UNIVERSIDAD DE MÁLAGA



FACULTAD DE MEDICINA

TESIS DOCTORAL

EVALUACION DE LA EFICACIA Y SEGURIDAD DE ÁCIDO ACETILSALICÍLICO DE LIBERACIÓN SOSTENIDA EN PACIENTES CON CARDIOPATÍA ISQUÉMICA DE EVOLUCIÓN CRÓNICA

Doctorando: Eloy Rueda Calle

Director:

Dr. José Antonio González Correa

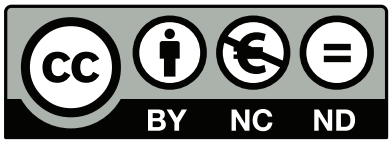
MÁLAGA 2014

Publicaciones y Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

Publicaciones y
Divulgación Científica

AUTOR: Eloy Rueda Calle

EDITA: Publicaciones y Divulgación Científica. Universidad de Málaga



Esta obra está sujeta a una licencia Creative Commons:
Reconocimiento - No comercial - SinObraDerivada (cc-by-nc-nd):
Http://creativecommons.org/licences/by-nc-nd/3.0/es
Cualquier parte de esta obra se puede reproducir sin autorización
pero con el reconocimiento y atribución de los autores.
No se puede hacer uso comercial de la obra y no se puede alterar, transformar o hacer obras derivadas.

Esta Tesis Doctoral está depositada en el Repositorio Institucional de la Universidad de Málaga (RIUMA): riuma.uma.es

Publicaciones y
Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

Facultad de Medicina
Departamento de Farmacología y Pediatría

D. JOSÉ ANTONIO GONZÁLEZ CORREA, Doctor en Medicina y Cirugía, adscrito al Área de Farmacología del Departamento de Farmacología y Pediatría de la Universidad de Málaga,

CERTIFICA:

Que D. ELOY RUEDA CALLE ha obtenido y estudiado personalmente bajo mi dirección el material necesario para la realización de su Tesis Doctoral titulada **EVALUACION DE LA EFICACIA Y SEGURIDAD DE ÁCIDO ACETILSALICÍLICO DE LIBERACIÓN SOSTENIDA EN PACIENTES CON CARDIOPATÍA ISQUÉMICA DE EVOLUCIÓN CRÓNICA**, la cual ha finalizado con todo aprovechamiento, habiendo el que suscribe revisado la Tesis y estando conforme para que sea juzgada.

Y para que conste, en cumplimiento de las disposiciones vigentes, expido el presente certificado en Málaga a 6 de mayo de dos mil catorce.

J.A. González Correa

Publicaciones y
Divulgación Científica
UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

A mis padres, por su incodicional apoyo y sacrificio.

A María José, por sentirla siempre tan dentro de mí.

A Javier, Irene y Gonzalo, por concederme la magia de la ilusión que me despierta cada día.

Publicaciones y Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

Publicaciones y
Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

Agradecimiento especial al Dr. José Antonio González Correa, por concederme el honor de su amistad, y por ser el verdadero impulsor y motor de esta tesis.

Al Dr. José Pedro de la Cruz Cortés, por su inestimable ayuda en el desarrollo del proyecto de investigación y en la consecución del presente trabajo.

Al Grupo de Investigación LIAIT del Departamento de Farmacología y Pediatría de la Facultad de Medicina de Málaga, en especial a la Dra. Ana Guerrero Loriguillo, por su ayuda en el laboratorio.

Publicaciones y Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA
Publicaciones y Divulgación Científica

Índice

Publicaciones y
Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

Publicaciones y
Divulgación Científica
UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

INTRODUCCIÓN 11
1. LA CARDIOPATÍA ISQUÉMICA: DE LO AGUDO A LO CRÓNICO 13
1.1. Epidemiología y carga de la enfermedad coronaria 13
1.2. Costes de la enfermedad coronaria 17
1.3. Espectro de la cardiopatía isquémica crónica 22
1.4. Comorbilidades relacionadas con la cardiopatía isquémica crónica 24
1.5. Tratamiento médico óptimo de la cardiopatía isquémica crónica 26
1.6. Indicación de revascularización de la cardiopatía isquémica crónica 29
1.7. Seguimiento del paciente en la fase crónica de la enfermedad coronaria 33
2. LAS PLAQUETAS: FISIOLOGÍA DE LA ACTIVACIÓN Y DE LA INHIBICIÓN 38
2.1. Introducción 38
2.2. Las plaquetas 39
2.3. Activación plaquetaria 42
2.4. Tromboxano A2, amplificador de la activación plaquetaria 45
2.5. Implicación de la glucoproteína IIb/IIIa en la activación de las plaquetas 48
2.6. Receptores de la trombina 49
2.7. Mecanismos endógenos de inhibición de las plaquetas 50
2.8. Hiperactividad plaquetaria y marcadores plaquetarios de actividad 53
3. MECANISMOS DE ACCIÓN DE LOS DIFERENTES AGENTES PLAQUETARIOS 59
3.1. Introducción 59
3.2. Inhibidores de la ciclooxigenasa 60
3.2.1. Ácido acetilsalicílico 60
3.2.2. Triflusal 65
3.3. Inhibidores del tromboxano 66
3.4. Antagonistas del receptor del ADP 68
3.4.1. Ticlopidina y clopidogrel 68
3.4.2. Prasugrel 73
3.4.3. Ticagrelor 73
3.4.4. Cangrelor 74
3.4.5. Elinogrel 75
3.5. Antagonistas de la glucoproteína IIb/IIIa 75
3.6. Antagonistas del receptor de la trombina 76
3.7. Moduladores del AMPc plaquetario 78
3.8. Futuras aproximaciones antiplaquetarias 79
4. FARMACOLOGÍA HUMANA DEL ÁCIDO ACETILSALCÍLICO Y DE SU FORMULACIÓN DE LIBERACIÓN SOSTENIDA 80
4.1. Farmacodinamia 80
4.2. Farmacocinética 83
4.3. Interacciones 85
4.4. Eficacia 86
4.5. Seguridad 86

Publicaciones y Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

OBJETIVOS **89**
1. JUSTIFICACIÓN **91**
2. OBJETIVOS **93**
2.1. Objetivo general: 93
2.2. Objetivos específicos: 93
MATERIAL **95**
1. INSTRUMENTAL Y APARATOS **97**
1.1. Materiales comunes: 97
1.2. Material para técnicas de agregometría: 98
1.3. Material para técnicas de ELISA: 99
1.4. Material para técnicas de óxido nítrico 99
1.5. Material para la determinación de nitritos plasmáticos 99
1.6. Material para técnica cromatográfica 100
2. REACTIVOS **101**
2.1. Reactivos comunes: 101
2.2. Reactivos para técnicas de agregometría: 101
2.3. Reactivos para separación celular: 102
2.4. Reactivos para técnicas de ELISA: 102
2.5. Reactivos para técnicas de óxido nítrico: 103
2.6. Reactivos para la determinación de nitritos plasmáticos: 103
2.7. Reactivos para la técnica cromatográfica: 103
3. FÁRMACOS **104**
3.1. Fármaco experimental: 104
3.2. Fármaco de referencia: 104
MÉTODOS **107**
1. DISEÑO DEL ESTUDIO Y DESCRIPCIÓN DEL PROCESO EXPERIMENTAL **109**
1.1. Diseño del estudio: 109
1.2. Calendario de vistas y evaluaciones: 110
2. DISCUSIÓN DEL DISEÑO DEL ESTUDIO Y DEL GRUPO CONTROL **111**
3. SELECCIÓN DE LA MUESTRA DEL ESTUDIO **112**
3.1. Criterios de inclusión: 112
3.2. Criterios de exclusión: 113
3.3. Abandonos de los sujetos del estudio: 114
4. TRATAMIENTOS **116**
4.1. Tratamiento administrado: 116
4.2. Identificación del fármaco objeto de estudio: 116
4.3. Método de asignación de los pacientes a los grupos de tratamiento: 117
4.4. Selección de la dosis de los tratamientos: 118
4.5. Tiempo de administración: 118
4.6. Condiciones de enmascaramiento doble ciego: 119

Publicaciones y Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

4.7. Tratamiento previo y concomitante: 119
4.8. Cumplimiento del tratamiento 119
5. VARIABLES DE EFICACIA Y SEGURIDAD 121
5.1. Evaluación de eficacia y seguridad. Esquema. 121
5.2. Descripción de los métodos utilizados para la valoración de la variable principal 125
5.2.1. Parámetros de función plaquetaria 125
5.2.2. Parámetros relacionados con la síntesis de prostanoides 125
5.2.3. Parámetros relacionados con la síntesis de óxido nítrico 125
5.3. Descripción de los métodos utilizados para la valoración de las variables secundarias 126
5.4. Descripción de los métodos utilizados para la valoración del objetivo secundario: Perfil de seguridad 128
6. PROGRAMA DE GARANTÍA DE CALIDAD. 129
6.1. Garantía de calidad y auditorias 129
6.2. Recogida de datos 129
6.3. Monitorización del ensayo 129
7. PROCEDIMIENTOS ESTADÍSTICOS CONSIDERADOS EN EL PROTOCOLO Y CÁLCULO DEL TAMAÑO MUESTRAL 131
7.1. Plan estadístico 131
7.2. Determinación del tamaño de la muestra 133
8. CAMBIOS OBSERVADOS EN LA REALIZACIÓN DEL ESTUDIO CON RESPECTO AL PROTOCOLO 134
9. ASPECTOS ÉTICOS 135
9.1. Comité ético de investigación clínica 135
9.2. Condiciones de realización del estudio según los postulados éticos 136
9.3. Información al paciente y consentimiento 137
10. LIMITACIONES DEL ESTUDIO 138

RESULTADOS 139
1. DISTRIBUCIÓN DE LOS SUJETOS EN EL ENSAYO 141
2. DESVIACIONES DEL PROTOCOLO 143
3. EVALUACIÓN DE EFICACIA 144
3.1. Datos analizados 144
3.2. Características demográficas y otras características basales 145
3.3. Medida del cumplimiento de la medicación 163
3.4. Análisis principal de eficacia 164
3.4.1. Resultados de las pruebas de funcionalismo plaquetario 164
3.4.2. Resultados de los niveles de eicosanoides 167
3.5. Análisis de eficacia de las variables secundarias 169
3.5.1. Parámetros bioquímicos 169
3.5.2. Parámetros analíticos del seguimiento 178
3.5.3. Seguimiento de variables clínicas 188

Publicaciones y Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

3.5.4. Seguimiento farmacoterapéutico....193
4. EVALUACIÓN DE SEGURIDAD....198
4.1. Eventos adversos presentados....198
4.2. Eventos adversos y su relación con los datos clínicos....204
4.3. Muertes, otros eventos adversos graves y otros eventos adversos significativos....222
4.4. Eventos adversos y su relación con los parámetros de laboratorio....224
4.5. Eventos adversos y su relación con la medicación concomitante....251

DISCUSIÓN....259

CONCLUSIONES....277

BIBLIOGRAFÍA....281

APÉNDICE....301
1. ACEPTACIÓN DEL COMITÉ LOCAL DE ENSAYOS CLÍNICOS....303
2. DICTAMEN ÚNICO DE LA COMUNIDAD AUTÓNOMA DE ANDALUCÍA....304
3. HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE....305
4. MODELO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO POR ESCRITO....310

Publicaciones y Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

Introducción

Publicaciones y Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

Publicaciones y
Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

1. LA CARDIOPATÍA ISQUÉMICA: DE LO AGUDO A LO CRÓNICO

1.1. Epidemiología y carga de la enfermedad coronaria

Desde el punto de vista epidemiológico, la importancia del problema de la cardiopatía isquémica en nuestro entorno es de primera magnitud por frecuencia, consumo de recursos y mortalidad, tanto en su fase aguda (los llamados síndromes coronarios agudos), como en la cardiopatía isquémica crónica (la angina de esfuerzo estable y los pacientes con antecedentes de síndrome coronario agudo pasada la fase aguda).

Los síndromes coronarios agudos son la manifestación clínica más frecuente y nociva de la enfermedad coronaria (*Cequier A et al, 2008; Bonart RM et al, 2009)*, que sigue siendo la principal causa de muerte y morbilidad en Europa, aunque la carga de esta enfermedad varía con la latitud (*Dégano IR et al, 2013)*. El síndrome coronario agudo da lugar a dos diagnósticos de alta principales: angina inestable e infarto agudo de miocardio. En España, las tasas de mortalidad por enfermedad coronaria han disminuido de manera continuada durante los últimos 40 años *(Figura 1A*). Sin embargo, el número absoluto de muertes por enfermedad coronaria aumentó de 1980 a 2000 y se ha reducido de manera constante desde entonces (*Figura 1B*). La enfermedad coronaria sigue siendo la más frecuente causa individual de muerte para los varones y la segunda para las mujeres. Por lo que respecta a la morbilidad, las tasas de incidencia del infarto agudo de miocardio en España se mantuvieron relativamente estables durante los últimos 20 años del pasado siglo, antes de la aprobación de la nueva definición del infarto de 20005 (*Gil M et al, 2007)*. Las altas con diagnóstico de enfermedad coronaria aumentaron de 31.032 en

Publicaciones y Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

1977 a 152.190 en 2004, y luego se redujeron a 129.944 en 2010 *(Figura 2)*. El aumento en el primer periodo probablemente se debió en parte a la nueva definición del infarto, el aumento de la población anciana con una tasa de incidencia de síndrome coronario agudo más alta que la de los grupos de edad más jóvenes, y la mejora de la supervivencia tras un evento coronario agudo, que aumenta el número de pacientes con una enfermedad coronaria prevalente, conocidos por requerir posteriores reingresos (*Marrugat J et al, 2002; Alexander KP et al, 2007; Rosengren et al, 2007)* . Parece que se ha alcanzado un nuevo equilibrio entre el número de casos incidentes y la cohorte de supervivientes a una enfermedad coronaria después del año 2004, ya que la mortalidad en la cohorte de enfermedad coronaria habría aumentado en los últimos años con el avance progresivo de la edad de los individuos que la forman.

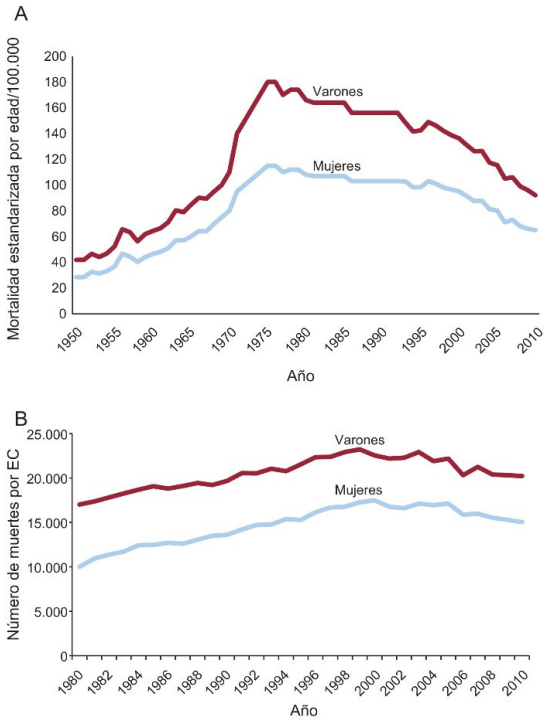


Figura 1. Tendencia de la mortalidad por enfermedad coronaria en España. A: tasas estandarizadas de mortalidad por enfermedad coronaria en 1950-2010 según el sexo. B: número de muertes anuales por enfermedad coronaria en 1980-2010 según el sexo. EC: enfermedad coronaria.

Publicaciones y Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

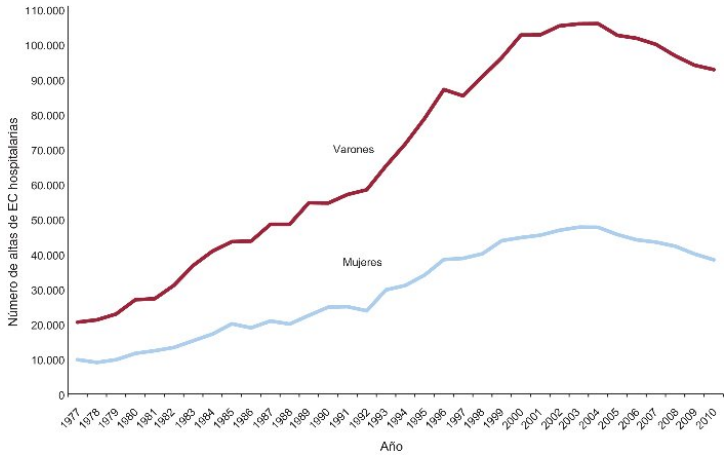


Figura 2. Número de casos de enfermedad coronaria hospitalizados en 1977-2010 por sexo, según el Instituto Nacional de Estadística. EC: enfermedad coronaria.

La carga económica y la mortalidad de la enfermedad coronaria se concentran en su fase aguda. Según los estudios clásicos, en 2002 hubo en España 68.500 casos de infarto agudo de miocardio (*Marrugat J et al, 2002*). De ellos, 41.000 fueron hospitalizados y los demás murieron antes de llegar al hospital. El número de ingresos por angina inestable fue 33.500. Si tenemos en cuenta que el estudio de Framingham demostró que un 30% de los infartos agudos de miocardio son silentes, a los 68.500 infartos habría que añadir otros 30.000 silentes. Sumando a los infartos los 33.500 casos de angina inestable, se concluye que en la primera década del siglo XXI hubo en España 132.000 síndromes coronarios agudos. Si tenemos en cuenta que la expectativa de vida promedio de estos pacientes está en torno a 7 años, la cifra de pacientes con antecedentes de síndrome coronario agudo ronda los 900.000 (132.000×7 años de expectativa de vida). La asistencia del síndrome coronario agudo consume una gran cantidad de recursos en España. A comienzos del siglo XXI, sólo los costes directos de la asistencia sanitaria a los pacientes que se

Publicaciones y Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

encontraban en el primer año tras el diagnóstico del síndrome coronario agudo fueron 1.030 millones de euros anuales (*Taylor MJ et al, 2007*).

En estudios epidemiológicos más recientes, se diferencia entre síndrome coronario agudo con y sin elevación del segmento ST. El síndrome coronario agudo sin elevación del ST es el más frecuente, con una incidencia anual del 3‰. La mortalidad hospitalaria del síndrome coronario agudo con elevación del ST es mayor (el 7 frente al 4%), pero a los 6 meses son similares (el 12 y el 13%), y a los 2 años la mortalidad del síndrome coronario agudo sin elevación del ST duplica la del con elevación del ST, porque el primero lo sufren pacientes de más edad y con más comorbilidades (*Rosamond W et al, 2008; Fraker TD et al, 2007; Hamm CW et al, 2011).*

La prevalencia de angina en estudios poblacionales europeos fluctúa de un 0,1 a un 1% entre mujeres de 45–54 años y un 10–15% entre las de 65–74 años, y entre un 2–5% de los varones de 45–54 años y un 10–20% de los de 65–74 años. En la mayoría de los países europeos, la prevalencia es de unas 20.000–40.000 personas por millón. En España, tomando el límite bajo de 20.000 personas por millón (se trata de un país del área mediterránea), habría 940.000 personas con angina. La prevalencia de cardiopatía isquémica crónica se obtendría sumando a esta cifra la de los pacientes con antecedentes de SCA que nunca han tenido angina.

