

Antagonistas de los receptores plaquetarios GpIIb/IIIa en angiología y cirugía vascular y endovascular

J.I. Blanes-Mompó, A. Torres-Blanco

ANTAGONISTAS DE LOS RECEPTORES PLAQUETARIOS GpIIb/IIIa
EN ANGIOLOGÍA Y CIRUGÍA VASCULAR Y ENDOVASCULAR

Resumen. Introducción. Las plaquetas desempeñan un papel fundamental en la aparición de procesos aterotrombóticos. La lesión endotelial inicia el proceso de adhesión, activación y agregación plaquetaria, que a través de diferentes vías tiene un punto final común, la agregación de las plaquetas entre sí mediante puentes de fibrinógeno unidos a los receptores GpIIb/IIIa activados. Sobre la base de esto, los fármacos ideales en la prevención y tratamiento de las complicaciones aterotrombóticas serían los antagonistas de estos receptores. Objetivo. Revisar su utilización y efectividad en cirugía vascular y endovascular. Desarrollo. Los antagonistas de los receptores plaquetarios GpIIb/IIIa, abciximab, eptifibatida y tirofiban se han demostrado efectivos en el síndrome coronario agudo, en la implantación de stents coronarios, en el tratamiento de las trombosis arteriales graves, y en casos concretos de cirugía endovascular infrainguinal y de angioplastia/stent carotídeo. Conclusión. El conocimiento de los antagonistas de los receptores plaquetarios GpIIb/IIIa es necesario en angiología y cirugía vascular, ya que pueden ser útiles en el tratamiento de las trombosis arteriales graves y en la implantación de stents infrainguinales y carotídeos. [ANGIOLOGÍA 2007; 59: 207-15]

Palabras clave. Antagonistas de los receptores GpIIb/IIIa. Antiagregantes plaquetarios. Plaquetas.

Introducción

Las plaquetas desempeñan un papel fundamental en la reparación de las zonas donde se producen lesiones vasculares. Sin embargo, su activación y la trombosis que de ella puede derivarse también están implicadas en el desarrollo de las enfermedades y las complicaciones arteriales que suponen una gran morbimortalidad en la población. Se ha demostrado que su inhibición mediante aspirina y otros antiagre-

gantes reduce la incidencia de infarto agudo de miocardio (IAM) no fatal, ictus no fatal y muerte vascular [1], lo que confirma su papel principal en el desarrollo y complicaciones de la arteriosclerosis en el lecho arterial coronario y cerebral. La misma enfermedad es responsable de la enfermedad arterial de las extremidades. De hecho, los antiagregantes reducen la tasa de trombosis de prótesis y de arterias nativas en pacientes con enfermedad arterial de extremidades sometidos a procesos de revascularización [1].

Los fármacos antiagregantes más estudiados y utilizados son la aspirina y las tienopiridinas, ticlopidina y clopidogrel, fármacos que solamente actúan sobre una de las vías de la activación plaquetaria. La aspirina inhibe la vía del tromboxano A2 y las tienopiridinas inhiben selectivamente la unión del difosfato de adenosina (ADP) a su receptor plaquetario blo-

Aceptado tras revisión externa: 16.02.07.

Servicio de Angiología, Cirugía Vascular y Endovascular. Hospital Universitario Dr. Peset. Valencia, España.

Correspondencia: Dr. José Ignacio Blanes Mompó. Servicio de Angiología, Cirugía Vascular y Endovascular. Hospital Universitario Dr. Peset. Avda. Gaspar Aguilar, 90. E-46017 Valencia. E-mail: lochv@telefonica.net

© 2007, ANGIOLOGÍA

queando la activación plaquetaria dependiente de ADP [2]. Pero la activación plaquetaria ocurre a través de otras vías. Independientemente del estímulo para su activación, la interacción plaqueta-plaqueta y la formación del trombo está últimamente regulado mediante el complejo receptor GpIIb/IIIa, lo que avala la intervención farmacológica dirigida a inhibirlo. En este trabajo se desarrollará, en primer lugar el mecanismo de adhesión y agregación plaquetaria, continuando con los diferentes inhibidores del complejo GpIIb/IIIa existentes y sus resultados en enfermedad coronaria, para concluir con su papel específico en la angiología y cirugía vascular.

