

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

Antonio de Miguel Castro, Carlos Cuellas Ramón, Alejandro Diego Nieto, Beatriz Samaniego Lampón, David Alonso Rodríguez, Felipe Fernández Vázquez, Norberto Alonso Orcajo, Raúl Carbonell de Blas, Cristina Pascual Vicente y Armando Pérez de Prado

Servicio de Cardiología. Hospital de León. León. España.

Introducción y objetivos. Una peor respuesta al tratamiento antiagregante está relacionada con la recurrencia de eventos clínicos. El objetivo de este estudio es valorar la relación entre la respuesta al clopidogrel y la reactividad plaquetaria post-tratamiento (RPP) con la recurrencia de eventos adversos cardiovasculares a 1 año en pacientes con síndrome coronario agudo sin elevación del ST (SCASEST).

Métodos. Estudio observacional, prospectivo de la respuesta al clopidogrel y RPP (analizador VerifyNow®) inmediatamente antes de la coronariografía diagnóstica.

Resultados. De 179 pacientes incluidos (97 con intervención coronaria y 21 con cirugía coronaria), 161 (90%) completaron seguimiento a 1 año y 18 (11%) sufrieron eventos: 10 muertes, 6 infartos agudos de miocardio no fatales, 2 accidentes cerebrovasculares y 5 nuevas revascularizaciones. Una peor respuesta al clopidogrel ($31\% \pm 21\%$ frente a $43\% \pm 21\%$; $p = 0,049$) y una mayor RPP (204 ± 60 frente a 155 ± 67 unidades de reactividad plaquetaria [URP]; $p = 0,006$) se asociaron significativamente con la aparición de eventos. El análisis multivariable confirmó la RPP (*odds ratio* [OR] por incremento de 10 URP = 1,12; intervalo de confianza [IC] del 95%, 1,01-1,24; $p = 0,020$) como predictor independiente de eventos adversos cardiovasculares mayores. Un punto de corte de RPP de 175 URP se asoció con OR ajustada = 3,9 (IC del 95%, 1,2-15,4; $p = 0,024$) para la aparición de eventos.

Conclusiones. La RPP predice la aparición de eventos adversos a largo plazo mejor que la respuesta al clopidogrel en pacientes con SCASEST. Los pacientes con valores de RPP > 175 URP presentan mayor riesgo de sufrir eventos adversos.

VÉASE EDITORIAL EN PÁGS. 113-6

Financiado por una beca de la Fundación Investigación Sanitaria en León.

Correspondencia: Dr. A. Pérez de Prado.
Cardiología Intervencionista. Hospital de León.
Altos de Nava, s/n. 24008 León. España.
Correo electrónico: aperez@secardiologia.es

Recibido el 28 de febrero de 2008.

Aceptado para su publicación el 2 de octubre de 2008.

Palabras clave: *Inhibidores de la agregación plaquetaria. Síndrome coronario agudo. Eventos adversos cardiovasculares mayores.*

Post-Treatment Platelet Reactivity Predicts Long-Term Adverse Events Better Than the Response to Clopidogrel in Patients With Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndrome

Introduction and Objectives: Poor response to antiplatelet therapy has been associated with adverse long-term outcomes. The objective of this study is to assess the relationship between response to clopidogrel and post-treatment platelet reactivity (PPR) and 1-year major adverse cardiovascular events (MACE) in patients with non-ST segment elevation acute coronary syndrome (NSTEMACS).

Methods: Patients with NSTEMACS undergoing early coronary angiography were enrolled in this prospective, observational study. The VerifyNow® analyzer was used to measure clopidogrel response and PPR immediately before coronary angiography.

Results: Of the 179 patients included (97 percutaneous coronary intervention, 21 coronary artery bypass graft), 161 (90%) completed 1-year follow-up and 18 (11%) incurred MACE: 10 deaths, 6 myocardial infarctions, 2 strokes, 5 revascularizations. Lower response to clopidogrel ($31 \pm 21\%$ vs. $43 \pm 21\%$; $P.049$) and higher PPR (204 ± 60 vs. 155 ± 67 platelet reaction units [PRU]; $p = 0.006$) were significantly associated with MACE occurrence. Multivariate analysis confirmed PPR (OR per 10-unit increase: 1.12, 95%CI: 1.01-1.24; $P.020$) as an independent predictor of MACE. A PPR cut-off value of 175 PRU was associated with an adjusted OR for 1-year MACE occurrence of 3.9 (95%CI: 1.2-15.4; $P.024$).

Conclusions: PPR predicts adverse long-term outcomes better than response to clopidogrel in patients with NSTEMACS. Patients with PPR values above 175 PRU were identified as being at higher risk for adverse long-term events.

Key words: *Platelet aggregation inhibitors. Acute coronary syndrome. Major adverse cardiovascular events.*

Full English text available from: www.revespcardiol.org

ABREVIATURAS

ADP: adenosindifosfato.

IAP: inhibición de la agregación plaquetaria.

MACE: eventos adversos cardiovasculares mayores.

RPP: reactividad plaquetaria post-tratamiento.

SCASEST: síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST.

URP: unidades de reactividad plaquetaria.

INTRODUCCIÓN

La doble terapia antiagregante con aspirina y clopidogrel es el tratamiento de elección para reducir la incidencia de eventos adversos cardiovasculares mayores (MACE) en pacientes con síndrome coronario agudo sin elevación del ST (SCASEST)^{1,2}, especialmente en el subgrupo de pacientes sometidos a intervencionismo coronario percutáneo³. No obstante, existe una alta variabilidad en la respuesta al tratamiento con aspirina^{4,5}, clopidogrel⁵⁻⁷ o ambos^{8,9}.

Una peor respuesta al clopidogrel (o menor inhibición de la agregación plaquetaria [IAP]) está relacionada con la aparición de MACE a corto¹⁰ y largo plazo¹¹. Valores elevados de reactividad plaquetaria post-tratamiento (RPP) han sido utilizados para identificar a pacientes con SCASEST sometidos a intervencionismo coronario con mayor riesgo de sufrir la recurrencia de MACE a los 30 días¹². Algunos estudios defienden que la RPP es una mejor estimación del riesgo aterotrombótico que la IAP^{10,12-18}, ya que ésta no tiene en cuenta la reactividad plaquetaria absoluta final.

