

UNIVERSIDAD MIGUEL HERNANDEZ

Facultad de Medicina

Departamento de Medicina Clínica



“Estudio del grado de antiagregación plaquetaria en pacientes portadores de stent farmacoactivo y su relación con la evolución clínica y valor pronóstico”

TESIS DOCTORAL

Presentada por:

D. Santiago Heras Herreros

Diregida por:

Dr. Juan Miguel Ruiz Nodar

Dr. Francisco Sogorb Garri

ALICANTE 2017

D. JAVIER FERNANDEZ SÁNCHEZ, Director del
Departamento de Medicina Clínica de la Universidad
Miguel Hernández

AUTORIZA:

La presentación y defensa como Tesis Doctoral del trabajo
trabajo "Estudio del grado de antiagregación plaquetaria en
pacientes portadores de stent farmacoactivo y su relación con la
evolución clínica y valor pronóstico" presentado por D. Santiago
Heras Herreros bajo la dirección del Dr. D. Juan Miguel Ruiz Nodar
y del Dr. D. Francisco Sogorb Garri.

Lo que firmo en San Juan de Alicante a de de

Prof. J. Fernández
Director
Dpto. Medicina Clínica



D. Juan Miguel Ruiz Nodar y D. Francisco Sogorb
Garri, como Directores de Tesis Doctoral

CERTIFICAN:

Que el trabajo "Estudio del grado de antiagregación plaquetaria en pacientes portadores de stent farmacoactivo y su relación con la evolución clínica y valor pronóstico" realizado por D. Santiago Heras Herreros ha sido llevado a cabo bajo nuestra dirección y se encuentra en condiciones de ser leído y defendido como Tesis Doctoral en la Universidad Miguel Hernández.

Lo que firmamos para los oportunos efectos en San Juan de Alicante a
de de

Fdo. Dr. D.
Director Tesis Doctoral

Fdo. Dr. D.
Director Tesis Doctoral

A mi familia



AGRADECIMIENTOS

Gracias en primer lugar **al Dr. Ruiz Nodar**, por creer en nuestro proyecto desde el primer momento, por su implicación y sobre todo, por haber conseguido sacar gracias a sus expertos consejos lo mejor de mí, a pesar de que mis derroteros dentro de la Cardiología han ido por otro camino.

Al servicio de hematología del hospital general universitario de Alicante, en especial al **Dr. Pascual Marco Vera** por su entusiasmo, apoyo y disponibilidad desde el primer momento en que surgió este trabajo, y por sus relevantes aportaciones al mismo. Merece mención destacada dentro del Servicio de hematología **Conchi Brocal** que realizó un gran trabajo de laboratorio, sin la que este trabajo no habría sido posible.

No tengo palabras que puedan describir el profundo agradecimiento **a mi familia**, el pilar fundamental de lo que soy. Gracias a **mi hermana**, por haber sido el mejor ejemplo de hermana mayor y a **mis padres**, por su cariño y apoyo desde la distancia, por los valores y principios transmitidos, y por enseñarme que el duro esfuerzo siempre tiene su recompensa. Por soportar todo este tiempo lejos de ellos y por ayudarme a que este momento llegara. **A Noelia** por aguantarme todo este tiempo de trabajo y el apoyo, estabilidad y comprensión que me proporciona.

Gracias **a mis antiguos compañeros de residencia**, y sobre todo amigos, por los inolvidables momentos compartidos y por la gran amistad que nos sigue uniendo después del paso de los años.

Y por último, sin ser por ello menos importantes, gracias **a mis compañeros de trabajo**, porque sin su ayuda y total disponibilidad, no habría podido llevar a cabo esta tesis.

Y a Dios, por el camino recorrido y las personas que me ha puesto en él...

ÍNDICE

ABREVIATURAS.....	Página 17
LISTA TABLAS.....	Página 19
LISTA DE FIGURAS.....	Página 21
RESUMEN.....	Página 23
I. INTRODUCCIÓN Y ESTADO ACTUAL	
I.1 Relevancia de la enfermedad cardiovascular.....	Página 27
I.2 Definición y clasificación de síndrome coronario agudo.....	Página 28
I.3 Fisiopatología de la enfermedad coronaria.....	Página 33
I.4 Fisiopatología de la coagulación.....	Página 35
I.5 Mecanismos de acción de los distintos antiagregantes.....	Página 38
I.6 Estudio de la función plaquetaria: Métodos y resistencia.....	Página 47
I.7 Descripción de marcadores de estado de coagulación.....	Página 65
II. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO.....	Página 69
III. OBJETIVOS	
III.1 Objetivo general.....	Página 75
III.2 Objetivos específicos.....	Página 75
IV. MATERIAL Y MÉTODOS	
IV.1 Diseño del estudio.....	Página 79
IV.2 Población en estudio.....	Página 79
IV.3 Criterios de inclusión.....	Página 79

IV.4 Criterios de exclusión.....	Página 79
IV.5 Recogida de variables	
IV.5.a Variables clínicas.....	Página 80
IV.5.b Variables analíticas.....	Página 83
IV.5.c Variables angiográficas.....	Página 85
IV. 6 Cálculo de tamaño muestral y análisis estadístico	
IV.6.1 Cálculo de tamaño muestral	Página 86
IV.6.2 Análisis estadístico.....	Página 87

V. RESULTADOS

V.0 Características generales	
V.0.a Variables clínicas.....	Página 91
V.0.b Variables angiográficas.....	Página 93
V.0.c Variables analíticas.....	Página 96
V.1 Estudiar la incidencia de hiperreactividad plaquetaria asociada a factores de riesgo cardiovascular en pacientes con SCA tratados con doble antiagregación tras implante de stent farmacoactivo.	Página 99
V.2 Estudiar otros marcadores hemostáticos de riesgo cardiovascular en estos pacientes antiagregados: la generación de trombina (TGT), el inhibidor de la fibrinólisis activado por trombina (TAFI), los monómeros de fibrina y las micropartículas procoagulantes (MP) y su asociación con el grado de respuesta plaquetaria.	Página 101

V.3	Analizar la posible asociación de hiperreactividad plaquetaria y demás marcadores investigados con el resto de factores clínicos y biológicos en población tratada con stents farmacoactivos.....	Página 103
V.4	Analizar si la presentación del cuadro clínico se asocia con la hiperactividad plaquetaria y con los diferentes marcadores hemostáticos.....	Página 104
V.5	Estudiar la posible asociación de las variables relacionadas con la revascularización coronaria (cantidad de mm de stent farmacoactivo implantado) e hiperreactividad plaquetaria.....	Página 107
V.6	Determinar la relación entre hiperreactividad plaquetaria y resto de marcadores hemostáticos y eventos trombóticos/isquémicos al año.....	Página 110
VI.	DISCUSIÓN.....	Página 115
VI.1	Principales hallazgos.....	Página 119
VI.2	Resistencia a clopidogrel y factores de riesgo cardiovascular.....	Página 122
VI.3	Resistencia a clopidogrel y marcadores hemostáticos.....	Página 124
VI.4	Importancia del motivo de ingreso en el estado de antiagregación.....	Página 125
VI.5	Importancia de la técnica revascularizadora en el estado de antiagregación.....	Página 126
VI.6	Marcadores hemostáticos como predictor de eventos.....	Página 128
VI.7	Fortalezas y limitaciones.....	Página 131

VII.	CONCLUSIONES.....	Página 135
VIII.	ASPECTOS ÉTICOS.....	Página 139
IX.	BIBLIOGRAFÍA.....	Página 145
X.	ANEXOS.....	Página 161
	I. Anexo 1: Hoja de recogida de datos de variables cardiológicas	



GLOSARIO DE ABREVIATURAS

AAS: Ácido acetilsalicílico

ACTP: Angioplastia transluminal percutánea

ACV: Accidente cerebrovascular

ADE: Ancho de distribución eritrocitaria

ADP: Adenosin difosfato

AE: Angina estable

AI: Angina Inestable

ADP Adenosina difosfato

ARA II: Antagonistas de los receptores de angiotensina II

BBloq: Betabloqueantes

CAA: Calcio antagonistas

CD: Coronaria derecha

CIC: Cardiopatía isquémica crónica

ClCr: Aclaramiento de Creatinina

CNG: Coronariografía

Col T: Colesterol total

COX-1: Ciclooxygenasa-1

CPD Clopidogrel

Cr: Creatinina

CV: Cardiovascular

Cx: Circunfleja

DA: Descendente anterior

DG: Diagonal

DLP: Dislipemia

DM: Diabetes Mellitus

EAC: Enfermedad Cerebrovascular

ECV Eventos cardiovasculares

EC: Enfermedad coronaria

ETT: Ecocardiografía transtorácica

FvW: Factor de von Willebrand

FRCV Factores de riesgo cardiovascular

FS: Función sistólica

HBA1c: Hemoglobina glicosilada
HDL: Lipoproteínas de alta densidad
HTA: Hipertensión arterial
HP: Hiperreactividad plaquetaria
IAM: Infarto agudo de miocardio
IAMEST: Infarto agudo de miocardio con elevación del ST
IAMCEST: Infarto agudo de miocardio sin elevación del ST
IC: Intervalo de confianza
ICP: Intervencionismo coronario percutáneo
IECAS: Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina
LDL: Lipoproteínas de baja densidad
MP: Micropartículas procoagulantes
OM: Obtusa marginal
OR: Odds ratio
SC: Stent convencional
SCA: Síndrome coronario agudo
SCACEST: Síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST
SCASEST: Síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST
SFA: Stent farmacoactivo
SM: Stent metálico
TAFIag: Factor activado inhibidor fibrinólisis antígeno
TAFIfc: Factor activado inhibidor fibrinólisis funcional
TCI: Tronco coronario izquierdo
TG: Triglicéridos
TIMI: Thrombolysis in Myocardial Infarction
TS: Trombosis stent
TXA2: tromboxano A2

LISTA DE TABLAS		Pág.
Tabla 1	Fármacos bloqueantes de los receptores P2Y12. Principales diferencias farmacocinéticas.	44
Tabla 2	Descripción de los test de monitorización plaquetaria más usados de respuesta a AAS e inhibidores P2Y12.	60
Tabla 3	Valores de corte establecidos asociados a eventos isquémicos y hemorrágicos (ventana terapéutica).	61
Tabla 4	Relación entre función plaquetaria y sangrado en pacientes tratados con PCI.	63
Tabla 5	Guías estaounidense y europea para las pruebas de determinación plaquetaria	72
Tabla 6	Características generales	92
Tabla 7	Tratamiento al alta	93
Tabla 8	Características técnica revascularizadora	95
Tabla 9	Valores de los distintos marcadores de coagulación analizados	97
Tabla 10	Relación FRCV y resistencia a clopidogrel	100
Tabla 11	Relación marcadores de coagulación y resistencia a clopidogrel	102
Tabla 12	Relación factores clínicos y resistencia a clopidogrel	104
Tabla 13	Relación marcadores de coagulación con el motivo de ingreso	106
Tabla 14	Relación motivo de revascularización y cuartiles de ADP	107
Tabla 15	Relación variable técnica revascularizadora y resistencia a clopidogrel	108

Tabla 16	Cálculo OR de mm stents en cuartiles y resistencia a clopidogrel	109
Tabla 17	Relación fármaco stent y resistencia o no a clopidogrel	109
Tabla 18	Relación marcadores de coagulación con ECV	112
Tabla 19	Eventos CV en relación a ADP 40	113



LISTA DE FIGURAS		Pág.
Figura 1	Histología de una placa coronaria excéntrica lipídica	29
Figura 2	Vías de producción de tromboxano.	35
Figura 3	Secuencia de acontecimientos en la activación plaquetaria.	37
Figura 4	Mecanismo de acción de los antiagregantes plaquetarios orales. Características de la placa de ateroma.	39
Figura 5	Composición molecular de los distintos antiagregantes.	45
Figura 6	Mecanismos de resistencia al AAS	53
Figura 7	Mecanismos de resistencia a las tienopiridinas (clopidogrel).	56
Figura 8	Asociación entre los niveles de 11 dehidrotromboxano B2 urinario e incidencia de infarto de miocardio, accidente cerebrovascular o muerte cardiovascular en el estudio HOPE.	57
Figura 9	Relación entre nivel de antiagregación y eventos isquémicos y hemorrágicos	61
Figura 10	Trombograma	84
Figura 11	Proporción de los diferentes motivos de revascularización	91
Figura 12	Proporción de respondedores y no respondedores a clopidogrel	98
Figura 13	Distribución cuantitativa de MP por tiempo de coagulación	98
Figura 14	Proporción motivo de ingreso AE y SCA	105
Figura 15	Proporción distintos eventos cardiovasculares durante el seguimiento	110
Figura 16	Curva Kaplan-Meier de supervivencia libre de ECV comparando resistentes y normo respondedores a clopidogrel	111

RESUMEN:

INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS: Clopidogrel y ácido acetilsalicílico (AAS) han sido los antiagregantes usados clásicamente en pacientes con intervención coronaria percutánea (ICP). Se ha demostrado una relación directa entre la hiperreactividad plaquetaria (HP) y nuevos eventos cardiovasculares. A pesar de esto las guías no recomiendan la cuantificación de ésta de forma rutinaria. Múltiples condicionantes clínicos y derivados del procedimiento pueden influir en la respuesta plaquetaria. En este estudio tratamos de hallar predictores clínicos de HP a pacientes tratados con AAS y clopidogrel tras el implante de un stent farmacoactivo.

MATERIAL Y MÉTODOS: Fueron incluidos 192 pacientes consecutivos revascularizados con stent farmacoactivo. Se realizó estudio de agregación 30 días post RPC, fuera de la fase aguda. Se midió la actividad plaquetaria con agregación plaquetaria a adenosina difosfato (ADP). El punto de corte fue 40 U para ADP. Se recogieron datos clínicos como tabaquismo, dislipemia, escala TIMI, diabetes, cardiopatía isquémica previa y angiográficos como longitud total del stent en milímetros (mm) y nº vasos enfermo.

Se determinaron varios marcadores del estado de coagulación como trombina, micropartículas procoagulantes, etc... Además se analizaron los eventos cardiovasculares (ECV) durante 1 año y se estudió su relación con las diferentes variables recogidas.

RESULTADOS: El 26% de los pacientes incluidos presentaba HP (>40 U ADP). Este grupo no se diferenciaba en características basales respecto a normoreactivos. Se realizó un análisis multivariante que demuestra como únicos predictores independientes de HP los mm de stent implantados y que el ingreso sea por síndrome coronario agudo (SCA) ($p < 0,05$). Sin embargo con otras variables como la escala TIMI o factores de riesgo cardiovascular no se encontró correlación con la población estudiada. Al año de seguimiento hubo un total de 16 ECV (3 trombosis de stent, 2 muertes cardíacas, 9 infartos no fatales y 2 ictus) sin encontrarse mayor incidencia en pacientes hiperreactivos, ni más incidencia en resto de marcadores de coagulación analizados.

CONCLUSIONES: Los resultados obtenidos demuestran que la cantidad de mm de stent implantado y que el paciente ingrese por SCA son predictores independientes de HP. Estas variables angiográfica y clínica pueden ser de utilidad en la elección del tratamiento antiagregante.



I. INTRODUCCIÓN Y ESTADO ACTUAL

INTRODUCCIÓN Y ESTADO ACTUAL

1. Relevancia de la enfermedad cardiovascular

La enfermedad cardiovascular (ECV) aterosclerótica, especialmente la enfermedad coronaria (EC), es la mayor causa de muerte prematura y discapacidad ajustada por años de vida en Europa [1], y su frecuencia va en aumento también en los países en desarrollo.

La ECV afecta tanto a varones como a mujeres: de todas las muertes ocurridas antes de los 75 años en Europa, el 42% se debe a ECV en mujeres y el 38% en varones [2].

Sin embargo, se ha observado una disminución de la mortalidad por EC y ECV estandarizada por edad en muchos países europeos, lo cual ilustra el potencial de la prevención cardiovascular (CV): más del 50% de la reducción de la mortalidad CV se relaciona con la modificación de los factores de riesgo cardiovasculares (FRCV) y el 40% con la mejora de los tratamientos [3].

Clínicamente puede manifestarse como isquemia silente, angina de pecho estable, angina inestable, infarto agudo de miocardio, insuficiencia cardiaca o muerte súbita. Así, desde un punto de vista clínico, pero también fisiopatológico, podemos diferenciar dos formas de presentación; los cuadros denominados crónicos o estables y los agudos o inestables. La cardiopatía isquémica estable está constituida por la angina de pecho estable o la isquemia silente detectable con pruebas de esfuerzo. La enfermedad coronaria inestable queda encuadrada en el término síndrome coronario agudo (SCA) e incluye la angina inestable y el infarto agudo de miocardio, entidades

con una base fisiopatológica común, caracterizada por diferentes grados de trombosis añadida y de embolización distal, causantes de isquemia miocárdica.

Por tanto, el SCA es una de las formas de presentación de la cardiopatía isquémica, que abarca desde la angina inestable hasta el infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST, pasando por el infarto agudo de miocardio sin elevación del segmento ST. Todos estos tipos de SCA aparecen como consecuencia de la rotura de una placa coronaria, pero según la gravedad de la isquemia miocárdica se manifiesta de una u otra forma [4].

2. Fisiopatología de la enfermedad coronaria

Aunque en raras ocasiones pueden estar causados por otras patologías (anomalías congénitas, espasmos, arteritis, traumatismos, iatrogenia, tromboembolismos, ingesta de cocaína...), la gran mayoría de los SCA tienen su origen en la afectación de las arterias coronarias por la aterosclerosis. Es la rotura de una placa aterosclerosa coronaria que causa una trombosis aguda, a veces con embolización y vasoconstricción añadidas, la desencadenante de la reducción súbita del flujo coronario causante del SCA.

La aterosclerosis es una enfermedad crónica y sistémica, que afecta a arterias de medio y gran calibre, caracterizada por el acúmulo de lípidos y el desarrollo de procesos inflamatorios y proliferativos.

Por el efecto de diferentes factores de riesgo como hipertensión, diabetes, hiperlipemia, tabaquismo, etc., y ante una determinada susceptibilidad individual, se produce un daño en el endotelio coronario que favorece el infiltrado subintimal de monocitos que se transformarán en macrófagos.

La captación de colesterol por los macrófagos los convierte en células espumosas, constituyendo una estría grasa, característica de las etapas precoces de la enfermedad.

Rotura de Placa

El desencadenante de la mayor parte de los SCA es un fenómeno complejo en el que la inflamación desempeña un papel fundamental.

En el desarrollo de la aterosclerosis se produce un proceso muy lento, crónico, de estrechamiento gradual de la arteria coronaria, sobre el que acontecen episodios de trombosis, más dinámicos, agudos, que pueden causar oclusiones coronarias agudas o crecimientos acelerados de esas placas.

Esos casos de progresiva disfunción endotelial, con posterior aterotrombosis y desarrollo de una placa vulnerable, con trombosis coronaria y daño miocárdico secundario darán lugar a los SCA (Figura 1).

Las placas causantes de los SCA son, generalmente, angiográficamente moderadas, caracterizadas por una delgada cápsula fibrosa, con un núcleo lipídico necrótico, a menudo con expansión de la elástica externa (remodelado positivo) para mantener el área luminal.

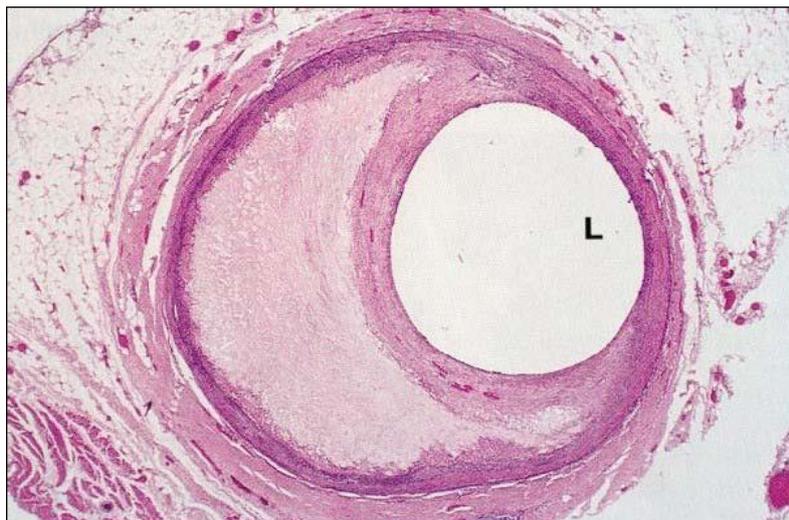


Figura 1. Histología de una placa coronaria excéntrica lipídica. El depósito lipídico está separado de la luz vascular (L) por el casquete de la placa formado por tejido conjuntivo y células musculares lisas.

Esas placas pueden experimentar episodios asintomáticos de rotura y cicatrización, con engrosamiento progresivo de la cápsula fibrosa, causando con el tiempo estenosis de la luz arterial y cuadros clínicos crónicos, de angina estable.

Pero cuando la rotura causa oclusión coronaria provocará un SCA, SCACEST si es completa o SCASEST si es parcial.

Algunos de los conceptos básicos en el desarrollo de los SCA son:

- Placa vulnerable: la mayoría de las placas coronarias experimentan un lento crecimiento y permanecen relativamente estables, siendo menos frecuentes aquellas que se complican con trombosis causantes de los SCA. Esas placas propensas a la inestabilización y menos frecuentes, se denominan placas vulnerables, caracterizadas por un núcleo lipídico grande, una delgada cubierta fibrosa que lo separa de la luz, con infiltración de macrófagos y pérdida de células musculares lisas.

Anatomopatológicamente corresponde a lo que se denomina fibroateroma con cápsula fina, que asientan mayoritariamente en las porciones proximales de las arterias coronarias.

Es la rotura repentina de esa delgada e inflamada cubierta fibrosa la que genera la mayoría de los SCA, de forma espontánea o por efecto de determinados desencadenantes -ejercicio físico, estrés, infecciones, drogas, etc.-.

Un 75% de los SCA acontecen sobre placas que previamente no causaban estenosis significativas, en muchos casos porque experimentaron un crecimiento extrínseco que les permitió preservar el tamaño de la luz arterial (remodelado positivo), sin que llegasen a causar sintomatología alguna.

- **Inflamación:** los procesos inflamatorios locales son fundamentales en la inestabilización de la placa. Tras el infiltrado de monocitos y macrófagos, se liberan radicales libres y se activan metaloproteinasas, en una secuencia de acontecimientos muy relacionada con la disfunción endotelial. El endotelio regula la homeostasis y el tono vascular, por lo que su alteración causa vasoconstricción -por liberación de trombina, estimulación simpática, etc.- y facilita la trombosis por un predominio de estímulos protrombóticos (factor tisular....) sobre los factores antitrombóticos (óxido nítrico, prostaciclina...).

Aunque es un hecho que acontece fundamentalmente a nivel local, también existe cierto grado de inflamación más generalizada, que puede afectar a diferentes territorios vasculares.

- **Vasoconstricción:** las placas responsables de los SCA liberan sustancias vasoactivas como endotelina 1, trombina, serotonina... que causan también grados variables de espasmo coronario.

Estudios anatomopatológicos han demostrado que aunque la rotura de placa es la causa más frecuente de trombosis coronaria, en un tercio de los casos se debe a erosiones de la placa y en raras ocasiones a nódulos calcificados. En el caso de la erosión de la placa existe un trombo luminal que asienta sobre una base rica en

proteoglicanos con mínima inflamación y sin que el núcleo lipídico contacte con la sangre. En el tipo de lesión menos común existe una base calcificada con nódulos de calcio superpuestos, sin células endoteliales, con fibrina depositada en zonas de desgarro del calcio o de rotura de la cápsula fibrosa.

Coagulación

Tras la rotura de la placa se unen receptores plaquetarios al colágeno subendotelial, desencadenando la adhesión y activación plaquetaria. El fibrinógeno interviene en la agregación plaquetaria mediante la formación de enlaces cruzados del receptor de la glicoproteína IIb/IIIa.

Los componentes de esas placas rotas son muy trombogénicos al exponerse al flujo sanguíneo. Los macrófagos y el núcleo lipídico liberan factor tisular, y la exposición de factor tisular tras la rotura de la placa inicia la cascada de la coagulación, convirtiendo protrombina en trombina, que a su vez convierte el fibrinógeno en fibrina. Las plaquetas agregadas se combinarán con fibrina para formar un trombo, blanco si es rico en plaquetas, como ocurre en zonas de cizallamiento, o rojo si es rico en fibrina, como sucede en zonas de hemostasia relativa, en las que se atrapan eritrocitos en las mallas de fibrina.

También predisponen a la trombosis arterial las alteraciones del flujo local, con fuerzas de cizallamiento intensas, las irregularidades de la superficie arterial y factores protrombóticos presentes en la circulación sistémica.

El hecho final es que tras la rotura de la placa existe una respuesta trombótica dinámica, con trombosis predominante, asociada a grados variables de trombolisis, vasoespasmo y embolización distal, que puede llevar a la obstrucción microvascular.

