

Inhibidores de las glicoproteínas IIb/IIIa

Dra. Silvia E. Mori



CONFERENCIA

Jefe de Clínica servicio de Hematología, Hospital Italiano Garibaldi - Rosario
Jefa del servicio de Hemostasia y Trombosis, Instituto Cardiovascular de Rosario

HEMATOLOGIA, Vol. 1 N° 3: 123-127
Setiembre - Diciembre, 1997

A pesar de que la aspirina y la heparina son ampliamente usadas en el tratamiento de pacientes con síndromes coronarios agudos, estos agentes tienen limitaciones. La trombosis que complica a la ruptura de la placa arterioesclerótica tiende a ser un proceso dependiente de plaquetas y mediado por trombina, el que es relativamente resistente a la aspirina y a la heparina^(1,2).

La aspirina tiene varias limitaciones⁽³⁾. Es un agente relativamente débil. Inactiva la prostaglandin G/H sintetasa, lo que resulta en pérdida permanente e irreversible de actividad de la ciclo-oxigenasa. Esto representa un descenso en la formación de eicosanoides, incluyendo el tromboxano A₂, potente vasoconstrictor y agonista de la agregación plaquetaria. Su bloqueo, sin embargo, no previene la agregación plaquetaria que se produce por otros caminos (Fig1).

Mas aun, la actividad de la ciclo-oxigenasa es requerida también para la generación de prostaglan-

dinas antitrombóticas por la célula endotelial, como la prostaciclina, potente inhibidor plaquetario endógeno y vasodilatador. Además la aspirina, aun en bajas dosis, puede asociarse a efectos colaterales gastrointestinales e inducir broncoespasmo en pacientes alérgicos.

NUEVAS ESTRATEGIAS TERAPÉUTICAS.

Varios agentes antiplaquetarios, nuevos y potentes, están siendo evaluados clínicamente en pacientes con enfermedad arterial coronaria. Ellos son los inhibidores de la tromboxano-sintetasa, los antagonistas de la serotonina y de los endoperóxidos y los inhibidores de las glicoproteínas (GP) IIb/IIIa.

Los receptores IIb/IIIa pertenecen a la familia de las integrinas y se unen al fibrinógeno y a otras proteínas adhesivas como el factor Von Willebrand, la fibronectina y la vitronectina para formar puente entre las plaquetas⁽⁴⁾.

Estos receptores reconocen la secuencia Arg-Gli-Asp (RGD) en varias proteínas adhesivas, así como la secuencia Lis-Gln-Ala-Gli-Asp-Val en el fibrinógeno. Esta interacción molecular constituye la vía final común de la agregación plaquetaria, sin importar el agonista o estímulo. Desde hace más de 20 años los estudios *in vitro* implican a estos receptores en la mediación plaquetaria inducida por agonistas fisiológicos. Numerosos datos de análisis bioquímicos de plaquetas normales y de plaquetas de pacientes con enfermedad de Glanzmann así como datos usando anticuerpos monoclonales apoyan esta hipótesis. En estudios *ex vivo*, bajo condiciones de flujo, se observó que estos receptores juegan un rol pivotal en la

Activación Plaquetaria



Fig 1

formación del trombo plaquetario. En estudios con modelos animales de trombosis arteriales, de más de 10 años atrás, se observó que el bloqueo de estos receptores puede: 1. Proteger al animal de la trombosis aguda producida por injuria vascular, 2. Aumentar la velocidad de lisis del trombo cuando se utiliza en conjunto con agentes trombolíticos y heparina, aun con reducción de la dosis del trombolítico al 75%, 3. Facilitar la lisis del trombo preformado, junto con trombolíticos, aun los ricos en plaquetas que ordinariamente resisten a la fibrinólisis, y 4. Prevenir la reoclusión después de lograda la reperfusión con fibrinolíticos.

En todos estos modelos animales, los antagonistas de las GPIIb/IIIa fueron mas efectivos que la aspirina.

Los anticuerpos monoclonales con actividad específica contra los receptores IIb/IIIa, fueron los primeros desarrollados. El c7E3, un monoclonal quimérico del fragmento Fab, ahora llamado abciximab, ha sido evaluado en trabajos clínicos, especialmente durante intervenciones coronarias.

