

Revisión sistemática y Meta-Análisis de Abciximab

Leandro Biagini A.

Departamento de Medicina, Hospital Clínico Universidad de Chile y Centro de Epidemiología Clínica, Facultad de Medicina, Universidad de Chile.

Introducción

El Abciximab, cuyo nombre comercial en nuestro país es ReoPro®, es un medicamento que pertenece al grupo de los antiagregantes plaquetarios.

La agregación plaquetaria está mediada por la unión de receptores plaquetarios a diversos receptores de la pared vascular, que incluyen el colágeno subendotelial (aquel correspondiente al receptor plaquetario es el GpIa), el factor von Willebrand (GpIb y IIb/IIIa) y el fibrinógeno (IIb/IIIa). La unión a estas proteí-

nas estructurales en conjunto con la acción de estimulantes solubles mediadores del receptor, tales como trombina, adenosina difosfato (ADP) y tromboxano A2 (TxA2), inducen la activación plaquetaria. Este proceso envuelve la movilización de calcio desde depósitos intracelulares, la activación de varias kinasas intracelulares y la liberación de ácido araquidónico desde los fosfolípidos de las membranas, dando por resultado la generación de tromboxano A2 (TxA2) (1).

La agregación plaquetaria resulta de la conversión del receptor IIb/IIIa a una forma que puede unirse a proteínas adhesivas. Se opone a este proceso, en forma normal, la secreción desde el endotelio vascular, de prostaciclina (PGI₂), otro producto de la degradación del ácido araquidónico (1). Durante y después de la agregación, las plaquetas liberan muchas sustancias que pueden inducir más activación plaquetaria, vasoconstricción y mitogénesis. Estas sustancias incluyen: el factor de crecimiento del fibroblasto, ADP, serotonina factor plaquetario 4 y β -tromboglobulina. La liberación plaquetaria de

serotonina normalmente causa vasodilatación, sin embargo, puede inducir vasoconstricción en presencia de endotelio dañado o anormal (ateroesclerótico). Este mecanismo de vasoconstricción mediado por plaquetas, ha sido implicado en varios estados patológicos incluyendo el fenómeno de Raynaud y el espasmo coronario (1).

Las plaquetas juegan un rol crítico en la hemostasia normal, previniendo pérdidas continuas de sangre después de injurias vasculares. Mediante la adhesión a los sitios de injuria, reclutamiento de otras plaquetas y células sanguíneas para el desarrollo de un coágulo, y activación de la cascada de coagulación plasmática, se efectúa la hemostasia primaria. En sincronía con los productos finales de la cascada de coagulación, predominantemente fibrina, un coágulo más estable se forma rápidamente. Sin embargo, debido a esos mismos mecanismos, las plaquetas también contribuyen directamente a la trombosis vascular patológica.

En la existencia de estos mecanismos, radica la racionalidad para el uso de los agentes antiplaquetarios en el tratamiento de las enfermedades coronarias.

Los agentes antiplaquetarios pueden interferir con varias de las funciones plaquetarias, incluyendo la agregación, liberación del contenido de los gránulos y la constricción vascular mediada por las plaquetas. Pueden ser clasificados de acuerdo a sus mecanismos de acción (1) en:

- Clase I: Aspirina y compuestos relacionados (antiinflamatorios no esteroideos y sulfonpirazona). Actúan bloqueando la enzima ciclooxigenasa (prostaglandina H sintetasa) que media la primera etapa en la biosíntesis de prostaglandinas y tromboxano desde el ácido araquidónico.
- Clase II: Dipyridamol. Inhibe la degradación del AMP cíclico mediada por fosfodiesterasas, lo que previene la activación plaquetaria por múltiples mecanismos.

- Clase III: Ticlopidina y Clopidrogel. Alcanzan su efecto antiplaquetario bloqueando la unión del ADP a un receptor tipo 2 purinérgico de baja afinidad y previniendo la activación del complejo receptor GPIIb/IIIa y la subsecuente agregación plaquetaria.

- Clase IV: Anticuerpos anti IIb/IIIa y antagonistas del receptor, que inhiben la vía final común de la agregación plaquetaria y pueden también prevenir la adhesión inicial a las paredes del vaso.

Los agentes antiplaquetarios de clase IV desarrollados hasta la fecha son (1):

Abciximab
Tirofiban
Eptifibatide
Lamifiban
Eradafiban
Lefrabadibian
Xemilofiban
Librafiban
Raxifiban

De los productos más arriba enumerados, se encuentran disponibles en Chile, en la actualidad, Abciximab (ReoPro[®]) y Tirofiban, de los cuales se revisará la evidencia, en relación a su efectividad en cardiopatía coronaria, de abciximab, del que se ha solicitado su incorporación al arsenal terapéutico del Hospital y el que, de los 2 productos mencionados más arriba, aparece como el más efectivo.

Metodología

Para efectuar una revisión sistemática de abciximab en relación a su efectividad clínica en cardiopatía coronaria, se realizó una búsqueda en MEDLINE, usando las palabras claves abciximab y ReoPro. De los 52 trabajos obtenidos, se seleccionaron aquellos que fueron realizados usando un diseño de asignación aleatoria, simple o doble ciego, usando como grupo control la terapia estandar. Dado que muchos de los trabajos que evalúan la efectividad de abciximab usan como indicador de efectividad, una

variable compuesta, consistente en muerte-infarto agudo del miocardio-reintervención coronaria, variable que si bien es útil para establecer efectividad, no resulta adecuada para tomar decisiones, para el presente análisis se usó, como criterio adicional de selección, aquellos trabajos que además de tener un diseño de asignación aleatoria, entregaban resultados que permitían desagregar la variable compuesta en sus componentes, por lo que los resultados del presente análisis se comunican usando mortalidad, infarto agudo del miocardio y reintervención coronaria como variables separadas.

Los trabajos seleccionados, usando los criterios más arriba enumerados, se obtuvieron en versión completa, y posteriormente fueron analizados para determinar su validez y su calidad, con la pauta de evaluación del Evidence-Based Medicine Working Group (2), y sólo aquellos trabajos considerados válidos y que tuvieran un número de respuestas positivas igual o mayor a 5 de las 7 que contiene la pauta, fueron incluidos. La pauta de evaluación usada se entrega en el Apéndice.

Como resultado de la aplicación de los criterios de inclusión y posterior análisis de la validez y calidad de los trabajos, 6 estudios (3, 4, 5, 6, 7, 8), de los 52 identificados, fueron seleccionados para ser incluidos en el análisis.

Los resultados de los 6 estudios incluidos en el análisis fueron combinados para obtener un resultado ponderado, tanto de los parámetros de efectividad clínica (muerte, infarto agudo del miocardio, revascularización coronaria), como de los eventos adversos (hemorragia intracraneana, sangramiento mayor, sangramiento menor). La combinación de los resultados, se hizo usando el modelo de efecto random, descrito por DerSimonian y Laird (9).

Generalidades

La primera generación de antagonistas plaquetarios GPIIb/IIIa, fueron los anticuerpos monoclonales

murinos. La segunda generación de anticuerpos, perdió el fragmento Fc, el cual fue removido para prevenir antigenicidad y el fragmento Fab fue unido a las regiones constantes de inmunoglobulina humana, formando un compuesto quimérico. Abciximab es el fragmento Fab del anticuerpo monoclonal quimérico humano-murino 7E3, también conocido como C7E3.

Farmacocinética

Después de la administración de un bolus e.v., la concentración libre en plasma de la droga, disminuye rápidamente con una vida media inicial de menos de 10 minutos, con una segunda fase con una vida media de 30 minutos, probablemente relacionada a la rápida unión con el receptor plaquetario GPIIb/IIIa. La función plaquetaria generalmente se recupera a la 48 horas, sin embargo, abciximab permanece en la circulación por hasta 10 días en un estado unido a las plaquetas. Al terminar una infusión constante, la concentración plasmática libre cae rápidamente en el curso de las próximas 6 horas y luego declina a una velocidad menor.

Farmacodinamia

La administración e.v. de abciximab en dosis que van de 0.15 mg/Kg produce una rápida inhibición, dosis-dependiente, de la función plaquetaria, medida por la agregación plaquetaria ex vivo, en respuesta a ADP. A la dosis más alta, 80% de los receptores plaquetarios GPIIb/IIIa están ocupados durante 2 horas y la agregación plaquetaria está completamente inhibida. Una inhibición sostenida se obtiene con infusiones prolongadas (12 a 24 horas), y un bloqueo de bajo nivel del receptor está presente hasta 10 días después del fin de la infusión. La agregación plaquetaria en respuesta a 5.0 mmol de ADP regresa aun nivel $\geq 50\%$ del nivel previo a la infusión en 24 horas, en la mayoría de los pacientes.

Abciximab también se une al receptor de vitronectin, un «integrin» que se encuentra en las plaquetas y en

las células del músculo liso. La unión previene los efectos mediados por vitronectin, incluyendo generación de trombina mediada por plaquetas, retracción del coagulo, y migración y proliferación de células de músculo liso (1)

Evidencia clínica:

Las principales indicaciones de abciximab en cardiopatía coronaria son:

- Angioplastía coronaria
- Angina inestable
- Infarto Agudo del Miocardio (IAM)

Angioplastía Coronaria:

La efectividad de abciximab para esta indicación fue estudiada en 2 ensayos clínicos (3,4). El primero de ellos [el estudio EPIC (3)] es un estudio que evaluó la efectividad de abciximab en angioplastías de alto riesgo, entendiendo por «alto riesgo» pacientes con:

- 1.- IAM evolucionando dentro de las 12 horas del inicio de los síntomas, que necesitaban angioplastía percutánea directa o de «rescate»
- 2.- Angina post-infarto precoz o angina inestable, con al menos 2 episodios de angina de reposo asociados con cambios en el ECG de reposo durante las 24 hrs. previas, a pesar de la terapia médica.
- 3.- Características clínicas o angiográficas indicadoras de alto riesgo, de acuerdo al criterio del American Heart Association y del American College of Cardiology modificadas por Ellis et al.