En resumen, la combinación de aterosclerosis crónica y trombosis aguda causa las lesiones coronarias, predominando lo segundo en los SCA, en un proceso de

aterotrombosis en el que también se combinan grados variables de espasmo y embolización.

3. Definición y clasificación de síndrome coronario agudo

Según la base fisiopatológica, la sintomatología experimentada, las alteraciones presentes en el electrocardiograma y los resultados de las determinaciones enzimáticas, se diferencia:

a) Pacientes con cuadros de dolor torácico agudo y elevación persistente (más de 20 minutos) del segmento ST en el ECG. Constituyen los SCA con elevación del segmento ST (SCACEST), causados generalmente por una oclusión coronaria completa, y que en la mayoría de los casos desarrollarán un infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST (IAMEST). El IAM es una lesión miocárdica irreversible que empieza a desarrollarse tras 15-30 minutos de isquemia por ausencia de flujo coronario. La muerte celular progresa desde el subendocardio hasta el subepicardio, dependiendo la extensión final del IAM del espacio y del tiempo, de la localización de la oclusión, el área en riesgo y de la gravedad y duración de la isquemia.

El diagnóstico inicial será SCA sin elevación del segmento ST (SCASEST), que tras la estrecha vigilancia clínica y la determinación de troponinas pasará a considerarse como angina inestable (AI) o IAM sin elevación del segmento ST (IAMSEST). Están causados por trombos transitorios, trombos no oclusivos, o arterias ocluidas pero con abundante circulación colateral [4].

El tratamiento de esta patología mediante angioplastia ha cambiado el pronóstico de esta entidad. El 16 de septiembre de 1977 Andreas Gruentzig realizó el primer intervencionismo coronario percutáneo (ICP) exitoso en un paciente despierto,

revolucionando el mundo de la Cardiología. Desde entonces se han desarrollado diferentes dispositivos que han ido combatiendo las limitaciones de sus predecesores.

La implementación del stent metálico (SM) en 1986 permitió evitar el problema de la oclusión aguda/subaguda del vaso y reducir la alta tasa de reestenosis que presentaban los pacientes sometidos a angioplastia con balón. Sin embargo, los primeros estudios con estos stents señalaron que un porcentaje no desdeñable de pacientes, aproximadamente un 25%, presentaban trombosis aguda o subaguda (la mayoría en los primeros 14 días) a pesar de los protocolos de anticoagulación muy agresivos utilizados en esa época que incluían dosis altas de heparina, en ocasiones junto con perfusión de urokinasa, y anticoagulación oral, y conllevaban alta morbimortalidad en relación a complicaciones hemorrágicas. Además, tampoco anuló el fenómeno de la reestenosis. El SM resistía las fuerzas mecánicas constrictivas, garantizando un excelente resultado inmediato, pero lesionaba la pared del vaso provocando hiperplasia neointimal secundaria. El estudio de este fenómeno biológico permitió el desarrollo de los stents farmacoactivos (SFA). Los SFA, introducidos hace ya más de una década, han demostrado reducir drásticamente la aparición de hiperplasia neointimal, permitiendo así tratar un mayor espectro de pacientes.

Pero para que se cumpla el éxito mantenido de esta terapéutica intravascular es necesario un tratamiento antiagregante, para evitar la trombosis de este dispositivo que es reconocido como un material extraño en el torrente circulatorio. El ácido acetilsalicílico a dosis de 80-300 mg y el clopidogrel 75 mg al día es el tratamiento clásico en este tipo de pacientes [5].

4. Fisiopatología de la coagulación

Adhesión, activación y agregación plaquetaria.

La antiagregación plaquetaria es una parte esencial del tratamiento del paciente con síndrome coronario agudo. Se conoce que el grado de antiagregación alcanzado tiene relación con el pronóstico del paciente, una menor antiagregación conlleva en el seguimiento un incremento en el número de eventos cardíacos. Este hecho tiene una gran importancia si se tiene en cuenta que un porcentaje de pacientes no tiene una adecuada respuesta plaquetaria a pesar de que se les administre un tratamiento antiagregante.

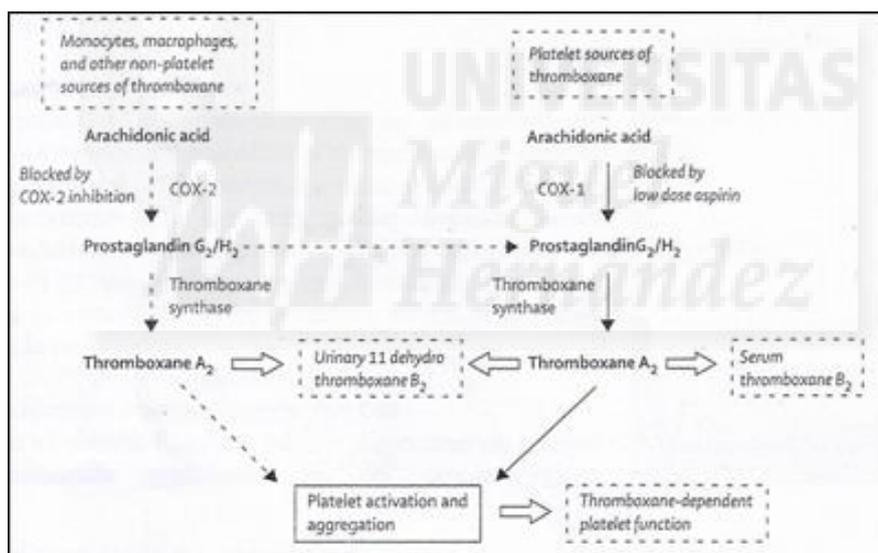


Figura 2. Vías de producción de tromboxano. Las líneas de puntos marcan rutas alternativas a la inhibición plaquetaria de la COX-1 por la aspirina. COX: ciclooxigenasa. [Adaptado de Hankey GJ, Eikelboom JW. Aspirin resistance. *Lancet*. 2006;367(9510):606-17].

Cuando la íntima de un vaso sanguíneo se interrumpe, como sucede por ejemplo tras la ruptura de una placa de ateroma, el colágeno subendotelial y el factor de von Willebrand (FvW) son expuestos a la sangre circulante. La adhesión plaquetaria a la superficie íntima vascular lesionada es mediada por la fijación de dicho FvW a su receptor de la membrana plaquetaria (Gp Ib). Así mismo, las plaquetas se anclan también a la pared del vaso dañado mediante la fijación a los receptores de colágeno del colágeno subendotelial. Otros estimulantes plaquetarios de la sangre, como trombina y adrenalina se fijan también a sus receptores respectivos. En respuesta a estos diferentes estímulos, las plaquetas adheridas se activan, estimulándose la producción de tromboxano A₂ (TXA₂) a partir del ácido araquidónico (esta reacción es catalizada en las plaquetas por las enzimas ciclooxigenasa-1 (COX-1) y tromboxano sintetasa) y de adenosín difosfato (ADP), dichos mediadores se liberan y se fijan a sus receptores plaquetarios respectivos amplificando así el proceso de activación. La agregación plaquetaria es mediada por la fijación de fibrinógeno a sus receptores en las plaquetas circundantes, que da lugar a la formación de puentes de fibrinógeno. El receptor de fibrinógeno se forma mediante el acoplamiento de Gp IIb/IIIa en la membrana de las plaquetas activadas (Figuras 2 y 3).

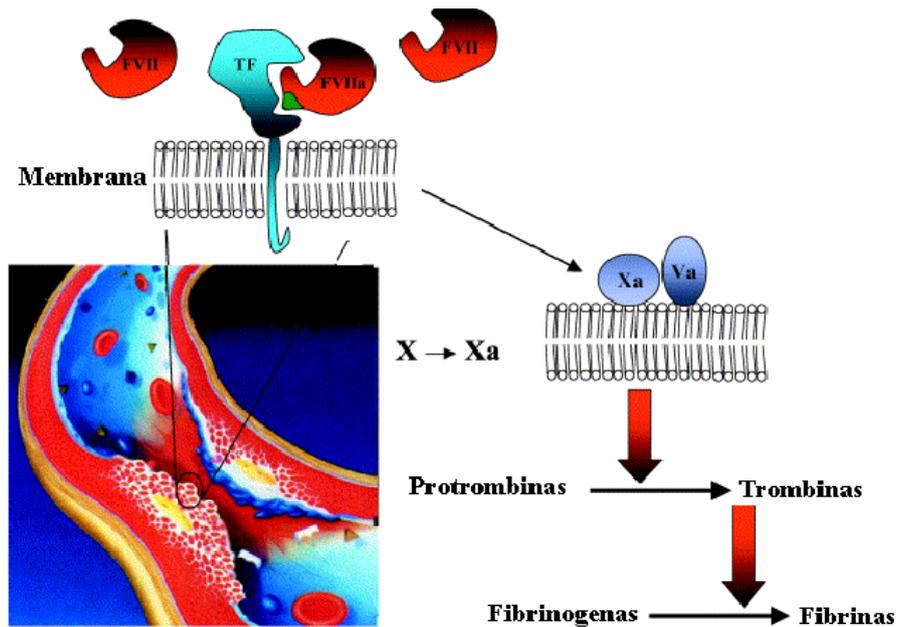


Figura 3. Secuencia de acontecimientos en la activación plaquetaria. A. La adhesión plaquetaria a la superficie íntima vascular lesionada es mediada por la fijación de factor von Willebrand (vWF) a su receptor de la membrana plaquetaria (Gp Ib). B. Las plaquetas se anclan también a la pared del vaso dañado mediante la fijación a los receptores de colágeno (COL) del colágeno subendotelial. Otros estimulantes plaquetarios de la sangre, como trombina y adrenalina se fijan a sus receptores respectivos. C. En respuesta a estos diferentes estímulos, las plaquetas adheridas se activan y liberan tromboxano A₂ (TXA₂) y adenosina difosfato (ADP), que se fijan a sus receptores plaquetarios respectivos y amplifican el proceso de activación. D. La agregación plaquetaria es mediada por la fijación de fibrinógeno (FIB) a sus receptores en las plaquetas circundantes, que da lugar a la formación de puentes de fibrinógeno. El receptor FIB se forma mediante el acoplamiento de Gp IIb/IIIa en la membrana de las plaquetas activadas. [Adaptado de Braunwald E. Tratado de Cardiología. Vol 2. 7^a ed. Madrid: Elsevier; 2006. p. 2087].

5. Mecanismos de acción de los distintos antiagregantes plaquetarios

Ácido acetilsalicílico (AAS)

El ácido acetilsalicílico es el fármaco fundamental sobre el que se basa la antiagregación del paciente con síndrome coronario agudo. El mecanismo de acción es una inhibición irreversible de la ciclooxigenasa-1 que induce la síntesis plaquetaria de tromboxano A₂ (proagregante y vasoconstrictor) y de prostaglandina I₂ por el endotelio. (Figura 4).

Salvo contraindicación, todos los pacientes con síndrome coronario agudo deberían ser tratados con AAS. Su beneficio en cuanto a la reducción de episodios trombóticos, e incluso de mortalidad, en pacientes con síndrome coronario agudo se puso de manifiesto desde el inicio de su aplicación en esta patología. Las nuevas terapias antiagregantes no sustituyen al AAS, sino que se asocian a ella, con una antiagregación más eficaz por bloqueo de otras vías bioquímicas proagregantes.

Clopidogrel.

El clopidogrel para ser activo debe transformarse en su metabolito activo, este proceso es mediado por la enzima hepática citocromo p450 (CYP 3A4). El efecto antitrombótico del clopidogrel se debe a la unión irreversible de dicho metabolito activo al receptor de ADP (P2Y₁₂) de la superficie plaquetaria.^{28, 29} (Figura 4).

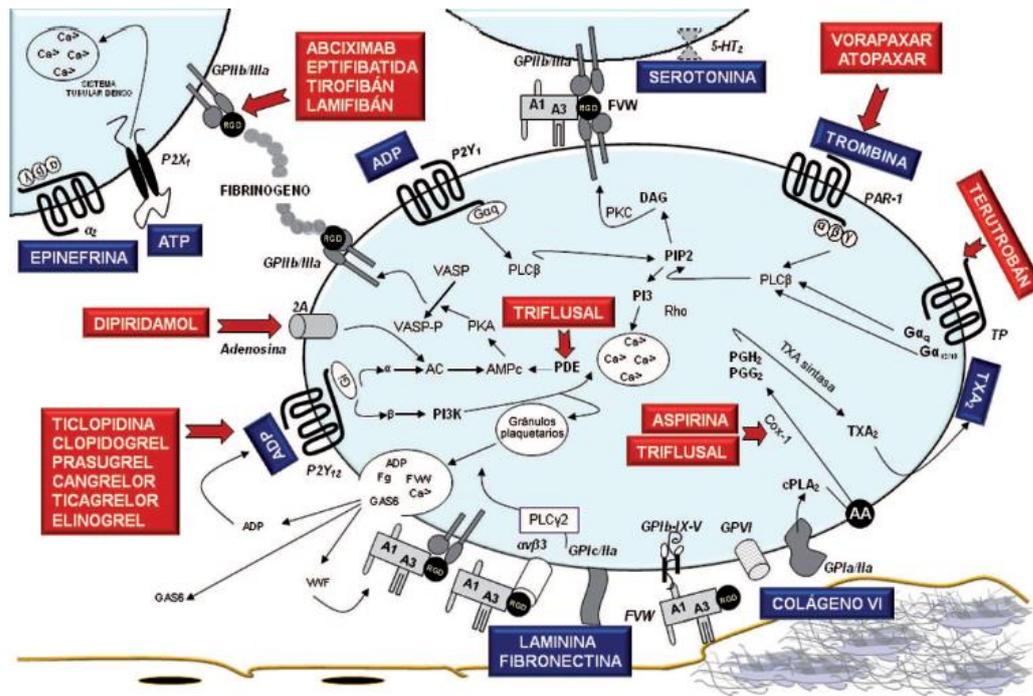


Figura 4. Mecanismo de acción de los antiagregantes plaquetarios orales.

La antiagregación con AAS y bloqueantes de los receptores P2Y12 (receptores para ADP) en pacientes con síndrome coronario agudo de alto riesgo se ha convertido en una práctica común, especialmente si el paciente va a ser sometido a una estrategia de tratamiento invasiva. Durante años el clopidogrel ha sido el fármaco de elección en este contexto. La adición de clopidogrel a AAS mostró en el seguimiento a medio plazo una reducción de eventos, especialmente de los trombóticos coronarios (infarto de miocardio) [5]. El uso combinado de AAS y clopidogrel también proporciona un beneficio clínico en pacientes con síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST que son tratados con fármacos fibrinolíticos, con una mayor tasa de permeabilidad de la arteria responsable del infarto a las 48 horas de inicio del tratamiento. El beneficio clínico es mayor en aquellos pacientes que son sometidos a angioplastia en ese periodo de tiempo[6].

Una limitación de la antiagregación dual con AAS y clopidogrel, y de gran trascendencia clínica, es la variabilidad en la respuesta a este último fármaco; se considera en la actualidad que aproximadamente un 30% de los pacientes que reciben clopidogrel son resistentes a la acción antiagregante del fármaco. Este hecho sería de menor importancia si una antiagregación inadecuada no se asociara a un incremento de eventos coronarios en el seguimiento[7]. El mecanismo de esta resistencia a la acción de clopidogrel no se ha conseguido explicar en su totalidad y probablemente dependa de un conjunto de factores entre los que se encuentran los polimorfismos genéticos del citocromo P450 (CYP2C19 especialmente), responsables de la metabolización de clopidogrel a su producto activo[8, 9]. Se han propuesto diferentes estrategias para detectar y solventar este problema, como la determinación del grado de antiagregación conseguido tras la administración de clopidogrel y/o el análisis de los polimorfismos del citocromo P450. Sin embargo, no existe un método preciso para determinar el grado de antiagregación y el polimorfismo genético del citocromo P450 sólo es responsable de un 12% de la variabilidad de la respuesta a clopidogrel. El mero hecho de incrementar la dosis de clopidogrel tampoco parece aumentar significativamente el nivel de antiagregación del paciente ni se obtiene un beneficio clínico relevante cuando se utiliza la dosis de AAS habitual [10,11,12]. La solución a este problema aparece con la síntesis de fármacos que producen una antiagregación más predecible y estable, y con menores interacciones farmacológicas, como las siguientes moléculas.

El **prasugrel** (CS-747, LY640315) es una tienopiridina y por ello es un profármaco. Sin embargo, a diferencia del clopidogrel, la metabolización de prasugrel es más eficiente, requiere un solo paso metabólico de las isoenzimas hepáticas CYP (tras la acción de las esterasas plasmáticas) para convertirse en un agente activo que

antagonice de manera irreversible el receptor plaquetario P2Y₁₂ (fig. 3). Por ello, en comparación con dosis estándar de clopidogrel, produce una inhibición plaquetaria más rápida, pronunciada con dosis inferiores y menos variabilidad de respuesta, por lo que su uso es ventajoso en situaciones que requieren una rápida inhibición plaquetaria. Igualmente, la respuesta al prasugrel no se ve tan afectada por el uso concomitante de inhibidores de CYP. El prasugrel tiene una semivida de 3,5 h [13].

El **ticagrelor** (AZD6140) no pertenece a la familia de las tienopiridinas y es una ciclopentil-triazolopirimidina (CPTP). Es el primer inhibidor oral reversible que actúa directamente sobre el receptor P2Y₁₂. A diferencia del clopidogrel y el prasugrel, no es un profármaco, por lo que no requiere metabolización previa y el nivel de inhibición refleja la concentración plasmática del compuesto.

Se absorbe rápidamente, alcanza concentraciones plasmáticas máximas 1,5 h tras su administración y la desaparición de la acción es rápida, puesto que tiene una semivida de 12 h (tabla 1). Estas diferentes propiedades farmacodinámicas y farmacocinéticas proporcionan al ticagrelor posibles ventajas ante las tienopiridinas, como un efecto antiplaquetario más rápido y potente y con menos variabilidad que el clopidogrel. Otra ventaja es que su excreción es mayoritariamente a través de la bilis y las heces, por lo que no hay necesidad de reducir las dosis en pacientes con insuficiencia renal[13].

El **cangrelor** es un potente antagonista reversible del receptor P2Y₁₂ análogo del ATP (fig. 4), con una semivida < 10 min (tabla 1). No es activo cuando se administra por vía oral y por eso, a diferencia de todos los anteriores antagonistas del receptor del ADP, se administra por vía endovenosa y puede desempeñar un papel importante en pacientes en quienes los tratamientos enterales sean difíciles de

administrar (pacientes intubados o con hemesis intratables) o requieran una rápida inhibición plaquetaria. De hecho, alcanza un alto grado de inhibición plaquetaria (> 90%) a los pocos minutos tras su administración.

Gracias a su mecanismo de acción reversible y de desaparición rápida (una semivida extremadamente breve, 2-5 min, a causa de una rápida desactivación por ectonucleotidasas plasmáticas), se observa una recuperación de la función plaquetaria 1-2 h tras suspender la infusión del fármaco. El cangrelor ha demostrado en pacientes con SCA una capacidad de inhibición plaquetaria casi completa y en un tiempo comparable al alcanzado por el abciximab (inhibidor de la GPIIb/IIIa). Es más, comparado con el abciximab, se ha demostrado mayor rapidez en el retorno de la función plaquetaria tras la interrupción del tratamiento, lo que le confiere un mejor perfil de seguridad.

Su uso como terapia habitual del síndrome coronario agudo no se ha extendido, al no mostrar un beneficio clínico relevante en comparación con clopidogrel cuando se administra durante el procedimiento de revascularización percutáneo[14,17].

El **elinogrel** es un antagonista reversible, potente y competitivo del receptor P2Y₁₂ (fig. 4) en fase experimental que está disponible en formulaciones tanto vía endovenosa como vía oral (tabla 1). No requiere metabolización, presenta una semivida de 12-14 h y su excreción es un 50% fecal y un 50% renal [14].

Recientemente, dos nuevos mega ensayos clínicos corroboran la idea de que una adecuada antiagregación es beneficiosa en estos pacientes: el TRITON-TIMI 38 con prasugrel [15] y el PLATO con ticagrelor [16]. Aunque el diseño de los estudios es diferente, en ambos se demuestra un incremento en la eficacia clínica del uso de estos

fármacos combinados con AAS en el tratamiento de pacientes con síndrome coronario agudo cuando se comparan con clopidogrel.

Es una evidencia más de que una antiagregación más eficaz conlleva una reducción de eventos clínicos en el seguimiento. El estudio TRITON-TIMI 38 aporta información adicional relevante para el tratamiento de pacientes con síndrome coronario agudo.

La antiagregación con prasugrel y AAS en pacientes con accidente cerebrovascular (incluido accidente isquémico transitorio) previo puede tener un efecto neto perjudicial (el combinado de eventos clínicos y hemorragia mayor), que ha sido observado también con otros antiagregantes. En pacientes mayores de 75 años, o de menos de 60 kg de peso, el efecto neto parece ser neutro, y en estos grupos se sugiere una reducción de la dosis del fármaco, con lo que se consigue un efecto antiagregante similar en estos grupos, pero una reducción en la tasa de hemorragia.

Estos datos apoyan la idea de que el tratamiento antiagregante debería individualizarse atendiendo al riesgo de complicaciones trombóticas y al riesgo hemorrágico de cada paciente.

Esta acción antiagregante más eficaz se traduce en un incremento en la tasa de hemorragia. Este efecto indeseado no parece producirse por una potencia antiagregante mayor, sino por el reclutamiento de un elevado porcentaje (estimado en aproximadamente un 30%) de pacientes que son clopidogrel-hiporrespondedores.

De hecho, el incremento en la tasa de hemorragia cuando se comparan los clopidogrel-respondedores con los hiporrespondedores es de la misma magnitud a la comparación clopidogrel con prasugrel o ticagrelor.

Por tanto, con la asociación de aspirina y prasugrel o ticagrelor se consigue una mayor eficacia antiagregante que se traduce en un beneficio clínico. Este incremento en

el beneficio, junto con el incremento en la tasa de hemorragia en comparación con clopidogrel, parece deberse al reclutamiento de pacientes que son clopidogrel-hiporrespondedores [17]. Un grupo especial de pacientes es el que presenta un síndrome coronario agudo con accidente cerebrovascular o accidente isquémico transitorio previo, en el cual la decisión de antiagregación debe ser cuidadosa, teniendo en cuenta que una intensa antiagregación puede inducir un incremento notable de la tasa de hemorragia intracraneal.

	Composición	Profármaco	Administración	Inhibición P2Y ₁₂	Vida media (h)	Excreción	Otros
Clopidogrel	Tienopiridina	Sí	Oral	Irreversible	8 h (metabolito)	Renal y hepática	
Prasugrel	Tienopiridina	Sí	Oral	Irreversible	4 h (metabolito)	Renal	
Ticagrelor	Ciclopentiltriazolopiridina	No	Oral	Reversible	12 h	Hepática	Metabolito activo de igual potencia
Cangrelor	Análogo ATP	No	Intravenosa	Reversible	5-10 min	Metabolismo	

Tabla 1. Fármacos bloqueantes de los receptores P2Y₁₂. Principales diferencias farmacocinéticas.

En este grupo, y por los argumentos antes señalados, es probable que una antiagregación eficaz con clopidogrel (paciente respondedor) tenga el mismo efecto en la tasa de hemorragia intracraneal, motivo por el cual se debería ser prudente en su administración.

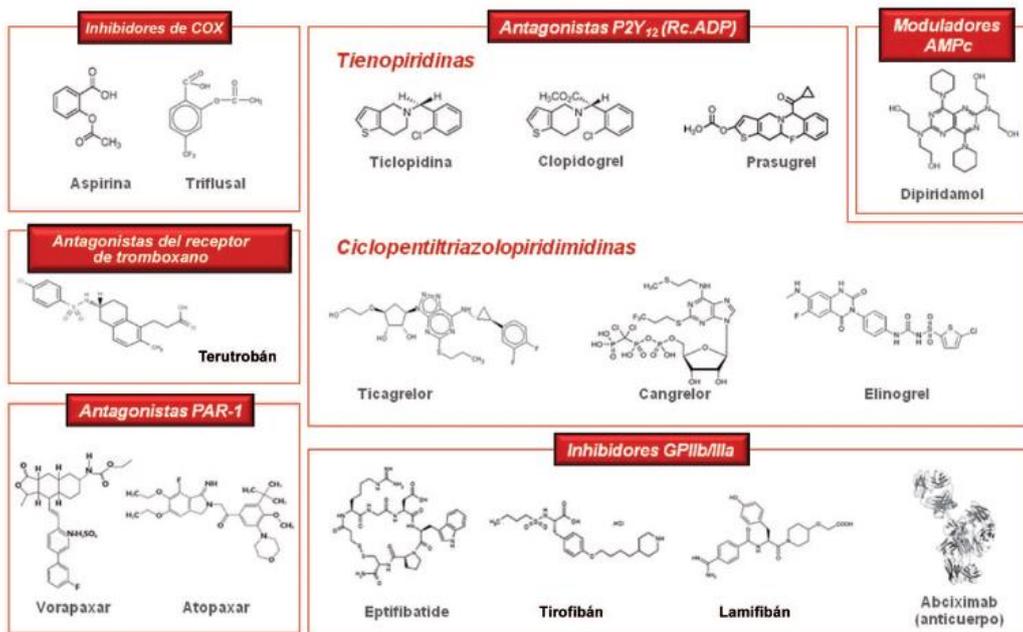


Figura 5. Composición molecular de los distintos antiagregantes.

