

Utilidad de los antagonistas de los receptores de la glucoproteína IIb/IIIa en pacientes ingresados por cardiopatía isquémica en la UCI de un hospital sin disponibilidad de cateterismo cardíaco

A. ZABALEGUI PÉREZ, M.L. GASCÓN CASTILLO, A.J. MONTÓN RODRÍGUEZ, M. ARROYO DÍEZ, M.J. LÓPEZ PUEYO Y J.L. FERNÁNDEZ FERNÁNDEZ

Servicio de Medicina Intensiva. Hospital General Yagüe. Burgos.

Fundamento. Se describe la utilización de antagonistas de la glucoproteína IIb/IIIa (AGIIb/IIIa) en una serie de casos, recogidos a partir de los pacientes con síndrome coronario agudo ingresados en la UCI de un hospital sin disponibilidad de cateterismo cardíaco, entre febrero de 1999 y diciembre de 2000.

Método. Estudio descriptivo y retrospectivo sobre pacientes con síndrome coronario agudo tratados con AGIIb/IIIa. Se valoró la evolución inicial, a los 6 meses y los efectos secundarios.

Resultados. Se estudió a 22 pacientes (20 varones) entre febrero de 1999 y diciembre de 2000. Once pacientes recibieron abciximab (cinco antes del cateterismo cardíaco por síndrome coronario agudo de alto riesgo y seis por isquemia refractaria) y 11 enfermos tirofiban (por isquemia refractaria). Inicialmente, 12 (70,6%) de los 17 pacientes con ángor refractario quedaron asintomáticos. Se realizó cateterismo cardíaco en otro hospital en todos los pacientes menos uno. En 18 enfermos se instauró tratamiento invasivo percutáneo, 2 pacientes requirieron cirugía cardíaca, un enfermo no presentó lesiones coronarias significativas y en otro enfermo éstas no fueron susceptibles de revascularización. A los 6 meses, 18 pacientes (81,8%) permanecían asintomáticos aunque cuatro (18,2%) habían precisado nueva revascularización percutánea. En ningún caso se constató muerte por cualquier causa o infarto de miocardio de nueva aparición.

Respecto a efectos secundarios, un enfermo presentó hemorragia gastrointestinal y en otro paciente se evidenció trombocitopenia grave.

Conclusión. Los AGIIb/IIIa son una opción terapéutica en los pacientes ingresados por angina inestable refractaria en hospitales sin disponibilidad de cateterismo cardíaco, ya que pueden estabilizar inicialmente el síndrome coronario agudo; no obstante, son fármacos que no están exentos de importantes efectos secundarios.

PALABRAS CLAVE: angina, glucoproteína, inhibidores agregación plaquetaria, abciximab, eptifibatide, tirofiban.

USE OF GLUCOPROTEIN IIB/IIIa IN PATIENTS ADMITTED IN THE INTENSIVE CARE UNIT OF ONE HOSPITAL DUE TO ISCHEMIC CARDIOPATHY WITHOUT DISPONIBILITY OF CARDIAC CATERIZATION

Background. We describe the use of glycoprotein (GP) IIb/IIIa antagonist in a group of cases, obtained from patients with acute coronary syndrome (ACS) admitted to the intensive care unit of a hospital without availability of cardiac catheterization, from february 1999 to december 2000.

Method. It is a descriptive and retrospective study of patients affected by ACS, treated with GP IIb/IIIa antagonist. Initial evolution, evolution after six months and the side effects were evaluated.

Results. Twenty-two patients (twenty males) between february 99-december 00 were evaluated. Eleven patients received treatment with abciximab (five of them, before the cardiac catheterization for ACS of high risk, and six of them for resistant ischaemia), and eleven patients received tirofiban (for resistant ischaemia). Initially,

Correspondencia:

Dr. A. Zabalegui Pérez.

Servicio de Medicina Intensiva. Hospital General Yagüe.

Avda. del Cid, 96. 09005 Burgos.

Correo electrónico: azaba@hgy.es

Manuscrito aceptado el 7-II-2002.

twelve (70.6%) out of seventeen patients with resistant angina remained asymptomatic. A cardiac catheterization was carried out in another hospital in all patients except one. Eighteen patients were given percutaneous invasive treatment, two of them required cardiac surgery, one patient had no significant coronary lesions, and another patient's injuries were not susceptible of revascularization. After six months, eighteen patients (81.8%) stayed asymptomatic although four of them (18.2%) had needed a new percutaneous revascularization. In none of the patients was observed death for any cause, nor the appearance of acute myocardial infarction. Regarding side effects, one patient had gastrointestinal hemorrhage, and severe thrombocytopenia was evident in another patient.

Conclusion. The GP IIb/IIIa inhibitions are a therapeutic option in patients with resistant unstable angina admitted to the intensive care unit of a hospital without availability of cardiac catheterization, because they can stabilize initially the ACS. However, these drugs are not free from serious side effects.

