los ancianos se recomienda no utilizar el prasugrel, salvo que sean diabéticos o ya hayan tenido un IAM, en cuyo caso se empleará la mitad de la dosis.

Actualmente el uso del prasugrel en el IAMCEST está indicado para todos los pacientes (clase I, nivel de evidencia B) teniendo en cuenta que: a) en pacientes con bajo peso (< 60 kg) se empleará la mitad de la dosis de mantenimiento; b) en pacientes ancianos (edad ≥ 75 años) sólo se utilizará si tienen alto riesgo isquémico (p. ej., si son diabéticos o ya tuvieron un IAM), y c) está contraindicado para pacientes con antecedentes de ictus o AIT¹⁹.

Cangrelor

El cangrelor es un inhibidor potente, directo y reversible del receptor plaquetario P2Y₁₂. Es el primer fármaco de este tipo para administración intravenosa. El compuesto es un análogo de ATP, con un comienzo de acción inmediato tras su administración intravenosa en bolo, dado que tiene una vida media de 5-9 min. La función plaquetaria vuelve a la normalidad en apenas 60 min tras interrumpir su administración. Se diseñaron y se iniciaron dos estudios en fase 3, CHAMPION-PCI²⁰ y CHAMPION PLATFORM²¹, en pacientes con SCA. En ambos se incluyó a pacientes con SCA para los que se había elegido una estrategia diferida de iniciación del tratamiento antiagregante con tienopiridina. Se compararon dos estrategias, la perfusión de cangrelor seguida de una toma de 600 mg de clopidogrel al terminar y sólo la toma de 600 mg de clopidogrel. En los dos estudios se aleatorizó a los pacientes tras la realización de una coronariografía que indicara la necesidad de ICP. La única diferencia entre ambos era el tiempo de administración de los fármacos en estudio. En el CHAMPION-PCI, tanto el cangrelor como el clopidogrel se iniciaban 30 min antes de ICP. Ambos estudios se detuvieron prematuramente, ya que el cangrelor no tuvo en ninguno de los dos estudios un efecto significativo en la disminución de la incidencia del objetivo primario, y aunque no se acompañó de un incremento de hemorragias mayores, sí lo hubo de sangrados menores. Por lo tanto, tras estos resultados, el cangrelor no desempeña actualmente ningún papel en el tratamiento antiagregante del SCA.

Ticagrelor

El ticagrelor pertenece a una nueva clase química, las ciclopentil-triazolopirimidinas, y es un inhibidor oral que se une de forma reversible al P2Y₁₂, con una vida media plasmática de aproximadamente 12 h. El grado de inhibición del P2Y₁₂ está determinado por las concentraciones plasmáticas del ticagrelor y, en menor medida, su metabolito activo. Igual que el prasugrel, tiene un inicio de acción más rápido y constante que el clopidogrel, y además también tiene un final de acción más rápido. En el estudio *PLATElet inhibition and patient Outcomes* (PLATO)¹⁷, se aleatorizó a los pacientes con riesgo moderado-alto de SCASEST programados para manejo conservador o invasivo o con SCACEST programados para angioplastia primaria a recibir clopidogrel 75 mg diarios, con una dosis de carga de 300 mg, o una dosis de carga de ticagrelor de 180 mg seguida de 90 mg dos veces al día. El tratamiento se prolongó 12 meses, con una duración mínima deseable de 6 meses y una duración media de exposición al fármaco en estudio de 9 meses. En total, 11.067 pacientes tuvieron un diagnóstico final de SCASEST y 8.430, de SCACEST. En el conjunto de la cohorte, hubo una reducción significativa (HR = 0,84; IC95%, 0,77-0,92; p < 0,001) del objetivo primario (combinado de muerte de causa cardiovascular, IAM o ACV). En conjunto, no hubo diferencias significativas en las tasas de hemorragias mayores definidas en el estudio PLATO entre los grupos de clopidogrel y ticagrelor (el 11,2 frente al 11,6%; p = 0,43), aunque las hemorragias mayores no quirúrgicas aumentaron del 3,8% en el grupo de clopidogrel al 4,5% en el grupo de ticagrelor (HR = 1,19; IC95%, 1,02-1,38; p = 0,03), sin diferencias entre los grupos en las tasas totales de hemorragias mortales (el 0,3% en ambos). El hallazgo más significativo del estudio es la reducción de la mortalidad total con ticagrelor, hecho que no habíamos visto con un nuevo antiagregante desde hace 20 años. Por cada 1.000 pacientes ingresados por SCA, el empleo de ticagrelor en lugar de clopidogrel durante 1 año lleva a que se eviten 14 muertes, 11 IAM y 8 trombosis del *stent* sin un incremento en el sangrado mayor.