Bloqueantes de la glicoproteína IIb/IIIa

Este grupo farmacológico bloquea la fase final de la agregación plaquetaria, la integrina IIb/IIIa. Abciximab, además, tiene otros efectos añadidos que pueden contribuir a reducir el daño tras la reperfusión (bloqueo de vitronectina y receptor MAC-1 leucocitario). Su uso clínico se ha centrado en el tratamiento médico del síndrome coronario agudo, tanto con elevación como con descenso del segmento ST.

La antiagregación con estos fármacos sigue siendo un tema controvertido. La inhibición de la función plaquetaria que inducen se traduce en un beneficio clínico a medio plazo (30 días) cuando el objetivo de análisis combinado es muerte e infarto de miocardio, a expensas de una reducción de la incidencia de infarto de miocardio, mayor si la estrategia de tratamiento es invasiva y en pacientes con elevación de los niveles de Troponina [18, 19, 20, 21,22].

En conclusión, todo paciente con síndrome coronario agudo, salvo contraindicación, debería ser antiagregado. La terapia apropiada para cada paciente debería ser individualizada y decidida en base a las características clínicas, la estrategia de tratamiento, el riesgo de complicaciones trombóticas y el riesgo de hemorragia, con las escalas disponibles en la actualidad. La mayor parte de los pacientes deberían ser tratados inicialmente con dos fármacos antiagregantes, AAS y un bloqueante del receptor P2Y12. La decisión de introducir otros antiagregantes al tratamiento es más compleja y controvertida.



6. Estudio de la función plaquetaria: Métodos y resistencia

En 1897, Félix Hoffman[23] comienza el desarrollo comercial de la aspirina como agente antitérmico y analgésico. En 1971, Smith y Willis[24] demostraron que la aspirina inhibía la síntesis plaquetaria de prostaglandinas. Diferentes ensayos clínicos han demostrado su eficacia tanto en prevención primaria como en prevención secundaria de eventos cardiovasculares.[25,26] La Antithrombotic Trialists Collaboration encontró que el riesgo de complicaciones cardiovasculares se reducía en torno a un 25% en los pacientes tratados con aspirina, con independencia de que el territorio vascular involucrado fuera el coronario, el cerebral o el periférico. El estudio ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) demostró que el uso de la aspirina reducía la mortalidad en un 23% en pacientes con infarto agudo de miocardio con elevación del ST (IAMEST) [27]. En prevención primaria la aspirina ha sido evaluada en seis ensayos clínicos randomizados, [28] en todos ellos ha demostrado su utilidad.

Las tienopiridinas como el clopidogrel, han supuesto una alternativa de primer orden para la aspirina. Actúan inhibiendo la activación plaquetaria mediada por adenosín difosfato (ADP). El estudio CAPRIE (Clopidogrel versus Aspirin in Patients at Risk of Ischaemic Events) comparó clopidogrel frente a aspirina en pacientes con riesgo de eventos aterotrombóticos y reveló una reducción del riesgo relativo del 8.7% estadísticamente significativa ($p=0.043$) de infarto agudo de miocardio (IAM), ictus isquémico o muerte vascular en pacientes tratados con clopidogrel. El estudio CURE (Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events) demostró que la terapia antiagregante doble (con aspirina más clopidogrel) en síndromes coronarios agudos

(SCA) reducía los eventos coronarios adversos en un 20% cuando se comparaba con la monoterapia con aspirina. El subestudio PCI-CURE y el estudio CREDO (Clopidogrel for the Reduction of Events During Observation) evaluaron el uso de clopidogrel en pacientes con stent coronario, ambos demostraron una reducción del riesgo relativo de eventos cardiovasculares. El estudio CLARITY-TIMI-28 (Clopidogrel as Adjunctive Reperfusion Therapy) demostró una reducción del riesgo relativo de muerte, IAM recurrente e isquemia recurrente del 20% al asociar clopidogrel en el tratamiento del IAMEST tratado mediante fibrinólisis. El estudio COMMIT/CCS2 (Clopidogrel and Metoprolol in Myocardial Infarction Trial/Second Chinese Cardiac Study) obtuvo resultados similares incluyendo pacientes de más edad. [29-34]

A pesar de la eficacia de los antiagregantes, es cada vez más frecuente encontrarse con pacientes “resistentes” que tendrán complicaciones cardiovasculares a pesar de tomar antiplaquetarios de forma regular.

DEFINICION DE RESISTENCIA

El principal problema con la resistencia es la carencia de una definición clara debido a la ausencia de un método estandarizado de monitoreo de la función plaquetaria y de un valor de corte y a la vez clasificar los pacientes como respondedores y no respondedores. La resistencia puede ser clasificada en dos típico de laboratorio y clínica [35]

Resistencia clínica puede ser definida cuando un evento cardiovascular ocurre en un individuo que está recibiendo medicación antiplaquetaria

Resistencia de laboratorio, es definida cuando la reactividad plaquetaria *in vitro* no es apropiadamente bloqueada en un individuo que recibe medicamentos antiplaquetarios.

En el concepto del grupo de trabajo de la sociedad europea de cardiología la resistencia a antiagregante plaquetario las definiciones de resistencia clínica o de falla en el tratamiento son formas imprecisas de llamar a eventos aterotromboticos cardiovasculares que ocurren en el contexto de una posible inadecuada respuesta a los medicamentos antiplaquetarios. [35]

¿Qué entendemos por resistencia a antiagregantes?

En primer lugar indicar que los términos “resistentes” y “no respondedores” se emplean indistintamente. Debemos diferenciar dos conceptos: resistencia *in vitro*: incapacidad del fármaco antiplaquetario para inhibir la agregación plaquetaria (demostrado por tests de función plaquetaria); y resistencia *in vivo*: incapacidad del

fármaco antiplaquetario para evitar eventos clínicos aterotromboembólicos a pesar su toma terapéutica (fallo terapéutico) [36-37].

El problema es que la importancia clínica de la resistencia bioquímica de los antiagregantes no está bien aclarada. Varios estudios prospectivos han demostrado la asociación entre resistencia bioquímica a la aspirina y las consecuencias clínicas. Grotmeyer y cols en un estudio que incluía 180 pacientes, encontraron que los eventos cardiovasculares eran más frecuentes en pacientes no respondedores (en test de reactividad plaquetaria) que en respondedores (40% vs 4.4% respectivamente. $p < 0.01$). Mueller y cols. mostraron que en 100 pacientes con claudicación sometidos a angioplastia percutánea, había asociación entre fallo en la inhibición plaquetaria y riesgo de reoclusión vascular. Gum y cols. en un estudio que incluían 326 pacientes con enfermedad cardiovascular estable tratados con aspirina, evidenciaron que la resistencia a la aspirina en laboratorio demostrada por agregómetro óptico se asociaba con mayor riesgo de muerte cardiovascular, IAM o accidente cerebrovascular (24% vs 10%).

Weber y cols. introdujeron un nuevo enfoque, los autores definen tres tipos diferentes de no respondedores a la aspirina. Se consideran como respondedores los que muestran una inhibición de la formación de tromboxano y de la agregación inducida por colágeno de más del 95% con una dosis de aspirina de 100 mg/día. En la resistencia tipo I (resistencia farmacocinética), el tratamiento con el régimen antes citado era ineficaz, pero la adición in vitro de 100 μ M de aspirina producía inhibición completa; en la resistencia tipo II (resistencia farmacodinámica) ni el tratamiento oral ni la adición in vitro producían respuesta; en la resistencia tipo III (pseudoresistencia) la aspirina inhibía la síntesis de tromboxano pero no la agregación inducida por colágeno. La relevancia clínica de esta última categoría, y la de la clasificación en su conjunto, están todavía por aclarar.

Datos epidemiológicos.

En 2004, el New York Times informaba de que el 40% de los que tomaban aspirina eran resistentes a ella.⁵⁶ La prevalencia de la resistencia a la aspirina en laboratorio oscilaría entre el 5.5 y el 61%; la resistencia clínica a la aspirina se estima que representaría del 10 al 20% de los pacientes. La prevalencia de la resistencia al clopidogrel sería menor (20-30%). Todavía no hay datos concluyentes acerca de la resistencia a otros antiagregantes.

Mecanismos de resistencia.

Hay numerosas razones por las cuales se puede ser resistente a los antiplaquetarios, citaremos sólo las más importantes (Figuras 5 y 6).

Aspirina [37-51].**Dosis inadecuada.**

En condiciones normales, por encima de 75 mg/día no hay diferencias de efectividad. La respuesta en laboratorio (tests de función plaquetaria) es mayor cuanto mayor es la dosis, pero ello no se ha relacionado con una reducción de los eventos clínicos. Esto es cierto hasta 300 mg/día, dosis mayores no supondrían mayor respuesta.

No absorción correcta.

La aspirina se absorbe a nivel gástrico y duodenal. Las esterasas presentes en la mucosa la hidrolizan a ácido salicílico y la inactivan. La supresión ácida con inhibidores de la bomba de protones podría potenciar a las esterasas. Datos no concluyentes.

Interacciones con otros fármacos.

Algunos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) (ibuprofeno, indometacina y naproxeno) compiten con la aspirina por el sitio de unión a la COX-1. Hay un estudio observacional en pacientes con enfermedad cardiovascular en el que se vio que el riesgo de mortalidad por todas las causas en 9 años de seguimiento fue mayor en quienes tomaban aspirina + ibuprofeno, seguido de los que tomaban aspirina + otros AINEs, seguido de los que tomaban aspirina sólo, seguido de los que tomaban aspirina + diclofenaco.

Reactividad plaquetaria aumentada.

Situaciones como SCA o fallo cardiaco congestivo.

Situaciones proagregantes.

Hiper glucemia, hipercolesterolemia o tabaquismo.

Aumento de catecolaminas.

La adrenalina es un estimulante plaquetario. Situaciones que cursan con un aumento de catecolaminas (stress, cirugía, ejercicio...) suponen un mayor grado de estimulación plaquetaria.

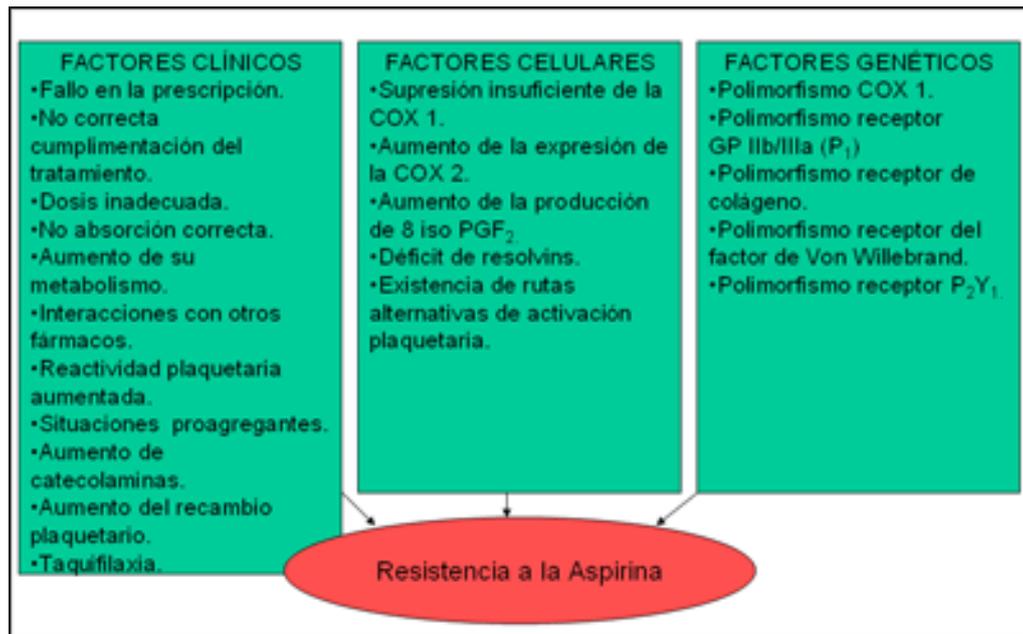


Figura 6. Mecanismos de resistencia a la aspirina.

Aumento del recambio plaquetario.

Las plaquetas maduras sólo contienen COX-1, mientras que las plaquetas jóvenes (que normalmente representan el 10%) contienen COX-1 y COX-290, la aspirina es 150 veces menos potente inhibiendo la COX-2 que inhibiendo la COX-1, por lo que en situaciones en las que haya más plaquetas jóvenes (por un aumento del recambio) se necesitarían dosis más altas de aspirina. Además un recambio plaquetario acelerado supone una mayor proporción de plaquetas que no han sido todavía expuestas a la aspirina, por lo que en estas situaciones lo que quizás habría que hacer sería disminuir el intervalo de administración. Las situaciones que suponen un recambio plaquetario acelerado serían: mayor producción en médula ósea (situaciones de stress: cirugía, inflamación, infección...) o introducción exógena de plaquetas (transfusiones...).

Taquifilaxia.

Pérdida del efecto antiplaquetario con la administración prolongada. Los mecanismos que explicaría esto se desconocen, pero podría ser debido, a la progresión de la aterosclerosis o a la disminución de la cumplimentación del tratamiento en el tiempo.

Aumento de la expresión de la COX-2.

El TXA2 puede ser producido en monocitos y macrófagos por la COX-2 (estados proinflamatorios, como la aterosclerosis activa, suponen una regulación al alza de la COX-2) (Figura 5).

Aumento de la producción de 8 iso PGF2.

El 8 iso PGF2 (ó PFG2 like) es producido por peroxidación del ácido araquidónico mediante una reacción (no COX) catalizada por radicales libres de oxígeno.^{35, 100,101} Dicho compuesto se uniría al receptor de TXA2 promoviendo la agregación plaquetaria. La producción de 8 iso PGF2 está aumentada en tabaquismo, diabetes mellitus, hiperlipidemia y angina inestable. Esto podría explicar, al menos en parte, el mecanismo de asociación entre factores de riesgo convencionales para enfermedad cardiovascular y activación plaquetaria aumentada.

Déficit de resolvinas.

Familia de metabolitos de ácidos grasos omega 3, son mediadores de la respuesta inflamatoria y se producen por la acetilación de la COX-2 por aspirina. Un déficit de estos productos podrían originar fallo terapéutico.

Existencia de rutas alternativas de activación plaquetaria.

Las plaquetas pueden ser activadas por TXA₂, ADP, colágeno, FvW, trombina, adrenalina, serotonina...

Clopidogrel. [52-69]**Dosis inadecuada.**

La dosis inadecuada en pacientes con un índice de masa corporal elevado o con comorbilidades (por ej. resistencia a la insulina) podría provocar fallo terapéutico. Situaciones como la colocación de stents quizás requerirían una dosis mayor. La dosis de carga es fundamental, es más, hay estudios que refieren que una dosis de carga mayor (600 mg en vez de los 300 mg que se utilizan de forma estándar) proporcionaría mayor efecto antiplaquetario.

Interacciones con otros fármacos.

Las estatinas lipófilas (simvastatina, atorvastatina, lovastatina) podrían disminuir el efecto del clopidogrel (estudio CREDO: ello no es clínicamente significativo; estudio Plavix for Reduction of New Thrombotic Occurences (PRONTO): las estatinas no interfieren en la inhibición plaquetaria por clopidogrel¹¹⁵). Con 600 mg de dosis de carga se superaría esta supuesta interacción (Figura 6).

La rifampicina podría aumentar el efecto del clopidogrel. Ello se explica porque el clopidogrel para ser activo debe metabolizarse previamente por el citocromo p450 (CYP3A), por ello, sustancias que actúen sobre el CYP3A podrán afectar a la acción del clopidogrel (habrá sustancias que compitan con el clopidogrel para ser metabolizados por el CYP3A: estatinas; sustancias que inducirán el CYP3A: rifampicina, y por tanto

aumenten la formación de los metabolitos activos del clopidogrel; y sustancias que inhiban el CYP3A: antifúngicos azólicos, y por tanto disminuyan la formación de los metabolitos activos del clopidogrel).



Figura 7. Mecanismos de resistencia a las tienopiridinas (clopidogrel).

Polimorfismo citocromo P-450.

El CYP3A tiene dos isoenzimas, el CYP3A4 que es el que predomina, y el CYP3A5 que es el que se expresa polimórficamente y que puede contribuir hasta al 50% de la actividad hepática CYP3A en un tercio de personas de raza blanca y en la mitad de personas de raza negra. El polimorfismo genético del CYP3A5 distingue a los individuos en expresores y en no expresores. Los individuos con el genotipo no expresor de CYP3A5 son vulnerables a interacciones farmacológicas entre clopidogrel e inhibidores del CYP3A.

Diagnóstico de laboratorio de resistencia a antiagregantes.**Medición de metabolitos del TXA₂.**

Pueden medirse el TXB₂ en plasma o suero, o el 11 dehidro TXB₂ en orina. En 2002 Eikelboom y cols., en un subestudio del HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation), retrospectivamente, se dieron cuenta que los valores de TXB₂ urinario en pacientes tratados con aspirina, eran mayores en los que habían sufrido eventos vasculares.

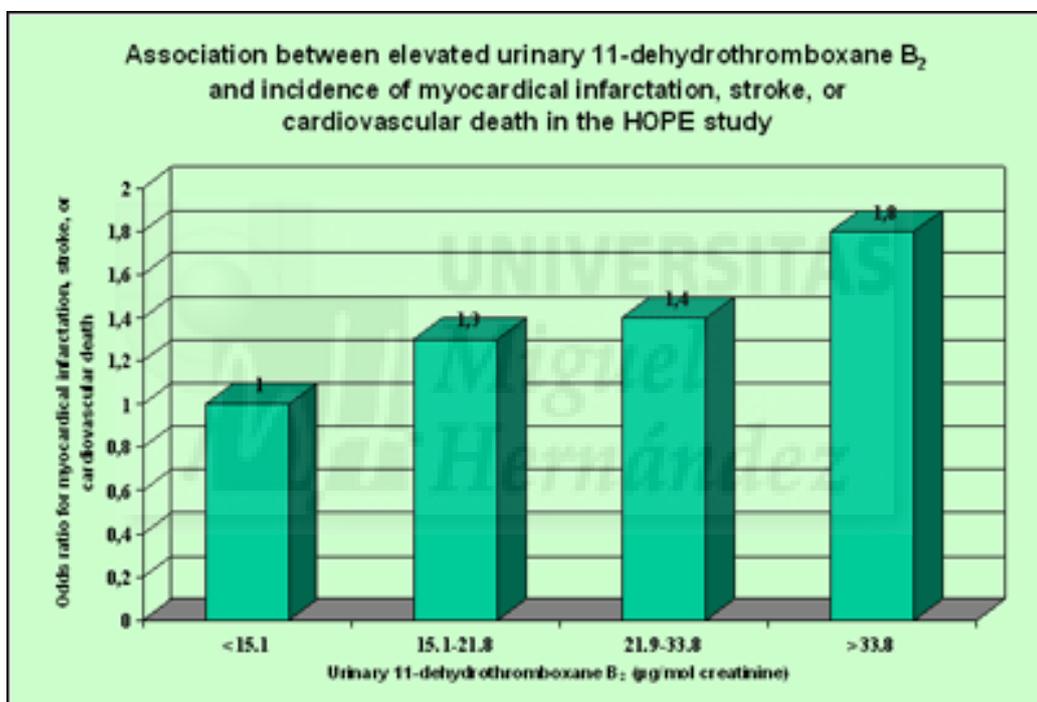


Figura 8. Asociación entre los niveles de 11 dehidrotromboxano B₂ urinario e incidencia de infarto de miocardio, accidente cerebrovascular o muerte cardiovascular en el estudio HOPE.

Medición de la agregación plaquetaria inducida por agonistas plaquetarios.

Evaluación de la respuesta a clopidogrel [70-82]

La prueba propuesta funcional para clopidogrel es la agregación plaquetaria inducida por ADP. Esta puede ser realizada con plasma rico en plaquetas, con el uso de agregometría por transferencia de luz, o en sangre con el uso de agregometría por impedancia, o por tromboelastografía, o con el sistema VerifyNow.

Existe evidencia que el riesgo de eventos isquémicos aumenta con agregación >50%, inducida por 20 microMol de ADP en plasma rico en plaquetas, o más del 50% en casos de emplear 5 microMol de ADP.

En otros estudios una agregación >50% inducida por 20 microMol de ADP en pacientes con PCI, o una agregación residual inducida por 5 microMol de ADP, se ha asociado con eventos cardiovasculares mayores. En pacientes posterior al implante de un stent medicado, la agregación inducida por 10 microMol de ADP mayor del 60% fue asociado con mayor riesgo de trombosis de stent a 6 meses.

Un método para evaluar el efecto bioquímico de Clopidogrel es el análisis cartométrico de flujo de fosfoproteína inducida por vasodilatador (VASP), este es método complejo y costoso, pero que valora directamente la vía de estimulación plaquetaria, a través del receptor P2Y₁₂ inhibido por Clopidogrel, y por lo tanto es más específico para el efecto de este medicamento. El valor de corte hallado en un estudio es un índice de reactividad plaquetaria >53, >50, >54 dependiendo del estudio consultado.

Existen varios tests: puede medirse la agregación plaquetaria mediante transmisión óptica con el **agregómetro óptico**, la muestra que se requiere es plasma

rico en plaquetas, los agonistas plaquetarios empleados son ácido araquidónico, colágeno, adrenalina, ADP y proteína activadora del receptor de trombina. Con este test puede medirse la resistencia a cualquier antiagregante, la correlación con los eventos clínicos es relativamente buena y se considera el gold standard. Otra forma de medir la agregación plaquetaria es mediante **impedancia eléctrica** con el agregómetro en sangre completa, que es el método que hemos usado en nuestro estudio. La muestra que se requiere, como su nombre indica, es sangre completa con citrato, al igual que en el anterior, los agonistas plaquetarios que se emplean son los mismos, y sirve para medir la resistencia a cualquier antiagregante, si bien su concordancia con el gold standard no es buena. Apoyándose en el tiempo de cierre o “tiempo de sangrado in vitro” (tiempo requerido para ocluir la apertura central de una membrana biológicamente activa situada en el extremo de un tubo capilar artificial) se diseñó el Platelet Function Analyzer (PFA)-100 o agregómetro semiautomático, la muestra que se requiere es sangre completa con citrato, los agonistas empleados son colágeno más adrenalina o colágeno más ADP, sólo sirve para medir la resistencia a la aspirina. Tiene la ventaja de que es un método simple, rápido y semiautomático; pero tiene el inconveniente de que se correlaciona regular con el gold standard ($\kappa=0.1$, 95% IC 0.04-0.25).⁴¹ Por último, basándose en el tiempo que tarda una muestra de sangre en aglutinar con fibrinógeno surgió el Últegra Rapid Platelet Assay (RPFA) o agregómetro semiautomático rápido, la muestra que se requiere es sangre completa con citrato, los agonistas empleados son ácido araquidónico y propyl gallate, sirve para medir la resistencia a cualquier antiagregante. Al igual que el anterior es simple, rápido y semiautomático, y además la concordancia con el gold standard es bastante buena.

Test	Basis	Able to monitor	Advantages	Disadvantages
Laboratory-based methods				
Turbidometric aggregometry	Platelet aggregation	Aspirin P2Y ₁₂ inhibitors	Historical gold standard	Large sample volume Complex sample preparation Time consuming
Impedance aggregometry	Platelet aggregation	Aspirin P2Y ₁₂ inhibitors	Whole-blood assay	Large sample volume Complex sample preparation Time consuming
VASP phosphorylation state (flow cytometry)	P2Y ₁₂ activation-dependent signaling	P2Y ₁₂ inhibitors	Whole-blood assay Very small sample volume Most specific for assessing P2Y ₁₂ blockers effect Can be shipped to core laboratory	Complex sample preparation Requires flow cytometer and experienced technician
Thromboxane A ₂ metabolites	Serum thromboxane B ₂ (stable blood metabolite) Urinary 11-dehydro thromboxane B ₂ (stable urine metabolite)/creatinine	Aspirin	Evaluation of COX-1 inhibition (aspirin target) Most specific for assessing aspirin effect Can be shipped to core laboratory	Not entirely platelet specific
Platelet surface P-selectin, activated GP IIb/IIIa, leukocyte-platelet aggregates (flow cytometry)	Changes in platelet surface due to activation	Aspirin P2Y ₁₂ inhibitors	Whole-blood assays Small sample volume Can be shipped to core laboratory	Complex sample preparation Requires flow cytometer and experienced technician
Potential bedside testing				
Bleeding time	Cessation of blood flow by platelet plug after a blade incision (e.g., in the forearm)		Physiological <i>In vivo</i> surrogate for potential of clinical bleeding	Crude approach Operator dependent Low reproducibility (e.g., dependent on temperature, cuff pressure, direction of the incision)
VerifyNow®	Platelet aggregation	Aspirin P2Y ₁₂ inhibitors	Whole-blood assay Small sample volume Very simple and rapid No sample preparation True point-of-care (no pipetting required)	Limited by hematocrit and platelet count range No instrument adjustment
Multiplate® analyzer	Multiple electrode aggregometry (electric impedance)	Aspirin P2Y ₁₂ inhibitors	Whole-blood assay Small sample volume Simple and rapid	Requires pipetting
TEG® PlateletMapping™ system	Platelet contribution to dot strength	Aspirin P2Y ₁₂ inhibitors	Whole-blood assay Global evaluation of hemostasis (dot formation and lysis)	Limited studies Requires pipetting
<small>COX-1: Cyclooxygenase-1; GP: Glycoprotein; PFA: Platelet function analyzer; TEG: Thrombelastography; VASP: Vasodilator stimulated phosphoprotein; vWF: von Willebrand factor. Adapted with permission from [3].</small>				

Tabla 2. Descripción de los test de monitorización plaquetaria más usados de respuesta a AAS e inhibidores P2Y₁₂.