EPIC (Evaluation of c7E3 in Preventing Ischemic Complication), fue el primero importante que mostró reducción de eventos trombóticos isquémicos siguiendo a la angioplastia y otras intervenciones en pacientes de alto riesgo. En él, 2099 pacientes de alto riesgo de complicaciones después de la angioplastia con balón o la aterectomía direccional se randomizaron a uno de tres grupos de tratamiento: placebo, bolo de c7E3 (0,25 mg/Kg), o bolo idéntico mas infusión de 12 horas (10 mg/min). Todos recibieron aspirina y heparina antes de la intervención. La heparina se mantuvo durante el procedimiento y los introductores se retiraron al día siguiente⁽⁸⁾. El trabajo fue diseñado para reafirmar la hipótesis de la GPIIb/IIIa, valorando la eficacia del agente a 30 días y a 6 meses en una población de alto riesgo; para comparar gradiente de efecto (bolo o infusión) y la seguridad de darlo concomitantemente con aspirina y heparina. Los resultados fueron reducción del 35% de muerte, infarto de miocardio, revascularización de urgencia y falla del procedimiento con requerimiento de stent o balón de contrapulsación. El costo fue un riesgo incrementado de sangrado. La mayoría de las complicaciones de sangrado de EPIC ocurrieron en el sitio del acceso femoral y fueron mas frecuentes en añosos y en mujeres, especialmente después de procedimientos complejos⁽⁹⁾. Sorprendentemente este trabajo también demostró una reducción de 23% de eventos isquémicos a los 6 meses del procedimiento; la reducción mayor fue en la necesidad de repetir la angioplastia (26% a los 6 meses)⁽⁷⁾.

Recientemente otros dos estudios importantes con abciximab han sido cerrados prematuramente por re-

ducción altamente significativas de los puntos finales evaluados: muerte, infarto agudo de miocardio y necesidad de intervención urgente⁽⁸⁾.

En EPILOG (Evaluation of PTCA to Improve Long-Term Outcome by c7E3 GPIIb/IIIa Receptor Blockade), un total de 2980 pacientes que fueron a angioplastia electiva, se randomizaron a terapéutica standard con placebo; abciximab con baja dosis de heparina y abciximab con dosis plenas de heparina.

El análisis reveló una reducción altamente significativa de eventos coronarios en los pacientes que recibieron abciximab. Las complicaciones de sangrado fueron mas frecuentes en el grupo con dosis plenas de heparina. Las conclusiones del trabajo, recientemente publicado, son categóricas en cuanto a que abciximab con bajas dosis de heparina ajustadas al peso corporal, reducen marcadamente las complicaciones isquémicas en los pacientes que van a revascularización percutánea, sin incrementar el riesgo de hemorragia⁽⁹⁾.

En el estudio CAPTURE⁽¹⁰⁾ (c7E3 Anti-Platelet Therapy in Unstable Refractory Angina), 1400 pacientes con angina inestable refractaria, se randomizaron entre placebo o abciximab (en adición al tratamiento standard) durante 16 a 24 horas precediendo a la angioplastia y continuando 1 hora después de completado el procedimiento. El análisis también demostró una reducción significativa de muerte, infarto de miocardio o necesidad de intervención de urgencia en el grupo con abciximab. No hubo aumento significativo de hemorragias mayores en este grupo⁽¹¹⁾.

El uso de este agente implicó siempre riesgo de sangrado el que es dependiente en parte del uso concomitante de heparina. Los datos de EPILOG muestran que la reducción de la dosis de heparina junto con la remoción precoz de los introductores minimiza el exceso de sangrado.

Los resultados clave de EPIC, EPILOG y CAPTURE se suman en la tabla 1. e indican claramente que abciximab es capaz de reducir el riesgo de complicaciones trombóticas siguiendo a intervenciones coronarias.

Tabla 1. Punto final a los 30 días de: muerte, infarto de miocardio o reintervención en pacientes que requirieron intervención coronaria.