La mayoría de estos estudios han sido realizados con agregometría óptica, un método demasiado laborioso para la práctica clínica habitual. Los analizadores rápidos de función plaquetaria disponibles «a pie de cama», como el sistema VerifyNow® (Accumetrics Inc., San Diego, California)¹⁹⁻²², hacen más aplicable este análisis en la práctica clínica.

El objetivo de este estudio es determinar la relación entre la respuesta al clopidogrel y la RPP con la recurrencia de MACE a 1 año en pacientes con SCASEST empleando el analizador VerifyNow®.

MÉTODOS

Selección de pacientes e intervenciones

Estudio observacional prospectivo en el que se incluyó a pacientes con SCASEST sometidos a co-

ronariografía diagnóstica precoz en nuestro centro. Se definió SCASEST como dolor torácico típico en reposo prolongado (> 20 min) con cambios en el segmento ST o anomalías en la onda T en el electrocardiograma y/o cifras de troponina T $\geq 0,03$ g/l. Los pacientes recibieron al ingreso una dosis de carga de 300 mg de clopidogrel seguida de 75 mg/día y una dosis de carga de 250 mg de aspirina seguida de 100 mg/día. Los principales criterios de exclusión fueron anticoagulación oral crónica; contraindicación o alergia a la aspirina, clopidogrel o heparina; tratamiento activo con inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa antes de la coronariografía diagnóstica; sangrado activo, y trombocitopenia (< 100.000/ml). El estudio fue aprobado por el comité ético de nuestro hospital y todos los pacientes firmaron el consentimiento informado. El tratamiento anti-trombótico y el uso de abciximab, en caso de intervencionismo coronario, se realizaron según el protocolo de nuestra institución de acuerdo con las guías de práctica clínica. Al alta, los pacientes recibieron aspirina 100 mg/día indefinidamente y clopidogrel 75 mg/día durante 9 meses (los pacientes que recibieron un *stent* farmacológico prolongaron el tratamiento con clopidogrel 75 mg/día hasta los 12 meses). Los pacientes sometidos a cirugía coronaria suspendieron el clopidogrel al menos 5 días antes de la intervención.

Valoración de la función plaquetaria

Se obtuvo una muestra de sangre a través del introductor arterial (desechando los primeros 10 ml) para el análisis de la agregación plaquetaria antes del comienzo de la coronariografía diagnóstica. Las muestras (2 ml) fueron introducidas en tubos con citrato sódico al 3,2% (Vacuette®, Greiner Bio-One, Monroe, North Carolina). La valoración de la agregación plaquetaria se realizó empleando el analizador VerifyNow® (Accumetrics Inc., San Diego, California) en la primera hora de haber obtenido la muestra. Los detalles técnicos de este sistema han sido descritos previamente²³. El sistema VerifyNow® se basa en la interacción entre los receptores de las plaquetas y cubiertas de fibrinógeno que inducen su aglutinación. La absorción de la luz de la muestra se mide en función del tiempo y la tasa de aglutinación se cuantifica en unidades de reactividad plaquetaria (URP). La correlación entre los resultados obtenidos con este sistema y los obtenidos con la agregometría óptica es excelente^{20,21}.

Solamente es necesario un *kit* específico P2Y12 para determinar el efecto del clopidogrel. La reactividad plaquetaria no relacionada con el efecto de las tienopiridinas (reactividad basal) se valora con un primer canal; la RPP que permanece después de la inhibición del receptor P2Y12 mediada por el

clopidogrel se valora por un segundo canal (valores expresados en URP). La respuesta al clopidogrel (IAP) se calcula como:

$$[1 - (\text{RPP en URP} / \text{reactividad basal en URP})] \times 100$$

Eventos

El objetivo primario del estudio fue la aparición de MACE a 1 año: muerte por cualquier causa, infarto agudo de miocardio no fatal, nueva revascularización (quirúrgica o percutánea) tras reingreso por SCASEST y accidente cerebrovascular (ACV) trombotico. Se definió infarto agudo de miocardio no fatal como la aparición de síntomas isquémicos de duración > 20 min más la aparición de ondas Q patológicas en al menos dos derivaciones electrocardiográficas contiguas y/o la elevación de fracción MB de la creatinincinasa (CK-MB) y troponina T en al menos dos determinaciones. Se definió ACV como nuevo déficit neurológico focal valorado mediante diagnóstico por imagen con tomografía computarizada y confirmado por un neurólogo. Los objetivos secundarios fueron los componentes individuales del objetivo primario. Los sangrados fueron clasificados según la clasificación Thrombolysis In Myocardial Infarction (TIMI)²⁴. Se definió sangrado menor como el clínicamente manifiesto acompañado de una caída en la hemoglobina de 3-5 g/dl o un descenso del hematocrito del 9 a < 15%. Se definió sangrado mayor como una caída en la hemoglobina > 5 g/dl o un descenso del hematocrito \geq 15%. Se contactó con los pacientes telefónicamente 1, 6 y 12 meses tras la intervención para identificar la aparición de MACE, en cuyo caso se revisó la historia clínica o un informe del médico responsable.