KEYS WORDS: *angina, glycoproteins, platelet aggregation inhibitors, abciximab, eptifibatide, tirofiban.*

INTRODUCCIÓN

El tratamiento del síndrome coronario agudo (SCA) está en continua evolución. Desde hace años, los antagonistas de la glucoproteína IIb/IIIa (AGIIb/IIIa) están indicados en el contexto de la revascularización coronaria percutánea¹⁻⁶. Sin embargo, tras los resultados de los estudios PRISM-PLUS con tirofiban⁷ y PURSUIT con eptifibatide⁸, que demostraron que el tratamiento con AGIIb/IIIa mejoraba el pronóstico en la angina inestable y en el infarto agudo de miocardio (IAM) sin elevación del segmento ST, la indicación de estos fármacos se ha ampliado a los pacientes con SCA y factores de riesgo alto o intermedio que ingresan en hospitales sin disponibilidad de cateterismo cardíaco⁹⁻¹¹. No obstante, la introducción de los AGIIb/IIIa en este tipo de hospitales es lenta, este retraso se debe al tiempo necesario para la aplicación de la evidencia científica en el paciente individual, a motivos económicos¹²⁻¹⁵ y a que pueden ocasionar efectos secundarios importantes^{16,17}.

El objetivo principal de este trabajo es estudiar si los pacientes inestables con angina refractaria, ingresados en la UCI de nuestro hospital que no dispone de cateterismo cardíaco, se estabilizan tras la administración de AGIIb/IIIa. Como objetivos secundarios, se estudia la incidencia de muerte, IAM y efectos secundarios.

PACIENTES Y MÉTODOS

Se trata de una serie de casos sobre los pacientes con SCA que recibieron tratamiento con AGIIb/IIIa en la UCI del Hospital General Yagüe de Burgos,

entre febrero de 1999 y diciembre de 2000. No se incluyó a los pacientes que recibieron dichos fármacos en el contexto de estudios multicéntricos (PURSUIT, GUSTO IV ACS, GUSTO V).

Se estudian los siguientes aspectos:

- Motivo de utilización de los AGIIb/IIIa.
- Tratamiento médico e invasivo asociado a los AGIIb/IIIa.
- Fármaco empleado, dosis utilizada y tiempo de administración.
- Incidencia (durante la infusión del fármaco y a los 6 meses) de isquemia refractaria a AGIIb/IIIa (dolor prolongado o recurrente con cambios electrocardiográficos del segmento ST-T), muerte por cualquier causa, infarto de nueva aparición (dolor de características isquémicas de más de 20 min, con cambios electrocardiográficos del segmento ST-T-Q o elevación de la creatinfosfocinasa [CPK] sérica hasta dos veces o más por encima del límite superior de la normalidad).
- Efectos secundarios: hemorragias mayores (hemorragia intracraneal, hemorragia que cause la muerte, descenso del hematocrito mayor del 10%, hemorragia retroperitoneal, hemorragia gastrointestinal o hemorragia franca que requiriera transfusión), plaquetopenia (grave, menor de 50.000, o leve, entre 50.000 y 90.000 plaquetas/ l) y reacciones alérgicas.

Las variables cuantitativas se exponen como media y rango y las cualitativas como porcentaje.

RESULTADOS

Se incluyó a 23 pacientes, aunque se descartó a una, ya que tras un estudio completo (incluido cateterismo cardíaco) se desestimó cardiopatía isquémica. De los 22 pacientes restantes, 20 eran varones y dos mujeres, siendo la edad media de 67,5 (43-82) años.

El motivo de utilización de los AGIIb/IIIa fue:

- Isquemia refractaria al tratamiento antiisquémico habitual (dolor prolongado o recurrente con cambios electrocardiográficos del segmento ST-T) en 17 pacientes (77%). En los 6 enfermos en los que ya se había aceptado la realización de una coronariografía urgente (< 24 h) en su hospital de referencia, se empleó abciximab (0,25 mg/kg en bolo intravenoso e infusión intravenosa continua de 0,125 /kg/min) y en los otros 11 pacientes en los que previamente no se había pactado estudio coronariográfico urgente, se utilizó tirofiban (0,4 /kg/min durante 30 min, seguido de perfusión continua de 0,1 /kg/min).
- Realización de una coronariografía programada en el contexto de SCA de alto riesgo pero sin isquemia refractaria al tratamiento antiisquémico habitual, en 5 pacientes (23%), empleándose en todos ellos abciximab a la dosis indicada.

Todos los pacientes recibieron también tratamiento con otro antiagregante plaquetario (ácido acetilsa-

licífico [AAS] en 16 enfermos, ticlopidina en tres y clopidogrel también en tres pacientes), anticoagulantes (18 pacientes con heparina no fraccionada y cuatro con heparina de bajo peso molecular), nitroglicerina intravenosa en 19 casos, bloqueadores beta en 15 y calcio antagonistas en 7 pacientes.