	Placebo	abciximab (bolo + infusión)	reducción	P
EPIC	12,8 %	8,3 %	5%	0,008
CAPTURE	5,9 %	1,3 %	29 %	0,012
EPILOG	11,7 %	5,2 %	56 %	0,0001

Actualmente se conocen otros antagonistas de las GPIIb/IIIa basados en la secuencia adhesiva RGD,

ellos son péptidos naturales que contienen la secuencia RGD y que se han aislado de venenos de víboras (Tigramin, Bitiastin, Echistatin, Kistrin y Applagin). Tienen una afinidad semejante a la de los monoclonales pero una vida media mas corta. Son capaces de producir trombocitopenia y son bastante antigénicos. Se conocen también péptidos sintéticos, algunos polipeptídicos, semejantes a los venenos de víbora. Uno de ellos es cíclico, lo que lo hace mas específico: Integrilin, en el que el componente ARG ha sido sustituido por LIS (KGD).

Para superar algunos de los problemas de los péptidos, como inestabilidad y vida media muy corta en circulación, se han diseñado otros inhibidores, también sintéticos pero no peptídicos, como el Lamifiban y el Tirofiban. En este momento se está desarrollando una intensa investigación en el campo de los inhibidores activos de las GPIIb/IIIa de uso oral; algunos son activos directamente y otros lo son después de su ingestión a través de sus metabolitos (Orbofiban, Xemilofiban, Ro-483657, Fradafiban).

Integrilin y Tirofiban han sido evaluados también en intervenciones coronarias en dos estudios importantes: IMPACT II(12) (Integrilin to Minimize Platelet Aggregation and prevent Coronary Thrombosis II); RESTORE⁽¹³⁾ (Randomized Efficacy Study of Tirofiban for Outcomes Restenosis).

A pesar de que ambos trabajos fallaron en mostrar una reducción significativa en el punto final primario (muerte, infarto agudo de miocardio y revascularización de urgencia a los 30 días), los resultados finales son concordantes con los observados en los tres trabajos con abciximab.

En el primero, IMPACT II, se evaluó eficacia de Integrilin, la expansión de su uso a pacientes de bajo riesgo, eficacia del incremento de la duración del tratamiento y mejoramiento de la seguridad en el uso de estos inhibidores. Los pacientes se randomizaron a 24hrs de tratamiento con placebo o una de dos dosis de Integrilin. Los resultados afirman la hipótesis de las GPIIb/IIIa. Se observó un 22% de reducción de eventos en la rama de 135 mg/Kg bolo seguido de infusión de 0,5 mg/Kg/min, y sorprendentemente un

porcentaje algo menor en la rama de la dosis mas alta (135 mg/Kg bolo y 0,75 mg/Kg/min infusión). Las hemorragias mayores y los requerimientos transfusionales fueron iguales en las tres ramas. Una investigación reciente del Dr. David Phillips (comunicación personal), sugiere que los estudios ex vivo de los efectos de Integrilin (y de otros agentes competitivos) en cuanto a la inhibición de la agregación plaquetaria, son muy sensibles a la concentración de calcio libre en la muestra. Usando anticoagulantes quelantes de calcio (como citrato, que fue usado en los estudios fase II para hallar dosis de Integrilin) se aumentaría la inhibición de la agregación ex vivo de los inhibidores de las GPIIb/IIIa.

La implicancia es que Integrilin probablemente haya sido subdosada en el estudio IMPACT II y se podría esperar una mayor eficacia subiendo ajustadamente la dosis.

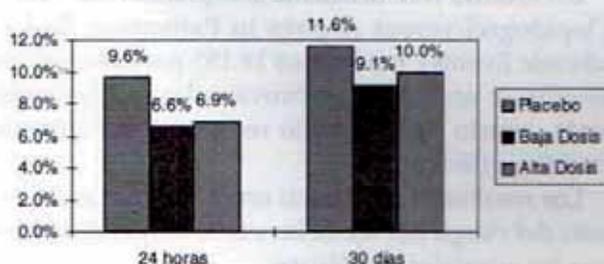
Varios son los puntos aclarados. Uno, como ya mencionáramos, es la confirmación de la hipótesis GPIIb/IIIa con otro agente diferente a abciximab. Como se ve en EPIC e IMPACT II, el período crítico de inhibición parece ser las primeras 12 horas, es en este período en que ocurre mas del 80% de eventos. Finalmente, con menor dosis de heparina y manejo cuidadoso del acceso vascular, asociados a un antagonista de acción corta parecería posible minimizar el sangrado.