Dentro del subgrupo con SCASEST, el beneficio en cuanto a la reducción de los componentes del objetivo primario fue mayor con ticagrelor para los pacientes con infarto en comparación con los que tenían angina inestable. Las actuales guías europeas de práctica clínica recomiendan (clase IB¹) el tratamiento con ticagrelor (180 mg de dosis de carga y 90 mg dos veces al día) para todos los pacientes con SCASEST con un riesgo de episodios isquémicos de moderado a alto (p. ej., troponinas elevadas), independientemente de la estrategia inicial de tratamiento, incluso en los pretratados con clopidogrel (que se debe interrumpir cuando se inicie el tratamiento con ticagrelor).

Los resultados del subanálisis de la cohorte de 8.430 pacientes con SCACEST e intención de ICP primario demuestran también la ventaja del ticagrelor sobre el clopidogrel. Así, el objetivo primario de eficacia disminuyó significativamente un 15% con ticagrelor (el 9,3 frente al 11%; RR = 0,85; p < 0,02) sin incremento en el sangrado mayor, y resultó un número de pacientes que es necesario tratar (NNT) = 59. La incidencia de trombosis definitiva del *stent* fue significativamente menor con ticagrelor que con clopidogrel (el 1,6 y el 2,5%; p < 0,01) y la mortalidad total disminuyó un 18% (p = 0,04). Debido a estos resultados, hoy su administración es recomendación de clase I y nivel de evidencia B¹⁹.

INHIBIDORES DEL RECEPTOR DE LA GLUCOPROTEÍNA IIb/IIIa

Otro mecanismo alternativo de antiagregación plaquetaria es la inhibición del receptor de GPIIb/IIIa. Los tres inhibidores del receptor de GPIIb/IIIa aprobados para uso clínico son fármacos intravenosos que pertenecen a diferentes clases: abciximab, que es un fragmento de un anticuerpo monoclonal; eptifibatida, que es un péptido cíclico, y tirofiban, que es una molécula peptidomimética. Diversos metaanálisis probaron su eficacia antitrombótica en rela-

ción con placebo, al coste de un incremento significativo en las tasas de sangrado.

Hay pocos datos disponibles sobre los beneficios de añadir un inhibidor del receptor de GPIIb/IIIa a la combinación de AAS con inhibidor P2Y₁₂ en el contexto de los SCASEST. En el estudio *Intracoronary Stenting and Antithrombotic Regimen: Rapid Early Action for Coronary Treatment-2* (ISAR-REACT-2)²², se aleatorizó a 2.022 pacientes con SCASEST de alto riesgo después de un pretratamiento con AAS y 600 mg de clopidogrel a recibir abciximab o placebo durante la angioplastia. El objetivo combinado de muerte, IAM o revascularización urgente a los 30 días tuvo lugar con una frecuencia significativamente menor en los pacientes tratados con abciximab frente a placebo (el 8,9 frente al 11,9%; RR = 0,75; IC95%, 0,58-0,97; p = 0,03). El efecto fue más pronunciado en algunos subgrupos preespecificados, sobre todo en pacientes con troponinas elevadas. En los estudios TRITON¹⁶ y PLATO¹⁷, las tasas de uso de inhibidores del receptor de GPIIb/IIIa fueron el 55 y el 27% respectivamente. En el estudio TRITON¹⁶, el prasugrel redujo las tasas de muerte, IAM o ACV comparado con el clopidogrel, tanto con inhibidores del receptor de GPIIb/IIIa (el 6,5 frente al 8,5%; HR = 0,76; IC95%, 0,64-0,90) como sin ellos (el 4,8 frente al 6,1%; HR = 0,78; IC95%, 0,63-0,97), aunque los pacientes que recibieron un inhibidor del receptor de GPIIb/IIIa presentaron tasas más elevadas de sangrado mayor TIMI.