La cardiopatía isquémica ocasiona muchas muertes. De los pacientes ingresados con infarto agudo de miocardio en el estudio de Marrugat (*Marrugat J et al, 2002)*, el 25% murió en el primer mes (el 31% del total: un 40% de los varones y un 24% de las mujeres). La tasa de morbilidad hospitalaria fue

Publicaciones y Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

352/100.000 habitantes (493/100.000 varones y 215/100.000 mujeres). En el año 2009, la tasa de mortalidad por enfermedad coronaria fue 74,2 (61 mujeres, 86,8 varones)/ 100.000 habitantes (*Datos INE 2009)*. Los avances en el tratamiento han reducido la mortalidad y el envejecimiento progresivo ha aumentado la morbilidad hospitalaria y la demanda asistencial. Hay tendencia a una menor incidencia de angina de esfuerzo y síndrome coronario agudo debido al mejor control de factores de riesgo y a mejores tratamientos. Pero el aumento de la supervivencia aumenta la prevalencia, es decir, la carga de enfermedad (*Fox K et al, 2002*). Las cifras de hospitalizaciones por enfermedad coronaria aumentaron de forma sostenida hasta la última década del siglo XX, pero han disminuido en la primera década del XXI. Los supervivientes aumentan la demanda de tratamiento de las complicaciones de la enfermedad coronaria como la insuficiencia cardiaca y el uso del intervencionismo coronario percutáneo y de implante de dispositivos.

1.2. Costes de la enfermedad coronaria

El aumento de la carga de enfermedad, unido al desarrollo tecnológico que implica un mayor coste por paciente, aumenta el coste total. Para calcular los costes de la EC, se contabilizan los costes del control de los factores de riesgo, el uso de medicamentos, hospitalización, intervencionismo coronario percutáneo, revascularización quirúrgica y uso de dispositivos en los pacientes con insuficiencia cardiaca secundaria a enfermedad coronaria. Los datos relativos al consumo de recursos por enfermedad coronaria en nuestro país son escasos.

Publicaciones y Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

Recientemente se ha publicado un estudio para describir el tratamiento del síndrome coronario agudo en España y determinar sus consecuencias clínicas y económicas (*Sicras-Mainara A et al, 2010*). Se incluyó a pacientes con síndrome coronario agudo con y sin elevación del ST. Se estudiaron variables sociodemográficas, comorbilidades, síndrome metabólico, parámetros bioquímicos, uso de medicamentos, incidencia acumulada de eventos y costes. Se incluyó a 1.020 pacientes; 632 (62%) con elevación del ST. Hubo un 56% de hipertensos, un 46% de dislipémicos y un 38% de diabéticos. El coste medio por paciente fue de 14.069 euros, el 87% debido a costes directos y un 13% por pérdida de productividad. Los costes se calcularon durante 2 años de seguimiento. Los costes de la atención primaria representaron el 20% y los de atención especializada el 67%. Los costes de hospitalización fueron el 63% del total. Los costes de los pacientes con más de un evento fueron de 22.750 euros, frente a 12.380 euros con un solo evento ($p<0,001$). La incidencia acumulada de mortalidad total fue del 14% y la de eventos cardiovasculares, del 16%. El estudio demostró que los pacientes con síndrome coronario agudo tienen alto riesgo de sufrir nuevos eventos, lo que supone un coste extra. El 84,3% recibió ácido acetilsalicílico y el 78%, estatinas, porcentajes altos en comparación con otras series (*Ferreira-González et al, 2008; Bueno H et a, 2005l; Goldberg RJ et al, 2004*). El 87,1% fueron costes sanitarios directos, el 66,7% de atención especializada y el 20,4% de atención primaria. Los costes se desagregaron por cada capítulo de costes como se aprecia en la *Tabla 1*.

Para estimar los costes futuros de la enfermedad coronaria, se puede emplear modelos que transforman eventos en costes, multiplicando el número de eventos por los costes directos e indirectos que generan. Con el creciente

Publicaciones y Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

ritmo de desarrollo tecnológico y de prevalencia, los costes directos crecerían con tendencia exponencial de aquí a 2030, sin que esté claro cómo nuestra sociedad podrá asumir dichos costes (*Lang K et al, 2010*).

Tabla 1. Detalle de los costes unitarios y de las pérdidas de productividad laboral.

	Coste unitario(euros)
Visitas médicas	
Atención primaria	22,74
Urgencias	115,23
Hospitalización médica	471,9
Hospitalización quirúrgica	786,5
Visita atención especializada	102,36
Pruebas complementarias	
Laboratorio	21,86
Radiología convencional	18,14
Pruebas complementarias	36,45
Prescripción farmacéutica	(PVP + IVA)
Productividad laboral, costes indirectos, coste por día no trabajado	54,65

IVA: impuesto al valor agregado; Procedimiento quirúrgico: realización de angioplastia coronaria; PVP: precio de venta al público.

Aplicando estos modelos estimativos a España (*Dégano IR et al, 2013*), tanto de forma global como detallada para sus diferentes comunidades autónomas, el aumento de los casos de síndromes coronarios agudos tendrá repercusiones drásticas en los costes económicos (*Tablas 2 y 3)*. Gran parte del coste asociado se debe a las estancias en el hospital, sobre todo unidades de cuidados intensivos y unidades coronarias, y la revascularización (*Bakhai et al, 2012)*. Dado que las guías oficiales recomiendan una estrategia invasiva temprana -como angiografía más revascularización- tanto para pacientes con

Publicaciones y Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

SCACEST como para los que presentan SCASEST (*Van de Werf F et al, 2008; Hamm CW et al, 2011*) parece claro que los costes del síndrome coronario agudo aumentarán en consecuencia. Además, el aumento de los casos de SCASEST comportará más estancias en el hospital y un mayor uso de recursos de asistencia sanitaria, ya que este trastorno causa recurrencias isquémicas y otras complicaciones (*Hamm CW et al, 2011*).

Tabla 2
Estimación del número de eventos de síndrome coronario agudo totales y mortales en la población mayor de 24 años, por año, sexo y comunidad autónoma

	Eventos de SCA				Eventos mortales de SCA en 28 días	
	2013		2021		2013	2021
	n (% ≥ 75 años)	IC95%	n (% ≥ 75 años)	IC95%	n (% ≥ 75 años)	n (% ≥ 75 años)
A: varones						
Andalucía	12.034 (35)	11.821-12.250	12.099 (27)	11.885-12.316	3.560 (56)	3.315 (47)
Aragón	2.413 (42)	2.319-2.510	2.182 (33)	2.092-2.274	766 (64)	633 (54)
Principado de Asturias	2.015 (41)	1.929-2.104	1.807 (31)	1.726-1.891	633 (63)	516 (52)
Islas Baleares	1.562 (33)	1.486-1.640	1.611 (27)	1.534-1.691	456 (55)	444 (48)
Canarias	3.018 (31)	2.912-3.127	3.249 (26)	3.139-3.362	861 (52)	879 (45)
Cantabria	1.006 (39)	946-1.069	956 (29)	897-1.018	309 (61)	268 (50)
Castilla-La Mancha	3.195 (45)	3.086-3.307	2.962 (34)	2.857-3.070	1.043 (67)	869 (55)
Castilla y León	5.002 (45)	4.865-5.142	4.438 (34)	4.309-4.570	1.622 (66)	1.310 (56)
Cataluña	10.323 (42)	10.126-10.523	9.300 (36)	9.113-9.490	3.271 (64)	2.789 (58)
Comunidad Valenciana	7.877 (35)	7.705-8.052	7.656 (29)	7.486-7.828	2.345 (57)	2.154 (50)
Extremadura	1.861 (41)	1.778-1.946	1.732 (30)	1.652-1.815	585 (63)	489 (51)
Galicia	5.165 (42)	5.026-5.307	4.686 (34)	4.554-4.821	1.636 (64)	1.373 (55)
Comunidad de Madrid	9.300 (34)	9.113-9.490	9.239 (30)	9.053-9.428	2.744 (56)	2.601 (50)
Región de Murcia	2.249 (32)	2.158-2.343	2.328 (24)	2.235-2.424	647 (53)	616 (43)
Comunidad Foral de Navarra	1.027 (40)	966-1.091	977 (32)	918-1.039	319 (61)	282 (54)
País Vasco	3.571 (41)	3.456-3.689	3.203 (35)	3.094-3.315	1.119 (63)	951 (57)
La Rioja	554 (41)	510-601	504 (33)	462-549	174 (63)	147 (55)
Ciudad Autónoma de Ceuta	99 (30)	81-119	105 (22)	87-126	28 (51)	27 (40)
Ciudad Autónoma de Melilla	89 (29)	72-108	96 (23)	79-116	25 (50)	25 (42)
España	74.078 (37)	73.546-74.612	71.468 (29)	70.946-71.946	22.480 (59)	19.961 (49)
B: mujeres						
Andalucía	6.490 (63)	6.334-6.649	6.199 (54)	6.047-6.354	2.531 (82)	2.238 (75)
Aragón	1.382 (70)	1.311-1.456	1.180 (60)	1.115-1.248	568 (86)	449 (80)
Principado de Asturias	1.278 (70)	1.210-1.349	1.075 (60)	1.013-1.140	526 (86)	408 (79)
Islas Baleares	810 (61)	756-864	807 (52)	753-864	312 (80)	288 (74)
Canarias	1.474 (59)	1.401-1.550	1.563 (51)	1.487-1.641	555 (79)	552 (73)
Cantabria	598 (68)	552-647	536 (58)	493-582	243 (85)	201 (78)
Castilla-La Mancha	1.777 (73)	1.696-1.861	1.540 (63)	1.465-1.618	748 (87)	599 (81)
Castilla y León	2.930 (72)	2.826-3.037	2.414 (62)	2.320-2.511	1.226 (87)	938 (81)
Cataluña	6.384 (68)	6.229-6.542	5.684 (61)	5.538-5.833	2.598 (85)	2.184 (80)
Comunidad Valenciana	4.229 (63)	4.103-4.357	4.019 (56)	3.897-4.144	1.649 (82)	1.475 (77)
Extremadura	1.062 (69)	1.000-1.127	905 (59)	848-965	436 (86)	341 (79)
Galicia	3.197 (70)	3.088-3.309	2.734 (62)	2.633-2.837	1.315 (86)	1.057 (81)
Comunidad de Madrid	5.390 (63)	5.248-5.535	5.241 (56)	5.101-5.384	2.104 (82)	1.935 (77)
Región de Murcia	1.212 (56)	1.146-1.281	1.207 (45)	1.141-1.276	445 (77)	405 (68)
Comunidad Foral de Navarra	571 (70)	526-619	516 (62)	473-561	235 (86)	199 (81)
País Vasco	2.084 (73)	1.996-2.174	1.829 (66)	1.747-1.914	877 (87)	734 (84)
La Rioja	307 (69)	275-342	271 (59)	241-304	125 (85)	103 (79)
Ciudad Autónoma de Ceuta	48 (59)	36-63	47 (49)	35-61	18 (79)	16 (72)
Ciudad Autónoma de Melilla	45 (61)	34-59	43 (50)	32-57	17 (80)	15 (72)
España	41.674 (66)	41.276-42.075	38.304 (56)	37.922-38.689	16.606 (83)	14.154 (77)

IC95%: intervalo de confianza del 95%; SCA: síndromes coronarios agudos.
Presunciones: el 100% de los casos de angina inestable estaban hospitalizados.

Publicaciones y Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

Tabla 3
Estimación del número de eventos de síndrome coronario agudo totales y mortales de pacientes hospitalizados de más de 24 años de edad, por año, sexo y comunidad autónoma

	Eventos de SCA				Eventos de SCA mortales en 28 días		Eventos de SCA mortales del alta a los 6 meses	
	2013		2021		2013	2021	2013	2021
	n (% ≥ 75 años)	IC95%	n (% ≥ 75 años)	IC95%	n (% ≥ 75 años)	n (% ≥ 75 años)	n (% ≥ 75 años)	n (% ≥ 75 años)
A: varones								
Andalucía	9.217 (28)	9.031-9.406	9.484 (21)	9.295-9.676	783 (50)	741 (41)	1.462 (61)	1.327 (52)
Aragón	1.806 (35)	1.725-1.890	1.682 (26)	1.604-1.763	166 (58)	139 (48)	320 (69)	257 (59)
Principado de Asturias	1.513 (34)	1.439-1.590	1.400 (25)	1.329-1.474	136 (57)	113 (46)	264 (68)	209 (57)
Islas Baleares	1.202 (26)	1.136-1.271	1.261 (22)	1.193-1.332	101 (49)	100 (42)	187 (60)	178 (53)
Canarias	2.338 (24)	2.245-2.434	2.556 (20)	2.459-2.656	191 (46)	197 (40)	350 (57)	351 (51)
Cantabria	761 (32)	709-816	745 (23)	693-799	67 (55)	59 (44)	128 (66)	108 (55)
Castilla-La Mancha	2.367 (38)	2.274-2.463	2.274 (27)	2.182-2.368	224 (62)	191 (50)	438 (71)	354 (60)
Castilla y León	3.715 (37)	3.597-3.835	3.402 (28)	3.290-3.517	349 (61)	286 (50)	680 (71)	534 (61)
Cataluña	7.729 (35)	7.559-7.902	7.093 (29)	6.930-7.259	706 (58)	606 (52)	1.365 (69)	1.141 (63)
Comunidad Valenciana	6.021 (28)	5.871-6.174	5.955 (23)	5.806-6.107	515 (51)	478 (44)	965 (62)	868 (55)
Extremadura	1.397 (34)	1.326-1.471	1.345 (24)	1.275-1.418	127 (57)	109 (45)	244 (68)	197 (56)
Galicia	3.867 (35)	3.747-3.990	3.600 (27)	3.484-3.719	354 (58)	301 (49)	638 (69)	559 (60)
Comunidad de Madrid	7.130 (28)	6.966-7.296	7.185 (23)	7.021-7.352	604 (50)	578 (45)	1.126 (61)	1.048 (55)
Región de Murcia	1.738 (25)	1.658-1.821	1.842 (18)	1.760-1.927	143 (47)	139 (37)	264 (58)	244 (48)
Comunidad Foral de Navarra	775 (32)	722-831	753 (26)	701-808	69 (56)	62 (48)	132 (66)	115 (59)
País Vasco	2.684 (33)	2.584-2.786	2.451 (28)	2.356-2.549	242 (57)	2.074 (51)	466 (67)	388 (61)
La Rioja	416 (34)	378-457	387 (27)	350-426	38 (57)	32 (49)	72 (68)	60 (60)
Ciudad Autónoma de Ceuta	77 (24)	62-95	84 (17)	68-103	6 (45)	6 (35)	11 (56)	11 (45)
Ciudad Autónoma de Melilla	70 (23)	55-87	76 (18)	61-94	6 (44)	6 (37)	10 (56)	10 (47)
España	56.273 (30)	55.810-56.739	55.707 (23)	55.246-56.171	4.914 (53)	4.441 (44)	9.292 (64)	8.030 (54)
B: mujeres								
Andalucía	4.575 (53)	4.444-4.709	4.533 (44)	4.403-4.666	577 (70)	531 (62)	1.218 (83)	1.073 (76)
Aragón	948 (61)	890-1.009	842 (50)	787-900	126 (76)	104 (68)	274 (86)	216 (81)
Principado de Asturias	876 (61)	820-935	768 (50)	716-823	116 (76)	94 (67)	254 (87)	196 (80)
Islas Baleares	575 (52)	530-623	592 (43)	546-641	72 (69)	69 (61)	150 (81)	138 (76)
Canarias	1.057 (49)	995-1.122	1.153 (42)	1.088-1.220	130 (67)	134 (59)	267 (80)	264 (74)
Cantabria	412 (60)	374-453	385 (48)	348-424	55 (75)	47 (66)	117 (86)	97 (79)
Castilla-La Mancha	1.203 (64)	1.137-1.272	1.087 (53)	1.024-1.153	163 (79)	136 (70)	361 (88)	288 (82)
Castilla y León	1.990 (64)	1.904-2.078	1.705 (53)	1.626-1.787	269 (78)	213 (70)	592 (88)	451 (82)
Cataluña	4.401 (59)	4.273-4.532	4.036 (52)	3.913-4.161	577 (75)	498 (69)	1.253 (86)	1.050 (81)
Comunidad Valenciana	2.981 (53)	2.876-3.089	2.917 (46)	2.813-3.024	378 (70)	349 (64)	794 (83)	708 (78)
Extremadura	729 (61)	678-783	649 (49)	601-700	97 (76)	80 (67)	211 (86)	164 (80)
Galicia	2.192 (61)	2.102-2.285	1.936 (52)	1.852-2.023	290 (76)	240 (69)	635 (87)	508 (82)
Comunidad de Madrid	3.798 (54)	3.679-3.920	3.793 (47)	3.674-3.915	480 (70)	454 (64)	1.013 (83)	929 (78)
Región de Murcia	879 (46)	823-938	911 (36)	854-971	106 (64)	102 (54)	213 (78)	193 (70)
Comunidad Foral de Navarra	391 (61)	354-431	366 (52)	330-404	52 (76)	46 (69)	113 (87)	96 (82)
País Vasco	1.410 (64)	1.338-1.485	1.271 (57)	1.203-1.342	190 (79)	162 (74)	424 (88)	354 (85)
La Rioja	212 (60)	185-241	194 (50)	169-222	29 (75)	25 (67)	60 (86)	49 (80)
Ciudad Autónoma de Ceuta	34 (50)	24-46	35 (40)	25-48	4 (67)	4 (58)	9 (80)	8 (73)
Ciudad Autónoma de Melilla	32 (51)	23-44	32 (40)	23-44	4 (68)	4 (58)	8 (81)	7 (73)
España	29.053 (56)	28.721-29.388	27.711 (47)	27.387-28.038	3.746 (73)	3.320 (64)	8.002 (84)	6.793 (78)

IC95%: intervalo de confianza del 95%; SCA: síndromes coronarios agudos.
Presunciones: contribución de la angina inestable a los casos de SCA hospitalizados (obtenida de los datos del estudio MASCARA): 25% (mujeres de 25-74 años); 15% (mujeres ≥ 75 años); 18% (varones de 25-74 años y > 74 años).

Publicaciones y Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

1.3. Espectro de la cardiopatía isquémica crónica

La angina es una de las manifestaciones de la cardiopatía isquémica, junto con el síndrome coronario agudo y la muerte súbita. La angina se define como un dolor torácico opresivo, o sus variantes clínicas, secundario a isquemia en el miocardio. Esta isquemia se produce porque la demanda de oxígeno del músculo cardiaco supera la oferta que la arteria coronaria correspondiente consigue hacer llegar. La causa más frecuente de angina es la estenosis de una arteria coronaria por ateromatosis. Si la estenosis es fija (placa ateromatosa estable), el umbral de isquemia es siempre similar y aparece con niveles de ejercicio predecibles, lo que constituye el cuadro clínico denominado angina estable. Se denomina angina inestable a todas las variantes de la angina que no siguen una aparición del dolor para un umbral fijo y aparecen en reposo, con un umbral de ejercicio variable o cada vez más reducido, y a la angina de inicio reciente y, por lo tanto, de evolución impredecible.

En ocasiones, especialmente en la literatura anglosajona, se habla indistintamente de angina estable y de cardiopatía isquémica crónica estable, pero debe quedar muy claro que no son conceptos intercambiables. Mientras que la angina estable es un cuadro clínico muy bien definido, en el que el paciente describe una clínica específica secundaria a un episodio transitorio de isquemia miocárdica (que puede producirse con coronarias normales), la cardiopatía isquémica crónica implica que el paciente tenga un diagnóstico establecido e inequívoco de un antecedente de isquemia coronaria, pero que pueda estar activo o totalmente asintomático y que quizá no haya isquemia

Publicaciones y Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

residual. El concepto de cardiopatía isquémica crónica es más amplio que el de angina estable e incluye a los pacientes con antecedentes de infarto o de revascularización coronaria, independientemente de su estado clínico actual. En el esquema clásico ilustrado en la *Figura 3,* el paciente con angina estable está en el cuarto escalón, el que corresponde a manifestaciones clínicas, mientras que el paciente con cardiopatía isquémica crónica puede estar en el segundo escalón si hay evidencia de enfermedad arteriosclerótica coronaria, en el tercero si se demuestra isquemia miocárdica o en el cuarto si tiene clínica de angina o de SCA; precisamente, el trabajo del cardiólogo será identificar en qué estadio se encuentra, dado que los niveles de riesgo cardiovascular son diferentes.

