

La calcificación severa asimétrica valvular es un factor de riesgo para la expansión incompleta de la prótesis y requiere especial atención a la técnica, incluso sobredimensionando el balón. Si no se consigue una correcta expansión puede resultar una insuficiencia aórtica severa que condicione una mala evolución postoperatoria. Proponemos que, cuando se detecte una morfología asimétrica de la prótesis durante el procedimiento, la valoración ecocardiográfica debería incluir la medición del diámetro mayor. Si es superior al valor nominal y hay insuficiencia central, independientemente de su severidad, debería procederse a un nuevo inflado e incluso, si es inefectivo, considerar un procedimiento «válvula en válvula» para aumentar la fuerza radial. En cualquier caso, es necesaria la observación estrecha con ecocardiogramas seriados para detectar precozmente el deterioro funcional de la prótesis y la necesidad de intervención terapéutica.

Miguel A. Caveró^{a,*}, Javier Goicolea^b, Carlos García-Montero^c y Juan F. Oteo^b

^aUnidad de Imagen Cardíaca, Servicio de Cardiología, Hospital Puerta de Hierro, Majadahonda, Madrid, España

^bUnidad de Cardiología Intervencionista, Servicio de Cardiología, Hospital Puerta de Hierro, Majadahonda, Madrid, España

^cServicio de Cirugía Cardíaca, Hospital Puerta de Hierro, Majadahonda, Madrid, España

* Autor para correspondencia:

Correo electrónico: mcavero.hpth@salud.madrid.org (M.A. Caveró).

On-line el 23 de julio de 2011

BIBLIOGRAFÍA

- Zajarias A, Cribier AG. Outcomes and safety of percutaneous aortic valve replacement. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53:1829-36.
- Cribier A, Eltchaninoff H, Bash A, Borenstein N, Tron C, Bauer F, et al. Percutaneous transcatheter implantation of an aortic valve prosthesis for calcific aortic stenosis: first human case description. *Circulation*. 2002;106:3006-8.
- Webb JG, Pasupati S, Humphries K, Thompson C, Altwegg L, Moss R, et al. Percutaneous aortic valve replacement in selected high risk patients with aortic stenosis. *Circulation*. 2007;116:755-63.
- Walther T, Simon P, Dewey T, Wimmer-Greinecker G, Falk V, Kasimir MT, et al. Transapical minimally invasive aortic valve implantation. Multicenter experience. *Circulation*. 2007;116 Suppl 1:240-5.
- Leon MB, Smith CR, Mack M, Miller DC, Moses JW, Svensson LG, et al. Transcatheter aortic-valve implantation for aortic stenosis in patients who cannot undergo surgery. *N Engl J Med*. 2010;363:1597-607.

doi: 10.1016/j.recesp.2011.04.002

Impacto del tratamiento adyuvante con cilostazol comparado con dosis altas de mantenimiento de clopidogrel en pacientes con diabetes mellitus y respuesta subóptima

Impact of Adjunctive Cilostazol Therapy Versus High Maintenance Dose of Clopidogrel in Suboptimal Responders With Diabetes Mellitus

Sra. Editora:

Los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (DM2) presentan una prevalencia elevada de mala respuesta al clopidogrel, lo que puede contribuir a su mayor riesgo de eventos aterotrombóticos recurrentes¹. Estos resultados subrayan la necesidad de optimizar la inhibición plaquetaria en estos pacientes². Los estudios OPTIMUS (*Optimizing Antiplatelet Therapy in Diabetes Mellitus*) 1 y 2 observaron que una pauta con dosis de mantenimiento altas de clopidogrel (150 mg/día)³ o un tratamiento adyuvante de cilostazol (100 mg dos veces al día)⁴, respectivamente, se asociaban a una inhibición del P2Y₁₂ plaquetario superior a la obtenida con el tratamiento estándar de clopidogrel (75 mg/día) en pacientes con DM2. Sin embargo, no se sabe cuál de estos dos tratamientos es más efectivo para inhibir la señalización de P2Y₁₂ en los pacientes con DM2 que presentan una respuesta subóptima a la posología estándar. El objetivo de este estudio fue comparar la magnitud de los efectos de inhibición de P2Y₁₂ de las dosis de mantenimiento altas de clopidogrel y del tratamiento adyuvante de cilostazol en pacientes con DM2 que presentaban una enfermedad coronaria estable y una respuesta subóptima al clopidogrel.

