



**UNIVERSIDAD ALFONSO X EL SABIO  
FACULTAD DE BIOMEDICINA Y CIENCIAS DE LA SALUD**

**PROGRAMA DE DOCTORADO**

**INVESTIGACIÓN CLÍNICA Y TRASLACIONAL EN  
ENFERMEDADES DE ALTA PREVALENCIA**

**TESIS DOCTORAL**

**EFFECTOS DE LA ADMINISTRACIÓN COMBINADA DE  
TICAGRELOR Y ACETILSALICILATO DE LISINA INTRAVENOSO  
FRENTE A TICAGRELOR Y ÁCIDO ACETILSALICÍLICO EN LA  
AGREGACIÓN PLAQUETARIA EN PACIENTES CON SÍNDROME  
CORONARIO AGUDO CON ELEVACIÓN DEL SEGMENTO ST**

**AUTOR: JOSÉ JULIO JIMÉNEZ ALEGRE**

**DIRECTORES: MARÍA ROSA ALONSO MELERO**

**LUIS DAVID VIVAS BALCONES**

*A todas las personas que forman parte de mi esfera emocional,  
sin las que la vida sería menos maravillosa.*

*A todos los que se esfuerzan, se forman, tienen una actitud ética y  
responsable, y hacen un poco más feliz la vida a los que les rodean.*

# **RESUMEN**

**Introducción:** las enfermedades cardiovasculares son la principal causa de muerte a nivel mundial, si bien diferentes estrategias han logrado reducir esta tendencia en las tres últimas décadas. La identificación y prevención de los factores de riesgo cardiovascular así como la implementación de programas de detección y tratamiento precoz de los síndromes coronarios agudos con elevación del segmento ST (SCACEST) mediante redes asistenciales estructuradas han contribuido a mejorar esos resultados. Asimismo, la combinación de ticagrelor o prasugrel con ácido acetilsalicílico (AAS) por vía oral en dosis de carga en la fase aguda ha logrado mayor inhibición farmacodinámica y mejores resultados cardiovasculares que otras combinaciones de fármacos antiagregantes. No obstante, no se dispone de evidencia sólida sobre el uso de acetilsalicilato de lisina (AL) por vía intravenosa (IV) en pacientes que presentan un SCACEST.

**Objetivos:** esta tesis tiene como objetivo principal comparar la inhibición de la agregación plaquetaria a los 30 minutos de la administración de la dosis de carga de AL intravenoso frente a la administración de una dosis de carga oral de AAS en pacientes con un infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST. Se plantea como objetivos secundarios comparar la inhibición de la agregación plaquetaria basal, a los 60 minutos, a las 4 horas y a las 24 horas de la administración en ambos grupos de tratamiento, comparar la reactividad plaquetaria en toda la secuencia temporal en ambos grupos de tratamiento y evaluar la seguridad de los tratamientos administrados.

**Metodología:** realizamos un ensayo clínico prospectivo, aleatorizado, multicéntrico y abierto en el que participaron 32 sujetos, que recibieron una dosis de carga de 450 mg de AL por vía intravenosa más 180 mg de ticagrelor por vía oral (16 sujetos) o una dosis

de carga de 300 mg de AAS por vía oral más 180 mg de ticagrelor por vía oral (16 sujetos). La función plaquetaria se evaluó en el momento basal, 30 minutos, 60 minutos, 4 horas y 24 horas después de la administración de la medicación del estudio utilizando un sistema de agregometría por impedancia basada en electrodos múltiples y un kit de detección de la proteína VASP, el biomarcador más específico de la inhibición del receptor P2Y12 disponible hasta la fecha.

**Resultados:** la inhibición de la agregación plaquetaria tras la administración de ácido araquidónico 0.5 mM a los 30 min fue mayor en los sujetos tratados con AL en comparación con los que recibieron AAS (166 frente a 412 respectivamente;  $p = 0,001$ ). Este efecto se observó también a los 60 minutos ( $p = 0,01$ ) pero no a las 4 horas ni a las 24 horas. Los efectos adversos observados fueron escasos y no hubo diferencias significativas entre los grupos de tratamiento. Los sujetos tratados con AL presentaron una inhibición más rápida de la agregación plaquetaria y menor variabilidad que los que recibieron AAS.

**Conclusiones:** la administración de una dosis de carga de AL 450 mg IV en pacientes con un IAMCEST produce una mayor y más rápida reducción de la reactividad plaquetaria que la administración de una dosis de carga de AAS 300 mg oral. Una dosis de carga de AL 450 mg IV logra una inhibición plaquetaria más precoz que una dosis de carga de AAS 300 mg por vía oral. Una dosis de carga de AL 450 mg IV se acompaña de menos variabilidad intra e interindividual en la inhibición de la reactividad plaquetaria que una dosis de carga de AAS 300 mg por vía oral. La administración de una dosis de carga de AL 450 mg IV a pacientes con un IAMCEST fue segura tanto en la fase prehospitalaria como en la hospitalaria del estudio. Este estudio abre la puerta a una nueva línea de investigación sobre el tratamiento antiagregante en la fase aguda del IAMCEST.

# **ABSTRACT**

**Introduction:** Cardiovascular diseases are the leading cause of death worldwide, although various strategies have managed to reduce this trend over the past three decades. The identification and prevention of cardiovascular risk factors, as well as the implementation of structured care networks for the early detection and treatment of ST-segment elevation acute coronary syndromes (STEMI), have contributed to these improved outcomes. Additionally, the combination of ticagrelor or prasugrel with oral acetylsalicylic acid (ASA) in loading doses during the acute phase has achieved greater pharmacodynamic inhibition and better cardiovascular outcomes than other combinations of antiplatelet drugs. However, there is no solid evidence on the use of intravenous (IV) lysine acetylsalicylate (LA) in patients with STEMI.

**Objectives:** This thesis aims to compare the inhibition of platelet aggregation at 30 minutes after the administration of an intravenous loading dose of LA versus an oral loading dose of ASA in patients with STEMI. The secondary objectives are to compare the inhibition of baseline platelet aggregation at 60 minutes, 4 hours, and 24 hours after administration in both treatment groups, to compare platelet reactivity over the entire time sequence in both treatment groups, and to evaluate the safety of the administered treatments.

**Methodology:** We conducted a prospective, randomized, multicenter, open-label clinical trial involving 32 subjects who received a loading dose of intravenous LA 450 mg plus oral ticagrelor 180 mg (16 subjects) or a loading dose of oral ASA 300 mg plus oral ticagrelor 180 mg (16 subjects). Platelet function was assessed at baseline, 30 minutes, 1 hour, 4 hours, and 24 hours after the administration of the study drugs using a multiple

electrode impedance aggregometry system and a VASP protein detection kit, the most specific biomarker of P2Y<sub>12</sub> receptor inhibition available to date.

**Results:** The inhibition of platelet aggregation after the administration of 0.5 mM arachidonic acid at 30 minutes was greater in subjects treated with LA compared to those who received ASA (166 vs. 412, respectively;  $p = 0,001$ ). This effect was observed at 60 minutes ( $p = 0.01$ ) but not at 4 hours or 24 hours. Adverse effects observed were few and there were no significant differences between the treatment groups. Subjects treated with LA showed faster inhibition of platelet aggregation and less variability than those who received ASA.

**Conclusions:** The administration of a loading dose of intravenous LA 450 mg in patients with STEMI results in a greater and faster reduction in platelet reactivity compared to the administration of a loading dose of oral ASA 300 mg. A loading dose of intravenous LA 450 mg achieves earlier platelet inhibition than a loading dose of oral ASA 300 mg. A loading dose of intravenous LA 450 mg is associated with less intra- and interindividual variability in the inhibition of platelet reactivity than a loading dose of oral ASA 300 mg. The administration of a loading dose of intravenous LA 450 mg to patients with STEMI was safe in both the prehospital and hospital phases of the study. This study opens the way to a new line of research for the antiplatelet therapy in the acute phase of the STEMI.

# ***ÍNDICES***

## ÍNDICE TEMÁTICO

<b>0. Índices</b>	
Índice de figuras.....	9
Índice de tablas.....	10
Índice de anexos.....	11
Abreviaturas.....	12
<b>1. Introducción.....</b>	<b>16</b>
1.1 Cardiopatía isquémica. Síndrome coronario agudo.....	17
1.2 Plaquetas y función plaquetaria.....	33
1.3 Tratamiento antiplaquetario.....	43
1.4 Código Infarto Madrid.....	57
<b>2. Hipótesis de trabajo.....</b>	<b>59</b>
<b>3. Objetivos.....</b>	<b>61</b>
3.1 Objetivo principal.....	62
3.2 Objetivos secundarios.....	62
<b>4. Materiales y métodos.....</b>	<b>63</b>
4.1 Diseño y registro del estudio.....	64
4.2 Población del estudio.....	68
4.3 Selección y retirada de los sujetos.....	72
4.4 Medicación del estudio.....	74
4.5 Análisis de la función plaquetaria.....	74
4.6 Seguimiento clínico.....	88
4.7 Procedimientos estadísticos.....	90
4.8 Investigación bibliográfica.....	92
<b>5. Resultados.....</b>	<b>93</b>
5.1 Población de pacientes.....	94
5.2 Resultados de las pruebas de función plaquetaria.....	98
5.3 Seguridad de los procedimientos realizados y de los tratamientos administrados.....	101
<b>6. Discusión.....</b>	<b>106</b>
<b>7. Fortalezas y limitaciones.....</b>	<b>115</b>
7.1 Fortalezas del estudio.....	116
7.2 Limitaciones del estudio.....	117
<b>8. Conclusiones.....</b>	<b>121</b>
<b>9. Bibliografía.....</b>	<b>123</b>
<b>10. Anexos.....</b>	<b>146</b>

## ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1	Esquema de la evolución de la placa aterosclerótica .....	22
Figura 2	Causas no ateroscleróticas de síndrome coronario agudo.....	23
Figura 3	Tipos de IAM según la cuarta definición universal.....	26
Figura 4	Representación gráfica de la inhibición de la agregación plaquetaria (IAP) de los sujetos del primer estudio ECCLIPSE .....	31
Figura 5	Plan de actuación ante un IAMCEST (Código Infarto) .....	57
Figura 6	Diseño del estudio .....	66
Figura 7	Recorrido formativo de los coinvestigadores de SUMMA 112.....	67
Figura 8	Listado de las unidades participantes del SUMMA 112.....	68
Figura 9	Procedimiento de aleatorización con el programa REDCap™ .....	69
Figura 10	Criterios de inclusión de los pacientes .....	72
Figura 11	Criterios de exclusión de los pacientes .....	73
Figura 12	Criterios de retirada de los pacientes .....	73
Figura 13	Kit de AAS .....	76
Figura 14	Kit de AL.....	77
Figura 15	Analizador Multiplate® .....	79
Figura 16	Vías de activación plaquetaria.....	81
Figura 17	Interpretación de los resultados .....	85
Figura 18	Origen de los pacientes por ámbito de captación.....	94
Figura 19	Pruebas de función plaquetaria evaluadas.....	98
Figura 20	Inhibición media de la agregación plaquetaria .....	100
Figura 21	Inhibición individual de la agregación plaquetaria .....	100
Figura 22	Lugar del primer contacto con el sistema sanitario .....	118

## **ÍNDICE DE TABLAS**

Tabla 1	Características basales de los pacientes por grupo de tratamiento.....	94
Tabla 2	Perfiles de función plaquetaria según el tratamiento asignado.....	99
Tabla 3	Procedimientos de revascularización y farmacoterapia administrada durante la fase intrahospitalaria del estudio según el tratamiento asignado.....	103
Tabla 4	Acontecimientos adversos de los pacientes según el tratamiento asignado ....	105

## ÍNDICE DE ANEXOS

Anexo A	Dictamen del Comité de Ética de la Investigación con Medicamentos.....	147
Anexo B	Instrucciones de uso de la plataforma REDCap™ .....	151
Anexo C	Registro de la trazabilidad de las muestras.....	158
Anexo D	Documento sobre el Reglamento General de Protección de Datos .....	159
Anexo E	Hoja de información al paciente y consentimiento informado.....	161
Anexo F	Ficha técnica de Brilique®.....	166
Anexo G	Ficha técnica de AAS 100®.....	167
Anexo H	Ficha técnica de Inyesprin® .....	168
Anexo I	Manual del analizador Multiplate® .....	169
Anexo J	Materiales del estudio y procedimiento de análisis de las muestras .....	170
Anexo K	Instrucciones de uso del analizador Multiplate® .....	178
Anexo L	Comunicación al congreso europeo de la ESC 2022 .....	181
Anexo M	Publicación en Journal of Thrombosis and Thrombolysis.....	182

## ABREVIATURAS

AA	Ácido araquidónico
AAS	Ácido acetilsalicílico
ADP	Adenosina difosfato (difosfato de adenosina)
AI	Angina inestable
AINE	Antiinflamatorios no esteroideos
AL	Acetilsalicilato de lisina
AMPc	Adenosina monofosfato cíclico
ARNm	Ácido ribonucleico mensajero
ARC	Academic Research Consortium
ATP	Adenosina trifosfato (trifosfato de adenosina)
AUC	Área bajo la curva
BCRIHH	Bloqueo completo de la rama izquierda del haz de His
CC	Coeficiente de correlación
CN	Código nacional
COX	Ciclooxigenasa
CRDe	Cuaderno de recogida de datos electrónico
CRVC	Cirugía de revascularización coronaria
CV	Curriculum vitae
DAP	Doble antiagregación plaquetaria
DE	Desviación estándar
DM	Desviación de la media
DM	Diabetes mellitus

ECG	Electrocardiograma
ECV	Enfermedades cardiovasculares
eNOS	Óxido nítrico sintasa endotelial (en inglés, endotelial nitric oxide synthase)
ENT1	Transportador equilibrador de nucleósidos de tipo 1 (en inglés, equilibrative nucleoside transporter type 1)
EPOC	Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
ESC	European Society of Cardiology
FC	Frecuencia cardíaca
FITC	Isotiocianato de fluoresceína (en inglés, fluorescein isothiocyanate)
FR	Frecuencia respiratoria
FvW	Factor de von Willebrand
GP	Glucoproteína
GPC	Guía de práctica clínica
HbA1c	Hemoglobina glucosilada
HCSC	Hospital Clínico San Carlos
HUDO	Hospital Universitario Doce de Octubre
IAM	Infarto agudo de miocardio
IAMCEST	Infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST
IAMSEST	Infarto agudo de miocardio sin elevación del segmento ST
IAP	Inhibición de la agregación plaquetaria
ICP	Intervención coronaria percutánea
IDAC	Injerto de derivación de arteria coronaria
IdISSC	Instituto de Investigación Sanitaria San Carlos
IL	Interleucina
IMFc	Inmunofluorescencia media corregida
INE	Instituto Nacional de Estadística

IRP	Índice de reactividad plaquetaria
ISCI	Instituto de Salud Carlos III
IV	Intravenoso/a
LDL-C	Colesterol transportado por lipoproteínas de baja densidad (en inglés, low-density lipoprotein cholesterol)
NR	Número de registro
NS	No significativa
NUTS-2	Unidades territoriales estadísticas de segundo nivel
OMS	Organización Mundial de la Salud
PA	Presión arterial
PAR	Receptor activado por proteasas (en inglés, protease activated receptor)
PLATO	PLATelet inhibition and patient Outcomes (ensayo clínico)
PDGF	Factor de crecimiento derivado de la plaqueta (en inglés, platelet derived growth factor)
PFP	Pruebas de función plaquetaria
PG	Prostaglandina
PGE1	Prostaglandina E1
RIQ	Rango intercuartílico
RPA	Reactividad plaquetaria alta
SCA	Síndrome coronario agudo
SCACEST	Síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST
SCASEST	Síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST
SCORE2	Evaluación sistemática del riesgo coronario, versión 2 (en inglés, Systematic COronary Risk Evaluation)
SCORE-OP	Evaluación sistemática del riesgo coronario en personas mayores de 65 años (en inglés, Systematic COronary Risk Evaluation-Older Persons)

SCReN	Plataforma Española de Unidades de Investigación Clínica y Ensayos Clínicos (en inglés, Spanish Clinical Research Network)
SEC	Sociedad Española de Cardiología
SUMMA 112	Servicio de Urgencia Médica de la Comunidad de Madrid
TIMI	Trombólisis en infarto de miocardio (en inglés, thrombolysis In myocardial Infarction)
TRAP	Péptido activador del receptor de trombina (en inglés, thrombin receptor activating peptide)
TX <sub>2</sub>	Tromboxano A <sub>2</sub>
UICEC	Unidad de Investigación Clínica y Ensayos Clínicos
UME	Unidad móvil de emergencia
VASP	Fosfoproteína estimulada por vasodilatadores (en inglés, vasodilator-stimulated phosphoprotein)
VIR	Vehículo de intervención rápida

# ***1. INTRODUCCIÓN***

## **1.1 CARDIOPATÍA ISQUÉMICA. SÍNDROME CORONARIO AGUDO**

### ***1.1.1 Cardiopatía isquémica***

#### **1.1.1.1 Epidemiología**

Según el informe de la Organización Mundial de la Salud (OMS) publicado en 2022 sobre enfermedades no transmisibles (enfermedades cardiovasculares [ECV], cáncer, enfermedades respiratorias crónicas y diabetes), estas patologías son responsables del 71% de todas las muertes producidas a nivel mundial y las ECV ocupan el primer lugar en mortalidad (17,9 millones de personas al año, datos de 2019 publicados en 2021) (1), si bien en las últimas décadas se ha constatado un descenso leve y progresivo de la tasa de mortalidad estandarizada por edad atribuible a cardiopatía isquémica a nivel mundial (de 158,9 por 100.000 en 1990 a 108,7 por 100.000 en 2021) aunque con considerables diferencias por regiones y niveles socioeconómicos y también con distintas proyecciones de futuro (2-4). Los últimos datos disponibles sobre mortalidad por enfermedades del sistema circulatorio en la Unión Europea (UE-27) corresponden en la mayoría de los casos a registros nacionales de 2020 e indican que causaron el 32,7% de las muertes ocurridas en los territorios de la Unión Europea. Según este informe, la tasa de mortalidad por ECV en España ese año fue del 24,2% (22,4% en hombres, 26,2% en mujeres), situándose en la novena posición del total de los

27 países de la UE (5). En España, de acuerdo con los datos publicados por el Instituto Nacional de Estadística (provisionales correspondientes al primer semestre de 2023 y definitivos correspondientes al año 2022), las enfermedades del sistema circulatorio fueron la principal causa de muerte y representaron el 27,1% del total, con una tasa de 253,9 fallecidos por cada 100.000 habitantes. Con los datos desgregados por sexos, en 2022 constituyeron la principal causa de muerte en las mujeres (31.768 casos) y ocuparon el segundo puesto, por detrás de los tumores, en los hombres (28.342 casos), si bien en el primer semestre de 2023 se ha constatado un descenso de mortalidad por patología isquémica del corazón (descenso del 6,8% con respecto al mismo período de 2022) (6). A pesar de estos datos, la tasa de mortalidad por cardiopatía isquémica muestra una tendencia descendente en nuestro país desde hace más de dos décadas, tanto en hombres como en mujeres según los estudios de Hervella y col. (7) y Cainzos-Achirica y col. (8), lo que sumado al aumento de la esperanza de vida al nacimiento durante ese mismo período (hombres 75,42 años y mujeres 82,31 años en 1998; hombres 80,40 años y mujeres 85,83 años en 2018; hombres 80,36 años y mujeres 85,74 años en 2022) (9) hace que la guía de la European Society of Cardiology (ESC) de 2021 sobre la prevención de la enfermedad cardiovascular en la práctica clínica sitúe a España en el grupo de países de bajo riesgo (evaluado mediante las escalas SCORE2 y SCORE-OP) (10).

Las ECV generan una morbilidad considerable y elevados costes sanitarios. El Centre for Economics and Business Research cifró en 7.700 millones de euros el coste de las ECV en España en 2020 (11). De acuerdo con los datos aportados por Darbá y Marsá en 2022 correspondientes al análisis del periodo 2011-2019

en España, tan solo la cardiopatía isquémica supuso unos costes de hospitalización de 694 millones de euros (12,13), a los que habría que añadir otros costes (seguimiento, fármacos, rehabilitación, cuidados formales e informales, pérdidas por morbilidad y mortalidad, etc.), elevando esta cifra en la Unión Europea hasta los 282.000 millones anuales, lo que representa el 2% del producto interior bruto de los 27 países de la UE (14).

Según la Encuesta de Salud de la Fundación Española del Corazón realizada en 2021, el 57,3% de los españoles tiene dos o más factores de riesgo cardiovascular con escasas diferencias entre sexos (el 58,7% de los hombres y el 56,1% de las mujeres presentan varios factores de riesgo (15). En España la asistencia del SCA consume muchos recursos extrahospitalarios y hospitalarios pero este esfuerzo ha logrado reducir la tasa de mortalidad por esta causa en los últimos años gracias a la puesta de marcha de programas específicos (nacionales y autonómicos) dirigidos a mejorar la calidad asistencial de este tipo de pacientes (información a la población para reducir los factores de riesgo cardiovascular modificables, estrategias de prevención secundaria, organización de los recursos sanitarios [disponibilidad de unidades móviles medicalizadas, mayor accesibilidad a la angioplastia primaria, nuevos fármacos antitrombóticos]) siendo la actualización de la Estrategia en Salud Cardiovascular del Sistema Nacional de Salud de 2022 el refuerzo más reciente (16-18). Se han detectado dos áreas de mejora o crecimiento: la estandarización de la recogida de datos para su posterior análisis y el interés creciente que está adquiriendo la investigación basada en resultados de los servicios sanitarios (19-22).

### **1.1.1.2 Fisiopatología**

En la mayoría de los casos, la cardiopatía isquémica se debe a la estenosis o a la obstrucción de una o más arterias coronarias por placas ateromatosas. La investigación cardiovascular ha aportado una cantidad ingente de información sobre todas las fases de aterosclerosis y actualmente se tiene una idea bastante precisa de los procesos que se producen durante la fase inicial de la enfermedad. La presencia de una concentración elevada de colesterol y grasas saturadas en la sangre circulante provoca la acumulación de partículas lipoproteínicas en la capa íntima de las arterias, que se unen a los proteoglucanos ahí presentes y forman agregados. La permanencia en el tiempo de estos agregados facilita su oxidación por parte de enzimas locales (oxidadasas o mieloperoxidasas) o presentes en células circulantes (lipooxigenasas de los leucocitos infiltrantes), todo ello sumado a un aumento de la permeabilidad en los lugares en los que se está desarrollando la lesión.

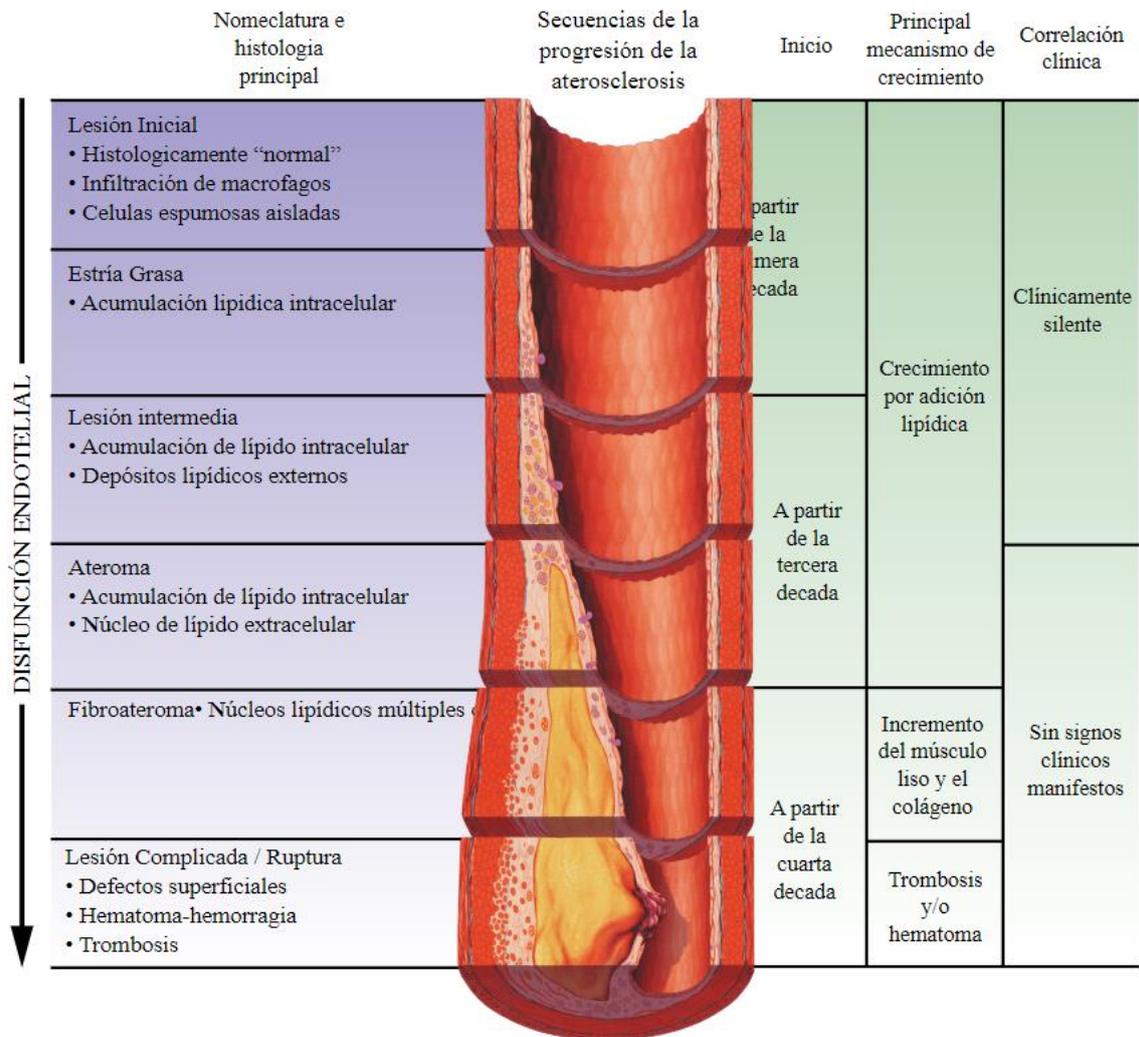
El estrés oxidativo provoca la elaboración local de citocinas, que aumentan la expresión de moléculas de adherencia en los leucocitos favoreciendo su fijación, y de quimiocinas, que facilitan su migración desde el torrente sanguíneo hacia la íntima desplazándose entre las uniones de las células endoteliales o atravesándolas (transcitos). La penetración de monocitos se acompaña de la acumulación de lípidos y su posterior transformación en células espumosas, es decir, macrófagos cargados de lípidos. Estos procesos se ven favorecidos por la expresión de diversas moléculas de adhesión (como algunas inmunoglobulinas y selectinas). Hay numerosas teorías sobre la localización de las lesiones

iniciales aunque la evidencia disponible indica una clara predilección por las regiones proximales de las arterias después de las ramificaciones o bifurcaciones, probablemente debido a las tensiones de cizallamiento laminar que soportan las células endoteliales en lugares predispuestos.

En la fase de ateroma naciente o estría grasa, los macrófagos transformados comienzan a replicarse y a reclutar monocitos adicionales sin presencia de fibrosis, trombosis o calcificación, propias del ateroma complejo. Asimismo, generan muchos mediadores proinflamatorios y moléculas oxidantes, lo que fomenta una respuesta inflamatoria en la placa y la progresión de la lesión. En este punto parece que se ponen en marcha mecanismos inmunomediados por linfocitos T colaboradores y citolíticos que son contrarrestados en parte por linfocitos T reguladores.

En la evolución posterior del ateroma inicial hacia placas más complejas intervienen las células musculares lisas, que migran desde la capa media a la íntima, donde se replican y elaboran matriz extracelular (constituida fundamentalmente por colágenos intersticiales y proteoglicanos), responsable de la evolución de la estría adiposa a la lesión fibroadiposa, con formación de una cápsula que rodea el núcleo central rico en lípidos acompañados de células muertas o en vías de necrosis (Fig. 1) (23). En la fase inicial de la lesión la placa crece hacia fuera, en dirección contraria a la luz del vaso (la llamada remodelación positiva o dilatación compensadora) mientras que la estenosis luminal se produce cuando el volumen de la placa supera el 40% del área transversal de la arteria.

Es frecuente que durante la evolución de la placa aparezcan áreas de calcificación por mecanismos similares a los implicados en la formación del hueso.



**Figura 1.** Progresión de la placa de ateroma en el endotelio arterial [en línea]. YitzhakNat/Gcarrera10, 2022. Fundación Wikimedia (23). Disponible en: [https://commons.wikimedia.org/w/index.php?title=File:Atherosclerosis\\_timeline\\_-\\_endothelial\\_dysfunction-esp\\_v1.1.svg&oldid=806216656](https://commons.wikimedia.org/w/index.php?title=File:Atherosclerosis_timeline_-_endothelial_dysfunction-esp_v1.1.svg&oldid=806216656). [Consultada el 20 de julio de 2024]. CC BY-SA 4.0 <<https://creativecommons.org/licenses/by-sa/4.0/>>, vía Wikimedia Commons.

En la mayoría de los casos, la cardiopatía isquémica se debe a la estenosis u obstrucción de una o más arterias coronarias por placas ateromatosas aunque hay procesos no ateroscleróticos (arteritis, disección, tromboembolismo, anomalías congénitas, consumo de tóxicos o complicaciones secundarias a la realización de un cateterismo) que también pueden provocar un SCA (Fig. 2)

<b>Anomalías congénitas coronarias</b>	<b>Trombosis coronaria</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Origen anómalo de una o más arterias coronarias</li> <li>Fístulas coronarias</li> <li>Aneurisma de la arteria coronaria</li> <li>Hipoplasia arteria coronaria</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Anticonceptivos orales</li> <li>Anemia de células falciformes</li> <li>Policitemia vera</li> <li>Coagulación intravascular diseminada</li> <li>Trombocitopenia inducida por heparina</li> <li>Mieloma múltiple</li> </ul>
<b>Enfermedades coronarias no ateroscleróticas</b>	<b>Aumento de la demanda y/o insuficiente aporte de oxígeno</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Angina vasoespástica</li> <li>Disfunción microvascular</li> <li>Disección coronaria</li> <li>Trauma coronario</li> <li>Disección aórtica</li> <li>Arteritis coronaria</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Tirotoxicosis</li> <li>Feocromocitoma</li> <li>Intoxicación por monóxido de carbono</li> <li>Metahemoglobinemia</li> <li>Hipotensión prolongada</li> </ul>
<b>Embolia coronaria</b>	<b>Miscelánea</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Prótesis valvular</li> <li>Trombo intracavitario</li> <li>Tumor cardíaco</li> <li>Endocarditis infecciosa</li> <li>Endocarditis trombótica no bacteriana</li> <li>Coronariografía</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Cocaína</li> <li>Contusión miocárdica</li> <li>Electrocución miocárdica</li> </ul>

**Figura 2.** Causas no ateroscleróticas de síndrome coronario agudo.

### **1.1.1.3 Clasificación del síndrome coronario agudo**

La cardiopatía isquémica puede manifestarse clínicamente como isquemia silente, angina de pecho estable, síndrome coronario agudo (SCA), insuficiencia cardíaca y muerte súbita, siendo el SCA la forma de presentación más frecuente. A su vez, el SCA engloba la angina inestable, el infarto agudo de miocardio (IAM) sin elevación del ST (IAMSEST) y el infarto agudo de miocardio con elevación del ST (IAMCEST).

La manifestación clínica más frecuente de los SCA es el dolor torácico, síntoma que desencadena una serie de evaluaciones clínicas y diagnósticas dirigidas a adoptar las decisiones terapéuticas adecuadas, aunque también deben considerarse los síntomas equivalentes, como la disnea, el dolor epigástrico, el dolor en el brazo izquierdo o derecho o en el cuello/mandíbula. El dolor torácico del SCA tiene un origen isquémico y es el resultado del desequilibrio que se produce entre la necesidad de oxígeno del músculo cardíaco y el aporte deficiente por los vasos coronarios, situación que habitualmente se debe a una reducción del flujo sanguíneo arterial a este nivel por múltiples causas.

El SCA engloba la angina inestable, el infarto agudo de miocardio sin elevación del ST y el infarto agudo de miocardio con elevación del ST. En los últimos años y sobre todo muy recientemente, ante la magnitud que ha alcanzado la investigación cardiovascular, se han publicado varios documentos que aportan la evidencia científica más relevante sobre este tema.

En agosto de 2023 se publicaron las últimas guías de la ESC para el tratamiento de los SCA (24), que se suman a la guía de AHA/ACC/ACCP/ASPC/NLA/PCNA para el manejo de pacientes con enfermedad coronaria crónica publicada en julio de 2023 (25) y al documento de consenso de la ESC de 2018 sobre la cuarta definición universal del IAM, en el que se diferencian los conceptos de daño miocárdico e infarto de miocardio y se detallan las características de los distintos tipos de IAM (26,27).

La definición universal de infarto de miocardio ha evolucionado a lo largo de este siglo XXI. Aunque inicialmente la OMS definió esta entidad a partir de los síntomas, las anomalías detectadas en el electrocardiograma (ECG) y las enzimas cardíacas, el desarrollo de biomarcadores cardíacos específicos del tejido miocárdico cada vez más específicos y sensibles, y de técnicas de imagen más accesibles o sofisticadas permiten detectar actualmente cantidades muy pequeñas de necrosis o lesión miocárdica. Asimismo, los avances terapéuticos y la mejora de las técnicas de reperfusión han justificado una revisión del concepto. Actualmente se acepta que los SCA pueden presentarse con manifestaciones clínicas diversas, con o sin alteraciones electrocardiográficas y con o sin elevaciones agudas de la troponina cardíaca. Además, si se tienen en cuenta aspectos anatomopatológicos, clínicos y procedimentales, el paciente podrá ser incluido finalmente en alguna de las cinco categorías de IAM definidas en estos documentos (Fig. 3).

<b>Tipo 1</b>	IAM secundario a rotura o erosión de una placa aterotrombótica
<b>Tipo 2</b>	IAM secundario a desajuste entre aporte y demanda de oxígeno (ateroesclerosis sin rotura de placa, espasmo coronario, disfunción microvascular, embolia coronaria, disección coronaria, bradiarritmias severas, hipoxemia grave, anemia grave, hipotensión/shock, taquiarritmia sostenida, hipertensión grave)
<b>Tipo 3</b>	IAM que provoca la muerte del paciente sin evidencia de biomarcadores cardíacos de IAM.
<b>Tipo 4</b>	4a: IAM relacionado con una ICP <sup>1</sup> hasta 48 horas después del procedimiento. 4b: IAM relacionado con la trombosis del stent. 4c: IM relacionado con la reestenosis del stent tras ICP.
<b>Tipo 5</b>	IAM relacionado con IDAC <sup>1</sup>

**Figura 3.** Tipos de IAM según la cuarta definición universal.

Los pacientes con un episodio de dolor torácico agudo y elevación persistente (más de 20 minutos) del segmento ST en el ECG presentan un SCA con elevación del segmento ST (SCACEST) causado generalmente por una oclusión coronaria completa y en la mayoría de los casos desarrollarán un IAMCEST. El IAM es una lesión miocárdica irreversible que empieza a desarrollarse al cabo de 15-30 minutos de isquemia debido a la ausencia de flujo coronario. La muerte celular progresa desde el subendocardio hasta el subepicardio y la extensión final del infarto dependerá del tiempo transcurrido hasta que el paciente reciba atención médica de calidad, de la localización de la oclusión, de la gravedad y la duración de la isquemia y de la presencia o no de circulación colateral.

<sup>1</sup> ICP: intervención coronaria percutánea. IDAC: injerto de derivación de arteria coronaria.

En los pacientes con cuadros agudos sin elevación persistente del segmento ST pero con cambios en la onda T o alteraciones transitorias del segmento ST se establecerá el diagnóstico inicial de SCA sin elevación del segmento ST (SCA-SEST) que, después de ser sometidos a una vigilancia clínica exhaustiva y de la determinación de marcadores de daño miocárdico como las troponinas, pasará a considerarse como angina inestable (AI) (marcadores negativos) o como un IAM-SEST (marcadores positivos). En la mayoría de los casos se deben a trombos transitorios, trombos no oclusivos o arterias ocluidas pero con abundante circulación colateral (28).

### 1.1.1.4 Tratamiento inicial del SCA-SEST

El abordaje terapéutico del paciente con un posible SCA-SEST comienza cuando se produce el primer contacto médico. La primera medida será establecer el diagnóstico clínico basándose en una anamnesis minuciosa y sistemática que se llevará a cabo simultáneamente al registro de un ECG de 12 derivaciones, que estará interpretado lo antes posible ( $\leq 10$  minutos; clase de recomendación I, nivel de evidencia B) (24). En todos los pacientes en los que se establezca inicialmente el diagnóstico de SCA-SEST se intentará restablecer el flujo coronario lo antes posible conforme a dos estrategias ampliamente evaluadas: la reperfusión mecánica mediante intervencionismo coronario percutáneo si el paciente puede acceder a un centro con ICP antes de 120 minutos y, si esto no fuera posible, la reperfusión farmacológica mediante agentes fibrinolíticos, si bien la primera obtiene mayores tasas de reperfusión, menores reoclusiones y mejores resultados clínicos. En la Comunidad de Madrid, salvo situaciones excepcionales, se aplica la primera estrategia, dada la enorme red de centros

con salas de hemodinámica y la implementación del Código Infarto Madrid desde 2011 a través del Plan Estratégico de Cardiología (29), con su posterior actualización en 2022 (30).

De acuerdo con la actualización de este plan de actuación, además de la medicación establecida para el tratamiento de los síntomas iniciales o los que puedan desarrollar hasta su llegada al hospital, los pacientes con diagnóstico de SCACEST han de recibir doble antiagregación con ácido acetilsalicílico (AAS) (300-500 mg por vía oral o intravenosa) y un antagonista del receptor de adenosina difosfato (ADP) (preferentemente 180 mg de ticagrelor o 60 mg de prasugrel, quedando la administración de 600 mg de clopidogrel para los casos dudosos o en pacientes con un riesgo elevado de sangrado), sin administración prehospitalaria de ningún anticoagulante.

Habitualmente estos pacientes presentan dolor intenso, que en muchos casos requiere opioides, y síntomas vegetativos de diversa intensidad, que provocan la aparición de vómitos a pesar de recibir metoclopramida u otros antieméticos por vía intravenosa. En muchos casos el pretendido efecto antiagregante precoz fracasa y el paciente llega a la unidad de hemodinámica sin que se haya podido detener precozmente la progresión del proceso aterotrombótico. En este sentido, últimamente ha surgido cierta controversia sobre el uso de morfina que, según algunos autores, afecta negativamente a la absorción y a la farmacodinámica de ticagrelor (31), y aumenta la reactividad plaquetaria cuando se utiliza como analgésico antes de la ICP en pacientes que hayan recibido ticagrelor (32). Otros autores consideran que genera un estado protrombótico, limita la reperfusión espontánea de la región afectada e incluso aumenta el tamaño del infarto (33), y

que podría sustituirse por fentanilo o incluso por paracetamol para evitar este efecto adverso con un nivel equivalente de analgesia (34-38).