El promedio de edad de los pacientes fue de 60 años, excluyéndose aquellos pacientes de 80 años o más. El 70 % de los pacientes fueron de sexo masculino y los esquemas de administración usados fueron:

- a) Abciximab en bolus de 0.25 mg/Kg de peso.
- b) Abciximab en bolus de 0.25 mg/Kg de peso, seguido por una infusión de 10 mg. por minuto que se mantuvo por 12 horas.
- c) Placebo

Todos los pacientes recibieron además aspirina en dosis de 325 mg. al menos 2 horas antes de la angioplastía y diariamente después del procedimien-

to, y Heparina en un bolus inicial de 10.000 a 12.000 unidades, seguido por dosis incrementales en bolus de hasta 3.000 unidades cada 15 minutos (no se administraron más de 20.000 unidades durante el procedimiento), con el objeto de alcanzar un tiempo de coagulación activado entre 300 a 350 segundos, durante el procedimiento.

Otras causas de exclusión fueron: diátesis hemorrágica, cirugía mayor en las 6 semanas previas y AVE en los dos años precedentes.

El estudio es un estudio multicéntrico, randomizado y doble ciego, en que todos los pacientes fueron seguidos hasta el final del periodo de seguimiento, que fue de 30 días después de la randomización. Se usó un análisis de acuerdo a «intención de tratamiento». Los grupos eran similares al iniciarse el estudio y fueron tratados de la misma manera, aparte de la intervención en estudio.

El número total de pacientes estudiados fue de 2.099, los que quedaron distribuidos en: 695 pacientes en el grupo abciximab en bolus; 708 pacientes en el grupo abciximab en bolus más infusión; y 696 pacientes en el grupo placebo.

El segundo estudio [el estudio EPILOG (4)], evaluó la efectividad de abciximab en angioplastía coronaria en pacientes de alto y bajo riesgo pero usando bajas dosis de heparina. Se incluyeron pacientes de mas de 21 años siendo la edad media de los pacientes estudiados de 60 años. El 70% de los pacientes fueron hombres, y la lesión «target» debía tener una estenosis, de al menos, 60% del diametro del vaso.

La dosis de abciximab usada, fue de 0.25 mg/Kg administrada en bolus e.v. 10 a 60 minutos antes de la angioplastía, seguido por una infusión e.v. de 0.125 µg/Kg por minuto (máximo 10 µg por minuto) durante 12 horas.

El estudio se hizo comparando 3 grupos:

- a) abciximab más dosis de heparina standard, ajustada por el peso de los pacientes (un bolus inicial de 100 U de heparina por Kg. con un máximo de

10.000 U, seguido de bolus adicionales calculados para mantener un tiempo activado de coagulación de al menos 300 segundos).

b) abciximab más dosis baja de heparina, ajustada por el peso de los pacientes (un bolus inicial de 70 U de heparina por Kg, con un máximo de 7.000 U, seguido de bolus adicionales calculados para mantener un tiempo activado de coagulación de 200 segundos).

c) placebo más dosis de heparina standard, ajustada por el peso de los pacientes.

Todos los pacientes recibieron 325 mg. de aspirina oral c/24 hrs.

Pacientes que tenían un IAM o una angina inestable con cambios electrocardiográficos durante las 24 horas previas, fueron excluidos.

Otros criterios de exclusión fueron: implantación de Stent planeada; aterectomía rotacional; angioplastia percutánea realizada en los 3 meses previos; estenosis del tronco de la coronaria izquierda mayor del 50 %, no protegida por colaterales; terapia concurrente con warfarina o un tiempo de protrombina basal de 1.2 veces el valor control; AVE en los dos años previos o un déficit neurológico residual; neoplasia intracraneal, aneurisma o malformación arteriovenosa; historia de vasculitis, diátesis hemorrágica conocida o hemorragia interna activa; hipertensión arterial con una presión sistólica de más de 180 mmHg o una presión diastólica de más de 100 mmHg; cirugía mayor, hemorragia gastrointestinal o hemorragia genitourinaria en los 6 meses previos.

El trabajo es un estudio multicéntrico, randomizado y doble ciego. Todos los pacientes que entraron al estudio fueron debidamente contabilizados y caracterizados al final del seguimiento que fue de 6 meses. El análisis se hizo según «intención de tratamiento» y los grupos eran similares al iniciarse el estudio y, aparte de la intervención experimental, fueron tratados de la misma manera.

El número total de pacientes estudiados fue de 2.792 y su distribución por grupos fue: 918 pacientes, en el grupo de abciximab más heparina en dosis standard; 935 pacientes en el grupo abciximab más heparina en bajas dosis y 939 pacientes en el grupo de placebo más heparina en dosis standard.

Angina Inestable:

Los trabajos de abciximab en angina inestable son 2 (5, 6). El primero de ellos, es un trabajo de abciximab versus placebo, en pacientes que hubieran tenido, al menos, un episodio de angina con cambios dinámicos del segmento ST-T concomitante y que, además, al menos uno de los episodios de isquemia (ya sea dolor al pecho o cambios del segmento ST-T), haya ocurrido a pesar del reposo en cama y el tratamiento médico con heparina intravenosa y nitratos.

En este estudio se incluyeron pacientes de entre 38 a 73 años, con una edad media de 60-61 años, con una lesión responsable del cuadro, única y susceptible de angioplastia, siempre que, una segunda coronariografía seguida de angioplastia, pudiera ser realizada a las 18-24 horas después de la primera coronariografía que se hizo con carácter diagnóstico. El 67-80 % de los pacientes incluidos en el estudio fueron hombres.

Los pacientes recibieron placebo o abciximab en dosis de 0.25 mg/Kg en bolus e.v. seguido de una infusión de 10 µg/min. la que se mantuvo durante 20 a 26 horas (hasta 1 hora después de completada la angioplastia). Todos los pacientes recibieron, además, nitroglicerina e.v. en dosis de 50 a 200 µg/min, heparina en dosis suficiente para obtener un tiempo parcial de tromboplastina activada 2 a 2.5 veces el tiempo de control y aspirina, en dosis de 80 mg. como mínimo, una vez al día.

Los pacientes fueron excluidos del estudio si tenían características de isquemia progresiva que requiriera intervención inmediata, angioplastia previa en el mismo segmento dentro de los 6 meses previos, un

IAM Q dentro de los 7 días previos, mujeres en edad fértil, trauma mayor reciente incluyendo resucitación, cirugía o hemorragia gastrointestinal o genitourinaria dentro de las 6 semanas previas, desórdenes hepáticos o renales conocidos, historia de diátesis hemorrágica o un recuento de plaquetas inferior a 100.000 por mm³, y desórdenes autoinmunes conocidos.

El estudio es un ensayo clínico controlado, randomizado y doble ciego. Todos los pacientes que entraron al estudio fueron debidamente contabilizados y caracterizados al final del seguimiento. El tiempo de seguimiento fue la estadía hospitalaria de los pacientes, pero no se especifica de cuanto tiempo fue esta estadía. El análisis se hizo según «intención de tratamiento» y los grupos eran similares al iniciarse el estudio. Aparte de la intervención experimental, los grupos fueron tratados de la misma manera.

El número total de pacientes estudiados fue de 60 (30 pacientes por grupo) y se consideró angioplastia exitosa aquella que logró un diámetro residual de la estenosis del vaso culpable menor del 50 %, sin signos de infarto miocárdico o isquemia y sin operación de bypass coronaria urgente o muerte.

El segundo estudio [el estudio CAPTURE (6)], fue realizado en pacientes portadores de angina inestable refractaria, definida como: dolor al pecho en reposo con anomalías electrocardiográficas concomitantes, compatibles con isquemia miocárdica (depresión del segmento ST, elevación del segmento ST u ondas T anormales), y uno o más episodios de dolor al pecho típico, anormalidades electrocardiográficas, o ambos, compatibles con isquemia miocárdica, durante terapia con heparina e.v. y trinitrato de gliceril e.v., comenzada, al menos, 2 horas antes.

En este estudio se incluyeron pacientes con una edad media de 61 años, portadores de una enfermedad coronaria significativa con una lesión culpable susceptible de angioplastia.

El 72-73% de los pacientes fueron hombres.

Los pacientes fueron tratados con placebo o con abciximab 0.25 mg/Kg en bolus e.v. seguido de una infusión e.v. continua de 10 µg/min. La que se mantuvo por 18-24 hrs. (1 hora después de completada la angioplastia). Todos los pacientes recibieron además heparina en dosis ajustada para obtener un tiempo parcial de tromboplastina activada de 1 a 2.5 veces lo normal y aspirina en una dosis mínima diaria de 50 mg.

Los pacientes fueron excluidos del estudio si presentaban: infarto miocárdico reciente, a menos que los valores de creatin-kinasa hubieran vuelto a menos de 2 veces el límite superior de lo normal; características de isquemia persistente que requiriera intervención inmediata; una oclusión mayor al 50 % en el tronco de la coronaria izquierda o una lesión culpable localizada en un vaso de bypass; factores de riesgo para hemorragia tales como, cirugía, hemorragia digestiva o genitourinaria durante los 6 meses previos, o AVE durante los 2 años previos; administración planeada de anticoagulante orales, dextran e.v. o un agente trombolítico antes o durante la angioplastia; condiciones médicas subyacentes, tales como hipertensión arterial persistente a pesar de tratamiento, historia de diátesis hemorrágica; e historia de enfermedad autoinmune o un recuento de plaquetas inferior a 100.000 por mm³.

El estudio es un ensayo clínico controlado, multicéntrico y multinacional, randomizado, aparentemente abierto. Todos los pacientes que entraron al estudio fueron debidamente contabilizados y caracterizados al final del seguimiento, excepto un paciente del grupo placebo que se retiró después de la randomización. El seguimiento fue hasta los 6 meses, y los resultados fueron analizados de acuerdo a «intención de tratamiento». Ambos grupos estudiados fueron similares al iniciarse el estudio, y los pacientes, aparte de la intervención experimental, fueron tratados de la misma manera.

El número total de pacientes estudiados fue de 1.266 pacientes, de los cuales 636 fueron randomizados a recibir placebo y 630 a recibir abciximab.

Infarto Agudo del Miocardio:

Los trabajos que evalúan la efectividad de abciximab en IAM, también son 2 (7,8). El primero de ellos ⁽⁷⁾ es una prolongación del estudio EPIC (3), en que se analiza el subgrupo de pacientes de ese estudio con IAM.