El tiempo medio de administración de los AGIIB/IIIa dentro de nuestra unidad fue de 33 h (4-94 h), durante una media de 27,6 (8-46) h los pacientes pendientes de coronariografía programada y durante 34,6 (4-94) h en el caso de angina inestable refractaria; en estos pacientes se administró abciximab durante 19,8 (4-49) h y tirofiban durante 42,7 (5-94) h.

Respecto a la evolución inicial (primeros 5 días tras inicio del tratamiento estudiado o tiempo ingresado en nuestra unidad hasta producirse el traslado al hospital de referencia) en los pacientes tratados con AGIIB/IIIa por angina refractaria al tratamiento antiisquémico habitual, la respuesta fue favorable (quedando asintomáticos) en 12 pacientes (71%), persistiendo clínica de isquemia refractaria a AGIIB/IIIa en 5 casos (29%).

De los 17 pacientes con angina refractaria a los que se administró dicha terapia, 16 (de los cuales 11 permanecían asintomáticos) se trasladaron a otro centro para realización de estudio coronariográfico (94%) y en el otro paciente (que continuaba asintomático) se realizó el cateterismo de forma programada a los 45 días del ingreso.

En todos menos en un paciente (96%), se evidenció alguna lesión coronaria severa que requirió angioplastia (16 enfermos) y/o implantación de *stent* intracoronario (17 pacientes) o cirugía cardíaca (2 pacientes). Otro paciente presentaba enfermedad grave de un vaso no susceptible de técnica invasiva de revascularización.

La evolución de su cardiopatía isquémica a los 6 meses, fue la siguiente:

– Catorce pacientes (63%) asintomáticos, sin necesidad de nuevas terapias invasivas en dicho período de tiempo.

– Cuatro pacientes (18%) asintomáticos, pero tras repetición en este período de tiempo de nueva revascularización coronaria percutánea.

– Cuatro pacientes (18%) con sintomatología cardíaca isquémica: dos con ángor de esfuerzo que requirieron posterior (más allá de los primeros 6 meses de evolución) revascularización coronaria invasiva y 2 pacientes con ángor de esfuerzo con lesión severa coronaria no revascularizable.

– En ningún caso de la evolución inicial, ni a los 6 meses, se constató muerte por cualquier causa o infarto de nueva aparición.

Respecto a los efectos secundarios de la terapia con AGIIB/IIIa, se observaron:

– Hemorragia mayor en un paciente tratado con tirofiban, AAS y heparina no fraccionada. El sangrado fue digestivo, con descenso del hematocrito de más del 10%, requiriendo transfusión de concen-

trados de hematíes, así como retirada del tratamiento antiagregante y anticoagulante.

– Plaquetopenia grave (3.000 plaquetas) en un paciente que recibía tratamiento con abciximab, clopidogrel y heparina no fraccionada, motivo por el que se retiró el tratamiento antiagregante y anticoagulante y se transfundieron concentrados de plaquetas. Asimismo, se observó un discreto descenso plaquetario (entre 100.000 y 150.000) en 2 pacientes, que no requirieron modificación del tratamiento.

– No se constató ninguna reacción alérgica.

DISCUSIÓN

Hasta hace poco tiempo, los distintos fármacos antiagregantes disponibles bloqueaban sólo alguna de las vías de activación de la agregación plaquetaria, como el tromboxano A₂ (AAS) o la adenosina difosfato (tienopiridinas), inhibiendo únicamente de forma parcial la agregación plaquetaria. En los últimos años se han investigado los AGIIB/IIIa, antiagregantes plaquetarios que inhiben el paso final común de todas las vías de activación de la agregación plaquetaria, la unión del fibrinógeno a su receptor de la membrana de las plaquetas (la glucoproteína IIB/IIIa)^{18,19}.

Aunque en un principio se demostró que los AGIIB/IIIa eran útiles en pacientes con SCA sometidos a procedimiento percutáneo de revascularización (ACTP, *stent*)^{1,7,8,18-21}, posteriormente también se evidenció que la asociación de AGIIB/IIIa por vía intravenosa junto al tratamiento médico estándar de la angina inestable e IAM no Q, reducía la incidencia de complicaciones como muerte, reinfarto o isquemia refractaria^{7,8,20-25}. En la actualidad, tanto la FDA norteamericana como la Agencia Española del Medicamento han autorizado su uso para esta indicación en hospitales sin disponibilidad de cateterismo cardíaco. Debido al importante número de hospitales que no disponen de estas unidades de cateterismo cardíaco (> 75% en el año 1998), es muy importante disponer de estrategias terapéuticas eficaces en el SCA que puedan administrarse inicialmente en este tipo de hospitales. Sin embargo, la utilización precoz de estos fármacos en hospitales sin disponibilidad de cateterismo cardíaco sigue siendo baja; tal vez dicha resistencia a su utilización esté en relación con problemas económicos¹²⁻¹⁵ y de efectos secundarios^{16,17}, retrasos añadidos al período de tiempo habitual que transcurre entre la obtención de la evidencia científica de los ensayos clínicos y su aplicación individual. En nuestro estudio, en 5 pacientes se emplearon estos fármacos precaterismo cardíaco, antes del traslado a otro hospital por SCA de alto riesgo aunque sin ángor persistente. Como ya se ha comentado, dicha indicación (en el contexto de un procedimiento percutáneo de revascularización), está aprobada desde la pasada década. En otros 17 pacientes, la utilización de los AGIIB/IIIa fue por angina refractaria al tratamiento antiisquémico habitual. El motivo de incluir los primeros 23 pacientes que recibieron dicha terapia en este in-

tervalo de tiempo, se debió a que de esta forma se pudo realizar un seguimiento durante un mínimo de 6 meses antes de esta publicación. Los pacientes que recibieron AGIb/IIIA en el contexto de estudios multicéntricos llevados a cabo en nuestra unidad, no fueron incluidos en este trabajo.

