

## Efectividad y seguridad de la «triple antiagregación» en pacientes sometidos a intervencionismo coronario

J. LATOUR-PÉREZ, E. DE MIGUEL-BALSA, A. ALCALÁ-LÓPEZ Y F.J. COVES-ORTS

Servicio de Medicina Intensiva. Hospital General de Elche. Alicante.

**Objetivo.** Evaluar, mediante una revisión sistemática de la literatura, la efectividad y seguridad de los antagonistas IIb/IIIa (AGIIb/IIIa) en pacientes con síndrome coronario agudo sin elevación de ST (SCASEST) o cardiopatía coronaria estable sometidos a revascularización percutánea pre-tratados con aspirina y tienopiridinas.

**Fuente de datos.** Búsqueda electrónica en Medline a través de PubMed, Embase, Pascal, Cochrane Library e ISI Proceedings y revisión manual de las referencias bibliográficas recuperadas.

**Selección de estudios.** Se incluyeron en la revisión aquellos ensayos clínicos aleatorizados que evaluaban el efecto de los AGIIb/IIIa en pacientes pre-tratados con tienopiridinas que incluían información sobre el riesgo a medio plazo de muerte/infarto y/o hemorragia/trombopenia.

**Extracción de datos.** Los datos se obtuvieron por duplicado.

**Resultados.** Se incluyeron 9 ensayos aleatorizados (8.604 pacientes). El tratamiento con AGIIb/IIIa redujo el riesgo de muerte o infarto a los 30 días en los ensayos que incluían pacientes con SCASEST (RR: 0,67; IC95%: 0,56-0,80), pero no en los ensayos que excluían a dichos pacientes (RR 1,07; IC95% 0,75-1,53) (p test de interacción 0,0175). En contrapartida, la adición de un AGIIb/ IIIa aumentó el riesgo hemorrágico y de trombopenia.

**Conclusiones.** El uso de AGIIb/IIIa en pacientes con SCASEST sometidos a intervencionismo coronario, tratados con aspirina y tienopiridinas, reduce el riesgo de eventos cardiovasculares adversos, aunque aumenta el riesgo de trombopenia y complicaciones hemorrágicas. Su utilización en pacientes coronarios estables no parece justificada.

**PALABRAS CLAVE:** *isquemia miocárdica, supervivencia, infarto de miocardio, síndrome coronario agudo sin elevación de ST, angina, revascularización percutánea, angioplastia coronaria, clopidogrel, ticlopidina, tienopiridinas, abciximab, tirofiban, eptifibatido, antagonistas IIb/IIIa.*

### EFFECTIVENESS AND SAFETY OF TRIPLE ANTIAGGREGATION IN PATIENTS UNDERGOING CORONARY INTERVENTION

**Objective.** To evaluate glycoprotein IIb/IIIa inhibitors (GPIIb/IIIa inhibitors) effectiveness and safety in patients with non-ST segment elevation acute coronary syndrome (NSTEMACS) or stable coronary disease referred for percutaneous coronary revascularization pre-treated with aspirin and thienopyridines by means of a systematic review.

**Source of data.** Electronic search using Medline, Embase, Pascal, Cochrane Library and ISI Proceedings and manual review of the articles found.

**Study selection.** We included randomized controlled trials that assessed the clinical efficacy (risk of death or infarction) and safety (bleeding and thrombocytopenia) of GPIIb/IIIa inhibitors in patients pretreated with thienopyridines.

**Data extraction.** Data were obtained by duplicate.

**Results.** Nine randomized controlled trials (8,604 patients) were included. Addition of GPIIb/IIIa inhibitors reduced the risk of death or myocardial infarction at 30 days in those trials that

Correspondencia: Dr. J. Latour Pérez.  
Servicio de Medicina Intensiva.  
Hospital General Universitario de Elche.  
C/ Camí Vell de l' Almàspera, 11.  
03203 Elche. Alicante  
Correo electrónico: jlatour@coma.es

Manuscrito aceptado el 4-XII-2006.

included patients with NSTEMI (RR 0.67; 95%CI 0.56-0.80) but not in studies that excluded NSTEMI patients (RR 1.07; 95%CI 0.75-1.53) (p test of interaction 0.0175). As a counterpart, GPIIb/IIIa inhibitors increased the risk of bleeding and thrombocytopenia.

**Conclusions.** Use of GPIIb/IIIa inhibitors reduces the risk of adverse cardiac events in NSTEMI patients pre-treated with aspirin and thienopyridines but increases the risk of severe bleeding and thrombocytopenia. Its utilization in stable coronary patients does not seem justified.

**KEY WORDS:** myocardial ischemia, survival, non-ST segment elevation acute coronary syndrome, percutaneous revascularization, coronary angioplasty, clopidogrel, ticlopidine, thienopyridines, abciximab, tirofiban, eptifibatide, IIb/IIIa antagonists.

## INTRODUCCIÓN

Tanto los antagonistas IIb/IIIa (AGIIb/IIIa), como las tienopiridinas, reducen el riesgo de eventos cardiovasculares adversos en pacientes con síndrome coronario agudo sin elevación de ST (SCASEST) sometidos a revascularización coronaria percutánea<sup>1-4</sup>. Sin embargo, los escasos estudios disponibles sobre la efectividad y seguridad de su uso combinado ofrecen resultados contradictorios, difíciles de interpretar debido a la heterogeneidad de los pacientes incluidos, la diversidad de fármacos y dosis utilizadas y las diferencias de diseño de los estudios. Por otro lado, la mayoría de los estudios carecen de suficiente poder estadístico para detectar un aumento del riesgo de fenómenos adversos infrecuentes, como las hemorragias mayores o la trombopenia.

Los objetivos de este estudio son:

1. Cuantificar la efectividad y seguridad de los antagonistas IIb/IIIa en pacientes sometidos a revascularización coronaria percutánea pretratados con tienopiridinas.
2. Explorar las posibles fuentes de heterogeneidad entre los estudios, en relación con el tipo de pacientes incluidos, tipo y dosis de AGIIb/IIIa utilizados y calidad metodológica de los mismos.

## MÉTODOS

### Fuentes de datos

Se hizo una búsqueda electrónica en Medline a través de PubMed (1990-2006), Embase (1988-2006), Pascal (2001-2006), Cochrane Library e ISI Proceedings (1990-2006). Dicha búsqueda se completó mediante la revisión manual de las referencias bibliográficas recuperadas en las fuentes anteriores.

No se recurrió a consultar a los autores ni a la búsqueda específica de literatura gris.

### Estrategia de búsqueda

La búsqueda electrónica incluyó una combinación de los descriptores de la población estudiada (angioplastia percutánea, isquemia miocárdica), de los fármacos utilizados (tienopiridinas: ticlopidina, clopidogrel, prasugrel; AGIIb/IIIa: tirofiban, eptifibatide, abciximab) y de los desenlaces clínicos evaluados (mortalidad, supervivencia, muerte, infarto, hemorragia, sangrado, trombocitopenia).