Métodos estadísticos

Se diseñó el estudio para probar la hipótesis de que la incidencia del objetivo primario está en relación con una mayor RPP y/o una menor IAP. Los valores de RPP e IAP se expresan como variables continuas y en cuartiles; las variables discretas, en números absolutos y porcentajes, y las variables continuas, en media \pm desviación estándar o mediana [intervalo intercuartílico]. Evaluamos las diferencias entre los grupos con la prueba de la χ^2 o el test exacto de Fisher para las variables discretas. Se realizó análisis de regresión lineal para evaluar las diferencias en las variables continuas. La supervivencia libre de eventos se analizó con el método Kaplan-Meier y las diferencias se valoraron mediante el *log-rank test*. Se emplearon curvas *receiver operating characteristic* (ROC) en el análisis de la sensibilidad y especificidad de las variables de fun-

ción plaquetaria para discriminar la incidencia de MACE. El cálculo del tamaño de la muestra está basado en los resultados de los estudios CURE y CREDO^{1,2}. De este modo, asumiendo una incidencia del objetivo primario del 10,5%, de una pobre respuesta al clopidogrel del 30%²⁵ y una pérdida en el seguimiento del 10%, para detectar una diferencia de 0,25 con un poder del 80% y un valor de $p < 0,05$, el tamaño calculado de la muestra debía ser \geq 175 pacientes. Para identificar los factores correlacionados con la RPP y el porcentaje de IAP, se realizaron análisis univariable y multivariable usando un modelo general lineal con la RPP y la IAP como variables continuas. Se calcularon modelos de regresión logística multivariables con el objetivo primario como variable dependiente. El modelo multivariable por pasos hacia adelante incluyó todas las variables (demográficas, clínicas y angiográficas) que en los modelos univariados habían mostrado asociación con la RPP, porcentaje de IAP o aparición de MACE con un valor de probabilidad $p \leq 0,20$. Se consideró estadísticamente significativa una probabilidad p (dos colas) $\leq 0,05$. Los análisis estadísticos se realizaron usando el programa JMP 6 (SAS Institute, Cary, North Carolina).

RESULTADOS

Características de los pacientes, eventos clínicos y función plaquetaria

Se incluyó a 179 pacientes con SCASEST (enero de 2005 a febrero de 2006): 97 (54%) pacientes fueron sometidos a angioplastia coronaria y 21 (12%), a cirugía coronaria. Se contactó telefónicamente con 161 (90%) 1, 6 y 12 meses después, periodo en el que 18 (11%) pacientes sufrieron MACE: 10 muertes (9 de causa cardiovascular), 6 infartos agudos de miocardio no fatales, 2 ACV y 5 nuevas revascularizaciones tras SCASEST. De los 18 pacientes que sufrieron MACE, 5 presentaron más de uno. Se documentaron 6 episodios de sangrado menor y 2 de sangrado mayor. La mediana de tiempo transcurrido hasta la aparición de un evento fue de 53 [27-184] días. Las características demográficas, clínicas y angiográficas de la población del estudio según la aparición de MACE se resumen en la tabla 1.

La RPP y el porcentaje de IAP siguieron curvas de distribución normal, con valores medios de 157 ± 68 URP y $43\% \pm 21\%$, respectivamente (fig. 1). No se detectó una asociación significativa entre la IAP y las otras variables analizadas. Sin embargo, se observó mayor RPP en pacientes con tratamiento previo con clopidogrel (191 ± 67 frente a 155 ± 66 URP; $p = 0,023$), TIMI *risk score* > 3 (171 ± 69 frente a 146 ± 64 URP; $p = 0,028$) y FEVI < 50% (189 ± 73 frente a 152 ± 63 ; $p = 0,01$).

TABLA 1. Características demográficas, clínicas y angiográficas según la aparición de eventos adversos cardiovasculares mayores en el seguimiento a largo plazo en la cohorte completa del estudio

Característica	Cohorte completa (n = 161)	MACE (n = 18)	Sin MACE (n = 143)	p
Edad (años)	67,6 ± 10,9	73,6 ± 7,1	66,9 ± 10,9	0,001
Mujeres	41 (25)	8 (44)	33 (23)	0,049
Hipertensión arterial	95 (59)	17 (94)	78 (55)	0,001
Diabetes en tratamiento	36 (27)	9 (50)	27 (19)	0,006
Dislipemia	86 (53)	12 (67)	74 (52)	0,231
Hábito tabáquico actual	30 (19)	0	30 (21)	0,026
Plaquetas (10 ⁹ /l)	214,5 ± 71,9	214,4 ± 66,7	214,5 ± 69,7	0,995
Aclaramiento de creatinina (ml/min)	75 ± 29	51 ± 28	78 ± 29	0,016
Tratamiento antiagregante previo	63 (39)	13 (72)	50 (35)	0,004
Tratamiento previo con clopidogrel	22 (14)	8 (44)	14 (10)	0,001
Duración del tratamiento con clopidogrel (h)	69 ± 30	68 ± 30	81 ± 29	0,105
Infarto de miocardio previo	34 (21)	9 (50)	25 (17)	0,002
Intervencionismo coronario previo	20 (12)	5 (28)	15 (10)	0,036
Cirugía coronaria previa	12 (7)	4 (22)	8 (6)	0,031
FEVI < 50%	30 (19)	5 (28)	25 (17)	0,516
Bloqueadores beta	116 (72)	10 (56)	106 (75)	0,099
IECA	116 (72)	13 (72)	103 (72)	0,999
Nitratos	101 (63)	14 (78)	87 (61)	0,161
Estatinas	135 (84)	18 (100)	117 (82)	0,078
Troponina T > 0,1 µg/l antes de la angiografía	108 (67)	14 (82)	94 (66)	0,272
TIMI <i>risk score</i> > 3	88 (55)	15 (83)	73 (51)	0,011
Extensión de la enfermedad arterial coronaria				
Sin lesiones significativas	26 (16)	0	26 (18)	0,077
Enfermedad de tronco coronario izquierdo	3 (2)	0	3 (2)	0,389
Enfermedad multivaso	87 (54)	13 (72)	74 (52)	0,100
Número de vasos enfermos	1,7 ± 1,1	2,3 ± 0,9	1,6 ± 1,1	0,008
Tratamiento después de la angiografía				
Tratamiento médico	52 (32)	8 (44)	44 (31)	0,281
Cirugía coronaria	17 (11)	1 (6)	16 (11)	0,696
Revascularización incompleta*	2 (12)	0	2 (12)	1
Injerto arteria mamaria*	17 (100)	1 (100)	16 (100)	1
Intervencionismo coronario	92 (57)	9 (50)	83 (58)	0,615
Revascularización incompleta*	30 (33)	5 (55)	25 (30)	0,039
Stent liberador de fármaco*	47 (51)	5 (55)	42 (51)	0,289

FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; IECA: inhibidores de la enzima de conversión de angiotensina; MACE: eventos adversos cardiovasculares mayores.