	Cutoff Associated With Ischemic Event Occurrences (References)	Cutoff Associated With Bleeding Event Occurrences (References)
VerifyNow PRU assay, PRU	>208 (16,76)	< 85 (76)
Multiplate analyzer		
ADP-induced aggregation, AU	>46 (8)	<19 (8)
Thrombelastography platelet mapping assay		
ADP-induced platelet-fibrin clot strength, mm	>47 (59)	<31 (59)
VASP-PRI	≥50% (9)	<16% (9)

Tabla 3. Valores de corte establecidos asociados a eventos isquémicos y hemorrágicos (ventana terapéutica).

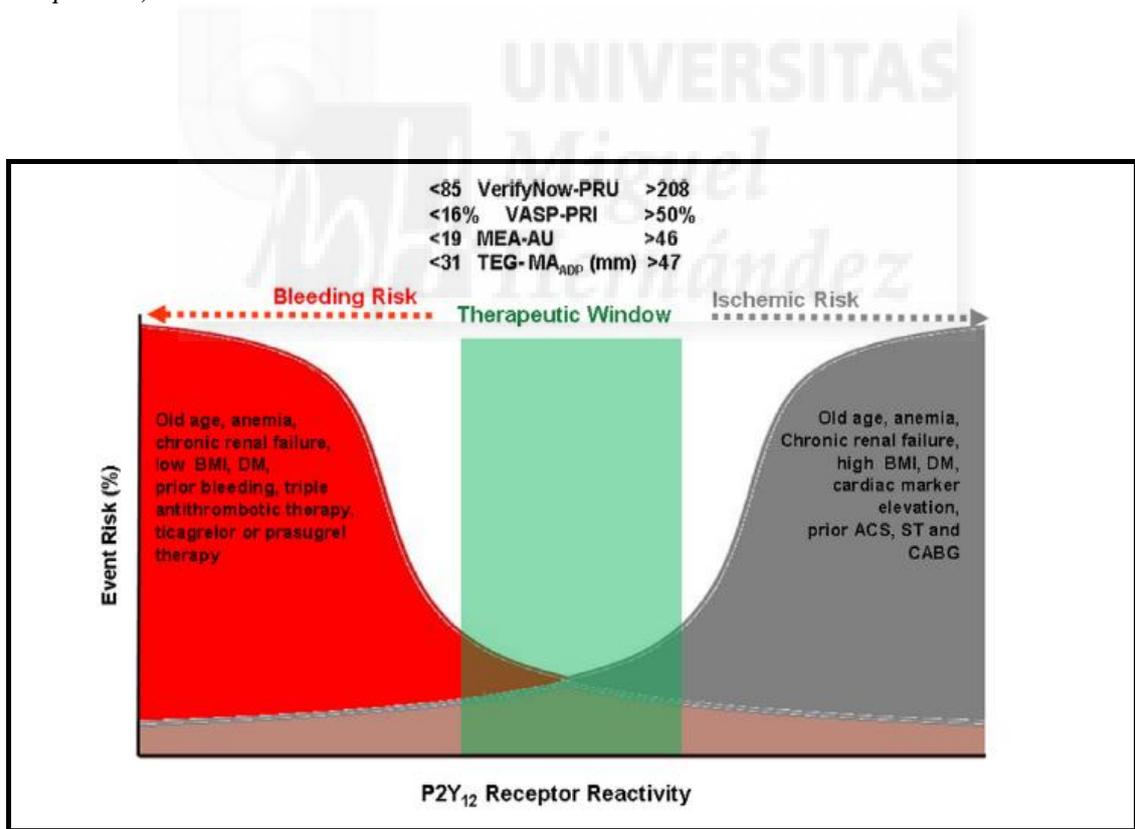


Figura 9. Relación entre nivel de antiagregación y eventos isquémicos y hemorrágicos

Tiempo de sangrado.

Duración de la hemorragia consecutiva a una punción practicada en el lóbulo de la oreja. Sus limitaciones serían que es operador dependiente y pobremente reproducible.

Otros.

Ratio de agregación plaquetaria: se recogen dos muestras de sangre, a una se le añade EDTA y a otra EDTA-formalina. La formalina se usa para fijar los agregados plaquetarios que luego se disuelven en la muestra con EDTA sin formalina. Se calcula el índice de reactividad plaquetaria (PRI) = plaquetas en el sobre nadante en EDTA / plaquetas en el sobre nadante en EDTA-formalina. (Rango normal: 0.98 +/- 0.09). Si el PRI está aumentado, significaría resistencia a la aspirina. Otro método sería la citometría de flujo: procedimiento para cuantificar aquellos marcadores de superficie que indican activación plaquetaria.

Limitaciones.

El considerado históricamente como el gold standard (agregómetro óptico) tiene limitaciones para medir los efectos antiagregantes de los antiplaquetarios. Otros tests podrían superar alguna de esas limitaciones pero no han sido estandarizados y no se correlacionan bien entre ellos. Por tanto, el diagnóstico es muy test dependiente. Con independencia de que prueba usemos, los efectos antiagregantes de los antiplaquetarios medidos en laboratorio, parecen ser, variables interindividualmente, y probablemente tienen una distribución continua, como la presión arterial o la concentración sanguínea de colesterol.

Como consecuencia, el punto de corte entre la presencia o ausencia de resistencia no es claro y por ello la sensibilidad y especificidad de estos tests de laboratorio son inciertas.

Diagnóstico clínico.

Clínicamente podríamos diagnosticar la existencia de resistencia a un antiagregante, cuando apareciera un evento isquémico aterotrombótico en un paciente que está tomando dosis terapéuticas de antiagregante. El diagnóstico clínico de la resistencia a los antiagregantes está limitado porque es retrospectivo y no específico (hay muchas causas responsables de que pueda ocurrir un evento isquémico aterotrombótico, y la resistencia a los antiplaquetarios es sólo una de ellas).

Tratamiento de la resistencia a los antiagregantes.

Existirían distintas medidas para intentar contrarrestar la falta de respuesta a los antiagregantes: identificación y tratamiento de causas no aterotrombóticas de eventos vasculares (endocarditis, vasculitis, etc.); mejorar la adhesión al tratamiento; evitar fármacos que pudieran interaccionar con el antiagregante; no fumar y controlar otros factores de riesgo cardiovascular; incrementar la frecuencia de administración de la aspirina en situaciones en las que el recambio plaquetario esté acelerado; no hay ninguna evidencia que indique que dar más dosis de aspirina pueda ser útil; al dar clopidogrel, no olvidarse de la dosis de carga (600 mg mejor que 300 mg); asociar dos antiagregantes que tengan distinto mecanismo de acción; en monoterapia, el estudio CAPRIE muestra superioridad del clopidogrel respecto a la aspirina, esto es especialmente así, en pacientes de alto riesgo.

Alternativas potenciales para los pacientes resistentes a antiagregantes: Cilostazol: inhibidor de la fosfodiesterasa 3, utilizado para el tratamiento de la claudicación intermitente (Estudio Cilostazol for Restenosis Trial); nuevas tienopiridinas: Prasugrel (Estudios Joint Utilisation of Medications to Block Platelets Optimally (JUMBO)-TIMI-26 y TRITON-TIMI-38); inhibidores del receptor P2Y₁₂ ADP no tienopiridínicos: Cangrelor (intravenoso), AZD6140 (oral), a diferencia de clopidogrel no requiere metabolismo hepático previo; otros nuevos fármacos: inhibidores de la tromboxano sintetasa, antagonistas del receptor de tromboxano, antagonistas de otras dianas plaquetarias.

La terapia antiagregante es una piedra angular de la medicina cardiovascular. A pesar de su eficacia, los pacientes que toman esta medicación continúan sufriendo eventos cardiovasculares adversos. La resistencia a la aspirina o al clopidogrel, su prevalencia, su identificación y cómo superarla o eludirla con otros fármacos se ha convertido en un tema emergente de discusión. Aun así, las guías de práctica clínica todavía no establecen como detectar a los pacientes resistentes, en parte, porque todavía existe gran controversia en cuál sería el test de screening más apropiado.

First Author/Study (Ref. #)	Patients (n); P2Y ₁₂ Treatment	Platelet Function Test(s)	Bleeding Criteria	Outcome
Sibbing et al. (8)	PCI (n = 2,533); clopidogrel	Multiplate analyzer, ADP-induced aggregation	Procedure-related TIMI major bleeding	<188 AU associated with 3.5× bleeding
Bonello et al. (9)	ACS patients undergoing PCI (n = 301); prasugrel	VASP assay	Major and minor TIMI bleeding	VASP-PRI ≤16% associated with major bleedings
GRAVITAS (11)	PCI with DES implantation; clopidogrel	VerifyNow P2Y ₁₂ assay	GUSTO bleeding	No association between bleeding and platelet reactivity
ARCTIC (13)	PCI (n = 2,440); clopidogrel, prasugrel	VerifyNow P2Y ₁₂ assay	Major bleeding—STEEPLE trial	No association between bleeding and platelet reactivity
POPULAR (18)	PCI (n = 1,069); clopidogrel	LTA, VerifyNowP2Y ₁₂ assay; Plateletworks; IMPACT-R; PFA-100 with collagen-ADP; Innovance PFA P2Y	TIMI bleeding	No relation between bleeding and platelet reactivity measured by any assay
Cuisset et al. (58)	NSTE-ACS (n = 597); clopidogrel	LTA pre-heparin ADP-induced aggregation and VASP-PRI	Non-CABG TIMI major and minor	<40% aggregation associated with higher risk of 30 days post-discharge bleeding
Gurbel et al. (59)	PCI (n = 225); clopidogrel	MA-ADP TEG platelet mapping assay		≤31 MA-ADP associated with post-PCI bleeding
Mokhtar et al. (60)	PCI (n = 346); clopidogrel	VASP assay	Non-CABG TIMI minor and major	Low on-treatment PRI independent predictor of bleedings
Patti et al. (61)	PCI (n = 310); clopidogrel	VerifyNow P2Y ₁₂ assay	TIMI major bleeding	ROC analysis: ≤1.89 PRU associated with bleeding
Tsukahara et al. (62)	PCI (n = 184); clopidogrel	LTA	REPLACE 2 bleeding	First quartile of ADP-induced aggregation associated with bleeding
Parodi et al. (63)	PCI (n = 298); prasugrel	LTA	Entry site bleeding	LPR associated with bleeding

Tabla 4. Relación entre función plaquetaria y sangrado en pacientes tratados con PCI.

7. Descripción de marcadores de estado de coagulación

Las placas ateroscleróticas llamadas «vulnerables o de alto riesgo» son las más peligrosas, no sólo por su fragilidad, sino porque una vez rotas son las más trombogénicas. Se caracterizan por tener una fina cápsula fibrosa, un gran número de macrófagos y un núcleo rico en lípidos, con un elevado contenido en factor tisular (FT), lo que les confiere una mayor trombogenicidad (fig. 10). El FT es generado, probablemente en parte, por los macrófagos, y se activa al entrar en contacto con las células endoteliales vasculares apoptóticas. El grado de rotura de la placa de ateroma (ulceración, fisura o erosión) es clave para determinar la trombogenicidad local arterial. Cuando la placa se rompe, el FT de la lesión entra en contacto con la sangre circulante resultando, a través de la cascada de la coagulación, en generación de trombina *in vivo*.

La trombina perpetúa la activación de la cascada de la coagulación y la agregación plaquetaria, lo que es fundamental para garantizar la estabilidad del trombo mural. El trombo mural que se forma superpuesto a dichas placas libera factores de crecimiento y vasoconstrictores plaquetarios que contribuirán a la estenosis del lumen vascular y, por tanto, a la inducción de episodios isquémicos.

Algunos estudios han demostrado una relación entre el control glucémico, el tabaquismo, la hipercolesterolemia y una predisposición incrementada a la formación trombótica. Más recientemente se ha observado que este estado hipertrombótico podría estar mediado por valores elevados de FT circulante, muy superiores a los que presentan los sujetos sanos sin factores de riesgo.

El FT es una glucoproteína de bajo peso molecular que inicia la activación de la cascada intrínseca de la coagulación y se cree que es el mayor regulador de la coagulación, de la hemostasia y de la trombosis. El FT forma un complejo de elevada afinidad con los factores de coagulación VII/VIIa; el complejo FT/VIIa activa los factores IX y X, generando trombina. La actividad del complejo FT/FVIIa está regulada por un inhibidor endógeno (*TF pathway inhibitor*), el TFPI, que forma un complejo con FT, FVIIa y FXa que inhibe al FT dependiente de la cascada de coagulación.

Normalmente, el FT sólo está presente en la adventicia de las arterias sanas, pero se ha detectado en las arterias arterioscleróticas, sobre todo en las placas ateroscleróticas, donde es abundante, particularmente en el núcleo lipídico acelular y en la región subyacente luminal, donde es prominentemente expresado por los macrófagos derivados de los monocitos.

Se considera que el alto contenido de FT en el núcleo rico en lípidos es el principal factor de la alta trombogenicidad de las placas ateroscleróticas y, por tanto, del proceso trombótico común a los SCA. Además, los valores de AgFT son más elevados en los pacientes con SCA que en aquellos con angina estable. En las placas de los pacientes con angina inestable se observa una expresión mayor de FT que en los pacientes con angina estable que se relaciona con la presencia de eventos desfavorables, lo que sugiere que una relación directa entre la existencia de FT y trombosis arterial es el sustrato de una placa complicada.

La rotura de la placa pone en contacto el contenido de la placa con el torrente circulatorio, activando la hemostasis y generando trombina. Las plaquetas se unen al factor von Willebrand y al colágeno a través de los receptores GPIb y GPIa. El fibrinógeno se une a los receptores GPIIb/IIIa y se forman puentes entre plaquetas y fibrinógeno, facilitando la agregación plaquetaria.

El FT de la placa aterosclerótica se activa al entrar en contacto con la fosfatidilserina en la superficie de las células apoptóticas, y forma micropartículas procoagulantes que, junto con las transportadas por los monocitos, activan la cascada de la coagulación generando trombina. La trombina generada, en asociación con las membranas celulares y las plaquetas, convierte el fibrinógeno en fibrina, activa las plaquetas y los factores V y VIII, estabilizando el crecimiento del trombo.

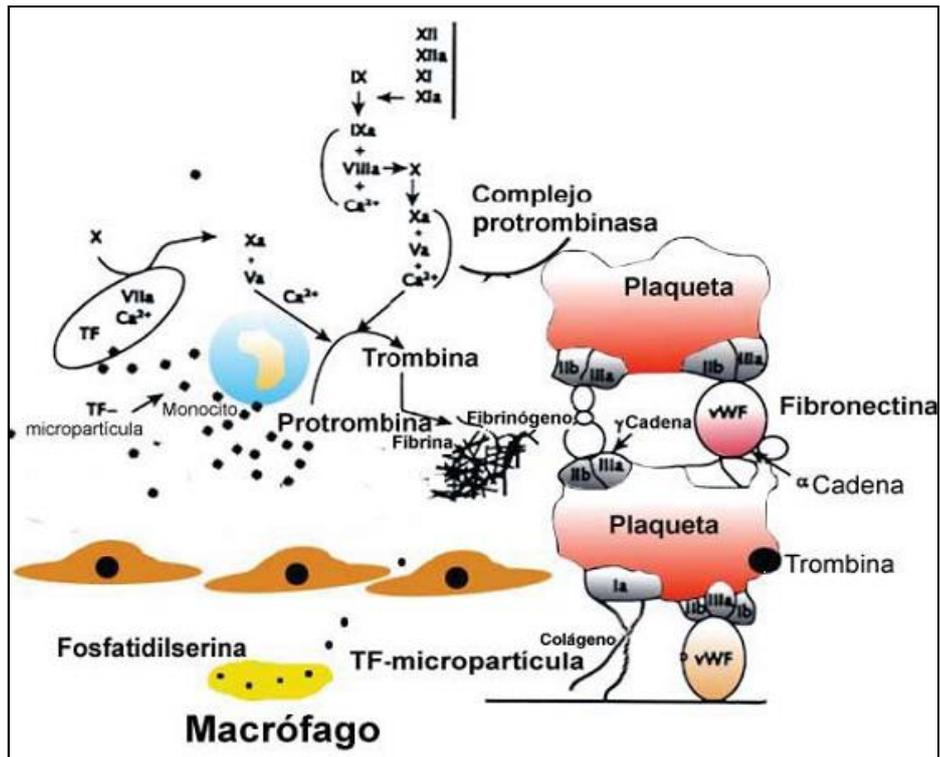


Figura 10. Papel de las MP y FT en la formación de trombo

II. JUSTIFICACIÓN



JUSTIFICACIÓN

El tratamiento con doble antiagregación (aspirina y clopidogrel) ha mejorado el pronóstico de los pacientes con cardiopatía isquémica pero sigue habiendo un porcentaje importante de pacientes que siguen teniendo eventos cardiovasculares. Una de las variables que se ha asociado a este aumento de incidencia de estos eventos es la resistencia al clopidogrel. No existe una descripción precisa de resistencia plaquetaria al clopidogrel, debido a los múltiples métodos utilizados y los variables umbrales utilizados para definir este fenómeno.

Por este motivo y asociado a una falta de utilidad a la hora de predecir un peor pronóstico ha hecho que no se recomienda de forma rutinaria (Tabla 5), la medida del nivel de antiagregación en las guías de práctica clínica [83-84].

Debido a esto consideramos que sería útil encontrar variables clínicas que se asocien a esta hiperreactividad plaquetaria para mejorar el reconocimiento de estos pacientes en riesgo y poder tomar medidas terapéuticas al respecto. Además planteamos el uso de otros marcadores de la coagulación, que son métodos diagnósticos más reproducibles, evaluando si tienen buena correlación con los test que miden el estado de antiagregación.

Guías estadounidenses y europea para las pruebas de la función plaquetaria

Guía para la intervención coronaria percutánea de 2011 de ACCF/AHA/SCAI²³
<i>Clase IIb</i>
1. Puede considerarse el uso de PFT para pacientes con riesgo alto de mal resultado clínico (nivel de evidencia: C)
2. Para pacientes tratados con clopidogrel que presentan alta reactividad plaquetaria, podría considerarse el uso de fármacos alternativos, como prasugrel o ticagrelor (nivel de evidencia: C)
<i>Clase III: ausencia de beneficio</i>
1. No se recomienda el uso en la práctica clínica ordinaria de las PFP como examen de detección sistemática en los pacientes tratados con clopidogrel sometidos a ICP (nivel de evidencia: C)
Actualización de temas específicos en el tratamiento de pacientes con AI/IAMSEST de 2012 de ACCF/AHA²⁴
<i>Clase IIb</i>
1. Puede considerarse el uso de PFP para determinar la respuesta inhibitoria plaquetaria de los pacientes con AI/IAMSEST (o después de SCA e ICP) tratados con un inhibidor del receptor P2Y ₁₂ si existe la posibilidad de que los resultados de las pruebas puedan llevar a una modificación del tratamiento (nivel de evidencia: B)
Guía de la ESC para el tratamiento del SCA en pacientes sin elevación persistente del segmento ST²⁵
<i>Clase IIb</i>
1. Puede considerarse la determinación del genotipo y/o las PFP para pacientes seleccionados cuando se emplea clopidogrel (nivel de evidencia: B)
2. No se aconseja el empleo sistemático de aumento de la dosis de mantenimiento de clopidogrel en función de los resultados de las PFP, pero puede considerarse su uso para pacientes seleccionados (nivel de evidencia: B)
3. Cuando se considere apropiado disponer de un grado moderado de inhibición de P2Y ₁₂ en el momento de la operación, como ocurre con frecuencia poco después de un SCA en pacientes sometidos a CABG, puede interrumpirse la administración de los fármacos más cerca de la operación. En estas circunstancias, es razonable suspender la administración de clopidogrel 5 días antes de la cirugía, o menos, si un método validado de prueba de la función plaquetaria muestra mala respuesta al clopidogrel
4. No puede recomendarse el uso clínico habitual de las PFP para pacientes con SCA tratados con clopidogrel

Tabla 5. Guías estadounidenses y europeas sobre pruebas de función plaquetaria



III. OBJETIVOS



OBJETIVOS

III.1 OBJETIVO GENERAL

1. Estudiar en pacientes revascularizados con stent farmacoactivo y tratados con aspirina y clopidogrel al alta, la utilidad de la medición rutinaria de la respuesta plaquetaria y de otros marcadores hemostáticos en el pronóstico a medio y corto plazo.

III.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Estudiar la incidencia de hiperreactividad en pacientes con SCA tratados con doble antiagregación plaquetaria tras implante de stent farmacoactivo y su asociación a factores de riesgo cardiovascular
2. Estudiar otros marcadores hemostáticos de riesgo cardiovascular en estos pacientes antiagregados: la generación de trombina (TGT), el inhibidor de la fibrinólisis activado por trombina (TAFI), los monómeros de fibrina y las micropartículas procoagulantes (MP) y su asociación con el grado de respuesta plaquetaria.
3. Analizar la posible asociación de hiperreactividad plaquetaria y demás marcadores investigados en este estudio con el resto de factores clínicos y biológicos en una población tratada con stents farmacoactivos.
4. Analizar si la presentación del cuadro clínico se asocia con la hiperreactividad plaquetaria y con los diferentes marcadores hemostáticos.

5. Estudiar la posible asociación de las variables relacionadas con la revascularización coronaria (cantidad de milímetros de stent farmacológico implantado) se asocia a hiperreactividad plaquetaria.

6. Determinar la relación entre hiperreactividad plaquetaria-marcadores hemostáticos al mes de la revascularización y evento trombóticos/isquémicos al año.



IV. MATERIAL Y MÉTODOS





MATERIAL Y MÉTODOS

MATERIAL Y MÉTODOS

IV.1 Diseño del estudio:

Estudio observacional, descriptivo de corte transversal y seguimiento prospectivo, controlado en un único centro hospitalario.

IV.2 Población en estudio:

Se incluyó de forma aleatoria a pacientes ingresados con revascularización coronaria con stent farmacoactivo en el servicio de Cardiología del Hospital General Universitario de Alicante durante un periodo de 12 meses.

Dicho departamento de salud dispone de 1000 camas asistenciales y da cobertura sanitaria especializada a una población de 500.000 habitantes.

IV.3 Criterios de inclusión:

1. Ingreso por síndrome coronario agudo con o sin elevación del segmento ST o angina estable.
2. Implante de al menos 1 stent farmacoactivo coronario.
3. Prescripción al alta de doble antiagregación con ácido AAS y clopidogrel.

IV.4 Criterios de exclusión

1. Uso de anticoagulación oral crónica
2. Contraindicaciones para el uso de Clopidogrel o AAS
3. Hemodiálisis
4. Inestabilidad hemodinámica,
5. Trombocitopenia (<100.000 plaquetas),

6. Cáncer activo.
7. Hematocrito mayor de 55% o menor de 30%

Antes del cateterismo todos los pacientes recibieron AAS y una carga de Clopidogrel de 600 mg. El cateterismo fue realizado según el protocolo del servicio de hemodinámica. La toma de la muestra sanguínea se realizó a los 30 días de realizado el procedimiento.

IV.5 Recogida de variables

IV.5 a Variables clínicas

Se realizó un seguimiento clínico telefónico al año de la inclusión, preguntando sobre adherencia a fármacos, eventos isquémicos cardiovasculares (síndrome coronario agudo, necesidad de nueva revascularización o ictus), hemorrágicos o muerte.

Se analizó al año de la revascularización si los pacientes incluidos en el estudio han presentado alguno de los siguientes **eventos**: muerte de cualquier causa; muerte CV; nuevo ingreso por SCACEST; nuevo ingreso por SCASEST (AI o IAMSEST); trombosis del stent y accidente isquémico cerebral en el periodo comprendido a partir del mes del implante del stent, para evitar la fase aguda procoagulante e inflamatoria y hasta cumplir el año de la revascularización momento en el que se ha establecido como seguro para retirar el clopidogrel, dado que se asume que en este momento el stent farmacológico está completamente endotelizado.