En este análisis se incluye a los pacientes con respuesta subóptima al clopidogrel durante el tratamiento combinado de ácido acetilsalicílico y clopidogrel en dosis de 75 mg diarios, durante al menos 30 días, incluidos en la asignación aleatoria de los ensayos OPTIMUS 1 y 2. Se ha publicado anteriormente una descripción detallada de los criterios de inclusión/exclusión de estos ensayos^{3,4}. Para los fines del presente análisis, se tuvo en cuenta a los pacientes de ambos estudios que presentaron una

respuesta subóptima, definida por el índice de reactividad de P2Y₁₂ (PRI), que es el marcador más específico de la señalización a través de P2Y₁₂. Los valores de PRI se obtuvieron con un análisis de citometría de flujo del estado de fosforilación de la fosfoproteína estimulada por vasodilatador según protocolos estándar^{3,4}. Se consideró que un valor de corte del PRI > 50% definía a un grupo de pacientes con respuesta subóptima, lo cual refleja una definición de consenso, puesto que esto se ha asociado a un aumento del riesgo de eventos aterotrombóticos^{1,2}.

La comparación estadística de los valores continuos de PRI se llevó a cabo con el empleo de un modelo lineal general, con el tratamiento como efecto fijo, el sujeto como efecto aleatorio y el valor de PRI basal como covariable. Los resultados se presentan en forma de media de mínimos cuadrados ± error estándar de la media. Se utilizó la prueba de la χ^2 o la prueba exacta de Fisher (según las condiciones de aplicación) para comparar el porcentaje de pacientes con respuesta a clopidogrel observado con los dos tratamientos (variable dicotómica).

Se identificó a un total de 30 pacientes con respuesta subóptima a clopidogrel, a los que se trató con cilostazol adyuvante (n = 15) o dosis de mantenimiento altas de clopidogrel (n = 15). No hubo diferencias entre los grupos en cuanto a las características basales (datos no presentados). Los valores del PRI antes de la asignación del tratamiento también fueron similares (67,5 ± 2,1 frente a 70,6 ± 2,8; p = 0,404).

Ambos tratamientos fueron eficaces para reducir el PRI (p < 0,001 en ambos casos). Sin embargo, los pacientes tratados con cilostazol presentaron un PRI inferior al observado con 150 mg de clopidogrel (45,1 ± 3,1 frente a 54,8 ± 3,1; p = 0,037) (fig. 1A). El cambio absoluto del PRI fue de 24 ± 3,1 con cilostazol y de 14,2 ± 3,1 con dosis de mantenimiento altas de clopidogrel (p = 0,037), con lo que había una disminución del PRI superior en un 9,7% (intervalo de confianza del 95%, 0,7-18,9%) en términos absolutos con cilostazol (fig. 1B). En consecuencia, la prevalencia de pacientes con una respuesta subóptima fue también significativamente inferior con el empleo de cilostazol (el 20 frente al 66,7%; p = 0,01) (fig. 1C).

