

Cartas científicas

Cuando la resistencia a los bloqueadores del receptor de adenosindifosfato centra toda la atención, ¿la resistencia a la aspirina tiene algo que decir?***With so Much Attention Paid to Adenosine Diphosphate Receptor Blockers, Is There Still a Role for Aspirin Resistance?*****Sra. Editora:**

El estudio de la respuesta a antiagregantes en la práctica clínica está en un momento decisivo. Cada vez más creemos que la medición de la respuesta plaquetaria a los antiagregantes puede ser un instrumento útil para estratificación de riesgo¹⁻³; sin embargo, está en serio entredicho que pueda servir como razón para cambiar el tratamiento antiagregante, como muestran estudios negativos recientes^{4,5}. En este escenario, la investigación se ha centrado sobre todo en la resistencia a los bloqueadores del adenosindifosfato, fundamentalmente, clopidogrel, quizá debido a la existencia de alternativas terapéuticas. Así, desde nuestra perspectiva, la resistencia a salicilatos ha quedado un tanto «olvidada» en cardiología.

Se ha querido estudiar el valor comparativo de la determinación de la respuesta a salicilatos (respecto a la respuesta a los bloqueadores del adenosindifosfato) en pacientes con cardiopatía isquémica. Desde octubre de 2010 a octubre de 2011, reclutamos prospectivamente a todos los pacientes (n = 322) con cardiopatía isquémica (a) síndrome coronario agudo, definido como dolor torácico típico y elevación de marcadores de necrosis o alteraciones de onda T/segmento ST, y b) angina crónica estable, con prueba objetiva de isquemia) que estuvieran recibiendo un salicilato más clopidogrel/prasugrel ≥ 4 h desde la dosis de carga (≥ 2 h para prasugrel) remitidos para cateterismo cardiaco. De cada paciente, se obtuvo mediante VerifyNow[®] la reactividad por antagonistas del receptor de adenosindifosfato (medida por unidades de resistencia del receptor P2Y12 [PRU]) y la reactividad por ácido araquidónico (medida por unidades de resistencia a la aspirina [ARU]). La definición de «paciente pobre respondedor» se obtuvo de las recomendaciones del fabricante frente a los documentos de consenso (ARU > 550 U, PRU > 235 U)⁶. Durante el seguimiento, la variable principal fue el combinado de angina inestable (que requiriera ingreso), infarto agudo de miocardio, muerte (cualquier causa), accidente cerebrovascular y trombosis de *stent* (confirmada angiográficamente). Se obtuvieron datos de seguimiento de 300 pacientes (93,2%) durante una mediana de 247 días. Realizamos una curva ROC (*receiver operating characteristic*) para ARU y PRU, y calculamos el área bajo la curva, la sensibilidad, la

especificidad, los valores predictivos, las razones de verosimilitud y la eficiencia de la prueba para los puntos de corte predefinidos. Se empleó el método de Kaplan-Meier estratificando a los pacientes en tres grupos: no respondedores a ningún antiagregante, respondedores a uno y dobles respondedores. Empleamos SPSS 15.0 y macro !DT de Domenech JM.

La media de edad fue 66 ± 11 años, y dos tercios eran varones. En su gran mayoría se trataba de pacientes con síndrome coronario agudo (96%) y casi dos tercios partes elevaron marcadores de necrosis miocárdica. El 40,4% eran diabéticos; el 28,9%, fumadores activos, y el 6,8%, tenía insuficiencia renal crónica. El diagnóstico más frecuente fue de síndrome coronario agudo sin elevación persistente del ST (68,8%). El 99,1% estaba recibiendo clopidogrel (el 67,4% con dosis de carga previa, sobre todo de 300 mg [90,5%]) y el 98,8%, ácido acetilsalicílico (el 58,9% con dosis de carga previa, sobre todo de 300 mg [75,7%]). Registramos 36 eventos totales (12 muertes, 12 anginas inestables, 4 infartos de miocardio, 5 trombosis de *stent* y 3 accidentes cardiovasculares).