En la GPC de la ESC de 2012 se indicaba textualmente: “La aspirina debe administrarse preferiblemente por vía oral (recomendable una dosis de 150-300 mg), incluso en comprimidos masticables, para asegurar una inhibición completa de la agregación plaquetaria dependiente de tromboxano A<sub>2</sub>, pero puede administrarse por vía IV en pacientes que no pueden deglutir” (39-40). En ningún momento se nombra al acetilsalicilato de lisina (AL); tampoco en el documento de comentarios sobre el guía elaborado en su momento por el grupo de trabajo de la SEC (41). En la GPC de la ESC de 2015 sobre el tratamiento de los síndromes coronarios agudos en pacientes sin elevación persistente del segmento ST se dice textualmente: “La dosis de carga recomendada de AAS normal (formulación no entérica) es de 150-300 mg y la dosis intravenosa recomendada es de 150 mg.” En ningún momento nombra al AL; de nuevo, tampoco aparecía nombrado o como opción en el documento de comentarios sobre dicha guía elaborado por la SEC (42-43).

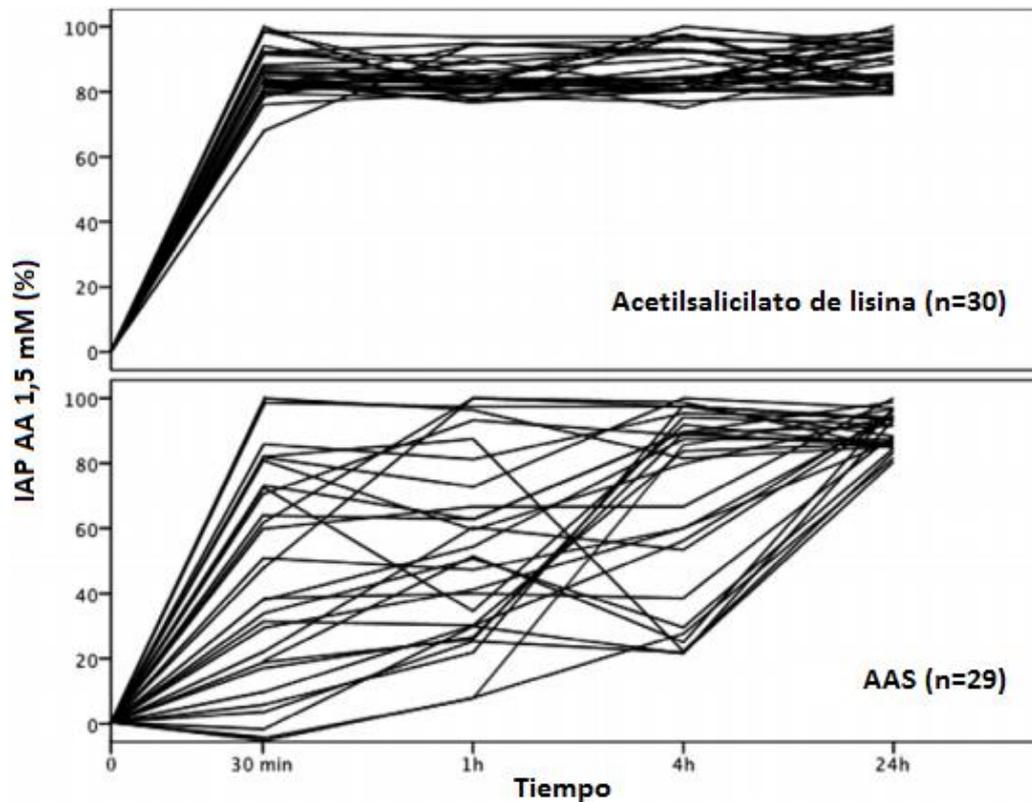
Sin embargo, desde antes de la implantación del Código Infarto Madrid, un número creciente de médicos de diferentes ámbitos (servicios hospitalarios de urgencias, cardiólogos, intensivistas, médicos de emergencias) comenzaron a utilizar AL en dosis de 450 mg por vía intravenosa como opción equivalente al AAS administrado por vía oral.

En el año 2000 Gurfinkel y col. publican un trabajo en el que comparan la administración de 320 mg de AL oral y 320 mg de AAS oral y obtienen unos

resultados de agregación plaquetaria significativamente mejores con AL que con AAS (44).

En 2009 se publicó un trabajo de Majluf-Cruz A. y col. (45) en el que evaluaron los efectos sobre la agregación plaquetaria y la activación del complejo de la glucoproteína (GP) IIb/IIIa utilizando distintos regímenes terapéuticos orales de AAS, AL y clopidogrel en monoterapia (AAS 75 mg, AL 160 mg, clopidogrel 75 mg) y combinados (AL 160 mg con clopidogrel 75 mg y AAS 75 mg con clopidogrel 75 mg) durante 14 días en 14 voluntarios sanos; llegaron a la conclusión de que la administración oral de AL/clopidogrel y de AAS/clopidogrel tenía una eficacia equivalente.

En 2015 Vivas y col. (46) publican los resultados del estudio ECCLIPSE realizado en voluntarios sanos: la administración intravenosa de 450 mg de AL y 60 mg de prasugrel por vía oral inhibió el 82% de la agregación plaquetaria a los 30 minutos mientras que con 300 mg de AAS oral y 60 mg de prasugrel oral fue tan solo del 44%. A las 4 horas, la combinación de AAS y prasugrel sólo había logrado inhibir el 44% de la agregación plaquetaria (Fig. 4).



**Figura 4.** Representación gráfica de la inhibición de la agregación plaquetaria (IAP) de los sujetos del primer estudio ECCLIPSE con estímulos de ácido araquidónico (AA) 1,5 mmol/L en el momento basal, a los 30 minutos, 1 hora, 4 horas y 24 horas después de recibir AL 450 mg IV más prasugrel 60 mg oral (arriba) o AAS 300 mg oral más prasugrel 60 mg oral (abajo). Tomada de “Impact of intravenous lysine acetylsalicylate versus oral aspirin on prasugrel-inhibited platelets. Results of a prospective, randomized, crossover study (the ECCLIPSE Trial). D. Vivas y col., 2015. *Circ Cardiovasc Interv.* 2015;8:e002281. Derechos de autor, 2015.

En 2022 Fabris y col. (47) publican los resultados de un estudio observacional (dos fases: antes de la aplicación de un protocolo asistencial regional y después de su puesta en marcha) realizado en 2019 en el que se incluyó a más de 500 pacientes con SCACEST. En la primera fase no se administraba pretratamiento y en la segunda fase se utilizó AL 250 mg IV en el primer contacto médico y un

segundo antiagregante (clopidogrel, ticagrelor o prasugrel) en el laboratorio de hemodinámica. Los resultados de flujo TIMI, tamaño del infarto (expresado con valor máximo de troponina) y fracción de eyección del ventrículo izquierdo fueron mejores en el grupo tratado que en el correspondiente al período en el que no existía un protocolo de pretratamiento, con diferencias estadísticamente significativas, pero sin diferencias en la puntuación de la escala de riesgo hemorrágico BARC (48).

## **1.2. PLAQUETAS Y FUNCIÓN PLAQUETARIA**

### ***1.2.1 Estructura de las plaquetas***

Las plaquetas son células enucleadas de 1-2  $\mu\text{m}$  de tamaño y morfología variable que se forman en la médula ósea por fragmentación del citoplasma de los megacariocitos. La trombopoyetina regula la proliferación y maduración de los megacariocitos y por lo tanto la producción de plaquetas (49).

En circunstancias fisiológicas las plaquetas circulan en su forma no activa y expresan un número reducido de las numerosas moléculas que interactuarán con otras plaquetas y otras células del entorno cuando se encuentran en la forma activa. Los principales orgánulos de la plaqueta son la membrana plasmática, el citoesqueleto, el sistema canalicular abierto, el sistema tubular denso y gránulos específicos que contienen dichas moléculas. Según Senzel y col. (50), las plaquetas activadas por trombina liberan más de 300 proteínas diferentes, muchas de ellas relacionadas con reacciones inflamatorias.

Las plaquetas activadas de los pacientes con IAMCEST exacerbaban la lesión cardíaca mediada por isquemia o reperfusión. En modelos animales (conejos) se ha constatado que la administración de cangrelor 10 minutos antes de la reperfusión contribuye a reducir hasta un 45% las dimensiones del área infartada (51). También en conejos, la administración de ticagrelor una hora antes del procedimiento de reperfusión lograba el mismo efecto (52,53). Se llevó a cabo un estudio aleatorizado prospectivo en régimen abierto en pacientes con IAMCEST a los que se administró cangrelor más ticagrelor o ticagrelor solo antes

de la ICP primaria y se observó que el grupo que recibió cangrelor mostraba niveles más bajos de marcadores de respuesta inflamatoria, y que ese efecto cardioprotector persistía a las 48 horas y a los 3 meses en las resonancias magnéticas con contraste realizadas (54).

El número de plaquetas de un individuo tiende a mantenerse constante. La población total de plaquetas puede clasificarse en subpoblaciones con diferentes tamaños. Las plaquetas más grandes, conocidas como megatrombocitos, difieren de las más pequeñas fundamentalmente en el número de gránulos y en las propiedades de adhesión y agregación.

La membrana plasmática tiene una composición en glucoproteínas variable, que depende del estado de activación de la plaqueta. Las glucoproteínas clásicas han sido subclasificadas en distintas familias: integrinas, glucoproteínas ricas en leucina y selectinas.

Las integrinas son un grupo de cinco receptores de la membrana plaquetaria entre los que destacan el complejo GP IIb/IIIa. Es la integrina más abundante y su función principal es actuar como receptor del fibrinógeno; se han identificado más de 80.000 complejos en la membrana plasmática de la plaqueta normal y también está presente en las membranas del sistema canalicular abierto y de los gránulos  $\alpha$ ; en determinadas condiciones pueden expresarse en superficie. Este complejo también actúa como receptor para otras proteínas adhesivas, como la fibronectina y el factor de von Willebrand (FvW) (55).

En el grupo de las glucoproteínas ricas en leucina destaca el complejo GP Ib/V/IX, que es un receptor específico implicado en la adhesión y agregación plaquetaria. Consta de dos cadenas ( $\alpha$  y  $\beta$ ) unidas mediante una proteína

conectiva llamada GPIIb/IIIa. Es el principal responsable de la adhesión de las plaquetas al subendotelio en zonas vasculares donde prevalecen condiciones de flujo caracterizadas por una elevada tensión de cizallamiento. Este complejo interactúa con las estructuras subendoteliales, principalmente con el colágeno, a través del FvW, un ligando adhesivo presente en las células endoteliales en unas estructuras conocidas como cuerpos de Weibel-Palade. Asimismo, el complejo GPIIb/IIIa también funciona como lugar de unión de alta afinidad para la trombina.

En el grupo de las selectinas hay que mencionar a la GMP140 (*Granule Membrane Protein*), también conocida por selectina P o PADGEM. La presencia de GMP140 en la superficie de la membrana modifica las propiedades funcionales de la plaqueta e influye en la interacción de las plaquetas activadas con neutrófilos, monocitos, y algunos subtipos de células T a través de diferentes mecanismos (adhesión, intercambio de mediadores solubles y generación de moléculas señalizadoras), un proceso que puede ser relevante en la inflamación y la trombosis (56).

El sistema canalicular abierto es una red de vesículas y canales interconectados que se ramifican a través de todo el citoplasma y que se comunican con la superficie; se localiza fundamentalmente debajo de la membrana celular. Son invaginaciones de la membrana citoplasmática que actúan como un sistema de comunicación para el acceso de sustancias desde el exterior hacia el interior de la célula y para la evacuación de moléculas desde los gránulos hacia el exterior de la plaqueta.

La plaqueta también posee el sistema tubular denso, constituido por canalículos más cortos y opacos que forman una red continua por todo el citoplasma cuyas membranas derivan del retículo endoplásmico de los megacariocitos; es el lugar principal de almacenamiento del calcio intraplaquetario y los fosfolípidos de sus membranas actúan como sustratos para la síntesis de prostaglandinas y tromboxano A<sub>2</sub> (TX<sub>2</sub>).

El citoesqueleto es una red de elementos filamentosos que mantienen la estructura de la plaqueta y participan en las respuestas plaquetarias a la activación gracias a la presencia de proteínas contráctiles como la actina y la miosina.

La plaqueta contiene numerosos gránulos que se distinguen por su contenido específico. Se reconocen cuatro tipos: gránulos alfa, gránulos densos, lisosomas y microperoxisomas. Los gránulos alfa son los más abundantes (aproximadamente 85%). Contienen diversas proteínas, algunas específicas de las plaquetas, como el factor de crecimiento derivado de la plaqueta (PDGF en inglés). En la fase de secreción se liberan estos factores en las proximidades de la plaqueta para intervenir en la hemostasia mediante un efecto procoagulante, estimulando la adhesión y la agregación y favoreciendo los procesos de reparación de los vasos lesionados. La membrana de los gránulos  $\alpha$  contiene proteínas que se expresan en la superficie de la membrana citoplasmática después de la activación, como el complejo GP IIb/IIIa. Los gránulos densos contienen calcio, serotonina, ADP, trifosfato de adenosina (ATP), pirofosfato y pueden captar dopamina desde el exterior. El ADP actúa como cofactor de la agregación plaquetaria e interacciona con receptores específicos localizados en la superficie plaquetaria. Se conocen al menos dos receptores para el ADP en la

plaqueta: uno acoplado a la proteína Gq (receptor P2Y1) y otro acoplado a la proteína Gi (receptor P2Y12), que es esencial para la hemostasia primaria, y que se expresa en miocardiocitos y plaquetas.

Los lisosomas contienen abundantes enzimas hidrolíticas, fundamentalmente hidrolasas ácidas. Además de los gránulos implicados directamente en la función hemostática, la plaqueta posee otros orgánulos esenciales para su metabolismo, como mitocondrias, gránulos de glucógeno y de lípidos. La matriz mitocondrial contiene enzimas del ciclo de Krebs y de la  $\beta$ -oxidación de ácidos grasos, que otorgan a la plaqueta una enorme capacidad de producción rápida de energía para los procesos de agregación, secreción y retracción del coágulo.

### ***1.2.2 Funciones de las plaquetas***

Las principales funciones relacionadas con la rotura de la placa aterosclerótica son la adhesión, la secreción y la agregación plaquetarias. La disrupción de las células del endotelio vascular expone los componentes de la matriz subendotelial a las plaquetas circulantes, lo que desencadenaría la formación de un trombo. Para mantener la homeostasia, el endotelio debe crear una barrera efectiva que impida que las plaquetas circulantes alcancen la matriz y se inicie el proceso de formación del trombo. Además de actuar como una barrera física, las células endoteliales sintetizan y elaboran diversos componentes, como prostaglandina I<sub>2</sub>, óxido nítrico y enzimas (CD39/CD73) involucradas en el metabolismo del ADP. Estos componentes impiden la activación plaquetaria y son responsables de la naturaleza no aterogénica del endotelio normal.

La fase de adhesión tiene dos etapas: frenado inicial de las plaquetas circulantes y adhesión firme de las plaquetas a la pared del vaso. La subunidad alfa de la GP Ib está presente en la superficie de la plaqueta e inicia el proceso de adhesión uniéndose al dominio A1 del FvW de la superficie endotelial. Las fibras de colágeno (tipos I, III y VI) presentes en la superficie del vaso también establecen uniones estables con las plaquetas a través de dos receptores plaquetarios: la GPVI e integrina  $\alpha 2\beta 1$ . Además, la GP  $Ib\alpha$  es el receptor más conocido de la proteína Mac-1, presente en la superficie de los leucocitos activados; esta interacción es fundamental en la respuesta inflamatoria mediada por las plaquetas. Las propiedades fenotípicas de las células endoteliales y la composición de la matriz subendotelial varían de unos vasos a otros. Es más, las células endoteliales de un mismo vaso pueden tener características diferentes, de modo que las zonas con flujo turbulento, localizadas fundamentalmente en las bifurcaciones de los vasos, son más proclives al desarrollo de lesiones ateroscleróticas y la respuesta genética a las fuerzas de cizallamiento puede influir en la expresión de las proteínas endoteliales (57).

La adhesión plaquetaria genera señales intra y extracelulares que desencadenan la fase de activación, manifestada por la secreción de las moléculas proinflamatorias y protrombóticas contenidas en los gránulos de las plaquetas y por el reclutamiento de moléculas del entorno que contribuyen a esta respuesta. En esta fase de activación es fundamental el receptor CLEC2, presente de forma muy abundante en las plaquetas pero también en los neutrófilos, que es activado mediante la podoplanina, una glucoproteína transmembrana, provocando una serie de eventos señalizadores similares a los que se producen después del contacto con el colágeno (58). Uno de los

acontecimientos más llamativos que se producen durante la fase de activación es la reorganización del citoesqueleto de actina, que se traduce en la pérdida de la morfología discoide de la plaqueta inactiva y su transformación en un elemento irregular con múltiples proyecciones filopodales.

Durante la fase de activación/secreción se liberan numerosas sustancias intra y extraplaquetarias que modifican las propiedades mecánicas del trombo, regulan la coagulación, contribuyen a la adhesión celular y modulan el crecimiento de las células de la pared vascular. Además, aunque las plaquetas son anucleadas, contienen ácido ribonucleico mensajero (ARNm) (el llamado transcriptoma plaquetario) y pueden sintetizar algunas proteínas relacionadas con la apoptosis y la inflamación.

Una de las moléculas más importantes liberadas por los gránulos densos de las plaquetas es el ADP que a su vez interactúa con receptores específicos localizados en la superficie plaquetaria (P2Y1 y P2Y12), que actúan de modo sinérgico en la activación de las plaquetas (P2Y1 probablemente origine la activación inicial reversible y P2Y12 sería responsable de la activación prolongada y de la agregación plaquetaria). El ADP y el ATP, además de actuar como coactivadores plaquetarios, influyen en el tono vascular.

Además de ADP, los gránulos densos de las plaquetas también liberan calcio (que participa en la formación de fibrina), fósforo inorgánico y polifosfatos (regulan la coagulación y el sistema fibrinolítico) y serotonina (efecto vasoconstrictor y efecto activador de las propias plaquetas).

Los lisosomas plaquetarios contienen elastasas y otras proteasas que intervienen en la degradación de la matriz extracelular. Los gránulos alfa liberan

proteínas adhesivas (fibrinógeno, fibronectina, FvW, tromboespondina, vitronectina), moduladores del crecimiento (PDGF, CTAP III, factor plaquetario 4) y factores de la coagulación (fibrinógeno, factor V, factor XI, proteína S y PAI-1).

El complejo GP IIb/IIIa es un protagonista esencial de la fase de agregación ya que después de la activación plaquetaria sufre una transformación estructural que aumenta su afinidad por sus ligandos, el fibrinógeno y el FvW, que actúan como puentes y unen entre si las plaquetas adyacentes. Después de su unión al GP IIb/IIIa, el fibrinógeno y el FvW inducen señales que aumentan la activación plaquetaria y la expresión de más receptores de GP IIb/IIIa, generando un bucle de retroalimentación positiva. Desde hace tiempo los avances terapéuticos han centrado su interés en este complejo al actuar como efector final de la agregación plaquetaria. La fibrina, la molécula final del sistema de la coagulación, mantiene juntos los agregados plaquetarios y los ancla al foco de la lesión.

Además de la exocitosis de los gránulos plaquetarios, la activación plaquetaria se amplifica mediante la liberación pasiva de  $\text{TXA}_2$  de las plaquetas, sintetizado como consecuencia de la liberación de ácido araquidónico por acción de la fosfolipasa A2. El ácido araquidónico es el sustrato de la ciclooxigenasa-1 (COX-1). La COX-1 produce inicialmente endoperóxidos cíclicos de las prostaglandinas que se transforman en  $\text{TxA}_2$  por acción de la  $\text{TxA}_2$  sintasa. Además de intervenir en la activación plaquetaria, el  $\text{TxA}_2$  provoca la contracción de las células del músculo liso vascular.

En los últimos años han surgido varias publicaciones que resaltan la necesidad de profundizar en la investigación de los gránulos plaquetarios por su posible implicación en mecanismos responsables de un mayor nivel de lesión tisular (en

modelos animales se han observado efectos de naturaleza intravascular que favorecerían la formación de microtrombos en la red vascular coronaria, inducirían interacciones con mecanismos proinflamatorios leucocitarios y estimularían la liberación de moléculas vasoconstrictoras) o estrechamente relacionados con acciones sobre los miocardiocitos a través de la secreción de esfingosina cinasa, capaz de generar esfingosina-1-fosfato, un mediador esencial de la cardioprotección implicado en múltiples vías de señalización (59-61).

### ***1.2.3 Evaluación de la función plaquetaria***

La constatación de la variabilidad de la respuesta a clopidogrel (aproximadamente uno de cada tres pacientes tratados presenta una reactividad plaquetaria alta [RPA] en la fase inicial y durante el tratamiento, lo que incrementa el riesgo de aparición de episodios isquémicos tras las ICP al ser menos efectivo), generó un interés creciente por la monitorización de la función plaquetaria y por el tratamiento antiagregante personalizado hasta el punto de que las pruebas de función plaquetaria (PFP) recibieron una recomendación de clase IIb (nivel de evidencia B) en las GPC europeas y estadounidenses de 2011 y 2012 ante la posibilidad de que sus resultados condujeran a la modificación del tratamiento del paciente de alto riesgo (62-64).

Sin embargo, en ensayos clínicos prospectivos aleatorizados a gran escala, el uso de las PFP no ha logrado demostrar un claro beneficio clínico. En 2014 se presentaron las controvertidas conclusiones de un metaanálisis de 30 ensayos publicados hasta 2013 en las que se establecía que la reducción de la RPA

disminuía el riesgo de episodios isquémicos en pacientes con SCA sometidos a ICP aunque la estrategia de reducir la reactividad plaquetaria no mejoraba los resultados clínicos de pacientes con mala respuesta a clopidogrel o con enfermedad coronaria estable (65).

En el estudio ARCTIC no se observaron diferencias entre el grupo monitorizado (tratado mayoritariamente con clopidogrel) y el grupo que recibió la estrategia convencional aunque su diseño contaba con numerosas limitaciones metodológicas (66). En 2016 se presentaron los resultados del ensayo ANTARCTIC, que evaluó la utilidad de la monitorización de la función plaquetaria para el ajuste del tratamiento antiagregante en ancianos con SCA tratados con clopidogrel y prasugrel, y concluyeron que la individualización del tratamiento antiagregante en función de los resultados de las PFP no aportaba ningún beneficio clínico (reducción de la frecuencia de sangrado, IAM, muerte por causas cardiovasculares, trombosis del stent o necesidad de revascularización urgente) (67).

Por el contrario, en estudios de menor tamaño, con diseños más adecuados, se puso de manifiesto que el uso de las PFP puede ser efectivo (reducción de la frecuencia de acontecimientos adversos, como la trombosis del stent, sin incremento de hemorragias mayores o menores conforme a los criterios TIMI) si se utilizan de la manera adecuada (68,69).

Desde entonces han aparecido varios trabajos en la literatura en los que se aborda la realización de PFP o de técnicas de genotipificación en función de factores de riesgo cardiovascular, antecedentes de hipersensibilidad a fármacos, ámbito geográfico o perfil étnico del paciente (70-74). Probablemente sea

necesario mejorar el diseño de los estudios y establecer con más precisión los puntos de corte para poder desarrollar una terapia guiada adecuada.

### **1.3 TRATAMIENTO ANTIPLAQUETARIO**

Los mecanismos de activación y agregación de las plaquetas son responsables de las manifestaciones clínicas de la aterosclerosis en sus diferentes formas de presentación clínica. Los antiagregantes plaquetarios se han convertido en un pilar fundamental del tratamiento farmacológico de estos pacientes. Hasta la fecha se sabe que hay una serie de receptores de superficie implicados en estos procesos, como las integrinas, los receptores acoplados a proteínas G y los receptores de tirosincinasa, así como moléculas intracelulares que participan en estos procesos y que se han convertido en dianas terapéuticas reales y potenciales.

Además del ácido acetilsalicílico, del acetilsalicilato de lisina y del triflusal, representantes de la inhibición de la COX-1, desde hace años han ido surgiendo agentes implicados en otras vías, como los inhibidores de los receptores P2Y<sub>12</sub> (ticlopidina, clopidogrel, prasugrel, ticagrelor, cangrelor elinogrel y selatogrel), los antagonistas de GP IIb/IIIa (abciximab, eptifibatida, tirofibán, lamifibán, zalunfibán), los antagonistas del receptor PAR1 de la trombina (vorapaxar, atopaxar) y los moduladores del monofosfato de adenosina cíclico (AMPc) plaquetario (prostaciclina, iloprost, dipyridamol), algunos aprobados en determinadas indicaciones, otros en estudio y por último alguno descartado al no aportar una clara ventaja (75,76).

Los avances terapéuticos en la atención que reciben los pacientes con SCACEST, fundamentalmente la reducción del tiempo transcurrido hasta el primer contacto médico, la generalización de protocolos regionales de asistencia emergente y el uso más extendido de tratamientos antiplaquetarios potentes y de ICP, explican la mejora de los resultados observados, fundamentalmente en mortalidad, como ya puso de manifiesto el estudio DIOCLES entre otros hace una década (77).

Las GPC de la ESC de 2017 para el manejo del infarto agudo de miocardio en pacientes con elevación del segmento ST recomendaban el uso de AAS por vía oral o IV (si no se puede deglutir) (clase de recomendación I, nivel de evidencia B) tan pronto como sea posible en todos los pacientes sin contraindicaciones, combinado con un inhibidor del receptor P2Y12 (ticagrelor o prasugrel; clase de recomendación I, nivel de evidencia A) durante la atención inicial al paciente con esta patología (antes o al menos en el momento de la ICP). En estas guías clopidogrel quedaba reservado a situaciones en las que no se tuviera acceso a ticagrelor o prasugrel o estuvieran contraindicados (78).

En las GPC de la ESC de 2023 se formulan unas recomendaciones más abiertas; literalmente indican que puede considerarse el pretratamiento con un inhibidor del receptor P2Y12 (no se especifica cuál) en pacientes con un IAMCEST a los que se les vaya a realizar una ICP primaria (clase de recomendación IIb, nivel de evidencia B) (24), con especial atención a los pacientes con riesgo elevado de sangrado.

A continuación se abordan los fármacos que van a utilizarse en este estudio durante la asistencia de los pacientes reclutados.

### 1.3.1 Inhibidores de la ciclooxigenasa-1

#### 1.3.1.1 Ácido acetilsalicílico

Los antiinflamatorios no esteroideos (AINE), como el AAS, inhiben la enzima COX-1 y por consiguiente inhiben la síntesis de TXA<sub>2</sub> aunque en grados diferentes. El AAS logra una inactivación casi completa ( $\geq 97\%$ ) y persistente ( $\geq 24$  horas) de la COX plaquetaria (isoforma COX-1) mientras que los demás AINE actúan como inhibidores reversibles de esta enzima. Además, como las plaquetas son células anucleadas y prácticamente no pueden realizar la síntesis de proteínas, no tienen capacidad para reponer la actividad enzimática y la inhibición plaquetaria se prolonga durante toda la vida de la plaqueta (7-9 días).

El AAS inhibe la COX mediante su unión al residuo de arginina 120 y la acetilación de una serina fundamental (529 en el caso de la COX-1 plaquetaria y 516 en la COX-2 endotelial) con lo que reduce la síntesis plaquetaria de TXA<sub>2</sub>. Asimismo, en las plaquetas el AAS reduce la secreción de gránulos densos, actividad implicada en la liberación de moléculas proagregantes y vasoactivas durante el proceso de activación plaquetaria. Por otra parte, un metabolito del AAS, el ácido salicílico, tiene cierto efecto fibrinolítico como consecuencia de su interacción con neutrófilos y monocitos, que liberan enzimas proteolíticas (catepsina G y elastasa).

El AAS bloquea la agregación secundaria inducida por trombina, colágeno o ADP al inhibir la producción plaquetaria de diacilglicerol, aunque a dosis muy elevadas ( $>650$  mg/día), lo que se acompaña de efectos adversos importantes debidos a la inhibición de la COX endotelial (isoforma COX-2), reduciendo la síntesis de

prostaglandina I<sub>2</sub> (PG-I<sub>2</sub> o prostaciclina), que se sabe que es un cardioprotector importante.

Además de los efectos antiplaquetarios, el AAS inhibe la síntesis de diversas prostaglandinas, inhibe la síntesis de interleucina 6 (IL-6) en los leucocitos y reduce la actividad de los inhibidores de la enzima óxido nítrico sintasa endotelial (eNOS) que, en conjunto, contribuyen a explicar la magnitud de sus efectos beneficiosos más allá de la pura inhibición plaquetaria.

La primera evidencia sobre el efecto beneficioso del AAS en isquemia miocárdica procede del ensayo ISIS-2, publicado en 1988 (79-80), y se sabe que con una dosis de tan solo 160 mg se bloquea completamente la COX-1 plaquetaria. Asimismo, ha quedado establecido el uso de AAS en dosis de 100-150 mg/día como prevención secundaria de episodios isquémicos en pacientes de alto riesgo, aunque se desaconseja su uso como medida de prevención primaria en la población general por el riesgo de efectos adversos importantes, fundamentalmente hemorragias y complicaciones gastrointestinales. La literatura reciente ha aportado trabajos a favor de este uso con ciertas limitaciones (podría ser beneficioso en pacientes con genotipos de alto riesgo para desarrollar hiperlipoproteinemia A dado que se considera un factor de riesgo independiente de enfermedad cardiovascular) pero también en contra (la dosis de carga podría tener efectos deletéreos sobre los efectos protectores de estatinas, ticagrelor, morfina y sobre los mecanismos de acondicionamiento miocárdico observados en estudios realizados en modelos animales) (81-84).

A pesar de lo anterior, el AAS sólo reduce los episodios clínicos un 30% aproximadamente por la llamada “resistencia” al AAS debida a diversos

mecanismos, como el incumplimiento del tratamiento, la reducción o el retraso en la absorción del fármaco debido al recubrimiento entérico de algunas formulaciones, la producción de TX<sub>2</sub> por vías diferentes a la COX-1, el aumento de la actividad de las vías de activación plaquetaria independientes de TX<sub>2</sub>, la utilización simultánea de fármacos que interfieran con los efectos del AAS y factores farmacogenómicos (responsables de dicha resistencia especialmente en pacientes (85)). Además, se ha descrito la denominada hipersensibilidad al AAS, que requeriría la modificación de la doble antiagregación plaquetaria (DAP) con sustitución del AAS por otro agente, o la aplicación de procedimientos de desensibilización, como han propuesto algunos autores (86-88).

En las últimas guías clínicas publicadas para pacientes con IAMCEST se recomienda el uso de AAS en dosis de carga de 150-300 mg por vía oral o de 75-250 mg IV si la ingestión oral no es posible, seguida de una dosis de mantenimiento de 75-100 mg/día (24).

### **1.3.1.2 Acetilsalicilato de lisina**

El acetilsalicilato de lisina (AL) es una sal soluble que se transforma en ácido acetilsalicílico tras su administración y se metabolizada en el hígado transformándose en ácido salicílico, que es su forma activa (89). Desde hace tiempo está establecido su perfil farmacocinético y posológico (90-92). Se considera que ejerce su acción antiplaquetaria mediante la reducción de la beta-tromboglobulina y del factor plaquetario 4 (93), con menos efectos adversos gastrointestinales que el AAS (94). Se han evaluado sus efectos en diversos perfiles de sujetos, tanto voluntarios sanos (46) como pacientes con enfermedad

coronaria (95-100), así como la carga económica que supondría su uso en prevención secundaria de la enfermedad coronaria (101). En un estudio realizado en pacientes con enfermedad coronaria crónica estable, el uso de AL oral (320 mg) comparado con AAS (320 mg) fue más eficaz y logró una mayor velocidad de inhibición de la agregación plaquetaria (44); en otro estudio reciente, con una muestra reducida de pacientes con IAMCEST, se comparó el efecto farmacodinámico (evaluado mediante la cuantificación de la reactividad plaquetaria a las dos horas de la administración de los fármacos) de una dosis de carga oral de AAS 300 mg (comprimido sin cubierta entérica) con el de una dosis de carga intravenosa de AL 150 mg sin obtener resultados estadísticamente significativos (102).

En el ámbito de la investigación básica se han publicado varios estudios acerca del efecto inhibitor del AL sobre la proliferación de fibroblastos y la hiperproducción de colágeno de tipo I y III (103-106).

### ***1.3.2 Inhibidores de los receptores P2Y12***

#### **1.3.2.1 Evolución histórica**

La búsqueda de mejores resultados de eficacia y seguridad en pacientes con cardiopatía isquémica tratados con AAS y otros fármacos condujo a la búsqueda de nuevos antiagregantes. La ticlopidina, estudiada inicialmente en la prevención primaria de ictus, fue la primera tienopiridina utilizada como DAP en el campo de la cardiopatía isquémica, si bien la demora en el inicio del efecto antiagregante y la aparición de trombopenia y neutropenia como efectos adversos limitó su uso, siendo sustituida progresivamente por clopidogrel (107). El clopidogrel, también

antagonista irreversible del receptor P2Y<sub>12</sub> del ADP, es una tienopiridina de segunda generación que se administra por vía oral como profármaco y que tras su metabolización hepática (doble paso hepático de modo que en el segundo paso se inactiva cerca del 85% del fármaco absorbido) inhibe de forma selectiva e irreversible el receptor P2Y<sub>12</sub>, uno de los tres presentes en la superficie de la membrana plaquetaria para el ADP (junto con P2Y<sub>1</sub> y P2X).

Aprobado por la FDA en 1997, puede decirse que los primeros datos sobre la utilidad de clopidogrel en cardiopatía isquémica proceden de CURE-PCI, un subestudio del ensayo CURE en el que se utilizó clopidogrel (dosis de carga de 300 mg y dosis de mantenimiento de 75 mg/día) y AAS (75-325 mg) en pacientes con SCASEST (108-110). La aportación principal fue una mejora de los resultados de eficacia antes (incidencia de IAM o isquemia refractaria) y después de la ICP (menor tasa de muerte cardiovascular, IAM o revascularización urgente) en el grupo que recibió clopidogrel comparado con el de placebo. Poco después, en el ensayo CREDO (dosis de carga de clopidogrel de 300 mg y dosis de mantenimiento de 75 mg/día con AAS 325 mg en el grupo experimental; AAS 75-325 mg en el grupo de placebo), realizado en pacientes candidatos a recibir una ICP por un IAM reciente o angina inestable, quedó patente que el beneficio de la combinación de clopidogrel con AAS se obtenía cuando se administraba con una antelación de al menos 6 horas (la duración media del intervalo transcurrido entre aleatorización e ICP fue de 9,8 horas) (111).

Son evidentes los beneficios que ha aportado la DAP con AAS y clopidogrel al tratamiento de los pacientes con SCA pero se han hecho patentes dos limitaciones: la lentitud con la que alcanza su efecto en situaciones agudas y la considerable variabilidad interindividual en la respuesta antiagregante (la

llamada “resistencia” a clopidogrel”) debida a diversos factores genéticos (polimorfismos puntuales de CYP2C19 (112-113), algunos presentes hasta en el 30% de la población estadounidense (114), y también muy frecuentes en poblaciones asiáticas en comparación con europeas o africanas), celulares (la absorción de clopidogrel está regulada por la glucoproteína P que se localiza entre otros tejidos en las células epiteliales del intestino y cuyo nivel de expresión o función puede condicionar la biodisponibilidad del fármaco) y clínicos (más frecuente en pacientes obesos y diabéticos), con hasta un 40% de pacientes calificados como pobres respondedores a la DAP con clopidogrel,, con el consiguiente incremento del riesgo (hasta el triple según algunos autores) de desarrollar episodios cardiovasculares, fundamentalmente trombosis subaguda tras la implantación de una endoprótesis (115-122).

En 2009 llega la tercera generación de tienopiridinas con prasugrel, que también inhibe de forma irreversible el receptor P2Y<sub>12</sub>. La primera evidencia sobre el uso de prasugrel en pacientes con SCA (tanto SCACEST como SCASEST, pero disgregados en dos subgrupos) procede del ensayo TRITON-TIMI 38 (prasugrel 60 mg de dosis de carga y 10 mg/día de dosis de mantenimiento, con AAS 75-162 mg en el grupo experimental; clopidogrel 300 mg de dosis de carga y 75 mg/día de dosis de mantenimiento, con AAS 75-162 mg en el grupo de comparación) (123). Los resultados de eficacia fueron favorables a la DAP (y estadísticamente significativos) en todos los intervalos temporales evaluados desde la aleatorización (3 días, 30 días, 90 días y 15 meses, tanto en SCACEST como en SCASEST) y no hubo diferencias significativas en la tasa de hemorragia mayor a 30 días como principal variable de seguridad, si bien en un análisis específico posterior se identificaron tres factores predictivos de menor eficacia

clínica y mayores niveles de sangrado (antecedentes de accidente cerebrovascular/AIT, edad  $\geq 75$  años y peso corporal  $\leq 60$  kg) (124). Durante su metabolización prasugrel sólo sufre un paso hepático y su transformación en el metabolito activo, R-138727, se realiza principalmente a través de CPY3A4 y CYP2B6, por lo que no se ve afectado por los polimorfismos de CYP2C19.

### **1.3.2.2 Ticagrelor**

El ticagrelor no pertenece a la familia de las tienopiridinas sino que es una ciclopentil-triazolopirimidina aprobada en 2011. Es el primer inhibidor oral reversible del receptor P2Y<sub>12</sub> (inhibe específicamente la recaptación de adenosina mediante la inhibición del transportador equilibrador de nucleósidos 1 [ENT1] y no es un profármaco, por lo que no requiere metabolización previa y el nivel de inhibición que logra refleja la concentración plasmática del compuesto. Se absorbe con rapidez, alcanza concentraciones plasmáticas máximas aproximadamente 1,5 horas después de su administración y su efecto también desaparece de forma rápida dado que la inhibición que produce no es irreversible, con una semivida de 6-12 horas. El ticagrelor se metaboliza mediante oxidación hepática, principalmente a través de CYP3A4, y en menor medida por CYP35A, generando un metabolito activo conocido como AR-C124910XX o M8, presente en una concentración equivalente al 30-40% de la de la molécula original, con una potencia equiparable (125,126).

Se han descrito polimorfismos puntuales de estas enzimas pero sin influencia evidente en los resultados clínicos de los pacientes tratados con ticagrelor en cuanto a eficacia, seguridad o tolerabilidad (127-128), aunque recientemente se

han identificado algunas variantes génicas que podrían predisponer a un mayor riesgo de sangrado (129-130). Asimismo, las características étnicas de los pacientes parecen influir en la biodisponibilidad del fármaco, siendo hasta un 39% mayor en sujetos asiáticos y un 18% menor en personas de raza negra (131).