### Criterios de inclusión/exclusión

Tras un cribado inicial por parte de uno de los investigadores (EMB) para descartar estudios irrelevantes, revisiones y publicaciones duplicadas, se identificaron los ensayos clínicos aleatorizados. Los estudios que pasaron el cribado inicial fueron examinados cuidadosamente por dos investigadores (AAL y FCO), que seleccionaron los que cumplían los siguientes criterios de inclusión:

1. Ensayos clínicos aleatorizados que evaluaban el efecto del tratamiento con AGIIb/IIIa en pacientes pretratados con tienopiridinas.
2. Datos suficientes para estimar el riesgo de muerte/infarto, y/o hemorragia/trombopenia a medio plazo.
3. Mínimo de 20 pacientes incluidos en el ensayo.
4. Idioma inglés, francés, español, portugués, italiano o alemán.
5. Publicaciones anteriores a febrero de 2006.

### Extracción de los datos

De los estudios incluidos se extrajeron por duplicado datos de identificación, diseño y calidad del estudio y tablas de contingencia 2 x 2 para cada uno de los desenlaces analizables. En caso de discordancia entre los dos observadores, la codificación se realizó por consenso.

### Análisis estadístico

Para cada estudio y desenlace clínico se estimó el riesgo relativo (RR) con su intervalo de confianza al 95%. La heterogeneidad entre los estudios se exploró mediante el análisis gráfico de los RR (diagrama de bosque, *forest plot*) y el estadístico Q. Dado el escaso número de estudios disponibles se calculó adicionalmente el I<sup>2</sup>, que valora la heterogeneidad independientemente del tamaño muestral<sup>5</sup>. El RR ponderado se estimó (cuando el grado de heterogeneidad lo permitía) mediante un modelo de efectos aleatorios<sup>6</sup>. La posibilidad de sesgo de publicación se evaluó gráficamente mediante la construcción del gráfico de embudo (*funnel plot*) y estadísticamente mediante el test de Egger<sup>7</sup>. Los análisis estadísticos se realizaron mediante el software StatsDirect<sup>®</sup> versión 2.5.5 y RefMan versión 4.2.

## RESULTADOS

### Estudios recuperados

En una primera búsqueda se identificaron 837 documentos, de los cuales 78 eran ensayos aleatorizados. Tras la exclusión de los estudios irrelevantes y los duplicados se identificaron 9 ensayos potencialmente incluíbles<sup>8-16</sup>. Dos de ellos se excluyeron posteriormente; en un caso<sup>14</sup> porque no se observaron eventos cardíacos mayores durante el período de seguimiento, y en el segundo estudio (CLOTILDA)<sup>12</sup> porque 31 de los 99 pacientes del grupo control habían recibido el tratamiento experimental. Con posterioridad a la fecha límite de la búsqueda se publicaron dos estudios relevantes<sup>17,18</sup>, detectados al margen de la estrategia anterior y que se decidió incluir en la revisión sistemática. Así pues, finalmente se incluyeron 9 ensayos aleatorizados<sup>8-11,13,15-18</sup> que analizaban 8.604 pacientes. El diagrama de flujo de los artículos recuperados y excluidos y los motivos de esta decisión se presentan en la figura 1. La lista completa de artículos excluidos se puede solicitar a los autores.

Las definiciones operativas de los desenlaces clínicos analizados difirieron ligeramente entre los estudios (tabla 1). Asimismo, éstos mostraron una gran heterogeneidad respecto al tipo de pacientes incluidos y los fármacos y dosis utilizados (tabla 2). Todos los estudios excluían pacientes con riesgo hemorrágico elevado. En conjunto, los ensayos disponibles tenían alta calidad metodológica (tabla 3). Cabe destacar que, excepto tres ensayos<sup>8,10,18</sup>, el resto cumplía tres o más de los 4 criterios de calidad examinados.

### Riesgo de muerte o infarto a los 30 días

En tres estudios<sup>10,15,16</sup> no pudo obtenerse directamente la incidencia de muerte o infarto a los 30 días, y se utilizó como *proxy* el riesgo de muerte o infarto a los 6 meses<sup>10,15</sup> o el riesgo de muerte, infarto o revascularización a los 30 días<sup>16</sup>. Un cuarto estudio<sup>18</sup> comunicó una incidencia de infarto de miocardio de alrededor del 50% debido a una definición permisiva de infarto, por lo que fue considerado como un *outlier* y se excluyó del análisis.

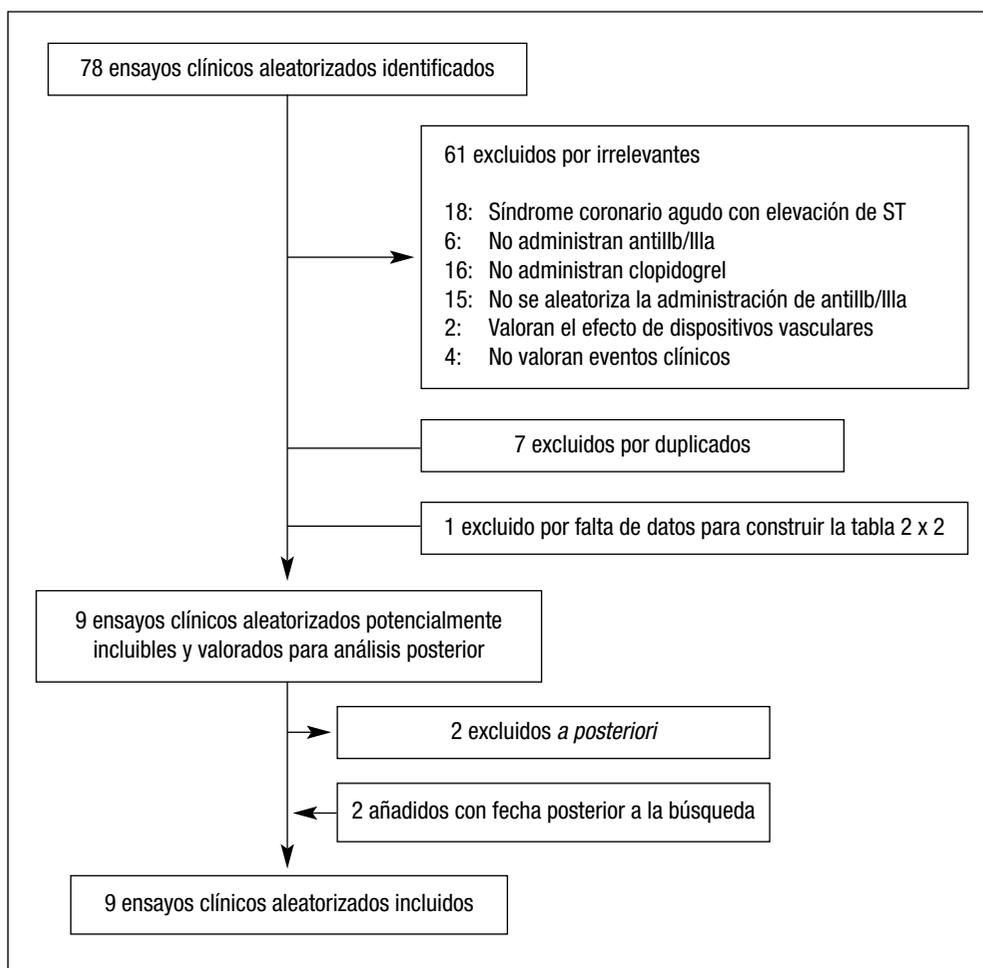


Figura 1. Diagrama de flujo de artículos recuperados, incluidos y excluidos.