Recordar el término de trombosis de stent:

La TS [85-86] es una complicación infrecuente pero que típicamente conduce a un síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST, con una tasa de mortalidad que puede alcanzar el 20-40%. Se caracteriza por la evidencia angiográfica o en estudio *post mortem* de trombo reciente en un segmento con stent previo. En 2006 un grupo de expertos estandarizó la definición de TS clasificándola en definitiva (síndrome coronario agudo con evidencia angiográfica o en autopsia de trombo u oclusión), probable (muerte inexplicable que sucede en los 30 primeros días tras el ICP o un infarto agudo de miocardio en el territorio del vaso diana sin confirmación angiográfica) o posible (muerte inexplicable que acontece al menos 30 días tras el ICP) y según el marco temporal en aguda (0-24 horas tras el ICP), subaguda (24 horas-30 días tras el ICP), tardía (31-360 días tras el ICP) y muy tardía (>1 año tras ICP) que en la práctica clínica se reduce a temprana (<30 días tras el ICP) y tardía (>30 días tras el ICP). En general, la TS temprana es más común que la tardía, representando en torno al 50-70% de todos los casos. Se recogieron las **hemorragias** consideradas mayores por la escala TIMI durante el primer año de doble antiagregación.

Así mismo se comprobó la **adherencia al tratamiento** con la confirmación telefónica.

Tratamiento al alta añadido a la doble antiagregación incluyendo estatinas, IECAS, ARA II, beta bloqueantes, inhibidores de la bomba de protones, revisando la historia clínica.

Se calculó la escala de riesgo TIMI a cada paciente [87]

Mediante la clasificación de riesgo TIMI se estima la probabilidad de mortalidad por cualquier causa, infarto agudo de miocardio o isquemia severa recurrente con necesidad de revascularización urgente a los 14 días de su evaluación. Para calcular el riesgo TIMI, las variables analizadas son las siguientes:

- Edad mayor de 65 años
- Presencia de al menos 3 factores de riesgo de cardiopatía isquémica (historia familiar de cardiopatía isquémica, hipertensión, diabetes, hipercolesterolemia o fumador activo)
- Enfermedad coronaria significativa (lesión coronaria previa del 50% o más)
- Cambios dinámicos del segmento ST en la presentación clínica
- Angina previa (al menos 2 episodios en las 24 horas previas al ingreso)
- Tratamiento con aspirina en los 7 días previos
- Elevación de enzimas cardíacas

La presencia de cada una de las variables suma un punto y su ausencia ninguno, obteniendo una puntuación posible de 0 a 7. Con estos datos, se clasifica a los pacientes en tres grupos: bajo riesgo si suman entre 0 y 2 puntos, con una probabilidad de eventos según el estudio TIMI 11 B entre 4,7% y 8,3% a los 14 días; riesgo intermedio si suman 3 o 4 puntos (probabilidad de eventos entre 13,2% y 19,9%); alto riesgo si suman entre 5 y 7 puntos (probabilidad de eventos entre 26,2% y 40,9% a los 14 días).

El registro de estos datos se ha realizado mediante revisión de historia clínica electrónica y seguimiento telefónico.

IV.5 b Variables analíticas:

Se realizó una analítica al mes de la revascularización, con el fin de estudiar la actividad plaquetaria fuera del proceso procoagulante y de inflamación que es el síndrome coronario agudo.

La **hiperreactividad de las plaquetas** se midió con agregación plaquetaria a adenosina difosfato (ADP). Se utilizó el sistema de análisis de agregación *Multiplate® Electrode Aggregometry* que es un método basado en la impedancia. Se mide en unidades área bajo la curva (AUC) unidades arbitraria (AU*min or U). Se consideró hipo respondedores plaquetarios o resistencia al clopidogrel a los pacientes que presentaban un ADP >40, tomando como referencia otros estudios que utilizaban también el sistema *multiplate* [88,89].

La **resistencia a la aspirina** se midió mediante reactivo ASPItest que contiene ácido araquidónico que es convertido en tromboxano A₂ por la ciclooxygenasa plaquetaria. Las plaquetas activadas en la celda de medición del Multiplate® se adhieren y agregan sobre los filamentos. Ello provoca un aumento de la resistencia entre dichos detectores que es registrada de forma continua y expresada a través del área bajo la curva (AUC) en unidades arbitrarias (AU*min o U; conversión: 1 U = 10 AU*min). El ASPItest es sensible a una inhibición de la ciclooxygenasa plaquetaria así como a una inhibición o ausencia del receptor GpIIb/IIIa. [88,89]

El ensayo de **generación de trombina** se llevó a cabo utilizando el método de fluorescencia (Thrombinoscope, Synapse BV, Maastricht, Países Bajos).

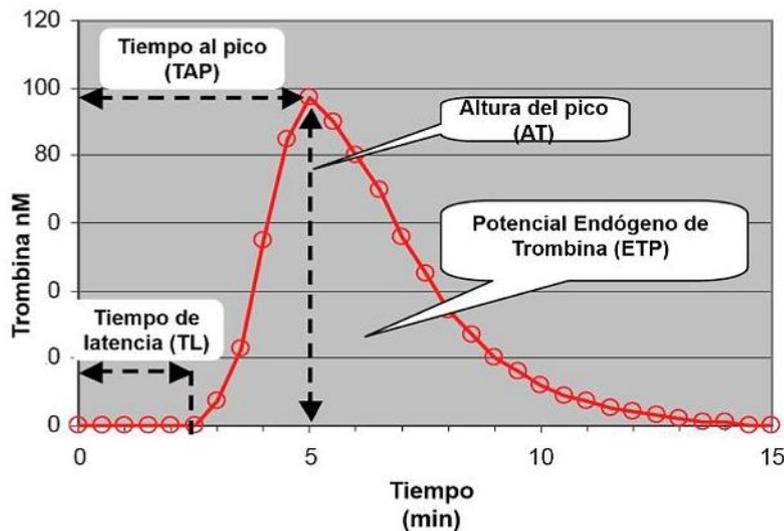


Figura 10. Trombograma con sus parámetros característicos. En la figura se muestran los datos más importantes en la evaluación de un test de generación de trombina

La determinación de la actividad de **MP** se llevó a cabo por tiempo de coagulación activada modificada, y por generación de trombina (desencadenada por baja concentración de factor tisular).

Se utilizó un método de inmunoprecipitación para cuantificar los **monómeros de fibrina**.

La **fibrina** plasmática se obtuvo mediante el método Claus.

Otras variables analíticas

- Perfil lipídico: Colesterol total (CT), triglicéridos (TG), y sus fracciones LDL y HDL

Función renal:

- Nivel de Cr sérica
- Aclaramiento de creatinina (Cl Cr) estimado mediante la fórmula de Cockcroft-Gault [90], definiendo la presencia de Insuficiencia renal como la

presencia de un filtrado glomerular inferior a 60ml/minuto/1.73 m² en la analítica efectuada al ingreso.

-Ancho de distribución eritrocitaria (RDW): describe la variación porcentual (siendo estadísticamente un coeficiente de variación) del tamaño de los GR, donde su fórmula es: [desviación estándar/volumen corpuscular medio] × 100.

Depende de cada laboratorio clínico, pero generalmente, su valor normal va desde 11% a 15,0%⁴. Por encima de este rango, indica una población de GR heterogénea, es decir, GR grandes y pequeños en la sangre

Tanto una excesiva destrucción como también el déficit de producción de hematíes, conllevan un aumento de su valor [91].

Al evaluar la información disponible actualmente, es posible afirmar que el RDW es un biomarcador que depende de aspectos fisiopatológicos importantes en diversas ECV.

IV.5 c Variables angiográficas:

El cateterismo fue realizado según el protocolo del servicio de hemodinámica. Se recogieron los siguientes datos en relación con el procedimiento revascularizador:

- Cantidad de milímetros de stent implantado
- Diámetro mínimo de stent implantado
- Fármaco del stent/stents implantados
- Arteria/as coronarias afectadas

IV. 6. Cálculo del tamaño muestral y análisis estadístico

IV. 6.1. Cálculo del tamaño muestral

Estimamos necesario el reclutamiento de 200 pacientes. Como promedio, ingresan en el servicio de Cardiología por semana unos 15 pacientes con un evento coronario. De esos, aproximadamente un 30% presentan hiperreactividad plaquetaria. Por tanto, y teniendo en cuenta los criterios de reclutamiento, consideramos factible y suficiente un tamaño muestral de alrededor de 200 pacientes para conseguir una suficiente representación de los 2 subgrupos (hiperreactividad plaquetaria y pacientes con respuesta normal al tratamiento antiagregante) y estimar diferencias estadísticas en los parámetros analíticos. Sin embargo para el *end point* secundario de análisis de eventos cardiovasculares el número de pacientes no es suficiente dado el bajo número de eventos isquémicos en pacientes con tratamiento optimizado, alrededor del 6%.

Asumiendo una proporción de 30% de resistencia a Clopidogrel, con un poder de 80% y un error alfa del 5% la inclusión de 200 pacientes, puede descartar una prevalencia entre 11.4% y 29.5%.

Para efectos de estudios de exploración de asociación, bajo las mismas asunciones un número absoluto de 30 eventos (20% de 150 pacientes), permitiría identificar un OR al menos de 3.5 en un factor presente en al menos el 30% de la población sin resistencia.

IV. 6.2. Análisis estadístico

Las variables dicotómicas se presentan como frecuencias (porcentajes). Las variables numéricas se presentan como media y desviación estándar. Se comprueba una distribución normal de las distintas variables mediante el método de Kolmogorov-Smirnov ($n > 50$). La comparación de variables dicotómicas se realizó con el test de Chi cuadrado. La comparación de los grupos para las variables continuas se realizó con el test T de student.

Las variables a estudio principales fueron las dicotómicas presencia o no de hiperreactividad plaquetaria, presencia de eventos cardiovasculares, motivo de revascularización y las distintas variables cuantitativas como son los marcadores de coagulación analizados y las derivadas de la técnica revascularizadora. La asociación entre las distintas variables principales y la presencia o no de resistencia a clopidogrel se estimó mediante un análisis de regresión simple (logística para variables dicotómicas y lineales para variables cuantitativas). Se calcularon las odds ratio (OR) y los intervalos de confianza (IC) del 95% en la regresión logística y el coeficiente beta y los IC del 95% en la regresión lineal.

Se realizó la curva de supervivencia libre de eventos con el método Kaplan Meier.

En caso de asociación estadísticamente significativa, posteriormente se construyó un modelo multivariante con objeto de ajustar por posibles factores de confusión. Se consideró como factor de confusión a aquellas variables secundarias que cumplieron las siguientes dos condiciones: 1) asociación con la variable explicativa principal y 2) asociación con las distintas variables de estudio (evaluada mediante análisis de regresión simple). Para este análisis las variables cuantitativas fueron transformadas en variables categóricas. Aquellas variables que cumplieron ambas

condiciones, o que se consideraron clínicamente relevantes, se incluyeron en el modelo de regresión logística múltiple.

Se consideró estadísticamente significativo un valor de p inferior a 0,05. Se utilizó el paquete estadístico SPSS 15.0 (IBM, Chicago, Illinois, Estados Unidos) para realizar el análisis estadístico.



V. RESULTADOS



RESULTADOS

V.0 Características generales

V.0.a Variables clínicas

Se reclutaron 200 pacientes para este estudio, pero ocho de ellos fueron excluidos por no presentar los resultados analíticos completos, por lo que el tamaño muestral final ha sido de 192 pacientes. Sus características generales se muestran con detalle en la Tabla 6.

De estos datos podemos destacar que eran mayoritariamente pacientes de edad coherente para este tipo de patología (mediana de edad de 65 años) y varones (78%). El motivo de ingreso principal fue el SCASEST (44%), SCACEST (28%), angina estable (22%), dolor torácico a estudio (6%).

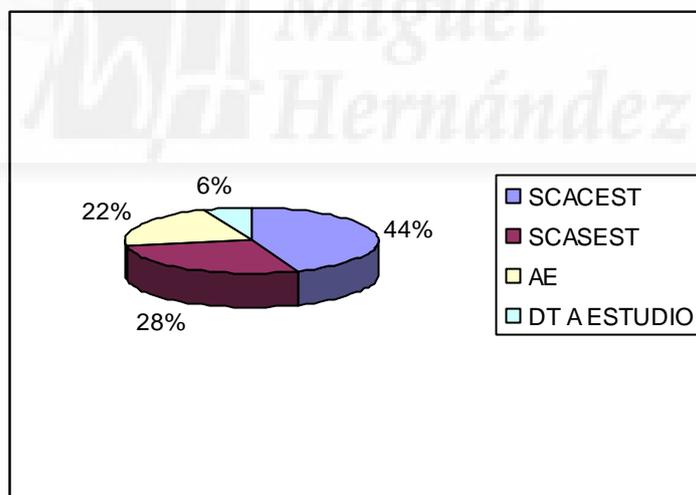


Figura 11. Proporción de los diferentes motivos de revascularización

Un 32% presentaban EC con anterioridad. La prevalencia de FRCV en la muestra se puede considerar elevada, especialmente respecto a la HTA (62.3%), dislipemia (57%), diabetes (33%) y la historia de consumo de tabaco (48,6%).

Características generales	
Características	Valores
Sexo hombre/mujer	Varón 151 (78%)/ Mujer 41 (22%)
Edad años	63,25 (64)
HTA	121 (62%)
DM tipo 2	65 (33%)
DLP	112 (57%)
Historia de CIP	64 (33%)
Tabaquismo	94 (48%)
Motivo ingreso	
-SCA	149(77%)
-AE	43(23%)
Escala TIMI	3,19 (3)
Aclaramiento de Cr	85,36 (86)
Creatinina mg/dl	1,03 (0,99)
FEVI	56,32 (60)

Tabla 6. Los valores se representan como media y mediana para variables continuas y como media y frecuencia para las variables dicotómicas

Respecto a los tratamientos pautados al alta todos los pacientes recibieron doble antiagregación con aspirina y clopidogrel. Un 87% recibieron betabloqueantes, 61 % IECAS, 24% ARA II, antagonistas del calcio 20%, estatina 96%, omeprazol 55%, ranitidina 18%, ezetimiba 9,3%.

Tratamiento al alta	Nº	Porcentaje
Betabloqueantes	170	87%
IECA	120	61%
Ca antagonista	40	20%
ARA II	47	24%
Estatina	187	96%
Omeprazol	108	55%
Ranitidina	36	18%
Ezetimibe	18	9,3%

Tabla 7. Tratamiento pautado al alta tras el implante de stent.

V.0.b Variables angiográficas

A todos se les revascularización con stent farmacoactivo. Los fármacos utilizados son paclitaxel 5,6%, sirolimus 11,8%, zotarolimus 35,9% y everolimus 46,7%.

Al 4% se les revascularizó el tronco coronario, 62% la coronaria descendente anterior, 18% circunfleja, 18% obtusa marginal, 42% coronaria derecha y 9% diagonal. La lesión coronaria revascularizada se trataba de una bifurcación coronaria en un 4% de los casos.

Al 37,2% se le revascularizó 2 o más arterias coronarias, por lo tanto considerándose pacientes multivaso.

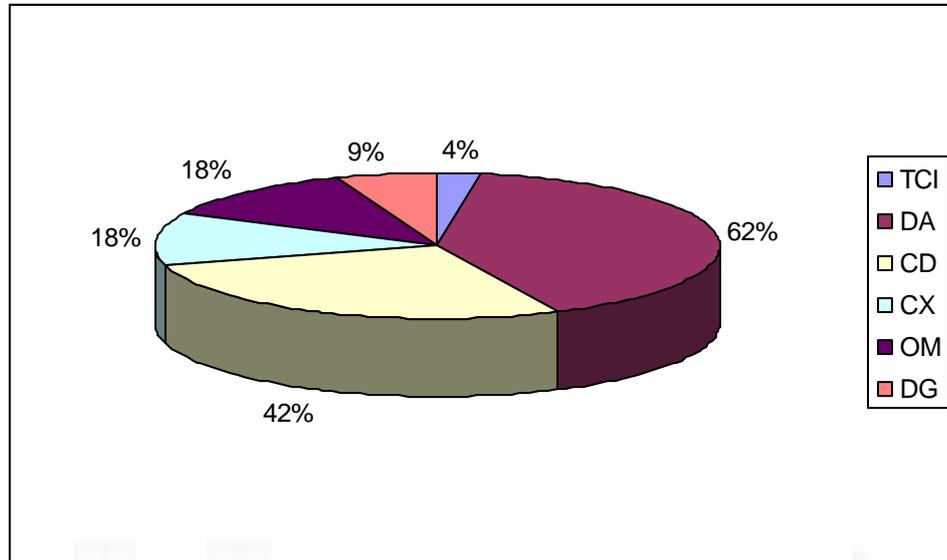


Figura 13. Vasos revascularizados en porcentajes

El número medio de vasos revascularizados fue 1,59, con una media de 1,91 stents implantados. El diámetro medio de stent implantados es 2,9 mm y la longitud media de stent implantado es 38 mm.

Características técnica revascularizadora (n=192)	
Características	Valores
Nº vasos enfermo	1,64 (1)
Nº stents DES	1,91(2)
Longitud total mm stent	38,32(32)
Diámetro mínimo stent	2,88(3)
Bifurcación	7 (3,6%)
Nº vasos enfermos	
1	103(52,8)
2	57(29,7)
3	34(17,4)
Nº de stent totales	
1	83(42,6)
2	66(34,4)
3	27(13,8)
4	14(7,2)
5	3(1,5)
6	1(0,5)
Diámetro mínimo de stent	
2,25	30 (15,4)
2,5	39(20)
2,75	24(12,3)
3	61(31,3)
3,5	27(13,8)
4	13(6,7)
Fármaco stent	
Paclitaxel	9 (4,7)
Sirolimus	22 (11,4)
Zotarolimus	70 (36,4)
Everolimus	91 (47,5)

Tabla 8. Los valores se representan como media y mediana para variables continuas y como media y frecuencia para las variables dicotómicas

V.0.c Variables analíticas

La creatinina plasmática media era 1,03 mg/dl y FG 85,36. El 82% de los pacientes presentaba un filtrado glomerular >60, el 14% insuficiencia renal leve con FG entre 30-60, moderada 5% y severa con filtrado menor de 15 el 1%.

Llamaba la atención que el perfil lipídico de los pacientes incluidos no era desfavorable con colesterol total 167+/-42, LDL 100+/-34, HDL 39+/- 12 y triglicéridos 137+/-74 mg/dl.

En cuanto a los marcadores de agregación y coagulación determinados, se representa la media y mediana en la siguiente tabla.



Valores de los distintos marcadores de coagulación analizados (n=192)		
Marcador coagulación	Media	Mediana
Fibrinógeno Klaus g/l	398,01	385,00
TAFI Antigénico $\mu\text{g}/\text{m}$	12,5344	11,00
Plaquetas ($\text{X}10^9$)	259,45	241,50
Dímero D (ng/l)	0,55	0,37
Potencial de trombina endógeno (nmol por min/L)	1678,35	1654,75
Pico de trombina (nmol/L)	317,43	320,31
Tiempo de pico de trombina (min)	6,67	6,50
Micropartículas por tiempo de coagulación (s)	69,73	70,90
Agregación con trombina (s)	89,71	90,00
Resistencia clopidogrel (U ADP)	31,45	26,00
Resistencia aspirina (AUC)	12,33	9,00

Tabla 9. Valores de los distintos marcadores de coagulación analizados

En total 146 (76%) pacientes no presentaban resistencia plaquetaria a clopidogrel con $ADP < 40$, 46 (24%) pacientes presentaban hiperreactividad plaquetaria.

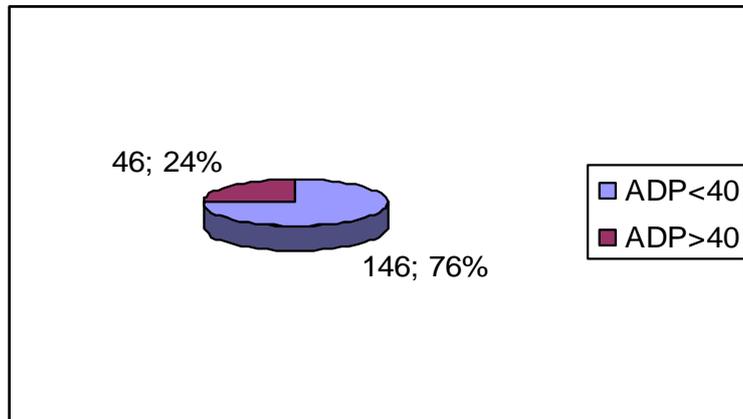


Figura 12. Proporción de respondedores y no respondedores a clopidogrel.

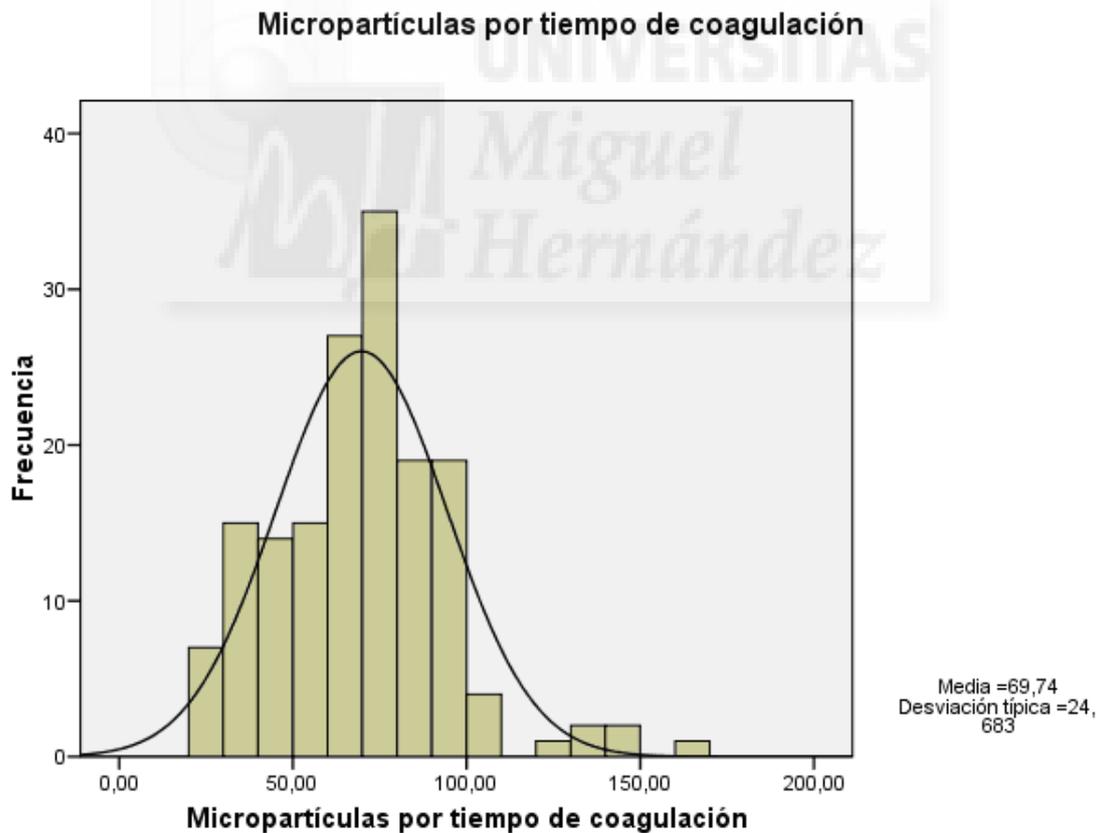


Figura 13. Distribución de valores de MP

V.1 Estudiar la incidencia de hiperreactividad plaquetaria asociada a factores de riesgo cardiovascular en pacientes con SCA tratados con doble antiagregación tras implante de stent farmacoactivo.

El 24% (46 pacientes) presentaban resistencia a clopidogrel en el estudio de antiagregación realizado al mes del implante del stent ($ADP > 40$)

No se encontró mayor proporción de los FRCV estudiados entre los pacientes con resistencia al clopidogrel, a pesar de que en otros estudios con mayor número de pacientes incluidos si se ha encontrado relación entre hiporespondedores y factores de riesgo como la diabetes.



Relación FRCV y resistencia a clopidogrel				
FRCV	Población	Subgrupos		Significación <i>p</i>
	total N (%)	ADP<40	ADP>40	
HTA	120(61)	88	32	0,216
Edad	63,25	61,27	63,11	0,645
Varón	151(77)	117	34	0,177
DM	65(33)	51	14	0,322
DLP	111(57)	89	22	0,063
C. TOTAL	167+/-42	160,915	166,625	0,894
LDL	100+/-34	94,967	99,807	0,537
HDL	39+/- 12	38,414	40,151	0,382
TG	137+/-74	124,486	134,396	0,438
Tabaquismo	93(47,9)	69	24	0,381
Card isq previa	63(32,4)	48	15	0,527
SCA	150(77)	111	39	0,218

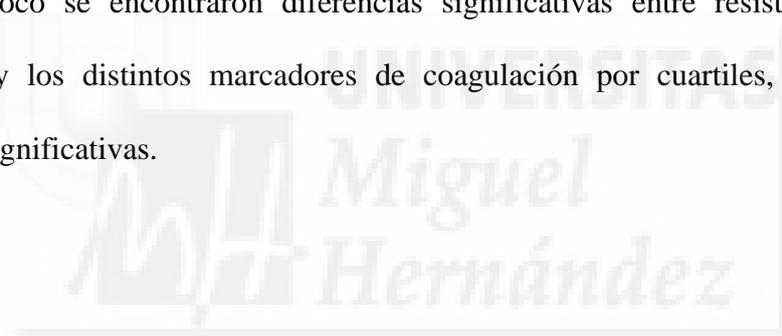
Tabla 10. Diferencias de FRCV por subgrupos basadas en normo o hiperreactividad plaquetaria; Los valores se expresan en las variables dicotómicas como valor total y porcentaje y en las variables continuas como media y desviación estándar.