Plaquetas y hemostasia

Las plaquetas desempeñan un papel fundamental en la hemostasia y la coagulación en zonas de lesión vascular, pero también en el desarrollo de la arteriosclerosis. La teoría de respuesta a la agresión de Virchow permanece vigente. La lesión endotelial expone sustancias subendoteliales como el colágeno y el factor de von Willebrand. El colágeno interactúa con la glucoproteína GpIa/IIa y el factor de von Willebrand con el complejo GPIb/IX, lo que provoca la adhesión plaquetaria a la matriz subendotelial. Esta unión genera un signo molecular intracelular, llamado 'de fuera a adentro', que activa el complejo GpIIb/IIIa, un receptor de superficie, una integrina localizada en el interior de la membrana plaquetaria que, al activarse, experimenta un cambio en su forma para expresar una zona de unión de alta afinidad para el fibrinógeno. Una vez unido el fibrinógeno, se produce un nuevo signo 'de fuera a adentro' amplificando la activación plaquetaria; el fibrinógeno hace de puente uniendo receptores GpIIb/IIIa de diferentes plaquetas, amplificándose la agregación.

La lesión endotelial también va a generar trombina en la zona lesionada, que, a mucha menor concentración que la necesitada para formar fibrina, provo-

ca activación y agregación plaquetaria. La trombina se une a dos receptores y, a través de la fosfolipasa C, moviliza los depósitos de calcio; éste último, a través de la activación de la fosfolipasa A2, produce ácido araquidónico. El ácido araquidónico, mediante la acción de la ciclooxigenasa 1, forma tromboxano A2 y aumenta la activación y agregación plaquetaria. La aspirina ejerce su efecto antiagregante mediante la inhibición de la ciclooxigenasa y evita la síntesis de tromboxano A2, pero no bloquea otros activadores no dependientes del tromboxano A2 como la trombina, el ADP y el colágeno. La ciclooxigenasa C también participa en diversas respuestas plaquetarias, entre las cuales destaca la activación del receptor GpIIb/IIIa.

La activación plaquetaria provoca la degranulación, que supone la descarga del contenido de los gránulos plaquetarios, entre los que destaca el ADP de los gránulos densos. El ADP desempeña un papel clave en la función plaquetaria, ya que amplifica la respuesta de las plaquetas inducida por otros agonistas, tiene su propio receptor, genera tromboxano A2 y activa el receptor GpIIb/IIIa. Las tienopiridinas inhiben la agregación plaquetaria bloqueando la función de la membrana plaquetaria mediante la inhibición irreversible de la unión fibrinógeno-plaqueta inducida por el ADP [3,4].

La aspirina y las tienopiridinas, por tanto, sólo bloquean parcialmente la agregación plaquetaria. La primera por bloquear el metabolismo del ácido araquidónico y las segundas por inhibir de forma irreversible la unión fibrinógeno-plaqueta inducida por el ADP.

El tratamiento farmacológico en patología arterial obstructiva se ha dirigido a prevenir la formación de un trombo. Los principales elementos de un trombo son la fibrina, la trombina y las plaquetas. Los anticoagulantes orales y la heparina bloquean la trombina y su conversión en fibrinógeno y fibrina. Hasta hace poco, se ha prestado poca atención al efecto de la agregación plaquetaria sobre la trombosis, ya que