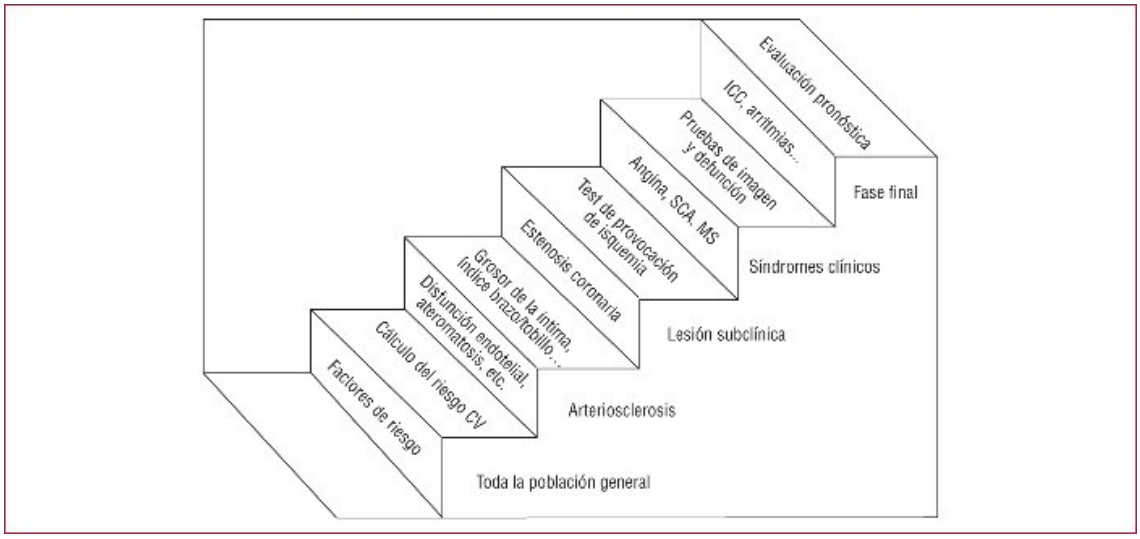


Figura 3. Esquema de las formas evolutivas de la cardiopatía isquémica. La base, mucho más amplia, contiene toda la población, y en cada escalón hay menos individuos en una fase más avanzada que en el escalón previo. En la cara vertical de cada escalón hay un ejemplo de los elementos que lo forman, mientras que en la faceta horizontal hay un ejemplo de qué herramientas clínicas aplicar en ese escalón concreto. CV: cardiovascular; ICC: insuficiencia cardiaca; MS: muerte súbita; SCA: síndrome coronario agudo.

Publicaciones y Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

1.4. Comorbilidades relacionadas con la cardiopatía isquémica crónica

Para analizar la dimensión del problema en estos pacientes son especialmente apropiados los registros extrahospitalarios, ya que ese es el entorno habitual de estos enfermos. En la *Tabla 4* aparecen los datos de tres registros extrahospitalarios, dos sólo con pacientes con angina estable (*Euro Heart Survey (Daly CA et al, 2005)* y el estudio CADENCE (*Beltrame JF et al, 2009*), mientras el estudio gallego CIBAR (*Otero Raviña et al, 2010*) incluye a pacientes con cardiopatía isquémica crónica en general. Como referencia se aportan datos del estudio COURAGE (*Boden WE et al, 2007)*. Se puede comprobar que en este caso la distancia entre los registros y los ensayos clínicos no es muy marcada.

Tabla 4. Comorbilidades relacionadas con la cardiopatía isquémica crónica. Datos de tres registros extrahospitalarios y un ensayo clínico.

	Euro Heart Survey	CADENCE	CIBAR	COURAGE
Pacientes, n	3.779	2.006	1.108	2.287
Edad (años)	61±11	71±11	69,2±11	61,5±10
Varones, %	58	64	72	85
DM, %	18	30	28,7	35
HTA, %	62	72	65,5	66,5
Vasculopatía, %	7	17	13,8	—
ACV o AIT, %	5	—	—	8,8
EPOC, %	8	22	—	—
Insuficiencia renal, %	1	—	9,2	—
Insuficiencia cardiaca, %	—	22	10,8	4,5
Fibrilación auricular, %	—	10	14,4	—

ACV: accidente cerebrovascular; AIT: accidente isquémico transitorio; DM: diabetes mellitus; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; HTA: hipertensión arterial.

El hallazgo común de los tres registros es que las comorbilidades relacionadas más frecuentemente con angina estable o cardiopatía isquémica

Publicaciones y Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

crónica son la hipertensión arterial (un 60–70% de los pacientes) y la diabetes mellitus (DM) (20–30%). La vasculopatía periférica, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), la insuficiencia cardiaca y la fibrilación auricular afectan a un 10–20% de los pacientes.

La comorbilidad es un factor independiente respecto a mortalidad y calidad de vida. En la escala de riesgo pronóstico para pacientes con angina estable propuesta por el *Euro Heart Survey (Daly et al, 2006)*, la DM añade 57 puntos al cálculo del riesgo, mientras que las demás comorbilidades tienen un peso de 86 puntos. En ese estudio, la comorbilidad incluye eventos cerebrovasculares, enfermedad arterial periférica, EPOC, enfermedad hepática, insuficiencia renal, enfermedades inflamatorias y neoplasias (las cuatro últimas con prevalencia < 2%).

En el estudio CIBAR-BARBANZA (*Vidal-Pérez R et al, 2012)*, realizado con pacientes de la zona de Santiago de Compostela, el principal factor pronóstico de muerte cardiovascular fue la insuficiencia cardiaca previa. También se relacionaron con la mortalidad de modo significativo el ingreso hospitalario reciente, la DM y la insuficiencia renal.

En el estudio CADENCE (*Beltrame JF et al, 2009)*, que es un registro estratificado entre los médicos de atención primaria de Australia, el número de crisis de angina que los pacientes habían sufrido y, por lo tanto, la calidad de vida percibida se relacionaron significativamente con el sexo femenino, la insuficiencia cardiaca previa y la vasculopatía periférica.

Publicaciones y Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

Por otro lado, todas estas comorbilidades conllevan la necesidad de utilizar tratamientos específicos, con lo que es más posible la «polifarmacia », que implica peor cumplimiento terapéutico y mayor riesgo de interacciones medicamentosas. En la *Tabla 5* se exponen las implicaciones en el manejo terapéutico de las diferentes comorbilidades.

Tabla 5. Comorbilidades más frecuentes y sus consecuencias en el manejo farmacológico.

Comorbilidad	Consecuencia en el manejo
Diabetes mellitus	Dificultad para conseguir objetivos con BB
Hipertensión arterial	Posibilidad de curva en J
Enfermedad vascular periférica	Dificultad de manejo con BB
ACV o AIT	Antitrombóticos
Asma bronquial	Contraindicación para BB
Insuficiencia renal	Ajustes de dosis, famacocinética
Insuficiencia cardiaca	Contraindicación para verapamilo, diltiazem
Fibrilación auricular	Antitrombóticos, hemorragias
Hipotensión	La mayoría de los fármacos están contraindicados
Bradicardia extrema	Contraindicados BB, diltiazem y verapamilo
Anemia	Antitrombóticos, hemorragias
Demencia, trastornos cognitivos	Adherencia

ACV: accidente cerebrovascular; AIT: accidente isquémico transitorio; BB: bloqueadores beta

1.5. Tratamiento médico óptimo de la cardiopatía isquémica crónica

La angina de pecho es el síntoma más frecuente de la cardiopatía isquémica crónica y aumenta con la edad (*Fox et al, 2006)*. La revascularización no consigue controlarla definitivamente. Hemingway et al (*Hemingway H et al, 2001)* señalaron que la tasa de angina era del 52% 1 año después de una angioplastia y un 40% tras cirugía coronaria. Un estudio sueco (*Herlitz J et al, 2008)* situaba en el 44% los pacientes con angina a los 5 años de la cirugía.

Publicaciones y Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

El tratamiento médico recomendado por las guías de práctica clínica hoy vigentes incluye recomendaciones encaminadas a prolongar la vida, controlar los síntomas y cambiar el estilo de vida *(Tabla 6)*. El conjunto de los tres grupos de terapias es lo que se conoce por tratamiento médico óptimo (*Boden WE et al, 2012).*

Tabla 6. Esquema del tratamiento médico óptimo de la angina estable

Mejoría pronóstica	Mejoría de síntomas	Ambos
Ácido acetilsalicílico	Bloqueadores beta	Actividad física
Estatinas	Antagonistas del calcio	Dieta mediterránea
IECA	Nitratos	Control del peso
Bloqueadores beta *	Nicorandil	Control del tabaquismo
	Ivabradina	

IECA: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina.

* Con infarto previo o insuficiencia cardiaca.

Los bloqueadores beta son los fármacos antianginosos de primera línea en ausencia de contraindicaciones. Si no se controlan los síntomas, se recomienda añadir un antagonista del calcio o un nitrato de acción prolongada. Otras opciones son un estimulador de los canales de potasio (nicorandil) o un inhibidor del canal I_f (ivabradina). Se recomienda considerar la revascularización cuando se utilizan al menos dos fármacos a dosis adecuadas y persisten los síntomas.

Después de publicadas las guías, varios ensayos clínicos han confirmado la bondad del tratamiento médico óptimo. El estudio COURAGE (*Boden WE et al, 2007)* analizó si la angioplastia coronaria inicial junto con tratamiento médico óptimo era superior al tratamiento médico óptimo solo. Se aleatorizó a 2.287 pacientes con isquemia en el ECG basal o en el test de provocación. El

Publicaciones y Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

78% tenía angina de pecho. La mediana de seguimiento fue 4,6 años y no se encontraron diferencias significativas en el objetivo compuesto de muerte, infarto de miocardio o accidente cerebrovascular (el 20% con angioplastia frente al 19,5% en el tratamiento médico óptimo). En el grupo de tratamiento médico óptimo, a los 5 años mantenían tratamiento con antiagregantes el 95%, con bloqueadores beta el 85%, con antagonistas del calcio el 52%, con nitratos el 57%, con inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA) o antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARA-II) el 78% y con estatinas el 93%. El porcentaje de pacientes libres de angina fue mayor con angioplastia durante los primeros 2 años, si bien se igualó a partir del tercero (*Weintraub WS et al, 2008)*.

En 2011 se publicó el estudio STICH (*Velázquez EJ et al, 2008)*, con 1.212 pacientes con cardiopatía isquémica crónica y fracción de eyección ≤35% susceptibles de revascularización quirúrgica. Se los aleatorizó en dos grupos: tratamiento médico sólo o tratamiento médico más cirugía coronaria. Más del 60% de los pacientes tenían angina. Al final del seguimiento (mediana, 56 meses), no hubo diferencias significativas respecto a mortalidad por cualquier causa —que era el objetivo principal—, aunque sí se produjeron menos reingresos en el grupo quirúrgico. Es de destacar que, al final del estudio, el seguimiento era superior al 85% para cada uno de los fármacos que prolongan la vida en la cardiopatía isquémica crónica en ambos grupos.

Sin embargo, la aplicación del tratamiento médico óptimo en la práctica diaria no ha cambiado a pesar de estos resultados. En una publicación reciente con más de 450.000 pacientes de Estados Unidos (*Borden WD et al, 2011)*,

Publicaciones y Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

comprobaron que el tratamiento médico óptimo había aumentado apenas un 2% después de la publicación del COURAGE, alcanzando el 44,7% antes de la angioplastia y el 63,5% al alta hospitalaria tras la revascularización.

La explicación a estos hallazgos no es fácil. En el *Euro Heart Survey (Daly CA et al, 2005)*, la presencia de contraindicaciones de la medicación alcanza a alrededor del 20% de los pacientes, y es probable que la educación sanitaria y la labor de los profesionales de enfermería puedan mejorar esta situación (*Cohen MG et al, 2010)*.

1.6. Indicación de revascularización de la cardiopatía isquémica crónica

Dependiendo de múltiples factores (como los síntomas, la extensión de la isquemia, la complejidad de las lesiones coronarias, la función ventricular, la capacidad funcional y también las comorbilidades), la cardiopatía isquémica estable puede tratarse con tratamiento médico óptimo solo o en combinación con revascularización mediante angioplastia coronaria percutánea o cirugía coronaria (*Bonanad C et al, 2012*). La repercusión en el pronóstico que la revascularización coronaria puede suponer frente al tratamiento médico óptimo se ha evaluado en ensayos clínicos aleatorizados y metaanálisis (*Hlatky et al, 2009; Jeremias A et al, 2009; Katristis DG et al, 2005; Schomig A et al, 2008; Trikalinos TA et al, 2009; Stergiopoulos K et al, 2012 y Boden WE et al, 2007)*. Los resultados apuntan a un papel relevante del tratamiento médico, pues no muestran diferencias significativas frente a la revascularización en mortalidad o

Publicaciones y Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

eventos cardiovasculares mayores. Un reciente metaanálisis incluye datos provenientes de ocho ensayos aleatorizados en los que se reclutó a más de 7.000 pacientes, con un seguimiento medio de 4,3 años, y se comparó el tratamiento médico óptimo con angioplastia coronaria como terapia inicial en el paciente con cardiopatía isquémica estable (angina estable o isquemia en prueba de estrés). Sus resultados indican que la angioplastia con implante de stent no ofrece beneficios significativos respecto al tratamiento médico óptimo para la prevención de muerte, infarto no fatal, nueva revascularización o angina recurrente, aunque es de destacar la escasa utilización de stents farmacoactivos en los estudios incluidos en el metaanálisis (*Trikalinos TA et al, 2009).*

La indicación de revascularización, por lo tanto, se reserva para mejorar la calidad de vida de los pacientes con síntomas persistentes pese a recibir tratamiento médico óptimo y para mejorar el pronóstico de determinados subgrupos, como pacientes con miocardio viable y disfunción ventricular, isquemia inducible extensa en pruebas de detección de isquemia y anatomía coronaria con gran cantidad de miocardio en riesgo (enfermedad del tronco coronario izquierdo y enfermedad multivaso, sobre todo si está afecto el segmento proximal de la arteria descendente anterior) (*Davies RF et al, 1997; Hachamoviich R et al 2003; Shaw LJ et al, 2008).*

Los aspectos fundamentales que hay que considerar en cuanto a la decisión de revascularizar a un paciente estable son la angina persistente y la isquemia inducible en las pruebas de detección de isquemia. Un subestudio del COURAGE que incluyó a poco más de 300 pacientes, en los que la isquemia se evaluó mediante tomografía por emisión de positrones, se documentó una

Publicaciones y Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

mayor reducción de la extensión de la isquemia inducible con angioplastia percutánea que con tratamiento médico óptimo. Además, en 100 pacientes con isquemia en más del 10% del miocardio, se observó un riesgo menor de muerte o infarto con la revascularización (*Shaw LJ et al, 2008*).

La elección de la técnica de revascularización, angioplastia o cirugía, depende de múltiples factores. La evidencia para la indicación de angioplastia o cirugía deriva tanto de ensayos clínicos aleatorizados como de registros observacionales . Ahora bien, su extrapolación a la práctica clínica es compleja, puesto que las poblaciones incluidas no son completamente representativas de la práctica clínica habitual, ya que clásicamente se ha excluido a los pacientes ancianos y con comorbilidad significativa, que realmente constituyen un porcentaje importante de los pacientes que ingresan en los servicios de cardiología. Teniendo en cuenta estas limitaciones, que podrían justificar en parte las diferencias entre ambos procedimientos, los registros han mostrado de manera concordante que, en pacientes con enfermedad del tronco común izquierdo o multivaso, la estrategia inicial de cirugía en lugar de angioplastia mejoró un 5% la supervivencia en un periodo de seguimiento de 3-5 años, con una reducción de la necesidad de reintervención de entre 4 y 7 veces *(Brener SJ et al, 2004; Hannan El et al, 2008; Malenka DJ et al, 2005; Smith PK et al, 2006; Dzavik V et al, 2001; Serruys PW et al, 2009; Kappetein AP et al, 2011).*

Frente a las poblaciones altamente seleccionadas de los ensayos clínicos realizados anteriormente, el estudio SYNTAX incluyó a pacientes con todo el espectro de extensión de la enfermedad coronaria, incluidos aquellos con enfermedad de tronco común izquierdo o de los tres vasos. Este estudio ha proporcionado información de las decisiones clínicas tomadas con 1.800

Publicaciones y Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

pacientes asignados aleatoriamente a angioplastia o cirugía. Dado que la angioplastia coronaria no alcanzó los criterios predeterminados de no inferioridad, los autores concluyen en el seguimiento a 1 y 3 años que la cirugía sigue siendo el tratamiento estándar para los pacientes con enfermedad de tres vasos o enfermedad del tronco común izquierdo, aunque las diferencias se debían en gran parte a la necesidad de reintervención, y no a muerte o infarto (S*erryus PW et al, 2009)*. Con base en este estudio, se construyó un índice angiográfico de complejidad de las lesiones coronarias (SYNTAX score). Cuando la anatomía de las lesiones coronarias no fue compleja (primer tercil del SYNTAX score), la angioplastia y la cirugía fueron equivalentes. Sin embargo, en los pacientes con complejidad coronaria intermedia o alta (segundo y tercer terciles del SYNTAX score, > 22 puntos), la cirugía fue superior.

Una característica común de la mayoría de los estudios es la sistemática exclusión de pacientes con comorbilidades. Por consiguiente, se carece de evidencia para extrapolar recomendaciones a estos pacientes, que además constituyen un subgrupo de alto riesgo de complicaciones. Hay una tendencia generalizada a optar por el tratamiento médico óptimo para el paciente con cardiopatía isquémica estable y comorbilidades relacionadas. Sin embargo, estos enfermos, en principio de alto riesgo, podrían beneficiarse de la revascularización en mayor medida que los enfermos sin comorbilidades, de menor riesgo. Futuros estudios serán necesarios para aclarar este punto de actual controversia y optimizar el manejo del paciente con cardiopatía isquémica crónica, comorbilidades y otras condiciones de vulnerabilidad.

Publicaciones y Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

1.7. Seguimiento del paciente en la fase crónica de la enfermedad coronaria

En la cardiopatía isquémica crónica debemos orientar nuestra intervención a dos finalidades principales: mejorar la calidad de vida y modificar la progresión de la enfermedad vascular, lo que prolongaría la supervivencia. Para mejorar el bienestar del paciente, tenemos que reducir los síntomas y las consecuencias psicológicas y sociales de la enfermedad, además de reducir al mínimo el riesgo de efectos iatrogénicos.

El seguimiento del paciente con cardiopatía isquémica crónica requiere un programa estandarizado (*Murga et al, 2013)*. Las guías de práctica clínica de 2007 recomiendan un seguimiento cada 4 o 6 meses durante el primer año, que posteriormente puede distanciarse de 4 a 12 meses. En cada vista, se debe obtener una historia clínica con exploración y analítica básica. Hay que revisar los tratamientos en cada visita (indicación, dosis, eficacia y efectos secundarios). Las directrices terapéuticas deben ser individualizadas, valorando el potencial beneficio en esa situación clínica, la respuesta clínica, los efectos favorables y la evolución (*Figura 4)*. El electrocardiograma se considera necesario si hay cambios en la historia o en la medicación (*Gibbons RJ et al, 2004*).

La evaluación cuidadosa de los beneficios, los daños y los costes de una prueba diagnóstica permite determinar su valor asistencial real según modifique la atención al paciente. El *American College of Physicians (Qaseem A et al, 2012)* ha identificado 37 pruebas frecuentes y sus contextos en medicina que,

Publicaciones y Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

según su criterio, se sobreutilizan injustificadamente. Algunas de ellas se solicitan desde las consultas de cardiología *(Tabla 7)*.