V.2 Estudiar otros marcadores hemostáticos de riesgo cardiovascular en estos pacientes antiagregados: la generación de trombina (TGT), el inhibidor de la fibrinolisis activado por trombina (TAFI), los monómeros de fibrina y las micropartículas procoagulantes (MP) y su asociación con el grado de respuesta plaquetaria.

La hipótesis era determinar si el análisis de estos parámetros relacionados con la anticoagulación se asociaba con el nivel de antiagregación.

Tal como se muestra en la tabla 11 no se observó asociación entre la hiperreactividad plaquetaria en los pacientes con mala respuesta al clopidogrel y cualquiera de los marcadores hemostáticos estudiados.

Tampoco se encontraron diferencias significativas entre resistencia o no a clopidogrel y los distintos marcadores de coagulación por cuartiles, sin encontrar diferencias significativas.



Relación marcadores de coagulación y resistencia a clopidogrel (n=192)			
	ADP<40	ADP>40	<i>p</i>
Fibrinógeno Klaus (g/l)	395,44+/-90,32	421,23+/-111,27	0,167
TAFI antigénico (µg/m)	12,32+/-5,05	12,86+/-5,75	0,861
Dímero D (ng/l)	0,62+/-0,55	0,47+/-0,40	0,184
Potencial endógeno de trombina (nmol por min/L)	1623,77+/- 450,11	1871,24+/-515,99	0,293
Pico de trombina (nmol/L)	310,72+/-82,14	335,07+/-81,01	0,636
Tiempo de pico de trombina (min)	6,63+/-1,91	6,93+/-1,62	0,829
Monómeros de fibrina	10,43+/-18,49	8,62+/-4,64	0,423
Agregación con trombina (s)	84,85+/-21,16	104,73+/-22,45	0,308
Micropartículas por tiempo de coagulación (s)	71,59+/-23,98	68,58+/-27,022	0,684
MP por TGT (ETP)	1194,46+/-533,4 7	1178,58+/-409,52	0,197
MP por TGT (pico)	91,88+/-66,87	77,64+/-66,63	0,565
MP por TGT (tiempo de pico) (s)	15,23+/-4,04	18,13+/-9,45	0,064

Tabla 11. Relación marcadores de coagulación y resistencia a clopidogrel

V.3 Analizar la posible asociación de hiperreactividad plaquetaria y demás marcadores investigados en este estudio con el resto de factores clínicos y biológicos en una población tratada con stents farmacoactivos.

Se estudió la existencia de relación entre la resistencia al clopidogrel y otros factores que pueden interferir en la gravedad, comorbilidad de los pacientes.

Entre ellos la función sistólica de ventrículo izquierdo, que en otros estudios se ha asociado a trombosis de stent al igual que la función renal, el ancho de distribución eritrocitaria y la escala TIMI que clasifica la gravedad del ingreso con variables como los cambios electrocardiográficos isquémicos, la elevación de marcadores de necrosis cardíaca.

Tal como se muestra en la tabla 12 no se encontró asociación alguna entre estas variables y la función plaquetaria.

El sexo, la función renal disminuida o la baja función sistólica no se asocian en este grupo de pacientes con hiperreactividad plaquetaria, aunque son variables, estas últimas que se han asociado a eventos asociados a insuficiente nivel de antiagregación como trombosis de stent en otros estudios.

Relación factores clínicos y resistencia a clopidogrel (n=192)			
	Subgrupos		Significación
	ADP<40	ADP>40	
Creatinina	1,05+/-0,77	12,86+/-5,75	0,311
Aclaramiento de Cr	84,92+/-27,76	89,57+/-26,57	0,368
ADE	13,67+/-1,09	13,86+/-1,43	0,415
Escala TIMI	3,32+/-1,07	3,45+/-1,26	0,532
FEVI	55,97+/-9,74	56,61+/-10,82	0,738

Tabla 12. Relación factores clínicos y resistencia a clopidogrel

V.4 Analizar si la presentación del cuadro clínico se asocia con la hiperactividad plaquetaria y con los diferentes marcadores hemostáticos.

El motivo de ingreso principal fue el SCASEST (44%), SCACEST (28%), angina estable (22%), dolor torácico a estudio (6%). Por lo tanto 149 pacientes se pueden incluir en el subgrupo de síndrome coronario agudo, que es un cuadro clínico más inestable con mayor inflamación, rotura de placa de ateroma y 43 pacientes con angina estable. Éste último es un proceso en el que la placa de ateroma es estable y no hay rotura de ésta.

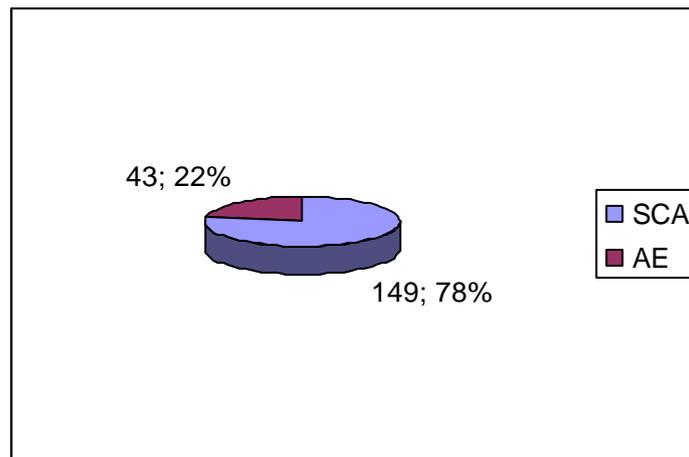


Figura 14. Proporción motivo de ingreso AE y SCA

Tal como se muestra en la tabla 13 se encontró un peor estado de antiagregación en pacientes cuyo motivo de revascularización fue el SCA. Objetivando en pacientes con SCA ADP $32,88U \pm 1,8$ mientras que en pacientes con angina estable ADP $25,3 U \pm 2,9$; $p 0,017$.

No se encontró ninguna otra asociación entre el cuadro clínico que generaba la revascularización de los pacientes y el resto de marcadores relacionados con la anticoagulación.

Es importante enfatizar que la extracción de sangre se realizó al mes de la revascularización y por tanto fuera de la fase aguda, lo que hace más valioso estos resultados.

Relación marcadores de coagulación con el motivo de ingreso			
MARCADORES	Angina estable [n=43]	SCA [n=149]	P
<u>Resistencia clopidogrel</u>	25,30+/-19,16	32,88+/- 22,03	0,017
Fibrinógeno Klaus	379,26+/-87,08	402,16+/-96,5	0,126
TAFI Antigénico	12,8+/-5,51568	12,45+/-4,9	0,962
Dímero D	0,49+/-0,40	0,57+/-0,59	0,952
Potencial de trombina endógeno	1654,64+/-458,69	1685,95+/-477,15	0,153
Pico de trombina	318,07+/-73,99	316,7+/-82,05	0,999
Tiempo de pico de trombina	6,56+/-1,48	6,71+/-1,83	0,868
Micropartículas por tiempo de coagulación (s)	67,77+/-24,27	70,59+/-24,75	0,348
Agregación con trombina	88,34+/-21,82	89,92+/-23,12	0,829
MP por TGT (ETP)	1224,29+/-549,46	1200,43+/-503,06	0,758
MP por TGT (pico)	80,79+/-56,79	90,11+/-68,53	0,686
Monómeros de fibrina	10,83+/-1,83	11,13+/-2,5	0,758

Tabla 13. Relación marcadores de coagulación con el motivo de ingreso

Se analizó también la asociación entre la resistencia a clopidogrel dividiendo a los pacientes en cuartiles y el cuadro clínico por el que ingresan, angina estable o síndrome coronario agudo sin encontrar diferencias significativas.

Relación motivo de revascularización y cuartiles de ADP			
ADP, cuartiles, n (%)	Angina estable [n=43]	SCA [n=149]	P
C1 (<50,0); 47 (24,5)	16 (37,2%)	31 (20,8%)	0,084
C2 (50,2-71,5); 48 (25)	12 (27,9%)	36 (24,2%)	
C3 (71,5-89,8); 51 (26,6)	7 (16,3%)	44 (29,5%)	
C4 (>90); 46 (24,0)	8 (18,6%)	38 (25,5%)	

Tabla 14. Relación motivo de revascularización y cuartiles de ADP

V.5 Estudiar la posible asociación de las variables relacionadas con la revascularización coronaria (cantidad de milímetros de stent farmacactivo implantado) e hiperreactividad plaquetaria.

Tal como se muestra en la tabla 15 el único predictor de hiperreactividad plaquetaria fue la cantidad total de milímetros de stent implantados p 0,011. La media de mm implantados en pacientes con resistencia a clopidogrel era 41,6 mm.

Tal como se muestra en la tabla 16 se calculó la OR para los pacientes con más de 46 mm implantados siendo de 1,747 con intervalo de confianza 95% (1,07-2,853). El número de pacientes revascularizados con una longitud superior a 46 mm fue 46 (23%), de hecho se eligió este valor dado que es C4 (>46mm).

Otras variables que en estudios previos han demostrado asociación a trombosis de stent, como la revascularización de bifurcación, menor diámetro del stent, no presentaban relación en nuestra serie con los pacientes peor antiagregados.

Relación variable técnica revascularizadora y resistencia a clopidogrel			
(n=192)			
Variable técnica hemodinámica	ADP<40	ADP>40	p
NºVASOS	1,64	1,47	0,270
NºST_TOT	1,231	1,697	0,193
Nº stents DES	1,95	1,92	0,141
Mm de stent	38,02	41,6	0,011
DIÁMETRO mm	2,87	2,98	0,267
TCI	4	2	0,48
DA	73	20	0,106
CX	21	7	0,57
OM	22	6	0,38
CD	46	18	0,32
DIAGONAL	9	4	0,43
BIFURCACION	5	0	0,22

Tabla 15. Relación variable técnica revascularizadora y resistencia a clopidogrel

Cálculo OR de mm stents en cuartiles y resistencia a clopidogrel			
Mm stent cuartiles	n (%)	OR (IC95%)	p
C1 (<20,0)	47 (24,2)	Referencia	
C2 (32-20)	48 (24,8)	0,49 (0,62-3,9)	0,341
C3 (33-46)	51 (26,0)	0,534 (0,26-1,36)	0,194
C4 (>46)	46 (23,0)	1,747 (1,07-2,853)	0,011

Tabla 16. Cálculo OR de mm stents en cuartiles y resistencia a clopidogrel

No se encontró tampoco relación entre el fármaco del stent implantado y la resistencia a clopidogrel, tampoco al agruparlos en stents de primera (paclitaxel y sirolimus) y segunda generación (zotarolimus y everolimus) tabla 17.

Relación fármaco stent y resistencia o no a clopidogrel			
Fármaco stent	ADP<40 [n=146]	ADP>40 [n=46]	P
Paclitaxel	15 (10,27%)	4 (8,7%)	0,084
Sirolimus	40 (27,39%)	11 (7,53%)	
Zotarolimus	51 (34,93%)	20 (43,47%)	
Everolimus	40 (27,39%)	11 (7,53%)	
Primera generación	23 (15,75%)	8 (17,38%)	0,926
Segunda generación	123 (84,24%)	38 (82,6%)	

Tabla 17. Relación fármaco stent y resistencia o no a clopidogrel

V.6 Determinar la relación entre hiperreactividad plaquetaria y marcadores hemostáticos al alta y eventos trombóticos/isquémicos al año.

Se registraron los eventos cardiovasculares incluyendo muerte de causa cardiaca, nuevo SCACEST, nuevo SCASEST, trombosis del stent y accidente isquémico cerebral en el periodo comprendido entre a partir del mes del implante del stent, para evitar la fase aguda procoagulante e inflamatoria y hasta cumplir el año de la revascularización momento en el que se ha establecido como seguro para retirar el

clopidogrel, dado que se asume que entonces el stent farmacoactivo está completamente endotelizado.

Al año de seguimiento hubo un total de 16 eventos cardiovasculares (3 trombosis de stent, 2 muertes cardíacas, 9 infartos no fatales y 2 ictus).

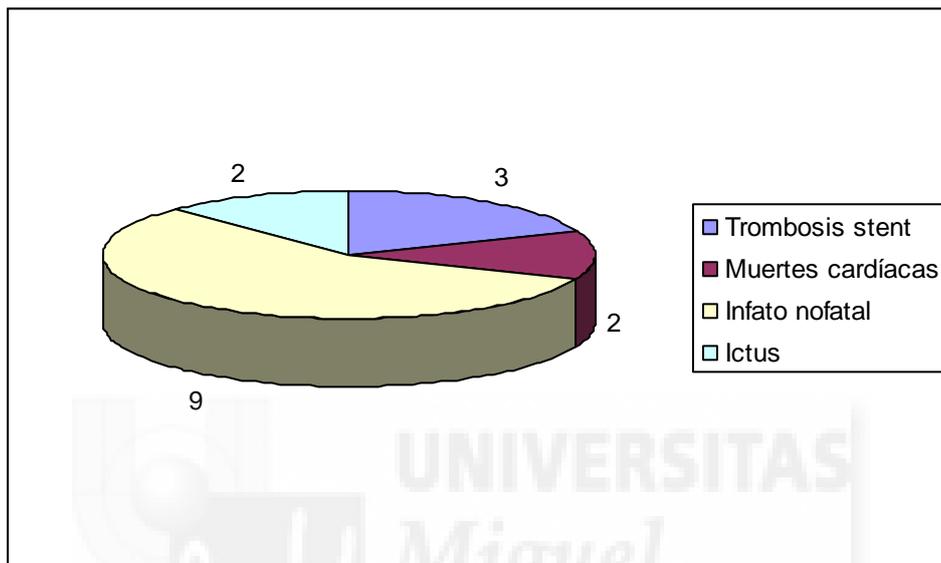


Figura 15. Proporción distintos eventos cardiovasculares durante el seguimiento

No se encontró mayor incidencia en pacientes hiperreactivos, ni más incidencia en cuartiles superiores de ADP.

En la Figura 16 se muestra la curva de supervivencia libre de eventos cardiovasculares comparando entre los pacientes respondedores y los resistentes a clopidogrel, sin encontrar diferencias significativas.

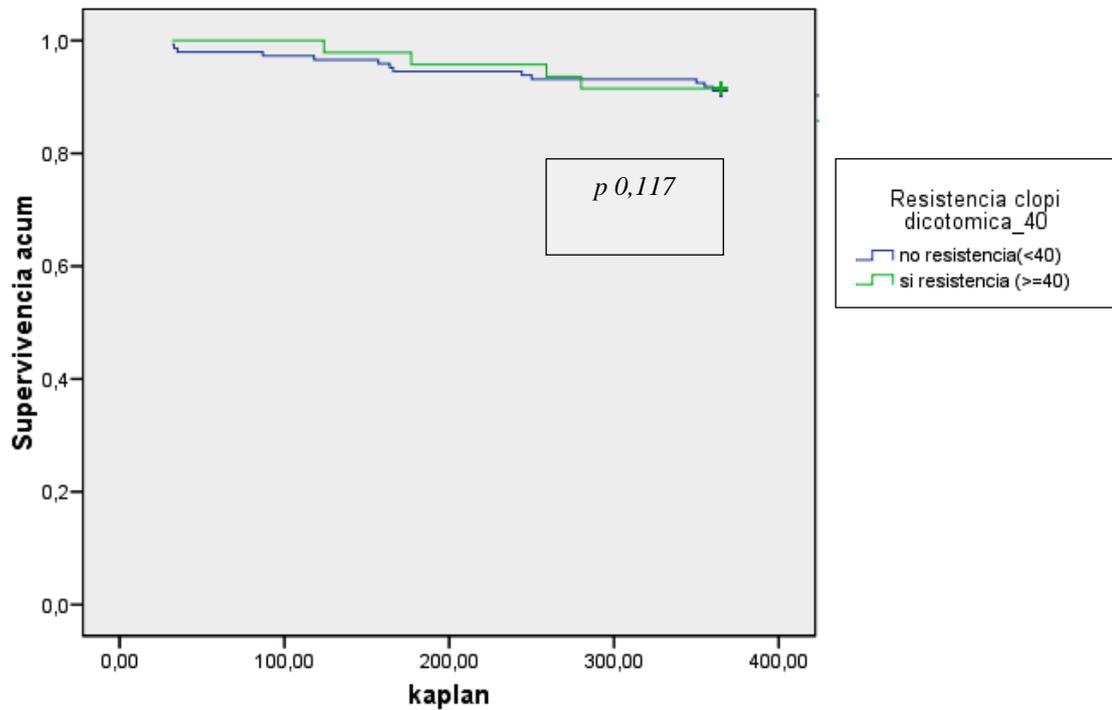


Figura 16. Curva Kaplan-Meier de supervivencia libre de ECV comparando resistentes y normo respondedores a clopidogrel

Los valores de MP por tiempo de coagulación fueron mayores en pacientes con ECV (68 vs 85 nM) $p 0,023$.

Se trata de un hallazgo paradójico ya que la medida de MP por tiempo de coagulación es una medida inversamente proporcional, (a más segundos que se objetivan en formarse el coágulo, menos MP).

Por lo tanto dado que en nuestro grupo de pacientes con más ECV hemos encontrando mayor tiempo y por consiguiente menor MP, no consideramos este hallazgo como relevante.

Relación marcadores de coagulación con ECV (n=192)			
Características	No ECV	Si ECV	p
Resistencia clopidogrel	35,88+/- 22,03	31,30+/-19,16	0,117
Fibrinógeno Klaus	392,53+/-92,62	437,85+/-108,12	0,097
TAFI antigénico	12,60+/-5,16	11,61+/-5,50	0,513
Dímero D	0,53+/-0,54	0,76+/-0,66	0,660
Potencial de trombina endógeno	1683,42+/-476,50	1627,30+/-428,74	0,968
Pico de trombina	316,42+/-78,73	323,76+/-97,53	0,735
Tiempo de pico de trombina	6,68+/-1,78	6,66+/-1,61	0,479
Micropartículas por tiempo de coagulación (s)	68,37+/-22,29	85,29+/-38,48	0,023
Agregación con trombina	89,92+/-23,12	88,34+/-21,82	0,829
MP por TGT (ETP)	1205,33+/-514,29	1231,57+/-548,99	0,897
MP por TGT (pico)	88,70+/-66,23	78,87+/-64,07	0,622
MP por TGT (tiempo de pico)	17,47+/-18,06	15,91+/-4,79	0,777
Monómeros de fibrina	10,66+/-18,09	15,01+/-29,71	0,410

Tabla 18. Relación marcadores de coagulación con ECV

Se analizaron por separado los distintos tipos de ECV y además muerte no cardiovascular y hemorragias, sin encontrar asociación a la respuesta a clopidogrel.

Eventos CV en relación a ADP 40			
Eventos	ADP<40 [n=146]	ADP>40 [n=46]	P
Cualquier ECV	12 (8,21%)	4 (8,69%)	0,606
ACV	2(1,36%)	0(0%)	0,405
Muerte CV	1 (1,5%)	1 (2,17%)	0,569
Nuevo SCACEST	0 (0%)	1 (2,17%)	0,086
Nuevo SCASEST (AI o IAMSEST)	6 (4,1%)	2 (4,34%)	0,973
Trombosis stent	3(2,05%)	0(%)	0,306
Muerte de cualquier causa	4 (2,73%)	0 (0%)	0,230
Hemorragia mayor	4(2,73%)	1 (2,17%)	0,622

Tabla 19. *Eventos CV en relación a ADP 40.*

Se registró durante el seguimiento, un total de cinco hemorragias mayores, según escala TIMI, de los cuáles uno fue un hematoma subdural y cuatro fueron gastrointestinales, sin asociarse a mayor ADP.

VI. DISCUSIÓN



DISCUSIÓN

Los agentes antiplaquetarios, especialmente aspirina y clopidogrel representan actualmente un papel importante en el tratamiento de la enfermedad arterial coronaria, no solo en el contexto de la intervención coronaria percutánea en general, sino que también siguen teniendo un papel importante en los eventos agudos como los síndromes coronarios [93].

Nuestro estudio se realizó en el período de tiempo 2010-2012, años en los que el uso del clopidogrel en este tipo de pacientes era superior al 90%, ya que los nuevos antiagregantes estaban empezando a surgir. Pese a esto, este estudio no ha perdido vigencia ni importancia en sus hallazgos dado que clopidogrel es el antiagregante de elección unido a AAS en el tratamiento de la angina estable y pese a que es el antiagregante de segunda línea en SCA [94], en este contexto sigue siendo el fármaco prescrito junto a AAS en el 50% de los pacientes [93], por lo tanto se trata de un estudio que sigue en boga.

Probablemente la explicación de que se use menos de lo esperado ticagrelor y prasugrel en el SCA, además del económico son sus inconvenientes. Según ficha técnica, prasugrel no se debe de utilizar si no se realizó intervención coronaria percutánea, si presenta hemorragia activa o el antecedente de accidente cerebrovascular (ACV) y accidente isquémico transitorio (AIT). Se considera limitación la edad mayor de 75 años y peso < 60 kg.

Las contraindicaciones del ticagrelor, según ficha técnica, son hemorragia patológica activa y hemorragia intracraneal previa[95,96]. Se considera limitación según datos de la literatura el antecedente de AIT o ACV no hemorrágico, broncopatía moderada o grave y el filtrado glomerular <30 ml/h.

En relación con ticagrelor, una molécula diferente que el clopidogrel, suma al efecto antiagregante la inhibición de la recaptación de la adenosina por los hematíes, con lo que aumenta la concentración plasmática. Al demostrar beneficio en el PLATO (Platelet Inhibition and Patient Outcomes) tanto en manejo invasivo como conservador, está indicado en todo tipo de síndrome coronario agudo en ausencia de contraindicaciones como hemorragia patológica activa y hemorragia intracraneal previa.

En el PLATO, el 14,5% de los pacientes con ticagrelor y el 8,7% con clopidogrel reportaron disnea, y al 0,4 y el 0,3% se los clasificó como graves. Sin embargo, en la mayoría son leves y, al no causar cambio estructural pulmonar, son reversibles al interrumpir la administración del fármaco. En segundo lugar, aunque es en insuficiencia renal donde se muestra más eficaz, solamente se incluyó a 214 pacientes con filtrado < 30 ml/h, y en ellos hubo doble frecuencia de sangrado con ticagrelor (20%) que con clopidogrel (10%). Por último, también parece razonable plantear una posible limitación en los casos de ACV o AIT previos, pues solamente se incluyó al 6,2% con este antecedente y, aunque las cifras de complicaciones eran pequeñas, hubo más sangrados intracraneales con ticagrelor[97-98]. De hecho, en el estudio PEGASUS, que evalúa el ticagrelor frente a clopidogrel en 21.000 pacientes con infarto previo, el propio promotor ha excluido a los pacientes con ACV previo. Por lo tanto, existen factores limitantes además del económico para los nuevos antiagregantes en el síndrome coronario agudo, que podrían afectar a casi la mitad de los pacientes con prasugrel y 1 de cada 5 con ticagrelor [99].

Por estos motivos clopidogrel sigue siendo un fármaco prescrito comúnmente, pese a que su efecto no es uniforme en todos los pacientes, de modo que los beneficios son variables.

La actividad antiagregante del clopidogrel ha sido descrita como insatisfactoria del 20-30% de los pacientes por diferentes estudios, con un incremento en el riesgo de eventos cardiovasculares mayores de hasta 8 veces [100-102]. Las causas de esta pobre respuesta son múltiples, incluyendo mala adherencia, dosis inadecuada, alteraciones en el metabolismo, interacciones medicamentosas entre otras [100]. El término resistencia a Clopidogrel ha sido utilizado para describir la ocurrencia de eventos cardiovasculares adversos a pesar de recibir esta medicación, lo que implica una inhibición parcial del receptor P2Y₁₂. En la literatura abunda la descripción de múltiples parámetros de laboratorio, con parámetros diferentes para categorizar puntos de corte de la agregometría plaquetaria que ayuden a predecir eventos cardiovasculares.

VI.1 Principales hallazgos

En nuestro trabajo se estudia la relación entre parámetros coagulantes, antiagregantes, la técnica revascularizadora y variables clínicas.

Como principales hallazgos hay que destacar que se pueden identificar de forma sencilla a los pacientes peor antiagregados y con más probabilidades de volver a tener eventos: a) pacientes que ingresan por SCA, se ha demostrado que tienen mayor resistencia a clopidogrel, b) los pacientes con mayor longitud de stent implantado también presentan menor grado de antiagregación.