En este estudio se incluyeron pacientes de entre 38 a 80 años, con una edad promedio de 60 años, portadores de IAM en evolución, a los que se les practicó una de dos tipos de angioplastia:

- Angioplastia «directa»: angioplastia coronaria en una arteria ocluida relacionada con el infarto, en pacientes con un IAM en evolución, dentro de las 12 hrs. del inicio de los síntomas, en los cuales la angioplastia fue la terapia de reperfusión primaria.

- Angioplastia de «rescate»: angioplastia coronaria de la arteria relacionada con el infarto en pacientes con IAM en evolución, dentro de las 12 horas del inicio de los síntomas, que hubieran recibido trombolisis como terapia inicial de reperfusión y que tuvieron evidencias clínicas y/o angiográficas de reperfusión fallida.

El 80 % de los pacientes incluidos en el estudio fueron hombres.

Los grupos estudiados son los mismos del estudio EPIC, vale decir, pacientes tratados con abciximab en bolus (0.25 mg./Kg e.v.), pacientes tratados con abciximab en bolus e infusión continua (0.25 mg./Kg e.v. seguido por una infusión e.v. continua de 10 µg/min. de 12 hrs. de duración) y pacientes tratados con placebo.

Además de la intervención experimental todos los pacientes recibieron Aspirina y Heparina.

Los criterios de exclusión son los mismos del estudio EPIC, así como el diseño y el análisis de los resultados.

El número de pacientes estudiados fue de 64 (a 42 se les practicó angioplastia directa y a 22 angioplastia de rescate), los que quedaron distribuidos en: 19 pacientes en el grupo abciximab en bolus, 22 pacientes en el grupo abciximab en bolus e infusión y 23 pacientes en el grupo placebo.

Los resultados fueron obtenidos a los 30 días y a los 6 meses, después de la randomización.

El segundo estudio (el estudio RAPPORT (8)), evaluó la efectividad de abciximab en pacientes portadores de IAM de menos de 12 horas de duración, referidos para angioplastia primaria. El IAM fue definido como un dolor torácico isquémico de más de 20 minutos de duración y acompañado de elevación del segmento ST significativa en 2 derivaciones contiguas, o por una imagen de bloqueo completo de rama izquierda nueva.

En este estudio se incluyeron pacientes de entre 52 a 71 años con una edad media de 61 años, a los cuales se les practicó angioplastia con balón o aterectomía direccional. La implantación de Stent se permitió en pacientes con grandes disecciones residuales con estenosis mayor del 50%, y en aquellos casos que representaban amenaza de oclusión vascular aguda.

El 72-73% de los pacientes fueron hombres.

Los pacientes fueron tratados con placebo o con abciximab en dosis de 0.25 mg/Kg. en bolus e.v., seguido de una infusión e.v. continua de 0.125 µg/Kg por minuto (máximo 10 µg/Kg) de 12 horas de duración.

Todos los pacientes recibieron además, aspirina y heparina en dosis de 100 U/Kg en bolus e.v., seguido de dosis ajustadas por peso, para mantener un tiempo de coagulación activada mayor de 300 segundos durante el procedimiento. La heparina podía mantenerse hasta un máximo de 48 horas, con la mantención de un tiempo parcial de tromboplastina activada de 60 a 85 segundos.

Los pacientes fueron excluidos del estudio si: presentaban trombocitopenia severa; un tiempo de

protrombina basal, de más de 1.2 veces el control; hemorragia interna reciente o cirugía mayor reciente; AVE previo; hipertensión arterial severa no controlada; angioplastia de la arteria relacionada con el infarto en los 3 meses previos; shock cardiogénico o resucitación prolongada; vasculitis; administración previa de abciximab o terapia fibrinolítica; inhabilidad para dar consentimiento informado por escrito.

El trabajo es un estudio multicéntrico, randomizado y doble ciego. Todos los pacientes que entraron al estudio fueron debidamente contabilizados y caracterizados al final del seguimiento, que fue de 6 meses.

Los resultados fueron analizados según «intención de tratamiento». Los grupos fueron similares al iniciarse el estudio, aunque hay menos pacientes con hipertensión arterial e IAM previo en el grupo tratado con abciximab (diferencias no estadísticamente significativas) y, fuera de la intervención experimental, los pacientes fueron tratados de la misma manera.

El número de pacientes estudiado fue de 483, de los cuales 242 fueron asignados al grupo placebo y 241 fueron asignados al grupo tratado con abciximab. Se comunican resultados a los 7 días, 30 días y 6 meses después de la randomización.

Resultados

Cuando los resultados de los trabajos descritos más arriba, se integran para obtener un resultado ponderado (Tablas I a IX), se puede observar que con el uso de abciximab se produce una pequeña reducción del riesgo de muerte a 30 días (Tabla I) de 0.32% (Intervalo de Confianza (IC)95%: -0.07 a 0.72), y que esta diferencia, a pesar de que el número de pacientes reunidos en la rama placebo fue de 2.565 y en la rama abciximab 4.179, no fue estadísticamente significativa, ya que, el intervalo de confianza cruza el 0. Esa disminución de riesgo implica que hay que tratar a aproximadamente 313 pacientes para evitar una muerte. Es importante destacar que en los 2 trabajos

en que se usó abciximab en el IAM (7, 8), se observó un aumento del riesgo de muerte con el uso de abciximab de 4.6% y 0.4% respectivamente.

En relación a IAM no fatal y revascularización urgente, se puede observar (Tablas II y III) que el uso de abciximab produce una reducción del riesgo de IAM a 30 días de 3.85% (IC95%: 2.78 a 4.92%) y una reducción del riesgo de revascularización urgente a 30 días de 4.26% (IC95%: 2.75 a 5.77), y que ambos resultados son estadísticamente significativos y precisos. Lo anterior implica que hay que tratar a aproximadamente 26 y 23 pacientes respectivamente para evitar cada uno de los eventos mencionados.

En relación a los efectos adversos, en las Tablas IV, V y VI se puede observar que el uso de abciximab produce, a 30 días, un aumento del riesgo de hemorragia intracraneana de 0.11% (IC95%: -0.18 a 0.39%, no estadísticamente significativo), de sangramiento mayor de 3.58% (IC95%: 0.58 a 6.58%, estadísticamente significativo) y de sangramiento menor de 3.17% (IC95%: 1.63 a 4.71%, estadísticamente significativo). Esto significa que por cada 909 pacientes tratados se produce una hemorragia intracraneana, por cada 28 pacientes tratados se produce un sangramiento mayor (algunos de los cuales requieren cirugía) y por cada 32 pacientes tratados se produce un sangramiento menor. Si estos resultados se miran en conjunto con los resultados de efectividad, significa que, a 30 días, aproximadamente por cada 3 muertes evitadas se produce una hemorragia intracraneana, por cada IAM evitado se produce un sangramiento mayor y por cada 3 revascularizaciones evitadas se producen 2 hemorragias menores.

Cuando se analiza la efectividad de abciximab a mediano plazo (6 meses), se puede observar que los resultados a 30 días se mantienen (Tablas VII, VIII y IX), observándose que en relación a mortalidad, abciximab produce una reducción del riesgo, a 6 me-

ses, de 0.29% (IC95%: -0.39 a 0.98%, no estadísticamente significativo), en relación a IAM una reducción del riesgo de 3.94% (IC95%: 2.12 a 5.75%, estadísticamente significativo) y en relación a revascularización (urgente o no urgente), una reducción del riesgo de 2.1% (IC95%: -2.42 a 6.61%, no estadísticamente significativo). Sin embargo, en relación al resultado de revascularización a 6 meses, hay que destacar que si se saca del análisis el trabajo de Lefkowitz y cols. ⁽⁷⁾, que es un trabajo con un tamaño de muestra pequeño (45 pacientes), que realizó un análisis de un subgrupo de los pacientes del estudio EPIC y que obtuvo un resultado muy diferente de los otros 3 trabajos (Gráfico 9), la reducción del riesgo producida por abciximab cae a 0.47% (IC95%: -1.65 a 2.59%, no estadísticamente significativo).

Conclusiones

Por lo tanto, a la luz de lo expuesto más arriba, se puede establecer que el impacto de abciximab sobre la mortalidad de angioplastia coronaria en pacientes de alto y bajo riesgo, angina inestable e IAM, a 30 días y 6 meses, es marginal y que su mayor impacto se observa en la reducción del riesgo de IAM a 30 días y 6 meses y en la reducción del riesgo de revascularización urgente a 30 días (la magnitud de la reducción del riesgo de revascularización a 6 meses es incierta). Dado el alto costo de este medicamento y su escaso impacto en la mortalidad, más los efectos adversos hemorrágicos que produce, no parece recomendable su uso en forma rutinaria. Habría que determinar si la reducción de riesgo en IAM no fatal y revascularización urgente compensa, por la reducción de costos implícita, el costo de usar el medicamento, y cuales subgrupos, dentro de los grupos analizados, se benefician más con el uso de este medicamento, ya que el escaso impacto observado en la mortalidad se debe sobre todo a que la mortalidad basal (aquella de los grupos tratados con placebo) fue relativamente baja, aún en los grupos de más alto

riesgo. Al respecto, es interesante señalar que en un estudio posterior (10), en que se analizaron los pacientes del estudio EPIC después de un seguimiento de 3 años, se pudo observar que el mayor impacto en la reducción de la mortalidad se observó en pacientes con un IAM en evolución (menos de 12 horas), y que cuanto mayor era el aumento de la creatin kinasa periprocedimiento, mayor era el impacto sobre la mortalidad. Así mismo, en un estudio publicado recientemente (11) y realizado en un subgrupo de pacientes del estudio CAPTURE, se observó que el riesgo de muerte o IAM no fatal estaba en relación al nivel sérico de troponina T.

La identificación de estos subgrupos de pacientes, va a permitir focalizar el uso de este costoso medicamento en aquellos pacientes que más beneficio obtienen con su uso, y así maximizar el uso de los escasos recursos de que se dispone en el área de la Salud.