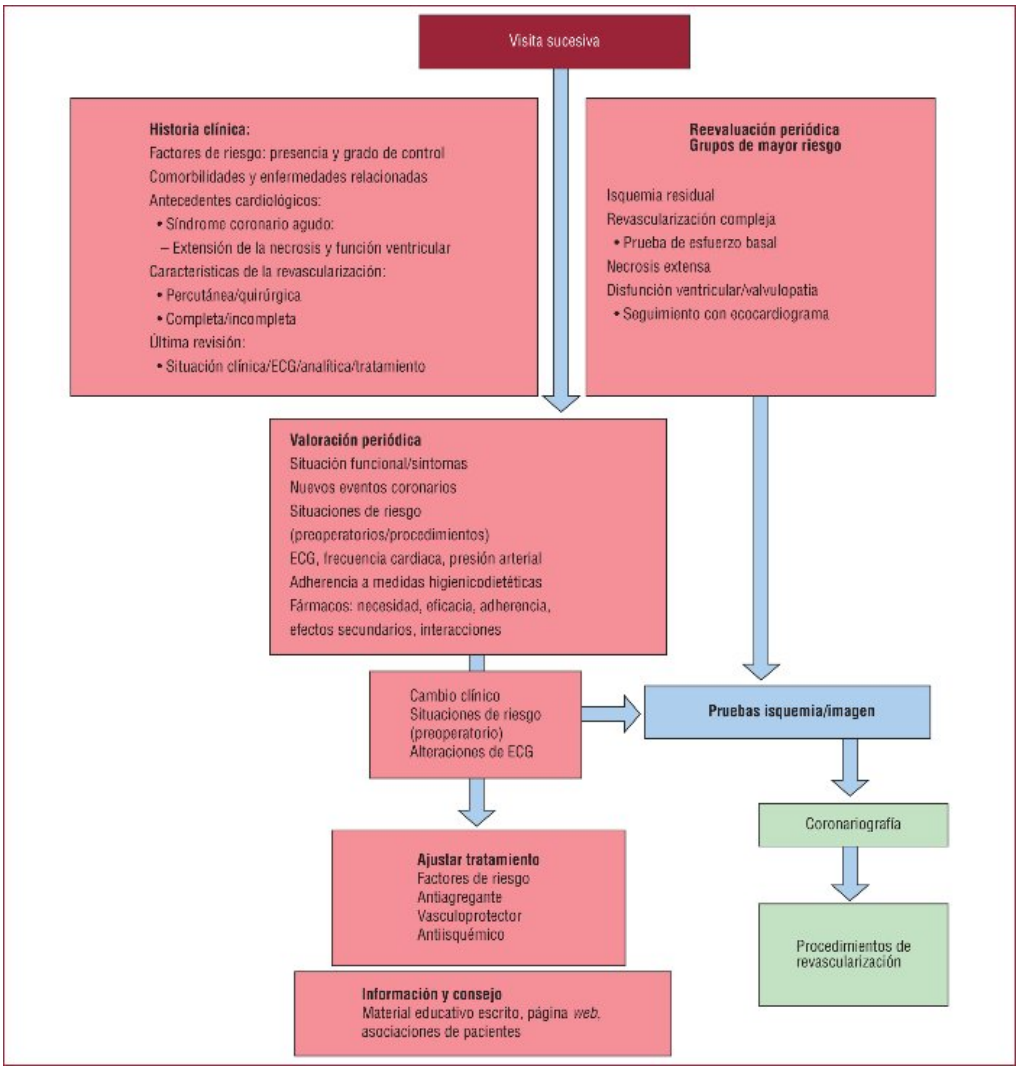


Figura 4. Seguimiento de la cardiopatía isquémica crónica estable en consulta.

Publicaciones y Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

Tabla 7. Situaciones clínicas en el seguimiento de la cardiopatía isquémica en las que una prueba no aporta valor

Efectuar la arteriografía coronaria a pacientes con angina crónica estable y síntomas bien controlados por el tratamiento médico o que carecen de criterios específicos de alto riesgo en la prueba de esfuerzo
Realizar ecocardiograma a pacientes asintomáticos con soplos cardiacos inocentes, en general soplos de grados I-II/IV mesosistólicos breves audibles a lo largo del borde esternal izquierdo
Efectuar ecocardiograma periódico a pacientes asintomáticos con estenosis aórtica leve en lapsos inferiores a 3-5 años
Repetir sistemáticamente el ecocardiograma a pacientes asintomáticos con insuficiencia mitral leve y ventrículo izquierdo con tamaño y función normales
Obtener electrocardiogramas para la valoración de cardiopatía en pacientes con bajo riesgo de enfermedad coronaria
Obtener electrocardiograma de esfuerzo como cribado de adultos asintomáticos de bajo riesgo
Realizar una prueba de esfuerzo con estudios por imágenes (ecocardiogafía o nuclear) como prueba diagnóstica inicial a pacientes con enfermedad coronaria conocida o presunta que pueden hacer ejercicio y no tienen trastornos electrocardiográficos en reposo que puedan interferir con la interpretación de los resultados de la prueba

Las pruebas de esfuerzo inicialmente aportan valor pronóstico y permiten evaluar la eficacia del tratamiento y recomendar ejercicio adaptado y progresivo. Los pacientes con mortalidad superior al 3% anual son aquellos con resultados ergométricos de alto riesgo y a los que se debe indicar coronariografía y revascularización.

En un estudio realizado en 972 pacientes con síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST, aquellos con una fracción de eyección menor del 50% tuvieron mayor incidencia de muerte o infarto de miocardio tras 24 meses de seguimiento (el 49,8 frente al 25,5%), lo que confirma que la ecocardiografía y la valoración de la función ventricular en el seguimiento son las pruebas más utilizadas para identificar a los pacientes. Los pacientes tratados con angioplastia primaria pueden mostrar una mejoría de la función ventricular antes de la intervención y a los 6 meses (el 51,6 y el 57,4%). Además, esta mejoría se asocia con una mayor supervivencia a 3 años entre los que mejoran la función ventricular (*Palau P et al, 2010)*. El valor de la

Publicaciones y Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

fracción de eyección para predecir arritmias ventriculares y establecer indicaciones profilácticas de desfibrilador está establecido. Las valoraciones ecocardiográficas de la función diastólica mediante la velocidad de la onda E del llenado mitral en la primera semana y al sexto mes también son predictores independientes del remodelado ventricular (*Sanjuán R et al, 2011)*.

La inequidad en la asistencia lastra nuestras consultas. La desigualdad en la etiología y durante todo el curso clínico de la enfermedad coronaria se produce de forma destacada por motivos socioeconómicos y por el sexo y la edad del paciente (*Usher C et al, 2004*). Los índices de enfermedad coronaria son significativamente superiores en los individuos de estatus más bajo, definido por el nivel de estudios, la ocupación y los ingresos (*Machón M et al, 2012*). Estas diferencias también se observan en modelos sanitarios socialmente avanzados como en Finlandia y Suecia. Las diferencias por sexo parten de la diferente epidemiología de la enfermedad cardiovascular en la mujer (*Hemingway H et al, 2008*) y alcanzan aspectos como el infradiagnóstico de la cardiopatía isquémica. Comparten esta desigual atención de la mujer los pacientes ancianos en la prescripción de terapias preventivas en atención primaria (*Lee PY et al, 2001)*.

En la fase crónica de la enfermedad, cobran importancia otras facetas, como la psicológica, donde destacan la depresión y el riesgo de suicidio en los meses posteriores al diagnóstico de cardiopatía isquémica. En la vertiente social, se debe minimizar las consecuencias laborales evaluando la incapacidad. Es importante el tratamiento de la disfunción sexual. Finalmente, se debe participar en la planificación de los cuidados al final de la vida. En

Publicaciones y Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

determinados pacientes crónicos con cardiopatía isquémica, la evolución de la enfermedad no se modifica con técnicas o procedimientos. Requieren fundamentalmente de cuidados y de mayor acceso al sistema, pero para intervenciones sanitarias de baja complejidad.

Publicaciones y Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

2. LAS PLAQUETAS: FISIOLOGÍA DE LA ACTIVACIÓN Y DE LA INHIBICIÓN

2.1. Introducción

La hemostasia es uno de los más importantes sistemas de defensa del organismo. En su inicio es probable que el sistema se desarrollara para evitar el sangrado; sin embargo, su desarrollo en entornos arteriales puede convertir el proceso en patológico.

Para que ocurra el proceso de activación de las plaquetas durante la aterotrombosis, se requiere una serie de condiciones: *a)* la existencia de disfunción endotelial; *b)* alteraciones en el metabolismo de lípidos y lipoproteínas; *c)* inflamación crónica en la que estén implicadas citocinas, quimiocinas, moléculas de adhesión y factores de crecimiento que modifican la funcionalidad de la pared vascular, intervienen en la regulación de la interacción intercelular y facilitan el desarrollo y la rotura de la placa ateromatosa; *d)* el estrés oxidativo que cambia la estructura y la actividad de lipoproteínas y promueve la activación de células, incluidas las propias plaquetas, y *e)* un estado hipercoagulante en el que las plaquetas también contribuyen.

Las plaquetas intervienen en el proceso trombótico agudo que sigue a la rotura de la placa de ateroma. Algunos datos experimentales también indican la posible participación de las plaquetas en la formación de la placa ateromatosa. Es evidente además que los tratamientos farmacológicos que permiten reducir el riesgo cardiovascular también reducen de manera indirecta, y algunos de

Publicaciones y Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

ellos directamente, la activación de las plaquetas. Así, los tratamientos hipolipemiantes, antidiabéticos, antihipertensivos, vasodilatadores, etc., e incluso medidas dietéticas de mejora en los hábitos de vida pueden, en mayor o menor medida, reducir la activación de las plaquetas *(Tirnaksiz et al, 200); Demirtunc R et al, 2009; Sato y et al, 2007; López-Farré A et al, 2006; Vivas D et al, 2013).* También existen fármacos desarrollados específicamente para inhibir la capacidad de activación de las plaquetas con papel terapéutico, tanto en prevención primaria, en pacientes con enfermedad aterosclerótica o factores de riesgo asociados, como en prevención secundaria, en pacientes que ya han sufrido un evento trombótico. Esta revisión intenta repasar los mecanismos de agregación y antiagregación plaquetaria que en cierta medida nos ayuden a comprender cómo funcionan los fármacos antiplaquetarios e identifiquen otras posibles dianas terapéuticas para el desarrollo de nuevos fármacos.

2.2. Las plaquetas

De los elementos que forman la sangre, la plaqueta es el último en ser descubierto. Se considera al francés Alfied Donne (1801–1878) como el descubridor de las plaquetas, aunque también se atribuye al médico inglés George Gulliver (1804–1882). No fue hasta finales del siglo XIX cuando Giulio Bizzozero (1841–1901) aisló las plaquetas de los trombos e identificó la hemostasia y la trombosis como procesos análogos.

Las plaquetas son células enucleadas de 1–2 μm de tamaño, generadas en la médula ósea por fragmentación de los bordes de los megacariocitos, que

Publicaciones y Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

se acumulan en el lugar donde el endotelio está disfuncional o dañado dentro de la pared arterial, lo que inicia la formación del trombo *(Bizzozero J et al, 2009)*. El intervalo fisiológico de las plaquetas es de 150–400 × 10^9/l. Un adulto sano produce cada día una media de alrededor de 1×10^{11} plaquetas. La expectativa de vida de las plaquetas es de 7 a 10 días.

En condiciones fisiológicas, las plaquetas circulan en forma no activa y expresan en su superficie un número relativamente pequeño de muchas de las moléculas que, en estado activado, van a facilitar su interacción con otras plaquetas y otras células de su entorno. Además, las plaquetas contienen diferentes tipos de gránulos (fundamentalmente gránulos densos, gránulos α y lisosomas) desde los que al ser activadas liberan diferentes factores almacenados en ellos y que a su vez estimulan más la actividad de la propia plaqueta. Estos factores tienen también efectos biológicos sobre otras células del entorno plaquetario. Un estudio proteómico ha descrito que las plaquetas activadas por trombina liberan más de 300 proteínas diferentes, muchas de ellas relacionadas con reacciones inflamatorias *(Senzel I et al, 2009)*. Además, las plaquetas pueden interaccionar con patógenos bacterianos e incluso expresar receptores del complemento *(Yeaman MR et al, 2010)*, lo que las convierte también en células involucradas en la inmunogenicidad del organismo. De hecho, las plaquetas expresan y almacenan proteínas antibacterianas llamadas trombocidinas.

Como hemos señalado, las plaquetas contienen fundamentalmente tres tipos de gránulos: los gránulos densos, los gránulos α y los lisosomas. La liberación de los gránulos densos en las plaquetas ocurre por exocitosis, y

Publicaciones y Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

desde ellos se liberan difosfato de adenosina (ADP), trifosfato de adenosina (ATP), fosfato inorgánico, polifosfatos, serotonina y calcio, entre otros.

La liberación de ADP es esencial como cofactor de la agregación plaquetaria y actúa mediante su interacción con receptores específicos localizados en la superficie plaquetaria. Se conocen dos receptores para el ADP en la plaqueta, uno acoplado a la proteína Gq (el $P2Y_1$) y otro acoplado a Gi (el $P2Y_{12}$), que es esencial para la hemostasia primaria *(Kahner et al, 2006; Angiolillo DJ et al, 2010)*. Ambos receptores actúan de modo sinérgico en la activación de las plaquetas. El $P2Y_1$ probablemente sea lo que origina la activación inicial reversible, mientras que el $P2Y_{12}$ es necesario para la activación prolongada y la agregación plaquetaria. El ADP y el ATP no sólo pueden actuar como coactivadores plaquetarios, sino también influir en el tono vascular.

El calcio liberado por la plaqueta es necesario para la formación de fibrina, mientras que los polifosfatos actúan como elementos reguladores en la coagulación y en el sistema fibrinolítico reaccionando con el factor XII entre otros *(Caen J et al, 2010)*. Finalmente, la serotonina no sólo tiene efecto vasoconstrictor, sino que también interviene en la activación de las propias plaquetas.

Los lisosomas plaquetarios contienen elastasas y otras proteasas que facilitan la degradación de la matriz extracelular, además de crear un ambiente ácido que favorecerá la acción de estas enzimas.

Publicaciones y Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

Los gránulos α son reservorios de proteínas que van desde factores de crecimiento hasta moléculas de adhesión o receptores que utiliza la plaqueta para interaccionar con otras células. Entre estos receptores se incluyen las glucoproteínas (GP) Ib y αIIbβ3 *(Von Hundelshausen et al, 2007)*. Otra de las moléculas de adhesión contenidas en estos gránulos es la P-selectina, que permite la interacción de las plaquetas con las células endoteliales, los leucocitos y otras células inmunitarias. En los gránulos α hay también moléculas asociadas a la respuesta inflamatoria, como las citocinas.

2.3. Activación plaquetaria

El mecanismo de formación del trombo plaquetario puede dividirse en cuatro etapas:

- *1*. Frenado de las plaquetas circulantes sobre la pared vascular contra la corriente del flujo sanguíneo que las empuja.
- *2*. Activación y adhesión firme de la plaqueta a la pared del vaso.
- *3*. Unión de más plaquetas a las ya adheridas, que sería la fase de crecimiento del trombo.
- *4*. Estabilización del trombo, la última fase.

En cada fase actúa una serie de mecanismos no completamente conocidos *(Figura 5)*.

La GPIbα actúa en la fase inicial de frenado de las plaquetas sobre la pared vascular. La GPIbα se expresa de forma constitutiva en la superficie de

Publicaciones y Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

la plaqueta e inicia el proceso de adhesión plaquetario uniéndose al colágeno y al factor von Willebrand (FvW) *(Andrews RK et al, 2004)*. El FvW estará embebido en las fibras de colágeno, particularmente del colágeno de tipos I, III y VI. En los vasos con alto estrés de rozamiento, como ocurre en las arterias, el FvW es esencial para reducir el flujo rápido de las plaquetas mediante la interacción del dominio A1 del FvW con GPIbα. Sin embargo, la GPIbα es también el receptor más conocido de la proteína Mac-1, localizada en la superficie de los leucocitos activados. Mediante la interacción entre GPIbα y Mac-1 ocurre la unión entre plaqueta y leucocito, importante en la respuesta inflamatoria mediada por las plaquetas.

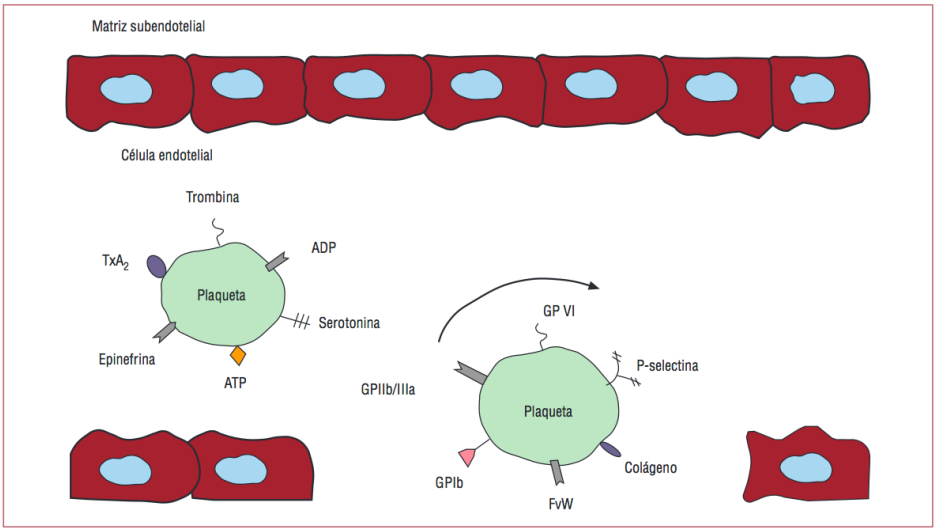


Figura 5. Principales agonistas y proteínas de adhesión que en la plaqueta participan en el proceso de activación plaquetaria. ADP: difosfato de adenosina; ATP: trifosfato de adenosina; FvW: factor de von Willebrand; GP: glucoproteína; TxA_2: tromboxano A_2.

La interacción transitoria entre el FvW y la GPIbα permite la «rodadura » de las plaquetas en la zona dañada del vaso. Como resultado, las proteínas contenidas en la pared vascular, fundamentalmente el colágeno, inducirán la

Publicaciones y Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

activación de las plaquetas y su adhesión firme a la pared, de tal manera que el colágeno y el FvW forman una especie de unidad funcional para la formación inicial del trombo, en el que el FvW contribuye a la captura inicial de las plaquetas en la superficie del vaso y el colágeno permite que se establezca una unión más estable con las plaquetas. En el proceso de interacción entre plaqueta y colágeno participan dos receptores plaquetarios, la GPVI y la integrina α2β1 *(Siljander et al, 2004)*.

La activación de las plaquetas mediada por GPVI permite una firme adhesión de las plaquetas y la secreción de las sustancias procoagulantes y proinflamatorias contenidas en ellas, lo que hace que el trombo crezca y se consolide su formación. Además, a la unión de las plaquetas al colágeno sigue la expresión de fosfatidilserina sobre la membrana plaquetaria. La fosfatidilserina proporciona actividad protrombinasa, que aumenta la formación de trombina. Las plaquetas adheridas permanecerán vivas durante horas o días en el sitio de la lesión vascular y liberarán microvesículas con actividad proinflamatoria y protrombótica, de las cuales se habla más adelante.

Después de la deposición de las plaquetas sobre el FvW y el colágeno, se requiere el reclutamiento de nuevas plaquetas desde la circulación, en un proceso conocido como agregación plaquetaria. Esto es posible por la acumulación local de agonistas de la activación de las plaquetas debida a su secreción desde las plaquetas ya adheridas a la pared del vaso. Entre estos agonistas se incluyen el ADP, el TxA_2, la epinefrina y la trombina. La etapa final es la activación de los receptores αIIbβ3, que posibilitan la unión del fibrinógeno y también del FvW, lo que permite el establecimiento de puentes

Publicaciones y Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

estables entre las plaquetas. En el proceso de estabilización participan también otras moléculas, quizá una de las de mayor interés sea el ligando de CD40 (CD40L)

El CD40L es una GP almacenada en los gránulos plaquetarios que, tras la desgranulación plaquetaria, pasa a expresarse en la superficie de la plaqueta. Desde allí puede liberarse desde la plaqueta al plasma mediante la actividad de la metaloproteasa-2. Tanto el CD40L unido a la plaqueta como el CD40L soluble interaccionan con el CD40, expresado en los linfocitos B, los neutrófilos, los monocitos, otras plaquetas, las células endoteliales, las células dendríticas, los fibroblastos y las células de músculo liso vascular, entre otras. No se conoce bien el papel de esta interacción CD40L-CD40, pero sí se sabe que la interacción del CD40L de la plaqueta con el CD40 de las células endoteliales estimula la expresión y la liberación de moléculas asociadas al proceso inflamatorio *(Gawaz M et al, 2005)*. Además, la interacción del CD40L expresado en las plaquetas con las células endoteliales de origen coronario reduce la capacidad de estas de liberar óxido nítrico (NO) y aumenta el estrés oxidativo *(Chen C et al, 2008)*.