Se ha evaluado la posible relación entre la microestructura del coágulo y la eficacia terapéutica del antiagregante utilizado y se ha demostrado que ticagrelor reduce la densidad de los coágulos en pacientes con IAMCEST, especialmente si padecen diabetes mellitus y tienen niveles elevados de LDL (132).

Además de los efectos antiagregantes, se han descrito efectos pleiotrópicos asociados a ticagrelor, especialmente en pacientes con SCACEST, como la reducción del estado proinflamatorio y el estrés oxidativo con la consiguiente cardioprotección a través de una mejora de la función endotelial y la atenuación de la remodelación cardíaca posterior al evento isquémico en mayor medida que con clopidogrel o prasugrel (133-135); también se han propuesto posibles propiedades inmunomoduladoras, reguladoras de la flora intestinal o protectoras frente a infecciones bacterianas en los pacientes con SCACEST (136-146).

Se han descrito diversos efectos adversos asociados al uso de ticagrelor, como son hemorragia, disnea, bradicardia o pausas ventriculares, hipotensión, insomnio, náuseas, etc., responsables en algunos casos de la interrupción prematura del tratamiento (147-148).

### **1.3.2.3 Estudios de comparación entre inhibidores de los receptores PY212**

En los últimos años se ha producido un debate extenso sobre la elección del inhibidor de ADP más adecuado en función del lugar donde se inicia el tratamiento, el perfil del paciente atendido, la medicación concomitante que reciben estos pacientes, el intervencionismo coronario al que van a someterse, las circunstancias que concurren tras el tratamiento inicial, etc. En la mayoría de los casos los resultados hacen referencia a distintos períodos de seguimiento tras el procedimiento intervencionista inicial aunque también se han abordado los posibles beneficios en función de la formulación utilizada o incluso las características étnicas de la población tratada, lo que nos indica que siguen siendo necesarios más estudios de comparación directa que aborden estas cuestiones para definir de una manera más específica las estrategias farmacológicas en este heterogéneo grupo de pacientes. A continuación se aporta un resumen de los aspectos más relevantes de la evidencia disponible sobre los fármacos utilizados en este estudio.

La evidencia sobre el uso de ticagrelor en pacientes con SCACEST sometidos a ICP primaria procede inicialmente del ensayo PLATO (ticagrelor 180 mg de dosis de carga y 90 mg/12 horas de dosis de mantenimiento, con AAS 325 mg en el grupo experimental; clopidogrel 300 mg de dosis de carga y 75 mg/día de dosis de mantenimiento, con AAS 325 mg en el grupo de comparación) (149). La mediana de tiempo entre el inicio de los síntomas y la administración de la medicación del estudio fue de 11,3 horas (no se facilitan datos desglosados por subgrupo) aunque ese intervalo se redujo a 0,25 horas en los pacientes con SCACEST sometidos a ICP (se desconoce el tiempo transcurrido desde el

diagnóstico en este subgrupo). Tanto los resultados de eficacia como los de seguridad fueron favorables al grupo experimental (ticagrelor) pero el análisis se realiza a los 30 días y a los 12 meses, sin aportar ninguna información sobre momentos temporales previos, lo que impide extraer conclusiones sobre el efecto del pretratamiento. Posteriormente se publicaron dos subanálisis del ensayo principal centrados exclusivamente en los pacientes con SCACEST y los resultados fueron similares (150-151).

A la luz de estas publicaciones era razonable plantear un estudio que comparara los efectos de prasugrel y ticagrelor en pacientes con SCACEST sometidos a ICP. El ensayo más relevante en este sentido es PRAGUE-18 (prasugrel 60 mg de dosis de carga y 10 mg/día de dosis de mantenimiento, con AAS 100 mg en el grupo experimental tras el procedimiento; ticagrelor 180 mg de dosis de carga y 90 mg/12 horas de dosis de mantenimiento, con AAS 100 mg en el grupo de comparación tras el procedimiento), que fue suspendido prematuramente por futilidad al no detectar ninguna diferencia entre ambos grupos de tratamiento en cuanto a eficacia o seguridad (152).

Desde entonces siguen surgiendo trabajos en los que se abordan cuestiones que requieren un análisis más profundo o sistemático, como la selección del inhibidor del receptor P2Y<sub>12</sub>, el uso concomitante de otros fármacos durante la atención al paciente del paciente (opiáceos, analgésicos alternativos, inhibidores de la bomba de protones, estatinas, etc.), el uso de vías más efectivas de administración (comprimidos bucodispersables frente a comprimidos enteros o masticados, presentaciones intravenosas o subcutáneas), nuevos fármacos, perfil de los pacientes (sexo, enfermedades concomitantes, índice de masa corporal, etc.) o momento óptimo para iniciar la DAP (prehospitalaria, en el

servicio de urgencias hospitalario o en el laboratorio de hemodinámica) (153-170). La elección de la vía de administración quedaría parcialmente resuelta con la administración parenteral precoz de alguno de los componentes de la DAP, aspecto que hemos evaluado en este estudio.

En cuanto al momento idóneo para iniciar la DAP en un paciente con un SCACEST, el ensayo ATLANTIC fue el primer ensayo clínico de fase IV, multicéntrico (con dispositivos asistenciales extrahospitalarios y hospitalarios), internacional, doble ciego, aleatorizado, con grupos paralelos en el que se comparó la administración prehospitolaria (en ambulancia) o intrahospitolaria (en el laboratorio de hemodinámica) de ticagrelor (dosis de carga de 180 mg; dosis de carga de AAS de 150-300 mg oral o 250-500 mg IV) en pacientes con un SCACEST (síntomas con menos de 6 horas de evolución) candidatos a recibir una ICP para determinar la eficacia de su administración extrahospitolaria evaluada mediante un criterio de valoración principal compuesto (porcentaje de pacientes que logran un flujo TIMI de grado 3 (flujo distal normal) en la arteria afectada en la angiografía inicial o en los que se produjo una resolución  $\geq 70\%$  de la elevación del segmento ST antes de la ICP), considerando estos mismos parámetros como objetivos secundarios cuando se evaluaron después de la ICP (171,172).

El principal criterio de valoración secundario fue la combinación de muerte, IAM, ictus, revascularización urgente o trombosis aguda del stent durante los 30 días posteriores al inicio del tratamiento del estudio. Asimismo, se evaluaron otros criterios de valoración secundarios como la relación entre el tiempo transcurrido desde la hora de inicio de los síntomas hasta la administración de la primera dosis de medicación del estudio y cada variable del criterio de valoración

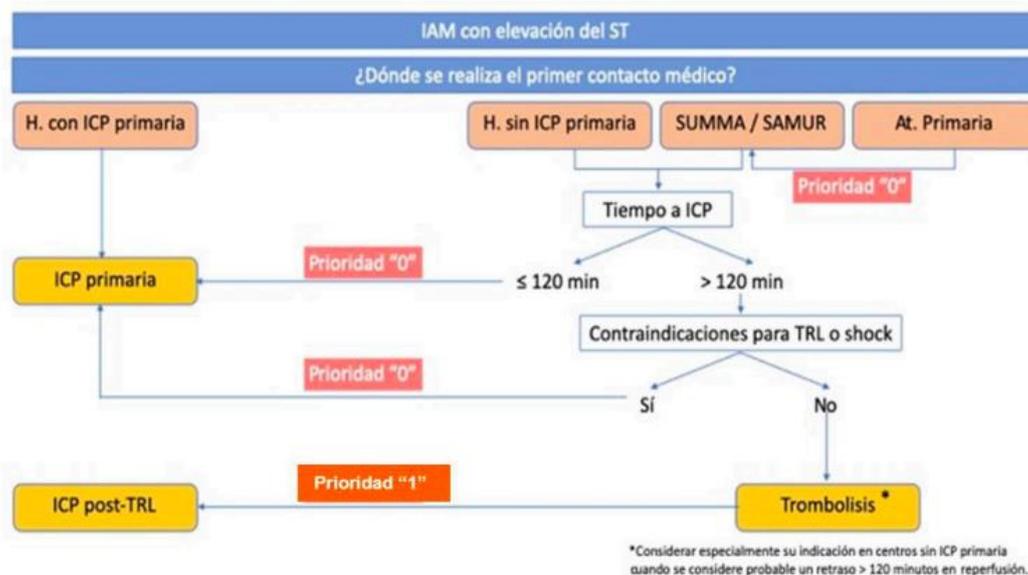
principal, y la relación entre el tiempo transcurrido desde la administración de esa primera dosis y las evaluaciones ECG o angiográficas. La variable principal de seguridad fue el sangrado mayor, potencialmente mortal, o el sangrado menor (múltiples definiciones) durante las primeras 48 horas y durante los 30 días del período de tratamiento. La conclusión global del estudio ATLANTIC fue que la administración prehospitalaria de ticagrelor a pacientes con SCACEST parecía que era segura al no acompañarse de una mayor tasa de hemorragias que en el grupo de control, no mejoraba la reperfusión coronaria antes de la ICP pero parecía reducir el riesgo de trombosis del stent tanto de forma aguda (primeras 24 horas) como al cabo de 30 días.

Posteriormente a la publicación del informe final del ensayo ATLANTIC se han realizado numerosos análisis por subgrupos de este estudio considerando diferentes aspectos (edad, sexo, presencia de diabetes mellitus, localización del infarto, uso de otros fármacos, primeras 24 horas, etc.) que han generado información hasta cierto punto sorprendente (la resolución del segmento ST mejoró de forma significativa en los pacientes que recibieron morfina y ticagrelor en la fase prehospitalaria, la administración prehospitalaria de ticagrelor se asoció a una menor tasa de trombosis del stent pero a un mayor número de fallecimientos en el grupo pretratado aunque la diferencia entre tasas de mortalidad no fue estadísticamente significativa), lo que plantea la necesidad de profundizar en la investigación sobre el uso prehospitalario de este fármaco [173-181].

## 1.4 CÓDIGO INFARTO MADRID

La asistencia de los pacientes que presentan un IAMCEST se lleva a cabo conforme a las recomendaciones establecidas en el Código Infarto Madrid desde 2011 a través del Plan Estratégico de Cardiología de la Consejería de Sanidad de la Comunidad de Madrid, con un primer protocolo publicado en 2013 (29) y una actualización de 2022 (30).

En la figura 5 se especifican las actuaciones que se llevan a cabo ante el diagnóstico de un IAMCEST.



ICP: intervencionismo coronario percutáneo. Post-TRL: posttrombolisis

**Figura 5.** Estrategia de reperusión del IAMCEST en Madrid. Tomada de: Actualización del código infarto de la Comunidad de Madrid [Internet]. Madrid: Servicio Madrileño de Salud, 2022 [citado 20 de julio de 2024] (30). Disponible en: <https://www.comunidad.madrid/servicios/salud/codigo-infarto>. Derechos de autor, 2022.

Se ha comentado con anterioridad la necesidad y la justificación de desarrollar programas integrales para la atención a los pacientes que presentan un IAMCEST. La finalidad de estas estrategias es lograr la reperusión precoz ya que mejora la evolución posterior de los pacientes al reducir la mortalidad, disminuir el tamaño del área necrosada (182,183) y reducir la probabilidad de desarrollar insuficiencia cardíaca. En el estudio Diocles (77), realizado hace más de una década, se demostró que un porcentaje elevado de pacientes (aprox. 21%) no recibía ningún tratamiento de reperusión en España. Desde entonces se han creado múltiples redes asistenciales específicas para las patologías crono-dependientes más prevalentes y progresivamente se suman más estrategias. Desde la implantación del programa Código Infarto Madrid en 2013 hasta 2021 se ha atendido a más de 20.000 pacientes, con un tiempo ECG-guía menor de 120 minutos en el 79,2% de los pacientes, siendo menor de 90 minutos en el 57,9% de los pacientes (30).

Es fundamental que la población conozca la enfermedad coronaria y sepa identificar adecuadamente los síntomas iniciales para reducir esos 90 minutos. Si además mejoramos nuestra eficiencia con combinaciones terapéuticas más eficaces, conseguiremos reducir la carga (económica, social, personal...) que supone la enfermedad coronaria para nuestra sociedad.

## **2. HIPÓTESIS DE TRABAJO**

## **2. HIPÓTESIS DE TRABAJO**

La administración de una dosis de carga de acetilsalicilato de lisina intravenoso en pacientes con un infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST produce una mayor y más rápida reducción de la reactividad plaquetaria que la administración de una dosis de carga oral de ácido acetilsalicílico.

## **3. OBJETIVOS**

## **3. OBJETIVOS**

### **3.1 Objetivo principal**

Comparar la inhibición de la agregación plaquetaria a los 30 minutos de la administración de la dosis de carga de acetilsalicilato de lisina intravenoso frente a la administración de una dosis de carga oral de AAS en pacientes con un infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST.

### **3.2 Objetivos secundarios**

- Comparar la inhibición de la agregación plaquetaria basal, a los 60 minutos, a las 4 horas y a las 24 horas de la administración en ambos grupos de tratamiento.
- Comparar la reactividad plaquetaria en toda la secuencia temporal en ambos grupos de tratamiento.
- Evaluar la seguridad de los tratamientos administrados.

## ***4. MATERIALES Y MÉTODOS***

## **4.1 Diseño y registro del estudio**

El proyecto es un ensayo clínico aleatorizado, multicéntrico, abierto, paralelo, con dos grupos de tratamiento, a realizar en pacientes diagnosticados de un síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST.

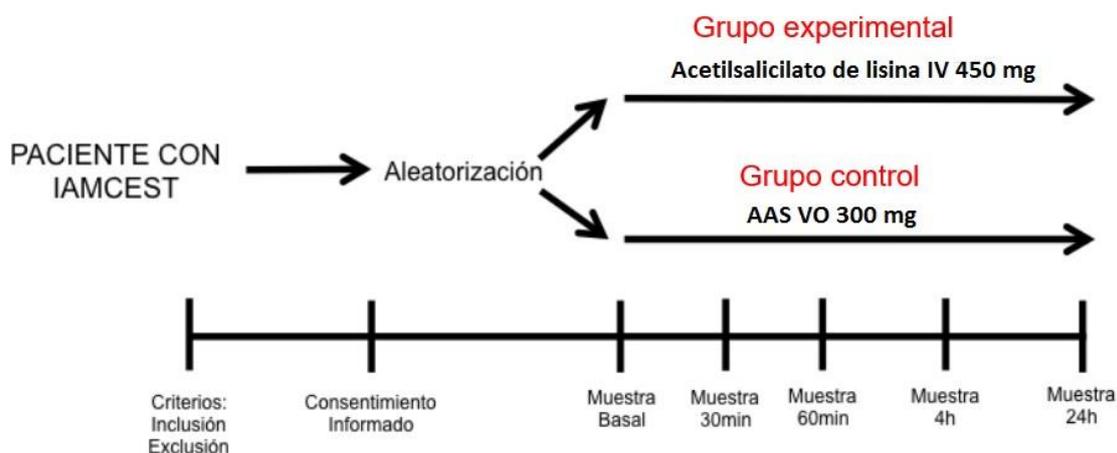
El diseño del estudio se fragua en el período comprendido entre noviembre de 2015 y primer trimestre de 2016, obteniendo el dictamen favorable del Comité de Ética de la Investigación con Medicamentos del Hospital Clínico San Carlos el 18 de mayo de 2016 (véase el Anexo A). En primavera de 2016 se opta a la convocatoria de ayudas de Proyectos de Investigación en Salud del Ministerio de Economía, Industria y Competitividad convocadas a través del Instituto de Salud Carlos III (ISCIII). A finales de septiembre de 2016 se hace pública la resolución provisional en la que aparece incluido este proyecto y el 30 de noviembre de 2016 se publica la resolución definitiva en la que se concede financiación para dicho proyecto (expediente PI16/00191).

En enero de 2017 se inicia la fase administrativa durante la que se formalizan los contratos pertinentes (póliza de seguro suscrita con HDI Global SE [sucursal en España] con el número 08062045-14005, Fundación para la Investigación Biomédica del HCSC, Servicio de Urgencia Médica de la Comunidad de Madrid [SUMMA 112], Fundación para la Investigación e Innovación Biomédica de Atención Primaria, Unidad de Investigación Clínica y Ensayos Clínicos [UICEC] del Instituto de Investigación Sanitaria del Hospital Clínico San Carlos [HCSC]), se inicia la formación de los coinvestigadores del SUMMA 112 y del Hospital Clínico San Carlos, el adiestramiento del personal de la Mesa de Enfermería del

SUMMA 112 en el programa de aleatorización (REDCap™, del Instituto de Investigación del Hospital Universitario Doce de Octubre [HUDO]) así como el diseño del cuaderno de recogida de datos (CRD) a través de la plataforma SCReN (Spanish Clinical Research Network, subvencionada por el ISCIII PT13/0002/0001, PT13/002/003) y finalmente se abre el reclutamiento de pacientes el 23 de mayo de 2017. El reclutamiento de pacientes se mantuvo como estaba previsto hasta marzo de 2020, momento en el que se interrumpió por la pandemia COVID-19, siendo prorrogado posteriormente hasta su finalización el 15 de junio de 2021.

Los pacientes reclutados recibieron el tratamiento integral establecido en el programa de reperfusión del infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST en la Comunidad de Madrid, dentro del Plan Estratégico de Cardiología 2011-2015 vigente en el momento de iniciarse el estudio.

Los pacientes que cumplieron los criterios de inclusión, y ninguno de los criterios de exclusión, tras ser convenientemente informados del estudio y firmar el consentimiento informado, fueron incluidos en el estudio. Los pacientes fueron aleatorizados a dos grupos: grupo experimental y grupo de control. El grupo experimental recibió una dosis única de 450 mg de acetilsalicilato de lisina por vía IV (media ampolla de 900 mg en bolo) además de 180 mg de ticagrelor por vía oral mientras que al grupo de control se le administró una dosis única de 300 mg de ácido acetilsalicílico por vía oral además de 180 mg de ticagrelor por vía oral (Fig. 6). El programa de aleatorización fue diseñado para llevar a cabo una asignación equilibrada de pacientes a ambos grupos de tratamiento.



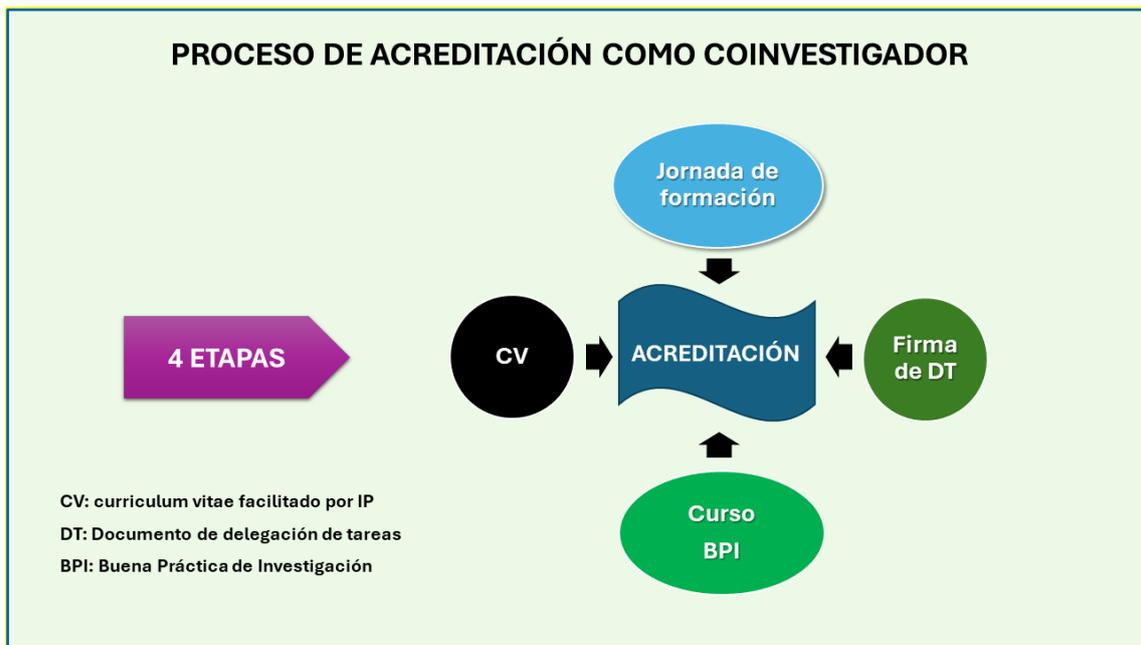
**Figura 6.** Diseño del estudio.

El ensayo fue registrado oficialmente en la dirección de Internet [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) con el número NCT02929888, asignándole el acrónimo ECCLIPSE-STEMI (*Effects of Intravenous Lysine Acetylsalicylate versus Oral Aspirin on Platelet Responsiveness in Patients with ST-segment Elevation Myocardial Infarction: a Pharmacodynamic study*).

En la realización del estudio han participado numerosos perfiles profesionales de varios ámbitos sin cuya implicación no hubiera podido llevarse a cabo. Los hospitales han aportado facultativos especialistas en Cardiología y residentes de dicha especialidad disponibles para la captación de los pacientes candidatos, médicos y enfermeros del Servicio de Urgencias del HCSC, así como personal de la Fundación para la Investigación Biomédica y de la UICEC del HCSC.

El SUMMA 112 ha aportado el personal médico y enfermero de las unidades móviles y del CCU así como el personal del Servicio de Farmacia para la elaboración y distribución de los kits de fármacos, todos ellos formados voluntaria y específicamente para participar en este estudio, además del personal

administrativo de la Unidad de Formación e Investigación que ha colaborado en las jornadas de formación. Se llevaron a cabo 17 jornadas de formación para el personal del SUMMA en las que participaron 166 profesionales siendo 99 (43 médicos, 54 enfermeros y dos profesionales del Servicio de Farmacia) (59,63%) los que completaron el recorrido formativo establecido para poder participar en este estudio (jornada de formación sobre el estudio, curso de buena práctica de investigación<sup>2</sup>, cumplimentación del curriculum vitae (CV) y documento firmado de delegación de tareas) (Fig. 7).



**Figura 7.** Recorrido formativo de los coinvestigadores de SUMMA 112.

Además, en todas las bases de las unidades participantes del SUMMA se distribuyó cartelería sobre el estudio y sus procedimientos, y de forma regular se envió a los correos electrónicos facilitados por los coinvestigadores información con actualizaciones sobre la progresión del mismo.

<sup>2</sup> ICH Good Clinical Practice E6 (R2) realizado a través de The Global Health Network ([www.tghn.org](http://www.tghn.org)).

## 4.2 Población del estudio

La población objetivo del estudio fueron pacientes con un primer episodio de infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST. El punto de partida fue el diagnóstico de un SCACEST o un bloqueo completo de la rama izquierda del haz de His (BCRIHH) no conocido en el paciente que estaba siendo atendido por la unidad asistencial (unidad móvil de emergencia [UME] o vehículos de intervención rápida [VIR]) (Fig. 8) o por el Servicio de Urgencias del HCSC que, conforme a lo establecido en el procedimiento del Código Infarto Madrid vigente en el momento de iniciar el estudio, iba a ser tratado en la Unidad de Hemodinámica de este hospital con preaviso al equipo de guardia para la realización de una angioplastia primaria.

SUMMA 112 - UNIDADES PARTICIPANTES			
VIR 1	Madrid	UVI01	Madrid
VIR 9	Madrid	UVI02	Madrid
VIR 10	Madrid	UVI03	Madrid
VIR 11	Madrid	UVI04	Madrid
VIR 12	Madrid	UVI05	Madrid
VIR 15	Pozuelo	UVI06	Madrid
VIR 17	Getafe	UVI07	Getafe
		UVI08	Madrid
		UVI10	Alcorcón
		UVI11	Fuenlabrada
		UVI16	Móstoles
		UVI17	Las Rozas
		UVI23	Parla
		UVI24	Leganés

**Figura 8.** Listado de las unidades participantes del SUMMA 112.

En ambos casos, después de comprobar que el paciente cumplía los criterios de inclusión y ningún criterio de exclusión del estudio y de que accedía a firmar/otorgar verbalmente su consentimiento informado para participar, se inició el proceso de aleatorización para incorporarle a uno de los dos grupos.

La aleatorización de los pacientes fue realizada por el personal de la Mesa de Enfermería del SUMMA 112 a través de la plataforma digital REDCap™ que registra la revisión de todos estos parámetros y asigna al paciente de forma aleatoria a uno de los dos grupos de tratamiento con un número de inclusión específico (Fig. 9) (véase el Anexo B).

The screenshot shows the REDCap™ interface for the 'ECCLIPSE\_STEMI\_RANDOMIZATION' study. The interface is divided into a sidebar on the left and a main content area on the right. The sidebar contains navigation options such as 'Data Collection', 'Applications', and 'Reports'. The main content area displays the 'Randomization' form, which includes fields for 'Record ID', 'Centro' (SUMMA112 and Hospital Clínico San Carlos), 'Fecha - Hora Aleatorización', and a series of criteria for inclusion and exclusion. The 'Cumple el paciente los siguientes CRITERIOS DE INCLUSIÓN' section has 'Si' selected, and the 'Cumple el paciente los siguientes CRITERIOS DE EXCLUSIÓN' section has 'No' selected. The '¿El paciente ha firmado el correspondiente consentimiento informado?' field also has 'Si' selected. The 'Sexo' field has 'Hombre' selected. The 'Form Status' is 'Incomplete'. At the bottom, there are 'Save Record' and 'Save and Continue' buttons.

Figura 9. Procedimiento de aleatorización con el programa REDCap™.

Cuando cualquiera de los equipos asistenciales (SUMMA 112 o HCSC) recibía la información sobre el tratamiento a administrar y se confirmaba el traslado a la Unidad de Hemodinámica del HCSC en el caso de las unidades móviles, se extraían las dos muestras de sangre basales. A continuación se administró la medicación asignada (AAS 300 mg por vía oral o AL 450 mg por vía intravenosa, además de ticagrelor 180 mg por vía oral en ambos casos). El enfermero de la unidad asistencial registró de forma precisa la hora de extracción de las muestras basales y de finalización de la administración de la medicación del estudio para obtener, 30 minutos después de esta última, las llamadas “muestras 30 min”. Estos procedimientos se realizaron siempre que la situación clínica del paciente lo permitió y anteponiendo en todo momento la asistencia a la investigación.

En el momento de la llegada de la unidad asistencial a la sala de hemodinámica y de realizar la transferencia del paciente siguiendo el procedimiento habitual, se transfirió todo el material del estudio, es decir, el contenido completo del kit del ensayo (blíster de la medicación oral y vial de AL vacío, según cada caso, lista de comprobación de procedimientos y tubos de extracción de muestras [utilizados y no utilizados]) al cardiólogo de guardia o persona en la que delegara esta tarea para continuar con la fase hospitalaria del estudio. El personal de enfermería del Servicio de Cardiología se encargó de extraer las muestras correspondientes a los 60 minutos (“muestra 60 min”) (en el caso de que la asistencia extrahospitalaria se demorase por cualquier circunstancia y transcurrieran 60 minutos desde la finalización de la administración de la medicación del estudio, el enfermero de la unidad móvil extraía la “muestra 60 min”), mientras que las de 4 horas y 24 horas fueron obtenidas en el entorno

hospitalario. Se cumplimentó un registro exhaustivo para garantizar en todo momento la trazabilidad de las muestras (véase el Anexo C).

En el horario diurno habitual, las muestras eran procesadas por el personal del laboratorio de investigación del Instituto Cardiovascular del HCSC mientras que fuera del mismo esta tarea fue realizada por los cardiólogos de guardia o los residentes de cardiología formados específicamente para tal fin. En esta etapa del estudio, el Servicio de Cardiología del HCSC fue el responsable de custodiar los resultados obtenidos y los materiales del estudio.

Tras la incorporación al estudio del Servicio de Cardiología del HUDO, este se convirtió en la segunda Unidad de Hemodinámica a la que derivar a los pacientes del estudio tras la aleatorización e inicio del tratamiento por parte de la unidad asistencial del SUMMA 112 conforme a los procedimientos del estudio y de Código Infarto Madrid; la inclusión de este centro conllevó la posibilidad de utilizar el equipamiento analítico necesario para el procesamiento de las muestras en los plazos previstos y de disponer personal capacitado para esa función.

En todos los casos se utilizó un cuaderno de recogida de datos electrónico (CRDe) para la cumplimentación de todos los parámetros de interés establecidos en el estudio correspondientes a la fase extrahospitalaria y hospitalaria (constantes vitales basales y síntomas clínicos en cada punto temporal, clasificación Killip, información electrocardiográfica, antecedentes médicos, tratamientos previos, datos analíticos [hematimetría, bioquímica clínica general y específica, función plaquetaria basal y en cada punto temporal postratamiento, pruebas de coagulación, medicación concomitante utilizada desde la

administración de los tratamientos del estudio, actitud terapéutica, curso clínico, resultados de la ecocardiografía y de la coronariografía, e información sobre la finalización de la participación del paciente en el estudio), con especial atención al registro y seguimiento de cualquier acontecimiento adverso durante el proceso asistencial completo del paciente.

### **4.3 Selección y retirada de los sujetos**

Los pacientes candidatos a participar en este estudio debían cumplir todos los criterios de inclusión y ningún criterio de exclusión establecido antes de firmar el documento de consentimiento informado. Los pacientes no recibieron ninguna compensación económica por su participación en el estudio.

#### **CRITERIOS DE INCLUSIÓN**

- Edad  $\geq 18$  años.
- Paciente con un IAM con elevación del segmento ST, definido como un episodio de dolor torácico o síntomas equivalentes asociado a alteraciones características del ECG (elevación persistente del segmento ST  $\geq 1$  mm en el plano frontal o  $\geq 2$  mm en el plano precordial en dos o más derivaciones contiguas, o bien la presencia de un bloqueo completo de rama izquierda de nueva aparición).
- Pacientes con capacidad conservada y suficiente para comprender la información explicada y contenida en la hoja de información al paciente, así como para firmar el consentimiento informado.

**Figura 10.** Criterios de inclusión de los pacientes.

## **CRITERIOS DE EXCLUSIÓN**

- Alergia a AAS, acetilsalicilato de lisina, clopidogrel, prasugrel o ticagrelor.
- Discrasias sanguíneas, incluidos los antecedentes de trombocitopenia.
- Tratamiento antiplaquetario reciente (< 14 días), como AAS, acetilsalicilato de lisina, clopidogrel, prasugrel, ticagrelor, cilostazol, dipiridamol, ticlopidina o inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa (abciximab, eptifibatida y tirofiban).
- Tratamiento crónico con anticoagulantes orales.
- Hemorragia activa.
- Historia reciente de ictus, accidente isquémico transitorio o hemorragia intracraneal (< 6 meses previos al momento de la inclusión).
- Enfermedad renal crónica que requiera diálisis.
- Antecedentes de anemia o hepatopatía.
- Neoplasia activa (enfermedad tumoral diseminada definida como necesidad de tratamiento actual con quimioterapia, radioterapia o cirugía).
- Inestabilidad hemodinámica grave (definida como disminución del nivel de conciencia, shock cardiogénico o parada cardiorrespiratoria que requiera intubación orotraqueal).
- Gestación o lactancia.
- Enfermedad terminal concomitante.

**Figura 11.** Criterios de exclusión de los pacientes.

## **CRITERIOS DE RETIRADA**

- Aparición de un acontecimiento adverso grave que impida el seguimiento.
- Desarrollo de alguna condición por la que, a criterio del investigador, el sujeto deba ser retirado del estudio.
- Por voluntad del sujeto del estudio.

**Figura 12.** Criterios de retirada de los pacientes.<sup>3</sup>

<sup>3</sup> Los sujetos retirados del estudio no serán reemplazados y se mantendrán dentro del grupo inicial en el que fueron incluidos para el análisis de resultados (análisis por intención de tratar).

## **4.4 Medicación del estudio**

En este estudio se utilizó la siguiente medicación:

- Brilique® 90 mg (Sanofi-Aventis, N.R.: 10655004/06; véase el Anexo F): dos comprimidos por vía oral, deglutidos enteros o preferiblemente masticados, en todos los pacientes aleatorizados.
- A.A.S 100 mg (Sanofi-Aventis; número de registro [NR]: 42991, código nacional [CN]: 42991; véase el Anexo G): tres comprimidos sin cubierta entérica en los pacientes asignados al grupo de control conforme a las recomendaciones vigentes.
- Inyesprin 900 mg polvo para solución inyectable y para perfusión (Aristo Pharma Iberia S.L.; NR: 51209, CN: 601104; véase el Anexo H): la mitad de la dosis contenida en un vial, es decir 450 mg, en los pacientes asignados al grupo experimental conforme a las recomendaciones vigentes.

El protocolo de este estudio ha sido plenamente congruente con las GPC vigentes durante la fase de diseño y ejecución del mismo ajustándose a las guías de la ESC y a Código Infarto Madrid.

## **4.5 Análisis de la función plaquetaria**

Las muestras de sangre fueron extraídas de cada sujeto incluido en el estudio desde uno o más accesos venosos obtenidos por el enfermero de la unidad asistencial del SUMMA 112 o del Servicio de Urgencias del HCSC durante el proceso asistencial en los puntos temporales descritos en el diseño del estudio.

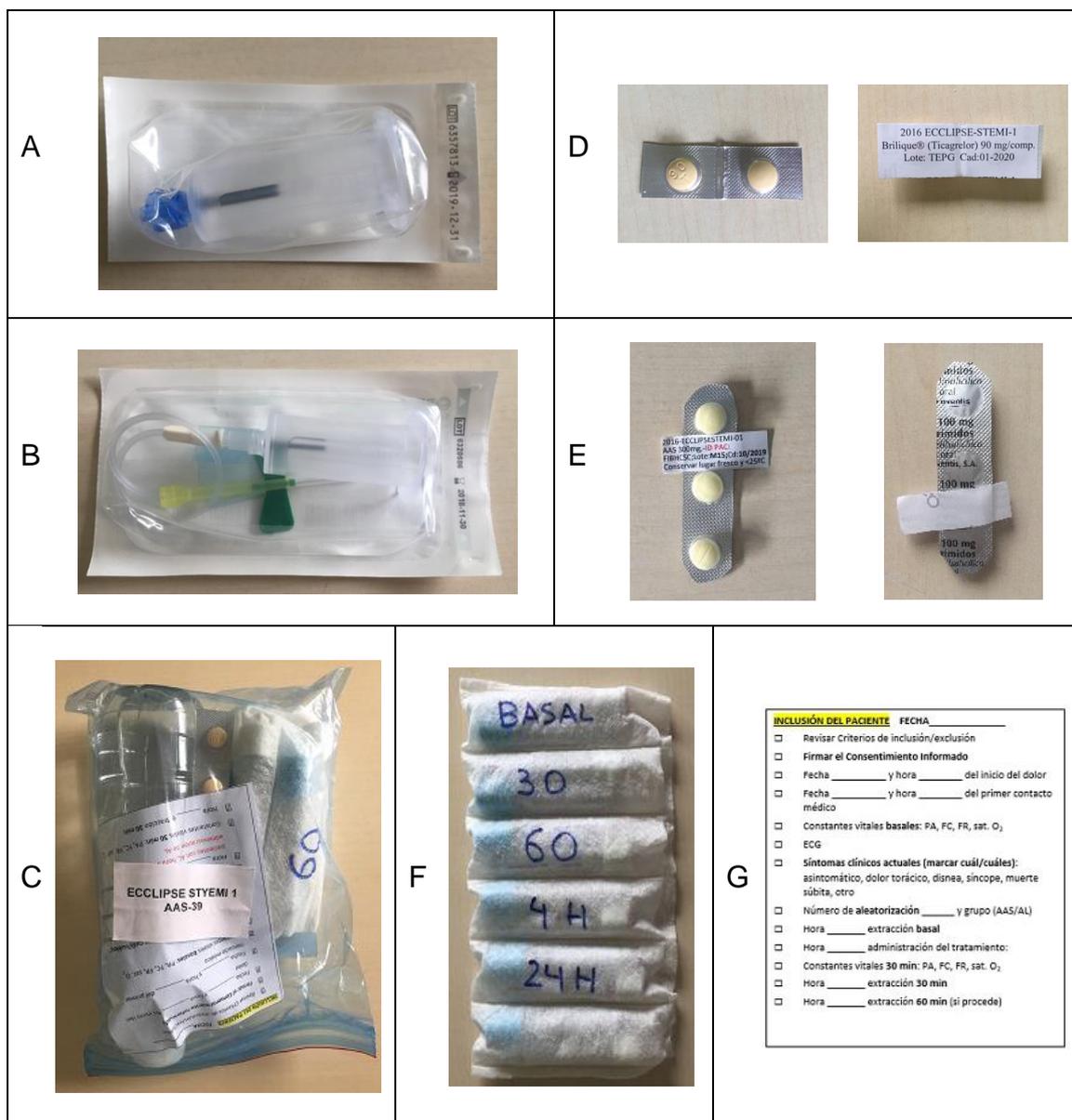
Esta extracción se realizó conforme a la práctica habitual (vía venosa periférica canalizada con catéter, campana de extracción directa o campana con mariposa de extracción).

Se utilizaron los tubos de recogida de muestras facilitados por la UICEC del Instituto de Investigación Sanitaria San Carlos (IdISSC), perteneciente a la SCReN que, al igual que el resto de materiales y servicios, fueron financiados con cargo a la subvención del proyecto PI16/00191 de la convocatoria 2016 de la Acción Estratégica en Salud 2013-2016 del Ministerio de Economía y Competitividad a través del ISCIII.

El personal del Servicio de Farmacia del SUMMA 112 fue el encargado de montar y distribuir los materiales del estudio a las unidades asistenciales participantes (Fig. 8), con la colaboración del personal de la UICEC, así como de redistribuir los kits de medicación en caso necesario. Los materiales estaban constituidos por el documento informativo sobre el Reglamento General de Protección de Datos para el paciente (véase el Anexo D), la hoja de información al paciente junto con el documento de consentimiento informado (véase el Anexo E) y los kits de medicación.