TABLA 1

Reducción Absoluta de Riesgo (RAR) de Muerte a 30 días

Placebo vs Abciximab Método de Der Simonian & Laird

Qty	Author	Year	Placebo Obs	Placebo Tot	Abciximab Obs	Abciximab Tot	Rate Diff	95% CI Lo	Hi
7	EPIC#a	1994	12	696	9	695	0.0043	-0.0085	0.0171
7	EPIC#b	1994	12	696	12	708	0.0003	-0.0133	0.0139
7	EPILOG#a	1997	7	939	4	918	0.0031	-0.0039	0.0101
7	EPILOG#b	1997	7	939	3	935	0.0042	-0.0023	0.0108
6	Simoons&	1994	1	30	0	30	0.0333	-0.0299	0.0965
6	CAPTURE&	1997	8	635	6	630	0.0031	-0.0084	0.0146
7	Lefkovits*	1996	0	23	1	22	-0.0455	-0.1306	0.0397
7	RAPPORT*	1998	5	242	6	241	-0.0042	-0.0308	0.0224
Pooled Rate Difference and 95% CI					0.0032 -0.0007		0.0072		

Angioplastia; & Angina Inestable; * IAM

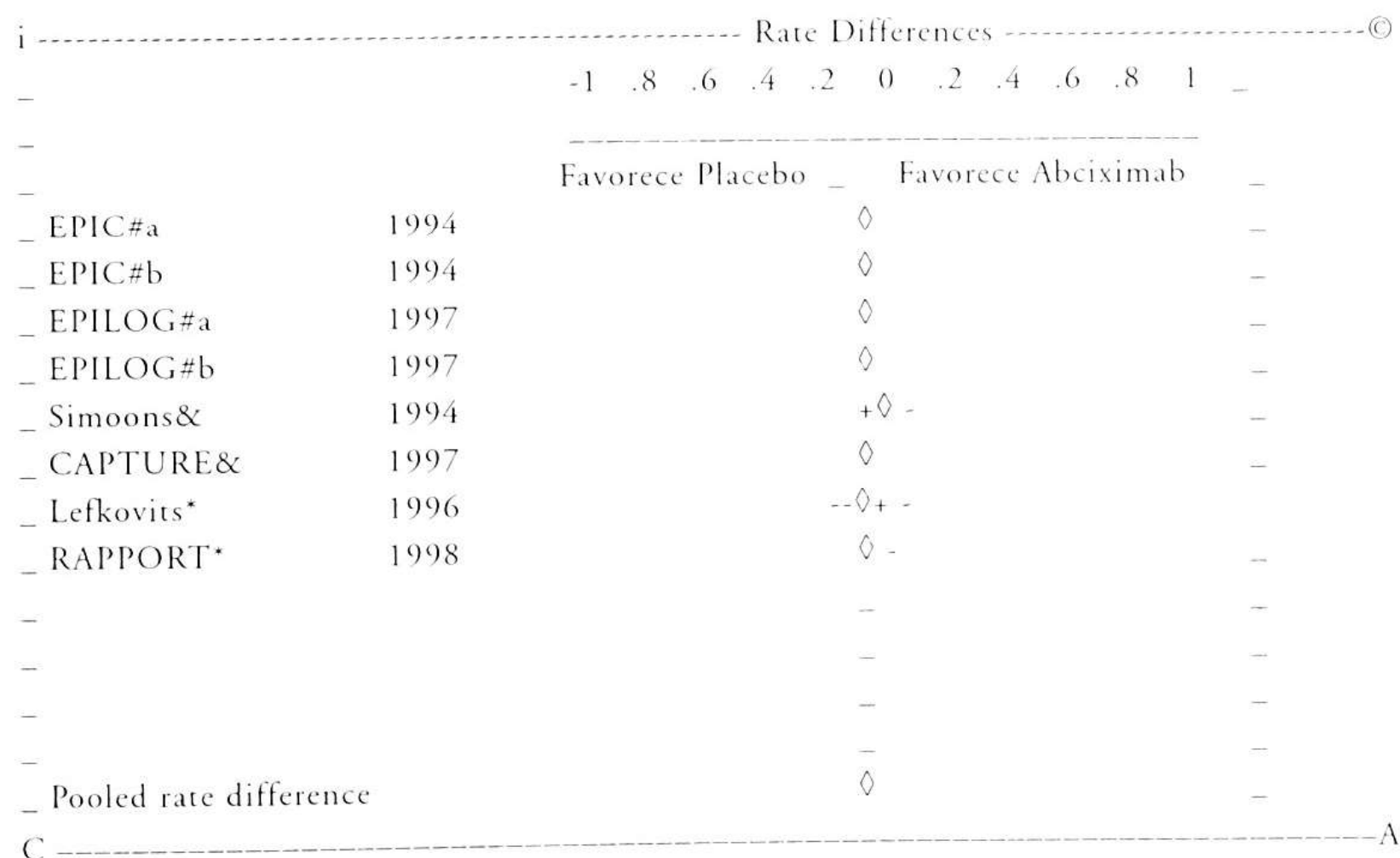
EPIC: a= Abciximab en bolus; b= Abciximab en bolus e infusión

EPILOG: a= Heparina en dosis standard; b= Heparina en dosis reducida

Gráfico 1

Resultado Ponderado de la RAR de Muerte a 30 días

Placebo vs Abciximab



N° Total de Pacientes reunidos: 6.744

N° de Pacientes asignados a la rama Placebo: 2.565

N° de Pacientes asignados a la rama Abciximab: 4.179

TABLA 2

*Reducción Absoluta de Riesgo (RAR) de IAM a 30 días**Placebo vs Abciximab Método de Der Simonian & Laird*

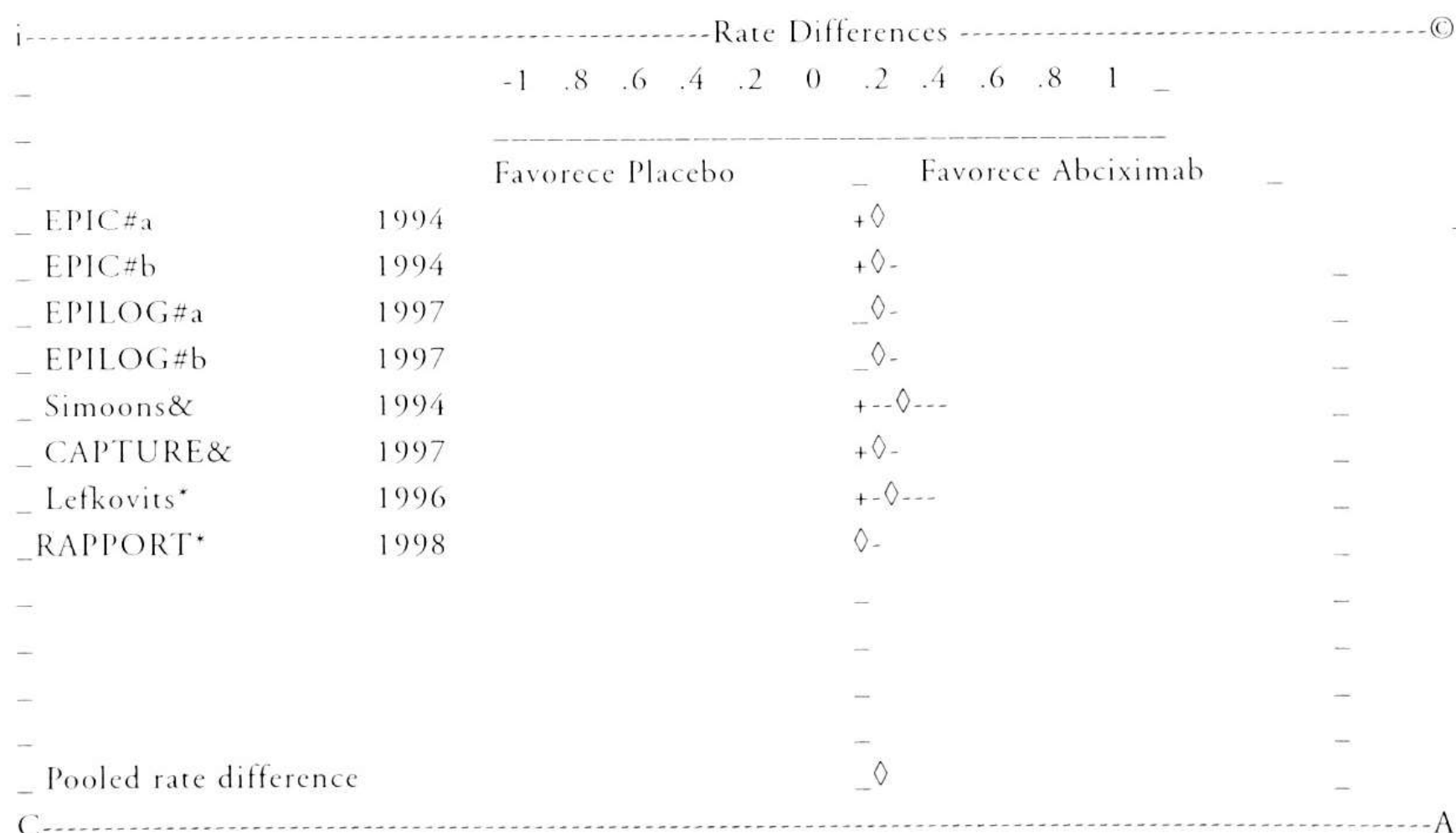
Qty	Author	Year	Placebo Obs	Placebo Tot	Abciximab Obs	Abciximab Tot	Rate Diff	95% CI Lo	Hi
7	EPIC#a	1994	60	696	43	695	0.0243	-0.0032	0.0518
7	EPIC#b	1994	60	696	37	708	0.0339	0.0074	0.0605
7	EPILOG#a	1997	81	939	35	918	0.0481	0.0263	0.0700
7	EPILOG#b	1997	81	939	34	935	0.0499	0.0283	0.0715
6	Simoons&	1994	4	30	1	30	0.1000	-0.0376	0.2376
6	CAPTURE&	1997	52	635	26	630	0.0406	0.0142	0.0670
7	Lefkovits*	1996	2	23	0	22	0.0870	-0.0258	0.1997
7	RAPPORT*	1998	10	242	8	241	0.0081	-0.0256	0.0419
Pooled Rate Difference and 95% CI							0.0385	0.0278	0.0492