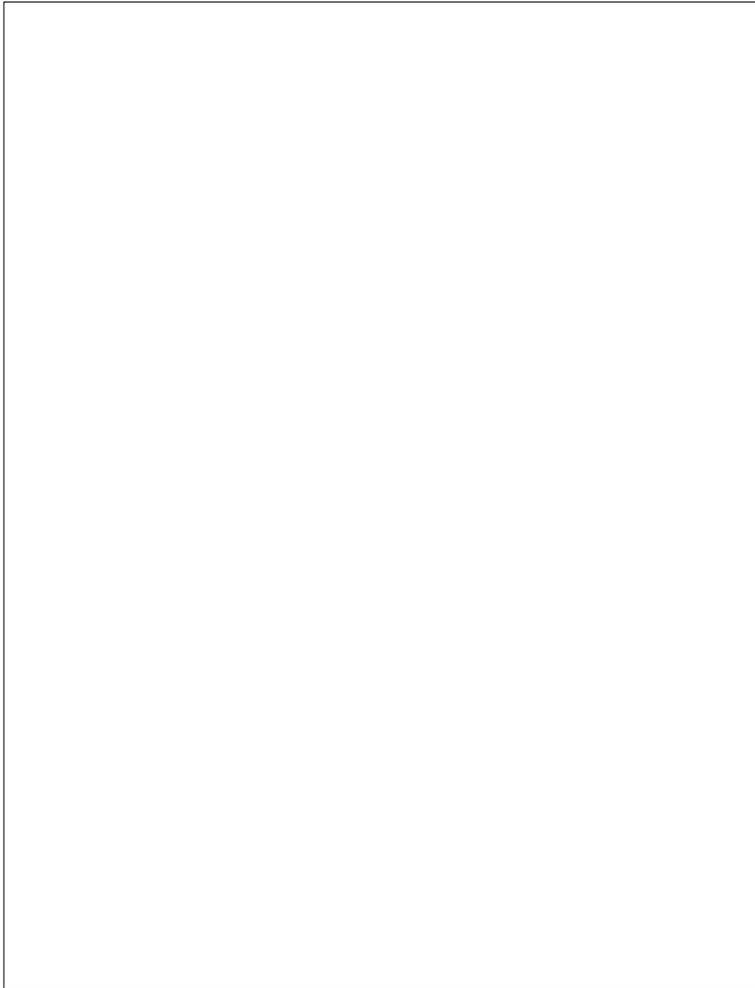


Figura 1. Esquema de la adhesión, activación y agregación plaquetaria (adaptado de [4]).

unión de la plaqueta a la superficie subendotelial, mantiene una monocapa plaquetaria que permite la hemostasia endotelial, pero impide la embolización de agregados de plaquetas (Fig. 1 y 2) [4,5].

Antagonistas de los receptores plaquetarios GpIIb/IIIa

Existen tres antagonistas de los receptores plaquetarios GpIIb/IIIa parenterales aprobados por la Food and Drug Administration estadounidense para el síndrome coronario agudo o la angioplastia/*stent* coronario (ASC), sobre la base de los ensayos clínicos realizados: abciximab, eptifibatida y tirofiban.

El abciximab es un anticuerpo monoclonal que se une al receptor de forma no competitiva. Tiene una vida media plasmática corta, 2 h, pero el bloqueo del receptor es prolongado. Aunque se detecta hasta dos semanas tras la infusión, el bloqueo máximo con aumento del tiempo de hemorra-

también contribuye a la formación local del trombo y a la microembolización plaquetaria distal.

Sea cual sea el mecanismo de activación plaquetaria, las plaquetas se agregan una a otra a través puentes de fibrinógeno o de factor de von Willebrand fijados a los receptores GpIIb/IIIa activados, por lo que su inhibición, desde el punto de vista teórico, prevendría la trombosis y la embolización de forma ideal; ello produce una completa antiagregación, cosa que el resto de los antiagregantes no consiguen, impide la trombosis local provocada por la agregación plaquetaria, trombosis que no inhiben los anticoagulantes habituales; además, al no inhibir la

gia se prolonga entre 6 y 12 h. Esta prolongada persistencia de la activación permite que se establezca la pared arterial, lo que beneficia hipotéticamente la cicatrización endotelial [6].

La eptifibatida y el tirofiban producen una inhibición competitiva del receptor, por lo que tienen mayor vida media, pero el bloqueo del receptor más corto no produce efecto anticuerpo. Tienen mayor especificidad que el abciximab, ya que no se unen a otras integrinas de membrana, pero menor afinidad.

La eptifibatida es un hexapéptido circular sintético que se elimina por vía renal y el tirofiban es una molécula no peptídica sintética que se elimina por



Figura 2. Modo de actuación de los inhibidores de los receptores GpIIb/IIIa en la antiagregación plaquetaria (adaptado de [4]).

vía renal sólo parcialmente [7]. La dosis de ambos debe ajustarse en insuficiencia renal.

Se han sintetizado antagonistas de los receptores GpIIb/IIIa para administración oral, como xemilofibán, orbofibán, sibrafibán o lotrafibán, con la esperanza que al menos igualaran los resultados obtenidos con los de administración endovenosa; sin embargo, en los ensayos clínicos realizados con ellos, se ha demostrado un incremento muy significativo de la mortalidad con estos agentes respecto al placebo, sin aumento de IAM ni de la necesidad de revascularización; de ello se deduce que se ha producido por un efecto tóxico apoptótico sobre las células miocárdicas y no por un mecanismo protrombótico [8,9].