2.4. Tromboxano A2, amplificador de la activación plaquetaria

Después de la activación inicial de las plaquetas, diferentes mecanismos cooperan para que esta activación se transmita al mayor número de plaquetas, y se produce lo que se conoce como fenómeno de reclutamiento plaquetario. Uno de estos factores cooperadores principales es el TxA_2, que se sintetiza en

Publicaciones y Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

la plaqueta como consecuencia de la liberación de ácido araquidónico por la acción de la fosfolipasa A_2 *(Kramer RM et al,1996)* El ácido araquidónico es el sustrato de la ciclooXIgenasa-1 (COX-1). La COX-1 producirá endoperóxidos cíclicos de las prostaglandinas, PGG_2 y PGH_2 como productos iniciales, que se trasformarán en TxA_2 por la actividad de la TxA_2 sintasa. El TxA_2, además de activar más plaquetas, contraerá las células del músculo liso vascular.

Es conocido que la inhibición de la COX-1 plaquetaria es el mecanismo principal de acción antiplaquetaria del ácido acetilsalicílico. El ácido acetilsalicílico acetila de forma irreversible la molécula de hidróxido (OH) de la

serina en posición 529 de la COX-1, con lo que se inhibe la actividad de esta enzima. El resultado de que se reponga la actividad de COX-1 en las plaquetas depende de la producción de más plaquetas debido al carácter anucleado de estas, lo que las hace incapaces de generar nueva COX-1. Se calcula que se genera nuevo cada día aproximadamente un 10% del total de las plaquetas circulantes y que casi el 30% de las plaquetas tendrán activa la COX-1 y una producción normal de TxA_2 en las 48h tras la última dosis de ácido acetilsalicílico *(Tselepis AD et al, 2011)*.

Probablemente, desde el punto de vista del tratamiento antiplaquetario, la inhibición de los receptores de TxA2 o la actividad de la TxA_2 sintasa en la plaqueta tengan inicialmente una ventaja mayor que la actividad COX-1, ya que el ácido acetilsalicílico también inhibe la COX-1 endotelial que, a diferencia de la plaquetaria, libera prostaciclina, un inhibidor de la activación de las plaquetas. Se han hecho esfuerzos para desarrollar inhibidores específicos de la TxA_2 sintasa; sin embargo, los resultados experimentales obtenidos han

Publicaciones y Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

demostrado una eficiencia muy limitada en comparación con el ácido acetilsalicílico, lo que posiblemente ocurre porque al inhibirse la TxA_2 sintasa se produce una acumulación de prostaciclinas G_2 y H_2, ambas agonistas también de los receptores de TXA_2 en las plaquetas.

El ADP contribuye también a la propagación de la activación de las plaquetas. Ya hemos señalado que el ADP se libera desde los gránulos densos de las plaquetas, pero también por las células endoteliales y por los eritrocitos.

El ADP, mediante su unión a los receptores $P2Y_{12}$, inhibe la adenilato ciclasa y reduce la formación de adenosinmonofosfato cíclico (AMPc) en la plaqueta, lo que facilita su activación. El ADP, por su unión a los receptores $P2Y_1$, produce la activación de la fosfolipasa C. Estos dos receptores están acoplados a proteínas Gq y Gi respectivamente, lo que tiene gran importancia en el efecto del ADP en las plaquetas. Por ejemplo, el receptor Gq es el responsable del cambio de forma de la plaqueta inducido por ADP dependiente del reordenamiento de los filamentos de actina en la plaqueta acoplados a la activación de los receptores $P2Y_1$ *(León C et al, 1999).*

El TxA_2 también usa como mecanismo de inhibición de la activación plaquetaria la reducción en la formación de AMPc. Sin embargo, el receptor plaquetario del TxA_2 no está directamente acoplado a la proteína Gi, lo que hace que el TxA_2 requiera la liberación de ADP para inhibir la actividad de adenilato ciclasa *Paul BZ et al, 1999).*

Publicaciones y Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

2.5. Implicación de la glucoproteína IIb/IIIa en la activación de las plaquetas

El receptor más abundante en la plaqueta es la integrina αIIbβ3 (GPIIb/IIIa) con aproximadamente 50.000–80.000 unidades en la superficie de cada plaqueta. La unión entre las subunidades GPIIb y GPIIIa ocurre mediante unión no covalente, lo que genera el receptor heterodimérico *(Shattil SJ et al, 1999)*. La mayoría de las GPIIb/IIIa se encuentran en la superficie plaquetaria, y sólo una pequeña parte se almacena en los gránulos α y en el sistema canalicular de la plaqueta, sistema de canales ramificados que se conectan a la membrana externa de la plaqueta. En las plaquetas circulantes, la GPIIb/IIIa se encuentra en estado de baja afinidad, que se transforma en alta afinidad después de la activación de estas células.

La GPIIb/IIIa interviene en la adhesión de la plaqueta a la pared vascular y también en la interacción entre plaquetas, lo que se conoce como agregación plaquetaria, mediante la interacción de dos GPIIb/ IIIa localizadas en plaquetas diferentes que se unirán entre sí a través del fibrinógeno, que hará de nexo. Aunque el fibrinógeno es el ligando principal de la GPIIb/IIIa, otras moléculas como el FvW, la fibronectina y la vitronectina se unen también a la GPIIb/IIIa. Todas lo hacen a través de una región específica localizada en estas moléculas, conocida como región RGD por ser la nomenclatura de los aminoácidos que conforman esta región (arginina, glicina, aspártico) *(Angiolillo DJ et al, 2010)*. Por lo tanto, los péptidos que contienen la secuencia RGD son capaces de interaccionar con la GPIIb/IIIa e inhibir su interacción con otras moléculas. Existen otras secuencias peptídicas reconocidas por la GPIIb/IIIa,

Publicaciones y Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

como por ejemplo lisina-glutamina-alanina-glicina-aspártico-valina. A diferencia de la región RGD, esta secuencia de 6 aminoácidos sólo se ha localizado en el fibrinógeno.

2.6. Receptores de la trombina

La trombina es el agonista plaquetario más potente que también facilita la producción de fibrina desde el fibrinógeno. Los receptores activados por la proteasa (PAR) son receptores de la trombina. El mecanismo de activación de los PAR y las señales que estimula son complejos. La trombina es una enzima, por lo que puede activar más de una molécula del receptor. Al unirse la trombina al receptor, ocurre una liberación proteolítica en la molécula del receptor, lo que produce la activación de cuatro tipos diferentes de proteínas G que estimulan señales diferentes en la célula.

Hasta el momento se han descrito cuatro tipos diferentes de PAR. De ellos, solamente el PAR-1 y el PAR-4 se expresan en las plaquetas humanas y cualquiera de los dos estimula la agregación y la secreción plaquetarias *(Kahn ML et al, 1998; Vu TK et al, 1991)*. El PAR-1 es el receptor principal de trombina en las plaquetas y produce la activación de la plaqueta con concentraciones bajas de trombina (EC_{50}, 50pM), mientras que PAR-4 necesita concentraciones de trombina mayores (EC_{50}, 5.000pM). Algunos investigadores han propuesto que en las plaquetas el PAR-1 actúa como cofactor de la activación por trombina de PAR-4, por lo que el PAR-1 y el PAR-4 actuarían como un único complejo *(Leger AJ et al, 2006)*. Sin embargo, los estudios

Publicaciones y Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

preclínicos indican que la inhibición del receptor PAR-1 es suficiente para la prevención del evento trombótico *(Kato Y et al, 2003)*. No obstante, los PAR no son de expresión exclusivamente plaquetaria, lo que dificulta el uso de este tipo de antitrombótico.

2.7. Mecanismos endógenos de inhibición de las plaquetas

Existen diferentes mecanismos endógenos que pueden contrarrestar el efecto de los agonistas que inducen la activación de las plaquetas. Entre ellos, es muy probable que el NO sea el principal regulador de la activación de las plaquetas.

El NO producido por la propia plaqueta interviene en el proceso de inhibición de la agregación plaquetaria y en la reducción del reclutamiento de nuevas plaquetas al trombo formado *(Radomski MW et al, 1990)*. En este sentido, las plaquetas de pacientes con angina inestable o infarto de miocardio producen menos NO que las plaquetas de los pacientes con angina estable, además de mostrar menos sensibilidad al NO *(Bergandi l et al, 2010)*. Además, el ambiente prooxidante que se produce durante la fase aguda del síndrome coronario favorece una reducción en la biodisponibilidad del NO que generan otras células del entorno plaquetario, lo que reduce su efecto inhibidor en las plaquetas.

Son muchos los mecanismos por los que el NO puede inhibir las plaquetas. El segundo mensajero principal de las acciones del NO es el GMP cíclico (GMPc). El GMPc previene la activación de las plaquetas a través de al

Publicaciones y Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

menos tres mecanismos: a) aumenta indirectamente la concentración de AMPc por inhibición de la fosfodiesterasa 3 (PDE-3); el aumento de AMPc actúa sinérgicamente con el de GMPc para inhibir la agregación plaquetaria; b) el GMPc inhibe la activación de la fosfatidilinositol-3 cinasa (PI3K) que produce la activación de la GPIIb/ IIIa *(Loscalzo J et al, 2001)*, y c) el GMPc produce la fosforilación del receptor del TxA_2 e inhibe su función.

Además, e independientemente de la producción de GMPc, el NO inhibe la exocitosis de los gránulos densos, los lisosomas y los gránulos plaquetarios *(Beghetti M et al, 2003)*

Se sabe que las plaquetas no activas generan cantidades de NO significativamente menores que las plaquetas activadas. En este punto hay que señalar que es muy probable que el NO liberado por la propia plaqueta no sea el principal NO que contribuya a la regulación de la actividad de estas células. Tanto el endotelio como los leucocitos circulantes, células que forman parte importante en el trombo plaquetario, también generan NO. Incluso los fármacos antiplaquetarios utilizan el NO de estas otras células para inhibir las plaquetas *(Grosser N et al, 2003).*

La prostaciclina es otra de las moléculas endógenas que tiene una implicación directa en la regulación de la actividad plaquetaria. El producto principal derivado del ácido araquidónico en las células endoteliales es la prostaciclina producida a través del sistema de la COX y la prostaciclina sintasa. Aunque la prostaciclina tiene un efecto vasodilatador, parece que su función fisiológica principal es reducir la activación y la agregación de las plaquetas manteniéndolas en un estado no activo. En la pared vascular, la

Publicaciones y Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

producción mayor de prostaciclina ocurre en la superficie de la íntima y disminuye según se avanza hacia la adventicia.

En la plaqueta, la activación del receptor de prostaciclina produce la estimulación de la adenilato ciclasa plaquetaria aumentando la concentración de AMPc en la plaqueta. El aumento de AMPc permite la fosforilación de la fosfoproteína estimulada por vasodilatador (VASP) y la inhibición de la movilización de calcio y la desgranulación plaquetaria. La fosforilación de VASP se ha correlacionado con la inhibición de la GPIIb/IIIa. En este sentido, las plaquetas deficientes en VASP tienen una mayor unión del fibrinógeno a la GPIIb/IIIa (*Figura 6)*.

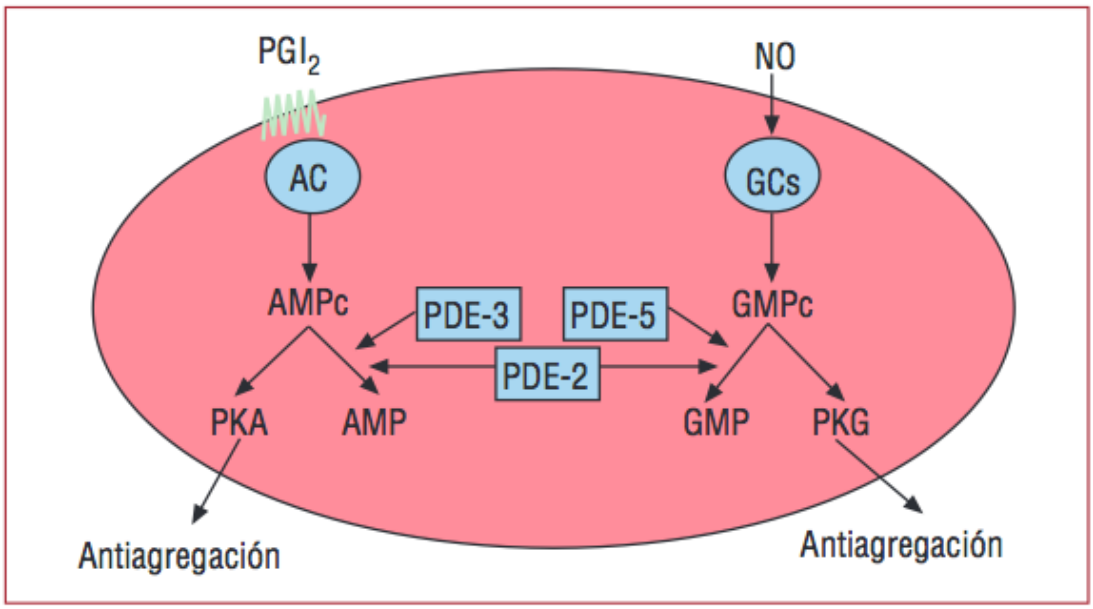


Figura 6. Activación de la formación de AMPc y GMPc en la plaqueta por prostaciclina (PGI_2) y óxido nítrico (NO), respectivamente. El AMPc estimula la proteincinasa A (PKA) y el GMPc, la proteíncinasa G (PKG). A través de ambas vías de señalización se producirá la inhibición de la activación plaquetaria. La fosfodiesterasa degrada tanto el AMPc como el GMPc en el AMP y el GMP respectivamente. En las plaquetas hay tres isoformas de fosfodiesterasas (PDE): la PDE-3, que actúa fundamentalmente sobre el AMPc; la PDE-5, que actúa fundamentalmente sobre el GMPc, y la PDE-2, que actúa sobre el GMPc y el AMPc. AC: adenilatociclasa; AMPc: monofosfato de adenosina cíclico; GCs: guanilatociclasa soluble; GMPc: monofosfato de guanosina cíclico.

Publicaciones y Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

2.8. Hiperactividad plaquetaria y marcadores plaquetarios de actividad

No todos los pacientes tienen un estado trombótico «basal» similar. Por ejemplo, los pacientes obesos, con síndrome metabólico o diabéticos se caracterizan por tener un estado protrombótico que puede estar motivado por un aumento en la generación de trombina, una reducción de la fibrinolisis o hiperactividad plaquetaria *(Puig-Domingo M et al, 2014; De la Hera JM et al, 2014; Vivas D et al, 2014)*. Se cree que este aumento de la reactividad plaquetaria basal aumenta el riesgo de aterotrombosis. Entre las alteraciones asociadas a la hiperactividad plaquetaria observada en este tipo de pacientes, se incluye mayor sensibilidad a los agonistas que inducen adhesividad y activación plaquetaria y resistencia a la respuesta antiagregante al NO *(Santilli F et al, 2012; Rajendran S et al, 2008)*. Esta respuesta reducida al NO también se produce con los dadores de NO.

Se ha considerado el tamaño del volumen plaquetario como un predictor independiente del evento vascular *(Vizioli et al, 2009)*. Sin embargo, no se conoce bien los mecanismos que favorecen la presencia de plaquetas más grandes. Algunos investigadores han apuntado que la existencia de un número elevado de plaquetas de mayor tamaño refleja la existencia de plaquetas reticuladas. Las plaquetas reticuladas son plaquetas jóvenes, con mayor contenido de ARN mensajero, mayor número de gránulos densos y un potencial proagregante y procoagulante aumentado. El número de plaquetas reticuladas parece estar elevado en pacientes con síndrome coronario agudo *(Lakkis N et al, 2004)*. Se ha propuesto la presencia de plaquetas reticuladas

Publicaciones y Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

como un marcador de mayor recambio plaquetario. Este mayor recambio plaquetario reduce la eficacia de algunos fármacos antitrombóticos de inhibir la actividad plaquetaria *(Guthikonda S et al, 2007; Mateos-Cáceres PJ et al, 2010)*.

Como ya se ha referido, la plaqueta no es la única célula involucrada en el proceso trombótico. Tanto las células endoteliales como los leucocitos y los eritrocitos participan en el proceso de formación del trombo. Otras estructuras que contienen diverso material celular proveniente de estas mismas células parecen tener una importante implicación en el proceso de la activación de la plaqueta. En particular, nos referimos a las micropartículas.

Diferentes células, entre ellas las plaquetas, liberan fragmentos de 0,1–1μm, llamados micropartículas, cuya envoltura es una porción de la propia membrana plasmática celular. Las micropartículas derivadas de las plaquetas constituyen el 70–90% de las micropartículas circulantes y el aumento de su número se ha correlacionado con mayor riesgo de trombosis arterial.

El origen celular de las micropartículas se puede identificar por la expresión de diferentes marcadores en su superficie. En concreto, para las micropartículas de origen plaquetario se ha definido la presencia del antígeno CD41+. Las micropartículas se forman tras la activación de las plaquetas por agonistas plaquetarios como la trombina y el colágeno. Sin embargo, las micropartículas positivas a marcadores que hacen sospechar su origen plaquetario también se encuentran en número elevado en sujetos inicialmente sanos cuyas plaquetas no están activadas. Además, diversos estudios que evalúan la vida media de las micropartículas han demostrado que se aclaran

Publicaciones y Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

rápidamente de la circulación. Una posibilidad es que las micropartículas derivadas de plaquetas que se encuentran en los sujetos sanos sean consecuencia de la formación de plaquetas desde los megacariocitos.

La importancia fisiopatológica que se atribuye actualmente a las micropartículas derivadas de plaquetas es su alta capacidad protrombótica e incluso inflamatoria. La elevada actividad protrombótica de las micropartículas derivadas de plaquetas se ha asociado inicialmente con su alto contenido en fosfatidilserina, aunque el mecanismo de su trombogenicidad no está bien establecido.

Otra diana terapéutica que quizá no se ha considerado suficientemente en el área de la prevención de la trombosis arterial son los megacariocitos, células que dan origen a las plaquetas. Durante la fase aguda de un síndrome coronario, hay plaquetas cuyas propiedades proteicas hacen sospechar que se las pueda considerar «aturdidas» *(López-Farré et al, 2011)*. Estas plaquetas aturdidas existentes en esa fase aguda tienen una maquinaria asociada al metabolismo energético plaquetario reducida y una expresión menor de algunas proteínas asociadas con el citoesqueleto. El papel fisiológico de estas plaquetas aturdidas no se conoce todavía, pero podría ser un limitador de la activación plaquetaria tras la rotura de la placa de ateroma.

Como las plaquetas tienen una vida media de aproximadamente 10 días, es difícil pensar que estas plaquetas aturdidas se hayan generado de forma aguda en número suficiente como para poder detectarlas en la masa general de plaquetas, ya que se incluyó a los pacientes en el estudio dentro de las primeras 24h desde el inicio del primer síntoma. Por ello, y como hipótesis, es

Publicaciones y Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

probable que días antes de romperse la placa de ateroma se estén formando este tipo de plaquetas desde los megacariocitos, probablemente inducidos por señales que incluso podrían estar relacionadas con la inflamación de la placa que se va a romper. Además, estos hallazgos nos llevan a pensar que dogmas que en principio pensamos bien establecidos, como puede ser el proceso de activación plaquetaria tras la rotura de la placa ateromatosa, pueden verse modificados al utilizar tecnologías más novedosas que aparecen constantemente y nos permiten investigar con mayor detalle los procesos fisiopatológicos.