**TABLA 1. Definiciones de los desenlaces clínicos utilizados en los estudios**

Estudio	Mortalidad	Muerte o infarto	Infarto	Hemorragia mayor*	Hemorragia menor*	Trombopenia
ESPRIT <sup>9</sup>	Mortalidad a las 48 horas	Muerte o infarto a los 30 días	Clínica compatible apoyada por datos del ECG (desarrollo de ondas Q o BRI) o elevación de valores normales x 2 (x 3-5 si PCI)	Criterio TIMI	Criterio TIMI	< 20.000
EPISTENT <sup>15</sup>	No disponible	Muerte, infarto o revascularización urgente a los 30 días	No define mediciones	Criterio TIMI	Criterio TIMI	No analizada
TOPSTAR <sup>8</sup>	No se produjeron fallecimientos	Muerte o infarto a los 30 días	Cambios significativos del ECG combinados con elevación de CK con fracción MB > 10%, elevación de troponina T del doble del límite superior	Caída de hemoglobina > 5 g/dl o necesidad de transfusión de hematíes	Sangrado prolongado tras retirada del introductor o necesidad de compresión prolongada sin caída de hemoglobina > 2 g/dl	No especificado
ISAR-REACT <sup>11</sup>	Mortalidad a los 30 días	Muerte o infarto a los 30 días	Desarrollo de ondas Q o elevación de CK o CKMB > 3 veces los valores normales en 2 muestras	Criterio TIMI	Criterio TIMI	< 20.000
ISAR-SWEET <sup>13</sup>	Mortalidad a los 30 días	Muerte o infarto a los 30 días	Desarrollo de ondas Q o elevación de CK o CKMB > 3 veces los valores normales en 2 muestras	Criterio TIMI	Criterio TIMI	< 20.000
ADVANCE <sup>16</sup>	Mortalidad a los 6 meses	Muerte o infarto a los 6 meses	Desarrollo de ondas Q o elevación de CKMB > 3 veces los valores normales en al menos 1 muestra (y reelevación de al menos el 50% si estaba previamente elevada)	Criterio TIMI	Criterio TIMI	No especificado
Claeys <sup>10</sup>	Mortalidad a los 6 meses	Muerte o infarto a los 6 meses	Desarrollo de signos electrocardiográficos de infarto junto a curva enzimática típica o documentación de nuevo vaso ocluido. Para el infarto periprocedimiento, elevación de CKMB mayor de 3 veces los valores normales	Sangrado asociado a caída de 3 g/ dl o hemorragia intracraneal, necesidad de evacuación quirúrgica o pseudoaneurisma > 3 cm	No especificado	No especificado
ISAR-REACT-2 <sup>17</sup>	Mortalidad a los 30 días	Muerte o infarto a los 30 días	Criterios TIMI: desarrollo de ondas Q o elevación de CKMB o CK > 3 veces los valores normales si las enzimas pre-PCI eran normales o reelevación de al menos el 50% si las enzimas estaban en descenso	Criterio TIMI	Criterio TIMI	< 20.000
ELISA-2 <sup>18</sup>	Mortalidad a los 30 días	Muerte o infarto a los 30 días	CK total elevada con CKMB > 6% del valor de CK total	Transfusión de ≥ 2 U, caída de hemoglobina > 2 g/dl, necesidad de cirugía correctora, hemorragia gastrointestinal, cerebrovascular o retroperitoneal	No especificado	No especificado

\*De acuerdo con los criterios TIMI<sup>19</sup> una hemorragia se define como mayor si se trata de una hemorragia intracraneal o si hay signos claros de hemorragia significativa con una caída de la hemoglobina de más de 5 g/dl (o si no se dispone de las cifras de hemoglobina, con una caída del hematocrito de al menos un 15%). Una hemorragia menor se define como una hemorragia clara (incluyendo aquellas identificadas por técnicas de imagen) asociadas con una caída de la hemoglobina de 3,0 a 5,0 g/dl (o, cuando no se dispone de las cifras de hemoglobina, una caída del hematocrito de menos del 15%).