Angioplastia; & Angina Inestable; * IAM

EPIC: a= Abciximab en bolus; b= Abciximab en bolus e infusión

EPILOG: a= Heparina en dosis standard; b= Heparina en dosis reducida

Gráfico 2

*Resultado Ponderado de la RAR de IAM a 30 días**Placebo vs Abciximab*

N° Total de Pacientes reunidos: 6.744

N° de Pacientes asignados a la rama Placebo: 2.565

N° de Pacientes asignados a la rama Abciximab: 4.179

TABLA 3

Reducción Absoluta de Riesgo (RAR)

Revascularización Urgente (angioplastia o bypass) a 30 días. Placebo vs Abciximab Método de Der Simonian & Laird

Qty	Author	Year	Placebo Obs	Placebo Tot	Abciximab Obs	Abciximab Tot	Rate Diff	95% CI Lo	Hi
7	EPIC#a	1994	56	696	41	695	0.0215	-0.0053	0.0482
7	EPIC#b	1994	56	696	23	708	0.0480	0.0239	0.0720
7	EPILOG#a	1997	48	939	21	918	0.0282	0.0112	0.0453
7	EPILOG#b	1997	48	939	15	935	0.0351	0.0188	0.0513
6	Simoons&	1994	6	30	0	30	0.2000	0.0592	0.3408
06	CAPTURE&	1997	69	635	26	630	0.0674	0.0386	0.0962
7	Lefkovits*	1996	4	23	0	22	0.1739	0.0223	0.3256
7	RAPPORT*	1998	16	242	4	241	0.0495	0.0143	0.0847

Pooled Rate Difference and 95% CI

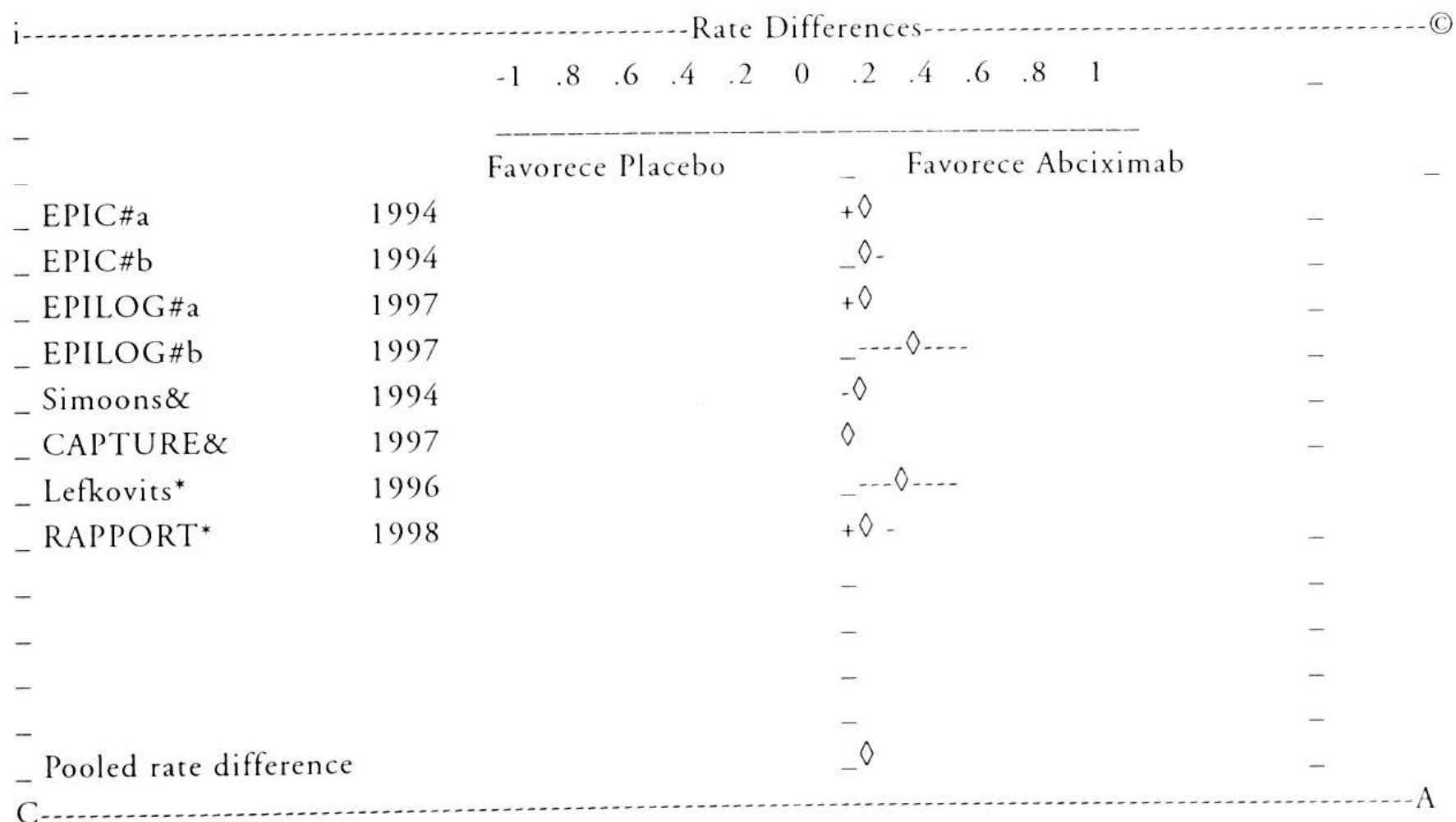
0.0426 0.0275 0.0577

Angioplastia; & Angina Inestable; * IAM. EPIC: a= Abciximab en bolus; b= Abciximab en bolus e infusión. EPILOG: a= Heparina en dosis standard; b= Heparina en dosis reducida

Gráfico 3

Resultado Ponderado de la RAR de Resvascularización Urgente (angioplastia o bypass) a 30 días

Placebo vs Abciximab



N' Total de Pacientes reunidos: 6.744

N' de Pacientes asignados a la rama Placebo: 2.565

N' de Pacientes asignados a la rama Abciximab: 4.179

TABLA 4

*Diferencia de Riesgo de Hemorragia Intracraneana a 30 días**Placebo vs Abciximab*

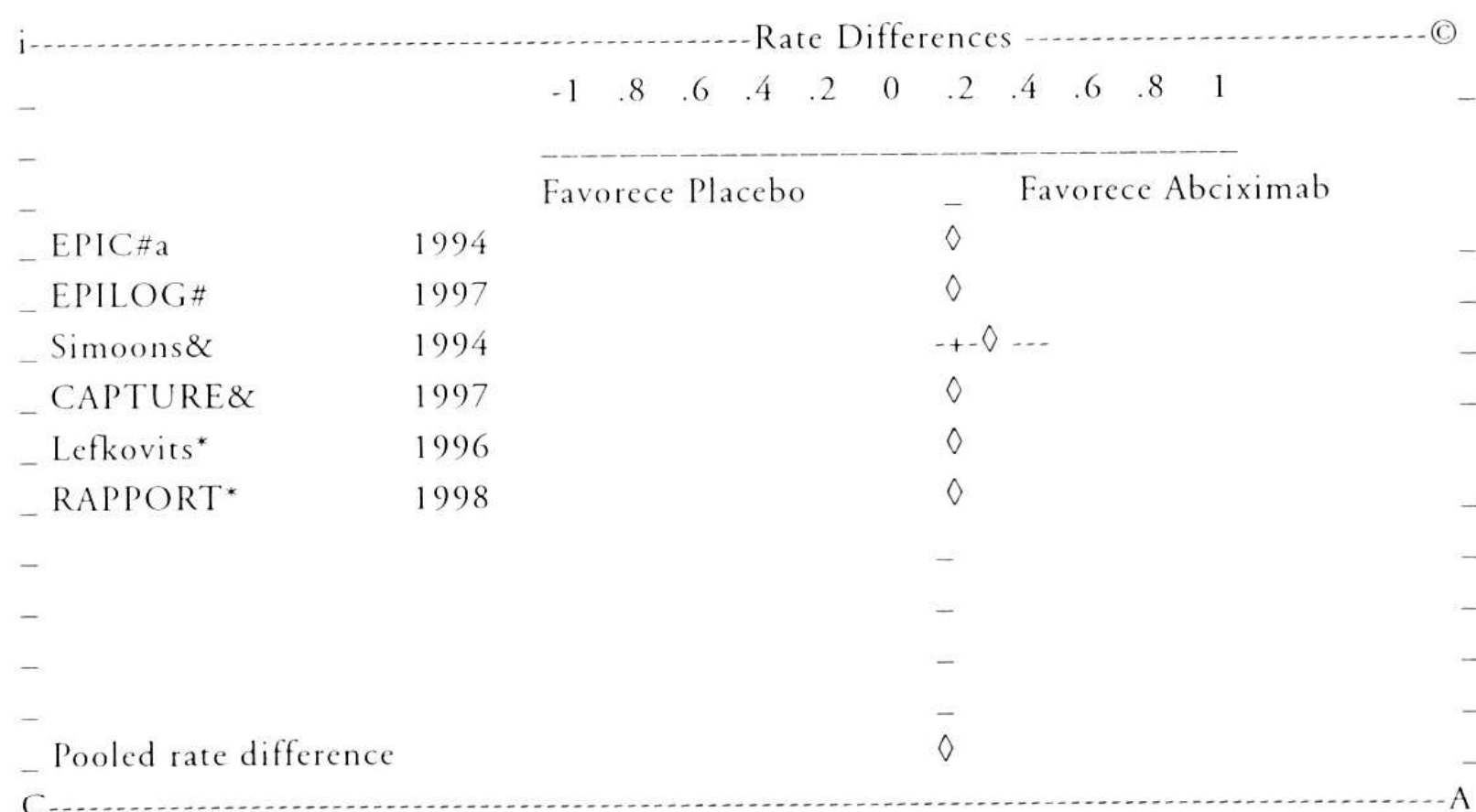
Método de Der Simonian & Laird

Qty	Author	Year	Placebo Obs	Tot	Abciximab Obs	Tot	Rate Diff	95% CI Lo	Hi
7	EPIC#	1994	2	696	3	708	-0.0014	-0.0076	0.0049
7	EPILOG#	1997	0	939	3	918	-0.0033	-0.0070	0.0004
6	Simoons&	1994	3	30	1	30	0.0667	-0.0584	0.1918
6	CAPTURE&	1997	3	635	1	630	0.0031	-0.0030	0.0093
7	Lefkovits*	1996	0	23	0	22	0.0000	0.0000	0.0000
7	RAPPORT*	1998	0	242	0	241	0.0000	0.0000	0.0000
Pooled Rate Difference and 95% CI							-0.0011	-0.0039	0.0018