El presente estudio muestra que, en los pacientes con DM2 que presentan mala respuesta al tratamiento antiagregante plaquetario combinado doble (TAPD), el empleo adyuvante de cilostazol

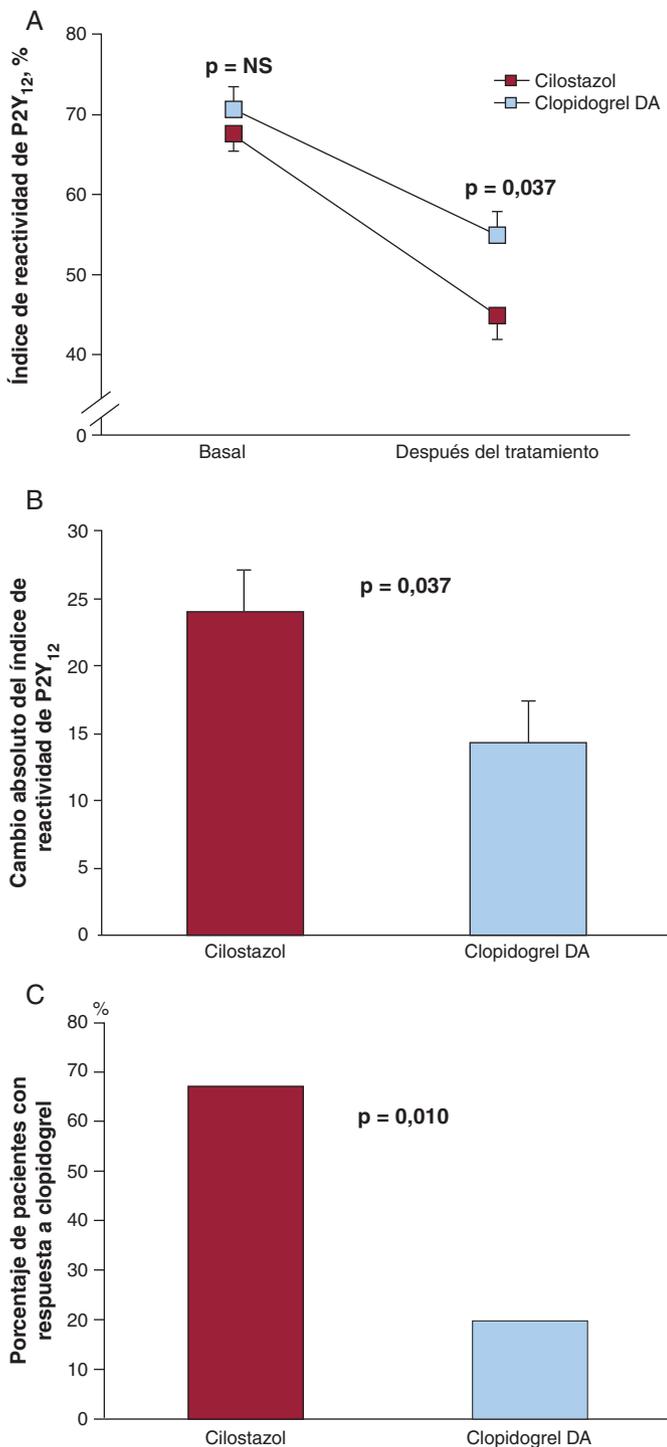


Figura 1. A: reactividad plaquetaria en situación basal y tras la intervención. B: cambio absoluto del índice de reactividad de P2Y₁₂. C: porcentaje de pacientes con respuesta al clopidogrel después del tratamiento. Los valores del índice de reactividad de P2Y₁₂ se expresan en forma de medias de mínimos cuadrados. Las barras de error indican valores del error estándar de la media. Granate: cilostazol 100 mg dos veces al día durante 14 días además del tratamiento antiagregante plaquetario combinado doble estándar con ácido acetilsalicílico (81 mg diarios) y clopidogrel (75 mg diarios). Azul: dosis de mantenimiento altas de clopidogrel (150 mg diarios) durante 30 días además de ácido acetilsalicílico (81 mg diarios).

(en lo que se denomina también «terapia triple») se asocia a una mayor magnitud de los efectos inhibidores de P2Y₁₂ en comparación con las dosis de mantenimiento altas de clopidogrel. Es importante señalar que los niveles de reactividad plaquetaria y la

prevalencia de pacientes con respuesta subóptima son notablemente inferiores con la terapia triple. Esto puede explicar por qué el tratamiento adyuvante con cilostazol es más eficaz que el TAPD para reducir los episodios aterotrombóticos, en especial en los pacientes con DM². En cambio, las dosis de mantenimiento altas de clopidogrel se continúan asociando a una prevalencia elevada de pacientes con mala respuesta, lo cual puede explicar también por qué esta estrategia no ha logrado mejorar los resultados². Nuestros resultados concuerdan con los obtenidos en una cohorte no seleccionada de pacientes⁵.