Numerosos estudios han demostrado el efecto beneficioso del ácido acetilsalicílico en diferentes situaciones clínicas agudas, como es el caso del síndrome coronario agudo y la revascularización percutánea. Además, está suficientemente demostrado el efecto beneficioso del ácido acetilsalicílico en prevención secundaria y primaria en pacientes con factores de riesgo cardiovascular. También se ha demostrado la eficacia de la inhibición de los receptores de ADP, $P2Y_{12}$, en pacientes de riesgo alto en terapia simple o en combinación con ácido acetilsalicílico. Actualmente se usan tres tienopiridinas diferentes para este propósito: la ticlopidina, el clopidogrel y el prasugrel, a las que se añadiría el ticagrelor.

Aunque el ácido acetilsalicílico como monoterapia tiene un coste bajo y un beneficio alto, un número considerable de pacientes en tratamiento continúan sufriendo complicaciones aterotrombóticas, sobre todo los de riesgo cardiovascular elevado. También la potencia limitada del clopidogrel en su dosificación convencional ha estimulado la realización de estudios que evalúan

Publicaciones y Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

dosis mayores. Uno de los más recientes es el estudio CURRENT-OASIS 7, que evaluó la eficacia y la seguridad de una dosis doble de clopidogrel comparada con la dosis estándar en pacientes con síndrome coronario agudo *(Mehta SR et al, 2010)*. No se observaron diferencias significativas entre los dos regímenes terapéuticos en el objetivo primario (muerte cardiovascular, infarto de miocardio o ictus) en los 30 días de tratamiento. Otros inhibidores de ADP, como el prasugrel, han demostrado un beneficio mayor en pacientes con diabetes mellitus y pacientes con elevación de ST sometidos a angioplastia primaria *(Wiviott SD et al, 2008; Montalescot G et al, 2009)*. Finalmente, en el estudio PLATO se evaluó el ticagrelor, un antiagregante reversible de los receptores $P2Y_{12}$ que actúa más rápidamente que el clopidogrel. En este estudio, que aleatorizó a 18.624 pacientes con síndrome coronario agudo a tratamiento con ticagrelor o clopidogrel, se observó una reducción significativa en el objetivo primario (muerte de causa vascular, infarto de miocardio o ictus) después de 12 meses de tratamiento en el brazo de tratamiento con ticagrelor *(Wallentin L et al, 2009)*. No obstante, en este y otros estudios con otros inhibidores de los receptores de ADP como el cangrelor en los ensayos CHAMPION-PCI *(Harrington RA et al, 2009)* y CHAMPION-PLATFORM *(Bhatt DL et al, 2009)* o el elinogrel en el ensayo INNOVATE-PCI *(Leonordi S et al, 2010)*, en los que se intentó demostrar un mayor beneficio clínico de estos con respecto al clopidogrel, es incuestionable que podemos extraer entre sus conclusiones que siguen produciéndose eventos aterotrombóticos en pacientes tratados con diferentes fármacos antiplaquetarios. Es importante, por lo tanto, profundizar en el conocimiento de los mecanismos moleculares y celulares involucrados en el proceso de activación plaquetaria, lo que nos permitirá

Publicaciones y Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

desarrollar nuevos fármacos dirigidos a dianas terapéuticas nuevas, probablemente todavía no completamente delimitadas.

Publicaciones y Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

3. MECANISMOS DE ACCIÓN DE LOS DIFERENTES AGENTES PLAQUETARIOS

3.1. Introducción

Las manifestaciones clínicas de la aterosclerosis, tales como los síndromes coronarios agudos, los eventos cerebrovasculares y la enfermedad arterial periférica, son las principales causas de morbimortalidad en el mundo. La activación y la agregación plaquetarias son, en última instancia, la causa de la progresión y las presentaciones clínicas de la enfermedad. Por ello, los antiagregantes plaquetarios son un pilar fundamental del tratamiento farmacológico de estos pacientes. Una amplia variedad de receptores de superficie tipo integrinas, familia rica en leucina, receptores acoplados a proteínas G y receptores de tirosincinasa, así como moléculas intraplaquetarias, desencadenan y regulan el proceso de activación/agregación plaquetaria. Todas estas moléculas son dianas potenciales de fármacos antiplaquetarios destinados a prevenir y tratar la trombosis arterial *(Badimon et al, 2013)*. A pesar del beneficio clínico obtenido con el ácido acetilsalicílico (inhibidor de la ciclooxigenasa), el clopidogrel (antagonista del receptor del ADP $P2Y_{12}$) y los antagonistas de la glucoproteína IIb/IIIa (abciximab, eptifibatida, tirofibán, lamifibán) al disminuir significativamente el riesgo de episodios aterotrombóticos, la morbimortalidad residual sigue elevada. Por ello los esfuerzos se centran en la búsqueda de nuevos tratamientos antiplaquetarios que mejoren su efectividad y su seguridad. Nuevos fármacos están en fase de desarrollo y varios han llegado ya a uso clínico. Entre ellos están los nuevos inhibidores de los receptores $P2Y_{12}$ (prasugrel, ticagrelor,

Publicaciones y Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

cangrelor y elinogrel), antagonistas del receptor PAR1 de la trombina (vorapaxar, atopaxar) y moléculas de señalización intraplaquetaria.

3.2. Inhibidores de la ciclooxigenasa

3.2.1. Ácido acetilsalicílico

Los antiinflamatorios no esteroideos (AINE), incluido el ácido acetilsalicílico (AAS) *(Figura 7)*, son inhibidores de la enzima ciclooxigenasa 1 (COX-1) por lo que inhiben la síntesis del tromboxano A_2 (TXA_2) *(Figura 8)*, Sin embargo, mientras que el AAS consigue una inactivación casi completa (≥ 97%) y persistente (≥ 24h) de la COX plaquetaria (isoforma COX-1), los demás AINE actúan como inhibidores reversibles. Es más, como las plaquetas son células anucleadas y, por lo tanto, incapaces de llevar a cabo la síntesis proteica, no pueden reponer la actividad enzimática, por lo que la inhibición plaquetaria se prolonga durante toda la vida de la plaqueta (7–9 días).

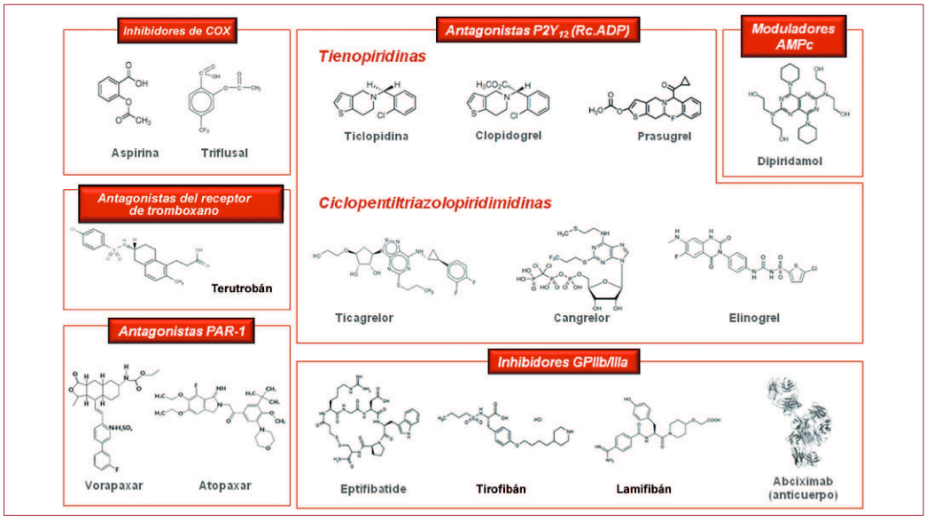


Figura 7. Estructura química de los distintos antiagregantes plaquetarios.

Publicaciones y Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

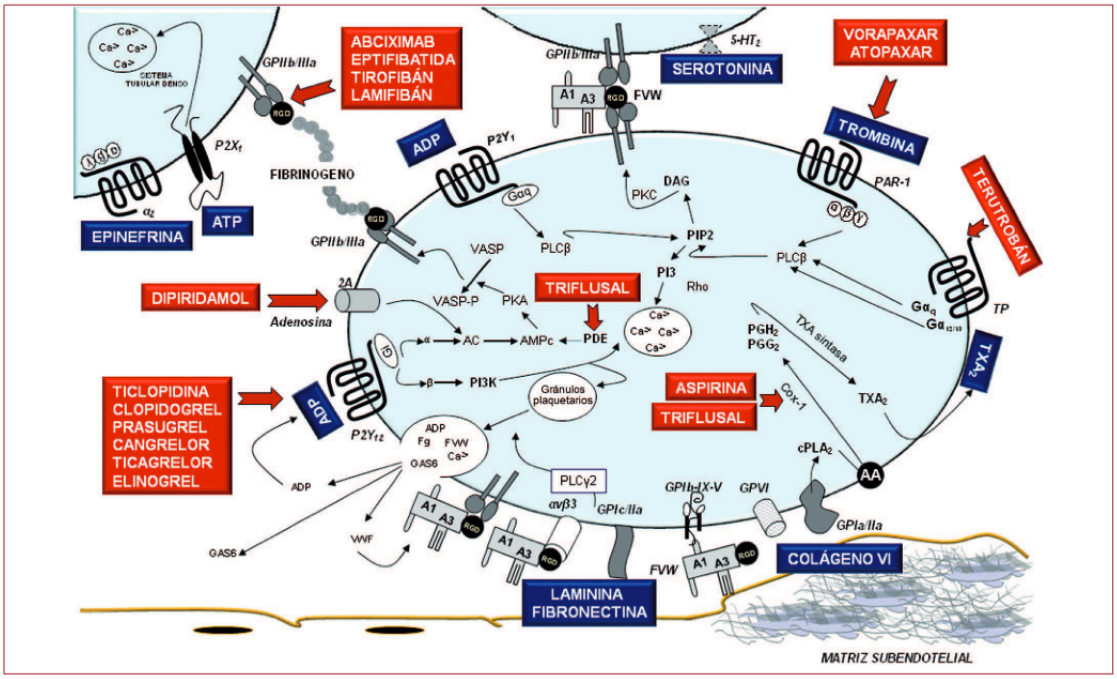


Figura 8. Principales vías de activación y agregación plaquetarias y las consiguientes dianas antiplaquetarias. AA: ácido araquidónico; AC: adenilato ciclasa; ADP: adenosindifosfato; AMP: adenosinmonofosfato; ATP: adenosintrifosfato; COX: ciclooxigenasa; DAG: diacilglicerol; FvW: factor de von Willebrand; GMP: guanidil monofosfato; IP3: 1,4,5-trifosfato; PAR: receptor activado por proteasas; PDE: fosfodiesterasas; PG: prostaglandina; PI3K: fosfatidil-inositol trifosfato; PIP2: fosfoinositol 2; PKA: proteincinasa A; PLA: fosfolipasa A_2; PLC: fosfolipasa C; TP: receptor del tromboxano; TXA_2: tromboxano A_2.

El AAS inhibe la COX al unirse al residuo de arginina-120 (el mismo punto de unión de los AINE) y acetilar una serina clave para la acción catalítica de la enzima (serina 529 para la COX-1 plaquetaria y serina 516 para la COX-2 endotelial) reduciendo la síntesis plaquetaria de TXA_2. Otro efecto del AAS en las plaquetas es que disminuye la secreción de gránulos densos implicada en la liberación de sustancias proagregantes y vasoactivas durante la activación plaquetaria. Además, un metabolito de la aspirina, el ácido salicílico, tiene cierto efecto fibrinolítico debido a su interacción con los neutrófilos y monocitos con liberación de enzimas proteolíticas (catepsina G y elastasa). El AAS, además, tiene diversos efectos no plaquetarios, como inhibición de las

Publicaciones y Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

prostaglandinas, inhibición de la síntesis de interleucina (IL) 6 en los leucocitos y reducción de la actividad de los inhibidores de la óxido nítrico sintasa endotelial (eNOS). Todo ello, se cree, contribuye a explicar por qué sus efectos beneficiosos son mayores de lo que cabría esperar de la simple inhibición plaquetaria dependiente de un agonista relativamente débil como es el TXA_2.

El AAS bloquea también la agregación secundaria inducida por la trombina, colágeno o ADP debido a que inhibe la producción plaquetaria de diacilglicerol, aunque este efecto es menos duradero que la acción sobre la COX y es apreciable a dosis muy altas de AAS (> 650mg/día). A estas dosis, el AAS puede producir importantes efectos adversos al inhibir la COX endotelial (isoforma COX-2) y reducirse así la síntesis de PGI_2, un importante cardioprotector. Cabe destacar los resultados negativos obtenidos tras la inhibición selectiva de la COX-2 *(Grosser T et al, 2006)*. Por ello, las dosis recomendadas de AAS no son capaces de prevenir la agregación plaquetaria desencadenada por la activación de otras vías independientes de la síntesis de TXA_2. Esto contribuye a explicar los fracasos terapéuticos observados en ensayos clínicos y en la práctica diaria en relación con el uso de AAS como profilaxis antitrombótica.

A pesar de que inicialmente es recomendable una dosis de AAS de 160mg para bloquear completamente la COX-1 plaquetaria, cantidades menores son capaces de inhibir en casi su totalidad la síntesis de TXA_2. Por ello, la dosis de mantenimiento puede reducirse a 81–100mg/día de por vida.

En cuanto al papel de la aspirina en prevención primaria y secundaria, un reciente metaanálisis concluyó que, mientras la administración de aspirina a

Publicaciones y Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

dosis de 100–150mg/día sí previene la presentación de enfermedades isquémicas (cardiovasculares, cerebrovasculares y arteriales periféricas) en pacientes de alto riesgo (prevención secundaria) *(Baigent C et al, 2009)*, no ocurre lo mismo en prevención primaria. De hecho, el beneficio del AAS se anula por el riesgo de sufrir algún evento adverso importante por el fármaco, entre los cuales figuran las hemorragias. Así, en prevención primaria, mientras el riesgo del primer infarto se reduce en un 18%, el riesgo de hemorragias extracraneales aumenta en un 54%.

Por el contrario, en prevención secundaria, el AAS se ha convertido en el antiplaquetario de referencia tras la aparición de un evento agudo y su administración debe continuarse indefinidamente, salvo que esté contraindicado por alergia, complicaciones gastrointestinales o hemorragia *(Antman EM et al, 2004)*. Pese a todo, la aspirina sólo reduce los eventos clínicos en un 30% (aproximadamente). Es más, la aparición cada vez más frecuente de la «resistencia a la aspirina» o el también llamado «fracaso en el tratamiento con aspirina» obliga a profundizar en una mejor comprensión de sus efectos, así como a desarrollar nuevas alternativas terapéuticas. De hecho, estudios basados en la incapacidad del AAS para proteger contra la aparición de complicaciones trombóticas, causar una prolongación del tiempo de sangría, inhibir la agregación plaquetaria *ex vivo* o inhibir la producción plaquetaria de TXA_2 han llegado a establecer que un porcentaje elevado (según estudios, hasta un poco creíble 45%) de los pacientes presentan un «fracaso en el tratamiento», más común en ancianos y mujeres *(Eikelboom JW et al, 2002; Hankey GJ et al, 2004)*. Los mecanismos implicados en esta resistencia probablemente sean multifactoriales y podrían clasificarse en factores

Publicaciones y Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

derivados de fallo en la reducción de la síntesis de TXA_2 y factores derivados de fallo en el tratamiento. La insuficiente supresión del TXA_2 puede derivar de un aumento en la renovación de plaquetas (transfusiones, cirugía de revascularización coronaria), de una mayor síntesis de TXA_2 de fuentes no plaquetarias (células endoteliales, monocitos/macrófagos), de la presencia de interacciones farmacológicas con otros AINE, así como la presencia de polimorfismos genéticos (COX, TXA_2 sintasa). Por otro lado, la activación plaquetaria por vías alternativas a COX-1, la reducción en la absorción, el incremento del metabolismo y la poca adherencia al tratamiento pueden contribuir a explicar el posible fallo del tratamiento.

Hasta la fecha se han realizado pequeños estudios que establecen que la supresión incompleta en la síntesis del TXA_2 en presencia de suficiente dosis (resistencia a la aspirina) es un marcador potencial de riesgo cardiovascular. Sin embargo, a pesar de que empiezan a conocerse las implicaciones clínicas asociadas a la resistencia a la aspirina, quedan aún importantes cuestiones por resolver, tales como cuál es la metodología de diagnóstico ideal para la identificación de los pacientes con la condición de resistentes y conocer los factores genéticos y mecanismos celulares que conducen a su presentación. Del mismo modo, son necesarios estudios clínicos que aborden la pauta terapéutica a seguir en pacientes que manifiestan la condición de resistencia, a fin de disminuir el riesgo de eventos adversos. En este sentido, algunos estudios apuntan a que un aumento en la dosis de aspirina no aporta beneficio clínico alguno, pero sí puede conducir a mayor número de complicaciones hemorrágicas *(Serebruany V et al, 2005).*

Publicaciones y Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

3.2.2. Triflusal

El triflusal (trifluorosalicílico) *(Figura 7)* está relacionado estructuralmente con el ácido acetilsalicílico; sin embargo, a diferencia de este, inhibe la fosfodiesterasa del AMPc y del GMPc, hecho que limita la movilización de calcio y la agregación plaquetaria dependiente de calcio *(Figura 8)*. Además, a diferencia del AAS, tiene una actividad selectiva contra el metabolismo del ácido araquidónico en las plaquetas (inhibiendo la COX-1) sin apenas afectar a la actividad contra el mismo metabolismo en el endotelio vascular (relativa falta de inhibición de la COX-2) (*MacNeely W et al, 1998)*.

El triflusal se administra por vía oral, se absorbe en el intestino delgado, se une a las proteínas plasmáticas casi en su totalidad (99%) y su biodisponibilidad oscila entre el 83 y el 100%. Durante el paso por el hígado se desacetila y se forma su principal metabolito, el 2-OH-4-trifluorometil ácido benzoico (HTB), que es farmacológicamente activo. La vida media del triflusal en personas sanas es de 0,5 ± 0,1h, mientras que la de HTB es 34,3 ± 5,3h, y su eliminación es principalmente renal.

El triflusal es más potente en la inhibición de COX-1 y en la reducción de TXA_2 que HTB, pero es menos potente que el AAS. Sin embargo, HTB potencia el efecto del triflusal en la inhibición de la COX-1, mientras que el metabolito del AAS, el ácido salicílico, compite con el compuesto de origen por su unión a la enzima. Por otra parte, el triflusal, a través de la estimulación de la forma constitutiva de la enzima NO sintasa, aumenta la producción de NO por los neutrófilos en un 150%, mientras que AAS lo hace en un 60%. Gracias a esta multiplicidad de acciones, el triflusal presenta actividad antiplaquetaria

Publicaciones y Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

comparable a la del AAS, pero con un perfil de seguridad más favorable. De hecho, a pesar de tener muchos menos ensayos clínicos que avalen su eficacia, ha demostrado similares beneficios clínicos que el AAS en pacientes con infarto agudo de miocardio que habían sufrido eventos cerebrovasculares isquémicos *(Matias-Guiu et al, 2003)*, con menor incidencia de hemorragia.