En la actualidad, las dosis de carga y de mantenimiento estándar de clopidogrel son de 600 mg y 75 mg/día, respectivamente. Se alcanza una inhibición más rápida y mayor con una dosis de carga de clopidogrel elevada, de 600 mg, en comparación con lo que se obtiene con una dosis de carga estándar de 300 mg, mientras que la dosis de carga de 900 mg tan sólo aporta un aumento marginal de la inhibición plaquetaria en comparación con la dosis de 600 mg. Esta mayor inhibición plaquetaria con dosis de

carga elevadas se ha traducido en una mejor evolución clínica de los pacientes tratados con ICP [103].

En el contexto de ICP, las experiencias aleatorizadas existentes han observado un efecto beneficioso de una pauta de mantenimiento a dosis altas (150 mg/día) de clopidogrel en cuanto a potenciación de la inhibición plaquetaria en comparación con la dosis estándar. En un estudio observacional realizado en una cohorte de pacientes no seleccionados ($n = 2.954$) a los que se practicó ICP con implantación de stents coronarios, Lemesle et al [104]. compararon el efecto de una dosis de carga elevada seguida de una dosis de mantenimiento elevada (600 mg y 150 mg/día, respectivamente) de clopidogrel con el uso de dosis estándar durante los primeros 15 días siguientes a la ICP. En ese registro, la pauta de dosis alta se asoció de manera significativa a una disminución de la variable de valoración combinada formada por muerte, infarto de miocardio y trombosis del stent (HR = 0,694) a los 2 meses, sin que hubiera un aumento significativo de las complicaciones hemorrágicas. Estos resultados concuerdan con los del estudio CURRENT/ OASIS-7 [105] (Clopidogrel optimal loading dose Usage to Reduce recurrent EveNTs/Optimal Antiplatelet Strategy for InterventionS). En este estudio multicéntrico, aleatorizado y de grupos paralelos, se incluyó a 25.087 pacientes con SCA en los que se había programado una angiografía en las 72 h siguientes a la llegada al hospital. Se les asignó aleatoriamente una dosis alta (600 mg de clopidogrel el primer día, seguidos de 150 mg una vez al día durante 7 días, seguidos de 75 mg diarios durante el resto del mes) o una dosis estándar de clopidogrel durante 1 mes. En ese estudio se utilizó un diseño factorial 2×2 y se asignó también aleatoriamente a los pacientes la administración de dosis altas (300-325 mg diarios) o bajas (75-100 mg diarios) de ácido acetilsalicílico. Aunque el estudio no identificó una diferencia significativa para la variable de valoración principal (combinación de muerte

cardiovascular, infarto de miocardio e ictus a los 30 días) en el conjunto de la población en estudio, la pauta de dosis altas de clopidogrel redujo el riesgo de trombosis en el stent en un 30% y el riesgo de infarto de miocardio en un 22% en el subgrupo de pacientes tratados con ICP ($n = 17.232$), mientras que no se observó efecto beneficioso alguno en los pacientes que no fueron tratados con ICP. Sin embargo, el efecto beneficioso observado en el subgrupo de ICP se vio limitado por un aumento de las hemorragias mayores en el grupo de dosis altas, aunque esto no fue significativo para las hemorragias intracerebrales o mortales. No hubo diferencias significativas de eficacia ni de sangrados entre dosis altas y bajas de ácido acetilsalicílico, aunque sí se observó una tendencia a una tasa más elevada de hemorragias digestivas en el grupo de dosis alta (el 0,38 frente al 0,24%; $p = 0,051$).

Los datos de los ensayos TRITON-TIMI 38 y PLATO [106-107] indican claramente que el prasugrel y el ticagrelor son alternativas eficaces al clopidogrel que superan la irregularidad en la antiagregación de éste. Los estudios farmacodinámicos ponen de manifiesto que el prasugrel y el ticagrelor son eficaces para superar la ARP durante el tratamiento con clopidogrel. En consecuencia, una estrategia razonable es evaluar la función plaquetaria de los pacientes de alto riesgo tratados con clopidogrel (p. ej., pacientes con un SCA actual o previo, antecedentes de trombosis de stent y revascularización del vaso diana, mala función ventricular izquierda, implante de stents en múltiples vasos, anatomía compleja —stents en bifurcación, vasos largos o finos—, índice de masa corporal alto y diabetes mellitus y pacientes tratados simultáneamente con inhibidores de la bomba de protones) y utilizar un tratamiento más potente contra el receptor P2Y12 de manera selectiva para pacientes con ARP. Además, el tratamiento sin selección utilizando los nuevos bloqueadores del receptor P2Y12 se asocia a un aumento de la hemorragia. Mediante la personalización del tratamiento [108], los

clínicos pueden identificar el fármaco antiagregante plaquetario que alcance el nivel de reactividad plaquetaria óptimo para el paciente, con independencia del coste. Si el clopidogrel genérico es realmente efectivo farmacodinámicamente para pacientes concretos, ofrecerles esta opción de menor coste parece favorable tanto desde el punto de vista de coste como por lo que respecta a la eficacia.

El problema es que como se ha comentado anteriormente no disponemos en la actualidad de un test que mida el correcto nivel de antiagregación de forma reproducible, por lo tanto una forma indirecta de identificar a estos pacientes sería teniendo en cuenta los datos que nos aporta este estudio, identificando a los pacientes de mayor riesgo a aquellos que ingresan por SCA y a los que se implanta mayor número de milímetros de stent.

VI.2 Resistencia a clopidogrel y factores de riesgo cardiovascular

Se ha demostrado en numerosos estudios la relación entre factores de riesgo cardiovascular como la diabetes y la mayor reactividad plaquetaria.

Los pacientes diabéticos han sido caracterizados por una disfunción plaquetaria consistente en una mayor reactividad. Numerosos mecanismos explican la resistencia a clopidogrel en pacientes diabéticos, especialmente en DM tipo 2. [109-110]

Las plaquetas humanas son objetivo de la insulina circulante, la cual interactúa con su receptor en la superficie de la plaqueta llegando a perder la actividad de la proteína Gi. Esto resulta en supresión de cAMP, inhibición de señal P2Y₁₂, y actividad plaquetaria reducida.

Entonces en las plaquetas de los diabéticos tipo 2 están afectadas por el fenómeno de resistencia a insulina caracterizado por aumento de la vía P2Y₁₂ e incremento de la reactividad plaquetaria.

Otros mecanismos asociados a la resistencia plaquetaria a clopidogrel en diabéticos son el incremento a la exposición a ADP, incremento del calcio citosólico e incremento del recambio plaquetar.

En nuestro estudio no se encontró esta asociación en probable relación con un menor número de pacientes.

Tampoco objetivamos relación significativa entre dislipemia y resistencia a clopidogrel, al igual que en otros estudios en los que no se ha demostrado una asociación directa de estos factores pero sí que los valores elevados de LDL incrementan el crecimiento del trombo bajo determinadas condiciones reológicas. En un estudio se observó cómo los pacientes con valores elevados de LDL mostraban altas concentraciones de FT, lo que sugiere una posible asociación con la predisposición a la trombosis observada en los hiperlipémicos[111-112]. Por el contrario, las HDL tienen un efecto protector frente al proceso oxidativo de las LDL. Así, cuando los valores de HDL se incrementan, experimentalmente se observa un descenso en el número de macrófagos activados y, presumiblemente, la estabilización del fenómeno de la rotura de la placa y la formación del trombo.

Con el tabaquismo sucede algo parecido, no encontramos una relación directa en nuestro estudio al igual que en la literatura que demuestra que los datos existentes sobre los efectos del tabaco en los factores trombohemostáticos y fibrinolíticos son limitados y controvertidos. Sin embargo, algunos autores han observado una asociación entre disfunción endotelial y el incremento de la actividad procoagulante que se produce en los sujetos fumadores, básicamente por una reducción en la relación t-PA/PAI-1 y de los valores de TFPI [113-114].

Además de los FRCV, también hemos estudiado si hay relación entre hiperreactividad plaquetaria y los factores de riesgo asociados a TS [115] como son, a parte de los relacionados con el procedimiento, la FEVI deprimida o insuficiencia renal, sin encontrar asociación en nuestra serie. De hecho, la discontinuación o el cese de la terapia antiagregante en los primeros 30 días tras el ICP es el predictor de riesgo más importante de TS, descartándose esta causa mediante la historia clínica y la encuesta telefónica realizada a nuestros pacientes.

VI.3 Resistencia a clopidogrel y marcadores hemostáticos

Uno de los objetivos del estudio era intentar predecir qué pacientes presentan hiperreactividad plaquetaria buscando la relación que pudiese haber entre ésta y los marcadores de coagulación analizados.

Las guías desaconsejan el uso rutinario en pacientes isquémicos del análisis del grado de antiagregación, ya que actualmente no se dispone de un método sencillo y reproducible ni se ha establecido el umbral que define a los pacientes resistentes a antiagregantes.

Los beneficios de esta asociación serían el encontrar una técnica sencilla, reproducible y con unos valores de corte establecidos como son los marcadores de coagulación estudiados y así identificar a pacientes con mayor riesgo de tener nuevos eventos cardiovasculares como son los pacientes con resistencia al clopidogrel.

Los resultados de nuestro estudio no demuestran asociación entre ninguno de los marcadores hemostáticos y la resistencia a clopidogrel.

VI.4 Importancia del motivo de ingreso en el estado de antiagregación

En nuestro estudio hemos observado una clara relación entre el motivo de ingreso, dividiéndolo en pacientes que ingresan por síndrome coronario y los que ingresan por angina estable y el grado de hiperreactividad plaquetaria.

Los pacientes que se incluyen en el subgrupo de síndrome coronario agudo que es un cuadro clínico más inestable con mayor inflamación y rotura de placa de ateroma presentan un peor estado de antiagregación que los pacientes con angina estable. Éste último es un proceso en el que la placa de ateroma es estable y no hay rotura de ésta.

Así mismo también se ha encontrado asociación entre el motivo de revascularización y la trombosis del stent, durante el seguimiento clínico realizado. Los 3 episodios de trombosis ocurrieron en pacientes revascularizados previamente por SCACEST, ninguno en SCASEST, ni en angina estable.

Es importante enfatizar que en nuestro estudio la extracción de sangre se realizó al mes de la revascularización y por tanto podemos pensar que fuera de la fase aguda, en el que los pacientes con síndrome coronario agudo todavía presentan un estado de estrés e inflamación sistémica, lo que hace más valioso estos resultados.

Existen otros estudios en los que se encuentra esta relación entre SCA y resistencia a clopidogrel [116-117].

No se encontró ninguna otra asociación entre el cuadro clínico que generaba la revascularización de los pacientes y el resto de marcadores relacionados con la anticoagulación analizados.

VI.5 Importancia de la técnica revascularizadora en el estado de antiagregación

Se sabe que factores dependientes de la técnica revascularizadora como el diámetro mínimo del stent y el tratamiento de bifurcaciones se asocian a trombosis del stent. En este estudio analizamos si las variables del procedimiento revascularizador se pueden asociar a resistencia a clopidogrel, que también es conocido que se asocia a trombosis de stent.

La mayor cantidad de milímetros de stent se asocia a eventos como la trombosis [118]. Es lógico pensar que a más material de stent más probabilidades de trombosis de éste pero no se había descrito previamente la asociación entre los milímetros implantados y la hiperreactividad plaquetaria, que puede ser la explicación fisiológica a estos eventos. Se trata de metal con fármaco implantado en las coronarias en el torrente sanguíneo, que impide la epitelización, por lo que a más superficie expuesta, más activación plaquetaria.

A casi una tercera parte de los pacientes revascularizados en nuestra serie se le implantaron más de 46 mm de stent. Para esta longitud se calculó una OR de 1,747 con intervalo de confianza 1,07-2,853 demostrando ser factor de riesgo para hiperreactividad plaquetaria y por lo tanto identificando a un grupo numeroso de mayor riesgo.

Existen estudios como el DESERT que relaciona el evento TS con la cantidad de mm de stent implantados, pero se trata del primer estudio que relaciona esta variable de la técnica revascularizadora y la resistencia a clopidogrel.

Aunque se pensaba que los factores relacionados con el tipo de stent eran menos importantes en determinar el riesgo de trombosis de stent (TS) temprana, estudios recientes sugieren que puede haber diferencias importantes. La tasa de TS temprana parece ser algo mayor con SM frente a SFA; se ha sugerido que la matriz polimérica puede reducir la trombogenicidad aguda.

En nuestro registro no se encontró asociación entre hiperreactividad plaquetaria y otras variables relacionadas con el procedimiento (stent de menor diámetro, bifurcación...) que suelen manifestarse como TS tanto temprana, aunque pueden también ser la causa de la TS tardía.

En los pacientes con TS a los que se les realiza una prueba de imagen suele observarse mal aposición o aposición incompleta del stent. Sin embargo, aún no existe ningún estudio de casos y control diseñado específicamente para corroborarlo científicamente.

En nuestro estudio no se tuvo en cuenta esta variable ya que el porcentaje de pacientes a los que se realizó ecografía intracoronaria fue muy bajo.

El tipo de stent juega también un papel importante [119]. En nuestro estudio no se demuestran diferencias entre el tipo de fármaco del stent y la resistencia plaquetaria a clopidogrel aunque se generó una polémica con los SFA de primera generación en el Congreso Europeo de Cardiología de 2006 y su posible aumento del riesgo de muerte cardiovascular en relación con altas tasas de TS. Se publicaron numerosos metanálisis que confirmaron un pequeño, pero significativo, aumento del riesgo de TS tanto con el stent de sirolimus como con el de paclitaxel.

En nuestra serie no se confirman estos resultados. Además, los registros muestran un riesgo continuado a 4-5 años, sin que haya evidencia de que se atenúe con el tiempo. La explicación a este fenómeno se identificó en estudios *post mortem*.

La presencia del polímero de forma indefinida en la pared arterial, de los SFA de primera generación, provoca retraso o falta de endotelización e inflamación crónica con depósitos de fibrina e incluso fenómenos alérgicos locales. Con el paso del tiempo también hemos aprendido que la neoaterosclerosis puede representar el nexo entre la reestenosis y trombosis muy tardía del stent. Los 'nuevos' SFA, o stents de segunda generación, parecen haber abordado esta problemática incorporando estructuras mucho más finas, polímeros más biocompatibles y fármacos más potentes y mejor dosificados. La evidencia científica indica que algunos de los nuevos SFA son más seguros y eficaces que los de primera generación. En nuestro estudio tampoco se demuestra mayor hiperreactividad plaquetaria en los pacientes revascularizados con stent de primera generación.

VI.6 Marcadores hemostáticos como predictor de eventos

No se encontró mayor incidencia de eventos cardiovasculares en pacientes hiperreactivos, ni más incidencia en cuartiles superiores de ADP, probablemente por el tamaño de la muestra. Estos resultados contrastan con los de otros estudios, que incluyen mayor población, en los que si se demuestra dicha asociación.

La determinación de micropartículas procoagulantes tampoco se asoció a los pacientes con eventos cardiovasculares. Recordamos que la variable MP medidas por tiempo de coagulación (segundos) es una determinación que es inversamente proporcional, es decir que a menor tiempo de formación de trombo, más MP circulantes. Nuestro análisis estadístico muestra una relación paradójica entre los pacientes con ECV, con mayor tiempo de MP. No encontramos una explicación lógica a este hallazgo.

No obstante, diversos estudios clínicos asocian positivamente altos niveles de MP circulantes con la patología cardiovascular (CV) incluyendo los síndromes coronarios agudos. Y no solo se asocian las MP con la enfermedad CV, sino también se detectan en pacientes con elevados factores de riesgo cardiovascular [120,121], lo que indica una correlación entre la cantidad de MP y la severidad clínica de la enfermedad aterosclerótica.

Se sabe que las MP favorecen la adhesión plaquetaria. Además, los estudios de adhesión plaquetaria mediante inmunohistofluorescencia demostraron que concentraciones patológicas de MP plaquetarias en sangre inducen a un aumento significativo de la deposición plaquetaria y de fibrinógeno así como de la altura media de los trombos y del grosor de la capa de fibrinógeno presentes sobre el subendotelio vascular, a alta velocidad de cizalladura. Por lo tanto, las MP son funcionalmente activas en relación a la formación de trombos. Finalmente, estudios de perfusión en la cámara plana exponiendo la sangre a una superficie altamente trombogénica como el colágeno tipo I también demostraron el efecto potenciador de una alta concentración de MP no solo en la adhesión plaquetaria, que es clave en los procesos trombóticos, sino también en la interacción plaquetaria, favoreciendo la formación y crecimiento del trombo.

Se han publicado resultados contradictorios sobre el papel del TAFI en la cardiopatía isquémica. Por un lado, es razonable desde el punto de vista fisiopatológico que Silveira A y col [122] encontraran niveles aumentados de TAFI_{fc} en los pacientes (estudio de casos y controles) y que Morange PE y col observaran una mayor concentración de TAFI_{ag} en los sujetos que desarrollaban cardiopatía isquémica en el seguimiento (estudio de cohortes).

Pero, sin embargo, también se han publicado datos discordantes que otorgan a los niveles de TAFIag un papel protector frente al desarrollo de cardiopatía isquémica (estudio de casos y controles) [123]. En nuestro trabajo no se observaron diferencias significativas en relación a los niveles de TAFIag.

Mirando al futuro.

Quedan muchos aspectos de la resistencia a los antiagregantes pendientes de estudiar y explicar. Todos los datos orientan a que efectivamente la resistencia a los antiagregantes existe, sin embargo, todavía no hay acuerdo en cómo definirla. No sabemos si hay que buscarla en todos los pacientes o sólo en los de alto riesgo que tienen episodios recidivantes a pesar del tratamiento ni si la antiagregación individualizada según test de antiagregación es eficaz [124]. Tampoco sabemos cuál sería la mejor prueba para diagnosticarla. Todavía sabemos poco acerca de si hay diferencias entre distintas razas, sexos...

Hacen falta nuevos estudios, que incluyan a un gran número de pacientes, para correlacionar los datos de laboratorio con las consecuencias clínicas. Así mismo, hay pocos datos acerca de la posible resistencia a otros antiagregantes que no sean la aspirina o el clopidogrel. Muchas de las respuestas a los interrogantes planteados están ya en el horizonte e irán llegando a medida que profundicemos en este tema, hasta el momento infravalorado.

VI.7 Fortalezas y limitaciones

Fortalezas

Se trata de un estudio que engloba una gran cantidad de variables, incluyendo 2 especialidades médicas relacionadas como son la cardiología y la hematología, por lo tanto un estudio multidisciplinar en el que la coordinación y el reparto del trabajo fue una parte muy importante.

La extracción sanguínea se realizó al mes de la revascularización y por tanto fuera de la fase aguda, en el que los pacientes con síndrome coronario agudo presentan un estado de estrés e inflamación sistémica, lo que hace más valioso los resultados obtenidos en cuanto a que los pacientes con SCA presentan peor respuesta a clopidogrel.

Esta estrategia de extracción sanguínea al mes contrasta con la de otros estudios en los que se realizó en el laboratorio de hemodinámica, pudiendo sesgar los resultados buscados.

Limitaciones

En el estudio estadístico de variables como el *end point* eventos cardiovasculares, los pacientes reclutados no son suficientes para encontrar relación con el resto de parámetros estudiados.

Este es uno de los problemas más frecuentes en los distintos estudios desarrollados en cardiopatía isquémica, dado que el número de ECV en pacientes con tratamiento optimizado ronda el 6-10%.

Así mismo al realizar subanálisis de los resultados dividiendo los ECV en sus distintos componentes o las variables numéricas continuas en cuartiles se pierde potencia estadística.

El método utilizado para detectar la resistencia a clopidogrel es el *multiplate*, dado que es del que se dispone en el servicio de Hematología del HGU de Alicante. Como se comentó en la introducción el método *gold standard* es el agregómetro óptico, ya que es el más utilizado en los últimos 30 años, pero este último método es muy poco reproducible.

Por lo tanto la elección de este método es un inconveniente pero también una ventaja, ya que es un método más sencillo y reproducible.

El umbral considerado como resistencia a clopidogrel usado fue 40 U de ADP, teniendo en cuenta la mayoría de los estudios realizados con el sistema *multiplate*, pero hay que reconocer que no se conoce el umbral exacto y que de unos estudios a otros puede variar de 35-45 U de ADP.

Los pacientes se reclutaron en el periodo comprendido entre los años 2010-2011, por lo que la mayoría estaban tratados con clopidogrel. Es cierto que 5-6 años más tarde el tratamiento con los nuevos antiagregantes como ticagrelor o prasugrel se ha extendido aunque sigue siendo la doble antiagregación con AAS y clopidogrel el tratamiento más utilizado, de elección en angina estable y usado hasta en el 50% de los SCA actualmente.

VI.8 Relevancia del estudio

El hallazgo principal de este estudio es que en los pacientes revascularizados con stent farmacoactivo, podemos identificar de forma indirecta a aquellos con más hiperreactividad plaquetaria/resistencia a clopidogrel. Las variables que se demuestran en este estudio y que rutinariamente no se usan son la cantidad de milímetros de stent farmacoactivo implantado y que el motivo de revascularización sea síndrome coronario agudo. Por ello pensamos que en el caso de encontrar pacientes con estas características, habría que individualizar el tratamiento antiagregante y teniendo en cuenta el resto de antecedentes del paciente, su estado basal y su comorbilidad proponer una terapia antiagregante más agresiva añadiendo al AAS prasugrel o ticagrelor, ya que con estas características clínicas lo hemos clasificado como paciente de riesgo por ser más probable que sea resistente a clopidogrel.



VII. CONCLUSIONES



CONCLUSIONES

1. La prevalencia de resistencia a clopidogrel en nuestra serie de pacientes al mes de la revascularización con stent farmacoactivo es del 24%. Los pacientes que presentan resistencia a clopidogrel no se asocian en nuestra serie a más prevalencia de factores de riesgo cardiovascular.
2. Los parámetros de coagulación analizados en nuestro estudio que incluían la medición de micropartículas, TAFI, fibrinógeno, dímero D y fibrina no predijeron la respuesta plaquetaria a clopidogrel.
3. No existe relación en nuestra serie entre los pacientes hiporrespondedores a clopidogrel y el resto de variables clínicas analizadas como escala TIMI, función renal y función sistólica.
4. Los pacientes que ingresan con diagnóstico de síndrome coronario agudo presentaban al mes de la revascularización, más hiperreactividad plaquetaria que los pacientes que ingresaron con diagnóstico de angina estable.
5. Los milímetros de stent implantados se relacionan con la respuesta agregante a clopidogrel de manera que a mayor longitud de stent implantado existía una mayor resistencia a clopidogrel. El resto de variables angiográficas, no se asociaron a peor respuesta al clopidogrel.
6. No se ha encontrado relación entre hiperreactividad plaquetaria y el resto de parámetros de coagulación analizados, con los eventos cardiovasculares sufridos en este grupo de pacientes en 1 año de evolución.

VIII. ASPECTOS ÉTICOS



ASPECTOS ÉTICOS

Como se ha mencionado, el manejo de los pacientes durante el ingreso se realizó según práctica clínica habitual por su cardiólogo responsable. La obtención de los datos clínicos, analíticos y ecocardiográficos del estudio se efectuó de forma paralela por el investigador principal, sin interferir en ningún momento en dicho manejo clínico. A los pacientes que cumplían los criterios de inclusión, se les ofreció entrar en el estudio, se les proporcionó una hoja de información y un consentimiento informado. Se le realizó una extracción sanguínea al mes de la revascularización percutánea. Los datos del paciente han sido manejados en todo caso de forma confidencial e incluidos en una base de datos a la que sólo tenían acceso los investigadores del estudio.

Este estudio fue aprobado por el Comité Ético y de Investigación Clínica (CEIC) del Hospital General Universitario de Alicante.

IX. BIBLIOGRAFÍA



BIBLIOGRAFÍA

1. Levi F, Chatenoud L, Bertuccio P, Lucchini F, Negri E, La Vecchia C. Mortality from cardiovascular and cerebrovascular diseases in Europe and other areas of the world: an update. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 2009; 16:333-50.
2. European Heart Network. *European Cardiovascular Disease Statistics.* edition. 2008.
3. Perk J, De Backer G, Gohlke H, Graham I, Reiner Z, Verschuren M, et al; European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR); ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). *European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts).* *Eur Heart J.* 2012; 33:1635-701.
4. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Simoons ML, Chaitman BR, White HD; Joint ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force for Universal Definition of Myocardial Infarction. *Eur Heart J* 2012; 33 (20): 2551-2567
5. Braunwald E, Antman EM, Beasley JW, et al. ACC/AHA guideline 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;106:1893-1900.
6. Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. *Lancet.* 1988;2:349-360.
7. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, et al. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med.* 2001;345:494-502.