En la actualidad se dispone de tres grupos de estos fármacos, con marcadas diferencias farmacodinámicas, farmacocinéticas y de afinidad para los receptores y de costes económicos¹⁵. Estos grupos se pueden dividir en: anticuerpos monoclonales quiméricos (abciximab), derivados no peptídicos (tirofiban) y derivados peptídicos (eptifibatide).

1. *Abciximab*. Es el fragmento Fab del anticuerpo monoclonal c7E3, que actúa como bloqueador irreversible o no competitivo de la unión del fibrinógeno a su receptor^{19,26}; asimismo, antagoniza otros receptores como la vitronectina, efecto que puede ser importante en la prevención de la reestenosis vascular²⁷.

Debido a que distintos estudios (EPIC²⁰, EPILOG²⁴, CAPTURE^{25,28}) evidenciaron mejoría pronóstica en el SCA tratado con AGIb/IIIA más angioplastia coronaria, y a que el abciximab como terapia de primera línea no es beneficioso en el tratamiento del SCA (GUSTO IV-ACS⁹), la indicación actual del abciximab (grado de evidencia A)¹⁹ se sitúa como coadyuvante en las intervenciones intravasculares de lesiones coronarias con trombos.

Los 5 pacientes de nuestro estudio que en el contexto de un SCA de alto riesgo (aunque sin clínica de angina persistente) recibieron abciximab previo a una coronariografía programada, permanecieron asintomáticos inicialmente; cuatro (80%) continuaban asintomáticos a los 6 meses, en 2 de estos 4 se realizó estudio coronariográfico de control dentro de los primeros 6 meses con buen resultado, mientras que el quinto paciente requirió posterior (más allá de 6 meses) cirugía cardíaca de revascularización. Estos resultados se encuentran en la línea de los trabajos anteriormente descritos^{20,24,25} que reflejaban la utilidad de este fármaco previo, durante y posterior a la intervención coronaria percutánea.

De los 6 pacientes tratados con abciximab previo a una coronariografía urgente indicada por isquemia refractaria al tratamiento antiisquémico habitual, cinco (83%) se quedaron asintomáticos antes del estudio angiográfico, hecho que podría estar influido por la acción del abciximab en estos enfermos con angina persistente en los que ya se había aceptado la realización de coronariografía urgente en el hospital de referencia. A los 6 meses 4 pacientes (67%) permanecían asintomáticos, aunque 2 (33%) habían precisado nueva revascularización percutánea en ese período; los otros 2 pacientes (33%) permanecían con clínica de cardiopatía isquémica, uno precisó nueva revascularización coronaria percutánea más allá de los 6 meses, siendo las lesiones del otro paciente no susceptibles de revascularización. Ninguno de los 11 pacientes tratados con abciximab falleció ni sufrió un IAM inicialmente ni en los pri-

meros 6 meses, hallazgos que pueden explicarse en el contexto de los datos extraídos de los diferentes estudios descritos sobre la validez de este fármaco respecto a estos objetivos.

Está descrito que un 5-6% de los enfermos tratados con abciximab desarrollan anticuerpos circulantes antiquméricos humanos, por lo que en una segunda administración, además de la posibilidad de anafilaxia y menor efecto clínico, hay riesgo de trombocitopenia; por tanto, no se recomienda repetir el tratamiento²⁹; en nuestro caso en ningún paciente se repitió tratamiento con abciximab.

2. *Tirofiban*. Antagonista no peptídico de acción rápida y vida media corta, que bloquea competitivamente el receptor plaquetario IIB/IIIA¹⁹. El estudio PRISM-PLUS⁷ demostró en enfermos con angina inestable de alto riesgo tratados con tirofiban una reducción de la variable principal (muerte, IAM o isquemia refractaria) a los 7 días, a los 30 días y a los 6 meses; por subgrupos, los pacientes que más se beneficiaron fueron los sometidos a angioplastia.