El análisis ROC, siendo la variable de estado la combinada de eventos adversos, indicó que las discriminaciones de las variables ARU y PRU fueron moderadas y muy similares entre sí, sin diferencias significativas (figura, panel A; área bajo la curva ROC de ARU = 0,656; intervalo de confianza del 95% [IC95%], 0,567-0,744; área bajo la curva ROC de PRU = 0,611; IC95%, 0,501-0,722). En la tabla mostramos la buena sensibilidad y el valor predictivo negativo de PRU, aunque son pobres la especificidad y el valor predictivo positivo. En contraste, ARU obtuvo buenos especificidad y valor predictivo negativo, mientras la sensibilidad y el valor predictivo positivo fueron bajos. Atendiendo a las razones de verosimilitud, ARU fue mejor que PRU para confirmar la ocurrencia de eventos adversos y ligeramente peor para confirmar su ausencia. Finalmente, la eficiencia fue significativamente mejor con ARU que con PRU (el 80 frente al 40%; $p < 0,05$).

Encontramos a 98 (30,4%) pacientes dobles respondedores, 188 (58,4%) respondedores a un antiagregante, de los que 179 (95,2%) eran pobres respondedores a clopidogrel y 36 (11,2%), dobles no respondedores. En la curva de Kaplan-Meier (figura, panel B), se observa que los pacientes con respuesta a los dos antiagregantes presentaron una evolución mejor, aunque no significativamente, respecto de aquellos con resistencia a uno o a los dos antiagregantes, sin diferencia aparente entre estos últimos, lo que indica escaso valor aditivo.

Nuestros datos indican que, como instrumento pronóstico, la determinación de la ARU es al menos tan buena como la PRU en pacientes con cardiopatía isquémica, fundamentalmente síndrome

Tabla

Rendimiento diagnóstico comparativo de unidades de resistencia al ácido acetilsalicílico frente a unidades de resistencia a bloqueadores del receptor de adenosindifosfato

	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)	Valor predictivo positivo (%)	Valor predictivo negativo (%)	Razón de verosimilitud positiva/negativa	Eficiencia (%)
<i>Variable compuesta^a</i>						
ARU > 550	19 (10-35)	88 (84-92)	18 (9-33)	89 (85-92)	1,66/0,91	80 (75-84)
PRU > 235	76 (60-87)	35 (29-41)	14 (10-19)	91 (84-95)	1,16/0,70	40 (34-45)

ARU: unidades de resistencia al ácido acetilsalicílico; PRU: unidades de resistencia a bloqueadores del receptor de adenosindifosfato.

Se presenta entre paréntesis el intervalo de confianza del 95% mediante el método de Wilson.

^a Compuesto de angina inestable que requiere ingreso, infarto de miocardio no fatal, muerte por cualquier causa, accidente cerebrovascular y trombosis del *stent* (angiográficamente confirmada).

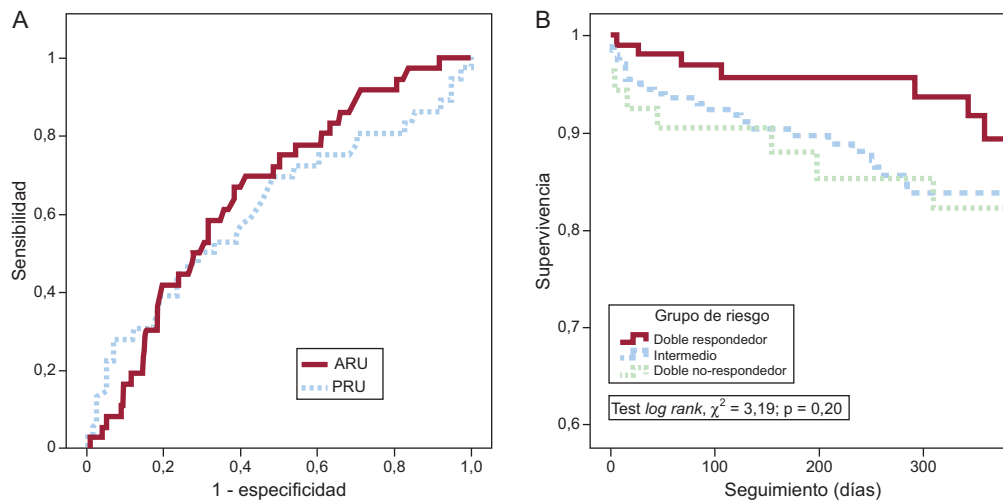


Figura. A: curva ROC (receiver operating characteristic) de ARU (resistencia al ácido acetilsalicílico) y PRU (resistencia a bloqueadores del receptor de adenosindifosfato) y la variable combinada. B: curva de Kaplan-Meier según la respuesta a antiagregantes.

coronario agudo; además, el punto de corte consensuado para ARU goza de una eficiencia general sustancialmente superior a la de la PRU. Son necesarios futuros estudios de mayor tamaño para confirmar estos hallazgos.