De hecho, las estrategias que utilizan los nuevos antagonistas de receptores de P2Y₁₂, como el prasugrel, potencian la inhibición plaquetaria en los pacientes con DM⁶. Esto puede explicar también el efecto beneficioso pronunciado que aporta el prasugrel en los pacientes con DM². Sin embargo, el prasugrel se asocia a un aumento de las hemorragias, lo cual no ocurre con el uso de un tratamiento adyuvante de cilostazol^{1,2}. Es de destacar que muchos pacientes con DM tienen también antecedentes de un accidente cerebrovascular previo, lo cual constituye una contraindicación para el uso de prasugrel, mientras que el cilostazol ha resultado seguro y eficaz.

Reconocemos las limitaciones inherentes a este estudio por tratarse de un análisis retrospectivo *post-hoc*. De hecho, está justificado realizar un estudio prospectivo aleatorizado para confirmar nuestros resultados. Además, las implicaciones clínicas de un tratamiento de este tipo continúan sin haberse establecido, lo cual subraya la necesidad de nuevos estudios para evaluar su seguridad y su eficacia.

José L. Ferreiro^{a,b}, Masafumi Ueno^a, Bhaloo Desai^a,
Piera Capranzano^a, Davide Capodanno^a y Dominick J. Angiolillo^{a,*}

^aUniversity of Florida College of Medicine, Jacksonville, Florida, Estados Unidos

^bLaboratorio de Investigación Cardiovascular, Àrea de Enfermedades del Corazón, Hospital Universitari de Bellvitge, IDIBELL, Universidad de Barcelona, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, España

* Autor para correspondencia:

Correo electrónico: dominick.angiollilo@jax.ufl.edu (D.J. Angiolillo).

On-line el 23 de julio de 2011

BIBLIOGRAFÍA

- Angiolillo DJ, Ferreiro JL. Inhibición del receptor plaquetario P2Y₁₂ de adenosina difosfato plaquetario: efectos beneficiosos y limitaciones de las estrategias terapéuticas actuales y perspectivas futuras. *Rev Esp Cardiol.* 2010;63:60-76.
- Ferreiro JL, Angiolillo DJ. Diabetes and antiplatelet therapy in acute coronary syndrome. *Circulation.* 2011;123:798-813.
- 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.
- Angiolillo DJ, Capranzano P, Goto S, Aslam M, Desai B, Charlton RK, et al. A randomized study assessing the impact of cilostazol on platelet function profiles in patients with diabetes mellitus and coronary artery disease on dual antiplatelet therapy: results of the OPTIMUS-2 study. *Eur Heart J.* 2008;29:2202-11.
- Jeong YH, Lee SW, Choi BR, Kim IS, Seo MK, Kwak CH, et al. Randomized comparison of adjunctive cilostazol versus high maintenance dose clopidogrel in patients with high post-treatment platelet reactivity: results of the ACCEL-RESISTANCE (Adjunctive Cilostazol Versus High Maintenance Dose Clopidogrel in Patients With Clopidogrel Resistance) randomized study. *J Am Coll Cardiol.* 2009;53:1101-9.
- Angiolillo DJ, Badimon JJ, Saucedo JF, Frelinger AL, Michelson AD, Jakubowski JA, et al. A pharmacodynamic comparison of prasugrel vs. high-dose clopidogrel in patients with type 2 diabetes mellitus and coronary artery disease: results of the Optimizing anti-Platelet Therapy In diabetes Mellitus (OPTIMUS)-3 Trial. *Eur Heart J.* 2011;32:838-46.