8. Mehta SR, Yusuf S, Peters RJ, et al. Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI-CURE study. *Lancet*. 2001;358:527-533.
9. Sabatine MS, Cannon CP, Gibson CM, et al. Addition of clopidogrel to aspirin and fibrinolytic therapy for myocardial infarction with ST-segment elevation. *N Engl J Med*. 2005;352:1179-1189.
10. Sabatine MS, Cannon CP, Gibson CM, et al. Effect of clopidogrel pretreatment before percutaneous coronary intervention in patients with ST-elevation myocardial infarction treated with fibrinolytics: the PCI-CLARITY study. *JAMA*. 2005;294:1224-1232.
11. Brar SS, ten Berg J, Marcucci R, et al. Impact of platelet reactivity on clinical outcomes after percutaneous coronary intervention. A collaborative metaanalysis of individual participant data. *J Am Coll Cardiol*. 2011; 58:1945-1954.
12. Mega JL, Close SL, Wiviott SD, et al. Cytochrome p-450 polymorphisms and response to clopidogrel. *N Engl J Med*. 2009;360:354-362.
13. Badimon et al. Mecanismos de acción de los diferentes agentes antiplaquetarios *Rev Esp Cardiol Supl*. 2013;13(B):8-15
14. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2007;357:2001-2015.
15. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2009;361:1045-1057.
16. Harrington RA, Stone GW, McNulty S, et al. Platelet inhibition with cangrelor in patients undergoing PCI. *N Engl J Med*. 2009;361:2318-2329.

17. Inhibition of platelet glycoprotein IIb/IIIa with eptifibatid in patients with acute coronary syndromes. The PURSUIT Trial Investigators. Platelet Glycoprotein IIb/IIIa in Unstable Angina: Receptor Suppression Using Integrilin Therapy. *N Engl J Med.* 1998; 339:436-443.
18. Boersma E, Harrington RA, Moliterno DJ, et al. Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in acute coronary syndromes: a meta-analysis of all major randomised clinical trials. *Lancet.* 2002;359:189-198.
19. Simoons ML. Effect of glycoprotein IIb/IIIa receptor blocker abciximab on outcome in patients with acute coronary syndromes without early coronary revascularisation: the GUSTO IV-ACS randomised trial. *Lancet.* 2001;357:1915-1924.
20. Moliterno DJ, Yakubov SJ, DiBattiste PM, et al. Outcomes at 6 months for the direct comparison of tirofiban and abciximab during percutaneous coronary revascularisation with stent placement: the TARGET follow-up study. *Lancet.* 2002;360: 355-360.
21. Shimada YJ, Nakra NC, Fox JT, et al. Meta-analysis of prospective randomized controlled trials comparing intracoronary versus intravenous abciximab in patients with ST-elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol.* 2012;109:624-628.
22. Jack DB: One hundred years of aspirin. *Lancet* 1997;350:437-39.
23. Lev EI, Patel RT, Maresh KJ, et al. Aspirin and clopidogrel drug response in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the role of dual drug resistance. *J Am Coll Cardiol.* 2006;47:27-33.
24. Smith JB, Willis AL. Aspirin selectively inhibits prostaglandin production in human platelets. *Nat New Biol.* 1971;231:235-37.
25. Antiplatelet Trialists Collaboration. Collaborative overview of randomized trials of antiplatelet therapy. Prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. *BMJ* 1994;308:81-106.

26. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high-risk patients. *BMJ* 2002;324:71-86.
27. ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17 187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. *Lancet* 1988;332:349-60.
28. Steering Committee of the Physicians' Health Study Research Group. Final report on the aspirin component of the ongoing Physicians' Health Study. *N Engl J Med* 1989;321:129-35.
29. Wang TH, Bhatt DL, Topol EJ. Aspirin and clopidogrel resistance: an emerging clinical entity. *Eur Heart J*. 2006;27(6):647-54.
30. CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet* 1996;348:1329-39.
31. The Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events Trial Investigators. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2001;345:494-502.
32. Mehta SR, Yusuf S, Peters RJG, Bertrand ME, Lewis BS, Natarajan MK, et al. Effects of pre-treatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI-CURE study. *Lancet* 2001;358:527-33.
33. Steinhubl SR, Berger PB, Mann III JT, Fry ETA, DeLago A, Wilmer C, et al, for the CREDO Investigators. Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. *JAMA* 2002;288:2411-20.
34. Sabatine MS, Cannon CP, Gibson CM, Lopez-Sendon JL, Montalescot G, Theroux P, et al, the CLARITY-TIMI 28 Investigators. Addition of clopidogrel to aspirin and fibrinolytic therapy for myocardial infarction with ST-segment elevation. *N Engl*

35. Campbell CL, Steinhubl SR. Variability in response to aspirin: do we understand the clinical relevance? *J Thromb Haemost* 2005;3:665-69.
36. Sanderson S, Emery J, Baglin T, Kinmonth AL. Narrative review: aspirin resistance and its clinical implications. *Ann Intern Med* 2005;142:370-80.
37. 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.
38. Bhatt DL, Chew DP, Hirsch AT, Ringleb PA, Hacke W, Topol EJ. Superiority of clopidogrel versus aspirin in patients with prior cardiac surgery. *Circulation* 2001;103:363-68.
39. Chen W-H, Lee PY, Ng W, Yat-Yin Kwok J, Cheng X, Tse HF, et al. Prevalence, profile, and predictors of aspirin resistance measured by the Ultegra rapid platelet function assay-ASA in patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:382A.
40. Howard PA. Aspirin resistance. *Ann Pharmacother* 2002;36:1620-24.
41. Muller I, Besta F, Schulz C, Massberg S, Schonig A, Gawaz M. Prevalence of clopidogrel non-responders among patients with stable angina pectoris scheduled for elective coronary stent placement. *Thromb Haemost* 2003;89:783-87.
42. Matetzky S, Shenkman B, Guetta V, Shechter M, Bienart R, Goldenberg I, et al. Clopidogrel resistance is associated with increase risk of recurrent atherothrombotic events in patients with acute myocardial infarction. *Circulation* 2004;109:3171-75.
43. Serebruany VL, Steinhubl SR, Berger PB, Malinin AI, Bhatt DL, Topol EJ. Variability in platelet responsiveness to clopidogrel among 544 individuals. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:246-51.

44. Lau WC, Gurbel PA, Watkins PB, Neer CJ, Hopp AS, Carville DG, et al. Contribution of hepatic cytochrome P450 3A4 metabolic activity to the phenomenon of clopidogrel resistance. *Circulation* 2004;109:166-71.
45. Serebruany VL, Steinhubl SR, Berger PB, Malinin AI, Baggish JS, Bhatt DL, et al. Analysis of risk of bleeding complications after different doses of aspirin in 192,036 patients enrolled in 31 randomized controlled trials. *Am J Cardiol* 2005;95:1218-22.
46. Fitzgerald GA, Oates JA, Hawiger J, Maas RL, Roberts II LJ, Lawson JA, et al. Endogenous biosynthesis of prostacycline and thromboxane and platelet function during chronic administration of aspirin in man. *J Clin Invest* 1983;71:676-88.
47. Dippel DW, van Kooten F, Leebeek FW, Van Vliet HH, Mehicevic A, Li SS, et al. What is the lowest dose of aspirin for maximum suppression of in-vivo thromboxane production after a transient ischaemic attack or ischaemic stroke? *Cerebrovasc Dis* 2004;17:296-302.
48. Roller RE, Dorr A, Ulrich S, Pilger E. Effect of aspirin treatment in patients with peripheral arterial disease monitored with the platelet function analyser PFA-100. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2002;13:277-81.
49. Tohgi H, Konno S, Tamura K, Kimura B, Kawano K. Effects of low-to-high doses of aspirin on platelet aggregability and metabolites of thromboxane A₂ and prostacyclin. *Stroke* 1992;23:1400-03.
50. Lee PY, Chen WH, Ng W, Cheng X, Kwok JY, Tse HF, et al. Low-dose aspirin increases aspirin resistance in patients with coronary artery disease. *Am J Med* 2005;118:723-27.
51. Needs CJ, Brooks PM. Clinical pharmacokinetics of the salicylates. *Clin Pharmacokinet* 1985;10:164-77.
52. Serebruany VL, Malinin AI, Callahan KP, Gurbel PA, Steinhubl SR. Statins do not affect platelet inhibition with clopidogrel during coronary stenting [letter].

Atherosclerosis 2001;159:239-41.

53. Müller I, Besta F, Schulz C, Li Z, Massberg S, Gawaz M. Effects of statins on platelet inhibition by a high loading dose of clopidogrel. *Circulation*;108: 2195-97.

54. Hochholzer W, Trenk D, Frundi D, Blanke P, Fischer B, Andris K, et al. Time dependence of platelet inhibition after a 600-mg loading dose of clopidogrel in a large, unselected cohort of candidates for percutaneous coronary intervention. *Circulation* 2005;111:2560-64.

55. Gorchakova O, von Beckerath N, Gawaz M, Mocz A, Joost A, Schomig A, et al. Antiplatelet effects of a 600 loading dose of clopidogrel are not attenuated in patients receiving atorvastatin or simvastatin for at least 4 weeks prior to coronary artery stenting. *Eur Heart J* 2004;25:1898-902 .

56. Jung-Wom S, Bon-Kwon K, Shu-Ying Z, Kyung-Woo P, Joo-Youn C, In-Jin J, et al. Increased risk of atherothrombotic events associated with cytochrome P450 3A5 polymorphism in patients taking clopidogrel. *CMAJ* 2006;174(12):1729 .

57. Gurbel PA, Bliden KP, Hiatt BL, O'Connor CM. Clopidogrel for coronary stenting: response variability, drug resistance, and the effect of pretreatment platelet reactivity. *Circulation* 2003;107:2908-13 .

58. Järemo P, Lindhal TL, Fransson SG, Richter A. Individual variations of platelet inhibition after loading doses of clopidogrel. *J Intern Med* 2002;252:233-38.

59 Gurbel PA, Bliden KP. Durability of platelet inhibition by clopidogrel. *Am J Cardiol* 2003;91:1123-25.

60. Fontana P, Gaussem P, Aiach M, Fiessinger J-N, Emmerich J, Reny J-L. P2Y₁₂ H2 Haplotype is associated with peripheral arterial disease: a case-control study *Circulation* 2003;108:2971-73.

61. Fontana P, Dupont A, Gandrille S, Bachelot-Loza C, Reny JL, Aiach M, et al.

Adenosine diphosphate induced-platelet aggregation is associated with P2Y12 gene sequence variations in healthy subjects. *Circulation* 2003;108:989-95 .

62. Von Beckerath N, von Beckerath O, Koch W, Eichinger M, Schomig A, Kastrati A. P2Y12 gene H2 haplotype is not associated with increased adenosine diphosphate-induced platelet aggregation after initiation of clopidogrel therapy with a high loading dose. *BloodCoagulFibrinolysis*2005;16:199-204.

63. Haubelt H, Anders C, Hellstern P. Can platelet function tests predict the clinical efficacy of aspirin? *Semin Thromb Hemost* 2005;31(4):404-10 .

64. Michelson AD. Platelet function testing in cardiovascular diseases. *Circulation* 2004;110:e489-93.

65. Hankey GJ, Eikelboom JW. Aspirin resistance. *Lancet* 2006;367(9510):606-17.

66. Grottemeyer KH. The platelet reactivity test. A useful by-product of the blood sampling procedure? *Thromb Res* 1991;61:423-31 .

67. Sane DC, Mckee SA, Malinin AI, Serebruany VL. Frequency of aspirin resistance in patients with congestive heart failure treated with antecedent aspirin. *AmJCardiol*2002;90:893-95.

68. Harrison P, Segal H, Balsbery K, Furtado C, Silber L, Rothwell PM. Screening for aspirin responsiveness after transient ischaemic attack and stroke. Comparison of

69. Mehta J, Mehta P, Burger C, Pepine CJ. Platelet aggregation studies in coronary artery disease. Effect of aspirin. *Atherosclerosis* 1978;31:169-75.

70. Hamm CW, Bassand JP, Agewall S, et al. ESC guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: the Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2011;32:2999–3054.

71. Bonello L, Tantry US, Marcucci R, et al., for the Working Group on High On-Treatment Platelet Reactivity. Consensus and future directions on the definition of high on-treatment platelet reactivity to adenosine diphosphate. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:919–33.
72. Gurbel PA, Bliden KP, Hiatt BL, O'Connor CM. Clopidogrel for coronary stenting: response variability, drug resistance, and the effect of pretreatment platelet reactivity. *Circulation* 2003;107:2908–13.
73. Alexopoulos D, Xanthopoulou I, Gkizas V, et al. Randomized assessment of ticagrelor versus prasugrel antiplatelet effects in patients with ST-segment-elevation myocardial infarction. *Circ Cardiovasc Interv* 2012;5:797–804.
74. Gurbel PA, Erlinge D, Ohman EM, et al., for the TRILOGY ACS. Platelet Function Substudy Investigators. Platelet function during extended prasugrel and clopidogrel therapy for patients with ACS treated without revascularization: the TRILOGY ACS Platelet Function Substudy. *JAMA* 2012;308:1785–94.
75. Sibbing D, Schulz S, Braun S, et al. Antiplatelet effects of clopidogrel and bleeding in patients undergoing coronary stent placement. *J Thromb Haemost* 2010;8:250–6.
76. Bonello L, Mancini J, Pansieri M, et al. Relationship between posttreatment platelet reactivity and ischemic and bleeding events at 1-year follow-up in patients receiving prasugrel. *J Thromb Haemost* 2012;10:1999–2005.
77. Parodi G, Valenti R, Bellandi B, et al. Comparison of prasugrel and ticagrelor loading doses in ST-segment elevation myocardial infarction patients: RAPID (Rapid Activity of Platelet Inhibitor Drugs) primary PCI study. *J Am Coll Cardiol* 2013;61:1601–6.
78. Price MJ, Berger PB, Teirstein PS, et al., for the GRAVITAS Investigators. Standard- vs high-dose clopidogrel based on platelet function testing after percutaneous coronary intervention: the GRAVITAS randomized trial. *JAMA* 2011;305:1097–105.

79. Trenk D, Stone GW, Gawaz M, et al. A randomized trial of prasugrel versus clopidogrel in patients with high platelet reactivity on clopidogrel after elective percutaneous coronary intervention with implantation of drug-eluting stents: results of the TRIGGER-PCI (Testing Platelet Reactivity in Patients Undergoing Elective Stent Placement on Clopidogrel to Guide Alternative Therapy With Prasugrel) study. *J Am Coll Cardiol* 2012;59:2159–64.
80. Collet JP, Cuisset T, Rangé G, et al., for the ARCTIC Investigators. Bedside monitoring to adjust antiplatelet therapy for coronary stenting. *N Engl J Med* 2012;367:2100–9.
81. Sibbing D, Schulz S, Braun S, Morath T, Stegherr J, Mehilli J, et al. Antiplatelet effects of clopidogrel and bleeding in patients undergoing coronary stent placement. *J Thromb Haemost.* 2010;8:250–6.
82. Gurbel PA, Bliden KP, Navickas IA, Mahla E, Dichiara J, Suarez TA, et al. Adenosine diphosphate-induced platelet-fibrin clot strength: a new thrombelastographic indicator of long-term poststenting ischemic events. *Am Heart J.* 2010;160:346–54.
83. Levine GN, Bates ER, Blankenship JC, et al. 2011 ACCF/AHA/SCAI guideline for percutaneous coronary intervention: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:e44–122.
84. Jneid H, Anderson JL, Wright RS, et al. 2012 ACCF/AHA focused update of the guideline for the management of patients with unstable angina/non–ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2012;60: 645–81.

85. Holmes DR Jr, Kereiakes DJ, Garg S, Serruys PW, Dehmer GJ, Ellis SG, Williams DO, Kimura T, y Moliterno DJ. Stent Thrombosis; J Am Coll Cardiol. 2010;56(17):1357-1365.
86. Byrne RA, Joner M, Kastrati A; stent thrombosis and restenosis: what have we learned and where are we going?; Eur Heart J. 2015 Dec 14;36 (47):3320-31.
87. Antman EM, Cohen M, Bernink PJ, et al. The TIMI risk score for unstable angina/non-ST elevation MI: A method for prognostication and therapeutic decision making. JAMA. 2000; 284:835-42.
88. Sibbing et al. Platelet reactivity after clopidogrel treatment assessed with point of care analysis and early drug-eluting stent thrombosis. JACC Cardiol;53:849-56
89. Siller Matula. Personalized antiplatelet treatment after percutaneous coronary intervention. The Madonna study. Internatiobnal journal of cardiology, 167(5), 2018-23.
90. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. Nephron. 1976;16:31-41.
91. Montagnana M, Cervellin G, Meschi T, Lippi G. The role of red blood cell distribution width in cardiovascular and thrombotic disorders. Clin Chem Lab Med 2011;50 (4): 635-41.
92. Bonello et al. Consensus and futures directions on definition of high on-treatment platelet reactivity to ADP. JACC Sept 15;56(12):919-33
93. Cordero et al. Cambios en el tratamiento y el pronóstico del síndrome coronario agudo con la implantación del código infarto en un hospital con unidad de hemodinámica Rev. esp. Card. 2016;69 (8): 754-759
94. Roffi et al. ESC guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: the Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes (ACS) in patients presenting without

persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2015;32:2999–3054.

95. Becker RC, Bassand JP, Budaj A, Wojdyla DM, James SK, Cornel JH, et al. Bleeding complications with the P2Y₁₂ receptor antagonists clopidogrel and ticagrelor in the PLATelet inhibition and patient Outcomes (PLATO) trial. *Eur Heart J*. 2011;32:2933–44.

96. James SK, Storey RF, Khurmi NS, Husted S, Keltai M, Mahaffey KW, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes and a history of stroke or transient ischemic attack. *Circulation*. 2012;125:2914–21.

97. Storey RF, Becker RC, Harrington RA, Husted S, James SK, Cools F, et al. Characterization of dyspnoea in PLATO study patients treated with ticagrelor or clopidogrel and its association with clinical outcomes. *Eur Heart J*. 2011;32:2945–53.

98. Basra SS, Tsai P, Lakkis NM. Safety and efficacy of antiplatelet and antithrombotic therapy in acute coronary syndrome patients with chronic kidney disease. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58:2263–9.

99. Hira RS, Kennedy K, Jneid H, Alam M, Basra SS, Petersen LA, et al. Frequency and practice level variation in inappropriate and non-recommended prasugrel prescribing: insights from the NCDR PINNACLE Registry. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63:2876

100. Sibbing D, Braun S, Morath T, Mehilli J, Vogt W, Schömig A, et al. Platelet reactivity after clopidogrel treatment assessed with point-of-care analysis and early drug-eluting stent thrombosis. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53:849-56.

100. Sibbing D, Von Beckerath O, Schömig A, Kastrati A, Von Beckerath N. Platelet function in clopidogrel-treated patients with acute coronary syndrome. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2007;18:335-9.

101. De Miguel A, Cuellas C, Diego A, Samaniego B, Alonso D, Fernández F, et al. La reactividad plaquetaria post-tratamiento predice los eventos adversos a largo plazo

mejor que la respuesta al clopidogrel en pacientes con síndrome coronario agudo sin elevación del ST. *Rev Esp Cardiol*. 2009;62:126-35.

102. Geisler T, Langer H, Wydymus M, Göhring K, Zürn C, Bigalke B, et al. Low response to clopidogrel is associated with cardiovascular outcome after coronary stent implantation. *Eur Heart J*. 2006;27:2420-5.

103. Hochholzer W, Trenk D, Bestehorn HP, Fischer B, Valina CM, Ferenc M, et al. Impact of the degree of peri-interventional platelet inhibition after loading with clopidogrel on early clinical outcome of elective coronary stent placement. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48:1742-50.

104. Lemesle G, Delhayec, Sudre A et al. Impact of high loading and maintenance dose of clopidogrel within the first 15 days after percutaneous coronary intervention on patient outcome. *Am Heart J*. 2009;157:375-82

105. Mehta SR, Tanguay JF, Eikelboom JW, Jolly SS, Joyner CD, Granger CB, et al; CURRENT-OASIS 7 trial investigators. Double-dose versus standard-dose clopidogrel and high-dose versus low-dose aspirin in individuals undergoing percutaneous coronary intervention for acute coronary syndromes (CURRENTOASIS 7): a randomised factorial trial. *Lancet*. 2010;376:1233-43.

106. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2007;357:2001-2015.

107. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2009;361:1045-1057.

108. Gurbel PA, Rafeedheen R, Tantry US. Tratamiento antiagregante plaquetario personalizado. *Rev Esp Cardiol*. 2014;67:480-7.

109. Ferreira IA, Mocking AI, Feijge MA, et al.: Platelet inhibition by insulin is absent in type 2 diabetes mellitus. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 26:417- 422, 2006

110. Ferreira IA, Eybrechts KL, Mocking AI, ET al.: IRS-1 mediates inhibition of Ca₂ mobilization by insulin via the inhibitory G-protein Gi. *J Biol Chem* 279:3254–3264
111. Badimon JJ, Badimon L, Fuster V. Regression of atherosclerotic lesions by high density lipoprotein plasma fraction in the cholesterol-fed rabbit. *J Clin Invest* 1990;85:1234-41.
112. Sambola A, Osende J, Hathcock J, Degen M, Nemerson Y, Fuster V, et al. Role of risk factors in the modulation of tissue factor activity and blood thrombogenicity. *Circulation* 2003;107:973-7.
113. Newby DE, McLeod AL, Uren NG, Flint L, Ludlam CA, Webb DJ, et al. Impaired coronary tissue plasminogen activator is associated with coronary atherosclerosis and cigarette smoking: direct link between endothelial dysfunction and atherothrombosis. *Circulation* 2001;103:1936-41.
114. Matetzky S, Tani S, Kangavari S, Dimayuga P, Yano J, Xu H, et al. Smoking increases TF expression in atherosclerotic plaques: implications for plaque thrombogenicity. *Circulation* 2000;102:602-4.
115. Sambola A, et al. Papel de los factores de riesgo en la trombogenicidad sanguínea y los SCA. *Rev Esp Cardiol* 2003;56(10):1001-9
116. Soffer D, Moussa I, Harjai KJ, Boura JA, Dixon SR, Grines CL, et al. Impact of angina class on inhibition of platelet aggregation following clopidogrel loading in patients undergoing coronary intervention: do we need more aggressive dosing regimens in unstable angina? *Catheter Cardiovasc Interv.* 2003;59:21-5. 86.
117. Sibbing D, Von Beckerath O, Schömig A, Kastrati A, Von Beckerath N. Platelet function in clopidogrel-treated patients with acute coronary syndrome. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2007;18:335-9.

118. Waksman et al. DESERT (Drug-Eluting Stent Event Registry of Thrombosis) DESERT (Drug-Eluting Stent Event Registry of Thrombosis) The International FDA approved DES Thrombosis Registry Ron Waksman, MD and Martin Leon, MD On Behalf of the DESERT Investigators JACC 2014oct; 7(10):1103-4
119. Kedhi et al. Second-generation everolimus stenting and paclitaxel-eluting stents in real life practice (COMPARE): a randomised trial, Lancet 2010; 375: 201-2019
120. Morel O, Pereira B, Averous G, et al. Increased levels of procoagulant tissue factor-bearing microparticles within the occluded coronary artery of patients with ST-segment elevation myocardial infarction: role of endothelial damage and leukocyte activation. *Atherosclerosis* 2009;204(2):636-41.
121. Nieuwland R, Berckmans RJ, Rotteveel-Eijkman RC, Maquelin KN, Roozendaal KJ, Jansen PG, et al. Cell-derived microparticles generated in patients during cardiopulmonary bypass are highly procoagulant. *Circulation* 1997;96(10):3534-41.
122. Silveira A, Schatteman K, Goossens F, Moor E, Scharpe S, Stromqvist M, Hendriks D, Hamsten A. Plasma procarboxypeptidase U in men with symptomatic coronary artery disease. *Thromb Haemost* 2000;84: 364-8.
123. Morange PE, Juhan-Vague I, Scarabin PY, Alessi MC, Luc G, Arveiler D, Ferrieres J, Amouyel P, Evans A, Ducimetiere P. Association between TAFI antigen and Ala147Thr polymorphism of the TAFI gene and the angina pectoris incidence. The PRIME Study (Prospective Epidemiological Study of MI). *Thromb Haemost* 2003;89: 554-60.
124. Collet et al. *Am Heart J*. 2011 Jan;161(1):5-12.e5. Randomized comparison of platelet function monitoring to adjust antiplatelet therapy versus standard of care: rationale and design of the assessment with a double randomization of (1) a fixed dose versus a monitoring-guided dose of aspirin and clopidogrel after DES implantation, and (2) treatment interruption versus continuation, 1 year after stenting (ARCTIC) study

X. ANEXOS



SEGUIMIENTO TELEFÓNICO

NOMBRE:

NHC:

Edad:

Muerte:

-Cardíaca Fecha:

-No cardíaca Fecha:

Infarto no fatal (SCACEST) Fecha

SCASEST

-IAM no Q Fecha

-Angina inestable Fecha

TROMBOSIS DEL STENT: Definitiva/probable/posible Fecha

INGRESOS CARDÍACOS POR OTRAS CAUSAS:

-ICC Fecha

- Dolor torácico a estudio Fecha