*Porcentaje calculado como número de eventos / número de pacientes tratados mediante intervencionismo o cirugía coronaria.

Datos expresados en media ± desviación estándar o n (%).

Relación entre agregación plaquetaria y eventos clínicos

Una menor IAP (31% ± 21% frente a 43% ± 21%; p = 0,049) se relacionó con la aparición de MACE: *odds ratio* (OR) = por aumento en 10 URP = 1,34 (intervalo de confianza [IC] del 95%, 1,03-1,8). Una mayor RPP (204 ± 60 frente a 155 ± 67 URP; p = 0,006) se relacionó con la aparición de MACE: OR por aumento en 10 URP = 1,12 (IC del 95%, 1,03-1,23) (tabla 2). Ni la IAP ni la RPP se asociaron significativamente con la aparición de sangrados. En los pacientes sometidos a angioplastia coronaria, se confirman los resultados de la población general del estudio: una menor IAP (28% ± 15% frente a 45% ± 22%; p = 0,03) y una mayor RPP (212 ±

71 frente a 151 ± 69 URP; p = 0,02) se asociaron con la aparición de MACE.

Se realizó un análisis multivariable de regresión logística incluyendo todas las variables asociadas con la aparición de MACE con un valor p < 0,20 (como se detalla en la tabla 1). Se confirmaron como predictores independientes de aparición de MACE a 1 año la RPP (un aumento en 10 URP en la RPP se asoció con OR ajustada [ORa] = 1,12; IC del 95%, 1,01-1,24; p = 0,02) y el tratamiento antiagregante previo (ORa = 4,56; IC del 95%, 1,13-23; p = 0,033). La IAP no resultaba un predictor independiente en este modelo. Para determinar el efecto ajustado de esta variable, se realizaron dos nuevos modelos de análisis multivariable con las variables previamente descritas: uno en el que se ex-

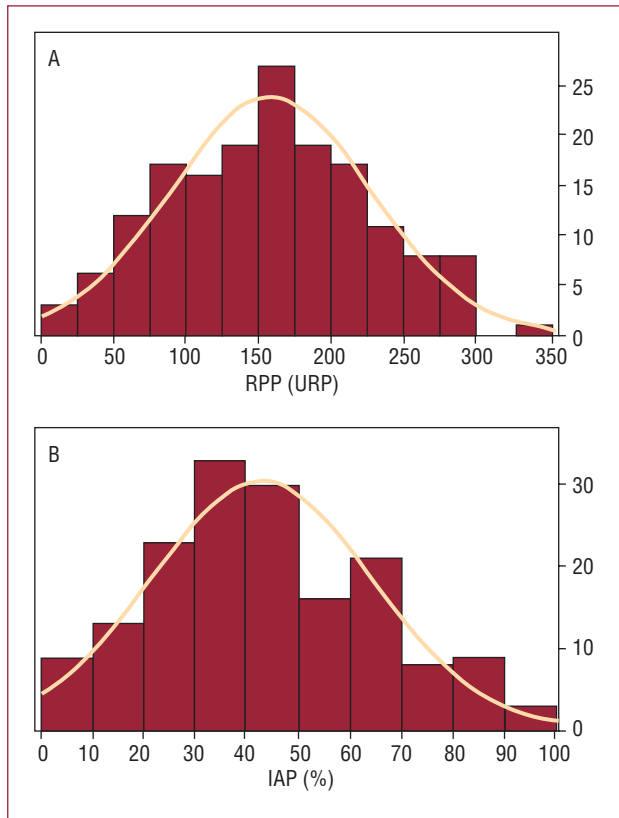


Fig. 1. Distribución normal de los valores de A: reactividad plaquetaria post-tratamiento (RPP) y B: inhibición de la agregación plaquetaria (IAP). URP: unidades de reactividad plaquetaria.

cluyó la RPP, donde la IAP no resultaba como predictor independiente, y otro en el que se excluyó la IAP, donde la RPP mantenía la significación estadística (ORa = 1,2; IC del 95%, 1-1,4; p = 0,002). En ninguno de los modelos se perdieron casos por falta de información en las variables.

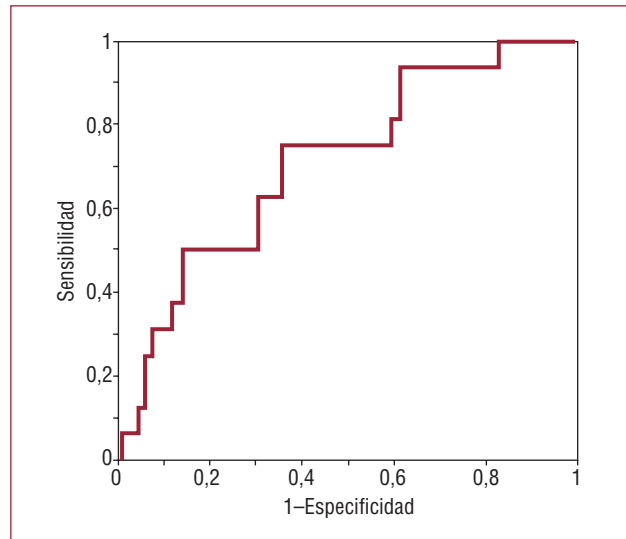


Fig. 3. Curva receiver operating characteristic (ROC): valores de reactividad plaquetaria post-tratamiento (RPP) discriminando la aparición de eventos adversos cardiovasculares mayores (MACE). URP: unidades de reactividad plaquetaria.