En el segundo, RESTORE, se evaluó un pseudopéptido, mimético no peptídico llamado Tirofiban. Mientras el abciximab actúa como una gorra encima de toda la integrina y los péptidos se unen competitivamente al sitio de reconocimiento RGD, éstos, no peptídicos mimetizan la carga, la estereotáctica y la geometría de la secuencia e interfieren con la agregación plaquetaria. En este trabajo se quiso observar si un derivado tirosina podría mejorar los resultados. Los pacientes se seleccionaron como en EPIC, basándose en características predictoras de alto riesgo de oclusión aguda (angina inestable, infarto de miocardio reciente o angioplastia directa en infarto agudo. La duración de la infusión se extendió a 36 horas. La eficacia del Tirofiban fue similar a la observada en EPIC e IMPACT II. Al día 2 se observó un 38% de reducción relativa en los puntos finales ($p=0.005$)^(14,15).

Se evaluó muerte, infarto agudo de miocardio, y necesidad de cualquier intervención incluyendo cirugía, a 30 días. Los resultados se observan en la Tabla 2

Integrilin, Lamifiban y Tirofiban, también se han testeado en estudios importantes, fase III, en pacientes con angina inestable e infarto no Q. Uno de ellos es PURSUIT (Platelet IIb/IIIa in Unstable Angina: Receptor Suppression Using Integrilin Therapy). Otro

Resultados IMPACT II



Placebo versus baja dosis versus alta dosis integrilin en IMPACT II

Tabla 2 Incidencia de eventos a 30 días.

	RESTORE		p
	Placebo (n= 1069) n (%)	Tirofiban (n= 1070) n (%)	
Muerte	8 (0.7)	9 (0.8)	0.808
IAM	61 (5.7)	45 (4.2)	0.113
PTCA urgente	43 (4.0)	25 (2.3)	0.027
CABG urgente	15 (1.4)	12 (1.1)	0.569
Oclusión aguda. Stent	27 (2.5)	16 (1.5)	0.093

es PARAGON (Platelet IIb/IIIa antagonist for the reduction of Acute Coronary Syndrome events in a Global Organization Network), Este trabajo fue presentado en la LXIX reunión de la American Heart Association en noviembre de 1996. En la primera fase, PARAGON A, los pacientes se randomizaron a dos dosis de Lamifiban (bolo y goteo), con o sin ajuste de heparina endovenosa por APTT, versus placebo mas heparina. Todos recibían aspirina oral. Se encontraron diferencias tan pequeñas entre los cinco grupos de tratamiento que los sponsors discontinuaron el programa. Las razones no se conocen. Es posible que las dos dosis elegidas hayan sido muy altas o muy bajas. Es de remarcar que la dosis mas alta elegida se asoció a mayor número de hemorragias y a menor eficacia comparada con la dosis menor. Esto podría significar que las dosis altas de agentes antitrombóticos podrían ser peligrosas en los síndromes coronarios agudos debido a la inducción de hemorragia en la placa lo que incrementaría la obstrucción mecánica⁽¹⁶⁾. Es posible también que la ruptura de una placa en los síndromes coronarios inestables, represente un estímulo menos severo para la agregación plaquetaria que la injuria del vaso que causa una angioplastia, de ahí la falla de antiplaquetarios potentes para lograr mejores resultados que la terapia convencional.

En PRISM (Platelet Receptor Inhibition for Ischemic Syndrome Management), 3.231 pacientes con angina inestable e infarto no Q se randomizaron a Tirofiban sin heparina o tratamiento standard con aspirina y heparina. El punto final primario fue muerte, reinfarto o isquemia refractaria a las 48 horas.

En PRISM PLUS, se estudiaron pacientes de alto riesgo, alrededor de 1900 y se randomizaron a Tirofiban con o sin heparina versus tratamiento convencional. Los resultados finales de todos estos trabajos se presentarán en la reunión anual de las Sociedades Americana y Europea de Cardiología en agosto de 1997, pero los análisis preliminares arrojan resultados alentadores.