TABLA 2. Descripción de los estudios

Estudio	Pacientes	Exclusiones	Diabetes	SCA	Tienopiridina	Iib/ IIIa
ESPRIT <sup>9</sup>	PCI electiva	Infarto de miocardio en las últimas 24 horas; dolor torácico recurrente; necesidad <i>a priori</i> de antagonistas Iib/IIIa; tratamiento con tienopiridinas o antagonistas Iib/IIIa en los últimos 30 días; riesgo hemorrágico alto	20%	50%	Clopidogrel (mayoría de los pacientes) o ticlopidina, a «dosis de carga»	Eptifibatide inmediatamente antes del procedimiento, bolus de 180 µg/kg + perfusión de 2 µg/kg/min; segundo bolus a los 10 minutos. Mantener perfusión 18-24 horas
EPISTENT (subgrupo) <sup>15</sup>	PCI electiva o urgente	Riesgo hemorrágico alto	20%	25%	Ticlopidina 250 mg/12 horas, iniciando lo antes posible previo al procedimiento	Abciximab: bolus de 0,25 mg/kg + perfusión de 0,125 µg/kg/min (máximo de 10 µg/min) durante 12 horas
TOPSTAR <sup>8</sup>	PCI electiva en pacientes con angina estable	Síndrome coronario agudo o infarto agudo/subagudo, tratamiento previo o previsión de tratamiento con inhibidores Iib/IIIa; riesgo hemorrágico alto	21%	0%	Clopidogrel 375 mg al menos 24 horas antes del procedimiento	Tirofiban: bolus de 10 µg/kg inmediatamente antes del procedimiento + perfusión de 0,15 µg/kg/min durante 18 horas
ISAR-REACT <sup>11</sup>	PCI electiva	Infarto reciente; angina con cambios de ST; elevación de troponina; diabetes mellitus; fracción de eyección < 30%; tratamiento previo con inhibidores Iib/ IIIa; necesidad de Iib/ IIIa; anemia; riesgo hemorrágico alto	0%	0%	Clopidogrel 600 mg al menos 2 horas antes del procedimiento	Abciximab: bolus of 0,25 mg/kg + perfusión de 0,125 µg/kg/min (máximo 10 µg/min) durante 12 horas
ISAR-SWEET <sup>13</sup>	PCI electiva en pacientes con diabetes, sin SCA	Infarto reciente; SCASEST con cambios de ST o elevación de troponina; indicación de inhibidores Iib/ IIIa; fracción de eyección < 30%; inestabilidad hemodinámica; riesgo hemorrágico alto	100%	0%	Clopidogrel 600 mg al menos 2 horas antes del procedimiento	Abciximab: bolus of 0,25 mg/kg + perfusión de 0,125 µg/kg/min (máximo 10 µg/min) durante 12 horas
ADVANCE <sup>16</sup>	PCI electiva o urgente de alto riesgo (diabetes + enfermedad multivaso, revascularización multivaso o SCASEST)	Infarto con elevación de ST; tratamiento previo con inhibidores Iib/IIIa; insuficiencia renal; riesgo hemorrágico elevado	49%	55%	Ticlopidina 500 mg + 250 mg/12 horas al menos 48 horas antes o clopidogrel 300 mg + 75 mg/día al menos 2 horas antes	Tirofiban: bolus de 25 µg/kg inmediatamente antes del procedimiento + perfusión de 0,15 µg/kg/min durante 24-48 horas
Clayes <sup>10</sup>	PCI electiva	Infarto reciente; síndrome coronario agudo con necesidad de cateterismo urgente; necesidad de inhibidores Iib/IIIa; insuficiencia renal; riesgo hemorrágico alto	17%	34%	Clopidogrel 300 mg la noche antes + 150 mg antes del procedimiento seguido de 75 mg/día	Abciximab: bolus de 0,25 mg/kg + perfusión de 10 µg/min durante 12 horas
ISAR-REACT-2 <sup>17</sup>	PCI en SCASEST con cambios de ST o elevación de troponina	Elevación persistente de ST; inestabilidad hemodinámica; tratamiento previo con inhibidores Iib/ IIIa; anemia; riesgo hemorrágico alto	27%	100%	Clopidogrel 600 mg al menos 2 horas antes del procedimiento	Abciximab: bolus de 0,25 mg/kg + perfusión de 0,125 µg/kg/min (máximo 10 µg/min) durante 12 horas
ELISA-2 <sup>18</sup>	PCI en SCASEST con cambios de ST o elevación de troponina	Elevación persistente de ST; edad > 80 años; PCI en los últimos 6 meses; shock cardiogénico; riesgo hemorrágico alto	18%	100%	Clopidogrel 600 mg (grupo control) o 300 mg (grupo experimental) 12-48 horas antes de la coronariografía	Tirofiban: bolus de 10 µg/kg + perfusión de 0,15 µg/kg/min durante 12 horas

SCA: síndrome coronario agudo; SCASEST: síndrome coronario agudo sin elevación de ST; PCI: intervención coronaria percutánea.

**TABLA 3. Calidad de los estudios**

Estudio	OSA	Cross-over	Ciego	Multicéntrico
ESPRIT <sup>9</sup>	Dudosa	Sí	Triple ciego	Sí
EPISTENT A <sup>15</sup>	Sí (telefónica)	No especificado	Triple ciego	Sí
TOPSTAR <sup>8</sup>	Sí (enfermera independiente)	No especificado	Doble ciego	No
ISAR-REACT <sup>11</sup>	Sí (sobres opacos)	No	Triple ciego	Sí
ISAR-SWEET <sup>13</sup>	Sí (sobres opacos)	No	Triple ciego	Sí
ADVANCE <sup>16</sup>	Sí (enfermera independiente)	Sí	Triple ciego	No
Claeys <sup>10</sup>	Dudosa	No especificado	No	No
ISAR-REACT- 2 <sup>17</sup>	Sí (sobres cerrados)	No especificado	Triple ciego	Sí
ELISA-2 <sup>18</sup>	Dudosa	Sí	No	No

OSA: ocultación del sistema de aleatorización.

Con los datos analizados, la adición de un AGIIb/IIIa conllevaba una reducción del riesgo de muerte o infarto a los 30 días de un 26% (RR: 0,74; IC 95%: 0,61-0,89; p = 0,0016). Este resultado fue consistente para la exclusión de los tres estudios sin datos sobre muerte o infarto<sup>10,15,16</sup> o de los tres estudios de menor calidad metodológica<sup>8,10,18</sup>.

Al estratificar los estudios según el tipo de pacientes incluidos (fig. 2) se observó que los antagonistas IIb/IIIa eran efectivos en los ensayos que incluían pacientes con SCASEST (RR: 0,67; IC95%: 0,56-0,80), pero no en aquellos que excluían estos pacientes (RR: 1,07; IC95%: 0,75-1,53), con test de interacción significativo (p = 0,0175). A pesar de la heterogeneidad entre ambos estratos, los resultados en cada grupo fueron estadísticamente homogéneos (I<sup>2</sup> del 0%).

en SCASEST, estos resultados fueron robustos para la exclusión del ensayo ISAR REACT 2<sup>17</sup> o la inclusión del estudio CLOTILDA<sup>12</sup>.

No se detectó interacción significativa respecto al tipo de AGIIb/IIIa empleado, ni indicios de sesgo de publicación (p test de Egger = 0,9771).

### Mortalidad

No pudieron obtenerse datos de mortalidad en uno de los ensayos<sup>15</sup>. Otros tres adicionales no proporcionaban datos de mortalidad a los 30 días, pero sí de mortalidad a las 48 horas<sup>9</sup> o a los 6 meses<sup>10,16</sup>, por lo que se utilizaron estos resultados como *proxys*.