Antagonistas de los receptores plaquetarios GpIIb/IIIa y enfermedad coronaria

Se han realizado muchos estudios en síndrome coronario agudo o tras ASC con tratamiento convencional mediante aspirina y heparina o bien con fibrinolíticos asociados o no con los antagonistas de los receptores GpIIb/IIIa, obteniéndose resultados significativamente superiores con la utilización de éstos.

Los estudios realizados con abciximab en ASC han demostrado una reducción del riesgo de muerte, IAM o necesidad de revascularización urgente entre un 35 y un 54%, efecto que persiste entre seis meses y tres años. El abciximab se asociaba a heparina sódica, administrándose al grupo control únicamente heparina o aspirina según el estudio. Se requirió una perfusión continua de 12 horas para alcanzar una eficacia clínica significativa, ya que su administración en bolo obtuvo un efecto clínico limitado. En el primer ensayo hubo mayor número de complicaciones hemorrágicas en el grupo de abciximab, lo que no ocurrió en el resto de estudios, al bajar la dosis de heparina que se asocia al inhibidor [10-12].

En los estudios realizados con eptifibatida y tirofiban se ha demostrado un beneficio superior al 25% en la reducción de muerte, IAM o necesidad de revascularización quirúrgica urgente en pacientes sometidos a ASC comparado a pacientes a los que se administró heparina únicamente o doble antiagregación (aspirina + clopidogrel). Siguiendo modelos farmacodinámicos, las dosis de eptifibatida fueron incrementándose progresivamente en los distintos ensayos clínicos, obteniéndose mejores resultados con dosis más altas, con una estrategia de doble bolo y una perfusión de

entre 18 y 24 h, sin aumento de las complicaciones hemorrágicas [13-16]. Las contraindicaciones relativas con el uso de los antagonistas de los receptores GpIIb/IIIa son similares a los de los fibrinolíticos. La tasa de hemorragias intracraneales no ha sido superior a la de los grupos a los que se administró heparina, y la de hemorragias en general, sólo ligeramente superior, sin alcanzar significación estadística [17].

Los pacientes deben ser monitorizados en cuidados intensivos con recuentos de plaquetas antes de la administración del fármaco y posteriormente a las 4 y 24 h. La incidencia de trombocitopenia leve y grave es significativamente superior con abciximab que con placebo, cosa que no ocurre con eptifibatida y tirofiban [18].

El abciximab se administra en un bolo intravenoso de 0,25 mg/kg, 10 min antes del procedimiento, y posteriormente en perfusión continua en dosis de 0,25 µg/kg/min hasta un máximo de 10 µg/min, durante 12 h. Tras la perfusión, se mantiene un bloqueo muy alto del receptor, con una media de incremento de tiempo de coagulación activado de 35 s. Se ha puesto sobre el papel el tema de la posible respuesta inmune. Aunque se han detectado anticuerpos anti-abciximab, la administración repetida parece ser segura y eficaz, según se desprende de los registros de pacientes a los que se les ha administrado de forma repetida [19].

La dosis más usada de eptifibatida es un bolo de 180 µg/kg, seguido de un bolo adicional de 180 µg/kg 10 min después y una perfusión de 2 µg/kg/min durante 18-24 h, y de tirofiban, en un bolo de 10 µg/kg durante 3 min, seguido de una perfusión de 0,15 µg/kg/min durante 18-24 h. En ambos, el tiempo de hemorragia se normaliza a las 3-4 h de finalizar la administración, y ambos requieren ajustes con relación a la función renal. Debe monitorizarse el recuento de plaquetas a pesar de un riesgo de hemorragia menor que con el abciximab.

En caso de requerirse una intervención quirúrgica urgente tras haber utilizado abciximab, ésta debe

retrasarse al menos 12 h, siendo lo ideal 1-2 días. En caso de haber utilizado eptifibatida o tirofiban, no es necesario retrasar la cirugía, aunque sí evitar el uso de heparina o al menos utilizarla en dosis reducida [20].

La razón de la asociación de antagonistas de los receptores GpIIb/IIIa a fibrinolíticos se basa en que aunque el componente de fibrina de un trombo es sensible a la disolución mediante fibrinolíticos, las plaquetas no lo son y pueden ser causa de 'resistencia a trombólisis' [21].

Los resultados obtenidos en la bibliografía coronaria sugieren que la combinación de ambos fármacos acelera la lisis del trombo, mejora la tasa de reperfusión y los resultados clínicos. La tendencia es utilizar la dosis habitual del inhibidor reduciendo la dosis de fibrinolítico en un 25-50%, para evitar complicaciones hemorrágicas [22].