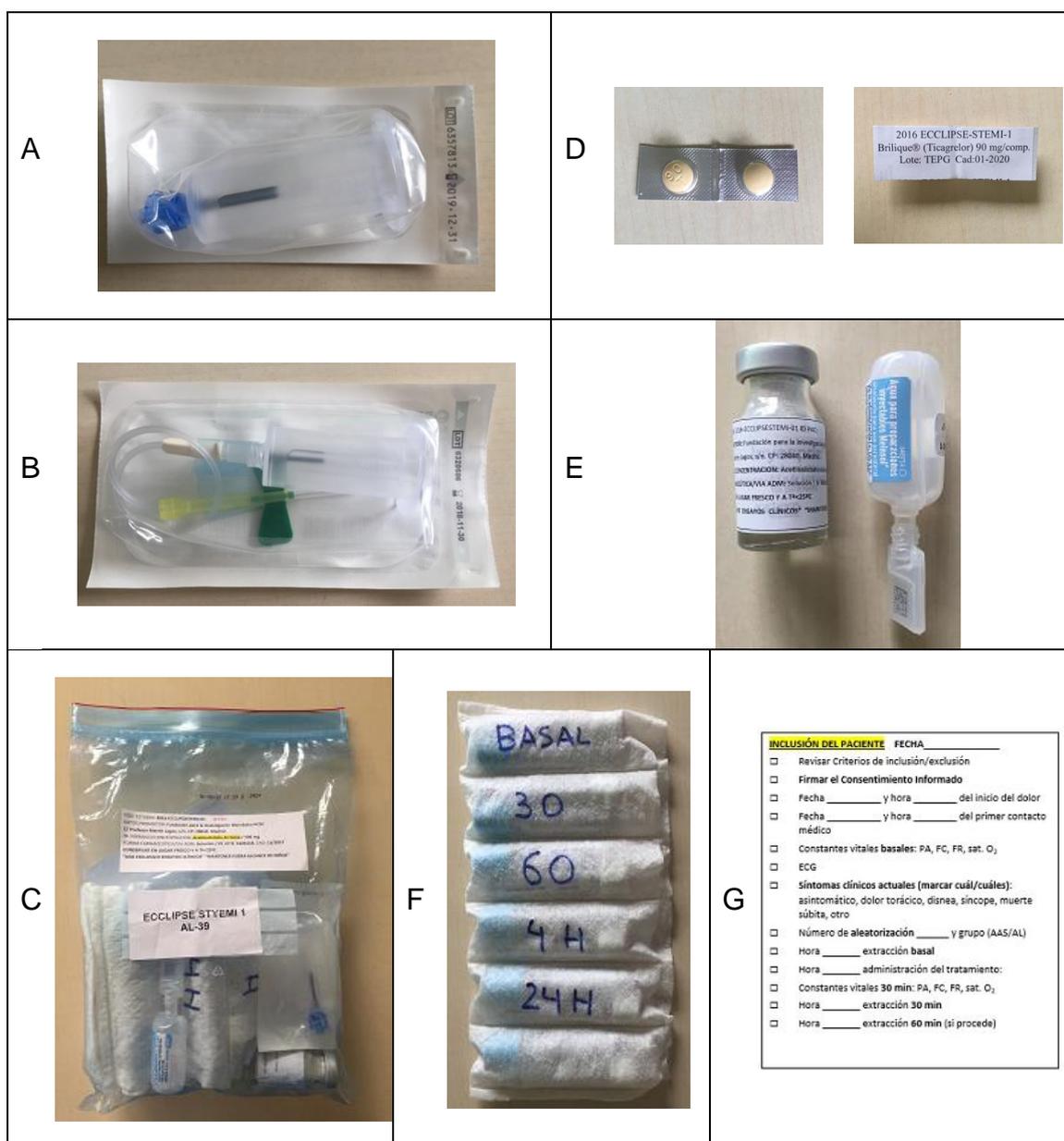
Los kits de medicación fueron de dos tipos:

1. Kit de ácido acetilsalicílico (AAS) (Fig. 13): constituido por dos comprimidos de ticagrelor de 90 mg (Brilique<sup>®</sup>, véase el Anexo F), tres comprimidos de AAS 100 mg (AAS 100<sup>®</sup>, véase el Anexo G), un juego completo de tubos de extracción, una lista de comprobación y una botella de agua.



**Figura 13.** Kit de AAS. A. Campana para la extracción de muestras. B. Campana con palomilla para la extracción de muestras. C. Kit de AAS. D. Comprimidos de ticagrelor 90 mg. E. Comprimidos de AAS 100 mg. F. Juego de tubos. G. Lista de comprobación.

2. Kit de acetilsalicilato de lisina (AL) (Fig. 14): constituido por dos comprimidos de ticagrelor de 90 mg (Brilique<sup>®</sup>, véase Anexo F), un vial de acetilsalicilato de lisina de 900 mg (Inyesprin<sup>®</sup>, véase el Anexo H), un vial de agua para preparaciones inyectables, un juego completo de tubos de extracción y una lista de comprobación.

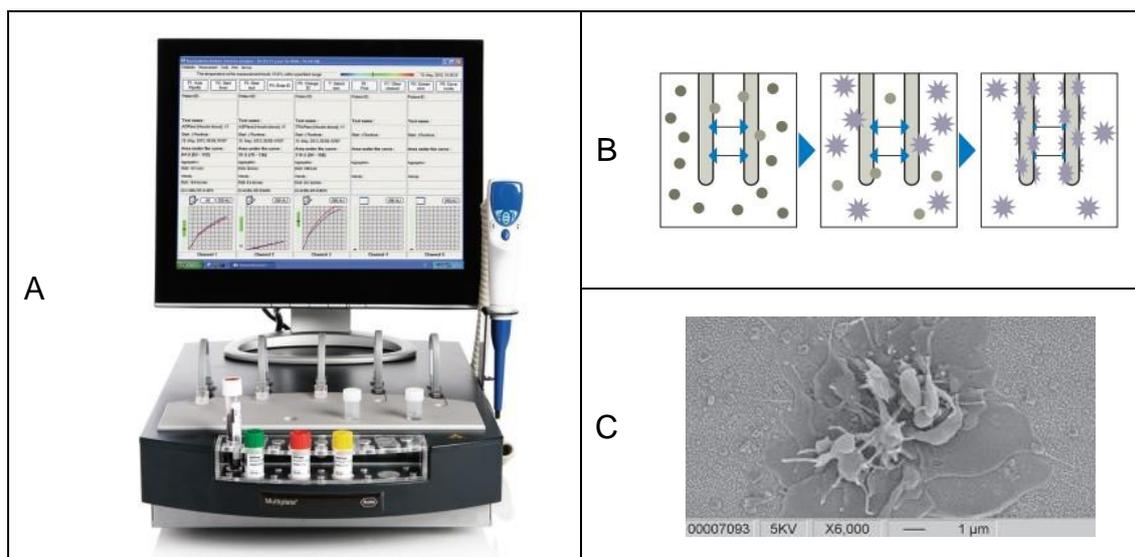


**Figura 14.** Kit de AL. A. Campana para la extracción de muestras. B. Campana con palomilla para la extracción de muestras. C. Kit de AL. D. Comprimidos de ticagrelor 90 mg. E. Vial de AL y agua para dilución. F. Juego de tubos. G. Lista de comprobación.

Todos los kits estaban etiquetados y numerados en función de su contenido para garantizar la trazabilidad de los fármacos administrados. Además, tanto la medicación específica del grupo experimental como la del grupo de control disponían de una etiqueta de identificación en la que se incorporó el número de paciente (PAC ID) facilitado en el momento de la aleatorización para garantizar la seguridad de los participantes.

La función plaquetaria se evaluó mediante el analizador Multiplate® (Roche Diagnostics, SL. Av. Generalitat, 171-173, 08174 Sant Cugat del Vallès [España], [www.roche.com](http://www.roche.com), ref. 06675069001), un sistema de agregometría por impedancia basada en electrodos múltiples dotado de 5 canales, con un control de calidad interno de cada medición mediante detección por duplicado (Anexos I y J) [184-185] y un kit de detección de la proteína VASP, el biomarcador más específico de la inhibición del receptor P2Y12 disponible hasta la fecha [186].

El analizador Multiplate® consta de una pantalla plana vertical y de una unidad horizontal con un espacio específico donde se ubican los cables de los cinco sensores, cinco espacios para ubicar las celdas de medición y una gradilla extraíble para reactivos y muestras.



**Figura 15.** A. Analizador Multiplate®.<sup>4</sup> B. Representación esquemática del principio de detección. C. Plaquetas activadas agregándose sobre el sensor.<sup>5</sup>

En el analizador Multiplate la señal de reacción se desencadena por la adhesión de las plaquetas activadas a la superficie de los electrodos del sensor que, al aumentar la resistencia eléctrica, reflejan la función plaquetaria “in vivo” que se produce sobre las superficies (Fig. 15).

En cada punto temporal la sangre se recogió en dos tipos de tubos: un tubo de 3,0 mL, dotado de doble pared, al vacío, apto para el sistema Vacutainer®, que contiene hirudina B (un inhibidor de la trombina que permite la anticoagulación de la sangre sin interferir con los niveles fisiológicos de calcio; la concentración de hirudina especificada en los tubos de recogida de muestras de sangre es >15 μg/mL) (tapón blanco) y un tubo de 3,0 mL, dotado de doble pared, al vacío, apto para el sistema Vacutainer®, que contiene citrato (molécula utilizada

<sup>4</sup> Tomada de: Analizador Multiplate [Internet]. Roche Diagnostics, 2024 [citado 20 de julio de 2024] (184). Disponible en: <https://diagnostics.roche.com/es/es/products/instruments/multiplate-5-analyzer-ins-3691.html>. Derechos de autor, 2024.

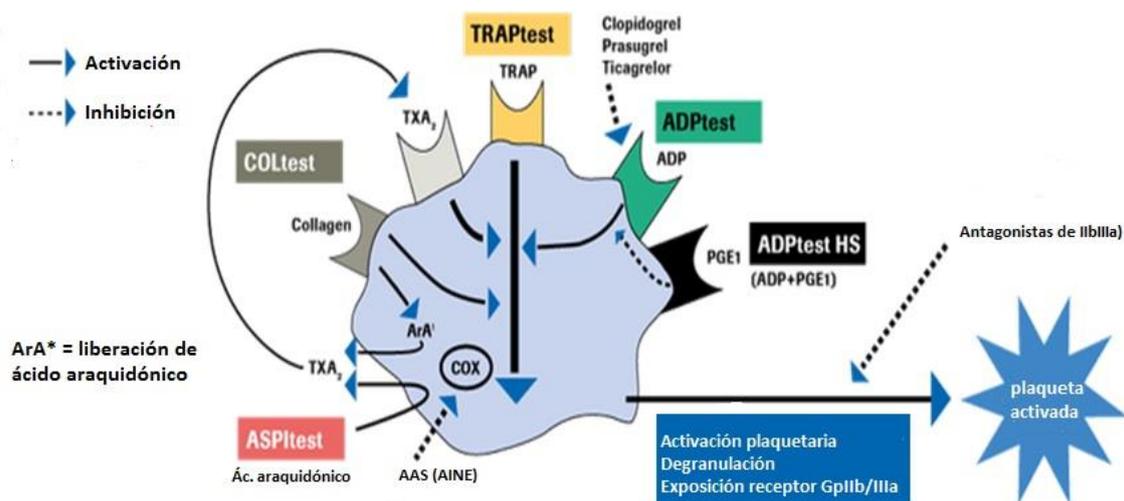
<sup>5</sup> Tomada de: Analizador Multiplate [Internet]. Roche Diagnostics, 2024 [citado 20 de julio de 2024] (184). Disponible en: <https://diagnostics.roche.com/es/es/products/instruments/multiplate-5-analyzer-ins-3691.html>. Derechos de autor, 2024.

habitualmente como anticoagulante por su capacidad para reducir el calcio de la sangre e inhibir la coagulación de la muestra; requiere la adición de una solución de  $\text{CaCl}_2$  3 mM para aumentar el nivel de calcio de la muestras hasta niveles fisiológicos manteniendo el efecto anticoagulante del citrato) (tapón azul).

Las muestras de sangre obtenidas en los diferentes puntos temporales debían ser analizadas aproximadamente en una hora. Para ello se constituyó un grupo de profesionales que se responsabilizaron de este procedimiento durante las 24 horas del día todos los días de la semana durante el período de reclutamiento de pacientes. Las investigadoras de la Fundación para la Investigación Biomédica del HCSC (Dra. Esther Bernardo García y Dra. Arantxa Ortega Pozzi) realizaron varias jornadas de formación sobre las técnicas de evaluación de la función plaquetaria con el analizador Multiplate® en el laboratorio de investigación del Instituto Cardiovascular del HCSC. El procedimiento fue resumido en un tríptico que se facilitó a todos los coinvestigadores (véase el Anexo K).

La finalidad del proceso de adiestramiento fue familiarizar a los integrantes del equipo con los materiales y las técnicas seleccionadas para el estudio. Los materiales incluyeron el analizador y sus programas informáticos, la pipeta electrónica, los tubos de microcentrífuga (comúnmente conocidos como “Eppendorf”), las celdas de medición desechables, los reactivos específicos y el registro de los resultados (véase el Anexo J).

Las técnicas elegidas para el estudio de la función plaquetaria se basan en el uso de los reactivos ASPItest, ADPtest y TRAPtest que evalúan las distintas vías enzimáticas implicadas (Fig. 16).



**Figura 16.** Vías de activación plaquetaria. Tomada de: Analizador Multiplate [Internet]. Roche Diagnostics, 2024 [citado 20 de julio de 2024] (184). Disponible en: <https://diagnostics.roche.com/es/es/products/instruments/multiplate-5-analyzer-ins-3691.html>. Derechos de autor, 2024.

El reactivo ASPItest (reactivo liofilizado compuesto de ácido araquidónico 15 mM) permite la determinación cuantitativa in vitro de la función plaquetaria provocada por el ácido araquidónico en muestras de sangre total. El ácido araquidónico es un ácido graso omega-6 que se encuentra en muchas de las paredes celulares del cuerpo humano. La transformación del ácido araquidónico en tromboxano está regulada por la enzima COX.

Existen dos isoformas de esta enzima: COX-1 (que es la forma constitutiva que se encuentra en todos los tejidos) y COX-2 (que es inducida en los procesos inflamatorios). En las plaquetas sólo existe COX-1 y es fácilmente inhibida por el

ácido acetilsalicílico a dosis bajas, que desactiva una enzima clave implicada en el metabolismo del araquidonato. El ácido acetilsalicílico acetila el residuo de serina presente en la posición 529 de la cadena de polipéptidos de la prostaglandina H sintasa (PGH sintasa), inhibiendo así la producción de PGH<sub>2</sub> que es precursor directo del tromboxano.

Dado que las plaquetas son estructuras anucleadas, no regeneran con facilidad las proteínas. El efecto del ácido acetilsalicílico sobre la COX-1 es irreversible y perdura toda la vida de la plaqueta, por lo que la velocidad de generación de nuevas plaquetas para recuperar la actividad de la ciclooxigenasa es de aproximadamente un 10% al día en sujetos normales sanos. El ácido acetilsalicílico a dosis bajas es suficiente para suprimir más del 95% de la producción de tromboxano vía COX-1 y esta supresión tiene capacidad para inhibir la agregación plaquetaria. Sin embargo, las plaquetas afectadas por el ácido acetilsalicílico pueden agregarse en presencia de agonistas plaquetarios potentes, como el colágeno y la trombina.

El ácido araquidónico por si solo no activa las plaquetas, por lo que constituye el método ideal para determinar el grado de actividad de la COX-1 en las plaquetas. Si el ácido acetilsalicílico u otros agentes similares esteroideos o no esteroideos inhiben la actividad de la COX-1, la agregación resultante será reducida o nula.

El reactivo ASPItest contiene ácido araquidónico que es convertido en TX<sub>2</sub> por acción de la COX plaquetaria. Las plaquetas activadas en la celda de medición del analizador Multiplate® se adhieren y agregan sobre los filamentos. Esto 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 la inhibición de la ciclooxigenasa plaquetaria así como a la inhibición o ausencia del receptor GP IIb/IIIa.

El reactivo ADPtest (reactivo liofilizado que contiene ADP 0,2 mM) permite la determinación cuantitativa in vitro de la función plaquetaria tras la estimulación de los receptores de ADP en muestras de sangre total.

El ADP es un nucleótido que se almacena en los gránulos densos de las plaquetas. Tras su activación, las plaquetas se transforman y liberan el contenido de los gránulos alfa y de los gránulos densos. La liberación de los depósitos internos de ADP de los gránulos densos sirve para la activación posterior de las plaquetas adheridas, además de activar las plaquetas que circulan libremente al unirlos a los receptores purinérgicos P2Y1 y P2Y12 presentes en las membranas plaquetarias. Cuando se activan las plaquetas, los componentes de los receptores de la glucoproteína  $\alpha_{IIb}\beta_3$  (GP IIb/IIIa) presentes en la membrana de las plaquetas alteran su configuración física creando un punto de unión de alta afinidad para el fibrinógeno.

A continuación, el fibrinógeno, tanto el que circula libremente como el liberado de los gránulos alfa, se une a los receptores GP IIb/IIIa formando puentes plaqueta-plaqueta y provocando la agregación plaquetaria.

El reactivo TRAPtest (reactivo liofilizado que contiene TRAP-6<sup>6</sup> 1 Mm) permite la determinación in vitro de la función plaquetaria desencadenada por TRAP-6 en sangre total. La trombina es capaz de activar las plaquetas. Esta activación está

---

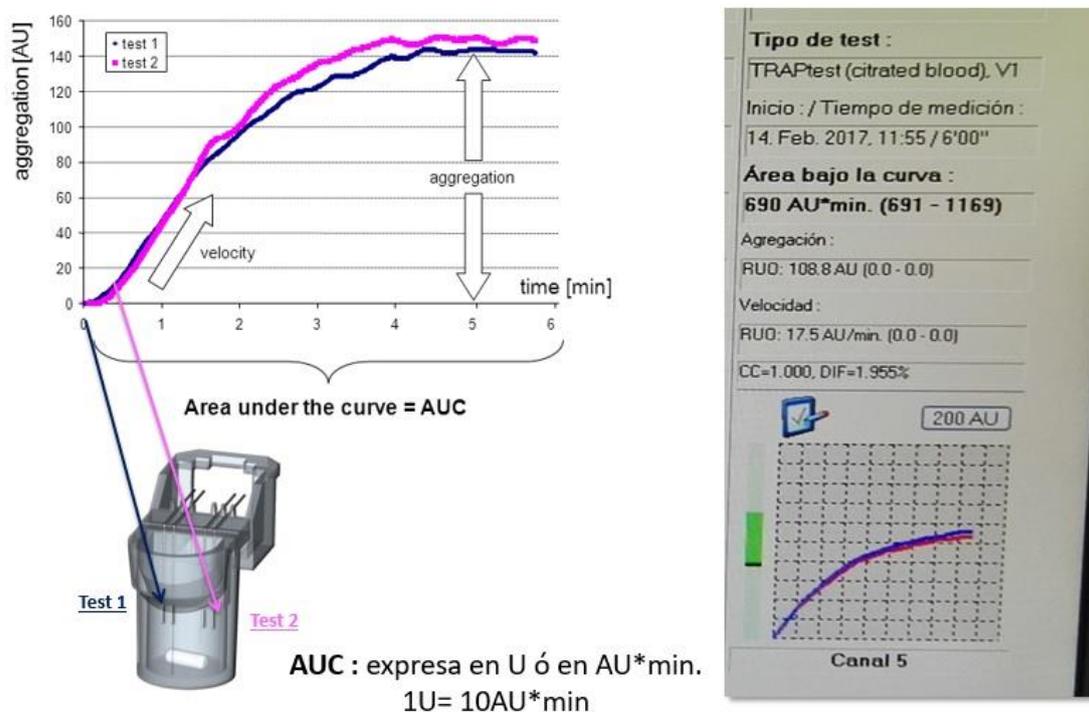
<sup>6</sup> TRAP: familia de péptidos activadores del receptor de trombina (en inglés, thrombin receptor activating peptide); este reactivo corresponde al péptido 6.

mediada principalmente por la hidrólisis de un receptor acoplado a las proteínas G situado en la membrana de las plaquetas, denominado receptor activado por proteasas 1 (PAR-1) y un segundo receptor (PAR-4) que expresa una sensibilidad menor a la trombina. La activación por trombina provoca una agregación plaquetaria reticulada ya que los filamentos de fibrinógeno se unen a los receptores de las GP IIb/IIIa.

Tras la activación, los componentes de los receptores modifican su estructura física creando un punto de unión GP IIb/IIIa de alta afinidad para el fibrinógeno en la membrana de las plaquetas. Para analizar la función plaquetaria desencadenada a través del receptor de trombina se suele utilizar un péptido que estimula el receptor PAR-1 (SFLLRN=TRAP-6). Esto permite comprobar la función plaquetaria activada por el receptor PAR-1 sin desencadenar la formación de fibrina en la muestra, lo que se produciría si se usara trombina como agonista.

El procedimiento de análisis de las muestras se describe detalladamente en el Anexo J.

El analizador Multiplate® ofrece los resultados de forma gráfica y numérica (Fig. 17).



**Figura 17.** Interpretación de los resultados.

En la celda de medición las plaquetas activadas con un agonista (ASPI, ADP o TRAP) se adhieren y agregan sobre los filamentos sensores, lo que genera un aumento de la resistencia entre dichos sensores que se registra de forma continua y por duplicado (cada celda tiene dos sensores y por eso aparecen dos curvas en la gráfica [curva rosa y curva azul] por cada agonista utilizado). El aumento de la impedancia debido a la fijación de las plaquetas sobre los sensores se transforma en unidades de agregación (AU en inglés) arbitrarias (mostradas en el eje Y de la gráfica) que se representan en función del tiempo (eje x de la gráfica).

Se calculan tres parámetros siendo el más importante el AUC de agregación que se expresa en unidades arbitrarias (AU\*min o U; conversión: 1 U = 10 AU\*min; las unidades más utilizadas son AU\*min). Los otros dos parámetros calculados son la agregación (altura de la curva) y la velocidad (pendiente máxima de la curva). Esta información aparece de forma numérica en la columna de cada canal. La barra verde vertical de la izquierda representa el intervalo de valores normales, específico de cada reactivo, establecido en estudios realizados con voluntarios sanos.

Entre la información numérica y la representación gráfica aparecen dos criterios adicionales obtenidos mediante el control de calidad automático de las mediciones: el coeficiente de correlación (CC) de las dos mediciones aisladas y la desviación de la media (DM; en el manual del fabricante y en las representaciones gráficas que genera el analizador aparece como DIF)<sup>7</sup>. La configuración por defecto del CC es 0,98 y de la DM es de una desviación máxima del 20% con respecto a la media. Estos valores pueden ajustarse de forma individualizada. En los análisis de las pruebas finalizadas que superen uno o ambos criterios aparecerá una marca roja indicativa en el gráfico (véase el Anexo J).

La reactividad plaquetaria se valoró mediante el kit comercial PLT VASP/P2Y12 (Biocytex Inc., Marsella, Francia, ref. 7014). Este kit está diseñado para monitorizar los antagonistas específicos del receptor plaquetario de ADP (P2Y12). La VASP (fosfoproteína estimulada por vasodilatadores [en inglés, vasodilator-stimulated phosphoprotein]) es una proteína intracelular que no está

---

<sup>7</sup> En el manual del analizador Multiplate [184], la desviación media (DM) aparece con la abreviatura DIF.

fosforilada en condiciones basales. La fosforilación de la VASP está regulada por la vía del AMPc. Esta vía se activa y fosforila por acción de la prostaglandina E1 (PGE1) y se inhibe y defosforila por el ADP a través de los receptores P2Y12. Así, la fosforilación de la VASP se asocia a la inhibición del receptor P2Y12 mientras que la forma de VASP no fosforilada se asocia al estado activo del receptor P2Y12.

Se recogió una muestra sanguínea con citrato trisódico (0,129M) y se incubó una alícuota de 10  $\mu$ L en tubos separados con PGE1 sola y con PGE1 + ADP. Después de una permeabilización celular, la molécula de VASP en su forma fosforilada fue marcada por inmunofluorescencia indirecta con isotiocianato de fluoresceína (FITC) sin lavado del primer anticuerpo monoclonal específico para VASP, y además se marcó con CD61 conjugado con ficoeritrina para identificar la población de plaquetas. El análisis por citometría de flujo de dos colores permitió comparar las dos situaciones estudiadas y evaluar, en cada uno de los tubos, la capacidad del ADP para inhibir la fosforilación de VASP.

A partir de la intensidad de fluorescencia media corregida (IMFc) de cada tubo, el incubado sólo con PGE1 y el incubado con PGE1+ADP, se calculó un índice de reactividad plaquetaria (IRP [en inglés PRI, platelet reactivity index]) de la muestra, según la siguiente fórmula:  $IRP = \frac{[IMFc_{PGE1} - IMFc_{(PGE1+ADP)}]}{IMFc_{PGE1}} * 100$ . Las muestras fueron analizadas en un citómetro de flujo GALLIOS (Beckman, CA, EE.UU.) en todos los puntos temporales del estudio. Se recogieron los datos de fluorescencia y de dispersión de la luz de un número de eventos igual a 15.000 plaquetas, con una velocidad de flujo menor de 15.000 partículas/s y con todos los detectores en modo logarítmico.

## **4.6 Seguimiento clínico**

Se llevó a cabo un seguimiento exhaustivo de los pacientes que participaron en este estudio desde el inicio de la fase asistencial (SUMMA 112 y HCSC) hasta el alta hospitalaria.

Durante la fase de asistencia extrahospitalaria se registraron los tiempos de atención (activación, llegada, traslado y transferencia), la hora de inicio del dolor, la hora del primer contacto médico, las constantes vitales basales (presión arterial [PA], frecuencia cardíaca [FC], frecuencia respiratoria [FR], saturación de O<sub>2</sub>), los datos electrocardiográficos, los síntomas presentes en el momento de la asistencia, el número de identificación del paciente después de ser aleatorizado, la medicación asignada (número de kit), la hora de extracción de la muestra basal, la hora de administración del tratamiento, las constantes vitales a los 30 minutos, la hora de extracción de la muestra correspondiente a los 30 minutos, los acontecimientos adversos y las constantes vitales y la hora exacta de extracción si se cumplieron los 60 minutos durante la asistencia extrahospitalaria, además de la información que se recopila de forma rutinaria en la historia clínica electrónica del SUMMA 112 en todos los pacientes atendidos y trasladados conforme a los procedimientos de Código Infarto Madrid.

Durante la fase de asistencia hospitalaria se registró el peso y la altura del paciente, se determinó la clasificación Killip, se recopilaron los antecedentes personales (médicos y de otra naturaleza), los tratamientos previos recibidos, se realizaron las determinaciones analíticas habituales (hematimetría, bioquímica clínica habitual y específica, y pruebas de función plaquetaria), se registraron los

resultados del ecocardiograma y de la coronariografía, se estableció la actitud terapéutica y se consignó toda la información relativa al curso clínico del paciente, con especial atención a los episodios hemorrágicos y cardiovasculares, incluidos muerte, infarto de miocardio e ictus. Los episodios hemorrágicos se clasificaron en función de los criterios del grupo TIMI (en inglés, Thrombolysis In Myocardial Infarction): mayores (descenso de los niveles de hemoglobina  $\geq 5$  gramos/decilitro (g/dL), descenso del hematócrito  $\geq 15\%$  o sangrado intracraneal confirmado mediante técnica de imagen) y menores (descenso de los niveles de hemoglobina de 3-5 g/dL o sangrado espontáneo como hematuria, hematemesis o hemoptisis) (187).

La información recogida por los investigadores y sus colaboradores se transcribió al CRDe de acuerdo a lo establecido en el protocolo. Las correcciones se realizaron mediante una línea permitiendo conocer el dato original y fueron firmadas y fechadas. El archivo de la documentación se rigió por lo establecido en la Orden SCO/256/2007 (188).

## **4.7 Procedimientos estadísticos**

### **4.6.1 Tamaño muestral**

Para estimar el tamaño muestral, y de acuerdo con estudios farmacodinámicos previos (44), donde la administración de dosis de carga de 450 mg de acetilsalicilato de lisina por vía oral en pacientes con cardiopatía crónica estable logró un nivel de inhibición plaquetaria del 92,2% a los 30 minutos y la dosis de carga de 320 mg de ácido acetilsalicílico por vía oral obtuvo una inhibición plaquetaria del 65,4% en ese mismo periodo de tiempo desde su administración, considerando la hipótesis del estudio, para encontrar una diferencia del 30% entre ambos grupos de tratamiento, con una potencia estadística del 80%, un nivel de significación de 0,05 y asumiendo un nivel de pérdidas de pacientes del 10% durante el estudio, se necesitarán 30 pacientes en cada grupo del estudio. Dado que la magnitud del efecto detectado fue mayor que el inicialmente previsto para el objetivo principal, el contraste de hipótesis tuvo la suficiente potencia (más del 85%) para detectar diferencias con un tamaño muestra de 16 pacientes en cada grupo.

### **4.6.2 Análisis estadístico**

El análisis se realizó utilizando el programa SPSS/PC 17 (SPSS Inc. Chicago, Illinois). Se evaluó la distribución normal de las variables con la prueba de Kolmogorov-Smirnov. Las variables continuas con distribución normal se describieron como media  $\pm$  desviación estándar, las variables continuas sin

distribución normal se expresaron como mediana y rango intercuartílico, y las variables categóricas se indicaron por el número absoluto y el porcentaje.

La comparación entre variables normales se realizó mediante la prueba de la *t* de Student, la comparación entre variables continuas no normales se efectuó con la prueba U de Mann-Whitney y la comparación entre variables categóricas se basó en la prueba  $X^2$ . Todas las comparaciones estadísticas de la función plaquetaria relacionadas con el objetivo principal y los secundarios se llevaron a cabo utilizando modelos lineares mixtos para medidas repetidas. En dicho modelo el nivel basal de agregación plaquetaria se consideró covarianza, los pacientes como efectos aleatorizados y la secuencia, el tratamiento, la interacción entre el tratamiento y la secuencia temporal se consideraron efectos fijos.

El análisis de los resultados obtenidos se realizó por intención de tratar en la población de pacientes que hubieran recibido al menos una dosis de los fármacos del estudio. Se realizaron análisis intermedios en diferentes puntos temporales.

El trabajo cumple los Principios de Buena Práctica Clínica así como la Declaración de Helsinki (199).

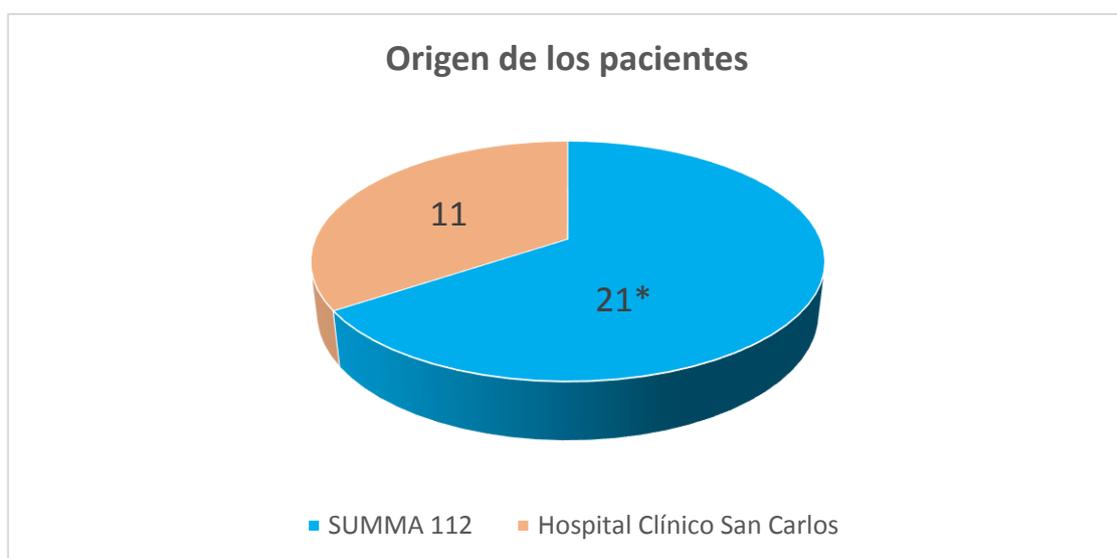
## **4.8 Investigación bibliográfica**

Desde la concepción inicial de este proyecto hasta el 20 de julio de 2024 se ha realizado una investigación bibliográfica exhaustiva, actualizada en diferentes momentos, sobre todo el contenido abordado en esta tesis. Existe un fondo documental inmensísimo al respecto y ha sido necesario realizar una minuciosa selección para incluir los documentos más relevantes, centrando finalmente dicha revisión en los aspectos que guardaban una relación más directa con los aspectos evaluados en este estudio. Se han realizado búsquedas en los principales recursos bibliográficos (PubMed, Scopus, ClinicalKey, Ovid, WOS), con accesos facilitados por las suscripciones de la biblioteca de la Universidad Alfonso X el Sabio y la Biblioteca Virtual de la Consejería de Sanidad de la Comunidad de Madrid.

## **5. RESULTADOS**

## 5.1 Población de pacientes

Se incluyeron un total de 32 pacientes con IAMCEST (16 aleatorizados al grupo de AL intravenoso y 16 al grupo de AAS oral) captados por el Servicio de Urgencias del HCSC (11 casos) y por las unidades móviles participantes del SUMMA 112 (21 casos)(Fig. 57). La población del estudio estuvo constituida por 32 pacientes. Los datos demográficos, las características clínicas, los datos de laboratorio y los hallazgos angiográficos de ambos grupos se muestran en la Tabla 1.



**Figura 18.** Origen de los pacientes por ámbito de captación<sup>8</sup>.

**Tabla 1.** Características basales de los pacientes por grupo de tratamiento.

<sup>8</sup> Dos pacientes captados por SUMMA 112 fueron trasladados en la segunda fase del estudio al HUDO.

	AL (n = 16)	AAS (n = 16)	Valor p
Edad (años), media ± DE	64,2 ± 9,8	64,3 ± 8,9	NS
Varones, n (%)	9 (56,3)	8 (50,0)	NS
Factores de riesgo, n (%)			
Tabaquismo actual	7 (43,8)	6 (37,5)	NS
Hipertensión	6 (37,5)	6 (37,5)	NS
Dislipidemia	7 (43,8)	8 (50,0)	NS
DM conocida	2 (12,5)	3 (18,8)	NS
Obesidad (IMC > 30 mg/m <sup>2</sup> )	2 (12,5)	4 (25,0)	NS
Antecedentes médicos, n (%)			
Ictus previo	1 (6,3)	0 (0,0)	NS
EPOC previa	2 (12,5)	1 (6,3)	NS
Enfermedad renal crónica	1 (6,3)	1 (6,3)	NS
Características clínicas y angiográficas, n (%)			
IAMCEST anterior	9 (56,3)	8 (50,0)	NS
Clase Killip ≥ 2	2 (12,5)	1 (6,3)	NS
Fracción eyección VI (%), media ± DE	53,7 ± 12,4	54,7 ± 12,9	NS
Tiempo PCM-Balón (min), mediana (RIQ)	91,5 (69,8–106,0)	86,0 (70,3–111,0)	NS
Enfermedad multivaso	6 (37,5)	7 (43,8)	NS
Datos de laboratorio			
Hematocrito (%)	42,9 ± 3,1	42,5 ± 5,3	NS
Recuento de plaquetas (1000/mm <sup>3</sup> )	257,4 ± 82,4	256,6 ± 63,78	NS
Aclaramiento de creatinina (ml/min)*	85,4 ± 14,2	84,5 ± 16,8	NS
HbA1c (%), media (DE)	5,5 (0,8)	5,6 (0,6)	NS
C-LDL (mg/dl), media (DE)	118,0 ± 33,1	123,9 ± 25,5	NS
Valor máximo de troponina I (ng/ml), mediana (RIQ)	74,9 (22,9–126,5)	77,9 (33,2–163,8)	NS

DE, desviación estándar; DM, diabetes mellitus; IMC, índice de masa corporal; EPOC, enfermedad pulmonar obstructiva crónica; IAMCEST, infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST; VI, ventrículo izquierdo; PCM, primer contacto médico; RIQ, rango intercuartílico; HbA1c, hemoglobina glucosilada; C-LDL, colesterol transportado por lipoproteínas de baja densidad. \*evaluado según la fórmula de Cockcroft y Gault.

La edad media de los pacientes del grupo de AL fue de  $64,2 \pm 9,8$  años y la de los pacientes del grupo de AAS de  $64,3 \pm 8,9$  años (valor p no significativo [NS]).

La proporción de hombres y mujeres en ambos grupos de tratamiento fue equivalente (9 hombres y 7 mujeres en el grupo de AL (56,3% y 43,7% respectivamente) y 8 hombres y 8 mujeres en el grupo de AAS (50% en ambos casos) (p NS).

Los factores de riesgo registrados también fueron equivalentes en ambos grupos de tratamiento: tabaquismo activo (7 pacientes en el grupo de AL y 6 pacientes en el grupo de AAS, p NS), hipertensión (6 pacientes en el grupo de AL y 6 pacientes en el grupo de AAS, p NS), dislipemia (7 pacientes en el grupo de AL y 8 pacientes en el grupo de AAS, p NS), diabetes mellitus (DM) conocida (2 pacientes en el grupo de AL y 3 pacientes en el grupo de AAS, p NS) y obesidad (IMC  $> 30$  kg/m<sup>2</sup>, 2 pacientes en el grupo de AL y 4 pacientes en el grupo de AAS, p NS).

Los antecedentes médicos fueron equiparables en ambos grupos de tratamiento: ictus previo (un paciente en el grupo de AL y ningún paciente en el grupo de AAS, p NS), enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) previa (2 pacientes en el grupo de AL y un paciente en el grupo de AAS, p NS) y enfermedad renal crónica (un paciente en cada grupo, p NS).

Las características cardiológicas y angiográficas del episodio fueron similares en ambos grupos de tratamiento: IAMCEST anterior (9 pacientes en el grupo de AL y 8 pacientes en el grupo de AAS, p NS), clase Killip  $> 2$  (2 pacientes en el grupo de AL y un paciente en el grupo de AAS, p NS), fracción de eyección del

ventrículo izquierdo (porcentaje expresado como valor medio  $\pm$  DE:  $53,7 \pm 12,4$  en el grupo de AL y  $54,7 \pm 12,9$  en el grupo de AAS, p NS), tiempo transcurrido desde el primer contacto médico hasta el inflado del balón (expresado como el valor de la mediana en minutos y su rango intercuartílico [RIQ]: 91,5 minutos [69,8–106,0] en el grupo de AL y 86,0 minutos [70,3–111,0], p NS) y presencia de enfermedad multivaso (6 pacientes en el grupo de AL y 7 pacientes en el grupo de AAS, p NS).

En cuanto a los resultados de laboratorio tampoco se observaron diferencias significativas en los principales parámetros evaluados: hematocrito (porcentaje expresado como valor medio  $\pm$  DE:  $42,9 \pm 3,1$  en el grupo de AL y  $42,5 \pm 5,3$  en el grupo de AAS, p NS), recuento de plaquetas ( $\times 1000/\text{mm}^3$ , valor medio  $\pm$  DE:  $257,4 \pm 82,4$  en el grupo de AL y  $256,6 \pm 63,78$  en el grupo de AAS, p NS), aclaramiento de creatinina (expresado como el valor medio  $\pm$  DE en ml/min y calculado con la fórmula de Crock y Gault) (190):  $85,4 \pm 14,2$  en el grupo de AL y  $84,5 \pm 16,8$  en el grupo de AAS, p NS), hemoglobina glucosilada (HbA1c) (porcentaje expresado como el valor de la mediana [%]  $\pm$  DE:  $5,5 \pm 0,8$  en el grupo de AL y  $5,6 \pm 0,6$  en el grupo de AAS, p NS), LDL-C (expresado como el valor de la mediana [mg/ml]  $\pm$  DE:  $118,0 \pm 33,1$  en el grupo de AL y  $123,9 \pm 25,5$  en el grupo de AAS, p NS) y valor máximo de troponina I (expresado como el valor de la mediana [ng/ml] y su rango intercuartílico [RIQ]: 74,9 (22,9-126,5) en el grupo de AL y 77,9 (33,2-163,8) en el grupo de AAS, p NS).