La incidencia de MACE fue significativamente mayor (p = 0,009) en los pacientes de los cuartiles con mayor RPP (fig. 2). La curva ROC (fig. 3) mostró un área bajo la curva de 0,71; tomando como umbral de RPP, el valor de 175 URP presenta una sensibilidad del 75% y una especificidad del 64% para predecir la aparición de MACE. Los valores predictivos positivo y negativo fueron del 20 y el 96%, respectivamente. La figura 4 representa la menor tasa de supervivencia libre de eventos en los pacientes con valores de RPP por encima del punto de corte de 175 URP. Las características demográficas, clínicas y angiográficas separadas en función de los valores por debajo y por encima del punto de corte de RPP de 175 URP están representadas en la

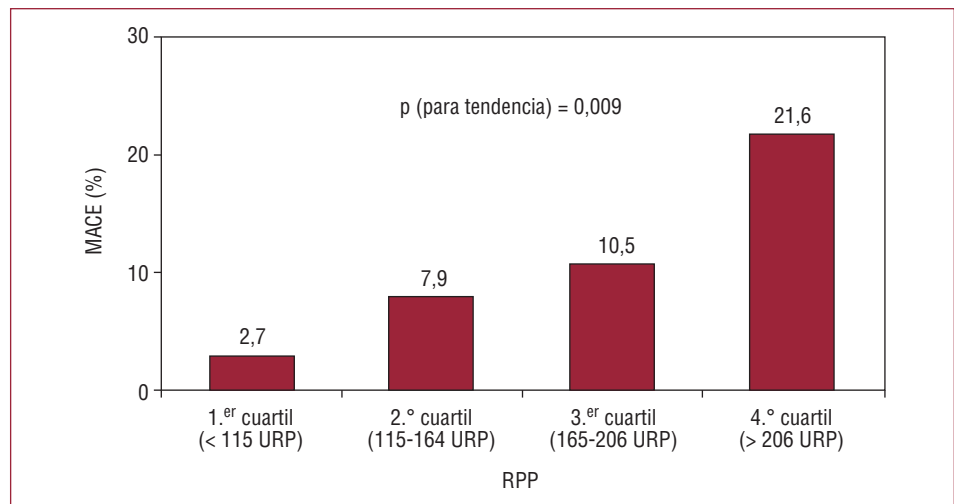


Fig. 2. Eventos adversos cardiovasculares mayores (MACE) a 1 año, separados en cuartiles de reactividad plaquetaria post-tratamiento (RPP) medida en unidades de reactividad plaquetaria (URP).

TABLA 2. Eventos adversos cardiovasculares mayores y otros eventos clínicos durante el seguimiento separados en relación a los valores de reactividad plaquetaria post-tratamiento e inhibición de la agregación plaquetaria en la cohorte completa del estudio

Eventos	RPP (URP)	p	IAP (%)	p
MACE (n = 18) total	204 ± 60	0,006	31 ± 21	0,049
Sin MACE (n = 143)	155 ± 67		43 ± 21	
Murieron (n = 10)	197 ± 55	0,072	36 ± 19	0,33
No murieron (n = 151)	158 ± 68		42 ± 22	
IAM no fatal (n = 6)	196 ± 61	0,25	25 ± 26	0,21
Sin IAM (n = 155)	159 ± 68		42 ± 21	
Revascularización (n = 5)	237 ± 88	0,26	30 ± 25	0,50
Sin revascularización (n = 156)	159 ± 67		42 ± 21	
ACV (n = 2)	225 ± 80	0,33	47 ± 10	0,80
Sin ACV (n = 159)	160 ± 68		42 ± 21	
Sangrado mayor (n = 2)	119 ± 156	0,39	64 ± 47	0,14
Sin sangrado mayor (n = 159)	161 ± 67		42 ± 21	
Sangrado menor (n = 6)	139 ± 50	0,43	46 ± 18	0,61
Sin sangrado menor (n = 155)	161 ± 68		42 ± 22	

ACV: accidente cerebrovascular; IAM: infarto agudo de miocardio; IAP: inhibición de la agregación plaquetaria; MACE: eventos adversos cardiovasculares mayores; RPP: reactividad plaquetaria post-tratamiento; URP: unidades de reactividad plaquetaria.

Datos expresados en media ± desviación estándar.

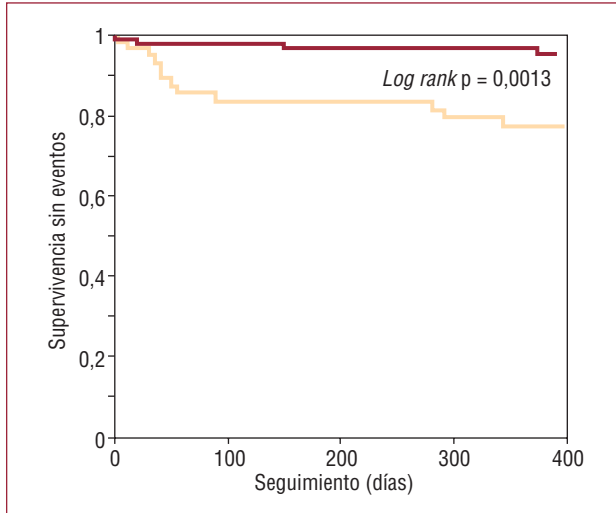


Fig. 4. Curvas de Kaplan-Meier de supervivencia libre de eventos de los pacientes según los valores de reactividad plaquetaria post-tratamiento por encima (línea roja) y por debajo (línea amarilla) del punto de corte de 175 unidades de reactividad plaquetaria (URP).

tabla 3. Después de haber ajustado por covariables, solamente la RPP > 175 URP (OR = 3,9; IC del 95%, 1,2-15,4; p = 0,024) y el tratamiento previo con clopidogrel (OR = 5,4; IC del 95%, 1,6-18,9; p = 0,007) se asociaron con la aparición de MACE a 1 año.

DISCUSIÓN

Estos resultados demuestran que, en pacientes con SCASEST, una elevada RPP y una menor IAP antes de la coronariografía diagnóstica están significativamente relacionadas con la aparición de MACE. Además, el análisis de regresión multivariable ajustado por otras variables demostró que la RPP predice la aparición de MACE mejor la IAP.