En el estudio PLATO¹⁷, el ticagrelor también redujo las tasas de muerte, IAM o ACV en pacientes que recibieron un inhibidor del receptor de GPIIb/IIIa (el 10 frente al 11,1%; HR = 0,90; IC95%, 0,76-1,07) y en los que no (el 9,7 frente al 11,9%; HR = 0,82; IC95%, 0,74-0,92). Debido a todo esto no se recomienda administrar sistemáticamente inhibidores del receptor de GPIIb/IIIa antes de la angiografía en una estrategia terapéutica invasiva. Se puede considerar la administración de eptifibatida o tirofiban a pacientes de alto riesgo que ya reciben antiagregación plaquetaria doble, antes de la angiografía precoz, si hay isquemia en curso y el riesgo hemorrágico es bajo (clase IIb, nivel de evidencia B)², también en pacientes de alto riesgo que no han recibido una dosis de carga con inhibidores P2Y₁₂ (clase IIa, nivel de evidencia C)¹. Una vez realizada la coronariografía, y en caso de haber trombo visible, si el riesgo hemorrágico es bajo, se podría considerar la adición de inhibidores del receptor de la GPIIb/IIIa (clase I, nivel de evidencia B)².

El abciximab se ha probado en el contexto de la angioplastia en comparación con el tirofiban en el estudio clínico TARGET²³, en el que dos tercios de los pacientes tenían SCASEST. El abciximab resultó ser superior al tirofiban en dosis estándar en reducción de riesgo de muerte, IAM y revascularización urgente a los 30 días, pero esta diferencia dejó de ser significativa a los 6 meses. Otros estudios posteriores han explorado el efecto de dosis más elevadas de tirofiban en diversos contextos clínicos, y los resultados de los metaanálisis indican que un bolo de dosis elevada de tirofiban (25 µg/kg seguido de infusión) tiene una eficacia similar al abciximab. No existen resultados comparables para la eptifibatida.

La mayoría de los estudios sobre el papel de los antagonistas de la GPIIb/IIIa en el IAMCEST se han centrado en el abciximab en lugar de en los otros dos miembros de esta familia de fármacos, el tirofiban y la eptifibatida. Varios estudios aleatorizados han evaluado el papel de la administración intravenosa de abciximab periprocedimiento además de AAS y heparina en este contexto. En una revisión sistemática de estos estudios²⁴, se observó que el abciximab reduce la mortalidad a los 30 días en un 32% sin aumentar el riesgo de accidentes hemorrágicos y sangrados importantes. El abciximab no tuvo un impacto significativo en la permeabilidad de los vasos relacionados con el infarto y la administración de este fármaco previa a una ICP programada no ofrece ventajas respecto a la administración en el laboratorio de cateterismos. El abciximab se administra en bolo intravenoso de 0,25 mg/kg e infusión de 0,125 µg/kg/min (máximo, 10 µg/kg/min durante 12 h). Sin embargo, todavía está por determinar si el abciximab proporciona un beneficio adicional a los pacientes con IAMCEST que reci-

ben tratamiento óptimo con clopidogrel antes de la ICP. En el estudio *On-Time 2*²⁵, con 984 pacientes, la administración prehospitalaria de un bolo de dosis alta de tirofiban combinado con AAS, clopidogrel (600 mg) y heparina mejoró la resolución del segmento ST, pero no se asoció a una mayor permeabilidad del vaso infartado ni a un beneficio clínico claro y significativo respecto al placebo.