## 5.2 Resultados de las pruebas de función plaquetaria

El análisis de la función plaquetaria en ambos grupos de estudio se resume en la Tabla 2. No se observaron diferencias en la función plaquetaria en el momento basal entre los pacientes que recibieron posteriormente AL IV o AAS oral en todas las pruebas de función plaquetaria evaluadas. La reactividad plaquetaria medida a los 30 minutos tras la estimulación provocada por la adición de AA 0,5 mM fue significativamente menor en los pacientes tratados con AL IV que en los que recibieron AAS oral (166,0 [64,5 – 247,0] frente a 412,0 [241,0 – 589,0],  $p=0,001$ ). No se observaron diferencias significativas entre ambos grupos de tratamiento en el resto de las pruebas de función plaquetaria correspondientes a este punto temporal (resultado en el límite de la significación estadística [ $p=0,057$ ] a favor de AL en la evaluación de la agregación plaquetaria mediante la prueba de la fosforilación de la proteína intracelular VASP con TRAP-6 32  $\mu\text{M}$  [AL IV 671,0 y AAS 874,0]).

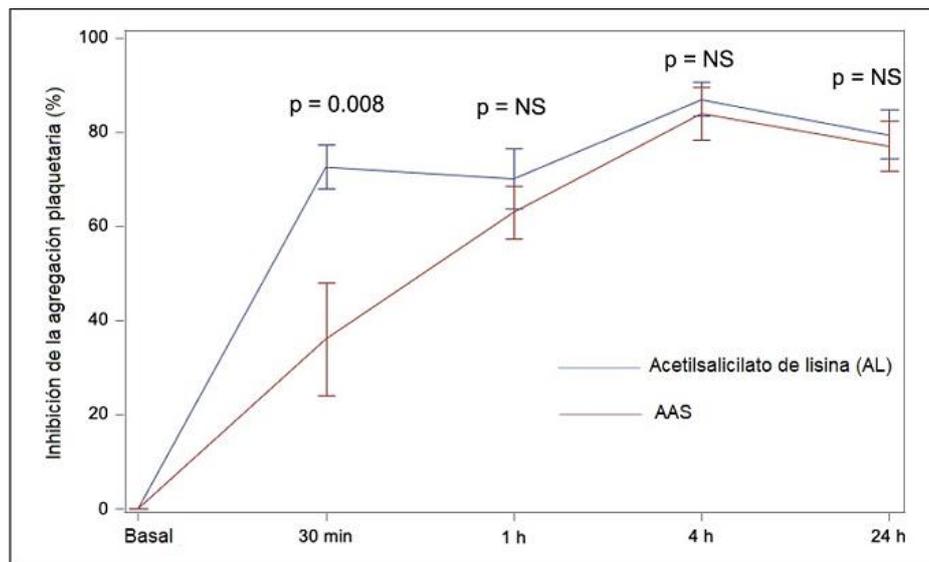


**Figura 19.** Pruebas de función plaquetaria evaluadas.

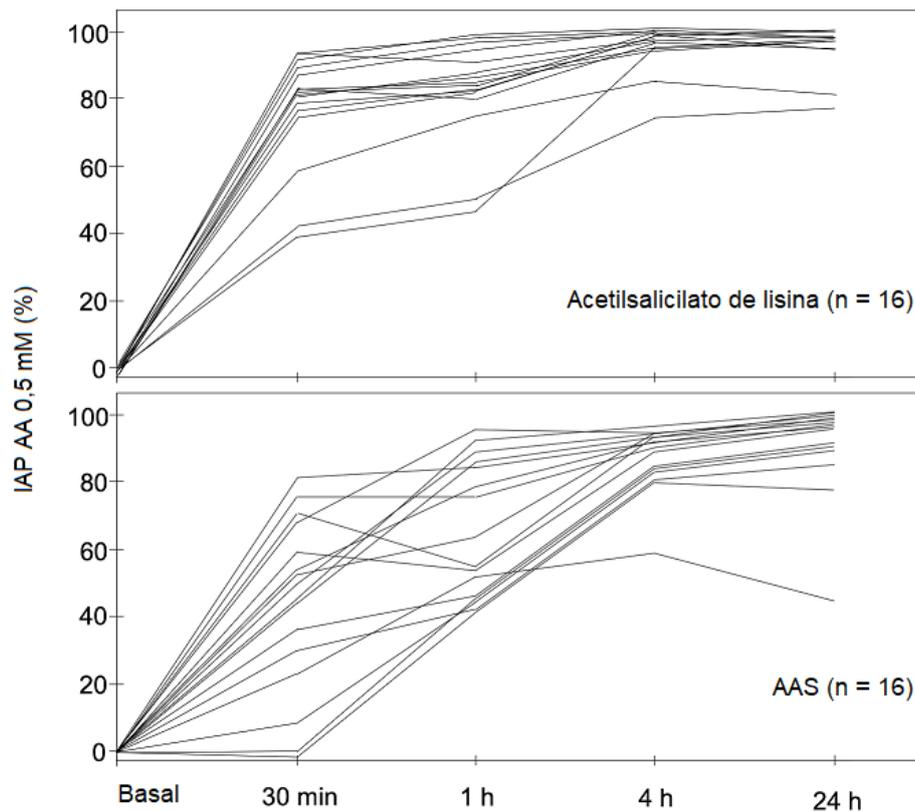
**Tabla 2.** Perfiles de función plaquetaria según el tratamiento asignado.

	AL (n = 16)	AAS (n = 16)	Valor p
AA 0,5 mM (%)			
RP basal	635,0 (334,0–10.009,0)	574,0 (390,0–805,0)	0,802
RP 30 min	166,0 (64,5–247,0)	412,0 (241,0–589,0)	0,001
RP 1 hora	148,0 (86,0–188,5)	221,0 (170,0–311,0)	0,013
RP 4 horas	124,0 (23,0–129,0)	81,5 (60,0–93,0)	0,774
RP 24 horas	107,0 (46,0–180,0)	147,5 (92,0–211,0)	0,228
ADP 6,4 μM (%)			
RP basal	351,5 (221,5–683,0)	507,0 (313,0–700,0)	0,464
RP 30 min	313,0 (214,0–499,0)	419,0 (290,5–598,0)	0,609
RP 1 hora	232,5 (166,5–452,5)	351 (188,0–478,0)	0,407
RP 4 horas	154,0 (122,3–255,0)	127,5 (114,0–204,0)	0,391
RP 24 horas	152,0 (93,0–213,0)	137,5 (89,0–191,0)	0,827
TRAP 32 μM (%)			
RP basal	678,0 (387,5–904,0)	805,0 (651,0–947,0)	0,272
RP 30 min	617,0 (481,0–758,0)	874 (819,0–1.023,0)	0,057
RP 1 hora	826,0 (598,0–964,5)	729,0 (568,0–961,0)	0,733
RP 4 horas	462,0 (266,0–731,0)	630,5 (435,0–727,0)	0,568
RP 24 horas	520,0 (320,5–797,0)	561,5 (303,0–710,0)	0,820
IRP (%)			
Basal	71,8 (48,8–76,8)	71,9 (56,1–80,7)	0,864
30 min	55,8 (46,8–80,9)	67,8 (55,1–82,4)	0,492
1 hora	23,0 (14,6–82,1)	39,4 (6,4–88,2)	0,868
4 horas	22,4 (10,6–29,8)	17,3 (6,5–30,5)	0,423
24 horas	14,4 (1,36–34,8)	13,8 (4,1–25,4)	0,843

Los valores se han expresado como valor de la mediana junto con el rango intercuartílico. AA, ácido araquidónico; RP, reactividad plaquetaria; ADP, adenosín difosfato; TRAP, péptido activador del receptor de trombina; IRP, índice de reactividad plaquetaria vía P2Y12.



**Figura 20.** Inhibición media de la agregación plaquetaria (IAP) tras ser estimulada con ácido araquidónico (AA) 0,5 mM en varios puntos temporales.



**Figura 21.** Inhibición de la agregación plaquetaria (IAP) tras estimulación con ácido araquidónico (AA) 0,5 mM en varios puntos temporales: respuestas individuales de los participantes en el estudio.

En el tercer punto temporal, la reactividad plaquetaria medida a los 60 minutos de la administración de la medicación asignada tras la estimulación provocada por la adición de AA 0,5 mM también fue significativamente menor en los pacientes tratados con AL IV que en los que recibieron AAS oral (148,0 [86,0 – 188,5] frente a 221,0 [170,0 – 311,0],  $p=0,013$ ). No se observaron diferencias significativas entre ambos grupos de tratamiento en el resto de las pruebas de función plaquetaria correspondientes a este punto temporal.

Los valores obtenidos en los dos siguientes puntos temporales, 4 horas y 24 horas no revelaron diferencias significativas entre los pacientes tratados con AL IV y aquellos que recibieron AAS oral (a las 4 horas: 124,0 [23,0 – 129,0] y 81,5 [60,0 – 93,0], respectivamente [ $p=0,774$ ]; a las 24 horas: 107,0 [46,0 – 180,0] y 147,5 [92,0 – 211,0], respectivamente [ $p=0,228$ ]) (véanse las Figs. 20 y 21).

### **5.3 Seguridad de los procedimientos realizados y de los tratamientos administrados**

Durante la fase asistencial hospitalaria, los pacientes fueron sometidos a los procedimientos de revascularización recomendados por las guías clínicas y recibieron los tratamientos farmacológicos que requería su perfil clínico. Así, se realizó un procedimiento de ICP primaria en 15 pacientes del grupo tratado inicialmente con AL IV (93,8% de los pacientes de ese grupo) y en 14 pacientes del grupo que recibió AAS oral (87,5% de los pacientes de ese grupo), sin diferencias significativas entre ambos grupos.

Se llevó a cabo un procedimiento de IDAC en un paciente del grupo tratado inicialmente con AAS oral (6,3% de los pacientes de ese grupo) y en ningún paciente del grupo de AL IV (p NS).

Dos pacientes, uno de cada grupo de tratamiento inicial, no fueron sometidos a ningún procedimiento de revascularización (p NS).

En cuanto a la farmacoterapia utilizada durante la hospitalización con repercusión en la función plaquetaria, se utilizaron inhibidores de GP IIb/IIIa en dos pacientes del grupo tratado inicialmente con AL IV (12,5% de los pacientes de ese grupo) y en tres pacientes del grupo que recibió AAS oral (18,8% de los pacientes de ese grupo), sin diferencias significativas entre ambos grupos.

Se utilizó heparina no fraccionada en 14 pacientes del grupo tratado inicialmente con AL IV (87,5% de los pacientes de ese grupo) y en 13 pacientes del grupo que recibió AAS oral (81,3%) (p NS).

Se empleó enoxaparina en dos pacientes del grupo tratado inicialmente con AL IV (12,5% de los pacientes de ese grupo) y en tres pacientes del grupo que recibió AAS oral (18,8% de los pacientes de ese grupo) (p NS).

Se administraron betabloqueantes a los 16 pacientes del grupo tratado inicialmente con AL IV (100% de los pacientes de ese grupo) y a 15 pacientes del grupo que recibió AAS oral (93,8% de los pacientes de ese grupo) (p NS).

Fue necesario utilizar inhibidores de la ECA/ARA en 12 pacientes del grupo tratado inicialmente con AL IV (75,0% de los pacientes de ese grupo) y en 11 pacientes del grupo que recibió AAS oral (68,8% de los pacientes de ese grupo) (p NS). Todos los pacientes de ambos grupos recibieron estatinas.

En la Tabla 3 se detallan los procedimientos de revascularización y la farmacoterapia administrada durante la fase intrahospitalaria del estudio.

**Tabla 3.** Procedimientos de revascularización y farmacoterapia administrada durante la fase intrahospitalaria del estudio según el tratamiento asignado.

	AL (n = 16)	AAS (n = 16)	Valor p
Procedimientos de revascularización coronaria, n (%)			
ICP primaria	15 (93,8)	14 (87,5)	NS
IDAC	0 (0,0)	1 (6,3)	NS
No revascularización	1 (6,3)	1 (6,3)	NS
Farmacoterapia durante hospitalización, n (%)			
Inhibidores GP IIb/IIIa	2 (12,5)	3 (18,8)	NS
Heparina no fraccionada	14 (87,5)	13 (81,3)	NS
Enoxaparina	2 (12,5)	3 (18,8)	NS
Betabloqueantes	16 (100,0)	15 (93,8)	NS
Inhibidores ECA/ARA	12 (75,0)	11 (68,8)	NS
Estatinas	16 (100,0)	16 (100,0)	NS

ICP, intervención coronaria percutánea; IDAC, injerto de derivación de arteria coronaria; GP, glucoproteína; ECA, enzima de conversión de angiotensina; ARA, antagonistas de receptores de angiotensina.

Durante este estudio no se produjo ningún fallecimiento. Durante la fase extrahospitalaria del estudio, es decir, desde que se estableció el primer contacto médico con el paciente hasta su transferencia al hemodinamista en el laboratorio de cateterismo, no se detectó ningún efecto adverso como consecuencia de la administración de AL IV, AAS oral o ticagrelor (cualquier nivel de hemorragia, hipotensión, disnea, bradicardia o pausas ventriculares). Tras la realización del cateterismo diagnóstico se observó un número escaso de acontecimientos adversos en ambos grupos de tratamiento. En el grupo tratado con AL IV se identificó un episodio de arritmia ventricular (6,3% de los pacientes de ese grupo), un episodio de shock cardiogénico (6,3% de los pacientes de ese grupo), un episodio de bloqueo auriculoventricular completo (6,3% de los pacientes de ese grupo) y un episodio de sangrado mayor (definido por la escala de riesgo de sangrado mayor CRUSADE) (191,192) (6,3% de los pacientes de ese grupo). En el grupo que recibió AAS se describió un episodio de trombosis del stent (6,3% de los pacientes de ese grupo), dos episodios de shock cardiogénico (12.5% de los pacientes de ese grupo), un episodio de bloqueo auriculoventricular completo (6,3% de los pacientes de ese grupo) y un episodio de sangrado mayor (6,3% de los pacientes de ese grupo). En ninguno de los casos el valor de p fue estadísticamente significativo.

En la Tabla 4 se detallan los acontecimientos adversos detectados durante ambas fases del estudio.

**Tabla 4.** Acontecimientos adversos de los pacientes según el tratamiento asignado.

	AL (n = 16)	AAS (n = 16)	Valor p
Resultados adversos durante la fase extrahospitalaria, n (%)			
Sangrado menor	0 (0,0)	0 (0,0)	NP
Sangrado mayor	0 (0,0)	0 (0,0)	NP
Hipotensión	0 (0,0)	0 (0,0)	NP
Disnea	0 (0,0)	0 (0,0)	NP
Bradicardia	0 (0,0)	0 (0,0)	NP
Pausas ventriculares	0 (0,0)	0 (0,0)	NP
Resultados adversos durante la hospitalización, n (%)			
Muerte	0 (0,0)	0 (0,0)	NP
Trombosis del stent	0 (0,0)	1 (6,3)	NS
Arritmias ventriculares	1 (6,3)	0 (0,0)	NS
Shock cardiogénico	1 (6,3)	2 (12,5)	NS
Bloqueo AV completo	1 (6,3)	1 (6,3)	NS
Sangrado mayor	1 (6,3)	1 (6,3)	NS

AV, auriculoventricular.

## **6. DISCUSIÓN**

Los fármacos antitrombóticos desempeñan un papel fundamental en el tratamiento de los pacientes con cardiopatía isquémica y su uso ha sido objeto de discusión desde hace varias décadas. La evidencia sobre el beneficio del tratamiento precoz con DAP en pacientes con un SCA que van a ser sometidos a una ICP se ha obtenido a partir de escenarios clínicos, fármacos, criterios de valoración y tiempos de evaluación muy diversos. A su vez, las indicaciones de uso están condicionadas por múltiples variables, como el perfil clínico del episodio isquémico (con o sin alteraciones del segmento ST), el perfil temporal de la asistencia recibida o planteada (primer contacto médico, asistencia prehospitalaria, atención hospitalaria inicial, tratamiento a medio-largo plazo), las características del paciente (edad, peso, factores de riesgo cardiovascular, antecedentes médicos, tratamientos en curso) y el fármaco o las combinaciones de fármacos a utilizar.

Actualmente las principales guías clínicas sobre el abordaje inicial de los SCACEST recomiendan, salvo contraindicación o riesgo hemorrágico alto, el uso de la DAP para limitar la reactividad plaquetaria en la fase aguda del episodio y de este modo prevenir las principales complicaciones trombóticas que pueden aparecer en las etapas iniciales de la oclusión de un vaso coronario, como son la progresión de la obstrucción vascular iniciada, la oclusión de vasos adicionales o la prevención de posibles complicaciones trombóticas durante el procedimiento de revascularización previsto (inminente o diferido) (24).

La revisión de la literatura científica sobre este tema pone de manifiesto el debate que persiste sobre el momento de iniciar este tratamiento (con la enorme variedad de interpretaciones sobre qué es pretratamiento), el fármaco más

adecuado o la combinación de fármacos a utilizar (193-198). Una de las razones que subyacen en dicha controversia es la enorme heterogeneidad de los estudios publicados sobre este tema, con distintos perfiles de pacientes, diferentes modelos de asistencia inicial, diversos fármacos y dosis, y dispares enfoques terapéuticos tanto en la fase inicial como en el medio o largo plazo, sin olvidar el propio modelo de evaluación (estudio retrospectivo o prospectivo, series de casos o ensayos clínicos aleatorizados con criterios de inclusión/exclusión bien definidos, criterios de valoración únicos o combinados, resultados a 30 días, 6 meses o 12 meses, etc.), lo que indudablemente contribuye a la complejidad que conlleva la interpretación de los resultados.

En este sentido y a modo de resumen, nos hemos de remontar cerca de 35 años, hasta 1988, cuando se publica la primera evidencia sobre el efecto beneficioso del AAS por vía oral en isquemia miocárdica procedente del ensayo ISIS-2 realizado en pacientes con sospecha de IAM (79,80. No será hasta el año 2000 cuando aparezca la primera publicación en la que se compara AAS oral con AL oral (320 mg en ambos casos) y a partir de 2009 surgen diversos estudios comparativos de AAS y AL (diferentes dosis, siempre por vía oral), al inicio con clopidogrel aunque posteriormente se suman otros antagonistas del receptor de ADP.

El primer ensayo clínico sobre el uso de AAS oral comparado con AL IV (AAS 300 mg en forma de comprimidos orales sin cubierta entérica y AL 450 mg IV) es publicado por Vivas y col. en 2015 (46). Se trata de un estudio realizado en 30 voluntarios sanos en el que se utilizó prasugrel como segundo agente de la DAP. La inhibición de la agregación plaquetaria fue significativamente mayor a

los 30 minutos, a la hora y a las 4 horas de la administración en el grupo que recibió AL 450 mg IV comparado con el de AAS 300 mg VO, no así a las 24 horas. Además, los pacientes tratados con AL presentaron menor variabilidad intra e interindividual y una inhibición de la agregación plaquetaria más rápida y potente. Estos resultados eran esperanzadores en cuanto a la mayor eficacia de AL IV en comparación con AAS oral pero correspondían a pacientes sanos, lo que planteó la necesidad de evaluar la respuesta plaquetaria en el contexto de un SCA, preferentemente un SCACEST, por la probable presencia de lesiones ateromatosas y el comentado componente inflamatorio que acompaña a estos episodios.

Posteriormente Ferlini y col. (102) publican en 2021 un estudio en el que comparan AAS oral 300 mg con AL 150 mg IV en 23 pacientes con IAMCEST que van a ser sometidos a una PCI (no se especifica el tiempo transcurrido entre el primer contacto médico, la administración de los tratamientos y la realización de la ICP; la selección y el momento de administración del segundo agente antiplaquetario quedaba a criterio del cardiólogo intervencionista) y que no habían recibido AAS en los 7 días previos. Analizan la reactividad plaquetaria mediante un único método (unidades de reactividad plaquetaria cuantificadas con el sistema Verify Now®) y el criterio de valoración principal lo sitúan en el resultado de esta medición a las 2 horas de la administración. Obtienen resultados de reactividad plaquetaria más bajos con AL en todos los puntos temporales, pero sin alcanzar significación estadística. Uno de los aspectos diferenciadores de nuestro estudio es que se evaluó la función plaquetaria basal de los pacientes incluidos en el estudio, es decir, en el momento del primer

contacto médico, antes de recibir ningún tratamiento siempre que la situación lo permitiera, para confirmar la ausencia de factores desconocidos que pudieran interferir en la interpretación de los resultados o incluso el uso no recordado de AINE en los días previos.

No se observaron diferencias estadísticamente significativas en ninguna de las cuatro pruebas de función plaquetaria correspondientes a las muestras basales de los pacientes incluidos en ambos grupos de tratamiento.

En cambio, los resultados obtenidos a partir de las muestras extraídas a los 30 minutos de la administración de la medicación del estudio, que corresponden al objetivo principal de la tesis, indican que la reactividad plaquetaria medida tras la estimulación provocada por la adición de AA 0,5 mM fue significativamente menor en los pacientes que recibieron AL IV que en los que tomaron AAS por vía oral (166,0 [64,5 – 247,0] vs. 412,0 [241,0 – 589,0],  $p=0,001$ , respectivamente). No se detectaron diferencias significativas entre ambos grupos de tratamiento en el resto de las pruebas de función plaquetaria correspondientes a este al punto temporal si bien la reactividad plaquetaria medida mediante la fosforilación de la proteína VASP con TRAP-6 32  $\mu\text{M}$  se situó en el límite de la significación estadística ( $p=0,057$ ) a favor de AL IV en la muestra de 30 minutos.

En cuanto a los objetivos secundarios, los resultados correspondientes a las muestras extraídas a los 60 minutos de la administración de la medicación del estudio vuelven a indicar que la reactividad plaquetaria medida tras la estimulación provocada por la adición de 0,5 mM también fue significativamente menor en los pacientes que recibieron AL IV que en los que tomaron AAS por

vía oral (148,0 [86,0–188,5] vs. 221,0 [170,0–311,0],  $p=0,013$ , respectivamente). No se observaron diferencias estadísticamente significativas en ninguna de las cuatro pruebas de función plaquetaria correspondientes a las muestras extraídas a las 4 y 24 horas de la administración de la medicación del estudio (véase la Tabla 2).

Estos datos revelan la consecución de los objetivos del estudio y la demostración de la hipótesis de trabajo en una población de pacientes con patología isquémica aguda (SCACEST), tratados con las dosis recomendadas de fármacos conforme a las GPC y protocolos vigentes, en una red asistencial organizada como es Código Infarto Madrid. Es decir, el uso de AL 450 mg IV logra inhibir la reactividad plaquetaria de una forma más rápida, en mayor medida y con menos variabilidad interindividual durante los primeros 30 minutos tras la administración de la medicación, y este efecto se mantiene prácticamente constante durante los primeros 60 minutos, siendo siempre superior al conseguido por AAS 100 mg oral durante este intervalo, algo especialmente relevante si tenemos en cuenta que el tiempo medio desde el primer contacto médico hasta el cruce de guía de ICP en centros con ICP ha de ser  $\leq 90$  minutos y  $\leq 120$  minutos si el paciente es captado en el medio extrahospitalario (en el caso de los pacientes incluidos por SUMMA 112 en este estudio, el tiempo medio desde el primer contacto médico hasta la transferencia al laboratorio de hemodinámica fue de 61,3 minutos; en los pacientes atendidos en el Servicio de Urgencias del HCSC fue menor de 90 minutos en todos los casos), lo que permite deducir que en todos los pacientes participantes se cumplió este requisito de calidad y que el nivel máximo de

inhibición de la reactividad plaquetaria se alcanzó en la ventana temporal más propicia para los pacientes.

Si consideramos los datos agrupados de la reactividad plaquetaria a lo largo de toda la secuencia temporal podemos observar que el grado de inhibición obtenido a los 30 y 60 minutos en los pacientes tratados con AL IV es más precoz, de mayor cuantía y más homogéneo que el logrado en los pacientes que recibieron AAS por vía oral ( $p=0,001$  y  $p=0,013$ , respectivamente; véanse las Figs. 20 y 21). En la Figura 20 se representan los valores de la inhibición media de la agregación plaquetaria obtenida con la adición de AA 0,5 mM en los diferentes puntos temporales evaluados tras la administración de AL 450 mg IV o AAS 300 mg por vía oral. Se observa que el nivel medio de IAP fue significativamente mayor con AL 450 mg IV a los 30 minutos ( $p=0,008$ ), por lo tanto más precoz, mientras que a partir de ese momento el grado de inhibición fue similar. En la Figura 21 se muestran los valores individualizados de los pacientes de cada grupo de tratamiento y pone de manifiesto la menor variabilidad de la IAP obtenida con AL 450 mg IV en comparación con AAS 300 mg oral en toda la secuencia temporal pero especialmente también durante los primeros 60 minutos.

En cuanto a la seguridad de los tratamientos administrados, en la mayoría de los trabajos publicados la seguridad se ha evaluado en un plazo temporal más prolongado, habitualmente 30 días, 6 meses o un año, y por lo general en forma de criterio de valoración combinado, como puede ser la agrupación de acontecimientos adversos cardiovasculares importantes o graves (en inglés MACE), que no siempre incluye los mismos elementos (sangrado, insuficiencia

cardíaca, reinfarcto no mortal, angina recidivante, rehospitalización por causas cardiovasculares, repetición de la ICP, mortalidad por causas cardiovasculares o por todas las causas, necesidad de IDAC, ictus, etc.).

En general, los efectos adversos relacionados con la DAP varían en función de la combinación de fármacos empleados de modo que los acontecimientos adversos vinculados a la vía de la COX son fundamentalmente hemorrágicos mientras que los asociados al segundo fármaco de la DAP empleado en este estudio, ticagrelor, se han documentado con diferentes frecuencias; en la ficha técnica (véase el Anexo F) se citan como muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ) las hemorragias, la disnea y la hiperuricemia, como frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ) la hipotensión, mareos o cefalea, vértigo y aumento de la creatinina sérica, y con una frecuencia no conocida la púrpura trombocitopénica trombótica, las bradiarritmias y los bloqueos AV, si bien esta información procede de dos grandes ensayos (PLATO y PEGASUS) (150,199) así como de comunicaciones aisladas sin poder descartar otras circunstancias o patologías presentes en los pacientes que puedan subyacer en la aparición de estos episodios; asimismo, la literatura ofrece comunicaciones personales sobre otras reacciones adversas aisladas (200-202).

En la fase extrahospitalaria del estudio no se detectó ningún acontecimiento adverso en ninguno de los pacientes reclutados (sangrado menor, sangrado mayor, hipotensión, disnea, bradicardia o pausas ventriculares). En la fase intrahospitalaria hubo dos episodios de sangrado mayor, uno en cada grupo de tratamiento (cuya frecuencia corresponde a  $2/32$ , por debajo de la previsible [ $3,2/10$ ] para una población de 32 sujetos); el resto de acontecimientos descritos

(un caso de trombosis del stent en el grupo de AAS, un caso de arritmia ventricular en el grupo de AL, tres casos de shock cardiogénico (uno en el grupo de AL y dos en el grupo de AAS) y dos casos de bloqueo AV completo (uno en cada grupo de tratamiento) están muy por debajo de las incidencias descritas en la literatura científica (véanse las Tablas 3 y 4).

## **7. FORTALEZAS Y LIMITACIONES**

## **7.1 Fortalezas del estudio**

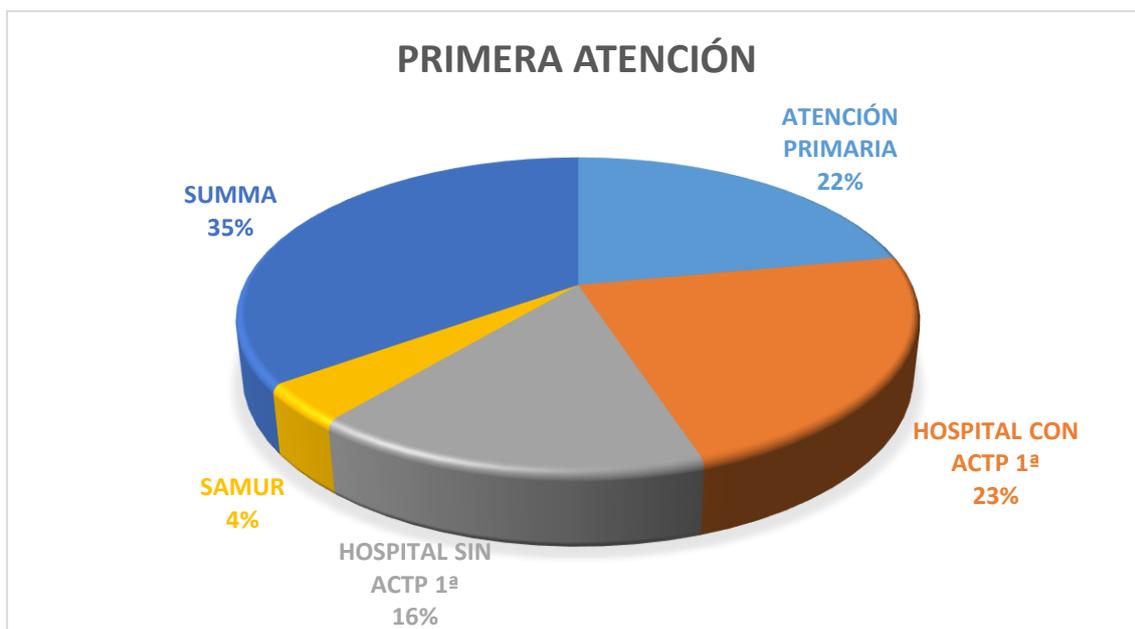
Una de las principales características de este estudio es la población de pacientes participantes que, aun siendo baja numéricamente, cuenta con la fortaleza de proceder del mundo real, es decir, son pacientes que presentan un primer episodio de SCACEST, que previamente no recibían ningún fármaco prescrito para la prevención o el tratamiento de una posible cardiopatía isquémica, y que no tomaban ningún AINE que pudiera interferir en su función plaquetaria, es decir, un perfil poco frecuente en los trabajos publicados por la citada heterogeneidad presente en la literatura científica. De hecho, los dos grupos de tratamiento son equivalentes en cuanto a datos demográficos, características clínicas, resultados analíticos o hallazgos angiográficos y congruentes con el perfil global de los pacientes atendidos en el período 2013-2021 conforme a la estrategia regional de atención al SCACEST de la Comunidad de Madrid.

Una segunda fortaleza es que, a pesar de su limitado tamaño muestral, es el primer estudio en el que se compara AL IV con AAS oral a dosis equipotentes en pacientes con un IAMCEST en el primer contacto médico.

## **7.2 Limitaciones del estudio**

En la fase de diseño del proyecto sabíamos que el ritmo de reclutamiento de los pacientes que cumplieran los criterios de selección era imprevisible y que seguramente no sería rápido. Desde la implantación del Código Infarto Madrid en 2011 se han gestionado por esta vía una media de 2.200 IAMCEST/año. La incorporación progresiva de otros centros de referencia para angioplastia primaria redujo nuestras opciones de reclutamiento dado que en la etapa inicial del estudio nuestro único hospital de referencia era el HCSC al ubicarse allí el laboratorio de hemostasia con capacidad para analizar las muestras.

Otro aspecto especialmente importante que se ha de tener en cuenta dadas las características de nuestros pacientes potenciales (sin cardiopatía conocida y sin fármacos antiagregantes) es el punto en el que se realiza la primera atención. De acuerdo con el documento de actualización de Código Infarto Madrid de 2022, el primer contacto médico del paciente que presenta un SCA es SUMMA 112 (35% de los casos), situándose a continuación los hospitales con angioplastia primaria (23%), Atención Primaria (22%) y por último los hospitales sin angioplastia primaria (16%); la inmensa mayoría son pacientes con antecedentes de cardiopatía isquémica, motivo por el que resultaban excluidos desde el primer momento.



**Figura 22.** Lugar del primer contacto con el sistema sanitario. Tomada y editada de “Experiencia con el Código Infarto Madrid”. En: Actualización del código infarto de la Comunidad de Madrid (p. 14), 2022, Madrid [Internet]. Derechos de autor 2022. Servicio Madrileño de Salud.

Por este mismo motivo, a pesar de haber celebrado numerosas sesiones formativas sobre el proyecto de investigación en los 17 centros de salud del área sanitaria del HCSC con la participación de médicos y enfermeros de dichos centros, muchos pacientes no pudieron ser reclutados porque en el momento de llegar la unidad móvil de emergencia ya habían recibido AAS oral.

Por último, quizá la gran limitación fue la pandemia por SARS-Cov-2, que ralentizó la progresión del estudio en todos los sentidos hasta su conclusión.

Este proyecto es un estudio farmacodinámico y su tamaño muestral es pequeño por lo que no tiene la potencia suficiente como para detectar diferencias en los eventos cardiovasculares ni para correlacionar el grado de reactividad

plaquetaria con la aparición de acontecimientos adversos. Tampoco ha sido diseñado para evaluar una dosis de mantenimiento, por lo que no se ha realizado un seguimiento clínico de los pacientes después del alta hospitalaria.

En este estudio han participado pacientes con un IAMCEST y los resultados obtenidos no pueden generalizarse a otros escenarios clínicos cardiovasculares (por ejemplo, SCASEST). Por tanto, la correlación entre la reactividad plaquetaria y la aparición de determinados resultados cardiovasculares en función del tratamiento recibido queda pendiente para futuros proyectos de investigación.

Sin embargo, a pesar de estas circunstancias, es el primer ensayo clínico en el que se evalúa el uso de AL por vía intravenosa en sustitución de AAS oral en dosis de carga como componente del tratamiento antiagregante inicial que recomiendan las guías internacionales para pacientes que presentan un primer episodio de IAMSEST y abre la puerta a una nueva línea de investigación cardiovascular, tanto en el ámbito hospitalario como extrahospitalario, que podría aportar nuevos resultados para ampliar nuestro conocimiento sobre el papel que desempeñan las plaquetas en los episodios isquémicos agudos.

El coste económico que conlleva la realización de un ensayo clínico es elevado y este, a pesar de sus pequeñas dimensiones, no habría sido posible sin la financiación otorgada por el Ministerio de Economía, Industria y Competitividad a través del Instituto de Salud Carlos III dentro de la Acción Estratégica en Salud 2013-2016 (expediente PI16/00191, importe 61.952,00 €). Asimismo, no se habría podido llevar a cabo sin la participación de un enorme equipo de personas

que, sin ninguna retribución económica, colaboró en la consecución de estos resultados.

## **7. CONCLUSIONES**

## **7. CONCLUSIONES**

1. La administración de una dosis de carga de AL 450 mg IV en pacientes con un IAMCEST produce una mayor y más rápida reducción de la reactividad plaquetaria que la administración de una dosis de carga oral de AAS 300 mg.
2. Una dosis de carga de AL 450 mg IV logra una inhibición plaquetaria más precoz que una dosis de carga de AAS 300 mg por vía oral.
3. Una dosis de carga de AL 450 mg IV se acompaña de menos variabilidad intra e interindividual en la inhibición de la reactividad plaquetaria que una dosis de carga de AAS 300 mg por vía oral.
4. La administración de una dosis de carga de AL 450 mg IV a pacientes con un IAMCEST fue segura tanto en la fase prehospitalaria como en la hospitalaria.
5. Este estudio abre la puerta a una nueva línea de investigación sobre el tratamiento antiplaquetario en la fase aguda del IAMCEST.

## **8. BIBLIOGRAFÍA**

## 8. BIBLIOGRAFÍA

1. Organización Mundial de la Salud [Internet]. Ginebra: OMS; 2023 [citado 20 de julio de 2024]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/noncommunicable-diseases>.
2. GBD 2021 Risk Factors Collaborators. Global burden and strength of evidence for 88 risk factors in 204 countries and 811 subnational locations, 1990-2021: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021. *Lancet*. 2024 May 18;403(10440):2162-2203. doi: 10.1016/S0140-6736(24)00933-4. Erratum in: *Lancet*. 2024 Jul 20;404(10449):244. doi: 10.1016/S0140-6736(24)01458-2. PMID: 38762324; PMCID: PMC11120204.
3. Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME). *Global Burden of Disease 2021: Findings from the GBD 2021 Study*. Seattle, WA: IHME, 2024.
4. Shi H, Xia Y, Cheng Y, Liang P, Cheng M, Zhang B, Liang Z, Wang Y, Xie W. Global Burden of Ischemic Heart Disease from 2022 to 2050: Projections of Incidence, Prevalence, Deaths, and Disability-Adjusted Life Years. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes*. 2024 Jun 25;qcae049. doi: 10.1093/ehjqcco/qcae049. Epub ahead of print. PMID: 38918062.
5. Eurostat (Oficina Estadística de la Unión Europea) [Internet]. Luxemburgo: 10 de julio de 2024, 12:10 [citado 20 de julio de 2024]. Disponible en: [https://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php?title=Cardiovascular\\_diseases\\_statistics#Deaths\\_from\\_cardiovascular\\_diseases](https://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php?title=Cardiovascular_diseases_statistics#Deaths_from_cardiovascular_diseases).
6. Defunciones según la causa de muerte. Primer semestre 2023 (datos provisionales) y año 2022 (datos definitivos) [Internet]. Madrid: Instituto Nacional de estadística, 19 de diciembre de 2023 [citado 20 de julio de 2024]. Disponible en: [https://www.ine.es/prensa/edcm\\_2022\\_d.pdf](https://www.ine.es/prensa/edcm_2022_d.pdf).
7. Hervella MI, Carratalá-Munuera C, Orozco-Beltrán D, López-Pineda A, Bertomeu-González V, Gil-Guillén VF, et al. Tendencias de mortalidad prematura por cardiopatía isquémica en España durante el periodo 1998-2018. *Rev Esp Cardiol*. 2021;74(10):838-845. doi: 10.1016/j.recesp.2020.09.012.
8. Cainzos-Achirica M, Bilal U. Continúa el éxito en la reducción de la mortalidad por cardiopatía isquémica en España: contexto, paradojas y oportunidades para seguir mejorando. *Rev Esp Cardiol*. 2021;74(10):823-826. doi: 10.1016/j.recesp.2021.04.006.