En cuanto a trombolisis e infarto agudo de miocardio hay estudios en fase II evaluando a estos

inhibidores como coadyuvantes. En uno de ellos, PARADIGM⁽¹⁷⁾ (Platelet Aggregation Receptor Antagonist Dose Investigation for Reperfusion Gain in Myocardial Infarction), los pacientes recibieron Lamifiban bolo e infusión, o placebo, en combinación con estreptoquinasa o t PA acelerado. Todos recibieron aspirina. Se estudiaron clínica y angiográficamente, evaluando: muerte, infarto y necesidad de intervenciones urgentes. Tempranamente la tendencia era favorable a Lamifiban pero las curvas se igualaban al grupo control al alta y a los 30 días⁽¹⁸⁾. Se necesitan estudios en fase III para medir la importancia del uso de inhibidores de las GPIIb/IIIa en el contexto de la trombolisis y además fijar la duración de la terapia. Los mas usados en el infarto de miocardio Integrilin y Lamifiban, tienen vida media corta y la función plaquetaria se normaliza después de la interrupción de la droga. Siempre se usaron pocas horas y parecería que el tratamiento debería prolongarse hasta la estabilización de la superficie arterial y de la placa. Esto se lograría por una combinación de un inhibidor endovenoso de acción mas prolongada con un agente transdérmico u oral.

De cualquier manera se ha probado que son seguros en el marco de la trombolisis agregados a la aspirina y a la heparina.

Hasta ahora estos agentes han demostrado ser superiores a la terapia standard en las intervenciones coronarias y parecería posible vislumbrar una tendencia similar para la fase aguda de los síndromes coronarios inestables.

Mas adelante se requerirán trabajos importantes con 10.000 a 15.000 pacientes para probar si la inhibición prolongada con inhibidores orales es mas efectiva que la aspirina para la prevención secundaria.

Existen otros agentes interesantes para inhibir la función plaquetaria⁽¹⁹⁾. Por ejemplo la Ticlopidina y el Clopidogrel que son antagonistas selectivos de la agregación plaquetaria inducida por ADP; además reducen la respuesta a otros agonistas que requieren liberación de ADP en un mecanismo de retroalimentación amplificada e inhiben la interacción GPIIb/IIIa y fibrinógeno gatillada por ADP. La Ticlopidina ha demostrado ser muy efectiva para prevenir complicaciones trombóticas después de la colocación de stents.

Un estudio recientemente completado CAPRIE⁽²⁰⁾ (Clopidogrel versus Aspirin in Patients at Risk of Ischemic Events), randomizó 19.185 pacientes en tres subgrupos: accidente cerebrovascular isquémico reciente, infarto de miocardio reciente, y enfermedad arterial periférica.

Los resultados mostraron una reducción muy modesta del riesgo (8,7%). El beneficio mayor se obtuvo para los arteriales periféricos.

Otro agente interesante es el Ridogrel⁽²¹⁾, inhibidor de la tromboxano A2 sintetasa y bloqueador del receptor endoperóxido. Este agente ha sido estudiado como adyuvante de la trombolisis en el estudio RAPT (The Ridogrel versus Aspirin Patency Trial). Los resultados fueron poco convincentes⁽²²⁾.

Otros inhibidores de la tromboxano A2 sintetasa y nuevos antagonistas de receptores están siendo investigados en la actualidad⁽²³⁾.