En cuanto a la utilización de los anti-GPIIb/IIIa antes de una angioplastia primaria, los resultados de los estudios FINESSE²⁶ y MISTRAL²⁷ han resultado negativos y no respaldan su uso prehospitalario o previo al cateterismo. Por lo tanto, los anti-GPIIb/IIIa sólo deben utilizarse en situaciones de rescate, como trombos, flujo lento, oclusión vascular, lesiones muy complejas, etc. (clase IIa, nivel de evidencia A)¹⁹.

CONFLICTO DE INTERESES

Ninguno.

BIBLIOGRAFÍA

- Roldán Rabadán I. Nuevos antiagregantes en el síndrome coronario agudo. El futuro es hoy. *Rev Esp Cardiol.* 2010;10:12-22.
- Hamm CW, Bassand JP, Agewall S, Bax J, Boersma E, Bueno H, et al. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J.* 2011;32:2999-3054.
- Wright RS, Anderson JL, Adams CD, Bridges CR, Casey DE Jr, Ettinger SM, et al. 2011 ACCF/AHA Focused Update of the Guidelines for the Management of Patients With Unstable Angina/ Non-ST-Elevation Myocardial Infarction (Updating the 2007 Guideline). *Circulation.* 2011;123:2022-60.
- Theroux P, Ouimet H, McCans J, Latour JG, Joly P, Levy G, et al. Aspirin, heparin, or both to treat acute unstable angina. *N Engl J Med.* 1988;319:1105-11.
- Van De Werf F, Bax J, Betriu A, Blomstrom-Lundqvist C, Crea F, Falk V, et al. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J.* 2008;29:2909-45.
- Canto JG, Every NR, Magid DJ, Rogers WJ, Malmgren JA, Frederick PD, et al. The volume of primary angioplasty procedures and survival after acute myocardial infarction. National Registry of Myocardial Infarction 2 Investigators. *N Engl J Med.* 2000;342:1573-80.
- Angiolillo DJ, Ferreiro JL. Inhibición del receptor plaquetario P2Y₁₂ de adenosina difosfato plaquetario: efectos beneficiosos y limitaciones de las estrategias terapéuticas actuales y perspectivas futuras. *Rev Esp Cardiol.* 2010;63:60-76.
- Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, Chrolavicius S, Tognoni G, Fox KK. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med.* 2001;345:494-502.
- Mehta SR, Tanguay JF, Eikelboom JW, Jolly SS, Joyner CD, Granger CB, et al. Double-dose versus standard-dose clopidogrel and high-dose versus low-dose aspirin in individuals undergoing percutaneous coronary intervention for acute coronary syndromes (CURRENT-OASIS 7): a randomised factorial trial. *Lancet.* 2010;376:1233-43.
- Fox KA, Mehta SR, Peters R, Zhao F, Lakkis N, Gersh BJ, et al. Benefits and risks of the combination of clopidogrel and aspirin in patients undergoing surgical revascularization for non-ST-elevation acute coronary syndrome: the Clopidogrel in unstable angina to prevent Recurrent ischemic Events (CURE) Trial. *Circulation.* 2004;110:1202-8.
- Beinart SC, Kolm P, Veledar E, Zhang Z, Mahoney EM, Bouin O, et al. Long-term cost effectiveness of early and sustained dual oral antiplatelet therapy with clopidogrel given for up to one year after percutaneous coronary intervention results: from the Clopidogrel for the Reduction of Events During Observation (CREDO) trial. *J Am Coll Cardiol.* 2005;46:761-9.