9. Esperanza de vida al nacimiento según sexo [Internet]. Madrid: Instituto Nacional de Estadística [citado 20 de julio de 2024]. Disponible en: <https://www.ine.es/jaxiT3/Datos.htm?t=1414>.
10. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Bäck M, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J*. 2021;42(34):3227-3337. doi: 10.1093/eurheartj/ehab484.
11. Fundación Alternativas. La situación de las enfermedades cardiovasculares en España: principales factores de riesgo e impacto en la gestión de las enfermedades crónicas [Internet]. 2022 [citado 20 de julio de 2024]. Disponible en: <https://fundacionalternativas.org/wp-content/uploads/2022/07/6e1bc9e423bb5f72e46194ff263928.pdf>.
12. PwC. Hacia una mejor salud cardiovascular en España [Internet]. Madrid, 2023 [citado 20 de julio de 2024]. Disponible en: <https://www.pwc.es/es/sanidad/hacia-mejor-salud-cardiovascular-espana.html>.
13. Darbà J, Marsà A. Burden of ischemic heart disease in Spain: incidence, hospital mortality and costs of hospital care. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*. 2022 Oct;22(7):1147-1152. doi: 10.1080/14737167.2022.2108794. PMID: 36001004.
14. Luengo-Fernández R, Walli-Attaei M, Gray A, Torbica A, Maggioni AP, Huculeci R et al. Economic burden of cardiovascular diseases in the European Union: a population-based cost study. *Eur Heart J*. 2023 Dec 1;44(45):4752-4767. doi: 10.1093/eurheartj/ehad583. PMID: 37632363; PMCID: PMC10691195.
15. Fundación Española del Corazón [Internet]. Madrid: FEC, 2021 [citado 20 de julio de 2024]. Disponible en: <https://fundaciondelcorazon.com/corazon-facil/recursos-didacticos/informes.html>.
16. Cordero A, Cariilo P, Frutos A y López-Palop R. ¿La implantación del código infarto implica cambios en el tratamiento y el pronóstico de los pacientes con síndrome coronario agudo sin elevación del ST? *Rev Esp Cardiol*. 2016;69:1233-7.
17. Cequier A, Ariza-Solé A, Elola FJ, Fernández-Pérez C, Bernal JL, Segura JV, et al. Impacto en la mortalidad de diferentes sistemas de asistencia en red para el tratamiento del infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST. La experiencia de España. *Rev Esp Cardiol*. 2017;70:155-61.
18. Estrategia en Salud Cardiovascular [Internet]. Madrid: Ministerio de Sanidad, 2022 [citado 20 de julio de 2024]. Disponible en: [https://www.sanidad.gob.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/pdf/Estrategia\\_de\\_salud\\_cardiovascular\\_SNS.pdf](https://www.sanidad.gob.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/pdf/Estrategia_de_salud_cardiovascular_SNS.pdf).
19. López-Sendon J, Gonzáles-Juanatey JR, Pinto F, Cuenca J, Badimón L, Dalmau R, et al. Indicadores de calidad en cardiología. Principales indicadores para medir la calidad de los resultados (indicadores de

- resultados) y parámetros de calidad relacionados con mejores resultados en la práctica clínica (indicadores de práctica asistencial). INCARDIO (Indicadores de Calidad en Unidades Asistenciales del Área del Corazón): Declaración de posicionamiento de consenso de SEC/SECTCV. *Cir Cardiovasc*. 2015;22;314.e1-314.e30.
20. Informe anual 2023 (Anexo) [Internet]. Madrid: Sociedad Española de Cardiología, enero 2024 [citado 20 de julio de 2024]. Disponible en: [https://secardiologia.es/images/institucional/Anexo\\_memoria\\_anual\\_SEC\\_FEC\\_2023.pdf](https://secardiologia.es/images/institucional/Anexo_memoria_anual_SEC_FEC_2023.pdf).
  21. Salguero-Bodes R, Arribas-Ynsaurriaga F. Diez años de RECALCAR: reflexiones sobre la asistencia cardiovascular en España. *Rev Esp Cardiol*. 2023 Jul;76(7):500-502. doi: 10.1016/j.rec.2023.01.015. Epub 2023 Apr 3. PMID: 37019206.
  22. Cequier Á, Bueno H, Macaya C, Bertomeu V, González-Juanatey JR, Íñiguez A, et al. Evolución de la asistencia cardiovascular en el Sistema Nacional de Salud de España. Datos del proyecto RECALCAR 2011-2020. *Rev Esp Cardiol*. 2023 Jul;76(7):519-530. doi: 10.1016/j.rec.2022.09.017. Epub 2022 Dec 6. PMID: 36493955.
  23. Progresión de la placa de ateroma en el endotelio arterial [Internet]. Fundación Wikimedia, 2022. [Actualizada el 15 de octubre de 2022; consultada el 20 de julio de 2024]. Disponible en: [https://commons.wikimedia.org/w/index.php?title=File:Atherosclerosis\\_timeline\\_-\\_endothelial\\_dysfunction-esp\\_v1.1.svg&oldid=806216656](https://commons.wikimedia.org/w/index.php?title=File:Atherosclerosis_timeline_-_endothelial_dysfunction-esp_v1.1.svg&oldid=806216656).
  24. Byrne RA, Rossello X, Coughlan JJ, Barbato E, Berry C, Chieffo A, et al. 2023 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2023 Oct 12;44(38):3720-3826. doi: 10.1093/eurheartj/ehad191. PMID: 37622654.
  25. Virani S, Newby L, et al. 2023 AHA/ACC/ACCP/ASPC/NLA/PCNA Guideline for the Management of Patients With Chronic Coronary Disease. *J Am Coll Cardiol*. 2023 Aug, 82 (9) 833–955. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2023.04.003>.
  26. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Chaitman BR, Bax JJ, Morrow DA, et al. Consenso ESC 2018 sobre la cuarta definición universal del infarto de miocardio. *Rev Esp Cardiol*. 2019;72(1):72.e1-e27.
  27. Comentarios al consenso ESC 2018 sobre la cuarta definición universal del infarto de miocardio. *Rev Esp Cardiol*. 2019;72(1):10-15.
  28. Boden WR. Angina de pecho y cardiopatía isquémica estable. En: Goldman L y Schafer AI, editores. *Goldman-Cecil. Tratado de Medicina Interna*. 26ª edición. Madrid: Elsevier; 2021. p. 367-381.
  29. Consejería de Sanidad de la Comunidad de Madrid. Plan Estratégico de Cardiología 2011-2015 (Código Infarto Madrid). Madrid, 2013.
  30. Actualización del código infarto de la Comunidad de Madrid [Internet]. Madrid: Servicio Madrileño de Salud, 2022 [citado 20 de julio de 2024].

- Disponible en: <https://www.comunidad.madrid/servicios/salud/codigo-infarto>.
31. Konecki C, Holm M, Djerada Z. Negative Impact of ST-Segment Elevation Myocardial Infarction and Morphine Dose on Ticagrelor Uptake and Pharmacodynamics: A Population PK/PD Analysis of Pooled Individual Participant Data. *Clin Pharmacokinet*. 2023 Jun;62(6):905-920. doi: 10.1007/s40262-023-01243-5. Epub 2023 Apr 25. PMID: 37097605.
  32. Adamski P, Buszko K, Sikora J, Niezgoda P, Fabiszak T, Ostrowska M, et al. Determinants of high platelet reactivity in patients with acute coronary syndromes treated with ticagrelor. *Sci Rep*. 2019 Mar 8;9(1):3924. doi: 10.1038/s41598-019-40628-0. PMID: 30850677; PMCID: PMC6408477.
  33. Farag M, Spinthakis N, Srinivasan M, Sullivan K, Wellsted D, Gorog DA. Morphine Analgesia Pre-PPCI Is Associated with Prothrombotic State, Reduced Spontaneous Reperfusion and Greater Infarct Size. *Thromb Haemost*. 2018 Mar;118(3):601-612. doi: 10.1055/s-0038-1629896. Epub 2018 Feb 14. PMID: 29444530.
  34. Tavenier AH, Hermanides RS, Ottervanger JP, Rasoul S, Slingerland RJ, Tolsma R, et al. A randomised, investigator-initiated, clinical trial of the effects of fentanyl on P2Y12-receptor inhibition in patients with ST-elevation myocardial infarction who are pre-treated with crushed ticagrelor: rationale and design of the Opioids and crushed Ticagrelor In Myocardial infarction Evaluation (ON-TIME 3) trial. *Neth Heart J*. 2019 Apr;27(4):185-190. doi: 10.1007/s12471-019-1241-6. PMID: 30767166; PMCID: PMC6439041.
  35. Degrauwe S, Roffi M, Lauriers N, Muller O, Masci PG, Valgimigli M, et al. Influence of intravenous fentanyl compared with morphine on ticagrelor absorption and platelet inhibition in patients with ST-segment elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention: rationale and design of the PERSEUS randomized trial. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*. 2019 Jul 1;5(3):158-163. doi: 10.1093/ehjcvp/pvy031. PMID: 30101278.
  36. Iglesias JF, Valgimigli M, Carbone F, Lauriers N, Giorgio Masci P, Degrauwe S. Effects of Fentanyl Versus Morphine on Ticagrelor-Induced Platelet Inhibition in Patients With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction: The PERSEUS Randomized Trial. *Circulation*. 2020 Dec 22;142(25):2479-2481. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.049287. Epub 2020 Dec 21. PMID: 33347326.
  37. Iglesias JF, Valgimigli M, Carbone F, Lauriers N, Masci PG, Degrauwe S. Comparative effects of fentanyl versus morphine on platelet inhibition induced by ticagrelor in patients with ST-segment elevation myocardial infarction: Full results of the PERSEUS randomized trial. *Cardiol J*. 2022;29(4):591-600. doi: 10.5603/CJ.a2022.0049. Epub 2022 Jun 28. PMID: 35762079; PMCID: PMC9273249.

38. Tavenier AH, Hermanides RS, Fabris E, Angiolillo DJ, van 't Hof AWJ. Bridging the gap: Current and future insights for improving suboptimal platelet inhibition in STEMI. *Int J Cardiol.* 2021 Apr 1;328:40-45. doi: 10.1016/j.ijcard.2020.11.042. Epub 2020 Nov 23. PMID: 33242504.
39. Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology (ESC); Steg PG, James SK, Atar D, Badano LP, Blömstrom-Lundqvist C, Borger MA, et al. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J.* 2012 Oct;33(20):2569-619. doi: 10.1093/eurheartj/ehs215. Epub 2012 Aug 24. PMID: 22922416.
40. Steg G, James SK, Atar D, Badano LP, Blomstrom C, Borger MA, et al (Grupo de Trabajo de la ESC). Guía de práctica clínica de la ESC para el manejo del infarto agudo de miocardio en pacientes con elevación del segmento ST. *Rev Esp Cardiol.* 2013;66(1):53.e1-e46.
41. Worner F, Cequier A, Bardají A, Bodí V, Bover R, Martínez-Sellés M, et al. Comentarios a la guía de práctica clínica de la ESC para el manejo del infarto agudo de miocardio en pacientes con elevación del segmento ST. *Rev Esp Cardiol.* 2013;66:5-11.
42. Roffi M, Patrono C, Collet JP, Mueller C, Valgimigli M, Andreotti F, et al. (Grupo de trabajo de la ESC). Guía ESC 2015 sobre el tratamiento de los síndromes coronarios agudos en pacientes sin elevación persistente del segmento ST. *Rev Esp Cardiol.* 2015;68:1125.e1-e64.
43. Barrabés J. Comentarios a la guía ESC 2015 sobre el tratamiento de los síndromes coronarios agudos en pacientes sin elevación persistente del segmento ST. *Rev Esp Cardiol.* 2015;68:1061-1167.
44. Gurfinkel EP, Altman R, Scazziota A, Heguilen R, Mautner BM. Fast platelet suppression by lysine acetylsalicylate in chronic stable coronary patients. Potential clinical impact over regular aspirin for coronary síndromes. *Clin Cardiol.* 2000;23:697-700.
45. Majluf A, Ruiz de Chávez A, Majluf K, Coria E, Pineda I, Treviño S, et al. Effect of combined administration of clopidogrel and lysine acetylsalicylate versus clopidogrel and aspirin on platelet aggregation and activated GPIIb/IIIa expression in healthy volunteers. *Platelets.* 2006;17:105-7.
46. Vivas D, Martín A, Bernardo E, Ortega-Pozzi A, Tirado G, Fernández C, et al. Impact of intravenous lysine acetylsalicylate versus oral aspirin on prasugrel-inhibited platelets. Results of a prospective, randomized, crossover study (the ECCLIPSE Trial). *Circ Cardiovasc Interv.* 2015;8:e002281.
47. Fabris E, Menzio S, Gregorio C, Pezzato A, Stolfo D, Aleksova A, et al. Effect of prehospital treatment in STEMI patients undergoing primary PCI. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2022 Apr;99(5):1500-1508. doi: 10.1002/ccd.30153. Epub 2022 Mar 15. PMID: 35289471; PMCID: PMC9546098.

48. Mehran R, Rao SV, Bhatt DL, Gibson CM, Caixeta A, Eikelboom J, et al. Standardized bleeding definitions for cardiovascular clinical trials: a consensus report from the Bleeding Academic Research Consortium. *Circulation*. 2011 Jun 14;123(23):2736-47. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.009449. PMID: 21670242.
49. Weitz JI. Hemostasia, trombosis, fibrinólisis y enfermedad cardiovascular. En: Libby P. (Ed.), Braunwald. *Tratado de Cardiología*. Madrid: Elsevier; 2023. p. 1766-1790.
50. Senzel L, Gnatenko DV, Bahou WF. The platelet proteome. *Curr Opin Hematol*. 2009;16:329-33.
51. Maslov LN, Popov SV, Mukhomedzyanov AV, Naryzhnaya NV, Voronkov NS, Ryabov VV, et al. Reperfusion Cardiac Injury: Receptors and the Signaling Mechanisms. *Curr Cardiol Rev*. 2022;18(5):63-79. doi: 10.2174/1573403X18666220413121730. PMID: 35422224; PMCID: PMC9896422.
52. Maslov LN, Popov SV, Mukhomedzyanov AV, Derkachev IA, Ryabov VV, Boshchenko AA, et al. Pharmacological Approaches to Limit Ischemic and Reperfusion Injuries of the Heart: Analysis of Experimental and Clinical Data on P2Y12 Receptor Antagonists. *Korean Circ J*. 2022 Oct;52(10):737-754. doi: 10.4070/kcj.2022.0162. PMID: 36217596; PMCID: PMC9551227.
53. Birnbaum Y, Ye Y. Size matters in STEMI: time for translation of ticagrelor? *Cardiovasc Res*. 2018 Dec 1;114(14):1817-1818. doi: 10.1093/cvr/cvy228. PMID: 30184098.
54. Abo-Aly M, George B, Shokri E, Chelvarajan L, El-Helw M, Smyth SS, et al. Cangrelor in addition to standard therapy reduces cardiac damage and inflammatory markers in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *J Thromb Thrombolysis*. 2021 Oct;52(3):934-940. doi: 10.1007/s11239-020-02345-8. Epub 2020 Nov 30. PMID: 33258102.
55. Chan NC, Weitz JI. Recent advances in understanding, diagnosing and treating venous thrombosis. *F1000Res*. 2020 Oct 6;9:F1000 Faculty Rev-1206. doi: 10.12688/f1000research.27115.1. PMID: 33082930; PMCID: PMC7539078.
56. Pircher J, Engelmann B, Massberg S, Schulz C. Platelet-Neutrophil Crosstalk in Atherothrombosis. *Thromb Haemost*. 2019 Aug;119(8):1274-1282. doi: 10.1055/s-0039-1692983. Epub 2019 Jun 29. PMID: 31254975.
57. Rand ML, Israels SJ. Molecular basis for platelet function. En: Hoffman R. (ed.), *Hematology: Basic principles and practice*. Elsevier, 8<sup>a</sup> ed. Madrid; 2023. p. 1950-1967.
58. Quintanilla M, Montero-Montero L, Renart J, Martín-Villar E. Podoplanin in Inflammation and Cancer. *Int J Mol Sci*. 2019 Feb 6;20(3):707. doi: 10.3390/ijms20030707. PMID: 30736372; PMCID: PMC6386838.

59. Sumaya W, Wallentin L, James SK, Siegbahn A, Gabrysch K, Bertilsson M, et al. Fibrin clot properties independently predict adverse clinical outcome following acute coronary syndrome: a PLATO substudy. *Eur Heart J*. 2018 Apr 1;39(13):1078-1085. doi: 10.1093/eurheartj/ehy013. PMID: 29390064; PMCID: PMC6019045.
60. Kleinbongard P, Andreadou I, Vilahur G. The platelet paradox of injury versus protection in myocardial infarction-has it been overlooked? *Basic Res Cardiol*. 2021 May 26;116(1):37. doi: 10.1007/s00395-021-00876-6. PMID: 34037862; PMCID: PMC8150149.
61. Spampinato SF, Sortino MA, Salomone S. Sphingosine-1-phosphate and Sphingosine-1-phosphate receptors in the cardiovascular system: pharmacology and clinical implications. *Adv Pharmacol*. 2022;94:95-139. doi: 10.1016/bs.apha.2022.02.001. Epub 2022 Mar 30. PMID: 35659378.
62. Levine GN, Bates ER, Blankenship JC, Bailey SR, Bittl JA, Cercek B, 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.
63. Jneid H, Anderson JL, Wright RS, Adams CD, Bridges CR, Casey Jr DE, 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.
64. Hamm CW, Bassand JP, Agewall S, Bax J, Boersma E, Bueno H, 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.
65. Piccolo R, Galasso G, De Luca G, Parodi G, Antonucci D, Esposito G, et al. Relationship between changes in platelet reactivity and ischemic events following percutaneous coronary intervention: a meta-regression analysis of 30 randomized trials. *Atherosclerosis*. 2014;234:176-84.
66. Collet JP, Cuisset T, Rangé G, Cayla G, Elhadad S, Pouillot C, et al. Bedside monitoring to adjust antiplatelet therapy for coronary stenting. *NEJM*. 2012;367:2100-9.
67. Cayla G, Cuisset T, Silvain J, Henry P, Leclercq F, Carrié D, et al. Platelet function monitoring in elderly patients on prasugrel after stenting for an acute coronary syndrome: design of the randomized antarctic study. *Am Heart J*. 2014;168:674-681.e1.

68. Bonello L, Camoin-Jau L, Arques S, Boyer C, Panagides D, Wittenberg O, et al. Adjusted clopidogrel loading doses according to vasodilator-stimulated 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.
69. Price MJ. Monitoring platelet function to reduce the risk of ischemic and bleeding complications. *Am J Cardiol*. 2009;103[supl.]:35A-39A.
70. Claassens DMF, Vos GJA, Bergmeijer TO, Hermanides RS, van 't Hof AWJ, van der Harst P, et al. A Genotype-Guided Strategy for Oral P2Y12 Inhibitors in Primary PCI. *N Engl J Med*. 2019 Oct 24;381(17):1621-1631. doi: 10.1056/NEJMoa1907096. Epub 2019 Sep 3. PMID: 31479209.
71. You J, Li H, Guo W, Li J, Gao L, Wang Y, et al. Platelet function testing guided antiplatelet therapy reduces cardiovascular events in Chinese patients with ST-segment elevation myocardial infarction undergoing percutaneous coronary intervention: The PATROL study. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2020 Feb;95 Suppl 1:598-605. doi: 10.1002/ccd.28712. Epub 2020 Jan 20. PMID: 31957972.
72. Al-Rubaish AM, Al-Muhanna FA, Alshehri AM, Al-Mansori MA, Alali RA, Khalil RM, et al. Bedside testing of CYP2C19 gene for treatment of patients with PCI with antiplatelet therapy. *BMC Cardiovasc Disord*. 2020 Jun 3;20(1):268. doi: 10.1186/s12872-020-01558-2. PMID: 32493215; PMCID: PMC7271437.
73. Misumida N, Ogunbayo GO, Kim SM, Olorunfemi O, Elbadawi A, Charnigo RJ, et al. Higher Risk of Bleeding in Asians Presenting With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction: Analysis of the National Inpatient Sample Database. *Angiology*. 2018 Jul;69(6):548-554. doi: 10.1177/0003319717730168. Epub 2017 Sep 14. PMID: 28905638.
74. Tan JWC, Chew DP, Tsui KL, Tan D, Duplyakov D, Hammoudeh A, et al. 2021 Asian Pacific Society of Cardiology Consensus Recommendations on the Use of P2Y12 Receptor Antagonists in the Asia-Pacific Region: Special Populations. *Eur Cardiol*. 2021 Nov 8;16:e43. doi: 10.15420/ecr.2021.35. PMID: 34815751; PMCID: PMC8591619.
75. Rikken SAOF, Storey RF, Andreotti F, Clemmensen P, Ten Berg JM. Parenteral Antiplatelet Drugs in ST-Elevation Myocardial Infarction: Current Status and Future Directions. *Thromb Haemost*. 2023 Feb;123(2):150-158. doi: 10.1055/s-0042-1753479. Epub 2022 Sep 8. PMID: 36075236.
76. Galli M, Angiolillo DJ. Role of the P2Y12 receptor on thrombus formation and evolution in therapeutic strategies. *Expert Opin Ther Targets*. 2024 Jan-Feb;28(1-2):5-8. doi: 10.1080/14728222.2024.2315017. Epub 2024 Feb 6. PMID: 38315098.

77. Barrabés JA, Bardají A, Jiménez-Candil J, del Nogal F, Bodí V, Basterra N, et al. Pronóstico y manejo del síndrome coronario agudo en España en 2012: estudio DIOCLES. *Rev Esp Cardiol*. 2015;68:98-106.
78. Ibañez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2018 Jan 7;39(2):119-177. doi: 10.1093/eurheartj/ehx393. PMID: 28886621.
79. 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;8607:349-60.
80. ISIS-2 Collaborative Group. Randomized trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival). *J Am Coll Cardiol*. 1988 Dec;12(6 Suppl A):3A-13A. doi: 10.1016/0735-1097(88)92635-6. PMID: 2903874.
81. Abdelaziz HK, Saad M, Pothineni NVK, Megaly M, Potluri R, Saleh M, Kon DLC, Roberts DH, Bhatt DL, Aronow HD, Abbott JD, Mehta JL. Aspirin for Primary Prevention of Cardiovascular Events. *J Am Coll Cardiol*. 2019 Jun 18;73(23):2915-2929. doi: 10.1016/j.jacc.2019.03.501. PMID: 31196447.
82. Soodi D, VanWormer JJ, Rezkalla SH. Aspirin in Primary Prevention of Cardiovascular Events. *Clin Med Res*. 2020 Aug;18(2-3):89-94. doi: 10.3121/cmr.2020.1548. Epub 2020 Jun 24. PMID: 32580960; PMCID: PMC7428211.
83. Weisman SM, Brunton S. Primary Prevention of CVD with Aspirin: Benefits vs Risks. *J Fam Pract*. 2021 Jul;70(6S):S41-S46. doi: 10.12788/jfp.0222. PMID: 34432623.
84. Lacaze P, Bakshi A, Riaz M, Polekhina G, Owen A, Bhatia HS, Natarajan P, Wolfe R, Beilin L, Nicholls SJ, Watts GF, McNeil JJ, Tonkin AM, Tsimikas S. Aspirin for Primary Prevention of Cardiovascular Events in Relation to Lipoprotein(a) Genotypes. *J Am Coll Cardiol*. 2022 Oct 4;80(14):1287-1298. doi: 10.1016/j.jacc.2022.07.027. PMID: 36175048 PMCID: PMC10025998.
85. Somuncu MU, Demir AR, Karakurt H, Serbest NG, Kalayci B, Bulut U, Karakurt ST. The Relationship Between Aspirin Resistance and Carotid Imaging in Young Patients With ST-Segment Elevated Myocardial Infarction: A Cross-Sectional Study. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2018 Nov;24(8):1358-1364. doi: 10.1177/1076029618780352. Epub 2018 Jun 10. PMID: 29888621; PMCID: PMC6714781.
86. Fuertes Ferre G, Laita Monreal S, Ortas Nadal MDR, Sánchez Insa E, Sánchez Rubio-Lezcano J, Galache Osuna JG. Triflusal in Patients

- With Aspirin Hypersensitivity Treated With Coronary Stent Implantation. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2018 Jul;71(7):584-585. English, Spanish. doi: 10.1016/j.rec.2017.05.007. Epub 2017 May 27. PMID: 28559091.
87. Fuertes Ferre G, Pérez Guerrero A, Linares Vicente JA, Jimeno Sánchez J, Alonso-Ventura V, Cubero Saldaña JL, et al. Triflusal in Patients with Acute Coronary Syndrome and Acetylsalicylic Acid Hypersensitivity. *Cardiology*. 2021;146(4):426-430. doi: 10.1159/000514414. Epub 2021 Mar 23. PMID: 33756460.
  88. Jackson M, Callaghan S, Stapleton J, Bolton S, Austin D, Muir DF, et al. Rapid Aspirin Desensitization is Safe and Feasible in Patients With Stable and Unstable Coronary Artery Disease: A Single-Center Experience. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*. 2019 Jul;24(4):359-364. doi: 10.1177/1074248418823016. Epub 2019 Jan 6. PMID: 30614246.
  89. Aron, E., B. Delbarre, and J.C. Besnard, [Gastrointestinal hemorrhage from aspirin. Advantages of lysine acetylsalicylate]. *Therapie*, 1976;31: p. 247-56.
  90. Warembourg H, Delbecq H, Fruchart JC. Determination of blood salicylate levels in humans after intravenous and intramuscular administration of lysine acetylsalicylate. *Lille Med*. 1975;20:923-7.
  91. Raschka C, Koch HJ. Pharmacokinetics after oral and intravenous administration of d,l-monolysine acetylsalicylate and an oral dose of acetylsalicylic acid in healthy volunteers. *Therapie*. 2001;56:669-74.
  92. Koch HJ, Raschka C. Anthropometric data and acetylsalicylic acid pharmacokinetics. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2002;40:30-4.
  93. Roussel B, Delobel J, Sangosse J, Dieval J, Claisse JF, Lienard J. Effects of 2 doses of lysine acetylsalicylate on platelet aggregation, beta-thromboglobulin and platelet factor 4 in aged atherosclerotic patients. *Therapie*, 1988;43:267-71.
  94. Bretagne JF, Feuillu A, Gosselin M, Gastard J. Aspirin and gastroduodenal toxicity. A double-blind endoscopic study of the effects of placebo, aspirin and lysine acetylsalicylate in healthy subjects. *Gastroenterol Clin Biol*. 1984; 8:28-32.
  95. Bottici R, Ferrucci A, Taddeucci E. First results of the clinical use of injectable lysine acetylsalicylate. *Minerva Med*. 1972;63:4510-2.
  96. Pasotti C. Lysine acetylsalicylate in the acute phase of myocardial infarct. *Minerva Cardioangiol*. 1977;25:749-55.
  97. Evangelisti GB, Faggioli F, Garagnani A, Lama G. Platelet aggregation in atherosclerotic disease after administration of lysine acetylsalicylate. *Minerva Cardioangiol*. 1978;26:447-60.
  98. Morgan KT, Duchosal F, Rogg C, Miescher PA. Effect of aspirin and aspirin lysinate on platelet function in smokers and non-smokers. *Acta Haematol*. 1980;63:177-84.
  99. Lasierra J, Díez MM, Fernández A, Viladés E, Gil M, Velázquez E. The effect of ticlopidine and lysine acetylsalicylate on fibrinolytic activity of

- the arterial wall in experimental atherosclerosis. *Arch Farmacol Toxicol*. 1984;10:161-6.
100. Yasu T, Oshima S, Imanishi M, Nonogi H, Haze K, Kuramochi M, et al. Effects of aspirin DL-lysine on thrombin generation in unstable angina pectoris. *Am J Cardiol*. 1993;71:1164-8.
  101. Marissal JP, Selke B, Lebrun T. Economic assessment of the secondary prevention of ischaemic events with lysine acetylsalicylate. *Pharmacoeconomics*. 2000;18:185-200.
  102. Ferlini M, Leonardi S, Mandurino A, Montalto C; Crimi G, Repetto A, et al. Oral aspirin or low dose of intravenous lysine acetylsalicylate in ST-elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention. *Journal of Cardiovascular Medicine* 22(7):p 539-545, July 2021. doi: 10.2459/JCM.0000000000001174.
  103. Ghezzi F, Trincheri P, Pegoraro L. Changes in granulocyte fibrinolytic activity (FA) induced by in vivo treatment with lysine acetylsalicylate (LAS). *Thromb Haemost*. 1981;46:761.
  104. Bernhardt J, Rogalla K, Lüster TF, Bühler FR, Resink TJ. Acetylsalicylic acid, at high concentrations, inhibits vascular smooth muscle cell proliferation. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1993;21:973-6.
  105. Bruzzese N, Sica G, Iacopino F, Paludetti G, Schiavino D, Nucera E, et al. Growth inhibition of fibroblasts from nasal polyps and normal skin by lysine acetylsalicylate. *Allergy*. 1998;53:431-4.
  106. Petri JB, Haustein UF. Lysine acetylsalicylate decreases proliferation and extracellular matrix gene expression rate in keloid fibroblasts in vitro. *Eur J Dermatol*. 2002;12:231-5.
  107. Abubakar M, Raza S, Hassan KM, Javed I, Hassan KM, ET AL. Efficacy, Safety, and Role of Antiplatelet Drugs in the Management of Acute Coronary Syndrome: A Comprehensive Review of Literature. *Cureus*. 2023 Mar 18;15(3):e36335. doi: 10.7759/cureus.36335. PMID: 37077602; PMCID: PMC10109212.
  108. Mehta SR, Yusuf S. Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events (CURE) Study Investigators. The Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events (CURE) trial programme: rationale, design and baseline characteristics including a meta-analysis of the effects of thienopyridines in vascular disease. *Eur Heart J*. 2000 Dec;21(24):2033-41. doi: 10.1053/euhj.2000.2474. PMID: 11102254.
  109. Fox KA, Mehta SR, Peters R, Zhao F, Lakkis N, Gersh BJ, et al. Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent ischemic Events Trial. Benefits and risks of the combination of clopidogrel and aspirin in patients undergoing surgical revascularization for non-ST-elevation acute coronary syndrome: the Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent ischemic Events (CURE) Trial. *Circulation*. 2004 Sep 7;110(10):1202-8. doi: 10.1161/01.CIR.0000140675.85342.1B. Epub 2004 Aug 16. PMID: 15313956.

110. 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 Aug 18;358(9281):527-33. doi: 10.1016/s0140-6736(01)05701-4. PMID: 11520521.
111. Steinhubl SR, Berger PB, Mann JT 3rd, Fry ET, DeLago A, Wilmer C, Topol EJ; CREDO Investigators. Clopidogrel for the Reduction of Events During Observation. Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2002 Nov 20;288(19):2411-20. doi: 10.1001/jama.288.19.2411. Erratum in: *JAMA*. 2003 Feb 26;289(8):987. PMID: 12435254.
112. Pereira NL, Rihal CS, So DYF, Rosenberg Y, Lennon RJ, Mathew V, et al. Clopidogrel Pharmacogenetics. *Circ Cardiovasc Interv*. 2019 Apr;12(4):e007811. doi: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.119.007811. PMID: 30998396; PMCID: PMC6581205.
113. Alkattan A, Alkhalifah A, Alsalameen E, Alghanim F, Radwan N. Polymorphisms of genes related to phase II metabolism and resistance to clopidogrel. *Pharmacogenomics*. 2022 Jan;23(1):61-79. doi: 10.2217/pgs-2021-0092. Epub 2021 Dec 5. PMID: 34866404.
114. Lee CR, Luzum JA, Sangkuhl K, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium Guideline for CYP2C19 Genotype and Clopidogrel Therapy: 2022 Update. *Clinical pharmacology and therapeutics*. Jan 16 2022;doi:10.1002/cpt.2526.
115. Nguyen TA, Diodati JG, Pharand C. Resistance to clopidogrel: A review of the evidence. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45:1157-64.
116. Angiolillo DJ, Fernández-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.
117. Siasos G, Kioufis S, Oikonomou E, Zaromitidou M, Vavuranakis M, Maniatis K, et al. Association of genotyping with platelet activation and cardiovascular outcome in patients after percutaneous coronary intervention receiving clopidogrel: two pieces of the puzzle of clopidogrel resistance. *JACC*. 2015;65:10S.
118. Hurst NL, Nooney VB, Raman B, Chirkov YY, De Caterina R, Horowitz JD. Clopidogrel “resistance”: pre-vs post-receptor determinants. *Vascular Pharmacology* 59;2013:152-61.
119. Angiolillo AJ, Bates ER. Platelet inhibitor therapy: current perspectives and emerging novel agents: introduction. *Am Heart J* 2008;156:S1-S2.
120. Del Castillo-Carnevali H, Barrios V, Zamorano JL. Antiagregación: resistencia a fármacos tradicionales y papel de los nuevos antiplaquetarios. *Med Clin (Barc)*;2014;143:222-9.

121. Bennett D, Yan B. Suboptimal response to clopidogrel: a genetic risk factor for recurrent ischaemic stroke. *J Clin Neurosci*. 2013;20:767-70.
122. Kim Y, Weissler EH, Pack N, Latz CA. A Systematic Review of Clopidogrel Resistance in Vascular Surgery: Current Perspectives and Future Directions. *Ann Vasc Surg*. 2023 Apr;91:257-265. doi: 10.1016/j.avsg.2022.12.071. Epub 2022 Dec 17. PMID: 36539113.
123. Wiviott SD, Antman EM, Gibson CM, Montalescot G, Riesenmeyer J, Weerakkody G, et al. Evaluation of prasugrel compared with clopidogrel in patients with acute coronary syndromes: design and rationale for the TRial to assess Improvement in Therapeutic Outcomes by optimizing platelet Inhibition with prasugrel Thrombolysis In Myocardial Infarction 38 (TRITON-TIMI 38). *Am Heart J*. 2006 Oct;152(4):627-35. doi: 10.1016/j.ahj.2006.04.012. PMID: 16996826.
124. Montalescot G, Wiviott SD, Braunwald E, Murphy SA, Gibson CM, McCabe CH, et al. Prasugrel compared with clopidogrel in patients undergoing percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction (TRITON-TIMI 38): double-blind, randomised controlled trial. *Lancet*. 2009 Feb 28;373(9665):723-31. doi: 10.1016/S0140-6736(09)60441-4. PMID: 19249633.
125. Floyd CN, Passacquale G, Ferro A. Comparative pharmacokinetics and pharmacodynamics of platelet adenosine diphosphate receptor antagonists and their clinical implications. *Clin Pharmacokinet*. 2012 Jul 1;51(7):429-42. doi: 10.2165/11630740-000000000-00000. PMID: 22568693.
126. Varenhorst C, Eriksson N, Johansson Å, Barratt BJ, Hagström E, Åkerblom A, et al. Effect of genetic variations on ticagrelor plasma levels and clinical outcomes. *Eur Heart J*. 2015 Aug 1;36(29):1901-12. doi: 10.1093/eurheartj/ehv116. Epub 2015 May 2. PMID: 25935875.
127. Storey RF, Melissa Thornton S, Lawrance R, Husted S, Wickens M, Emanuelsson H, et al. Ticagrelor yields consistent dose-dependent inhibition of ADP-induced platelet aggregation in patients with atherosclerotic disease regardless of genotypic variations in P2RY12, P2RY1, and ITGB3. *Platelets*. 2009 Aug;20(5):341-8. doi: 10.1080/09537100903075324. PMID: 19637098.
128. Zhu Q, Zhong W, Wang X, Mai L, He G, Chen J, et al. Pharmacokinetic and Pharmacogenetic Factors Contributing to Platelet Function Recovery After Single Dose of Ticagrelor in Healthy Subjects. *Front Pharmacol*. 2019 Mar 18;10:209. doi: 10.3389/fphar.2019.00209. PMID: 30936830; PMCID: PMC6431676.
129. Azzahafi J, Bergmeijer TO, van den Broek WWA, Chan Pin Yin DRPP, Rayhi S, Peper J, et al. Effects of CYP3A4\*22 and CYP3A5 on clinical outcome in patients treated with ticagrelor for ST-segment elevation myocardial infarction: POPular Genetics sub-study. *Front Pharmacol*. 2022 Dec 5;13:1032995. doi: 10.3389/fphar.2022.1032995. PMID: 36545312; PMCID: PMC9760790.