Publicaciones previas han relacionado el grado de IAP y RPP con la recurrencia de eventos adversos^{10-12,16-18}. Nuestro estudio corrobora esta relación en un periodo de seguimiento de 1 año en una población de alto riesgo: pacientes con SCASEST y con una significativa tasa de tratamiento crónico con antiagregantes (39%). Diferentes estudios^{11,12} han puesto de manifiesto la relación entre RPP y la recurrencia de MACE a corto plazo. Cuisset et al¹² describieron la relación de la RPP con la aparición de MACE a 30 días en pacientes con SCASEST; independientemente de la dosis de carga de clopidogrel (300 frente a 600 mg), sólo la persistencia de una elevada RPP se asoció significativamente con la recurrencia de MACE (OR = 13,82; p < 0,0001). Una mayor RPP también se ha relacionado con la aparición de MACE a largo plazo: Bliden et al¹⁶, en seguimiento de pacientes a 1 año tras angioplastia coronaria (el 75% por angina estable), y Angiolillo et al¹⁷, en seguimiento a 2 años de pacientes diabéticos estables.

TABLA 3. Características demográficas, clínicas y angiográficas y eventos adversos cardiovasculares mayores según el valor de reactividad plaquetaria post-tratamiento por encima y por debajo del punto de corte de 175 unidades de reactividad plaquetaria

Característica	RPP ≤ 175 URP (n = 97)	RPP > 175 URP (n = 64)	p
Edad (años)	66,9 ± 10,5	69 ± 10,8	0,216
Mujeres	22 (23)	19 (30)	0,361
Hipertensión arterial	57 (59)	38 (60)	0,786
Diabetes en tratamiento	20 (21)	16 (25)	0,430
Dislipemia	53 (55)	33 (52)	0,893
Hábito tabáquico actual	22 (23)	8 (13)	0,128
Plaquetas (10 ⁹ /l)	215,2 ± 71,2	214,4 ± 69,8	0,946
Aclaramiento de creatinina (ml/min)	76 ± 30	75 ± 30	0,804
Tratamiento antiagregante previo	34 (35)	29 (45)	0,176
Tratamiento previo con clopidogrel	9 (9)	13 (20)	0,028
Duración del tratamiento con clopidogrel (h)	67 ± 30	75 ± 31	0,088
Infarto de miocardio previo	17 (19)	16 (27)	0,259
Intervencionismo coronario previo	11 (11)	9 (14)	0,623
Cirugía coronaria previa	7 (7)	5 (8)	0,902
FEVI < 50%	14 (14)	16 (25)	0,099
Bloqueadores beta	71 (73)	45 (70)	0,285
IECA	70 (72)	46 (72)	0,737
Nitratos	60 (62)	41 (64)	0,675
Estatinas	83 (86)	52 (81)	0,204
Troponina T > 0,1 µg/l antes de la angiografía	63 (65)	45 (70)	0,431
TIMI <i>risk score</i> > 3	44 (45)	44 (69)	0,012
Extensión de la enfermedad coronaria			
Sin lesiones significativas	19 (20)	7 (11)	0,139
Enfermedad de tronco coronario izquierdo	1 (1)	2 (3)	0,347
Enfermedad multivaso	36 (60)	46 (51)	0,284
Número de vasos enfermos	1,5 ± 1	1,9 ± 1,1	0,056
Tratamiento posterior a la angiografía			
Tratamiento médico	31 (32)	21 (33)	0,885
Cirugía coronaria	9 (9)	8 (12)	0,531
Revascularización incompleta*	1 (6)	1 (6)	1
Injerto arteria mamaria*	9 (53)	8 (47)	1
Intervencionismo coronario	57 (59)	35 (55)	0,787
Revascularización incompleta*	16 (28)	12 (34)	0,640
Stent liberador de fármaco*	31 (54)	16 (46)	0,193
MACE a 1 año de seguimiento	5 (5)	13 (20)	0,003

FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; IECA: inhibidores de la enzima de conversión de angiotensina; MACE: eventos adversos cardiovasculares mayores; RPP: reactividad plaquetaria post-tratamiento; URP: unidades de reactividad plaquetaria.

*Porcentaje calculado como número de eventos / número de pacientes tratados mediante intervencionismo o cirugía coronaria. Datos expresados en media ± desviación estándar o n (%).

Algunos de los estudios anteriores incluyen indistintamente a pacientes estables e inestables; sin embargo, Geisler et al²⁶ han demostrado que los pacientes con síndrome coronario agudo presentan mayor RPP que los pacientes con angina estable.

En la población de nuestro estudio, los pacientes que sufrieron MACE presentaban peores características basales y clínicas. Estos factores podrían contribuir a un estado proinflamatorio y protrombótico y, por lo tanto, a una mayor reactividad plaquetaria. Sin embargo, el análisis de regresión multivariable, una vez ajustado por estas variables, confirmó la RPP como predictor independiente de sufrir MACE, como previamente había sido descrito^{10,12-18}. En nuestro estudio, un incre-

mento en 10 URP de la RPP está asociado con una ORa para la aparición de MACE a 1 año de 1,12 (IC del 95%, 1,01-1,24; p = 0,02). El estudio EXCELSIOR¹⁰ demostró que un aumento del 10% en la agregación plaquetaria se asociaba a una ORa para la aparición de MACE a 30 días de 1,32 (IC del 95%, 1,04-1,61; p = 0,026). Además, la incidencia de MACE a 1 año ha sido significativamente mayor en los cuartiles con mayores cifras de RPP.

Actualmente no existe consenso sobre el valor umbral para identificar a los pacientes con pobre respuesta al clopidogrel; asimismo, la respuesta al clopidogrel (descenso porcentual de IAP) no tiene en cuenta los valores absolutos de reactividad pla-

quetaria previa y posterior al tratamiento²⁷. En nuestro estudio, el análisis de la curva ROC ha identificado como mejor valor discriminatorio para la predicción de recurrencia de MACE un valor de RPP de 175 URP. Así, una RPP > 175 PRU está asociada a una ORa para la aparición de MACE de 3,9 (IC del 95%, 1,2-15,4; p = 0,024). Exceptuando la aparición de MACE, el tratamiento previo con clopidogrel y un TIMI *risk score* > 3, no se han encontrado diferencias en las características demográficas, clínicas y/o angiográficas al comparar los grupos de pacientes con valores de RPP por debajo y encima del punto de corte descrito. Price et al¹⁸ han identificado, en pacientes sometidos a angioplastia coronaria con *stent* farmacológico (empleando el analizador VerifyNow®) un punto de corte de RPP ≥ 235 URP para identificar a los pacientes con mayor riesgo de sufrir eventos adversos a 6 meses; las diferencias entre el punto de corte obtenido en nuestro estudio y el de Price et al¹⁸ pueden deberse a un mayor periodo de tratamiento antiagregante/anti-trombótico antes de realizarse la valoración de la función plaquetaria en nuestro grupo y a diferencias en las características de las poblaciones analizadas.