BIBLIOGRAFÍA

1. Fuster V, Badimon L, Badimon J J, Chesebro J H. The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes (1). *N Engl J Med* 1992; 326:242-50.
2. Fuster V, Badimon L, Badimon J J, Chesebro J H. The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes (2). *N Engl J Med* 1992; 326:310-18.
3. Patrono C. Aspirin as an antiplatelet drug. *N Engl J Med* 1994; 330:1287-94.
4. Lefkowitz J, Plow E F, Topol E J. Platelet glycoprotein IIb/IIIa receptors in cardiovascular medicine. *N Engl J Med* 1995;332:1553-59.
5. 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.
6. Aguirre F V, Topol E, Ferguson J J, Anderson K, Blankenship J C, Heuser R R, Sigmon K, Tylor M, Gottlieb R, Hanovich G, Rosenberg M, Donohue T J, Weisman H F, Califf R M. Bleeding complications with the chimeric antibody to platelet GP IIb/IIIa Integrin in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Circulation* 1995;91:2882-90.
7. Topol E F, Califf R M, Weisman H F, Ellis S G, Tchng J E, Worley S, Ivanhoe R, George B S, Fintel D, Weston M, et al. Randomised trial of coronary intervention with antibody against platelet IIb/IIIa Integrin for reduction of clinical restenosis: results at 6 months. The EPIC Investigators. *Lancet* 1994; 343:881-86.
8. Van de Werf. More evidence for a beneficial effect of platelet glycoprotein IIb/IIIa blockade during coronary intervention. Latest results from the EPILOG and CAPTURE trials. *Eur Heart J* 1996; 17:325-326
9. The EPILOG Investigators. Platelets glycoprotein IIb/IIIa receptor blockade and low-dose heparin during percutaneous coronary revascularization. *N Engl J Med* 1997;336: 1689-96.
10. Simoons ML, de Boer MJ, van der Brand MJB et al. Randomized trial of a GP IIb/IIIa platelet receptor blocker in refractory unstable angina. *Circulation* 1994; 89: 596-603.
11. Simoons ML, et al. The Capture Study. *Lancet* 1997; in press.
12. Tchng JE, Lincoff AM, Sigmon KN, Kit MM, Califf RM, Topol EF for the IMPACT II Investigators. Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibition with Integrelin during percutaneous coronary intervention: the IMPACT II Trial. *Circulation* 1995; 92: (suppl): 1-543.
13. King SB III. Administration of Tirofiban (MK-0383) will reduce the incidence of adverse cardiac outcome following PTCA/DCA (RESTORE). *J Am Coll Cardiol* 1996; 27 (suppl A).
14. Peerlinck K, De Lepeleire I, Golberg M, Farrell D, Barrett J, Hand E, Panebianco D, Deckmyn H, Vermylen J, Arnoult J, MK-383 (L-700,462), a selective nonpeptide platelet glycoprotein IIb/IIIa antagonist, is active in man. *Circulation* 1993; 88:1512-7.
15. Egbertson MS, Chang CT, Duggan ME, Gould RJ, Halczenko W, Hartman GD, Laswell WL, Lynch JJ Jr, Lynch RJ, Manno PD, et al. Non
16. Aguirre F A, Talley DJ, Ferguson JJ, III, Tchng J, Kleiman NS, Montague EA, Booth JE, Lincoff AM. Efficacy of abciximab despite patients weight using lower heparin dosing during percutaneous coronary interventions. *Circulation* 1996; 94 (Suppl.): 1-198.
17. Moliterno D J, Harrington R A, Califf R M, Rapold H J, Topol E J, for de PARADIGM Investigators. Randomized, placebo-controlled study of Lamifiban with thrombolytic therapy for the treatment of acute myocardial infarction: rationale and design for the Platelet Aggregation Receptor Antagonist Dose Investigation and Reperfusion Gain in Myocardial Infarction (PARADIGM) study. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis* 1996;2:165-169.
18. Moliterno D J, Harrington R A, Krucoff M W, Armstrong P W, Van de Werf F, Kristinsson A, Hui W, Paraschos A, Bhapkar M, Rames A, Topol E J, for the PARADIGM Investigators. More complete and stable reperfusion with platelet IIb/IIIa antagonism plus thrombolysis for AMI: The PARADIGM trial. *Circulation* 1996;94:1-553.
19. Schrör K. The basic pharmacology of ticlopidine and clopidogrel. *Platelets* 1993;4:252-61.
20. CAPRIE Steering Committee. A randomized, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischemic events (CAPRIE). *Lancet* 1996;348:1329-1338.
21. De Clerck F, Beertens J, De Chaffoy de Courcelles D, Freyne E, Janssen P A J. R68070:Thromboxane A2 synthetase inhibition and thromboxane A2/prostaglandin endoperoxide receptor blockade combined in one molecule. I. Biochemical profile in vitro. *Thromb Haemostas* 1989;61:35-42.
22. The RAPT investigators: Randomized Trial of Ridogrel, a Combined Thromboxane A2 Synthetase Inhibitor and Thromboxane A2/Prostaglandin Endoperoxide Receptor Antagonist, Versus Aspirin as Adjunct to Thrombolysis in Patients With Acute Myocardial Infarction. The Ridogrel Versus Aspirin Patency Trial (RAPT). *Circulation* 1994;89:588-595.
23. 1997 State of the Art. *Thrombosis and Haemostasis*. 1997;78 N° 1:1-784.