130. Tatarunas V, Aldujeli A, Kurnickaite Z, Maciulevicius L, Burkanas M, Venius J, et al. Blood direct PCR: impact of CYP2C19 and CYP4F2 variants for bleeding prediction in ST-elevation myocardial infarction patients with ticagrelor. *Per Med.* 2022 May;19(3):207-217. doi: 10.2217/pme-2021-0152. Epub 2022 Feb 17. PMID: 35172619.
131. Danielak D, Karaźniewicz-Łada M, Głowska F. Ticagrelor in modern cardiology - an up-to-date review of most important aspects of ticagrelor pharmacotherapy. *Expert Opin Pharmacother.* 2018 Feb;19(2):103-112. doi: 10.1080/14656566.2017.1421634. Epub 2017 Dec 27. PMID: 29280403.
132. Lawrence MJ, Obaid DR, Sabra A, Whitley J, Quarry R, Pillai S, et al. The Impact of Patient Characteristics and Antiplatelet Regimes on Clot Microstructure in Patients Treated for ST Elevation Myocardial Infarction: Clot Microstructure can Evaluate Therapeutic Efficacy. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2023 Jan-Dec;29:10760296221131563. doi: 10.1177/10760296221131563. PMID: 36994631; PMCID: PMC10064466.
133. Abubakar M, Raza S, Hassan KM, Javed I, Hassan KM, et al. Efficacy, Safety, and Role of Antiplatelet Drugs in the Management of Acute Coronary Syndrome: A Comprehensive Review of Literature. *Cureus.* 2023 Mar 18;15(3):e36335. doi: 10.7759/cureus.36335. PMID: 37077602; PMCID: PMC10109212.
134. Hjortbak MV, Olesen KKW, Seefeldt JM, Lassen TR, Jensen RV, Perkins A, et al. Translation of experimental cardioprotective capability of P2Y12 inhibitors into clinical outcome in patients with ST-elevation myocardial infarction. *Basic Res Cardiol.* 2021 May 26;116(1):36. doi: 10.1007/s00395-021-00870-y. PMID: 34037861.
135. Park Y, Koh JS, Lee JH, Park JH, Shin ES, Oh JH, et al. Effect of Ticagrelor on Left Ventricular Remodeling in Patients With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction (HEALING-AMI). *JACC Cardiovasc Interv.* 2020 Oct 12;13(19):2220-2234. doi: 10.1016/j.jcin.2020.08.007. PMID: 33032710.
136. Jiang Z, Zhang R, Sun M, Liu Q, Wang S, Wang W, et al. Effect of Clopidogrel vs Ticagrelor on Platelet Aggregation and Inflammation Markers After Percutaneous Coronary Intervention for ST-Elevation Myocardial Infarction. *Can J Cardiol.* 2018 Dec;34(12):1606-1612. doi: 10.1016/j.cjca.2018.08.024. Epub 2018 Aug 20. PMID: 30527148.
137. Li W, Guo S, Wang S, Sun X, Li Z, Sun X, et al. Comparison of Ticagrelor with Clopidogrel in Reducing Interleukin-17 and Myeloperoxidase Expression in Thrombus and Improving Postprocedural Coronary Flow in ST-segment Elevation Myocardial Infarction Patients. *J Pharm Pharm Sci.* 2018;21(1):207-216. doi: 10.18433/jpps29624. PMID: 29894287.
138. Liu ES, Chiang CH, Hung WT, Tang PL, Hung CC, Kuo SH, et al. Comparison of long-term mortality in patients with acute myocardial infarction associated with or without sepsis. *Int J Infect Dis.* 2019

- Feb;79:169-178. doi: 10.1016/j.ijid.2018.11.021. Epub 2018 Nov 29. PMID: 30503653.
139. Lancellotti P, Musumeci L, Jacques N, Servais L, Goffin E, Pirotte B, et al. Antibacterial Activity of Ticagrelor in Conventional Antiplatelet Dosages Against Antibiotic-Resistant Gram-Positive Bacteria. *JAMA Cardiol.* 2019 Jun 1;4(6):596-599. doi: 10.1001/jamacardio.2019.1189. PMID: 31066863; PMCID: PMC6506905.
140. Ubaid S, Ford TJ, Berry C, Murray HM, Wrigley B, Khan N, et al. Cangrelor versus Ticagrelor in Patients Treated with Primary Percutaneous Coronary Intervention: Impact on Platelet Activity, Myocardial Microvascular Function and Infarct Size: A Randomized Controlled Trial. *Thromb Haemost.* 2019 Jul;119(7):1171-1181. doi: 10.1055/s-0039-1688789. Epub 2019 May 26. PMID: 31129911.
141. Rigatelli G, Zuin M, Rigatelli A, Conte L, Roncon L. Protective activity of Ticagrelor against bacterial infection in acute myocardial infarction patients. *Eur J Intern Med.* 2019 Dec;70:e19-e21. doi: 10.1016/j.ejim.2019.10.011. Epub 2019 Nov 4. PMID: 31699464.
142. Mitsios A, Chrysanthopoulou A, Arampatzioglou A, Angelidou I, Vidali V, Ritis K, et al. Ticagrelor Exerts Immune-Modulatory Effect by Attenuating Neutrophil Extracellular Traps. *Int J Mol Sci.* 2020 May 21;21(10):3625. doi: 10.3390/ijms21103625. PMID: 32455533; PMCID: PMC7279443.
143. Firman D, Taslim I, Wangi SB, Yonas E, Pranata R, Alkatiri AA. The effect of early dual antiplatelet timing on the microvascular resistance and ventricular function in primary percutaneous coronary intervention. *Medicine (Baltimore).* 2020 Jul 17;99(29):e21177. doi: 10.1097/MD.00000000000021177. PMID: 32702876; PMCID: PMC7373565.
144. Schnorbus B, Daiber A, Jurk K, Warnke S, Koenig J, Lackner KJ, et al. Effects of clopidogrel vs. prasugrel vs. ticagrelor on endothelial function, inflammatory parameters, and platelet function in patients with acute coronary syndrome undergoing coronary artery stenting: a randomized, blinded, parallel study. *Eur Heart J.* 2020 Sep 1;41(33):3144-3152. doi: 10.1093/eurheartj/ehz917. PMID: 31899473.
145. Zhang X, Zhang X, Tong F, Cai Y, Zhang Y, Song H, et al. Gut microbiota induces high platelet response in patients with ST segment elevation myocardial infarction after ticagrelor treatment. *Elife.* 2022 Mar 8;11:e70240. doi: 10.7554/eLife.70240. PMID: 35258452; PMCID: PMC8903831.
146. Shen J, Liu G, Wu G, Sheng L, Cao Z, Guo S, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in reducing inflammatory cell infiltration of thrombus aspirated in patients with ST-elevation myocardial infarction. *Eur J Clin Pharmacol.* 2022 Sep;78(9):1391-1398. doi: 10.1007/s00228-022-03348-5. Epub 2022 Jun 8. PMID: 35674835.
147. Bergmeijer TO, Janssen PWA, van Oevelen M, van Rooijen D, Godschalk TC, Kelder JC, et al. Incidence and Causes for Early

- Ticagrelor Discontinuation: A "Real-World" Dutch Registry Experience. *Cardiology*. 2017;138(3):164-168. doi: 10.1159/000475705. Epub 2017 Jul 12. PMID: 28697492.
148. Fiocca L, Rossini R, Carioli G, Carobbio A, Piazza I, Collaku E, et al. Adherence of ticagrelor in real world patients with acute coronary syndrome: The AD-HOC study. *Int J Cardiol Heart Vasc*. 2022 Jul 18;42:101092. doi: 10.1016/j.ijcha.2022.101092. PMID: 35873861; PMCID: PMC930157.
149. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, Cannon CP, Emanuelsson H, Held C, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2009 Sep 10;361(11):1045-57. doi: 10.1056/NEJMoa0904327. Epub 2009 Aug 30. PMID: 19717846.
150. Cannon CP, Harrington RA, James S, Ardissino D, Becker RC, Emanuelsson H, et al. Comparison of ticagrelor with clopidogrel in patients with a planned invasive strategy for acute coronary syndromes (PLATO): a randomised double-blind study. *Lancet*. 2010 Jan 23;375(9711):283-93. doi: 10.1016/S0140-6736(09)62191-7. Epub 2010 Jan 13. PMID: 20079528.
151. Steg PG, James S, Harrington RA, Ardissino D, Becker RC, Cannon CP, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with ST-elevation acute coronary syndromes intended for reperfusion with primary percutaneous coronary intervention: A Platelet Inhibition and Patient Outcomes (PLATO) trial subgroup analysis. *Circulation*. 2010 Nov 23;122(21):2131-41. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.927582. Epub 2010 Nov 8. PMID: 21060072.
152. Motovska Z, Hlinomaz O, Miklik R, Hromadka M, Varvarovsky I, Dusek J, et al. Prasugrel Versus Ticagrelor in Patients With Acute Myocardial Infarction Treated With Primary Percutaneous Coronary Intervention: Multicenter Randomized PRAGUE-18 Study. *Circulation*. 2016 Nov 22;134(21):1603-1612. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.024823. Epub 2016 Aug 30. PMID: 27576777.
153. Wei P, Zhuo S, Fu Q, Wang H, Zong B, Cao B, et al. The efficacy and safety of the short-term combination therapy with ticagrelor and PPIs or H2RA in patients with acute STEMI who underwent emergency PCI. *Clin Transl Sci*. 2022 Feb;15(2):477-489. doi: 10.1111/cts.13165. Epub 2021 Oct 20. PMID: 34670024; PMCID: PMC8841456.
154. Rossi R, Bagnacani A, Sgura F, Monopoli DE, Coppi F, Talarico M, et al. Effect on mortality of different routes of administration and loading dose of aspirin in patients with ST-segment elevation acute myocardial infarction treated with primary angioplasty. *Coron Artery Dis*. 2020 Jun;31(4):348-353. doi: 10.1097/MCA.0000000000000840. PMID: 31917691.
155. Alexopoulos D, Barampoutis N, Gkizas V, Vogiatzi C, Tsigkas G, Koutsogiannis N, et al. Crushed Versus Integral Tablets of Ticagrelor in ST-Segment Elevation Myocardial Infarction Patients: A Randomized

- Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Study. *Clin Pharmacokinet.* 2016 Mar;55(3):359-67. doi: 10.1007/s40262-015-0320-0. PMID: 26315810.
156. Teng R, Hammarberg M, Carlson GF, Bokelund-Singh S, Ruderfelt T, Blychert E. Pharmacokinetic Profiles of Ticagrelor Orodispersible Tablets in Healthy Western and Japanese Subjects. *Clin Drug Investig.* 2017 Nov;37(11):1035-1045. doi: 10.1007/s40261-017-0554-8. PMID: 28856602; PMCID: PMC5643369.
157. Vlachojannis GJ, Vogel RF, Wilschut JM, Lemmert ME, Delewi R, Diletti R, et al. COMPARison of pre-hospital CRUSHed vs. uncrushed Prasugrel tablets in patients with STEMI undergoing primary percutaneous coronary interventions: Rationale and design of the COMPARE CRUSH trial. *Am Heart J.* 2020 Jun;224:10-16. doi: 10.1016/j.ahj.2020.03.005. Epub 2020 Mar 11. PMID: 32272255.
158. Vlachojannis GJ, Wilschut JM, Vogel RF, Lemmert ME, Delewi R, Diletti R, et al. Effect of Prehospital Crushed Prasugrel Tablets in Patients With ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction Planned for Primary Percutaneous Coronary Intervention: The Randomized COMPARE CRUSH Trial. *Circulation.* 2020 Dec 15;142(24):2316-2328. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.051532. Epub 2020 Oct 14. PMID: 33315489.
159. Iglesias JF, Valgimigli M, Carbone F, Lauriers N, Giorgio Masci P, et al. Effects of Fentanyl Versus Morphine on Ticagrelor-Induced Platelet Inhibition in Patients With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction: The PERSEUS Randomized Trial. *Circulation.* 2020 Dec 22;142(25):2479-2481. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.049287. Epub 2020 Dec 21. PMID: 33347326.
160. Parodi G, Talanas G, Mura E, Canonico ME, Siciliano R, Guarino S, et al. Orodispersible Ticagrelor in Acute Coronary Syndromes: The TASTER Study. *J Am Coll Cardiol.* 2021 Jul 20;78(3):292-294. doi: 10.1016/j.jacc.2021.05.015. PMID: 34266583.
161. Gorgis S, Lemor A, Kolski B, Lalonde T, Kaki A, Marso S, et al. Antiplatelet Therapy in Acute Myocardial Infarction and Cardiogenic Shock: Insights From the National Cardiogenic Shock Initiative. *J Invasive Cardiol.* 2022 Mar;34(3):E156-E163. Epub 2022 Feb 11. PMID: 35157607.
162. Iglesias JF, Valgimigli M, Carbone F, Lauriers N, Masci PG, Degrauwe S. Comparative effects of fentanyl versus morphine on platelet inhibition induced by ticagrelor in patients with ST-segment elevation myocardial infarction: Full results of the PERSEUS randomized trial. *Cardiol J.* 2022;29(4):591-600. doi: 10.5603/CJ.a2022.0049. Epub 2022 Jun 28. PMID: 35762079; PMCID: PMC9273249.
163. Guo C, Zhao JR, Chen MJ, Zhang Y, Wu RY, Li QQ, et al. Crushed/chewed administration of potent P2Y12 inhibitors in ST-segment elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention: Systematic review and meta-

- analysis. *Platelets*. 2022 Jul 4;33(5):679-686. doi: 10.1080/09537104.2021.1974370. Epub 2021 Sep 2. PMID: 34472997.
164. Scudiero F, Canonico ME, Sanna GD, Dossi F, Silverio A, Galasso G, et al. Dual Antiplatelet Therapy with 3rd Generation P2Y12 Inhibitors in STEMI Patients: Impact of Body Mass Index on Loading Dose-Response. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2023 Aug;37(4):695-703. doi: 10.1007/s10557-022-07322-2. Epub 2022 Feb 17. PMID: 35175499.
165. Wang H, Qi J, Li Y, Tang Y, Li C, Li J, et al. Pharmacodynamics and pharmacokinetics of ticagrelor vs. clopidogrel in patients with acute coronary syndromes and chronic kidney disease. *Br J Clin Pharmacol*. 2018 Jan;84(1):88-96. doi: 10.1111/bcp.13436. Epub 2017 Nov 3. PMID: 28921624; PMCID: PMC5736840.
166. Huber K. Is Treatment of ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction Patients With Ticagrelor or Other P2Y12 Inhibitors Before Primary Percutaneous Coronary Intervention a Strategy Without Benefit? *Circ Cardiovasc Interv*. 2018 Mar;11(3):e006555. doi: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.118.006555. PMID: 29870388.
167. Schüpke S, Neumann FJ, Menichelli M, Mayer K, Bernlochner I, Wöhrle J, et al. Ticagrelor or Prasugrel in Patients with Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med*. 2019 Oct 17;381(16):1524-1534. doi: 10.1056/NEJMoa1908973. Epub 2019 Sep 1. PMID: 31475799.
168. Wang Z, Zhou DY, Su Y, Si LY, Xu Q. Prasugrel or ticagrelor relative to clopidogrel in triple-antiplatelet treatment combined with glycoprotein IIb/IIIa inhibitor for patients with STEMI undergoing PCI: a meta-analysis. *BMC Cardiovasc Disord*. 2020 Mar 12;20(1):130. doi: 10.1186/s12872-020-01403-6. PMID: 32164560; PMCID: PMC7066764.
169. Aytekin A, Ndrepepa G, Neumann FJ, Menichelli M, Mayer K, Wöhrle J, et al. Ticagrelor or Prasugrel in Patients With ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction Undergoing Primary Percutaneous Coronary Intervention. *Circulation*. 2020 Dec 15;142(24):2329-2337. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.050244. Epub 2020 Oct 29. PMID: 33115278.
170. d'Entremont MA, Laferrière C, Bérubé S, Couture ÉL, Lepage S, Huynh T, et al. The effect of ASA, ticagrelor, and heparin in ST-segment myocardial infarction patients with prolonged transport times to primary percutaneous intervention. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2021 Mar;97(4):591-599. doi: 10.1002/ccd.29144. Epub 2020 Aug 29. PMID: 32860646.
171. Montalescot G, Lassen JF, Hamm CW, Lapostolle F, Silvain J, ten Berg JM, et al. Ambulance or in-catheterization laboratory administration of ticagrelor for primary percutaneous coronary intervention for ST-segment elevation myocardial infarction: rationale and design of the randomized, double-blind Administration of Ticagrelor in the cath Lab or in the Ambulance for New ST elevation myocardial Infarction to open the Coronary artery (ATLANTIC) study. *Am Heart J*. 2013 Apr;165(4):515-

22. doi: 10.1016/j.ahj.2012.12.015. Epub 2013 Feb 13. PMID: 23537967.
172. Montalescot G, van 't Hof AW, Lapostolle F, Silvain J, Lassen JF, Bolognese L, et al. Prehospital ticagrelor in ST-segment elevation myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2014 Sep 11;371(11):1016-27. doi: 10.1056/NEJMoa1407024. Epub 2014 Sep 1. PMID: 25175921.
173. Montalescot G, van 't Hof AW, Bolognese L, Cantor WJ, Cequier A, Chettibi M, et al. Effect of Pre-Hospital Ticagrelor During the First 24 h After Primary Percutaneous Coronary Intervention in Patients With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction: The ATLANTIC-H<sup>24</sup> Analysis. *JACC Cardiovasc Interv*. 2016 Apr 11;9(7):646-56. doi: 10.1016/j.jcin.2015.12.024. Epub 2016 Mar 5. PMID: 26952907.
174. Silvain J, Storey RF, Cayla G, Esteve JB, Dillinger JG, Rousseau H, et al. P2Y<sub>12</sub> receptor inhibition and effect of morphine in patients undergoing primary PCI for ST-segment elevation myocardial infarction. The PRIVATE-ATLANTIC study. *Thromb Haemost*. 2016 Aug 1;116(2):369-78. doi: 10.1160/TH15-12-0944. Epub 2015 May 19. PMID: 27196998.
175. Fabris E, Van't Hof A, Hamm CW, Lapostolle F, Lassen JF, Goodman SG, et al. Impact of presentation and transfer delays on complete ST-segment resolution before primary percutaneous coronary intervention: insights from the ATLANTIC trial. *EuroIntervention*. 2017 May 15;13(1):69-77. doi: 10.4244/EIJ-D-16-00965. PMID: 28134127.
176. Venetsanos D, Sederholm Lawesson S, Alfredsson J, Janzon M, Cequier A, et al. Association between gender and short-term outcome in patients with ST elevation myocardial infarction participating in the international, prospective, randomised Administration of Ticagrelor in the catheterisation Laboratory or in the Ambulance for New ST elevation myocardial Infarction to open the Coronary artery (ATLANTIC) trial: a prespecified analysis. *BMJ Open*. 2017 Sep 21;7(9):e015241. doi: 10.1136/bmjopen-2016-015241. PMID: 28939567; PMCID: PMC5623480.
177. Collet JP, Kerneis M, Lattuca B, Yan Y, Cayla G, Silvain J, et al. Impact of age on the effect of pre-hospital P2Y<sub>12</sub> receptor inhibition in primary percutaneous coronary intervention for ST-segment elevation myocardial infarction: the ATLANTIC-Elderly analysis. *EuroIntervention*. 2018 Sep 20;14(7):789-797. doi: 10.4244/EIJ-D-18-00182. PMID: 29969431.
178. Kilic S, Fabris E, Van't Hof AWJ, Hamm CW, Lapostolle F, Lassen JF, et al. Thrombus aspiration and prehospital ticagrelor administration in ST-elevation myocardial infarction: Findings from the ATLANTIC trial. *Am Heart J*. 2018 Feb;196:1-8. doi: 10.1016/j.ahj.2017.09.018. Epub 2017 Oct 3. PMID: 29421001.
179. Fabris E, van 't Hof A, Hamm CW, Lapostolle F, Lassen JF, Goodman SG, et al. Clinical impact and predictors of complete ST segment resolution after primary percutaneous coronary intervention: A

- subanalysis of the ATLANTIC Trial. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2019 Apr;8(3):208-217. doi: 10.1177/2048872617727722. Epub 2017 Aug 25. PMID: 28841028.
180. Fabris E, Van't Hof A, Hamm CW, Lapostolle F, Lassen JF, Goodman SG, et al. Pre-hospital administration of ticagrelor in diabetic patients with ST-elevation myocardial infarction undergoing primary angioplasty: A sub-analysis of the ATLANTIC trial. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2019 Jun 1;93(7):E369-E377. doi: 10.1002/ccd.27921. Epub 2018 Oct 9. PMID: 30302940.
181. Tavenier AH, Hermanides RS, Fabris E, Lapostolle F, Silvain J, Ten Berg JM, et al. Efficacy and Safety of Glycoprotein IIb/IIIa Inhibitors on Top of Ticagrelor in STEMI: A Subanalysis of the ATLANTIC Trial. *Thromb Haemost*. 2020 Jan;120(1):65-74. doi: 10.1055/s-0039-1700546. Epub 2019 Nov 21. PMID: 31752042.
182. Sabbah M, Nepper-Christensen L, Køber L, Høfsten DE, Ahtarovski KA, Göransson C, et al. Infarct size following loading with Ticagrelor/Prasugrel versus Clopidogrel in ST-segment elevation myocardial infarction. *Int J Cardiol*. 2020 Sep 1;314:7-12. doi: 10.1016/j.ijcard.2020.05.011. Epub 2020 May 7. PMID: 32389767.
183. Vilahur G, Arzanauskaitė M, Sutelman P. Ticagrelor in Post-STEMI Adverse Ventricular Remodeling: There Is More Than Meets the Platelet. *JACC Cardiovasc Interv*. 2020 Oct 12;13(19):2235-2237. doi: 10.1016/j.jcin.2020.09.006. PMID: 33032711.
184. Analizador Multiplate [Internet]. Roche Diagnostics, 2024 [citado 20 julio de 2024]. Disponible en: <https://diagnostics.roche.com/es/es/products/instruments/multiplate-5-analyzer-ins-3691.html>.
185. Kong R, Trimmings A, Hutchinson N, Gill R, Agarwal S, Davidson S, et al. Consensus recommendations for using the Multiplate(®) for platelet function monitoring before cardiac surgery. *Int J Lab Hematol*. 2015;37:143-7.
186. Mallouk N, Varvat J, Berger A, Epinat M, Accassat S, Garcin A, et al. Assessment of a flow cytometry technique for studying signaling pathways in platelets: Monitoring of VASP phosphorylation in clinical samples. *Practical Laboratory Medicine*. 2018;11:10-18. <https://doi.org/10.1016/j.plabm.2018.02.002>.
187. Antman EM, Cohen M, Bernink PJ, McCabe CH, Horacek T, Papuchis G, et al. The TIMI risk score for unstable angina/non-ST elevation MI: A method for prognostication and therapeutic decision making. *JAMA*. 2000 Aug 16;284(7):835-42. doi: 10.1001/jama.284.7.835. PMID: 10938172.
188. Orden SCO/256/2007, de 5 de febrero, por la que se establecen los principios y las directrices detalladas de buena práctica clínica y los requisitos para autorizar la fabricación o importación de medicamentos

en investigación de uso humano [citado 20 de julio de 2024]. Disponible en: <https://www.boe.es/buscar/doc.php?id=BOE-A-2007-2960>.

189. World Medical Association. World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. *JAMA*. 2013 Nov 27;310(20):2191-4. doi: 10.1001/jama.2013.281053. PMID: 24141714.
190. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron*. 1976;16(1):31-41. doi: 10.1159/000180580. PMID: 1244564.
191. Subherwal S, Bach RG, Chen AY, Gage BF, Rao SV, Newby LK, et al. Baseline risk of major bleeding in non-ST-segment-elevation myocardial infarction: the CRUSADE (Can Rapid risk stratification of Unstable angina patients Suppress ADverse outcomes with Early implementation of the ACC/AHA Guidelines) Bleeding Score. *Circulation*. 2009 Apr 14;119(14):1873-82. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.828541. Epub 2009 Mar 30. PMID: 19332461; PMCID: PMC3767035.
192. Ariza-Solé A, Sánchez-Elvira G, Sánchez-Salado JC, Lorente-Tordera V, Salazar-Mendiguchía J, Sánchez-Prieto R, et al. CRUSADE bleeding risk score validation for ST-segment-elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention. *Thromb Res*. 2013;132(6):652-8. doi: 10.1016/j.thromres.2013.09.019. Epub 2013 Sep 26. PMID: 24112751.
193. Dai W, Ye Z, Li L, Su Q. Effect of preoperative loading dose ticagrelor and clopidogrel on no-reflow phenomenon during intervention in patients with ST-segment elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention: a systematic review and meta-analysis. *Drug Des Devel Ther*. 2018 Jul 4;12:2039-2049. doi: 10.2147/DDDT.S165431. PMID: 30013323; PMCID: PMC6037407.
194. Yudi MB, Farouque O, Andrianopoulos N, Ajani AE, Brennan A, Lefkovits J, Reid CM, Chan W, Duffy SJ, Clark DJ; Melbourne Interventional Group.. Pretreatment with dual antiplatelet therapy in patients with ST-elevation myocardial infarction. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2018 Aug 1;92(2):E98-E105. doi: 10.1002/ccd.27325. Epub 2017 Sep 30. PMID: 28963757.
195. Pepe M, Cafaro A, Paradies V, Signore N, Addabbo F, Bortone AS, et al. Time-dependent benefits of pre-treatment with new oral P2Y12 - inhibitors in patients addressed to primary PCI for acute ST-elevation myocardial infarction. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2019 Mar 1;93(4):592-601. doi: 10.1002/ccd.27863. Epub 2018 Sep 30. PMID: 30269413.
196. Redfors B, Dworeck C, Haraldsson I, Angerås O, Odenstedt J, Ioanes D, et al. Pretreatment with P2Y12 receptor antagonists in ST-elevation myocardial infarction: a report from the Swedish Coronary Angiography and Angioplasty Registry. *Eur Heart J*. 2019 Apr 14;40(15):1202-1210. doi: 10.1093/eurheartj/ehz069. PMID: 30851037.

197. Roule V, Heudel T, Lemaitre A, Bignon M, Ardouin P, Sabatier R, et al. Residual platelet reactivity after pre-treatment with ticagrelor prior to primary percutaneous coronary intervention is associated with suboptimal myocardial reperfusion. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2021 Apr 8;10(2):184–189. doi: 10.1177/2048872619860214. Epub 2019 Aug 12. PMID: 31402681.
198. He H, Zhou T. Early usage of antiplatelet in ST-segment elevation myocardial infarction. *Int J Cardiol*. 2021 Mar 1;326:43. doi: 10.1016/j.ijcard.2020.08.081. Epub 2020 Aug 29. PMID: 32866529.
199. Bonaca MP, Bhatt DL, Cohen M, Steg PG, Storey RF, Jensen EC, et al. Long-term use of ticagrelor in patients with prior myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2015 May 7;372(19):1791-800. doi: 10.1056/NEJMoa1500857. Epub 2015 Mar 14. PMID: 25773268.
200. Wang X, Zhang S, Li L, Hua J, Zhu L, Li L, et al. Ticagrelor-induced thrombotic thrombocytopenic purpura: A case report and review of the literature. *Medicine (Baltimore)*. 2018 Jun;97(26):e11206. doi: 10.1097/MD.00000000000011206. PMID: 29952973; PMCID: PMC6039671.
201. Low A, Leong K, Sharma A, Oqueli E. Ticagrelor-associated ventricular pauses: a case report and literature review. *Eur Heart J Case Rep*. 2018 Dec 28;3(1):yty156. doi: 10.1093/ehjcr/yty156. PMID: 31020232; PMCID: PMC6439364.
202. Yılmaz S, Kılıç O, Yaylalı YT. Diffuse alveolar hemorrhage associated with ticagrelor therapy after percutaneous coronary intervention. *Anatol J Cardiol*. 2018 Jul;20(1):60-61. doi: 10.14744/AnatolJCardiol.2018.47776. PMID: 29952365; PMCID: PMC6237799.

## **10. ANEXOS**

## ANEXO A - Dictamen del Comité de Ética de la Investigación con Medicamentos

### DICTAMEN DEL COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN CON MEDICAMENTOS

D<sup>ña</sup>. Mar García Arenillas, Presidenta del Comité de Ética de la Investigación con medicamentos del Hospital Clínico San Carlos

#### CERTIFICA

Que este Comité ha evaluado la siguiente propuesta de ensayo clínico

**Título:** *"Efectos de la Administración Intravenosa de Acetilsalicilato de Lisina versus Aspirina Oral sobre la Respuesta Plaquetaria en Pacientes con un Infarto Agudo de Miocardio con Elevación del Segmento ST: un estudio farmacodinámico (estudio ECCLIPSE-STEMI)"*

**Código Promotor:** 2016-ECCLIPSESTEMI-01

**Nº EUDRACT:** 2016-000054-35

**Código Interno:** 16/187-R

**Promotor:** Fundación Interhospitalaria Investigación Cardiovascular

**Versión Protocolo:** V02 de 12/05/2016

**Versión Hoja Información al Paciente:**

GENERAL / Versión 02: 12/05/2016

Que este Comité ha realizado la evaluación de la parte I de la solicitud de autorización del ensayo, ha valorado las respuestas del promotor a las aclaraciones solicitadas y ha transmitido a la Agencia Española de medicamentos su opinión sobre la parte I.

Que este Comité ha realizado la evaluación de la parte II de la solicitud de autorización del ensayo, de acuerdo con lo previsto en el Real Decreto 1090/2015 y en el art. 7 del reglamento (UE) 536/2014 y considera que:

- El procedimiento para obtener el consentimiento informado (incluyendo las hojas de información al sujeto de ensayo y consentimientos informados mencionados en el encabezamiento), y el plan de reclutamiento de sujetos previsto son adecuados y cumplen con los requisitos para la obtención del consentimiento informado previstos en el capítulo II del Real Decreto 1090/2015.
- Las compensaciones previstas a los participantes son adecuadas, así como las previsiones de indemnización por daños y perjuicios que pueda sufrir el participante.

- El procedimiento previsto para el manejo de datos personales es adecuado.
- El uso futuro de las muestras biológicas obtenidas durante el ensayo se adecua a lo previsto en el Real Decreto 1716/2011.
- Para la realización del ensayo se consideran adecuados los centros e investigadores previstos en el anexo II a este dictamen, teniendo en cuenta las declaraciones de idoneidad emitidas por el promotor y por los responsables de las instituciones correspondientes.

Que este Comité decidió emitir **DICTAMEN FAVORABLE** en la reunión celebrada el día 18/05/2016, (acta 05.2/16)

Que en dicha reunión se cumplieron los requisitos establecidos en la legislación vigente – Real Decreto 1090/2015 – para que la decisión del citado CEIm sea válida.

Que el CEIm Hospital Clínico San Carlos tanto en su composición como en sus procedimientos, cumple con las normas de BPC (CPMP/ICH/135/95) y con la legislación vigente que regula su funcionamiento, y que la composición del CEIm Hospital Clínico San Carlos es la indicada en el anexo I, teniendo en cuenta que en el caso de que algún miembro participe en el ensayo o declare algún conflicto de interés no habrá participado en la evaluación ni en el dictamen de la solicitud de autorización del ensayo clínico.

Lo que firmo en Madrid, a 19 de mayo de 2016

  
 **Hospital Clínico  
San Carlos**  
Comité de Ética de Investigación Clínica  
Comunidad de Madrid

Fdo: Dra. Mar García Arenillas  
Presidenta del CEIC Hospital Clínico San Carlos



Hospital Clínico San Carlos

Comunidad de Madrid

Comité de Ética de la Investigación con Medicamentos

Informe Dictamen Protocolo Favorable  
EECC con MedicamentoC.P. 2016-EECLIPSESTEMI-01 - N.E. 2016-000054-35  
C.I. 16/187-R

19 de mayo de 2016

**Anexo I Dictamen inicial sobre la Parte II**  
COMPOSICION DEL CEIm

El CEIm Hospital Clínico San Carlos a fecha 18/05/2016, estaba compuesto por:

• Presidenta	<b>Dra. M. García Arenillas</b>	Esp. Farmacología Clínica
• Vicepresidente	<b>Dr. J.M. Ladero Quesada</b>	Esp. Aparato Digestivo
• Secretario	<b>Dr. A. Marcos Dolado</b>	Esp. Neurología
• Vocal	<b>Dr. F.J. Martín Sánchez</b>	Esp. Urgencias
• Vocal	<b>D. A. Cerón Sánchez</b>	Otras No Sanitarias
• Vocal	<b>D<sup>a</sup>. M. Sáenz de Tejada López</b>	Farmacia
• Vocal	<b>D<sup>a</sup> M.P. Conejero Montero</b>	Ldo. Derecho
• Vocal	<b>Dr. M. Carnero Alcázar</b>	Esp. Cirugía Cardiovascular
• Vocal	<b>D<sup>a</sup> S. Gil Useros</b>	Enfermería
• Vocal	<b>Dr. J.C. Pontes Navarro</b>	Esp. Medicina Interna
• Vocal	<b>Dr. J.A. García Sáenz</b>	Esp. Oncología Médica
• Vocal	<b>D<sup>a</sup> A. Añino Alba</b>	Atención Primaria
• Vocal	<b>Dr. A.M. Molino González</b>	Esp. Medicina Interna
• Vocal	<b>Dr. C. Verdejo Bravo</b>	Esp. Geriatría

**Anexo II Dictamen Inicial sobre la parte II**  
CENTROS E INVESTIGADORES PRINCIPALES PARTICIPANTES EN ESPAÑA

**Código Promotor:** 2016-ECCLIPSESTEMI-01 **Nº EUDRACT:** 2016-000054-35

**Título:** *"Efectos de la Administración Intravenosa de Acetilsalicilato de Lisina versus Aspirina Oral sobre la Respuesta Plaquetaria en Pacientes con un Infarto Agudo de Miocardio con Elevación del Segmento ST: un estudio farmacodinámico (estudio ECCLIPSE-STEMI)"*

**Promotor:** Fundación Interhospitalaria Investigación Cardiovascular

**FECHA ACTUALIZACIÓN ANEXO II:** 19 de mayo de 2016

Investigador	Centro
Dr. David Vivas Balcones	Hospital Clínico San Carlos
Dr. José Julio Jiménez	SUMMA 112

## ANEXO B - Instrucciones de uso de la plataforma REDCap™.

	SPANISH CLINICAL RESEARCH NETWORK (SCRn)  <b>INSTRUCCIONES DE ALEATORIZACIÓN</b>	Page 1 of 6 Project Code: 16.022 - ECLIPSESTEMI-01 EudraCT Code: 2016-00054-35
---	--	---

### Índice

1. Finalidad de este documento
2. Acceso a la aplicación REDCap™
  - 2.1. Aleatorización de un paciente nuevo
  - 2.2 Consulta de la lista de pacientes

**1. Finalidad de este documento**

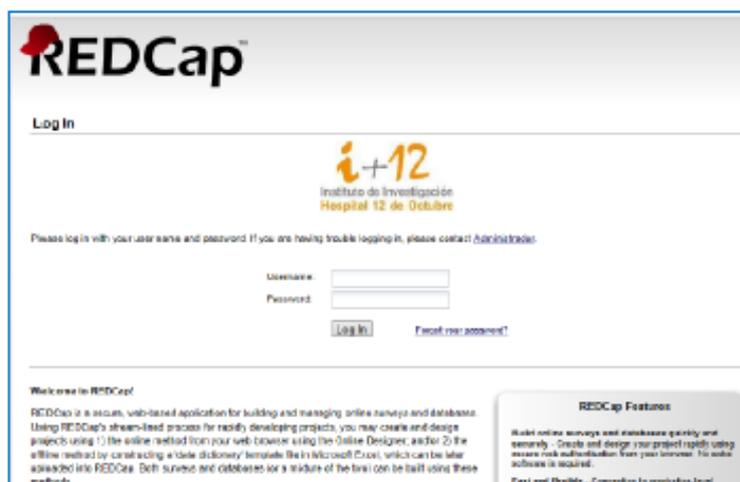
La finalidad de este documento es definir las normas que hemos de aplicar para aleatorizar a un paciente en el estudio utilizando el programa REDCap™ con el objetivo de garantizar la calidad de los datos obtenidos para este estudio.

**2. Acceso a la aplicación REDCap™**

- Abre un navegador de Internet (esto probablemente cambiará el martes).
- Escribe la URL asignada al centro (<http://imas12.h12o.es/redcap/>) y presiona Enter.
- En el campo "User Name" incluye el nombre de usuario asignado.
- En el campo "Password" incluye la contraseña asignada.
- Haz clic en "Log In".
- De forma temporal, para conocer la aplicación y entrenamiento, podemos utilizar las siguientes credenciales (que serán modificadas el martes durante la sesión de formación):

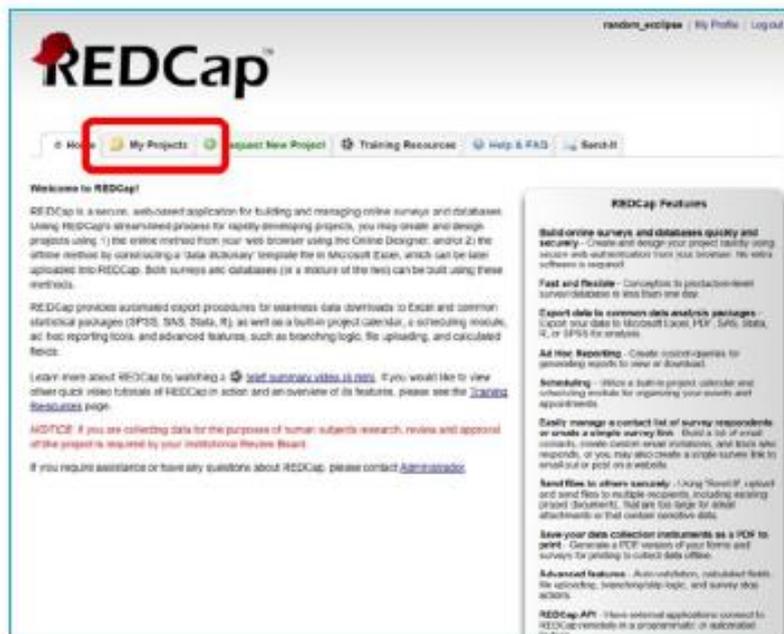
User Name:

Password:



## 2.1 Aleatorización de un paciente nuevo

- Después de haberte registrado, verás la página siguiente:



- Haz clic en "My Projects" y a continuación selecciona el estudio "ECLIPSE\_STEMI\_RANDOMIZATION"



- Para crear un paciente nuevo, haz clic en "Add/Edit Records" y después en "Add new record".

The screenshot shows the REDCap web interface. On the left is a sidebar with navigation links. The main area displays the project title 'ECLIPSE\_STEMI\_RANDOMIZATION' and a table of records. The table has two columns: 'Incomplete Records (1)' and 'Complete Records (1)'. A red box highlights the 'Add new record' button located in the 'Complete Records' section of the table.

- A continuación completa los datos correspondientes del paciente y cuando aparezca el botón "Randomize", haz clic sobre el mismo y el programa mostrará el grupo de aleatorización.

**Randomization**

Assign record to a Data Access Group? -- select a group --

Adding new Record ID 3

Record ID: 3

Centro:  SUMMA112  Hospital Clínico San Carlos

Fecha - Hora Aleatorización: 10-04-2017 09:00

Cumple el paciente los siguientes CRITERIOS DE INCLUSIÓN para que paciente sea incluido en el ensayo:  Si  No

1. Edad mayor o igual a 18 años.  
 2. Paciente con un infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST, definido como un episodio de dolor torácico o síntomas equivalentes asociado a alteraciones características del ECG (elevación persistente del segmento ST ≥ 1mm en el plano frontal ó 2mm en el plano precordial en dos o más derivaciones contiguas, o bien la presencia de un bloqueo completo de rama izquierda de nueva aparición).  
 3. Pacientes con capacidad conservada y suficiente para comprender la información explicada y contenida en la Hoja de Información al paciente, así como para firmar el consentimiento informado.

Cumple el paciente los siguientes CRITERIOS DE EXCLUSIÓN para que paciente sea incluido en el ensayo:  Si  No

1. Alergia a AAS, acetilsalicilato de lisina, clopidogrel, prasugrel o ticagrelor.  
 2. Discrasias sanguíneas, incluido antecedentes de trombocitopenia.  
 3. Tratamiento antiagregatorio reciente (< 14 días), incluyendo AAS, acetilsalicilato de lisina, clopidogrel, prasugrel, ticagrelor, closetazol, dipyridamol, ticlopidina o inhibidores de la glicoproteína IIb/IIIa.  
 4. Tratamiento crónico con anticoagulantes orales.  
 5. Hemorragia activa.  
 6. Historia reciente de ictus, accidente isquémico transitorio o hemorragia intracerebral (< 6 meses previos al periodo de inclusión).  
 7. Enfermedad renal crónica que requiera diálisis.

¿El paciente ha firmado el correspondiente consentimiento informado?  Si  No

Sexo:  Hombre  Mujer

Grupo de Aleatorización: Randomize

**Randomizing Record ID "3"**

Record ID "3" was randomized for the field "Grupo de Aleatorización" and assigned the value "Grupo Experimental: Acetilsalicilato de Lisina 450 mg IV" (1).

Close

- Haz clic en "Close" y recuerda presionar "Save Record" (guardar archivo).

**Randomization**

Asigna paciente a Data Source (Group)

**Adding new Record ID 3**

Record ID: 3

Centro:  BUNGM110  Hospital (Clínica San Carlos)

Fecha - Hora Asesoración: 12.04.2017 08:00 (Miércoles 08:00)

Campea el paciente los siguientes CRITERIOS DE INCLUSIÓN para que paciente sea incluido en el ensayo:

- 1. Edad mayor o igual a 18 años.
- 2. Paciente con un infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST, definido como un episodio de dolor torácico o síntomas equivalentes asociados a alteraciones características del ECG (elevación persistente del segmento ST) 1 mm en el plano frontal o 2 mm en el plano precordial en dos o más derivaciones contiguas, o bien la presencia de un bloque completo de rama izquierda de nueva aparición.
- 3. Pacientes con capacidad conversada y suficiente para comprender la información explicada y contenida en la hoja de información al paciente, así como para firmar el consentimiento informado.