Antagonistas de los receptores plaquetarios GpIIb/IIIa en angiología y cirugía vascular y endovascular

El importante papel que desempeñan las plaquetas en el proceso trombótico y en el desarrollo de lesiones arteriales hacen pensar que el tratamiento con antagonistas de los receptores GpIIb/IIIa podría ser efectivo en su prevención y tratamiento, pero su farmacodinámica obliga a utilizarlo en situaciones concretas. Los estudios publicados son mucho menores que los que existen en patología coronaria, y se basan sobre todo en su eficacia en el tratamiento de la isquemia grave como fibrinolítico, y en menor grado para mejorar los resultados de distintos procedimientos endovasculares. Asimismo, se han publicado casos aislados de efectividad de estos agentes en la lisis de trombosis renales o carotídeas [23,24].

A pesar de que la mayoría de estudios utilizan abciximab, hay que destacar que en patología vascular podría ser más recomendable la utilización de eptifibatida o tirofiban, no solamente por su menor

coste, sino también porque su efecto antiplaquetario desaparece a las pocas horas de suspender su administración, en contrapartida de las 12 h que requiere el abciximab; ello haría más segura una intervención quirúrgica urgente que, en ocasiones, es necesario realizar en este tipo de patología.

Antagonistas de los receptores plaquetarios GpIIb/IIIa en trombólisis

La terapia combinada de fibrinolíticos con antagonistas de los receptores GpIIb/IIIa supone una forma prometedora de acelerar la reperfusión, prevenir la reobstrucción, disminuir la dosis de fibrinolíticos y mejorar la evolución clínica. Ello se debe al mecanismo complementario de ambas fármacos. El componente fibrinoso del trombo oclusivo es sensible a la disolución por el fibrinolítico. Sin embargo, no tiene efecto sobre las plaquetas, que tenderían a reaccumularse en la superficie y son una fuente de inhibidor del activador del plasminógeno 1. Esto ayuda a crear una situación de 'resistencia a la trombólisis', en la que una lisis incompleta, la exposición del trombo rodeado de trombina y los efectos directos de la trombólisis perpetúan la activación plaquetaria y potencialmente disparan la retrombosis o reobstrucción [25]. En teoría, la inhibición de la actividad plaquetaria durante la trombólisis desplazaría el balance formación/disolución del trombo hacia la disolución, produciendo una lisis más rápida.

Para confirmar estos fundamentos teóricos se han realizado diversos estudios, en los que generalmente se ha utilizado abciximab.

Inicialmente se publicaron estudios de observación, con abciximab asociado a urocinasa, junto con heparina, en trombosis protésicas o de arteria nativa, con un éxito técnico del 100%, un 7% de retrombosis, y un tiempo de lisis de 2 h [26].

En los ensayos clínicos se han confirmado estos resultados. En 84 pacientes con trombosis arterial

grave se administró activador del plasminógeno tisular recombinante (rt-PA) y heparina. A una mitad se les asoció aspirina, y a la otra, abciximab. En este grupo fue menor el tiempo de lisis, la tasa de rehospitalización, de reintervenciones y de amputación [27].

En el estudio PROMPT (*Platelet Receptor Antagonists in Order to Manage Peripheral Artery Thrombosis*) se aleatorizaron pacientes con trombosis arterial grave para recibir urocinasa sola o asociada a abciximab. Todos recibían, asimismo, heparina y aspirina. En el grupo de abciximab hubo menor tasa de reintervenciones, de reamputación y menor tiempo de lisis, pero cuatro hemorragias mayores, tres de ellas de la zona de punción [28].

En el estudio RELAX (*ReoPro and Retabase Lysis of Arterial Occlusions in the Lower Extremities*) se trataron trombosis arteriales y clínica de isquemia aguda o subaguda que no requirieran cirugía urgente. A un grupo se administró reteplasa, y a otro, reteplasa asociada a abciximab. En ambos grupos se asoció aspirina y heparina. No hubo complicaciones hemorrágicas, así como tampoco diferencias entre los dos grupos en la tasa de éxito técnico, amputación o muerte. En el grupo de abciximab hubo una menor tasa de embolización distal que requiriera intervención quirúrgica [29].

También se ha comparado abciximab y tirofiban, asociado a rt-PA en trombólisis. Los resultados fueron iguales entre ambos grupos. No hubo complicaciones hemorrágicas, y únicamente el tiempo de lisis fue menor en el grupo de abciximab [30].