Angioplastia; & Angina Inestable; * IAM

Del estudio EPIC sólo se incluyó la rama de Abciximab en bolus e infusión, y del estudio EPILOG sólo se incluyó el grupo que recibió heparina en dosis standard

Gráfico 4

*Resultado Ponderado de la diferencia de riesgo de Hemorragia Intracraneana a 30 días**Placebo vs Abciximab*

N° Total de Pacientes reunidos: 6.744

N° de Pacientes asignados a la rama Placebo: 2.565

N° de Pacientes asignados a la rama Abciximab: 4.179

TABLA 5

Diferencia de Riesgo de Sangramiento Mayor a 30 días Placebo vs Abciximab

Método de Der Simonian & Laird

Qty	Author	Year	Placebo Obs	Placebo Tot	Abciximab Obs	Abciximab Tot	Rate Diff	95% CI Lo	95% CI Hi
7	EPIC#	1994	46	696	99	708	-0.0737	-0.1053	-0.0422
7	EPILOG#	1997	29	939	32	918	-0.0040	-0.0202	0.0123
6	CAPTURE&	1997	12	635	24	630	-0.0192	-0.0375	-0.0009
7	Lefkovits*	1996	3	23	4	22	-0.0514	-0.2633	0.1606
7	RAPPORT*	1998	23	242	40	241	-0.0709	-0.1307	-0.0112
Pooled Rate Difference and 95% CI							-0.0358	-0.0658	-0.0058

Angioplastia; & Angina Inestable; * IAM

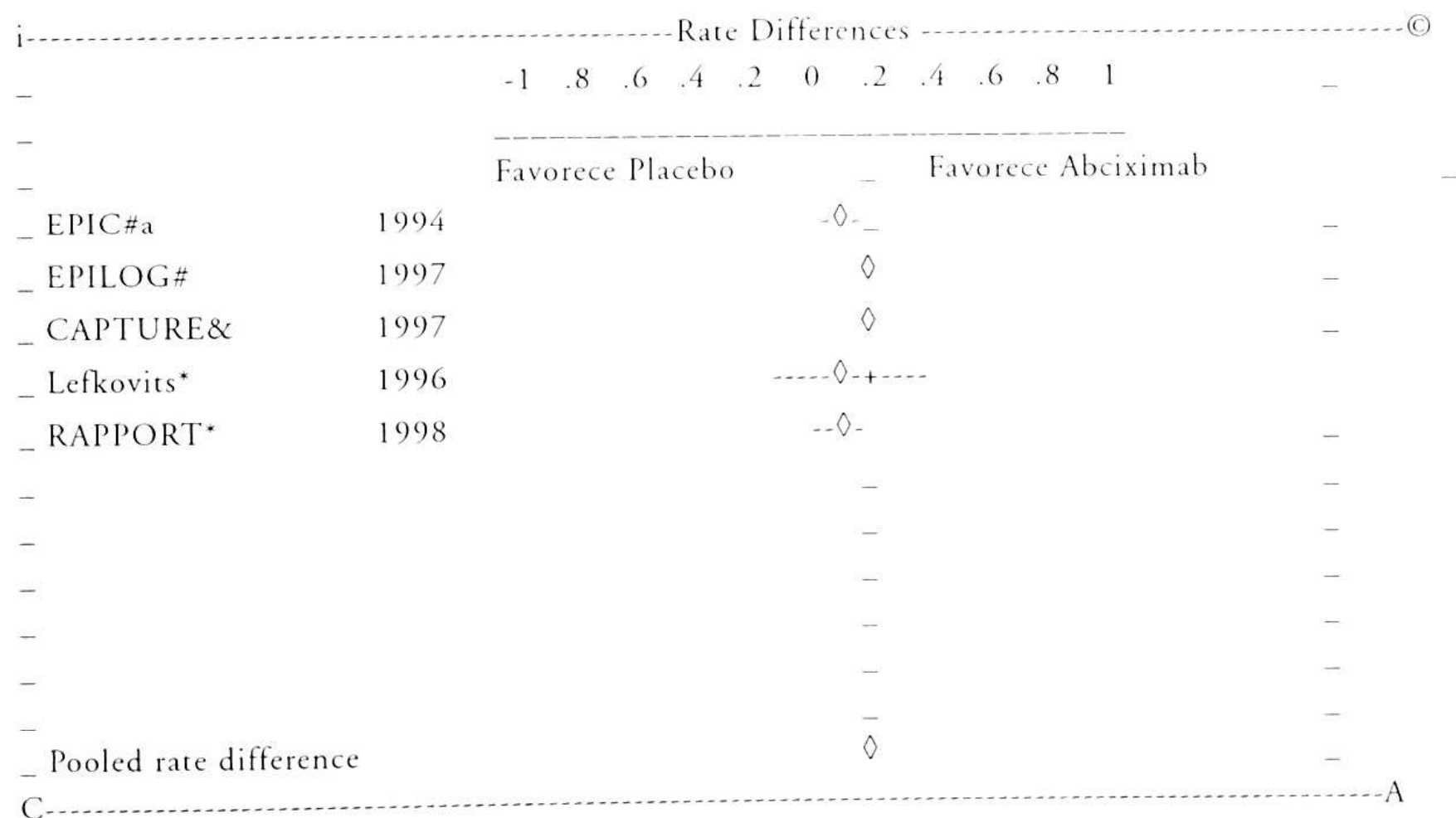
Del estudio EPIC sólo se incluyó la rama de Abciximab en bolus e infusión, y del estudio EPILOG sólo se incluyó el grupo que recibió heparina en dosis standard

No se incluyó el estudio de Simoons et al.(5), porque en ese estudio no se comunica en forma separada las Hemorragias Intracraneas y los Sangramientos Mayores.

Gráfico 5

Resultado Ponderado de la diferencia de riesgo de Sangramiento mayor a 30 días

Placebo vs Abciximab



N° Total de Pacientes reunidos: 5.054

N° de Pacientes asignados a la rama Placebo: 2.535

N° de Pacientes asignados a la rama Abciximab: 2.519

TABLA 6

Diferencia de Riesgo de Sangramiento Menor a 30 días. Placebo vs Abciximab

Método de Der Simonian & Laird

Qty	Author	Year	Placebo Obs	Tot	Abciximab Obs	Tot	Rate Diff	95% CI Lo	Hi
7	EPILOG#	1997	35	939	68	918	-0.0368	-0.0576	-0.0160
6	Simoons&	1994	1	30	0	30	0.0333	-0.0299	0.0965
6	CAPTURE&	1997	13	635	30	630	-0.0271	-0.0471	-0.0072
7	Lefkovits*	1996	5	23	8	22	-0.1462	-0.4086	0.1161
7	RAPPORT*	1998	55	242	72	241	-0.0715	-0.1498	0.0068
Pooled Rate Difference and 95% CI							-0.0317	-0.0471	-0.0163

Angioplastia; & Angina Inestable; * IAM

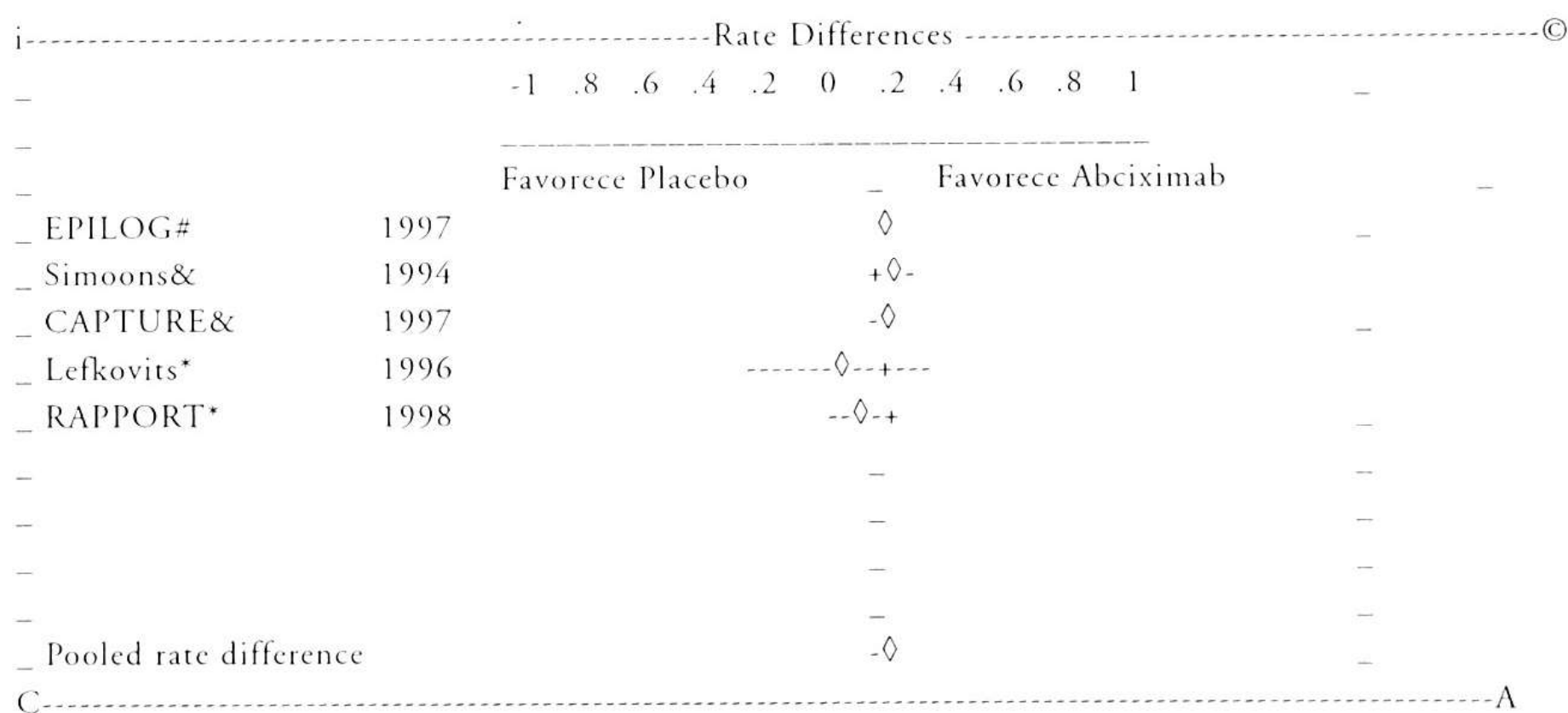
Del estudio EPILOG sólo se incluyó el grupo que recibió heparina en dosis standard.