Campea el paciente los siguientes CRITERIOS DE EXCLUSIÓN para que paciente sea incluido en el ensayo:

- 1. Alergia a AAS, anestésicos de bina, eliplegres, prasugrel o ticagrelor.
- 2. Distorsión sanguínea, incluido antecedente de trombocitopenia.
- 3. Tratamiento antiplaquetario reciente (> 14 días): Irreversible AAS, anestésicos de bina, eliplegres, prasugrel, ticagrelor, elicitos (dipiridamol, ticlopidina o inhibidores de la glicoproteína IIb/3a).
- 4. Tratamiento oral con anticoagulantes orales.
- 5. Hemorragia activa.
- 6. Historia reciente de ictus, accidente isquémico transitorio o hemorragia intracerebral (> 6 meses previos al periodo de inclusión).
- 7. Enfermedad renal crónica que requiere diálisis.

¿El paciente ha firmado el consentimiento informado?  Si  No

Sexo:  Hombre  Mujer

Grupo de Asesoración:  Grupo Experimental: Asesorado con Lacta 450 mg IV  Grupo Control: AAS 300mg VO

Form Status:

Completar?

**Save Record**  
**Save and Continue**

## 2.2 Consulta de la lista de pacientes

- Si haces clic en "Reports", "Pacientes" podrás visualizar la lista de todos los pacientes aleatorizados.



**i+12**  
Instituto de Investigación  
Hospital 12 de Octubre  
Instituto de Investigación del Hospital 12 de Octubre

**ECCLIPSE\_STEMI\_RANDOMIZATION**

Number of results returned: 3  
Total number of records queried: 3

**Pacientes**

Record ID (record_id)	Centro (hospital)	Fecha - Hora Aleatorización (date_randomization)	Sexo (sex)	Grupo de Aleatorización (random_group)
1	SUMMA (1)	2017-09-19 08:26	Hombr (0)	Grupo Experimental: Acetilsalicilo de Libro 450 mg IV (1)
2	Hospital Clinico San Carlos (1)	2017-09-19 08:27	Mujer (1)	Grupo Control: AAS 300 mg VO (1)
3	SUMMA (2) (1)	2017-09-19 08:00	Mujer (1)	Grupo Experimental: Acetilsalicilo de Libro 450 mg IV (1)

**Nota:** observad que en el registro de pacientes (imagen inmediatamente superior) no aparece el número de incidente propio del SUMMA. Para enlazar correctamente los datos, cada vez que incluyamos (aleatoricemos) a un paciente ECCLIPSE deberemos cumplimentar una tabla que nos facilitará Informática (disponible el martes) donde simplemente incluiremos los siguientes datos: número de incidente, número de paciente asignado (mediante REDCAP™) y tratamiento asignado.

**ANEXO C - Registro de la trazabilidad de las muestras.****ECCLIPSE II TRAZABILIDAD DE LAS MUESTRAS**

Paciente ID:

Fecha:

MUESTRAS	Hora extracción/administración	Hora procesamiento	Incidencias	Investigador
Basal (B)				
Medicación				
30 min post medicación (30m)				
1 hora post medicación (1h)				
4 horas post medicación (4h)				
24 horas post medicación (24h)				

## ANEXO D – Documento sobre el Reglamento General de Protección de Datos.



<b>Protocolo</b>	Efectos de la Administración Intravenosa de Acetilsalicilato de Lisina versus Ácido Acetil Salicílico Oral sobre la Respuesta Plaquetaria en Pacientes con un Infarto Agudo de Miocardio con Elevación del Segmento ST: un estudio farmacodinámico (estudio ECCLIPSE-STEMI)
<b>Promotor</b>	Fundación para la Investigación Biomédica HCSC (FIB HCSC)
<b>EudraCT</b>	2016-000054-35

Madrid, 25 de julio de 2018

**Asunto: Nueva información sobre los derechos de protección de datos en relación con el ensayo clínico**

Estimado/a paciente:

La ley de protección de datos de la Unión Europea se ha modificado con la introducción de un nuevo Reglamento General de Protección de Datos (*Reglamento (UE) 2016/679 del Parlamento europeo y del Consejo de 27 de abril de 2016 de Protección de Datos «RGPD»*). La ley de protección de datos requiere que las organizaciones manejen la información personal de forma segura y otorga a los pacientes derechos importantes con respecto a sus propios datos.

En el formulario de consentimiento informado que usted firmó para participar en este ensayo clínico, ya existen secciones completas que explican cómo se recopila, usa y divulga su información, y cuáles son sus derechos de información actuales. A continuación, se describen algunas de las nuevas disposiciones establecidas en el RGPD:

- Además de los derechos que ya conoce (acceso, modificación, oposición y cancelación de datos) ahora también puede limitar el tratamiento de datos que sean incorrectos, solicitar una copia o que se trasladen a un tercero (portabilidad) los datos que usted, ha facilitado para el estudio.

No obstante, le recordamos que los datos no se pueden eliminar aunque deje de participar en el ensayo para garantizar la validez de la investigación y cumplir con los deberes legales y los requisitos de autorización de medicamentos. Así mismo tiene derecho a dirigirse a la Agencia de Protección de Datos si no quedara satisfecho.

- Tanto el Centro como el Promotor son responsables respectivamente del tratamiento de sus datos y se comprometen a cumplir con la normativa de protección de datos en vigor. Los datos recogidos para el estudio estarán identificados mediante un código, de manera que no se incluya información que pueda identificarle, y sólo su médico del estudio y sus colaboradores podrán relacionar dichos datos con usted y con su historia clínica. Por lo tanto, su identidad no será revelada a ninguna otra persona salvo a las autoridades sanitarias, cuando así lo requieran o en casos de urgencia médica.



Los Comités de Ética de la Investigación, los representantes de la Autoridad Sanitaria en materia de inspección y el personal autorizado por el Promotor, únicamente podrán acceder para comprobar los datos personales, los procedimientos del estudio clínico y el cumplimiento de las normas de buena práctica clínica (siempre manteniendo la confidencialidad de la información).

- El Investigador y el Promotor están obligados a conservar los datos recogidos para el estudio al menos hasta 25 años tras su finalización. Posteriormente, su información personal solo se conservará por el centro para el cuidado de su salud y por el promotor para otros fines de investigación científica si usted hubiera otorgado su consentimiento para ello, y si así lo permite la ley y requisitos éticos aplicables.
- Si realizáramos transferencia de sus datos codificados fuera de la UE a las entidades de nuestro grupo, a prestadores de servicios o a investigadores científicos que colaboren con nosotros, los datos del participante quedarán protegidos con salvaguardas tales como contratos u otros mecanismos por las autoridades de protección de datos.

El resto de los principios básicos del RGPD ya estaban incluidos en el consentimiento informado que usted firmó.

Finalmente, indicarle que para ejercitar sus derechos, debe dirigirse al Delegado de Protección de Datos del promotor o al investigador principal del estudio.

Atentamente,

Dr. Antonio Portolés Pérez  
FIB HCSC

**ANEXO E – Hoja de información al paciente y consentimiento informado.**

Nº Centro: \_\_\_\_\_

Código de Inclusión: \_\_\_\_\_

**HOJA DE INFORMACIÓN AL VOLUNTARIO SANO Y  
CONSENTIMIENTO INFORMADO****EFFECTOS DE LA ADMINISTRACIÓN INTRAVENOSA DE  
ACETILSALICILATO DE VERSUS ACIDO ACETILSALICÍLICO ORAL SOBRE  
LA RESPUESTA PLAQUETARIA EN PACIENTES CON UN INFARTO  
AGUDO DE MIOCARDIO CON ELEVACIÓN DEL SEGMENTO ST***Apreciado Sr. / Sra.:*

Nos gustaría explicarle por qué pensamos que podría participar usted en este estudio y qué es lo que tendría que hacer en caso de que así lo decidiera. El médico responsable del mismo está a su disposición para contestar todas sus preguntas. Le pedimos por favor que lea atentamente el documento que tiene ante usted y que decida si estaría dispuesto a participar en el estudio.

**¿Cuál es el objetivo del estudio?**

Las plaquetas son células de la sangre que cuando se “pegan” (agregación plaquetaria), pueden formar un trombo que lleve a un ataque al corazón. Cuanta más facilidad tengan para “pegarse”, más probable es tener un infarto. Por ello se administran fármacos antiagregantes como el Acido Acetil Salicílico (AAS). Durante la fase aguda de los infartos del corazón está recomendado su empleo para así resolver el trombo y evitar su progresión. Además, existe otro fármaco de la familia de el AAS llamado acetilsalicilato de lisina, que se administra de forma intravenosa y que ya lo emplean en los servicios de urgencia, que parece tener un efecto más rápido que el AAS oral. El objetivo de este estudio es conocer mejor cómo actúan sobre las plaquetas los dos tipos de fármacos antiagregantes, AAS por vía oral y acetilsalicilato de lisina por vía intravenosa, en pacientes con un infarto de miocardio.

**¿Está usted obligado a participar en este estudio?**

Su participación en el estudio es completamente voluntaria. Más aún, si en algún momento usted cambiara de opinión al respecto, puede abandonar el estudio sin perjuicio para su atención sanitaria.

**¿En qué consiste el estudio?**

Nº Centro: \_\_\_\_\_

Código de Inclusión: \_\_\_\_\_

El estudio consiste en administrarle uno de los dos tratamientos, AAS oral o acetilsalicilato de lisina intravenoso, asociados al resto de tratamiento estándar que recibe por padecer un infarto agudo de miocardio. Inmediatamente antes de los fármacos y a los 30 min, 1 hora, 4 horas y 24 horas tras la administración de la medicación, se le realizarán unas extracciones de sangre.

**¿Qué pasa si usted decide participar en el estudio?**

Si usted decide voluntariamente participar en el estudio, y tras haber recibido información sobre los procedimientos a los que será sometido y haber firmado el consentimiento informado, se le recogerán una serie de datos de su historia clínica y se le realizará una exploración física. Si es idóneo para participar en el estudio, se le administrará uno de los dos grupos de fármacos, bien AAS oral o bien acetilsalicilato de lisina intravenoso, en dosis única. El fármaco que va a recibir se decide al azar mediante un ordenador (puramente al azar, como lanzar una moneda al aire).

Posteriormente se realizará una serie de análisis de sangre (en total hasta 5: previa a la administración, a los 30 minutos, a la hora, a las 4 horas y a las 24 horas de la administración).

Además durante todo el estudio, se le preguntará acerca de cualquier síntoma, malestar o incidencia que pudiera presentar.

Su participación en el estudio no le va a producir ningún beneficio directo ni económico.

**¿Cuáles son los riesgos y molestias del estudio?**

***Tratamiento antiagregante***

La medicación puede tener efectos secundarios. Usted puede experimentar todos, alguno de ellos o ninguno. Los efectos secundarios más frecuentes de los antiagregantes son: aumento de la propensión a la hemorragia (p. ej., hemorragia nasal, hemorragia de las encías, moratones, hemorragia intestinal y hemorragia por traumatismo). Otros posibles efectos adversos son: trastornos respiratorios como rinitis o asma, urticaria, angioedema, dispepsia, diarrea, dolor abdominal, erupciones cutáneas o vértigo.

***Extracción de sangre***

Nº Centro: \_\_\_\_\_

Código de Inclusión: \_\_\_\_\_

En este estudio se extraerán muestras de sangre. La toma de muestras de sangre puede ocasionar alguna molestia y pueden producirse moratones. El volumen total de sangre que se recogerá en cada extracción será aproximadamente de 20 ml.

**¿Cuáles son sus derechos?**

Como ya se ha explicado anteriormente, la participación en el estudio es voluntaria. Siempre tendrá la posibilidad de retirar su consentimiento y de finalizar su participación en el estudio sin ninguna consecuencia. Si usted decide interrumpir el estudio por alguna molestia, se le pedirá que aporte toda la información relevante al respecto solicitada por su médico.

El médico podrá interrumpir su participación en el estudio si así lo considera oportuno o si usted no cumple con los requerimientos del estudio.

En cuanto al manejo confidencial de sus datos personales, usted tendrá acceso a toda la información a través de su médico y tendrá el derecho de rectificar, cancelar y oponerse a estos datos de acuerdo con la Ley Orgánica 15/1999 de Protección de Datos de Carácter Personal; para hacerlo debe contactar con el investigador principal del estudio. El estudio se realizará de acuerdo a la legislación vigente en ensayos clínicos 1090/2015 y a las Buenas Prácticas Clínicas en investigación clínica. Una vez finalizado el estudio se procederá a destruir las muestras biológicas mediante los procedimientos habituales del laboratorio.

**¿Qué tiene que hacer para participar en el estudio?**

Si usted decide participar en el estudio, se le pedirá que firme el consentimiento informado de este documento previo a la realización de cualquier procedimiento o prueba relacionada con el mismo. La firma se realizará por duplicado, de modo que una de las copias quedará en su poder y la otra quedará archivada en el hospital.

**¿Cómo obtener información adicional?**

Si desea información adicional sobre el estudio puede contactar con algunas de las personas indicadas abajo que le ayudarán:

1. \_\_\_\_\_
2. \_\_\_\_\_

**Gracias por su colaboración y su ayuda**

Nº Centro: \_\_\_\_\_

Código de Inclusión: \_\_\_\_\_

**CONSENTIMIENTO INFORMADO ESCRITO**

Yo,.....

Acepto participar en el estudio clínico descrito en este documento.

Mi consentimiento es la expresión de mi decisión, en la que no han influido posibles promesas de beneficio económico o de otra naturaleza, ni obligación alguna hacia el médico.

Soy consciente de que puedo retirarme del estudio en cualquier momento y que las normas de práctica clínica actual en el manejo y tratamiento estarán garantizadas. Soy consciente de que no tendré que dar ninguna explicación en caso de retirarme del estudio, excepto si el motivo está en relación con la aparición de síntomas o algún tipo de molestia. En este caso, informaré al médico responsable del estudio sobre mis síntomas.

He tenido la oportunidad de leer toda la información recogida en este documento y de preguntar sobre los objetivos y metodología del estudio, los posibles beneficios, riesgos y derechos como participante.

Conozco la necesidad de seguir las instrucciones que recibiré del médico responsable del estudio referente a la recogida de datos clínicos.

He comprendido toda la información que he recibido y he tenido el tiempo necesario para considerar mi participación en el estudio.

Confirmando que he recibido una copia del presente documento.

FIRMA DEL PACIENTE:.....

FECHA:.....

NOMBRE DEL INVESTIGADOR:.....

FIRMA DEL INVESTIGADOR:.....

FECHA:.....

Nº Centro: \_\_\_\_\_

Código de Inclusión: \_\_\_\_\_

**RETIRADA DEL CONSENTIMIENTO:**

Yo,.....

No deseo continuar participando en el estudio ni participar en el seguimiento. Por la presente, retiro mi consentimiento para participar en el estudio.

FIRMA DEL PACIENTE:.....

FECHA:.....

**ANEXO F – Ficha técnica de Brilique®.**

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

Centro de Información online de Medicamentos de la AEMPS – CIMA

Véase <https://www.aemps.gob.es/cima/> (último acceso, 20 de julio de 2024).

**ANEXO G – Ficha técnica de A.A.S. 100®.**

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

Centro de Información online de Medicamentos de la AEMPS – CIMA

Véase <https://cima.aemps.es/cima/publico/lista.html> (último acceso, 20 de julio de 2024).

**ANEXO H – Ficha técnica de Inyesprin®.**

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

Centro de Información online de Medicamentos de la AEMPS – CIMA

Véase <https://www.aemps.gob.es/cima/> (último acceso, 20 de julio de 2024).

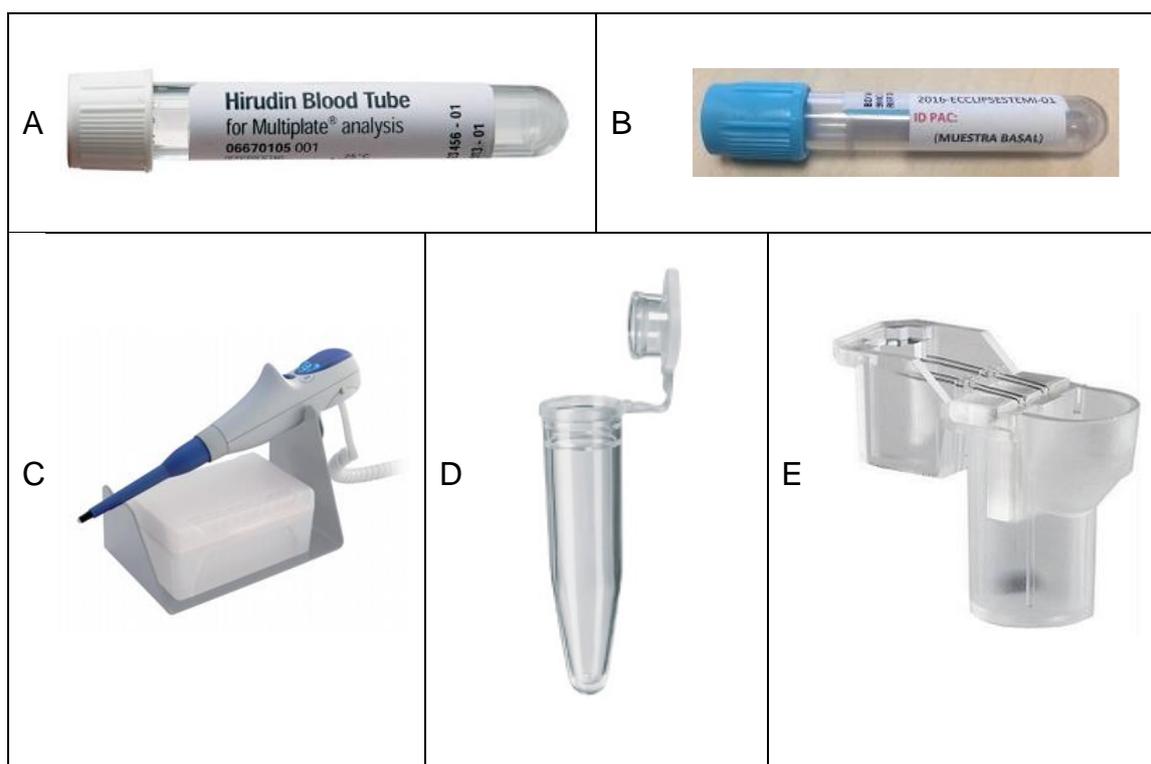
**ANEXO I – Manual del analizador Multiplate.**



Roche Diagnostics, 2024 [citado 20 de julio de 2024] (184). Disponible en: <https://diagnostics.roche.com/es/es/products/instruments/multiplate-5-analyzer-ins-3691.html>. Derechos de autor, 2024.

## ANEXO J – Materiales del estudio y procedimiento de análisis de las muestras.

En las Figuras J.1 y J.2 se muestran los principales materiales utilizados para el procesamiento de las muestras.



**Figura J.1.** Materiales del analizador. A. Tubo con hirudina. B. Tubo con citrato. C. Pipeta electrónica. D. Tubo Eppendorf. E. Celda de medición.



**Figura J.2.** Reactivos del analizador Multiplate®. A. Reactivo ASPtest. B. Reactivo ADPtest. C. Reactivo TRAPtest.

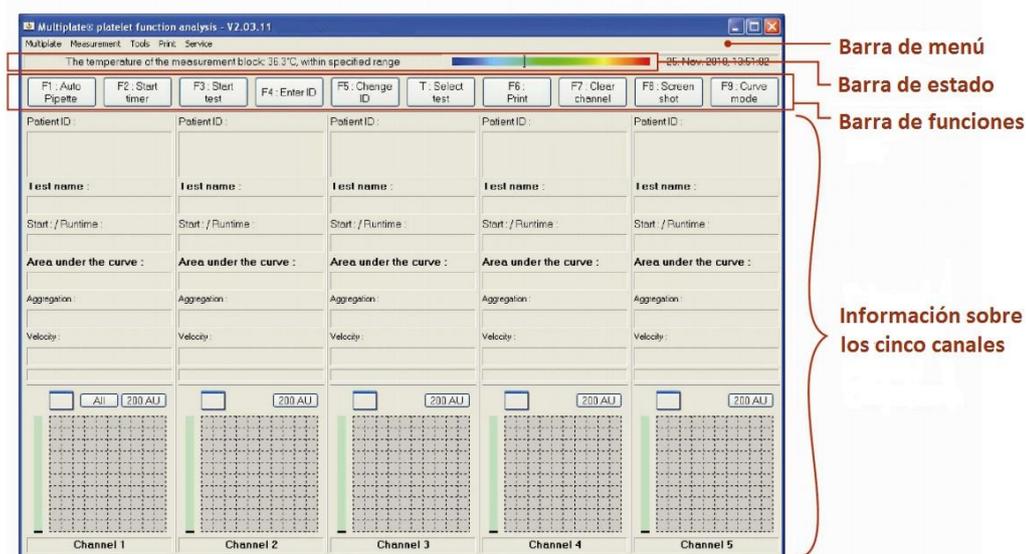
Procedimiento de análisis de las muestras con el analizador Multiplate®.

1. En la gradilla del analizador se colocan las muestras de sangre a analizar y los reactivos que se habrán sacado previamente del congelador.
2. Con la pipeta electrónica se extrae 0,5 mL de sangre de cada muestra y seguidamente se dispensa en un tubo de centrifugado (Eppendorf), que estará preparado y etiquetado con el punto temporal que corresponda (p. ej., 30 min) (5 por paciente) (Fig. J.3).

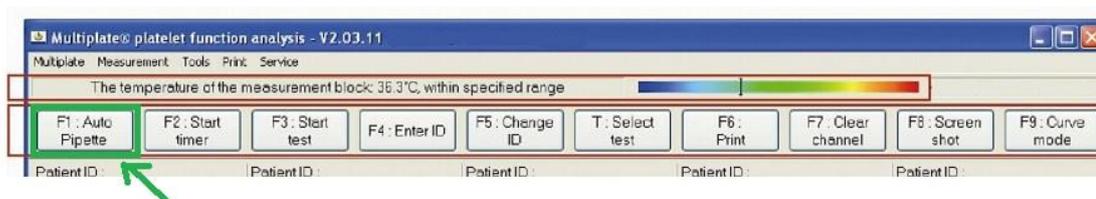


**Figura J.3.** Dispensación de sangre en un tubo Eppendorf.

3. En la parte superior de la pantalla del analizador se hace clic en F1 (*Auto pipette*) (Figs. J.4 y J.5).

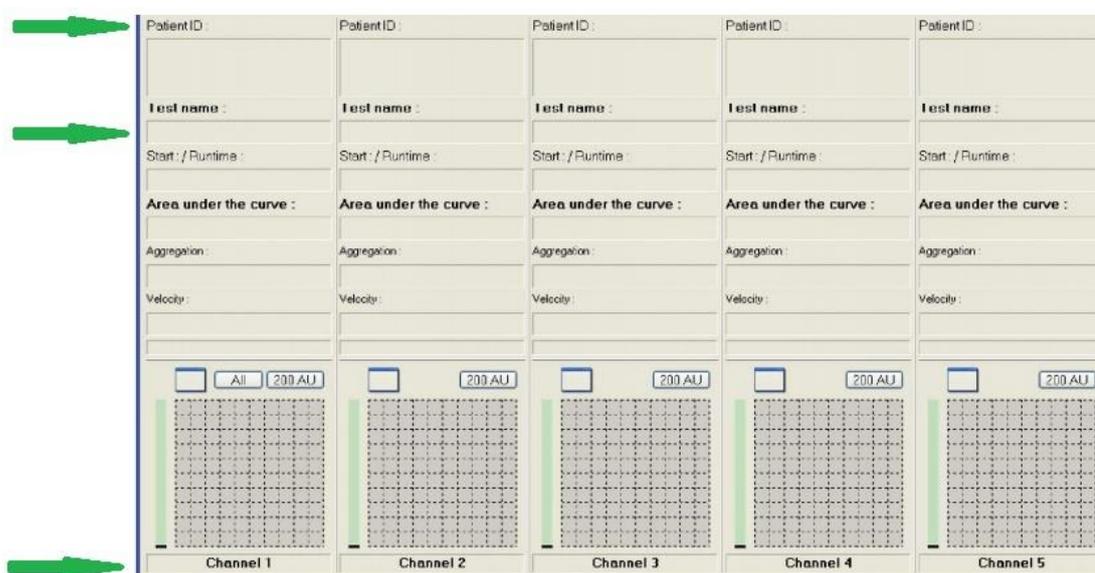


**Figura J.4.** Pantalla inicial de trabajo.



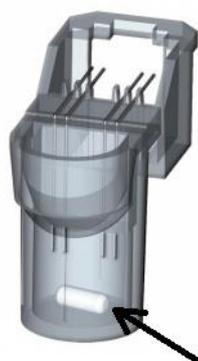
**Figura J.5.** Detalle de la pantalla inicial de trabajo.

4. A continuación se procede a la identificación de paciente y de la prueba que se van a utilizar en cada canal (tipo de prueba: ASPIttest, ADPtest y TRAPtest) (Fig. J.6).



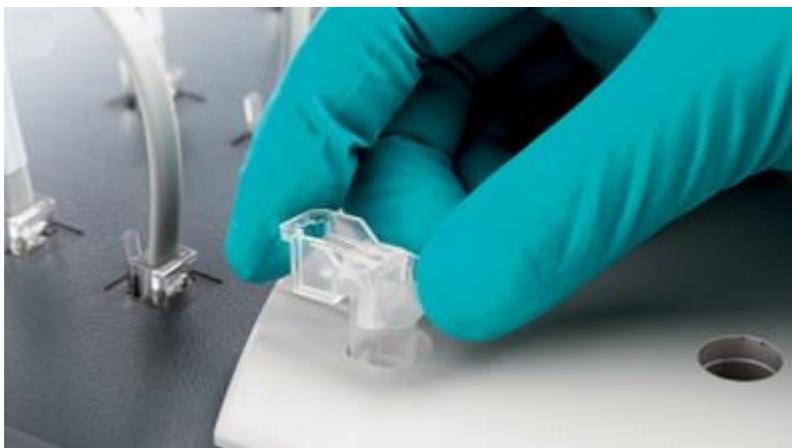
**Figura J.6.** Identificación de paciente, prueba y canal.

5. Se comprueba que todas las celdas tienen varilla agitadora (imán) (Fig. J.7).



**Figura J.7.** Celda de medición con varilla agitadora recubierta de teflón.

6. Se coloca la celda de medición en la posición correcta en el primer espacio destinado a ese fin (primer canal) (Fig. J.8).



**Figura J.8.** Colocación de la celda de medición.

7. Seguidamente se libera el cable del primer sensor de su posición inicial (Fig. J.9) y se conecta a la celda de medición comprobando que no quede suelto (Fig. J.10).



**Figura J.9.** Posición inicial del cable del sensor.



**Figura J.10.** Posición final del cable del sensor tras su conexión.

8. Se revisa minuciosamente los botones que posee el cabezal de la pipeta electrónica, diferenciando perfectamente el botón para la expulsión de las puntas y el botón para la dispensación de suero y reactivos (Fig. J.11).



Figura J.11. Botones de la pipeta electrónica.

9. Posteriormente se pipetea 300  $\mu$ L de la solución salina que corresponda según el reactivo utilizado (tubo de solución salina de tapón azul: NaCl + Ca<sup>++</sup>; tubo de solución salina de tapón blanco: NaCl; esta información está disponible en la pantalla del analizador (Figs. J.12 y J.13).



Figura J.12. Soluciones salinas.

Channel 1	Channel 2	Channel 3	Channel 4	Channel 5
ASPTtest (Hirudin blood), V1				
NaCl	NaCl +Ca	NaCl +Ca	Skip incubation	Skip incubation
Citrated blood	Citrated blood	Citrated blood	NaCl	NaCl
ASPTtest	ADPTtest	TRAPtest	Hirudin blood	Hirudin blood
			ASPTtest	ASPTtest
			---	---
			---	---

Figura J.13. Pantalla del analizador Multiplate™.

10. Se agita suavemente el tubo de sangre citrada y se dispensan 300  $\mu$ L en cada celda (Fig. J.14).



**Figura J.14.** Dispensación de la mezcla.

11. Se incuban las muestras a 37 °C durante 3 minutos.
12. Se dispensan los reactivos en cada celda conforme a la prueba seleccionada (Fig. J.15).



**Figura J.15.** Pipeteo del reactivo.

13. El análisis finaliza cuando aparezca una marca ( $\surd$ ) junto al gráfico. Si el análisis no es correcto aparece un aviso sobre el gráfico. En ese caso se pincha con el ratón donde indica para eliminarlo y se repite únicamente la prueba del canal que indique error (Figs. J.16 y J.17).

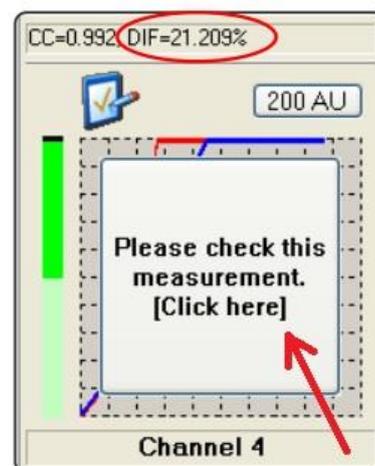
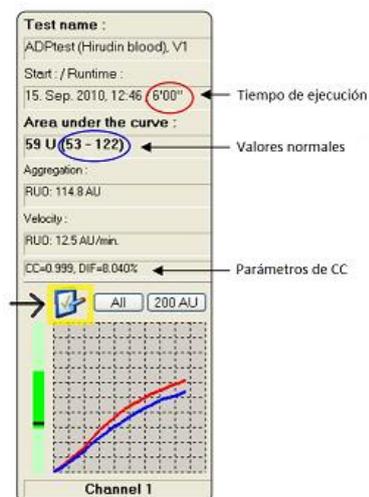


Figura J.16. Fin correcto del análisis. Figura J.17. Resultado incorrecto.

14. Al cabo de 10 minutos se visualizan los resultados (Fig. J.18).

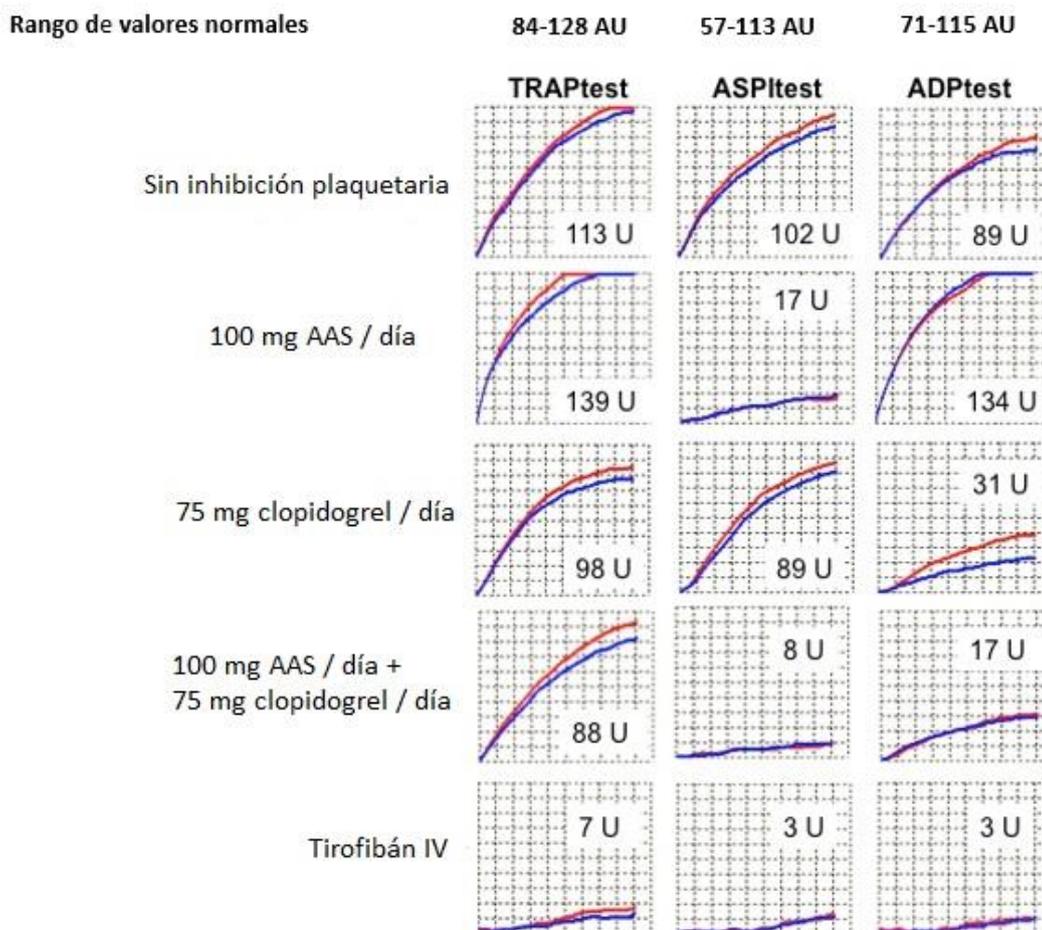
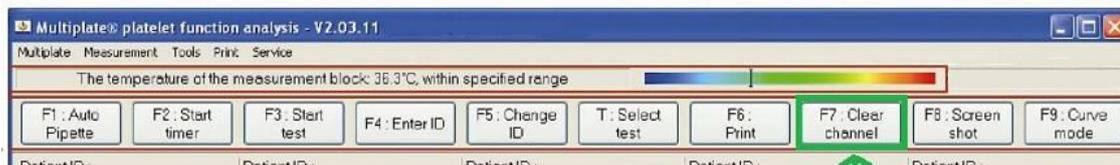


Figura J.18. Representación gráfica de los resultados.

15. Para finalizar o realizar un nuevo análisis se hace clic en F7 (*Clear channel*) (Fig. J.19).



**Figura J.19.** Finalización o realización de un nuevo análisis.

## ANEXO K – Instrucciones de uso del analizador Multiplate®.

**Manual para análisis de muestras (MULTIPLATE)  
Protocolo ECCLIPSE II**



**1**

Sacar del congelador los reactivos.



**2**

Coger con una pipeta 0,5 ml de sangre para cada muestra y poner en cada eppendorf que estará preparado y etiquetado según el tiempo que corresponda (5 por paciente).



**3**

A Menu bar
C Quick access buttons  
B Status bar
D Channel display for 5 channels

Hacer Click en F1 Auto pipette.



**4**

Identificar el paciente y test que se van a utilizar en cada canal.

Tipo de test: **ASPI/ASA** (Hirudin blood), **ADP/ASA** (Hirudin blood), **TBA/ASA** (Hirudin blood), **ASPI/ASA** (Citrate blood), **ADP/ASA** (Citrate blood)



**5**

Colocar las células en cada canal. Comprobar que todas las células tienen imán.



**6**

Insertar los sensores eléctricos en cada célula, comprobando que no queden sueltas.

Figura J.1. Primera parte del tríptico informativo para los coinvestigadores.

7

Botón para espumar puntas

Botón para dispensar suero y reactivos

7

7

Dispensar el suero salino que corresponda según el reactivo utilizado.

- Tapón blanco: NaCl
- Tapón azul : NaCl+CaCl<sub>2</sub>

Channel 1	Channel 2	Channel 3	Channel 4	Channel 5
NaCl (blanco)	NaCl (blanco)	NaCl (blanco)	NaCl (blanco)	NaCl+CaCl <sub>2</sub> (azul)
Hirudin blood (blanco)	Hirudin blood (blanco)	Hirudin blood (blanco)	Citrated blood (azul)	Citrated blood (azul)
ASPtest	ADPtest	TSPtest	ASPtest	ADPtest

8

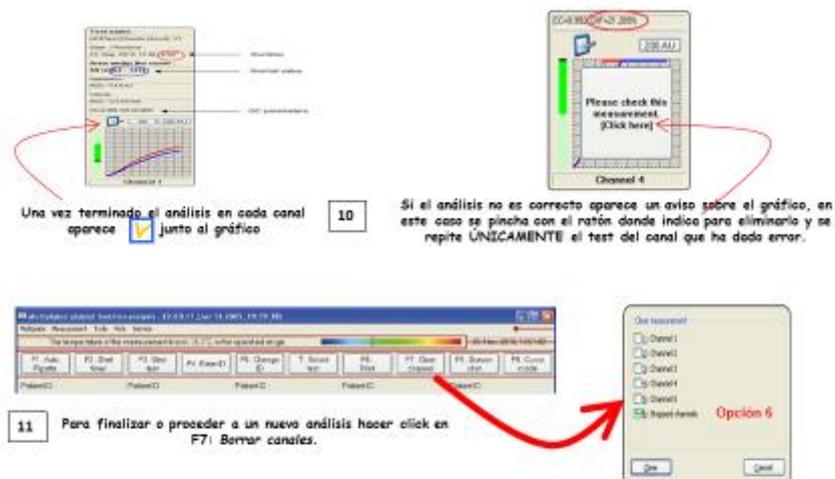
Agitar suavemente el tubo de sangre con hirudina ó citrato y dispensar la sangre en cada celda.

9

Incubar 3 min

Dispensar los reactivos en cada celda según el test seleccionado

Figura J.2. Segunda parte del tríptico informativo para los coinvestigadores.



**POR FAVOR, GUARDAD LOS REACTIVOS EN EL CONGELADOR, TIRAD LAS CELDAS USADAS A LA BASURA, DEJAD TODO COMO ESTABA Y CERRAD PUERTA DEL LABORATORIO**

Figura J.3. Tercera parte del tríptico informativo para los coinvestigadores.

## ANEXO L – Comunicación al congreso europeo de la ESC 2022.

ESC PREMIUM ACCESS

CONGRESS PRESENTATION



### Effects of intravenous lysine acetylsalicylate versus oral aspirin on platelet responsiveness in patients with ST-segment elevation myocardial infarction

27 August 2022 from ESC Congress 2022

Antithrombotic and anticoagulant therapy  
Doc. J.C Gomez Polo

*Abstract: Vivas 1, J. Jimenez 2, R. Martin-Asenjo 3, E. Bernardo 1, A. Ortega-Pozzi 1, J.C. Gomez-Polo 1, G. Moreno 3, I. Vilacosta 1, J.*

[Abstract](#) [Slides/e-Poster](#)



## ANEXO M – Publicación en Journal of Thrombosis and Thrombolysis

SPRINGER NATURE Link Login

Find a journal Publish with us Track your research  Cart

---

Home > Journal of Thrombosis and Thrombolysis > Article

## Effects of intravenous lysine acetylsalicylate versus oral aspirin on platelet responsiveness in patients with ST-segment elevation myocardial infarction: the ECCLIPSE-STEMI trial

Published: 08 December 2022  
Volume 55, pages 203–210, (2023) [Cite this article](#)

[Download PDF](#) 



**Journal of Thrombosis and Thrombolysis**

[Aims and scope](#) →

[Submit manuscript](#) →

David Vivas , José Julio Jiménez, Roberto Martín-Asenjo, Esther Bernardo, María Aranzazu Ortega-Pozzi, Juan Carlos Gómez-Polo, Guillermo Moreno, Isidre Vilacosta, Julián Pérez-Villacastín & Antonio Fernández-Ortiz

[Use our pre-submission checklist](#) → 

Avoid common mistakes on your manuscript.

<https://doi.org/10.1007/s11239-022-02737-y>.