3.3. Inhibidores del tromboxano

Una posible limitación en la eficacia antiplaquetaria del AAS está relacionada con la existencia de fuentes no plaquetarias capaces de sintetizar TXA_2 y la presencia de agonistas del receptor del tromboxano que se producen no enzimáticamente a través de un proceso de peroxidación de lípidos catalizada por radicales de oxígeno (p. ej., F2-isoprostanos y prostaglandinas [PG] D, D2, E2, F2a y H2). Estas limitaciones quedan cubiertas con el uso de bloqueadores del receptor del tromboxano o TP *(Giannarelli C et al, 2010).*

Los mecanismos mediante los cuales los TP inhiben la activación/ agregación plaquetaria implican la señalización del calcio *(Figura 8)*. Por un lado, los receptores del TP (TPα y TPβ) estimulan la familia de las proteínas Gq, lo que a su vez, tras activar la fosfolipasa C, resulta en la acumulación de inositol-1,4,5-trifosfato (IP3) y diacilglicerol (DAG) y estos, a su vez, favorecen la liberación del calcio desde el retículo endoplásmico y la activación de la proteincinasa C (PKC), respectivamente *(Figura 8)*. El aumento en las concentraciones citoplásmicas de calcio induce la activación de vías de señalización implicadas en la agregación plaquetaria. Por otro lado, los TP

Publicaciones y Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

estimulan la activación de las proteínas de la familia G_{12} (G_{12} y G_{13}), que activan, vía IP3 y DAG, la vía de señalización de Rho implicada en cambios conformacionales de la plaqueta (activación plaquetaria) *(Figura 8)*.

Hallazgos recientes indican que la inhibición directa de TP no sólo tiene efectos antiplaquetarios, sino que también previene el desarrollo de la enfermedad aterosclerótica al impedir la interacción leucocito- endotelio y la vasoconstricción. Algunos fármacos como en terutrobán *(Figura 7)*, un potente inhibidor reversible del TP *(Figura 8)*, han demostrado la rápida y eficaz actividad en inhibir la trombosis inducida por *stent* sin la concomitante aparición de un mayor riesgo de sangrado *(Vilahur G et al, 2007)*. Es más, se ha demostrado que el terutrobán previene la aterogénesis, causa regresión de la placa aterosclerótica y mejora la función endotelial de pacientes con enfermedad arterial coronaria, propiedades relativamente independientes de los efectos derivados del TXA_2 sobre las plaquetas (*Viles-González JF et al, 2005, Belhassen L et al, 2003)*. Sin embargo, un reciente estudio que comparaba la eficacia del terutrobán frente al AAS en 18.000 pacientes con accidente cerebrovascular se suspendió antes de tiempo debido a que no se había observado ninguna prueba de beneficios del terutrobán al compararlo con el AAS *(Bousser MG et al, 2011)*.

Publicaciones y Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

3.4. Antagonistas del receptor del ADP

3.4.1. Ticlopidina y clopidogrel

Múltiples evidencias experimentales indican que, de todos los agonistas liberados tras la activación plaquetaria, el ADP es uno de los más importantes para reclutar plaquetas y propagar el trombo arterial *(Storey RF et al, 2006)*. Las plaquetas presentan en su superficie tres receptores para el ADP, $P2Y_1$, $P2Y_{12}$ y P2X, cada uno de los cuales induce distintas vías de señalización plaquetaria y distintas funciones en la agregación plaquetaria, pero el $P2Y_{12}$ es la causa última de la agregación plaquetaria persistente *(Figura 8 y 9)*. Por todo ello, durante los últimos años los esfuerzos se han centrado en la investigación y desarrollo de fármacos capaces de bloquear este receptor plaquetario *(Angiolillo D et al, 2010)*. De hecho, nuevos fármacos están en fase de desarrollo y varios han llegado ya a uso clínico. Entre ellos están los nuevos inhibidores de los receptores $P2Y_{12}$ prasugrel, ticagrelor, cangrelor y elinogrel *(Tabla 8)*.

Clase fármaco	Conversión metabólica	Reversible	Administración	Vida media	Duración de acción	
Clopidogrel	Tienopiridina	Sí	No	Oral	7 h	5-10 días
Prasugrel	Tienopiridina	Sí	No	Oral	3,5 h	5-10 días
Ticagrelor	Ciclopentil triazopirimidina	No	Sí	Oral	12 h	1 día
Cangrelor	Análogo de ATP	No	Sí	Intravenosa	2-5 min	1 h
Elinogrel	Antagonista directo de $P2Y_{12}$	No	Sí	Oral Intravenosa	12-14 h 50 min	1 día 2 h

Tabla 8. Características de los fármacos antagonistas del receptor ADP $P2Y_{12}$

La ticlopidina y el clopidogrel *(Figura 7)* son agentes antiplaquetarios derivados de las tienopiridinas que antagonizan la agregación plaquetaria inducida por el ADP, y son una eficaz alternativa al AAS en caso de contraindicaciones (alergias, hemorragias). Ambos son profármacos y por ello es necesaria la metabolización por el hígado *(Figura 10)* para convertirse en

Publicaciones y Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

fármacos activos con propiedades antiplaquetarias. El metabolito activo se une de manera covalente al residuo cisteína de uno de los receptores del ADP ($P2Y_{12}$), lo que conduce a una modificación irreversible del receptor durante toda la vida de la plaqueta. En el caso del clopidogrel, también se ha demostrado que reduce la formación de conjugados plaqueta-leucocitos en pacientes con SCA *(Xiao Z, 2004)* y la expresión de marcadores inflamatorios en plaquetas activadas como el CD40 ligando y la P-selectina en pacientes sometidos a intervencionismo coronario percutáneo (ICP) *(Quinn MJ et al, 2004)*.

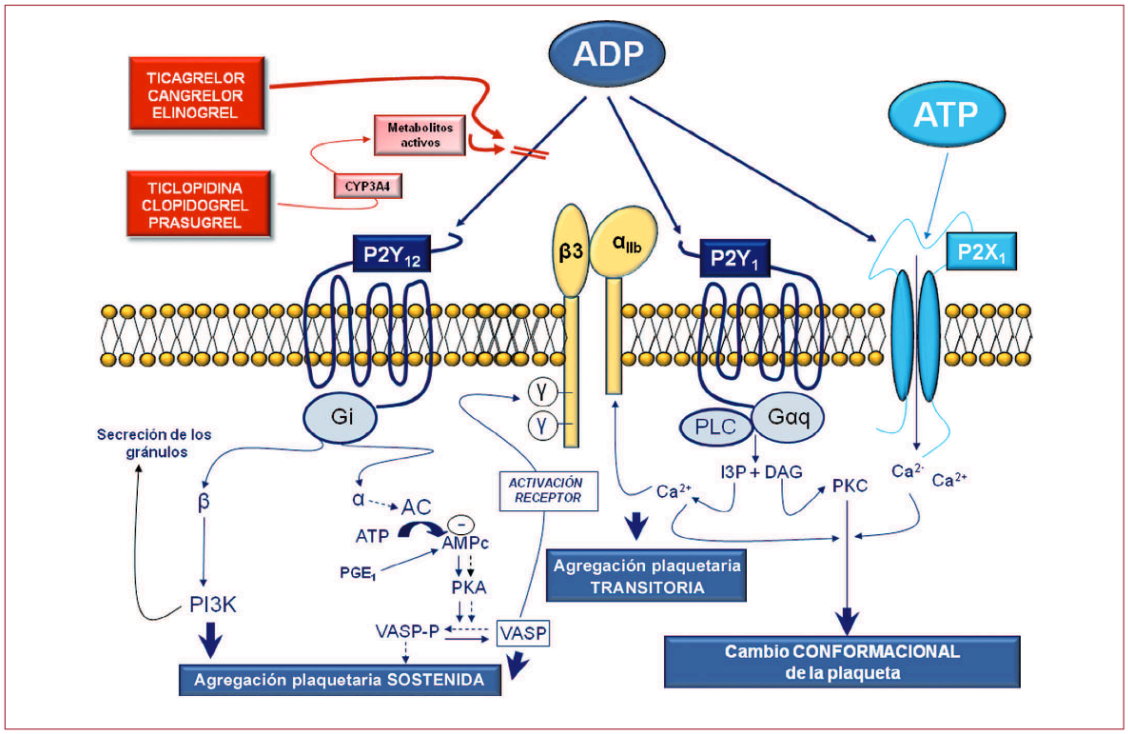


Figura 9. Vías de señalización de los receptores plaquetarios del ADP. ADP: adenosindifosfato; ATP: adenosintrifosfato; DAG: diacilglicerol; I3P: inositol trifosfato; PGE: prostaglandina E; PKC: proteincinasa C; PLC: fosfolipasa C; VASP: fosfoproteína estimulada por vasodilatación.

La ticlopidina es el primer agente antiplaquetario de la familia de las tienopiridinas que se usó. Dos importantes ensayos clínicos *(Gent M et al,*

Publicaciones y Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

1989; Hass WK et al, 1989) demostraron la eficacia de la ticlopidina en la reducción de eventos trombóticos en pacientes con enfermedad aterosclerótica. Sin embargo, presentaba un comienzo tardío en su actividad antiplaquetaria y dosis de mantenimiento de 250mg dos veces al día sólo producían una reducción del 50% en la agregación plaquetaria a los 5 días, y un 60–70% a los 8 días, lo cual limitaba su uso en pacientes con síndrome coronario agudo. Además, su uso habitual se vio significativamente mermado por la incidencia, aunque poco frecuente, de neutropenia (8‰). Por ello emergió el clopidogrel como nuevo agente antiplaquetario similar a la ticlopidina, pero con menos efectos adversos (la neutropenia aguda se presentaba con una incidencia del 0,5‰).

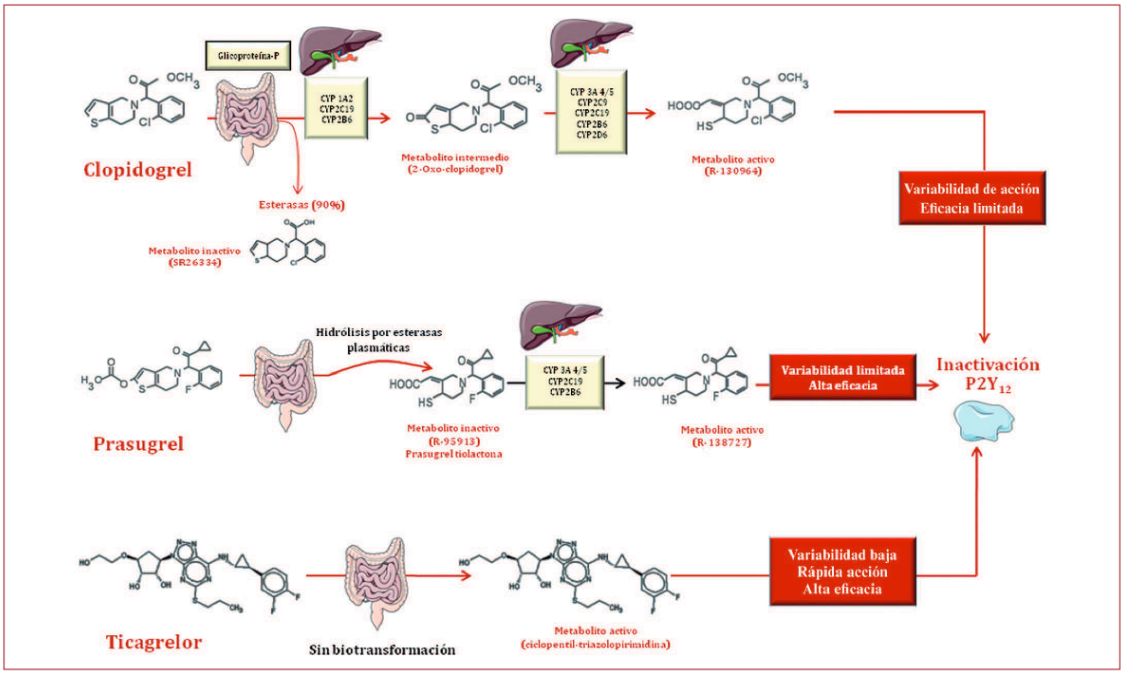


Figura 10. Metabolismo de los distintos fármacos orales inhibidores del receptor plaquetario $P2Y_{12}$.

El estudio CAPRIE fue el estudio de referencia que confirmó la eficacia antiplaquetaria del clopidogrel con respecto a la aspirina. Este estudio demostró que, en pacientes con historia de infarto de miocardio, infarto cerebral

Publicaciones y Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

o enfermedad arterial periférica, el clopidogrel reducía la recurrencia de eventos isquémicos en un 8,7% respecto al AAS. Es más, pasadas 2h tras una administración de carga de 600mg, se observaba una reducción significativa de la agregación plaquetaria, que era máxima pasadas las 6h (40–60% de reducción) *(Cuisset T et al, 2006)*. En casos de urgencia, sin embargo, ese tiempo necesario para alcanzar una inhibición plaquetaria óptima puede aumentar el riesgo de trombosis aguda. Se planteó la hipótesis de que unas dosis de carga mayores (900mg) acelerarían la actividad antitrombótica del fármaco y se solventaría esa limitación. Sin embargo, se demostró que las dosis de carga de 900mg no se asociaban a mayor velocidad de actuación del fármaco, pero sí a mayor tendencia a hemorragias *(Montalescot et al, 2006)*.

Otra importante limitación del clopidogrel es la gran variabilidad interindividual detectada en cuanto a su capacidad antiagregante, la llamada «resistencia al clopidogrel» *(NguyenTA et al, 2005)*. Incluso se ha identificado un número no despreciable de pacientes que son «no respondedores» al clopidogrel, que presentan un incremento en la incidencia de trombosis subaguda tras la implantación de un *stent*. El concepto de «variabilidad de respuesta al clopidogrel» ha derivado en la preocupación de que algunos pacientes pueden no estar adecuadamente protegidos de la activación y la agregación plaquetarias y, por lo tanto, estarían expuestos a mayor riesgo de sufrir un evento *(Gurbel PA et al, 2003; Gurbel PA et al 2007).* Hay una heterogeneidad considerable en la actividad de las isoenzimas del citocromo hepático P450 en las poblaciones humanas, y se ha hecho evidente que una minoría considerable de personas (hasta un 14% en algunas series) tiene polimorfismos en CYP2C19 y en CYP3A4 *(Figura 10)*, que causan un deterioro

Publicaciones y Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

del metabolismo del clopidogrel. Además, la absorción del clopidogrel está regulada por la glucoproteína-P, una proteína dependiente de energía (ATP) que actúa como una bomba extrusora de fármacos a través de las membranas y se localiza, entre otros tejidos, en las células epiteliales del intestino. Por ello, un aumento en su expresión o su función puede derivar en variaciones en la biodisponibilidad de estos fármacos. Todo ello se traduce en niveles bajos de inhibición de las plaquetas en ciertos individuos (los llamados «no respondedores») y resulta en un aumento al triple en el riesgo de eventos adversos cardiovasculares mayores. Sin embargo, los factores que determinan la función plaquetaria y la respuesta al clopidogrel son más complejos que la respuesta debida a un solo polimorfismo, sobre todo en el paciente individual, y si bien muchos centros realizan habitualmente pruebas genéticas para identificar a estos potenciales «no respondedores», este enfoque personalizado no se ha traducido en mejores resultados hasta la fecha, aunque quedan estudios en curso.

Otra limitación asociada al uso de clopidrogrel, especialmente en pacientes que requieren intervenciones quirúrgicas urgentes, radica en su capacidad de inhibir de manera irreversible el receptor $P2Y_{12}$ al formar un puente disulfuro con este receptor, y para revertir sus efectos antiplaquetarios es necesaria la transfusión de plaquetas. Por ello, se recomienda suspender su tratamiento al menos 5 días antes de someterlo a cirugía, tiempo necesario para la suficiente renovación plaquetaria.

Publicaciones y Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

3.4.2. Prasugrel

El prasugrel (CS-747, LY640315) es una tienopiridina y por ello es un profármaco. Sin embargo, a diferencia del clopidogrel, la metabolización de prasugrel es más eficiente, requiere un solo paso metabólico de las isoenzimas hepáticas CYP (tras la acción de las esterasas plasmáticas) para convertirse en un agente activo que antagonice de manera irreversible el receptor plaquetario $P2Y_{12}$ *(Figura_10*) *(Barrera-Ramírez C et al, 2011; Schror K et al, 2007)* . Por ello, en comparación con dosis estándar de clopidogrel, produce una inhibición plaquetaria más rápida, pronunciada con dosis inferiores y menos variabilidad de respuesta, por lo que su uso es ventajoso en situaciones que requieren una rápida inhibición plaquetaria *(Brandt JT et al, 2007)*. Igualmente, la respuesta al prasugrel no se ve tan afectada por el uso concomitante de inhibidores de CYP. El prasugrel tiene una semivida de 3,5h *(Tabla 8*).

3.4.3. Ticagrelor

El ticagrelor (AZD6140) no pertenece a la familia de las tienopiridinas y es una ciclopentil-triazolopirimidina (CPTP) *(Figura 9*). Es el primer inhibidor oral reversible que actúa directamente sobre el receptor $P2Y_{12}$ *(Figura 7*). A diferencia del clopidogrel y el prasugrel, no es un profármaco, por lo que no requiere metabolización previa y el nivel de inhibición refleja la concentración plasmática del compuesto *(Figura 10*). Se absorbe rápidamente, alcanza concentraciones plasmáticas máximas 1,5h tras su administración y la desaparición de la acción es rápida, puesto que tiene una semivida de 12h *(Tabla 8*). Estas diferentes propiedades farmacodinámicas y farmacocinéticas proporcionan al ticagrelor posibles ventajas ante las tienopiridinas, como un efecto antiplaquetario más rápido y potente y con menos variabilidad que el

Publicaciones y Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

clopidogrel. Otra ventaja es que su excreción es mayoritariamente a través de la bilis y las heces, por lo que no hay necesidad de reducir las dosis en pacientes con insuficiencia renal.

3.4.4. Cangrelor

El cangrelor es un potente antagonista reversible del receptor $P2Y_{12}$ análogo del ATP *(Figura 9*), con una semivida < 10min *(Tabla 8)*. No es activo cuando se administra por vía oral y por eso, a diferencia de todos los anteriores antagonistas del receptor del ADP, se administra por vía endovenosa y puede desempeñar un papel importante en pacientes en quienes los tratamientos enterales sean difíciles de administrar (pacientes intubados o con hemesis intratables) o requieran una rápida inhibición plaquetaria *(Greenbaum AB et al, 2006)*. De hecho, alcanza un alto grado de inhibición plaquetaria (> 90%) a los pocos minutos tras su administración. Gracias a su mecanismo de acción reversible y de desaparición rápida (una semivida extremadamente breve, 2–5min, a causa de una rápida desactivación por ectonucleotidasas plasmáticas), se observa una recuperación de la función plaquetaria 1–2h tras suspender la infusión del fármaco. El cangrelor ha demostrado en pacientes con SCA una capacidad de inhibición plaquetaria casi completa y en un tiempo comparable al alcanzado por el abciximab (inhibidor de la GPIIb/IIIa). Es más, comparado con el abciximab, se ha demostrado mayor rapidez en el retorno de la función plaquetaria tras la interrupción del tratamiento, lo que le confiere un mejor perfil de seguridad.

Publicaciones y Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

3.4.5. Elinogrel

El elinogrel es un antagonista reversible, potente y competitivo del receptor $P2Y_{12}$ *(Figura 9*) en fase experimental que está disponible en formulaciones tanto vía endovenosa como vía oral *(Tabla 8*). No requiere metabolización, presenta una semivida de 12–14h y su excreción es un 50% fecal y un 50% renal.

3.5. Antagonistas de la glucoproteína IIb/IIIa

La activación plaquetaria se produce en respuesta a diversos agonistas que actúan por vías metabólicas independientes, pero que convergen en un efector final común: la activación de la integrina GPIIb/IIIa (αIIbβ3, CD41/CD61). Los receptores IIb/IIIa plaquetarios activados son capaces de reconocer y unirse a la secuencia de aminoácidos arginina- glicina-aspartato (RGD) y a la secuencia Lys-Gln-Ala-Gly-Asp-Val (KQAGDV), ambas contenidas en el fibrinógeno *(Figura 8*). La secuencia RGD se halla también en otras sustancias como la vitronectina, el factor de von Willebrand y la fibronectina, pero el fibrinógeno es el principal ligando debido a que contiene una mayor concentración de esta secuencia de aminoácidos. El diseño de agentes capaces de inhibir los receptores de GPIIb/IIIa permite el bloqueo de la etapa final del proceso trombótico, cualquiera que sea el mecanismo o la sustancia que inicialmente lo activara. Esto convierte a estos receptores en la diana ideal para el tratamiento de los síndromes coronarios agudos *(Kristensen SD et al, 2012)*. Con este objetivo, se han diseñado miles de compuestos, la mayoría de los cuales no ha progresado a fase de ensayo clínico.