La dosis recomendada de abciximab es de 0,25 mg/kg en bolo y 0,125 µg/kg/min (máx. 10 µg/min).

Antagonistas de los receptores plaquetarios GpIIb/IIIa y cirugía endovascular infrainguinal

Las intervenciones quirúrgicas endovasculares provocan daño endotelial y de la pared arterial subya-

cente. Esto, unido al bajo estrés de rozamiento y a la mala salida distal que existe en los procedimientos infrainguinales complejos como los realizados infra-poplíteamente, las obstrucciones largas de la femoral superficial o las obstrucciones poplíteas, produce superficies altamente trombogénicas y contribuye a complicaciones graves como reobstrucción precoz, embolización distal y proliferación intimal. La obstrucción trombótica local en esta situación se inicia por la adhesión plaquetaria, seguido de la activación y agregación, lo que dispara la cascada de la coagulación. La terapia estándar mediante heparina y antiagregantes convencionales puede ser insuficiente para prevenir la reobstrucción en intervenciones complejas. En estos casos, la asociación de un antagonista de los receptores plaquetarios GpIIb/IIIa podría ser una solución, como se ha demostrado en territorio coronario, para disminuir las complicaciones trombóticas mediadas por las plaquetas sin aumentar el riesgo de hemorragia.

A pesar de los fundamentos teóricos, los resultados en diferentes estudios no evidencian claramente que la administración de antagonistas de los receptores GpIIb/IIIa mejore la permeabilidad de los *stents* infrainguinales, salvo en situaciones concretas [31, 32]; por ello, se recomendaría su utilización en procedimientos de alto riesgo trombótico como la angioplastia infrapoplíteas, sobre todo cuando sólo hay un tronco distal de salida o las obstrucciones largas de la arteria femoral superficial.

Antagonistas de los receptores plaquetarios GpIIb/IIIa y *stenting* carotídeo

El *stenting* carotídeo supone un procedimiento cada vez más utilizado en el tratamiento de las estenosis carotídeas sintomáticas y asintomáticas, siendo una de sus complicaciones más temidas la aparición de

un accidente isquémico cerebral. Para disminuir al máximo el riesgo de ictus, se están investigando y utilizando fármacos y dispositivos mecánicos. Teniendo en cuenta la efectividad de los inhibidores de los receptores GpIIb/IIIa en las intervenciones coronarias, es lógico pensar su beneficio potencial en el *stenting* carotídeo. Como contrapartida, en esta localización, podría estar aumentado el riesgo de hemorragia cerebral. Los resultados obtenidos son contrvertidos, por lo que no se puede dar una recomendación definitiva [33,34]. Frente a estudios que han demostrado menores tasas de ictus con su utilización, en otros el número ha sido mayor, sobre todo con relación a hemorragias intracerebrales. Lo que sí se ha demostrado es que en este procedimiento la primera línea de prevención es la protección mediante filtro o flujo invertido, pudiendo quedar los antagonistas de los GpIIb/IIIa como una segunda línea de tratamiento [35,36].

Conclusión

Los antagonistas de los receptores GpIIb/IIIa plaquetarios son una atractiva línea en la prevención y tratamiento de la trombosis arterial, ya que bloquean el punto final de la agregación plaquetaria, provocan una antiagregación completa e impiden así la trombosis arterial. Los resultados en el tratamiento del síndrome coronario agudo, en el ASC y en las trombosis arteriales graves así lo corroboran. En los procedimientos endovasculares infrainguinales debe reservarse para casos de alto riesgo trombótico, como las lesiones distales con mala salida y las obstrucciones largas de la femoral superficial. En el ASC, la posibilidad de hemorragia cerebral ha limitado su utilización, recomendándose únicamente en aquellos casos en que no puedan usarse dispositivos de protección cerebral.