No se incluyó el estudio EPIC porque este estudio no comunica Sangramientos menores.

Gráfico 6

Resultado Ponderado de la diferencia de riesgo de Sangramiento a 30 días

Placebo vs Abciximab



N° Total de Pacientes reunidos: 3.710

N° de Pacientes asignados a la rama Placebo: 1.869

N° de Pacientes asignados a la rama Abciximab: 1.841

TABLA 7

Reducción Absoluta de Riesgo (RAR) de Muerte a 6 meses. Placebo vs Abciximab

Método de Der Simonian & Laird

Qty	Author	Year	Placebo Obs	Placebo Tot	Abciximab Obs	Abciximab Tot	Rate Diff	95% CI Lo	Hi
7	EPILOG#a	1997	16	939	13	918	0.0029	-0.0084	0.0141
7	EPILOG#b	1997	16	939	10	935	0.0063	-0.0042	0.0169
6	CAPTURE&	1997	14	635	17	630	-0.0049	-0.0220	0.0121
7	Lefkovits*	1996	0	23	1	22	-0.0455	-0.1306	0.0397
7	RAPPORT*	1998	11	242	10	241	0.0040	-0.0324	0.0403
Pooled Rate Difference and 95% CI							0.0029	-0.0039	0.0098

Angioplastía; & Angina Inestable; * IAM

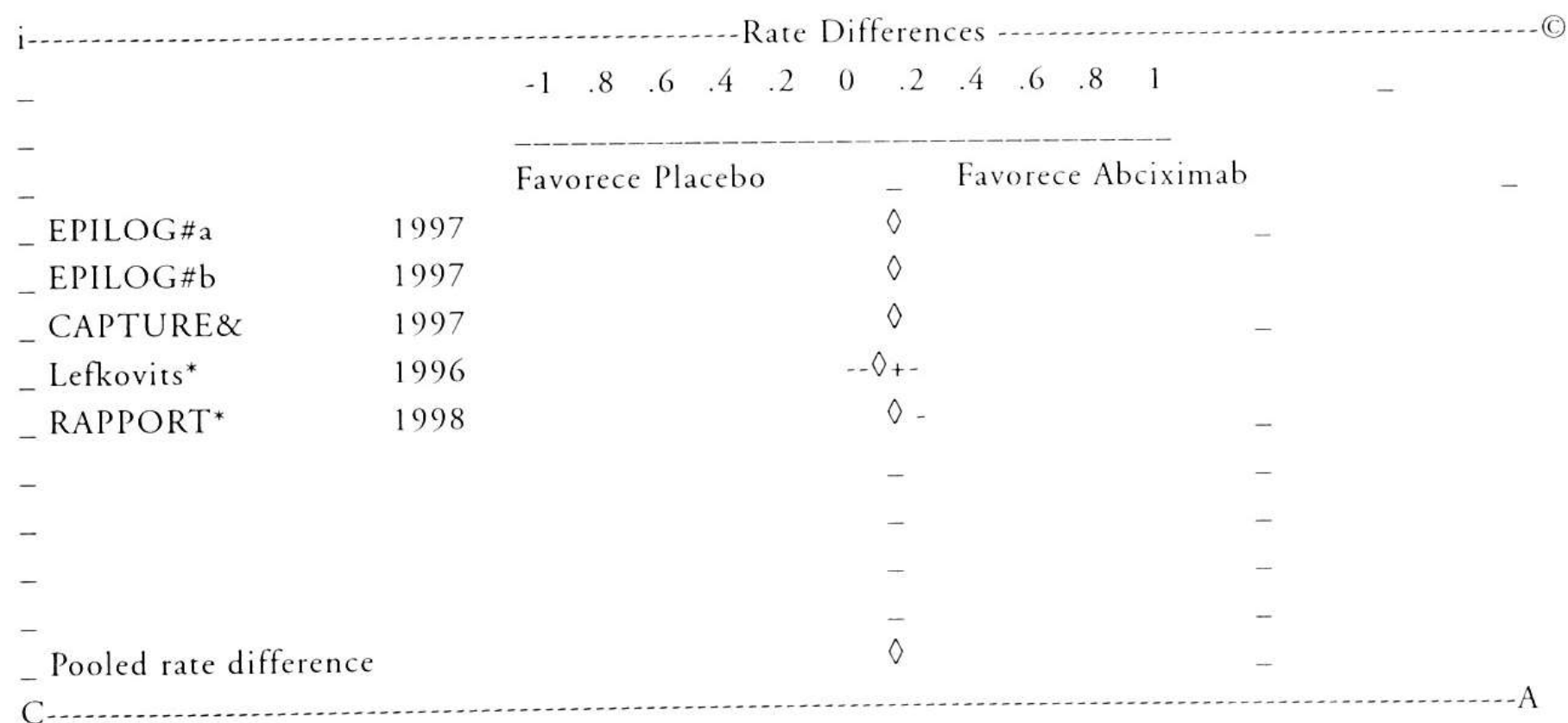
EPILOG: a= Heparina en dosis standard; b= Heparina en dosis reducida.

Los trabajos EPIC y Simoons et al. no comunican resultados a 6 meses.

Gráfico 7

Resultado Ponderado de la RAR de muerte a 6 meses

Placebo vs Abciximab



N° Total de Pacientes reunidos: 4.585

N° de Pacientes asignados a la rama Placebo: 1.839

N° de Pacientes asignados a la rama Abciximab: 2.746

TABLA 8

Reducción Absoluta de Riesgo (RAR) de Muerte a 6 meses. Placebo vs Abciximab

Método de Der Simonian & Laird

Qty	Author	Year	Placebo Obs	Placebo Tot	Abciximab Obs	Abciximab Tot	Rate Diff	95% CI Lo	Hi
7	EPILOG#a	1997	93	939	48	918	0.0468	-0.0228	0.0707
7	EPILOG#b	1997	93	939	47	935	0.0488	-0.0251	0.0725
6	CAPTURE&	1997	59	635	41	630	-0.0278	-0.0018	0.0575
7	Lefkovits*	1996	4	23	0	22	-0.1739	-0.0223	0.3256
7	RAPPORT*	1998	18	242	16	241	0.0040	-0.0376	0.0536
Pooled Rate Difference and 95 % CI							0.0394	-0.0212	0.0575

Angioplastia; & Angina Inestable; * IAM

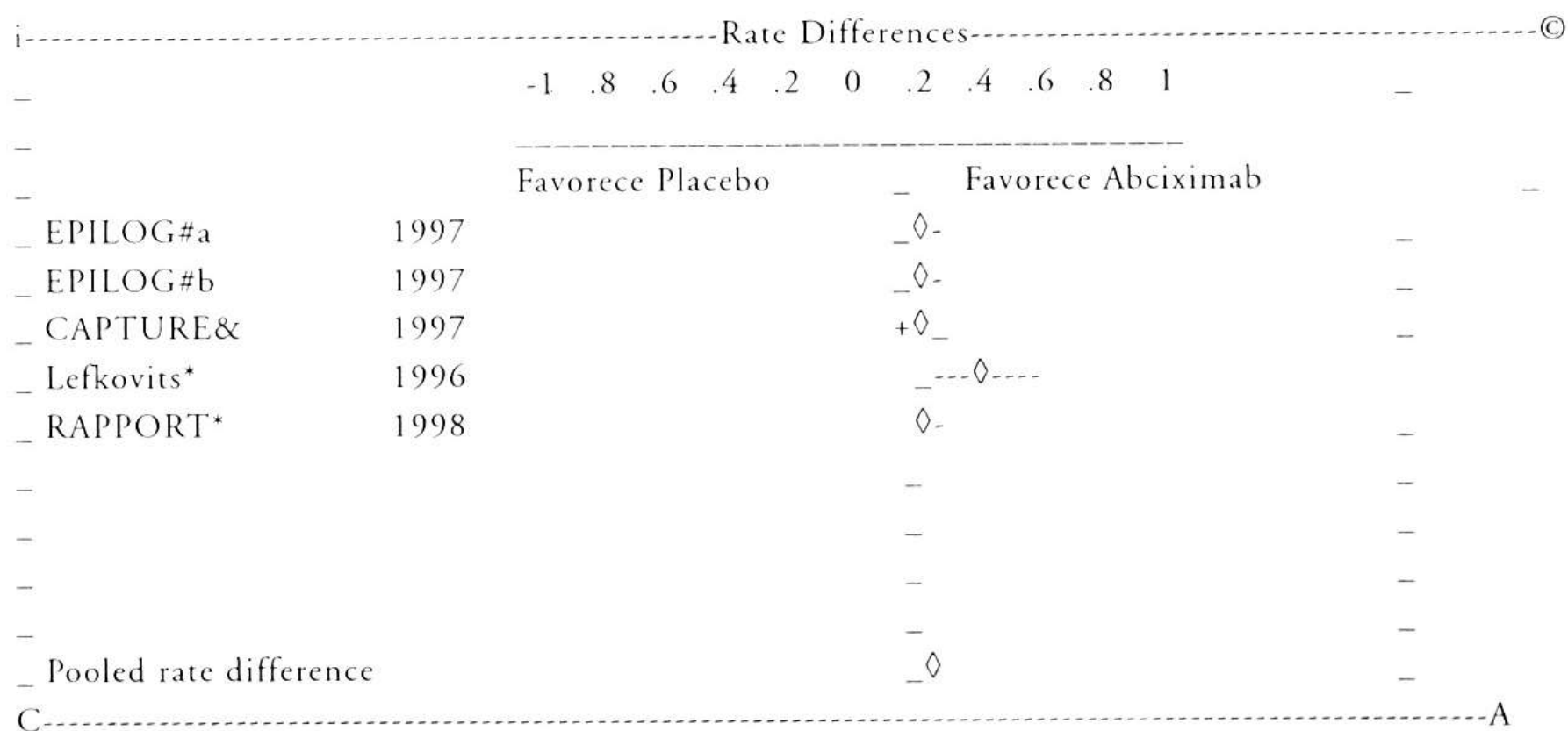
EPILOG: a= Heparina en dosis standard; b= Heparina en dosis reducida.