Como dato destacable, el análisis de regresión multivariable ha expuesto que el tratamiento previo con antiagregantes es un predictor independiente de la recurrencia de MACE. Igualmente, un mayor número de pacientes con valores de RPP por encima del punto de corte de 175 URP estaban en tratamiento previo con clopidogrel. Bliden et al¹⁶ demostraron que los pacientes en tratamiento crónico con clopidogrel programados para intervencionismo que presentaban valores más elevados de RPP tenían un riesgo aumentado de recurrencia de eventos isquémicos.

Limitaciones del estudio

El uso de dosis de carga de 300 mg de clopidogrel (siguiendo las recomendaciones aprobadas al inicio del estudio) podría ser considerado una limitación, ya que el empleo de dosis de carga ≥ 600 mg se relaciona con una mayor IAP^{10-12,28-30}. Sin embargo, esta diferencia pierde relevancia dado el largo periodo desde la dosis de carga de clopidogrel hasta la coronariografía (69,4 ± 30,2 h), en ningún caso < 6 h: la mayoría de los pacientes habrían alcanzado el nivel estable de fármaco. La influencia en los resultados de la adherencia al tratamiento con clopidogrel prescrito no puede descartarse, especialmente en pacientes con tratamiento no intervencionista.

Algunas limitaciones metodológicas deben ser señaladas: debido al carácter exploratorio y el limitado poder de nuestro estudio, es necesario validar los resultados en cohortes externas; la inclusión de excesivas variables en los análisis multivariables puede

generar modelos que hagan más difícil su interpretación; finalmente, durante el seguimiento se produjo una pérdida del 10% de los pacientes incluidos, lo que podría afectar a los resultados obtenidos.

Implicaciones clínicas

La medida de la reactividad plaquetaria en los pacientes con SCASEST es clínicamente relevante en relación con la aparición de MACE a largo plazo. Los pacientes en tratamiento previo con clopidogrel que sufren un síndrome coronario agudo forman un grupo de mayor riesgo trombótico, y en ellos especialmente se deberían estudiar estrategias terapéuticas más agresivas. En los pacientes con elevada RPP, diferentes opciones terapéuticas podrían reducir la recurrencia de MACE. Estas opciones podrían incluir mayores dosis de mantenimiento de clopidogrel (150 mg/día)^{31,32}, repetir la dosis de carga^{33,34}, el uso de inhibidores directos de la trombina o inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa. Asimismo, existen nuevos antagonistas de los receptores P2Y12 más potentes en investigación en diferentes ensayos clínicos. Recientemente, Bonello et al³⁵ han demostrado la seguridad de una estrategia de cargas repetidas de clopidogrel hasta alcanzar una adecuada IAP y su eficacia en la reducción de eventos adversos.

CONCLUSIONES

En pacientes con SCASEST, la RPP predice la recurrencia de eventos adversos cardiovasculares a largo plazo mejor que la respuesta al clopidogrel. La población de pacientes de nuestro estudio representa al conjunto de pacientes de la «vida real» y los resultados refuerzan el valor predictivo de la RPP. Se necesitan estudios clínicos más amplios para determinar si una reducción en la RPP se traduce en una mejoría significativa de la recurrencia de eventos a largo plazo.

AGRADECIMIENTOS

Nuestro profundo agradecimiento a todo el personal del Laboratorio de Hemodinámica y Unidad de Cuidados Intensivos Coronarios por su continuada y entusiasta colaboración.

BIBLIOGRAFÍA

1. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, Chrolavicius S, Tognoni G, Fox KK. 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.
2. Steinhubl SR, Berger PB, Mann JT 3rd, Fry ET, DeLago A, Wilmer C, et al. Early and sustained dual oral antiplatelet