El metaanálisis realizado con los 8 ensayos restantes mostró una tendencia a la reducción de la

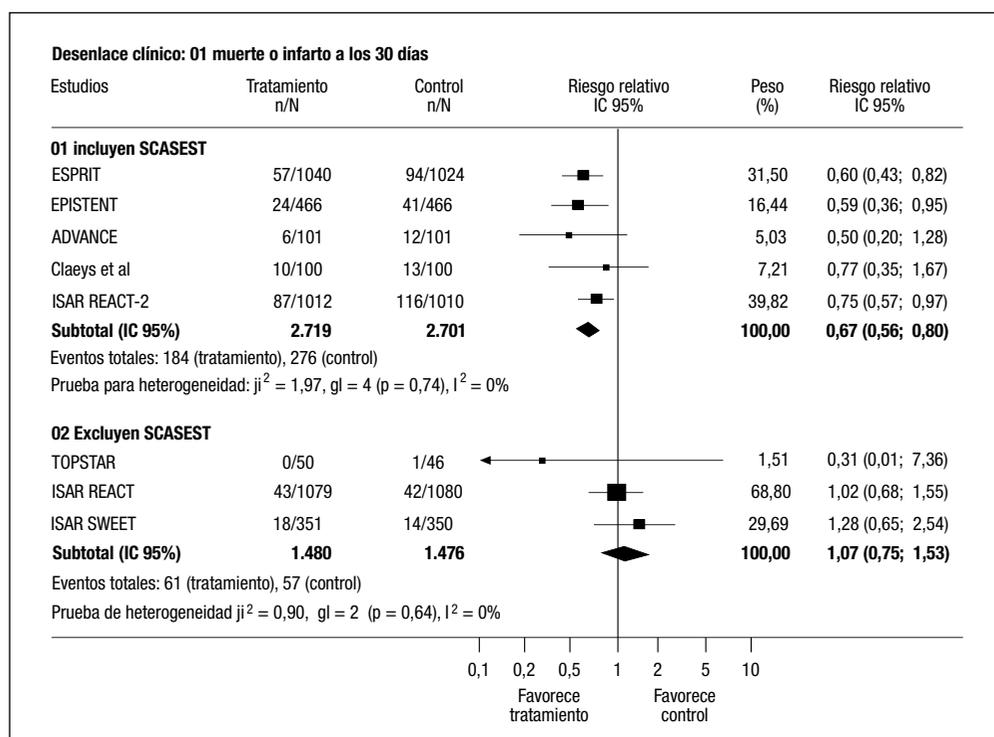


Figura 2. Riesgo de muerte o infarto a los 30 días. SCASEST: síndrome coronario agudo sin elevación de ST.

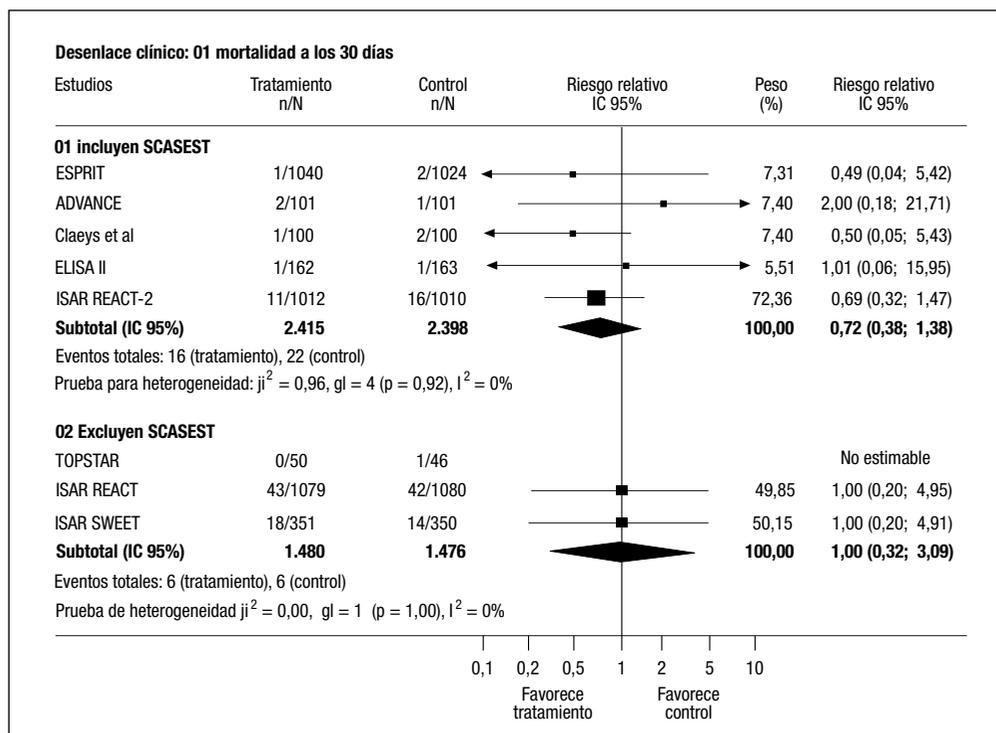


Figura 3. Mortalidad a los 30 días.  
SCASEST: síndrome coronario agudo sin elevación de ST.

mortalidad en el grupo experimental (RR: 0,78; IC 95%: 0,45-1,38) sin significación estadística. Esta tendencia favorable en el grupo experimental parecía circunscribirse a los ensayos que incluían pacientes con SCASEST (fig. 3), aunque la interacción no fue estadísticamente significativa. Tampoco hubo interacción estadística en relación con el tipo de AGIb/IIIa utilizado. Estos resultados no cambiaron sensiblemente al excluir los ensayos con menos de tres criterios de calidad metodológica<sup>10,18</sup>. No hubo indicios de sesgo de publicación.

### Infarto de miocardio

El metaanálisis realizado en los 7 estudios que disponían de la información adecuada demostró una reducción del 24% del riesgo de infarto a los 30 días en aquellos tratados con AGIb/IIIa (RR: 0,76; IC 95%: 0,61-0,95;  $p = 0,0175$ ). Los resultados fueron consistentes con la exclusión de los estudios de menor calidad metodológica. No hubo indicios de sesgo de publicación.

Los estudios que incluían pacientes con SCASEST mostraron una clara reducción del riesgo de infarto, que no se observó en los que los excluían (fig. 4), con una  $p$  limítrofe ( $p = 0,0551$ ) en el test de interacción. Asimismo, el efecto se circunscribió a los ensayos que no utilizaban abciximab ( $p$  test de interacción: 0,0508).

### Hemorragias

Todos los estudios excepto tres<sup>8,10,18</sup> utilizaron las definiciones de hemorragia mayor y menor del estudio TIMI<sup>19</sup>. En uno de los estudios incluidos<sup>16</sup> no se produjeron hemorragias mayores.

Los resultados respecto al riesgo de hemorragias mayores fueron altamente homogéneos ( $p$  test de heterogeneidad: 0,7536;  $I^2 = 0\%$ ). Globalmente, la adición de AGIb/IIIa se asoció con una fuerte tendencia (no significativa) al aumento del riesgo de hemorragias mayores (fig. 5). Este exceso de riesgo fue estadísticamente significativo cuando la ponderación se hizo con un modelo de efectos fijos (RR: 1,43; IC95%: 1,02-2,01).

El riesgo de hemorragias menores asociado al uso adicional de antagonistas IIb/IIIa se pudo analizar en 7 estudios con resultados asimismo homogéneos y de magnitud similar a las hemorragias mayores, aunque aquí el exceso de riesgo sí alcanzó significación estadística (fig. 5).

### Trombopenia

La asociación entre el uso de antagonistas IIb/IIIa y la aparición de trombopenia grave pudo analizarse en 6 ensayos, aunque sólo 4 estudios<sup>9,11,13,17</sup> la definían de forma operativa.