Los trabajos EPIC y Simoons et al. no comunican resultados a 6 meses.

Gráfico 8

Resultado Ponderado de la RAR de muerte a 6 meses

Placebo vs Abciximab



N° Total de Pacientes reunidos: 4.585

N° de Pacientes asignados a la rama Placebo: 1.839

N° de Pacientes asignados a la rama Abciximab: 2.746

TABLA 9

Reducción Absoluta de Riesgo (RAR) de Muerte a 6 meses. Placebo vs Abciximab

Método de Der Simonian & Laird

Qty	Author	Year	Placebo Obs	Placebo Tot	Abciximab Obs	Abciximab Tot	Rate Diff	95% CI Lo	Hi
7	EPILOG#a	1997	180	939	167	918	0.0098	-0.0257	0.0452
7	EPILOG#b	1997	180	939	176	935	0.0035	-0.0321	0.0390
6	CAPTURE&	1997	154	635	156	630	-0.0051	-0.0525	0.0423
7	Lefkovits*	1996	9	23	0	22	-0.3913	-0.1960	0.5866
7	RAPPORT*	1998	53	242	50	241	0.0115	-0.0615	0.0846
Pooled Rate Difference and 95 % CI							0.0210	-0.0242	0.0846

Angioplastia; & Angina Inestable; * IAM

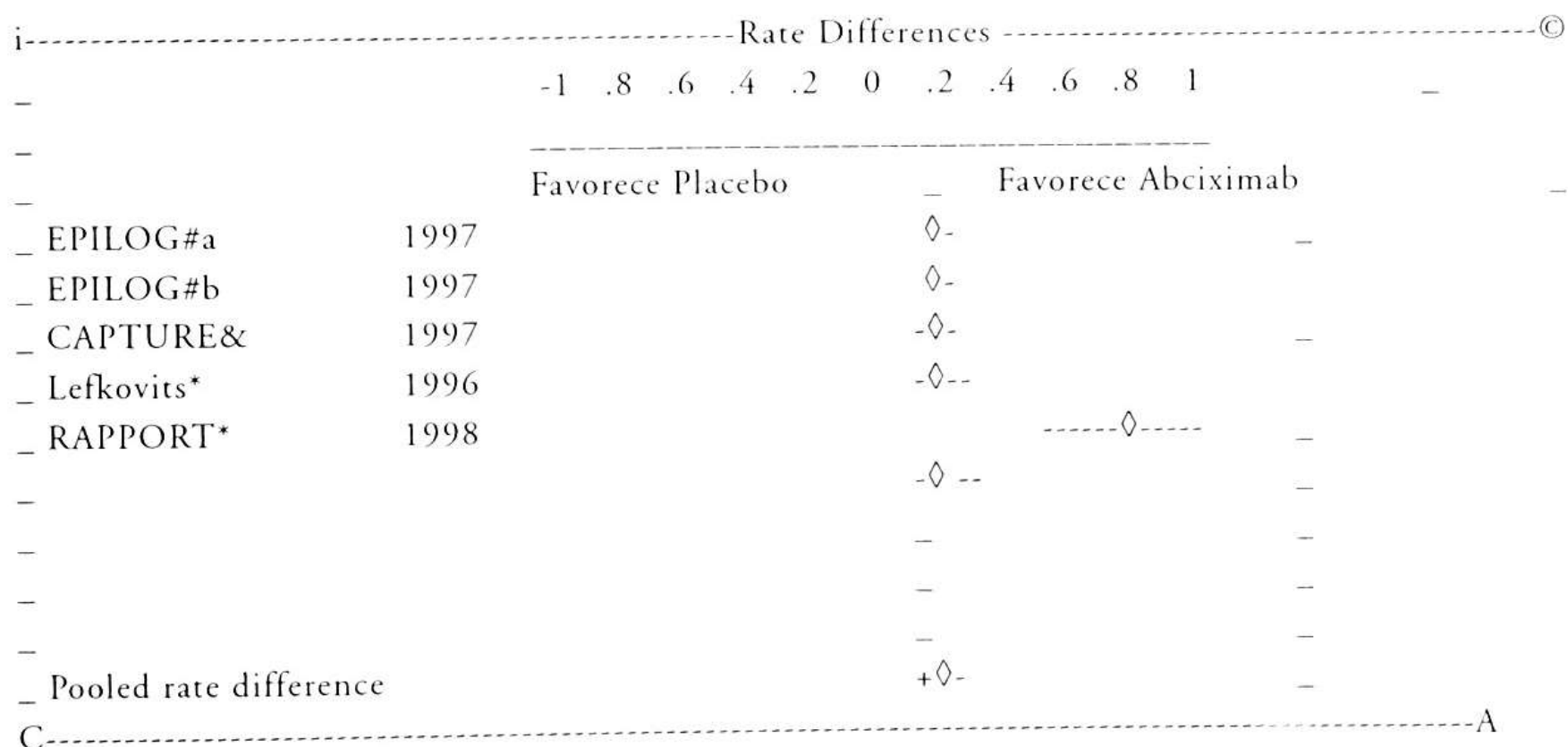
EPILOG: a= Heparina en dosis standard; b= Heparina en dosis reducida.

Los trabajos EPIC y Simoons et al. no comunican resultados a 6 meses.

Gráfico 9

Resultado Ponderado de la RAR de Revascularización (angioplastia o bypass). Urgente o no urgente a 6 meses

Placebo vs Abciximab



N° Total de Pacientes reunidos: 4.585

N° de Pacientes asignados a la rama Placebo: 1.839

N° de Pacientes asignados a la rama Abciximab: 2.746

Apéndice*

Instrumento usado para evaluar la validez y calidad de los trabajos analizados

Nombre del Artículo:

Autores:

Referencia:

I.¿Son los resultados del estudio válidos?

A.- Guías primarias:

1.¿Fueron asignados los pacientes, a los distintos tratamientos, en forma randomizada?

Si No No se puede decir

2.¿Todos los pacientes que entraron al estudio, fueron debidamente contabilizados y caracterizados al final del estudio?

Si No No se puede decir

a)¿Fue el seguimiento completo?

Si No No se puede decir

b) ¿Fueron los pacientes analizados en el grupo en el cual fueron randomizados?

Si No No se puede decir

B.- Guías secundarias:

3.¿Estuvieron los pacientes, trabajadores de la salud e investigadores, «ciegos» al tratamiento?

Si No No se puede decir

4.¿Fueron los grupos similares al iniciarse el estudio?

Si No No se puede decir

5.¿Aparte de la intervención experimental, fueron los grupos tratados de la misma manera?

Si No No se puede decir

*** Tomado y traducido de la Referencia N° 2**

Referencias

1.- Simoons ML.

«UpToDate». Vol 7, N° 1, 1999.

2.- Guyatt GH, Sackett DL, Cook DJ

for the Evidence-Based Medicine Working Group. "User's Guides to the Medical Literature. II. How to Use an Article About Therapy or Prevention. A. Are the Results of the Study Valid?" JAMA 1993; 270: 2598-601.

3.- 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.

4.- 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.

5.- Simoons ML, Jan de Boer M, van den Brand MJ, van Miltenburg AJ, Hoorntje JC, Heyndrickx GR et al.

«Randomized trial of a GPIIb/IIIa Platelet Receptor Blocker in Refractory Unstable Angina». Circulation 1994; 89: 596-603.

6.- The capture Investigators

«Randomized Placebo-Controlled Trial of Abciximab Before and During Coronary Intervention in Refractory Unstable Angina: the CAPTURE Study». Lancet 1997; 349: 1429-35.

7.- Lefkovits J, Ivanhoe RJ, Califf RM, Bergelson BA, Anderson KM, Stoner GL, Weisman HF, Topol EJ

for the EPIC Investigators. "Effects of Platelet Glycoprotein IIb/IIIa Receptor Blockade by a Chimeric Monoclonal Antibody (Abciximab) on Acute and Six-Month Outcomes After Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty for Acute Myocardial Infarction». Am J Cardiol 1996; 77: 1045-51.

8.- Brener SJ, Barr LA, Burchenal JEB, Katz S, George BS, Jones AA, Cohen ED, Gainey PC, White HJ, Cheek HB, Moses JW, Moliterno DJ, Effron MB, Topol EJ

on behalf of the ReoPro and Primary PTCA Organization and Randomized Trial (RAPPORT) Investigators. "Randomized, Placebo-Controlled Trial of Platelet Glycoprotein IIb/IIIa Blockade with Primary Angioplasty for Acute Myocardial Infarction». Circulation 1998; 98: 734-41.

9.- DerSimonian R, Laird N.

«Meta-analysis in Clinical Trials». Controlled Clin Trials 1986; 7: 177-88.

10.- Topol EJ, Ferguson JJ, Weisman HF, Tchong JE, Ellis SG, Kleiman NS, Ivanhoe RJ, Wang AL, Miller DP, Anderson KM, Califf RM

for the EPIC Investigator Group. "Long-term Protection from Myocardial Ischemic Events in a Randomized Trial of Brief Integrin $\beta 3$ Blockade with Percutaneous Coronary Intervention». JAMA 1997; 278: 479-84.

11.- Hamm CW, Heeschen C, Goldmann B, Vahanian A, Adgey J, Macaya C, Rutsch W, Berger J, Kootstra J, Simoons ML

for the c7E3 Fab Antiplatelet Therapy in Unstable Refractory Angina (CAPTURE) Study Investigators. «Benefits of Abciximab in Patients with Refractory Unstable Angina in Relation to Serum Troponin T Levels». N Engl J Med 1999; 340: 1623-9.