- therapy following percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2002;288:2411-20.
3. Mehta SR, Yusuf S, Peters RJ, Bertrand ME, Lewis BS, Natarajan MK, 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;358:527-33.
 4. Gum PA, Kottke-Marchant K, Welsh PA, White J, Topol EJ. A prospective, blinded determination of the natural history of aspirin resistance among stable patients with cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41:961-5.
 5. Gurbel PA, Tantry US. Aspirin and clopidogrel resistance: Consideration and management. *J Interv Cardiol*. 2006;19:439-48.
 6. Jaremo P, Lindahl TL, Fransson SG, Richter A. Individual variations of platelet inhibition after loading doses of clopidogrel. *J Intern Med*. 2002;252:233-8.
 7. O'Donoghue M, Wiviott SD. Clopidogrel response variability and future therapies: clopidogrel: does one size fit all? *Circulation*. 2006;114:e600-6.
 8. Lev EI, Patel RT, Maresh KJ, Guthikonda S, Granada J, DeLao T, 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.
 9. Wang TH, Bhatt DL, Topol EJ. Aspirin and clopidogrel resistance: an emerging clinical entity. *Eur Heart J*. 2006;27:647-54.
 10. 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.
 11. Geisler T, Langer H, Wydymus M, Gohring K, Zurn 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.
 12. Cuisset T, Frere C, Quilici J, Morange PE, Nait-Saidi L, Carvajal J, et al. Benefit of a 600-mg loading dose of clopidogrel on platelet reactivity and clinical outcomes in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome undergoing coronary stenting. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48:1339-45.
 13. Campo G, Valgimigli M, Gemmati D, Percoco G, Tognazzo S, Cicchitelli G, et al. Value of platelet reactivity in predicting response to treatment and clinical outcome in patients undergoing primary coronary intervention: insights into the STRATEGY Study. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48:2178-85.
 14. Gurbel PA, Bliden KP, Guyer K, Cho PW, Zaman KA, Kreutz RP, et al. Platelet reactivity in patients and recurrent events post-stenting: results of the PREPARE POST-STENTING Study. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46:1820-6.
 15. Samara WM, Bliden KP, Tantry US, Gurbel PA. The difference between clopidogrel responsiveness and posttreatment platelet reactivity. *Thromb Res*. 2005;115:89-94.
 16. Bliden KP, DiChiara J, Tantry US, Bassi AK, Chaganti SK, Gurbel PA. Increased risk in patients with high platelet aggregation receiving chronic clopidogrel therapy undergoing percutaneous coronary intervention: is the current antiplatelet therapy adequate? *J Am Coll Cardiol*. 2007;49:657-66.
 17. Angiolillo DJ, Bernardo E, Sabate M, Jimenez-Quevedo P, Costa MA, Palazuelos J, et al. Impact of platelet reactivity on cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus and coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50:1541-7.
 18. Price MJ, Endemann S, Gollapudi RR, Valencia R, Stinis CT, Levisay JP, et al. Prognostic significance of post-clopidogrel platelet reactivity assessed by a point-of-care assay on thrombotic events after drug-eluting stent implantation. *Eur Heart J*. 2008;29:992-1000.
 19. Quinn MJ, Murphy RT, Dooley M, Foley JB, Fitzgerald DJ. Occupancy of the internal and external pools of glycoprotein IIb/IIIa following abciximab bolus and infusion. *J Pharmacol Exp Ther*. 2001;297:496-500.
 20. Van Werkum JW, Van der Stelt CA, Seesing TH, Hackeng CM, ten Berg JM. A head-to-head comparison between the VerifyNow P2Y12 assay and light transmittance aggregometry for monitoring the individual platelet response to clopidogrel in patients undergoing elective percutaneous coronary intervention. *J Thromb Haemost*. 2006;4:2516-8.
 21. Von Beckerath N, Pogatsa-Murray G, Wiecek A, Sibbing D, Schomig A, Kastrati A. Correlation of a new point-of-care test with conventional optical aggregometry for the assessment of clopidogrel responsiveness. *Thromb Haemost*. 2006;95:910-1.
 22. Wheeler GL, Braden GA, Steinhubl SR, Kereiakes DJ, Kottke-Marchant K, Michelson AD, et al. The Ultegra rapid platelet-function assay: comparison to standard platelet function assays in patients undergoing percutaneous coronary intervention with abciximab therapy. *Am Heart J*. 2002;143:602-11.
 23. Steinhubl SR, Talley JD, Braden GA, Tchong JE, Casterella PJ, Moliterno DJ, et al. Point-of-care measured platelet inhibition correlates with a reduced risk of an adverse cardiac event after percutaneous coronary intervention: results of the GOLD (AU-Assessing Ultegra) multicenter study. *Circulation*. 2001;103:2572-8.
 24. Chesebro JH, Knatterud G, Roberts R, Borer J, Cohen LS, Dalen J, et al. Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) Trial, Phase I: A comparison between intravenous tissue plasminogen activator and intravenous streptokinase. Clinical findings through hospital discharge. *Circulation*. 1987;76:142-54.
 25. 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.
 26. Geisler T, Kapp M, Gohring-Frischholz K, Daub K, Dosch C, Bigalke B, et al. Residual platelet activity is increased in clopidogrel- and ASA-treated patients with coronary stenting for acute coronary syndromes compared with stable coronary artery disease. *Heart*. 2008;94:743-7.
 27. Angiolillo DJ, Fernandez-Ortiz A, Bernardo E, Alfonso F, Macaya C, Bass TA, et al. Variability in individual responsiveness to clopidogrel: clinical implications, management, and future perspectives. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49:1505-16.
 28. Montalescot G, Sideris G, Meuleman C, Bal-dit-Sollier C, Lellouche N, Steg PG, et al. A randomized comparison of high clopidogrel loading doses in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: the ALBION (Assessment of the Best Loading Dose of Clopidogrel to Blunt Platelet Activation, Inflammation and Ongoing Necrosis) trial. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48:931-8.
 29. Von Beckerath N, Taubert D, Pogatsa-Murray G, Schomig E, Kastrati A, Schomig A. Absorption, metabolism, and antiplatelet effects of 300-, 600-, and 900-mg loading doses of clopidogrel: results of the ISAR-CHOICE (Intracoronary Stenting and Antithrombotic Regimen: Choose Between 3 High Oral Doses for Immediate Clopidogrel Effect) Trial. *Circulation*. 2005;112:2946-50.
 30. Patti G, Colonna G, Pasceri V, Pepe LL, Montinaro A, Di Sciascio G. Randomized trial of high loading dose of clopidogrel for reduction of periprocedural myocardial infarction in patients undergoing coronary intervention: results from the ARMYDA-2 (Antiplatelet therapy for Reduction of MYocardial Damage during Angioplasty) study. *Circulation*. 2005;111:2099-106.
 31. ACC/AHA/SCAI Practice Guidelines, February 21, 2006. *Circulation*. 2006;113:e166-286.
 32. Angiolillo DJ, Shoemaker SB, Desai B, Yuan H, Charlton RK, Bernardo E, et al. Randomized comparison of a high clopidogrel maintenance dose in patients with diabetes mellitus and coronary artery disease: results of the Optimizing Antiplatelet Therapy in Diabetes Mellitus (OPTIMUS) study. *Circulation*. 2007;115:708-16.

33. Kastrati A, Von Beckerath N, Joost A, Pogatsa-Murray G, Gorchakova O, Schomig A. Loading with 600 mg clopidogrel in patients with coronary artery disease with and without chronic clopidogrel therapy. *Circulation*. 2004;110:1916-9.
34. Moliterno DJ, Steinhubl SR. Clopidogrel for percutaneous coronary revascularization: time for more pretreatment, retreatment, or both? *JAMA*. 2005;294:1271-3.
35. Bonello L, Camoin-Jau L, Arques S, Boyer C, Panagides D, Wittenberg O, et al. Adjusted clopidogrel loading doses according to vasodilator-stimulated phosphoprotein phosphorylation index decrease rate of major adverse cardiovascular events in patients with clopidogrel resistance: a multicenter randomized prospective study. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51:1404-11.