Se produjo trombopenia grave en 29 casos, todos ellos pertenecientes al grupo experimental (1% de los pacientes tratados con antagonistas IIb/IIIa). La

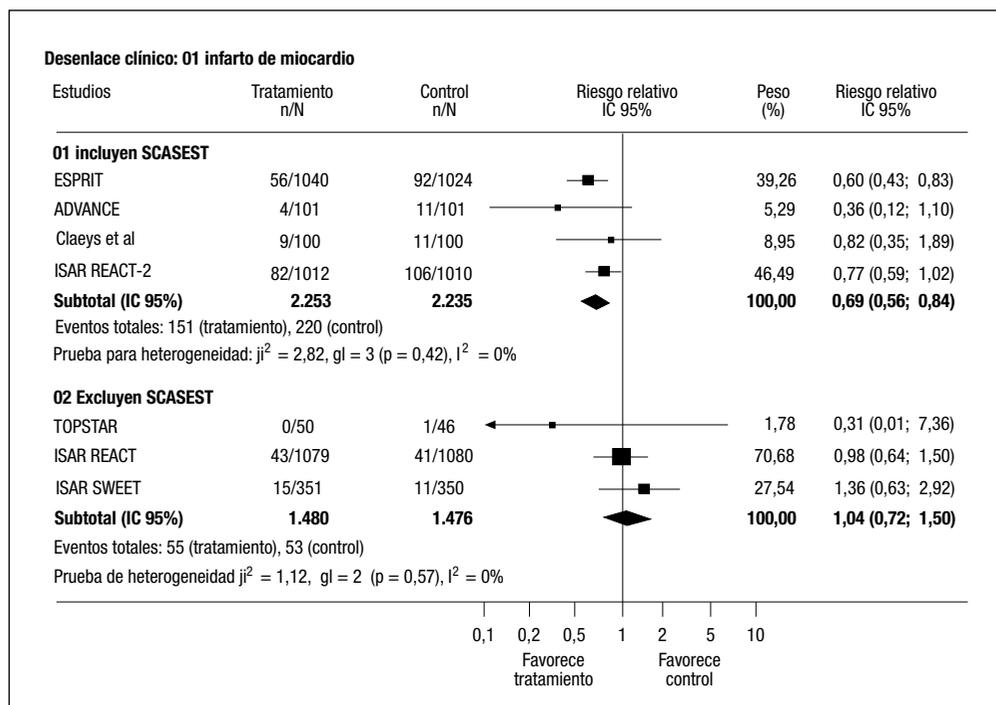


Figura 4. Riesgo de infarto de miocardio. SCASEST: síndrome coronario agudo sin elevación de ST.

magnitud del exceso de riesgo fue muy heterogénea, oscilando entre un 2 por 1.000<sup>9</sup> y un 4%<sup>8</sup> ( $p$  test de heterogeneidad: 0,0073;  $I^2$  68,5%) (fig. 6). Aunque el aumento del riesgo de trombopenia fue mayor en los ensayos con abciximab, no se pudo demostrar una interacción estadística entre el tipo de antagonista Iib/IIIa utilizado y el riesgo de plaquetopenia.

## DISCUSIÓN

Las guías clínicas para el manejo de pacientes con SCASEST más difundidas<sup>1,3,4,20</sup> recomiendan la administración de un antagonista Iib/IIIa (aguas arriba o inmediatamente antes del procedimiento percutáneo) en pacientes ya tratados con heparina, aspirina y clopidogrel en los que se programa cateterismo e intervencionismo coronario.

Posteriormente se han publicado diversos ensayos aleatorizados en pacientes sometidos a intervencionismo coronario pretratados con clopidogrel con resultados contradictorios. En especial, los estudios ISAR REACT<sup>11</sup> y el ISAR SWEET<sup>13</sup> cuestionaron la utilidad del abciximab, al menos en pacientes que recibían altas dosis de carga (600 mg) de clopidogrel<sup>21</sup>. Sin embargo, estos dos estudios excluían pacientes con SCASEST. La controversia ha quedado en gran parte resuelta con la reciente publicación del ensayo ISAR REACT-2<sup>17</sup>, cuyos resultados demuestran la efectividad de la triple terapia antiagregante en pacientes con SCASEST.

Los resultados de esta revisión sistemática y metaanálisis confirman que, en el conjunto de estudios

analizados, la administración de AGIib/IIIa a pacientes con SCASEST previamente tratados con tienopiridinas y sometidos a intervencionismo coronario reduce el riesgo de muerte o infarto a los 30 días. El beneficio de la triple antiagregación se produce proporcionalmente tanto en el riesgo de infarto de miocardio como en la letalidad, aunque sólo alcanzó significación estadística en el primero.

La revisión confirma la interacción entre el uso de AGIib/IIIa y el tipo de pacientes incluido en el estudio. En efecto, el beneficio de la adición de un inhibidor Iib/IIIa se circunscribe a ensayos que incluyen pacientes con SCASEST, mientras que no se observa beneficio en aquellos que excluyen a estos pacientes.

Respecto a la efectividad comparada de los distintos AGIib/IIIa utilizados, los resultados no son concluyentes. Aunque hubo una tendencia a una menor reducción de eventos cardiovasculares adversos en los estudios que utilizaban abciximab, la interacción no fue estadísticamente significativa. Por otro lado, los resultados podrían estar distorsionados por efecto confusión debido a la menor prevalencia de pacientes con SCASEST en los estudios que utilizaban abciximab (39% frente al 55%;  $p < 0,0001$ ) y a las diferentes dosis de antiplaquetarios utilizadas.

Respecto a la seguridad de la triple terapia antiagregante, hasta ahora ningún ensayo individual había demostrado aumento del riesgo hemorrágico en el grupo experimental, probablemente debido a la baja potencia estadística de los ensayos individuales. Sin embargo, al ponderar los resultados de estos