De los 11 pacientes que en nuestro estudio recibieron tirofiban por isquemia refractaria al tratamiento habitual, nueve (82%) quedaron asintomáticos inicialmente. En 10 de ellos se realizó coronariografía en el hospital de referencia, y siete de ellos (64%) precisaron revascularización percutánea y dos (18%) cirugía cardíaca de revascularización; dicha estrategia terapéutica (tratamiento invasivo temprano y tratamiento con AGIb/IIIA temprano) ha demostrado una reducción significativa en la incidencia de episodios cardíacos mayores². A los 6 meses, 10 pacientes (91%) permanecían asintomáticos, aunque dos (18%) necesitaron nueva revascularización percutánea en esos primeros 6 meses; en un paciente (9%) persistía la clínica de cardiopatía isquémica secundaria a lesiones coronarias no revascularizables. Ningún paciente falleció ni sufrió IAM inicialmente ni en los primeros 6 meses. Estos resultados, si se analizan los trabajos reseñados sobre la utilidad del tirofiban en la estabilización de los pacientes con angina inestable^{2,7}, pueden estar relacionados con el tratamiento con los AGIb/IIIA.

3. *Eptifibatide*. Se trata de un derivado peptídico, bloqueador competitivo del receptor plaquetario IIB/IIIA¹⁹. En la angina inestable con riesgo moderado o bajo, ha demostrado beneficio⁸ sobre todo si se asocia a un procedimiento percutáneo coronario^{21,30}. Asimismo, se ha demostrado que los pacientes tratados con eptifibatide precisaban menos traslados a otra unidad para realización de cateterismo³¹; este objetivo no fue valorado en nuestro estudio, ya que todos los pacientes menos uno (con independencia de la evolución tras tratamiento con los AGIb/IIIA) fueron trasladados a otro hospital para realización de cateterismo cardíaco temprano (actitud terapéutica que ha demostrado ser beneficiosa²). Ninguno de los pacientes revisados en este trabajo recibió este producto; no obstante sí se empleó en el contexto de estudios multicéntricos realizados en nuestra unidad.

En diferentes estudios se ha realizado la comparación entre los tres grupos farmacológicos. En este sentido, el tratamiento de primera línea en el SCA con eptifibatide y tirofiban ha demostrado reducción significativa del objetivo combinado de muerte y eventos cardíacos recurrentes (IAM y necesidad de intervencionismo) durante los primeros 30 días tras el inicio del tratamiento^{7,8,32}; en cambio, el tratamiento con abciximab no ha reportado estos beneficios cuando se compararon con el placebo^{5,6,33}. Por otro lado, se ha demostrado que los pacientes con SCA que reciben tratamiento combinado temprano con AGIIB/IIIA y revascularización percutánea, obtienen mayor beneficio^{2,34}; sin embargo, entre los distintos AGIIB/IIIA se ha evidenciado mayor superioridad con eptifibatide y abciximab que con tirofiban³⁵⁻³⁸. Los resultados de estos estudios orientan al tratamiento del SCA actualmente admitido y que corresponde con el aceptado en nuestra unidad. Los pacientes con angina inestable en los que se realizará una coronariografía urgente debido a la disponibilidad *in situ* de dicha técnica o a que se programa con el hospital de referencia, el tratamiento temprano con abciximab será el adecuado; éste es el motivo por el que los 5 pacientes con SCA de alto riesgo a los que se había programado con anterioridad la realización del estudio coronariográfico recibieron abciximab. Sin embargo, aquellos pacientes que deban ser estabilizados médicamente antes de la realización de una coronariografía (lo más frecuente en unidades sin disponibilidad de cateterismo cardíaco) deberían recibir tirofiban o eptifibatide, derivándolos posteriormente para la realización de estudio invasivo³⁹ (en ese momento se puede o no cambiar a abciximab). En nuestro trabajo, 6 pacientes con isquemia refractaria recibieron abciximab (y no tirofiban) porque previamente ya se había concretado con el hospital de referencia la realización de cateterismo cardíaco urgente en menos de 24 h.

En la actualidad, permanece sin respuesta si estos diferentes resultados con los distintos productos son secundarios a los mecanismos de antagonismo de la glucoproteína IIB/IIIA, a los efectos específicos del abciximab en bloquear el receptor de la vitronectina, a diferencias en las dosis o en los pacientes o a variaciones estadísticas.

En la actualidad las indicaciones de los AGIIB/IIIA, así como otras terapias, en pacientes con SCA que ingresan en hospitales sin disponibilidad de cateterismo cardíaco se han concretado según marcadores de riesgo^{11,19,40-45}. En este sentido los AGIIB/IIIA estarán recomendados, previa valoración de la predisposición individual a los efectos del tratamiento¹⁶, en pacientes con angina inestable con riesgo alto o intermedio⁴⁴⁻⁴⁹, ya que en estos casos se ha demostrado una disminución de la incidencia de episodios como IAM, muerte o isquemia refractaria, sobre todo si al enfermo se le indica intervención coronaria percutánea².