Bibliografía

1. Antithrombotic Trialists' Group. Collaborative metaanalysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002; 324: 71-86.
2. Tran H, Anand S. Oral antiplatelet therapy in cerebrovascular disease, coronary artery disease and peripheral artery disease. *JAMA* 2004; 292: 1867-74.
3. Cassar K, Bachoo P, Brittenden J. The role of platelets in peripheral vascular disease. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2003; 25: 6-15.
4. Shlansky-Goldberg R. Platelet aggregation inhibitors for use in peripheral vascular interventions: what can we learned from the experience in the coronary arteries? *J Vasc Interv Radiol* 2002; 13: 229-46.
5. Topol EJ, Yadav JS. Recognition of the importance of embolization in atherosclerosis vascular disease. *Circulation* 2000; 101: 570-80.
6. Collier BS. Potential non-glycoprotein IIb/IIIa effects of abciximab. *Am Heart J* 1999; 138 (Suppl): S1-5.
7. Sacrborough RM, Kleiman NS, Phillips DR. Platelet glycoprotein IIb/IIIa antagonist: what are the relevant issues concerning their pharmacology and clinical use. *Circulation* 1999; 100:437-44.
8. Dyke CM. Safety of glycoprotein IIb/IIIa inhibitors: a heart surgeon's perspective. *Am Heart J* 1999; 138: 307-16.
9. Chew DP, Bhatt DL, Sapp S, Topol EJ. Increased mortality with oral platelet glycoprotein IIb/IIIa antagonists. A meta-analysis of phase III multicentre randomized trials. *Circulation* 2001; 103: 201-6.
10. Topol E, Ferguson JJ, Weisman HF, Tcheng JE, Ellis SG, Kleiman NS, et al. Long-term protection from myocardial ischemic events in a randomized trial of brief integrin beta3 blockade with percutaneous coronary intervention. EPIC Investigators Group. Evaluation of platelet IIb/IIIa inhibition for prevention of ischemic complications. *JAMA* 1997; 278: 479-84.
11. 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.
12. 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.
13. The IMPACT-II Investigators. Randomised placebo-controlled trial of effect of eptifibatide on complications of percutaneous coronary intervention: IMPACT-II. Integrilin to minimize platelet aggregation and coronary thrombosis-II. *Lancet* 1997; 349: 1422-8.
14. The PURSUIT Investigators. Inhibition of platelet glycoprotein IIb/IIIa with eptifibatide in patients with acute coronary syndrome: the PURSUIT Trial Investigators. Platelet glycoprotein IIb/IIIa in unstable angina: receptor suppression using integrilin therapy. *N Engl J Med* 1998; 339: 436-43.
15. O'Shea JC, Hafley GE, Greenberg S, Hasselblad V, Lorenz TJ, Kitt MM, et al. Platelet glycoprotein IIb/IIIa integrin blockade with eptifibatide in coronary stent intervention: The ESPRIT trial: a randomised controlled trial. *JAMA* 2001; 285: 2468-73.
16. The PRISM Investigators. A comparison of aspirin plus tirofiban with aspirin plus heparin for unstable angina. Platelet receptor inhibition in ischemic syndrome management (PRISM) study. *N Engl J Med* 1998; 338: 1498-505.
17. Tcheng JE. Clinical challenges of platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor inhibitor therapy: bleeding, reversal, thrombocytopenia, and retreatment. *Am Heart J* 2000; 139 (Suppl): S38-45.
18. Dasgupta H, Blankenship JC, Word GC, Frey CM, Demko SL, Menapace FG. Thrombocytopenia complicating treatment with intravenous glycoprotein IIb/IIIa receptor inhibitors: a pooled analysis. *Am Heart J* 2000; 140: 206-11.
19. Madan M, Kereiakes DJ, Hermiller JB, Rund MM, Tudor G, Anderson L, et al. Efficacy of abciximab readministration in coronary intervention. *Am J Cardiol* 2000; 85: 435-40.
20. Topol EJ, Easton D, Harrington RA, Amarenco P, Califf RM, Graffagnino C, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled, international trial of the oral IIb/IIIa antagonist lotrafiban in coronary and cerebrovascular disease. *Circulation* 2003; 108: 399-406.
21. Cannon CP. Overcoming thrombolytic resistance: rationale and initial clinical experience combining thrombolytic therapy and glycoprotein IIb/IIIa receptor inhibition for acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34: 1395-402.
22. Topol EJ. Toward a new frontier in myocardial reperfusion therapy emerging platelet pre-eminence. *Circulation* 1998; 97: 211-8.
23. Berkompas DC. Anciximab combined with angioplasty in a patient with renal artery stent subacute thrombosis. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1998; 45: 272-4.
24. Calais P, Bock K, Herrlinger JD, Schommer B, Schroder J. Lysis of an extensive thrombus in the internal carotid artery using a glycoprotein IIb/IIIa receptor antagonist. *Dtsch Med Wochenschr* 2001; 126: 680-3.
25. Cannon CP. Overcoming thrombolytic resistance: rationale and initial clinical experience combining thrombolytic therapy and glycoprotein IIb/IIIa receptor inhibition for acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34: 1395-402.
26. Tepe G, Schott U, Erley CM, Albes J, Claussen CD, Duda SH. Platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor antagonist used in conjunction with thrombolysis for peripheral arterial thrombosis. *AJR Am J Roentgenol* 1999; 172: 1343-6.
27. Schweizer J, Kirsh W, Koch R, Muller A, Gellner G, Forkmann L. Short and long-term results of abciximab versus aspirin in conjunction with thrombolysis for patients with peripheral occlusive arterial disease and thrombosis. *Angiology* 2000; 51: 913-23.
28. Duda SH, Tepe G, Luz O, Ouriel K, Dietz K, Hahn U, et al. Abciximab and urokinase alone in the treatment of peripheral artery occlusion: a randomized pilot trial (the PROMPT study). *Radiology* 2001; 221: 689-96.