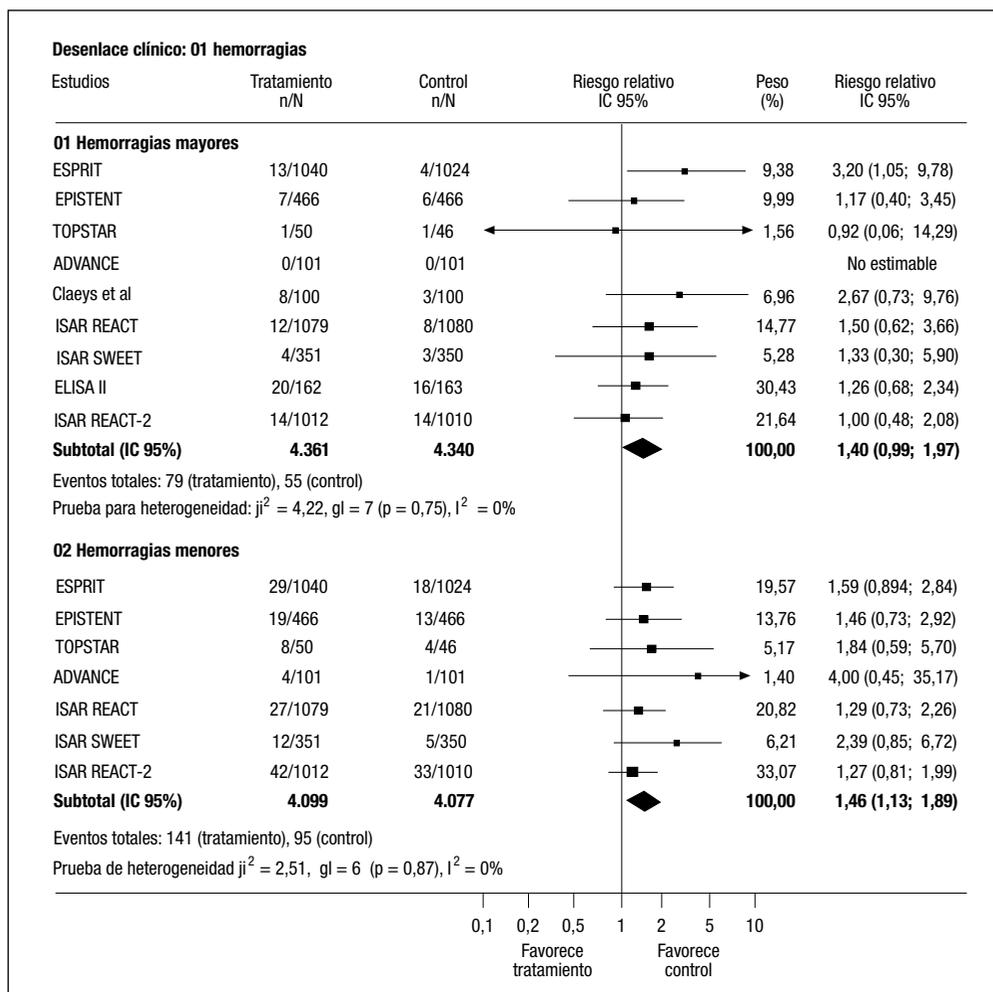


Figura 5. Riesgo de hemorragias.

estudios mediante un metaanálisis se demuestra un aumento del riesgo de hemorragias menores en el grupo experimental de un 46% (IC95% 13-89%). El aumento del riesgo de hemorragias mayores es similar, si bien no alcanzó significación estadística debido probablemente a su menor incidencia. Por último, la adición de un AGIIB/IIIa se asoció a un aumento absoluto de trombopenias severas de un 1% ( $p < 0,0001$ ).

La relación riesgo/beneficio de la triple antiagregación es claramente favorable. Así, para un paciente con SCASEST, programado para intervencionismo precoz, con un riesgo basal de muerte o infarto a los 30 días del 8% (similar al promedio de los pacientes del grupo control), la administración de un AGIIB/IIIa se asocia con una reducción absoluta del riesgo de aproximadamente un 2,7% (reducción relativa del riesgo del 33%), lo que supone que tratando a 37 pacientes se evita un caso de muerte o infarto. Asumiendo, en una estimación conservadora, que este paciente tiene un riesgo de hemorragia grave del 2% (el doble del promedio de pacientes del grupo control), el tratamiento con AGIIB/IIIa conlle-

va un aumento absoluto del riesgo del 0,8%, lo que supone que de cada 125 pacientes tratados con un antagonista IIB/IIIa se produce una hemorragia mayor adicional. Y respecto a las hemorragias menores, asumiendo un riesgo basal del 6% (el doble del promedio de pacientes del grupo control), el aumento absoluto del riesgo sería del 2,7%, lo que supone que de cada 37 pacientes tratados con inhibidores IIB/IIIa se produce una hemorragia menor adicional. En otras palabras, si tratamos a 1.000 pacientes con inhibidores IIB/IIIa (además de aspirina y clopidogrel) provocaremos 8 hemorragias mayores y 37 hemorragias menores adicionales, pero evitaremos 27 casos de muerte o infarto.

Esta revisión presenta algunas limitaciones. En primer lugar, la validez de la revisión está condicionada por la calidad de los estudios analizados (tabla 3). Sin embargo, la calidad global de los estudios fue aceptable, y el análisis de sensibilidad demostró que las conclusiones eran consistentes para la exclusión de estos estudios de menor calidad.

En segundo lugar, no se realizó una búsqueda específica de literatura gris; sin embargo, algunas de

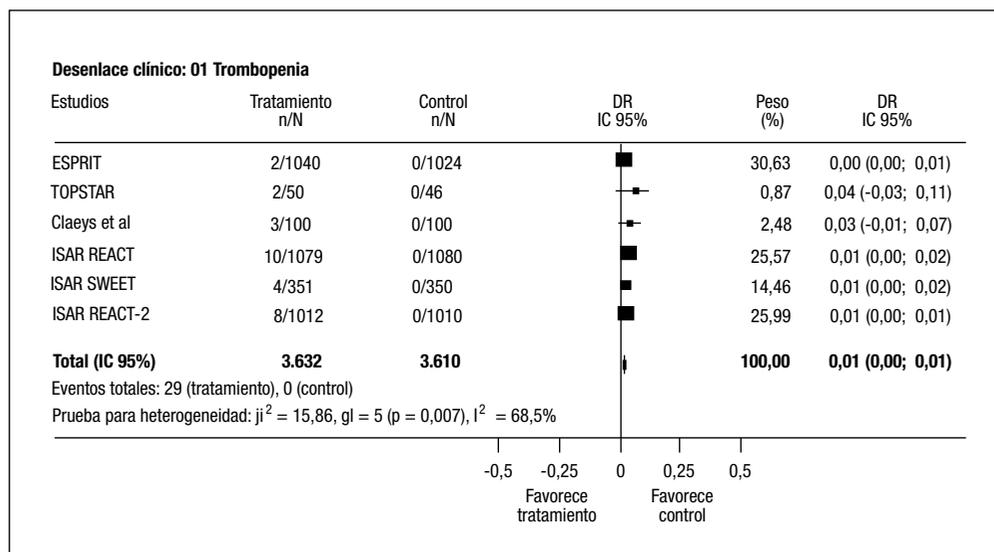


Figura 6. Riesgo de trombopenia grave.

las bases de datos utilizadas (Pascal e ISI Proceedings) incluyen conferencias y comunicaciones a congresos que no se publican en las revistas científicas habituales y, por otra parte, el análisis de los datos no reveló asimetría en el gráfico de embudo que sugiriera la existencia de sesgo de publicación.