FINANCIACIÓN

Este trabajo se ha financiado mediante una beca FFIS-Caja Murcia 10/006.

Luciano Consuegra-Sánchez^{a,*}, Derek Dau^a, Leticia Jaulent^a, Daniel Fernández-Bergés^b, Francisco Picó^a y Manuel Villegas^a

^aServicio de Cardiología, Hospital General Universitario de Santa Lucía, Cartagena, Murcia, España

^bSección de Cardiología, Departamento de Medicina Interna, Hospital Don Benito-Villanueva, Don Benito, Badajoz, España

* Autor para correspondencia:

Correo electrónico: lconsue@gmail.com (L. Consuegra-Sánchez).

On-line el 22 de noviembre de 2012

BIBLIOGRAFÍA

1. 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.
2. Krasopoulos G, Brister SJ, Beattie WS, Buchanan MR. Aspirin «resistance» and risk of cardiovascular morbidity: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2008; 336:195–8.
3. Vivas D, Bernardo E, García-Rubira JC, Azcona L, Núñez-Gil I, González-Ferrer JJ, et al. Can resistance to aspirin be reversed after an additional dose? *J Thromb Thrombolysis.* 2011;32:356–61.
4. Price MJ, Puri S, Robbins M, Teirstein P, Garratt K, Bertrand O, et al. Standard vs high-dose clopidogrel based on platelet function testing after percutaneous coronary intervention: The GRAVITAS randomized trial. *JAMA.* 2011;305:1097–105.
5. Trenk D, Stone GW, Gawaz M, Kastrati A, Angiolillo DJ, Muller U, 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.
6. Bonello L, Tantry US, Marcucci R, Blindt R, Angiolillo DJ, Becker R, et al. Consensus and future directions on the definition of high on-treatment platelet reactivity to adenosine diphosphate. *J Am Coll Cardiol.* 2010;56:919–33.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.recesp.2012.08.009>

Infección de prótesis de aorta ascendente. ¿Es necesario retirar la prótesis siempre? ¿Cuánto tiempo con tratamiento antibiótico?

Infected Ascending Aorta Prostheses. Is Prosthesis Removal Always Necessary? How Long Should Antibiotics Be Given?

Sra. Editora:

Aportamos dos casos de infección de prótesis de aorta ascendente, evaluamos el tratamiento realizado y revisamos la bibliografía.

En el primer caso se trata de un varón de 77 años con antecedentes de hipertensión arterial, úlcera gástrica y tabaquismo que –7 meses después de cirugía de disección de aorta tipo A, con recambio de aorta ascendente supracoronaria por prótesis de dacrón— presentó drenaje purulento por esternotomía. La tomografía computarizada torácica mostró pseudoaneurisma aór-

tico fistulizado a piel a través del esternón (fig. 1). Se reintervino por esternotomía media; se entró en circulación extracorpórea por vasos femorales; se efectuó hipotermia profunda y parada circulatoria tras la colocación de vent por minitoracotomía izquierda, y se limpió material purulento con reparación de dehiscencia anastomótica conservando la prótesis de dacrón original. Finalmente se cubrió la prótesis y el espacio retroesternal con omentum abdominal (omentoplastia). Los hemocultivos fueron negativos, y en los cultivos del drenaje de la fístula, así como del material periprotésico y del pseudoaneurisma, se aisló *Staphylococcus epidermidis*. El paciente recibió 6 semanas de tratamiento intravenoso con vancomicina, rifampicina y gentamicina. Se desescaló a vía oral con linezolid y rifampicina durante 4 semanas y por toxicidad hematológica se suspendió linezolid y se sustituyó por trimetoprim-sulfametoxazol con rifampicina durante 26 semanas. Se retiró la antibioterapia, sin evidencia clínica, analítica, microbiológica o de imagen (tomografía computarizada y gammagrafía con leucocitos autólogos marcados con