- Patti G, Bárczi G, Orlic D, Mangiacapra F, Colonna G, Pasceri V, et al. Outcome comparison of 600- and 300-mg loading doses of clopidogrel in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention for ST-segment elevation myocardial infarction: results from the ARMYDA-6 MI (Antiplatelet therapy for Reduction of MYocardial Damage during Angioplasty-Myocardial Infarction) randomized study. *J Am Coll Cardiol.* 2011;58:1592-9.
- Sabatine MS, Cannon CP, Gibson CM, López-Sendón JL, Montalescot G, Theroux P, et al. Addition of clopidogrel to aspirin and fibrinolytic therapy for myocardial infarction with ST-segment elevation. *N Engl J Med.* 2005;352:1179-89.
- COMMIT (Clopidogrel and Metoprolol in Myocardial Infarction Trial) Collaborative group. Addition of clopidogrel to aspirin in 45 852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2005;366:1607-21.
- Trenk D, Hochholzer W, Fromm MF, Chialda LE, Pahl A, Valina CM, et al. Cytochrome P450 2C19 681G. A polymorphism and high on-clopidogrel platelet reactivity associated with adverse 1-year clinical outcome of elective percutaneous coronary intervention with drug-eluting or bare-metal stents. *J Am Coll Cardiol.* 2008;51:1925-34.
- Wallentin L, Becker RC, Budaj A, Cannon CP, Emanuelsson H, Held C, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med.* 2009;361:1045-57.
- Cannon C, Harrington R, James S, Ardissino D, Becker R, Emanuelsson H, et al. Ticagrelor compared with clopidogrel in acute coronary syndromes patients with a planned invasive strategy (PLATO): a randomised double-blind study. *Lancet.* 2010;375:283-93.
- Barrera-Ramirez CF, Pineda-Pompa LR, Guzman-Rodriguez CE. Sobre el metabolismo de prasugrel. *Rev Esp Cardiol.* 2011;64:629.
- Wijns W, Kolh P, Danchin N, Di Mario C, Falk V, Folliguet T, et al. Guía de práctica clínica sobre revascularización miocárdica. *Rev Esp Cardiol.* 2010;63:1485.e1-e76.
- Harrington RA, Stone GW, McNulty S, White HD, Lincoff AM, Gibson CM, et al. Platelet inhibition with cangrelor in patients undergoing PCI. *N Engl J Med.* 2009;361:2318-29.
- Bhatt DL, Lincoff AM, Gibson CM, Stone GW, McNulty S, Montalescot G, et al. Intravenous platelet blockade with cangrelor during PCI. *N Engl J Med.* 2009;361:2330-4.
- Kastrati A, Mehilli J, Neumann FJ, Dotzer F, ten Berg J, Bollwein H, et al. Abciximab in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention after clopidogrel pretreatment: the ISAR-REACT 2 randomized trial. *JAMA.* 2006;295:1531-8.
- Topol EJ, Moliterno DJ, Herrmann HC, Powers ER, Grines CL, Cohen DJ, et al. 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.
- 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.
- Ten Berg JM, van't Hof AW, Dill T, Heestermaans T, Van Werkum JW, Mosterd A, et al; On-TIME 2 Study Group. Effect of early, pre-hospital initiation of high bolus dose tirofiban in patients with ST-segment elevation myocardial infarction on short- and long-term clinical outcome. *J Am Coll Cardiol.* 2010;55:2446-55.
- Ellis SG, Tendera M, De Belder MA, Van Boven AJ, Widimsky P, Janssens L, et al; FINESSE Investigators. Facilitated PCI in patients with ST-elevation myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2008;358:2205-17.
- Ohlmann P, Reydel P, Jacquemin L, Adnet F, Wolf O, Bartial JC, et al. Prehospital abciximab in ST-segment elevation myocardial infarction: results of the randomized, double-blind MISTRAL study. *Circ Cardiovasc Interv.* 2012;5:69-76.