En tercer lugar, los estudios incluidos presentan una gran heterogeneidad clínica (tipo de pacientes incluidos, dosis y definición de desenlaces clínicos) que podrían comprometer la realización de un metaanálisis. En este punto hay que hacer algunas precisiones. Ante todo, el examen de la heterogeneidad era precisamente uno de los objetivos de la revisión, y ha permitido identificar subgrupos de pacientes que se benefician en distinto grado de la triple antiagregación. Por otro lado, aunque la heterogeneidad clínica era importante, dentro de cada subgrupo y desenlace analizado los resultados fueron llamativamente homogéneos, sin indicios de heterogeneidad estadística ( $I^2$  próximos a cero). Por último, los exhaustivos análisis de sensibilidad realizados descartan que los resultados del metaanálisis estén condicionados por la inclusión de *outliers*.

En resumen, a partir de esta revisión se obtienen las siguientes conclusiones:

1. La adición de antagonistas IIb/IIIa como tercer antiplaquetario en pacientes con SCASEST sometidos a intervencionismo coronario tratados con tienopiridinas y aspirina reduce el riesgo de eventos cardiovasculares adversos.

2. El uso de antagonistas IIb/IIIa no parece efectivo en pacientes con cardiopatía coronaria estable sometidos a angioplastia electiva.

3. Aunque aumenta el riesgo de trombopenia y complicaciones hemorrágicas, la relación riesgo/beneficio apoya el uso de la triple antiagregación en pacientes con SCASEST sometidos a intervencionismo coronario.

#### Declaración de conflicto de intereses

Los autores han declarado no tener ningún conflicto de intereses.

#### BIBLIOGRAFÍA

- Bertrand ME, Simoons ML, Fox KAA, Wallentin LC, Hamm CW, McFadden E, et al. Management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force on the Management of Acute Coronary Syndromes of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2002;23:1809-40.
- Bosch X, Marrugat J. Platelet glycoprotein IIb/IIIa blockers for percutaneous coronary revascularization, and unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction. *Cochrane Database Syst Rev*. 2001;CD002130.
- Braunwald E, Antman EM, Beasley JW, Califf RM, Cheitlin MD, Hochman J, et al. ACC/AHA guidelines update for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction--2002: summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on the Management of Patients With Unstable Angina). *Circulation*. 2002;106:1893-900.
- Silber S, Albertsson P, Aviles FF, Camici PG, Colombo A, Hamm C, et al. Guidelines for percutaneous coronary interventions: The Task Force for Percutaneous Coronary Interventions of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2005;26:804-47.
- Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ*. 2003;327:557-60.
- DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials* 1986;7:177-88.
- Sterne JAC, Egger M, Smith GD. Systematic reviews in health care: Investigating and dealing with publication and other biases in meta-analysis. *BMJ*. 2001;323:101-5.
- Bonz AW, Legenfelder B, Strotmann J, Held S, Turschner O, Harre K, et al. Effect of Additional Temporary Glycoprotein IIb/IIIa Receptor Inhibition on Troponin Release in Elective Percutaneous Coronary Interventions After Pretreatment with Aspirin and Clopidogrel (TOPSTAR trial). *J Am Coll Cardiol*. 2002;40:662-8.
- The ESPRIT Investigators. Novel dosing regimen of eptifibatid in planned coronary stent implantation (ESPRIT): A randomised, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2000;356:2037-44.

10. Claeys MJ, Van der Planken MG, Bosmans JM, Michiels JJ, Vertessen F, Van Der Goten P, et al. Does pre-treatment with aspirin and loading dose clopidogrel obviate the need for glycoprotein IIb/IIIa antagonists during elective coronary stenting? A focus on peri-procedural myonecrosis. *Eur Heart J*. 2005;26:567-75.
11. Kastrati A, Mehilli J, Schühlen H, Dirschinger J, Dotzer F, ten Berg JM, et al. A Clinical Trial of Abciximab in Elective Percutaneous Coronary Intervention after Pretreatment with Clopidogrel. *N Engl J Med*. 2004;350:232-8.
12. Leoncini M, Toso A, Maioli M, Bellandi F, Badia T, Politi A, et al. Effects of tirofiban plus clopidogrel versus clopidogrel plus provisional abciximab on biomarkers of myocardial necrosis in patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes treated with early aggressive approach. Results of the CLOpidogrel, upstream TIrofiban, in cath Lab Downstream Abciximab (CLOTIL-DA) study. *Am Heart J*. 2005;150:401e9-401e14.
13. Mehilli J, Kastrati A, Schühlen H, Dibra A, Dotzer F, Von Beckerath N, et al. Randomized Clinical Trial of Abciximab in Diabetic Patients Undergoing Elective Percutaneous Coronary Interventions after Treatment with a High Loading Dose of Clopidogrel. *Circulation*. 2004;110:3627-35.
14. Okmen E, Sanli A, Tartan Z, Uyarel H, Kasikcioglu H, Cam N. Long-term follow-up after angiographically successful coronary stenting: direct stent versus conventional stent implantation. *Jpn Heart J*. 2004;45:53-62.
15. Steinhubl SR, Ellis SG, Wolski K, Lincoff AM, Topol EJ, for the EPISTENT Investigators. Ticlopidine pretreatment before coronary stenting is associated with sustained decrease in adverse cardiac events. Data from the evaluation of glycoprotein IIb/IIIa inhibitor for stenting (EPISTENT) trial. *Circulation*. 2001;103:1403-9.
16. Valgimigli M, Percoco G, Barbieri D, Ferrari F, Guardigli G, Parrinello G, et al. The additive value of tirofiban administered with the high-dose bolus in the prevention of ischemic complications during high-risk coronary angioplasty. The ADVANCE trial. *J Am Coll Cardiol*. 2004;44:14-9.
17. 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.
18. Rasoul S, Ottervanger JP, De Boer MJ, Miedema K, Horntje JC, Gosselink M, et al. A comparison of dual vs. triple antiplatelet therapy in patients with non-ST-segment-elevation acute coronary syndrome: results of the ELISA-2 trial. *Eur Heart J*. 2006;27:1401-7.
19. Rao AK, Pratt C, Berke A, Jaffe A, Ockene I, Schreiber TL, et al. Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) Trial--phase I: hemorrhagic manifestations and changes in plasma fibrinogen and the fibrinolytic system in patients treated with recombinant tissue plasminogen activator and streptokinase. *J Am Coll Cardiol*. 1988;11:1-11.
20. Smith SC Jr., Feldman TE, Hirshfeld JW Jr., Jacobs AK, Kern MJ, King SB III, et al. ACC/AHA/SCAI 2005 guideline update for percutaneous coronary intervention: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/SCAI Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for Percutaneous Coronary Intervention). *Circulation*. 2006;113:e166-e286.
21. Ruano-Marco M, Fuset-Cabanes MP. Inhibidores de los receptores plaquetarios IIb/IIIa en el SCASEST. *Med Intensiva*. 2006;4:3-7.