La posología de cada fármaco es distinta. El abciximab debe administrarse en bolo intravenoso de 0,25 mg/kg y continuarse con una infusión intrave-

nosa continua de 0,125 /kg/min; la dosis de bolo seguida de la infusión debe comenzarse hasta 24 h antes de la posible intervención y se debe suspender 12 h después de la misma. En los 11 pacientes de nuestro estudio tratados con abciximab se respetó inicialmente esta pauta posológica; sin embargo, en tres pacientes se alargó el tiempo de infusión precaterismo (42, 46 y 49 h) por problemas logísticos (al retrasarse el traslado interhospitalario para la realización del estudio angiográfico), reduciéndose la velocidad de infusión del fármaco para mantener la dosis total aconsejada. El tirofiban requiere una infusión inicial de 0,4 /kg/min durante 30 min, seguida de perfusión continua de 0,1 /kg/min, la duración recomendada es entre 48 y 108 h. En los pacientes a los que se realiza angiografía coronaria el tratamiento debe mantenerse al menos durante 12 h y no más de 24 h. De los 11 pacientes del estudio que recibieron tirofiban, ninguno sobrepasó las 108 h de infusión y la dosis administrada fue la recomendada. El tiempo máximo de utilización del tirofiban fue de 94 h, suspendiéndose al quedar el paciente asintomático. Cuatro de los enfermos a los que se administró tirofiban recibieron dicho fármaco durante menos de 24 h, ya que antes de cumplir dicho período de tiempo, se aceptó su traslado extrahospitalario para realización de cateterismo cardíaco.

Todos los estudios con dichos fármacos acusan un incremento de hemorragia, aunque a las dosis recomendadas, retirando los introductores poscateterismo con las precauciones estandarizadas para evitar hemorragias y ajustando la dosis de heparina, las diferencias con el grupo control no son significativas en hemorragias mayores^{19,24,25,50}; sin embargo, en esta revisión de 22 pacientes se detectó una hemorragia mayor (sangrado digestivo) que requirió transfusión sanguínea. Estos fármacos también pueden producir trombocitopenia¹⁹ leve en el 1,5% o grave en el 0,3%⁷. En nuestro estudio se evidenció en un paciente (4,5%) trombocitopenia grave que obligó a la suspensión del tratamiento antiagregante. Los otros dos pacientes (9,1%) con discreto descenso plaquetario (entre 100.000 y 150.000 plaquetas/mm³) continuaron con el mismo tratamiento sin necesidad de suspender la antiagregación. Por tanto, aunque la población estudiada es pequeña, se observó una tendencia mayor de efectos secundarios que la aportada en los diversos estudios multicéntricos descritos.

Los resultados presentados en este estudio (con las limitaciones de la escasa población estudiada y de ser retrospectivo) pueden integrarse dentro de la recomendación favorable del tratamiento inicial temprano con AGIIB/IIIA en pacientes con angina refractaria o de alto riesgo que se van a trasladar a otro hospital para realización de estudio coronariográfico^{2,9}.

Otras posibilidades terapéuticas, como la asociación de heparina de bajo peso molecular, el tratamiento con clopidogrel, tratamientos en relación con el resultado de nuevos marcadores como la proteína

C reactiva, inhibidores directos de la trombina o la terapia genética, implican la necesidad de una reevaluación continua del escalonamiento terapéutico del SCA^{26,32,47,51-54}.

CONCLUSIÓN

En los hospitales sin disponibilidad de cateterismo cardíaco, el tratamiento temprano con AGIIB/IIIA puede ser una opción terapéutica para estabilizar el SCA inestable previo al traslado a otro hospital para la realización del tratamiento invasivo; sin embargo, esa terapia no está exenta de efectos secundarios que pueden ser importantes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Tchong JE. Glycoprotein IIB/IIIA receptor inhibitors, putting the EPIC, IMPACT II, RESTORE and EPILOG trials into perspective. *Am J Cardiology* 1996;78:35-40.
2. 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.
3. FRISC II investigators. Invasive compared with non-invasive treatment in unstable coronary artery disease. FRISC II prospective randomised multicentre study. Fragmin and Fast Revascularisation during in stability in coronary artery disease Investigators. *Lancet* 1999;354:708-15.
4. Cannon CP, Weintraub WS, Demopoulos LA, Robertson DH, Gormley GJ, Braunwald E. Invasive versus conservative strategies in unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction following treatment with tirofiban: rationale and study design of the international TACTICS-TIMI 18 trials. *Am J Cardiol* 1998;82:731-36.
5. Carlos Borasteros. GUSTO IV: ¿dónde está el fallo? *Corazón y Circulación* 2001;1:3-5.
6. Simoons ML. 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.
7. The Platelet receptor Inhibition in Ischemic Syndrome Management in Patients Limited by Unstable Signs, and Symptoms (PRISM-PLUS) Study Investigators. Inhibition of the platelet glycoprotein IIB/IIIA receptor with tirofiban in unstable angina and non-Q wave infarction. *N Engl J Med* 1998;338:1488-97.
8. The PURSUIT Trial Investigators. Inhibition of platelet glycoprotein IIB/IIIA with eptifibatid in patients with acute coronary syndromes. Platelet glycoprotein IIB/IIIA in unstable angina: receptor suppression using integrilin therapy. *N Engl J Med* 1998;339:436-43.
9. Théroux P, Alexander J, Dupuis J, Pesant Y, Gervais P, Grandmont D, et al. Upstream Use of Tirofiban in Patients Admitted for an Acute Coronary Syndrome in Hospitals with or without facilities for invasive management. *Am J Cardiol* 2001;87:375-80.
10. López L, Fernández A, Bueno H, Coma I, Lidón RM, Cequier A, et al. Guías de práctica clínica de la Sociedad Española de Cardiología en la angina inestable/infarto sin elevación ST. *Rev Esp Cardiol* 2000;53:838-50.
11. NICE. Guidance on the use of glycoprotein IIB-IIIa inhibitors in the treatment of acute coronary syndromes. National Institute for Clinical Excellence Technology Appraisal Guidance N.º 12. London: NICE, 2000.
12. Mark DB, Harrington RA, Lincoff AM, Califf RM, Nelson CL, Tsiatis AA, et al. Cost-effectiveness of platelet glycoprotein IIB/IIIA inhibition with eptifibatid in patients with non-ST-eleva-