29. Ouriel K, Castaneda F, McNamara T, Swischuk J, Tepe G, Smith JJ, et al. Reteplase monotherapy and reteplase/abciximab combination therapy in peripheral arterial occlusive disease: results from the RELAX trial. *J Vasc Interv Radiol* 2004; 15: 229-38.
30. Schweizer J, Kirch W, Koch R, Muller A, Hellner G, Forkmann L. Use of abciximab and tirofiban in patients with peripheral arterial occlusive disease and arterial thrombosis. *Angiology* 2003; 54: 155-61.
31. Ansel GM, Silver MJ, Botti CF Jr, Rocha-Sing K, Bates MC, Rosenfield K, et al. Functional and clinical outcomes of nitinol stenting with and without abciximab for complex superficial femoral artery disease: a randomised trial. *Catheter Cardiovasc Interv* 2006; 67: 288-97.
32. Dörffler-Melly J, Mahler F, Do D, Triller J, Baumgartner I. Adjunctive abciximab improves patency and functional outcome in endovascular treatment of femoropopliteal occlusions: Initial experience. *Radiology* 2005; 237: 1103-9.
33. Kapadia SR, Bajzer CT, Ziada KM, Bhatt DL, Wazni OM, Silver MJ, et al. Initial experience of platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibition with abciximab during carotid stenting. A safe and effective adjunctive therapy. *Stroke* 2001; 32: 2328-32.
34. Wholey MH, Wholey MH, Eles G, Toursakissian B, Bailey S, Jarmolowski C, et al. Evaluation of glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in carotid angioplasty and stenting. *J Endovasc Ther* 2003; 10: 42-4.
35. Kopp CW, Steiner S, Nasel C, Seidinger D, Mlekusch I, Lang W, et al. Abciximab reduces monocyte tissue factor in carotid angioplasty and stenting. *Stroke* 2003; 34: 2560-7.
36. Levy EI, Hopkins IN. Utility of abciximab during carotid stenting when distal protection is contraindicated. *Stroke* 2003; 34: 2567.

*PLATELET GpIIb/IIIa RECEPTOR ANTAGONISTS IN ANGIOLOGY
AND VASCULAR AND ENDOVASCULAR SURGERY*

Summary. Introduction. *Platelets play a fundamental role in the appearance of atherothrombotic processes. The endothelial lesion triggers the process of platelet adhesion, activation and aggregation, which follows different paths but finally comes to the same endpoint, that is, the aggregation of platelets to each other by means of fibrinogen bridges joined to activated GpIIb/IIIa receptors. From this, the ideal drugs for the prevention and treatment of atherothrombotic complications would be the antagonists of these receptors.* Aim. *To review their use and effectiveness in Vascular and Endovascular Surgery.* Development. *The platelet GpIIb/IIIa receptor antagonists abciximab, eptifibatide and tirofiban have proved to be effective in treating acute coronary syndrome, in the placement of coronary stents, in the treatment of severe arterial thromboses and in specific cases of infrainguinal endovascular surgery and carotid stent/angioplasty procedures.* Conclusions. *Knowledge of platelet GpIIb/IIIa receptor antagonists is necessary in angiology and vascular surgery, as they can be useful in the treatment of severe arterial thromboses and in the placement of infrainguinal and carotid stents.* [ANGIOLOGÍA 2007; 59: 207-15]

Key words. *Antiplatelet drugs. GpIIb/IIIa receptor antagonists. Platelets.*