tion acute coronary syndromes. *Circulation* 2000;101:366-71.

13. Hillegeass WB, Newman AR, Raco DL. Economic issues in glycoprotein IIB/IIIA receptor Therapy. *Am Heart* 1999;136:s24-32.
14. Heeschen C, Hamm CW, Goldman BJ, Vahanian A, Adgey J, Macaya C, et al. Cost-effectiveness of treatment with abciximab in patients with unstable angina according to the troponin status: results from the CAPTURE trial. *Eur Heart J* 1998;19:s402.
15. Young JJ, Kereiakes DJ. Aciximab: cost-effective survival advantage in clinical trials and clinical practice. *Am Heart J* 2000;140:s148-53.
16. Latour-Pérez J. Uso de los antagonistas de la glucoproteína IIB/IIIA en el síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST. Importancia del riesgo individual y de las preferencias del paciente. *Med Intensiva* 2001;25:229-35.
17. Hoekstra J. Glycoprotein IIB/IIIA receptor inhibitor use in unstable angina/non-ST-segment elevation myocardial infarction: an appropriate-use model for the emergency department. *J Emerg Med* 2000;19:s13-9.
18. Ancillo P, Civeira J, Ferrero G, Hernando MJ, Jiménez MJ, Piqué M, et al. Angina inestable en la unidad de cuidados intensivos. *Med Intensiva* 2000;24:16-7.
19. Bertrand ME, Simoons ML, Wallentin LC, Hamm CW, McFadden E, De Feyter PJ, et al. Management of acute coronary syndromes: acute coronary syndromes without persistent ST segment elevation; recommendations of the Task Force of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2000;21:1406-32.
20. The EPIC Investigators. Use of a monoclonal antibody directed against the platelet glycoprotein IIB/IIIA receptor in high-risk coronary angioplasty. *N Engl J Med* 1994;330:956-61.
21. The IMPACT-II Investigators. Randomised placebo-controlled trial of effect of eptifibatid on complications of percutaneous coronary intervention: IMPACT-II. *Lancet* 1997;349:1422-8.
22. The RESTORE Investigators. Effects of platelet glycoprotein IIB/IIIA blockade with tirofiban on adverse cardiac events in patients with unstable angina or acute infarction undergoing coronary angioplasty. *Circulation* 1997;96:1445-53.
23. Platelet Receptor Inhibition in Ischemic Syndrome Management (PRISM) Study Investigators. A comparison of aspirin plus tirofiban with aspirin plus heparin for unstable angina. *N Engl J Med* 1998;338:1498-505.
24. The EPILOG Investigators. Platelet glycoprotein IIB/IIIA receptor blockade and low-dose heparin during percutaneous coronary revascularization. *N Engl J Med* 1997;336:1689-96.
25. The CAPTURE Investigators. Randomized placebo-controlled trial of abciximab before and during coronary intervention in refractory unstable angina: the CAPTURE study. *Lancet* 1997;349:1429-35.
26. King SB. Optimizing antiplatelet therapy in coronary interventions. *Clin Cardiol* 2000;23:s8-13.
27. Faulds D, Sorokin EM. Abciximab (c7E3 Fab). A review of its pharmacology and therapeutic potential in ischaemic heart disease. *Drugs* 1994;48:583-98.
28. Hamm CW, Heeschen C, Goldman B, Vahanian A, Adgey J, Macaya MC. For the c7E3 FAB Antiplatelet Therapy in Unstable Refractory Angina (CAPTURE) Study Investigators. Benefit of abciximab in patients with refractory unstable angina in relation to serum troponin T levels. *N Engl J Med* 1999;340:1623-29.
29. Ferguson J, Kereiakes D, Adgey A, Fox K, Hillegas P, Pfisterer M, et al. Safe use of platelet GP IIB/IIIA inhibitors. *Eur Heart J* 1998;19:s40-51.
30. Tchong JE. High-dose eptifibatid in elective coronary stenting: results of the ESPRIT Trial. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:321.
31. Greenbaum AB, Harrington RA, Hudson MP, MacAulay CM, Wilcox RG, Simoons ML, et al. Therapeutic value of eptifibatid at community hospitals transferring patients to tertiary referral centers early after admission for acute coronary syndromes. PURSUIT Investigators. *J Am Cardiol* 2001;37:492-8.
32. Throckmorton DC. Future trials of antiplatelet agents in cardiac ischemia. *N Engl J Med* 2001;344:1937-8.
33. Bhatt DL, Topol EJ. Current role of platelet glycoprotein

ZABALEGUI PÉREZ A, ET AL. UTILIDAD DE LOS ANTAGONISTAS DE LOS RECEPTORES DE LA GLUCOPROTEÍNA IIB/IIIA EN PACIENTES INGRESADOS POR CADIOPATÍA ISQUÉMICA EN LA UCI DE UN HOSPITAL SIN DISPONIBILIDAD DE CATETERISMO CARDÍACO

- Iib/IIia inhibitors in acute coronary syndromes. *JAMA* 2000; 284:1459-68.
34. Kong DF, Califf RM, Miller DP, Moliterno DJ, White HD, Harrington RA, et al. Clinical outcomes of therapeutic agents that block the platelet glycoprotein Iib/IIia integrin in ischemic heart disease. *Circulation* 1998;98:2829-35.
35. 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.
36. The EPiSTENT Investigators. Randomised placebo-controlled and balloon-angioplasty-controlled trial to assess safety of coronary stenting with use of platelet glycoprotein-Iib/IIia blockade. *Lancet* 1998;352:87-92.
37. Cheng JE, Cohen E, Balleza L, Parson P, Lui H, Young J, et al. Novel dosing regimen of eptifibatid in planned coronary stent implantation (ESPRIT): a randomised; placebo-controlled trial. *Lancet* 2000;356:2037-44.
38. Moliterno DJ, Topol EJ. A direct comparison of tirofiban and abciximab during percutaneous coronary revascularization and stent placement: rationale and design of the TARGET study. *Am Heart J* 2000;140:722-6.
39. Boden WE, McKay RG. Optimal Treatment of Acute Coronary Syndromes An Evolving Strategy. *N Engl J Med* 2001; 344:1939-42.
40. Antman EM, Cohen M, Bernink PJ, McCabe CH, Horacek T, Papuchis G. The TIMI risk score for unstable angina/non-ST elevation MI: a method for prognostication and therapeutic decision. *JAMA* 2000;284:835-42.
41. Braunwald E, McCabe CH, Cannon CP, Muller JE, Knatterud G, Thompson B. Effects of tissue plasminogen activator and a comparison of early invasive and conservative strategies in unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction: results of the TIMI IIIB Trial. *Circulation* 1994;89:1545-56.
42. Montalescot G, Barragan P, Wittenberg O, Ecollan P, Elhadad S, Villain P, et al. Platelet glycoprotein Iib/IIia inhibition with coronary stenting for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2001;344:1895-903.
43. Ragmin F, Wallentin L, Swahn E, Kontny F, Husted S, Lagerqvist B, et al. Invasive compared with non invasive treatment in unstable coronary artery disease: FRISC II prospective randomised multicentre study. *Lancet* 1999;354: 708-15.
44. Knight CJ. National Institute for Clinical Excellence guidance: too NICE to glycoprotein Iib/IIia inhibitors? *Heart* 2001; 85:481-3.
45. Thérout P, Alexander J, Pharand C, Barr E, Snapinn S, Ghannam A, et al. Glycoprotein Iib/IIia receptor blockade improves outcomes in diabetic patients presenting with unstable angina/non-ST-elevation myocardial infarction. *Circulation* 2000; 102:2466-72.
46. Braunwald E, Califf RM, Cannon CP, Fox KA, Fuster V, Gibler WB, et al. Redefining medical treatment in the management of unstable angina. *Am J Med* 2000;108:41-53.
47. Abrams J. Medical therapy of unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2000;86:33-4.
48. O'Rourke RA, Hochman JS, Cohen MC, Lucore CL, Popma JJ, Cannon CP, et al. New approaches to diagnosis and management of unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction. *Arch Intern Med* 2001;161: 674-82.
49. Fintel DJ, Ledley GS. Management of patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: insights from the PURSUIT trial. *Clin Cardiol* 2000;23:s5-12.
50. Topol EJ, Byzova TV, Plow EF. Platelet GP Iib-IIIa blockers. *Lancet* 1999;353:227-31.
51. Stables RH. Clopidogrel in invasive management of non-ST-elevation ACS. *Lancet* 2001;358:520-21.
52. Topol EJ. The future of antiplatelet therapy: optimizing management inpatients with acute coronary syndrome. *Clin Cardiol* 2000;23:s6-8.
53. Mehta SR, Yusuf S, Peters RJG, Bertrand ME, Lewis BS, Natarajan MK, et al. Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI-CURE study. *Lancet* 2001;358:527-33.
54. The CURE investigators. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. CURE. *N Engl J Med* 2001;345:494-502.