Publicaciones y Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

Por su mecanismo de acción, se puede considerar dos tipos o familias de fármacos antagonistas de la GPIIb/IIIa plaquetaria: los que bloquean de manera permanente los receptores plaquetarios (abciximab) y los que los inhiben de manera competitiva y reversible, el lugar de unión para la secuencia RGD, cuyo efecto depende de la concentración plasmática (eptifibatida, tirofibán y lamifibán) *(Figura 7) (Kleiman NS et al, 1998)*. Los cuatro fármacos se administran por vía endovenosa; se han demostrado eficaces en ensayos clínicos a gran escala y están en actual uso clínico *(De Luca G et al, 2011)*.

Se han desarrollado otros fármacos endovenosos inhibidores de la GPIIb/IIIa, incluidos el YM337 y el fradafibán, pero nunca han sido aprobados para uso clínico. Igualmente, se han desarrollado varios fármacos inhibidores orales de la GPIIb/IIIa para el tratamiento a largo plazo de pacientes con enfermedad coronaria estable. En contraste con los beneficios asociados a la administración endovenosa de antagonistas del receptor IIb/IIIa, los resultados obtenidos tras la administración de antagonistas orales (p. ej., xemilofibán, sibrafibán, orbofibán) fueron desalentadores. De hecho, diversos ensayos clínicos a gran escala han demostrado un aumento de la mortalidad tras el uso de varios preparados orales que, paradójicamente, se asociaron a más trombosis.

3.6. Antagonistas del receptor de la trombina

La trombina no es sólo un componente esencial en la cascada de coagulación, sino que además es primordial en la evolución del proceso

Publicaciones y Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

aterotrombótico *(Martorell L et al, 2008)*. La trombina activa las plaquetas al interactuar con dos receptores acoplados a proteínas G *(Figura 8*) pertenecientes a la familia de los receptores activados por proteasas, el PAR1 y el PAR4, y en menor grado con la GPIbα *(Kahn et al, 1999)*. PAR-1 presenta gran afinidad por la trombina y por ello es el efector principal de la cascada de señalización derivada de la interacción trombina-plaqueta. PAR-4 presenta una menor afinidad y junto a la GPIbα complementa a PAR-1 en las fases más tardías del proceso de activación. La activación del receptor se lleva a cabo mediante un proceso de proteólisis, a saber, la unión de la trombina con PAR produce una escisión del segmento aminoterminal del receptor y se generan nuevas cadenas aminoacídicas terminales (SFLLRN para PAR-1 y GYPGKF para PAR-4) que posteriormente autoestimulan otras regiones del receptor. Hasta la fecha se han evaluado a nivel preclínico cuatro antagonistas distintos del PAR-1 (SCH530348, SCH205831, SCH602539 y E5555) aunque sólo de dos, el SCH530348 (vorapaxar) y el E5555 (atopaxar), se ha realizado una investigación más avanzada en un ensayo clínico en fase III *(Figuras 7 y 8*).

El vorapaxar y el atopaxar son moléculas no proteicas que actúan como potentes antagonistas competitivos del receptor PAR-1 de la trombina. Ambos se administran por vía oral. El vorapaxar se absorbe rápidamente y consigue una rápida acción antiplaquetaria a las 2h, mientras que el atopaxar es algo más tardío (3,5h). El vorapaxar presenta una larga semivida, estimada de hasta 311h, mientras que la del atopaxar es de 23h. Ambos presentan una metabolización hepática lenta por el citocromo P450 CYP3A4. Por lo tanto, la administración concomitante de fármacos que modifican la actividad metabólica de la enzima (p. ej., ketoconazol, rifampicina) puede modular la concentración

Publicaciones y Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

final de vorapaxar. La eliminación de ambos fármacos es principalmente vía fecal (95%), aunque un 5% se excreta vía renal.

Hasta la fecha se han llevado a cabo ensayos clínicos en fase III *(Tricoci P et al, 2012; Morrow DA et al, 2012)* en los que se ha visto que la adición de vorapaxar a AAS y clopidogrel no mejora los objetivos principal ni secundario e incrementa significativamente el sangrado mayor y la hemorragia cerebral.

3.7. Moduladores del AMPc plaquetario

La activación y la agregación plaquetarias también pueden detenerse por elevación de la concentración de AMPc intracitoplásmico, lo cual se acompaña de una disminución del calcio intracitoplásmico, por transporte al interior de los gránulos densos, lo que causa inhibición de la función plaquetaria *(Figura 8*). La concentración intraplaquetaria de AMPc se regula por el sistema de la adenilciclasa (enzimas de membrana que catalizan la conversión del ATP en AMPc) y por las fosfodiesterasas, que catalizan el catabolismo del AMPc a AMP. Tanto los fármacos que estimulan la acción de la adenilciclasa como los que inhiben la acción de la fosfodiesterasa pueden tener acción antiagregante plaquetaria. Entre los primeros se encuentra la prostaciclina y entre los segundos, el dipiridamol *(Figura 7*). El dipiridamol inhibe la captación de adenosina en los eritrocitos, las plaquetas y las células endoteliales *in vitro* e *in vivo*. Por consiguiente, se produce un aumento de la concentración de adenosina localmente que actúa sobre el receptor A_2 plaquetario, estimula la adenilciclasa plaquetaria y, por lo tanto, aumenta la concentración de AMPc

Publicaciones y Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

plaquetario *(Figura 8*). Por ello, se inhibe la agregación plaquetaria en respuesta a diversos estímulos tales como PAF, colágeno y ADP y presenta propiedades vasodilatadoras.

3.8. Futuras aproximaciones antiplaquetarias

A pesar del gran avance en el arsenal antiplaquetario para el tratamiento y la prevención de la enfermedad isquémica coronaria *(Roldán I et al, 2010)* y la enfermedad cerebrovascular *(Gersh B et al, 2011)*, estos fármacos presentan aún ciertas limitaciones que dejan sin proteger a ciertos grupos de pacientes. Por ello, los esfuerzos actuales se centran no sólo en perfeccionar los agentes ya en uso a fin de que estos aumenten su eficacia y su seguridad, sino en desarrollar nuevos agentes que, mediante el bloqueo de nuevas dianas, se presenten como atractivas alternativas terapéuticas o aditivos a los regímenes antiplaquetarios ya establecidos sin aumentar el riesgo hemorrágico. Es necesario seguir profundizando en un mejor conocimiento de la fisiopatología de la activación plaquetaria. El notorio progreso en genómica y proteómica está generando información relevante acerca de los procesos que integran y vinculan las interacciones plaqueta-agonista, con las consiguientes vías de señalización y posterior estabilización del trombo, con el fin de desarrollar nuevas dianas terapéuticas que inhiban selectivamente los procesos desencadenantes de la enfermedad aterotrombótica.

Publicaciones y Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

4. FARMACOLOGÍA HUMANA DEL ÁCIDO ACETILSALCÍLICO Y DE SU FORMULACIÓN DE LIBERACIÓN SOSTENIDA

4.1. Farmacodinamia

El mecanismo de acción antitrombótico del ácido acetilsalicílico es precisamente el centro del denominado «dilema del ácido acetilsalicílico». Como ya se ha comentado el ácido acetilsalicílico bloquea irreversiblemente a la enzima ciclooxigenasa (COX). El dilema del ácido acetilsalicílico se basa en que, al inhibir la COX, teóricamente impediría tanto la síntesis de TxA_2, como de PGI_2, vascular, lo cual no sería una actitud antitrombótica óptima. No obstante, se observó que la enzima plaquetaria se inhibía en mayor medida que la vascular, planteándose que debería existir una dosis que redujera suficientemente la síntesis de TxA_2 respetando al máximo la de PGI_2; definir esta dosis constituye el «dilema del ácido acetilsalicílico».

Actualmente se acepta que la explicación de este dilema es de tipo farmacocinético, hipótesis basada en el hecho de que el AAS posee en el organismo como metabolito principal al ácido salicílico (AS), el cual se une a la COX pero no la inhibe, sin embargo compite con el AAS y evita la unión de éste a la enzima. Al administrar dosis altas de AAS (mayores de 300 mg/día), en la circulación prehepática se bloquearía la COX plaquetaria y la vascular *(Cerletti et al., 1987)*, posteriormente se ejercería un efecto de primer paso hepático, formándose una determinada proporción de AS, pero también saldría a la circulación sistémica suficiente cantidad de AAS sin desacetilar como para competir con su metabolito e inhibir la COX vascular, permaneciendo inhibida prehepáticamente la plaquetaria. Al administrar dosis moderadamente bajas de

Publicaciones y Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

AAS (menores de 200 mg/día) la diferencia respecto al caso anterior estaría en que el hígado sería suficiente como para metabolizar casi todo el AAS en AS en el primer paso, saliendo a la circulación sistémica muy poca cantidad proporcional de AAS, insuficiente para competir con el AS a nivel de la ciclooxigenasa vascular, por lo que en arterias periféricas estaría respetada la síntesis de prostaciclina, mientras que la de tromboxano plaquetario vendría ya inhibida prehepáticamente *(Figura 11) (Pedersen et al, 1984; Fitzgerald et al, 1991).*

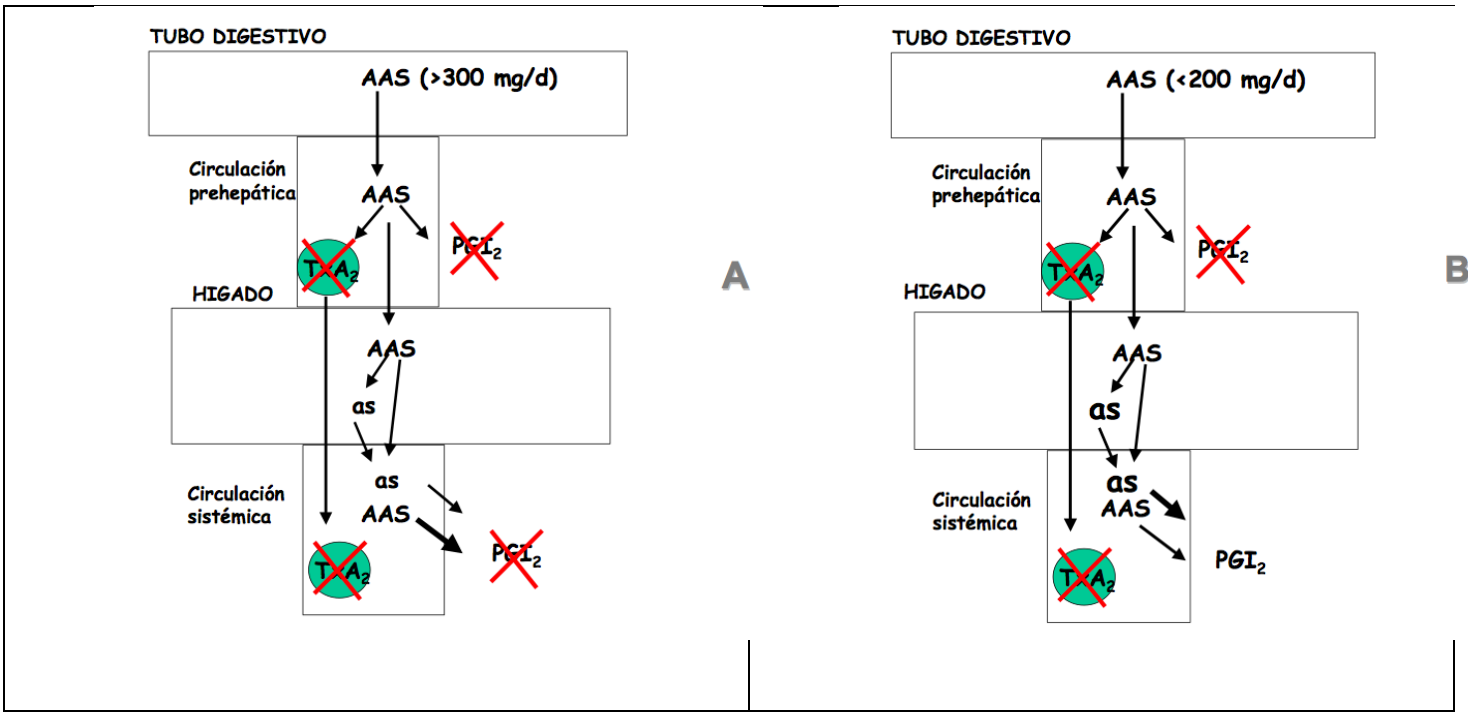


Figura 11. Explicación cinética del dilema de la dosis de aspirina. A. Administración de dosis altas. B. Administración de dosis moderadamente bajas. AAS: Ácido acetilsalicílico, AS: Ácido salicílico

Publicaciones y Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

Por lo tanto, parece lógico aceptar que sería útil una formulación de AAS que lograse unos niveles pequeños pero constantes de AAS (suficientes para bloquear el funcionalismo plaquetario) y, sobre todo, de formación de AS suficiente y constante para cumplir la competencia por la COX vascular antes descrita e impedir la inhibición de la producción endotelial de prostaciclina *(Fitzgerald et al, 1991).*

Existe una forma de AAS de liberación sostenida que reúne estos requisitos, al menos desde un punto de vista teórico, ya que esta forma galénica consiste en microcápsulas que liberan el AAS progresivamente, con lo cual es como si administrásemos por vía oral una "infusión continua" de dosis bajas de AAS. En este sentido, nuestro grupo realizó un trabajo en voluntarios sanos, con el fin de evaluar si realmente la administración de esta forma farmacéutica presentaba un perfil farmacodinámico diferente a la formulación clásica de AAS. Por otra parte, el AAS ejerce un mayor efecto antiagregante plaquetario cuando hay leucocitos presentes en el medio, explicándose este hecho porque dicho fármaco estimula la síntesis de óxido nítrico en los neutrófilos. En este trabajo se concluyó que la administración de la formulación sostenida de 150 mg mantenía similar farmacodinamia y farmacocinética que la formulación clásica excepto para la liberación más débil de la prostaciclina y la mayor producción de óxido nítrico, efectos que son adyuvantes potencialmente útiles en la prevención secundaria de accidentes trombóticos *(De la Cruz et al, 2000)*.

Por último, se eligió la dosis de 150 mg debido a que, en los trabajos que realizan metaanálisis de los estudios clínicos con AAS se recomienda el

Publicaciones y Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

margen de dosis de 75-300 mg/día. No obstante, los trabajos clínicos que usan 75 mg/día presentan una mayor desviación de resultados, siendo el análisis en conjunto menos ajustado que en aquellos estudios clínicos que usan 150 mg o más. Por ello, en espera de la realización de más ensayos con dosis menores de 150 mg/día, se decidió estudiar como mínima dosis eficaz y ampliamente estudiada, la de 150 mg. Por otra parte, dichos estudios con 75 mg, están realizados con AAS de liberación normal, es decir, el paso a la sangre es rápido y completo, hecho que no podemos asegurar con los preparados de liberación sostenida, por lo que, en estos casos, la cantidad de AAS que actúa no es la equivalente a los 75 mg. Si tenemos en cuenta que 75 mg ya es el límite inferior recomendado, correríamos el peligro con la forma de liberación sostenida, de ofrecer una disponibilidad de AAS insuficiente para inhibir el funcionalismo plaquetario.

4.2. Farmacocinética

Los parámetros cinéticos del ácido acetilsalicílico han sido ampliamente estudiados. Su biodisponibilidad tras la administración oral oscila entre un 80% y un 100%. El ritmo de absorción va a depender en gran medida del tipo de preparado galénico de ácido acetilsalicílico, de la dosis administrada y del pH del contenido gástrico.

En este sentido, el ácido acetilsalicílico es un ácido débil, por lo que en un medio ácido tiende a permanecer en forma no ionizada, es decir liposoluble, de ahí que en el estómago se inicie una importante absorción al torrente

Publicaciones y Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

sanguíneo. En el caso de AAS de liberación sostenida, la formulación en microcápsulas, evita esta rápida absorción debida al pH del tubo digestivo. Así, en el preparado utilizado en el estudio de administración única *(De La Cruz et al., 2000)*, la formulación galénica produce un grado de liberación de ácido acetilsalicílico progresivo, de la siguiente forma: 15% en la 1ª h (pH 1), 25% en la 2ª h (pH 1), 50% en la 3ª h (pH 6.8), 80% en la 4ª h (pH 6.8) y 100% entre la 5ª-6ª h (pH 6.8).

El ácido acetilsalicílico, ya desde la propia luz intestinal, pero con mayor intensidad en el tejido hepático, se transforma en su metabolito desacetilado ácido salicílico, el cual se une a la ciclooxigenasa, pero no la inhibe (véase el apartado de farmacodinamia del ácido acetilsalicílico).

Hay muy pocos estudios publicados que recojan concentraciones plasmáticas de aspirina o de salicilatos, después de una única dosis, de una formulación de aspirina de liberación sostenida. Combinando datos de pequeños estudios, se desprende que distintos comprimidos de liberación sostenida presentan una cinética de liberación diferente. Así, tras una única dosis oral de aspirina de 1.3 g (dos comprimidos de liberación sostenida de 650 mg), se obtienen los siguientes parámetros farmacocinéticos:

Ácido acetilsalicílico	Ácido salicílico
Cmax: 3 μg/mL; Tmax: 1h	Cmax: 70-80 μg/mL; Tmax: 4 h.

Las concentraciones séricas de aspirina disminuyeron a menos de 1 μg/mL a las 3 horas y las concentraciones séricas de salicilatos fueron de 60 μg/mL a las 8 horas, 45 μg/mL a las 12 horas y 25 μg/mL a las 16 horas.

Publicaciones y Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

Después de una única dosis oral de 1.6 g (dos cápsulas de 800 mg) de una formulación de aspirina de liberación sostenida administrada a adultos sanos en un estudio cruzado, se obtuvo una concentración plasmática máxima de aspirina de 1 μg/mL obtenida dentro de las 2 horas y una concentración plasmática de salicilato de 22 μg/mL dentro de las 8-12 horas. La concentración plasmática de salicilatos disminuyó a 15 μg/mL a las 24 horas *(Anónimo. AHFS Drug Information 2000).*

4.3. Interacciones

Las interacciones del ácido acetilsalicílico se basan fundamentalmente en su unión a proteínas plasmáticas y competición con otros fármacos por esta unión. No obstante, clínicamente son muy pocas las consecuencias de este tipo de interacción, que tengan repercusiones importantes *(Clissold, 1986).*

Podemos destacar dos interacciones que pudieran tener una repercusión clínica: la administración conjunta con anticoagulantes orales o con antidiabéticos orales.

En el primer caso, se ha observado que la administración de dosis altas de ácido acetilsalicílico (> 3 g/día), pueden tener algún efecto anticoagulante, si bien éste es discreto. Sin embargo, la administración conjunta con anticoagulantes orales produce un desplazamiento de éstos de su unión a las proteínas plasmáticas, lo cual incrementa su fracción libre en plasma y por ende su actividad anticoagulante, pudiendo incrementar el riesgo hemorrágico que estos fármacos poseen.

Publicaciones y Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

En el caso de los antidiabéticos orales, siguiendo el mismo mecanismo anterior, el ácido acetilsalicílico puede incrementar ostensiblemente la fracción libre de aquellos, pudiendo incrementar la posibilidad de accidentes hipoglucémicos, sobre todo en pacientes diabéticos de edad avanzada

4.4. Eficacia

Obviamente las indicaciones y uso clínico de AAS de liberación sostenida coinciden plenamente con las de AAS normal, ya que realmente este preparado mejora el perfil farmacodinámico de la molécula y, por ende su aplicación al ser humano. Por lo tanto, las aplicaciones clínicas de AAS de liberación sostenida son las mismas que para AAS normal, si bien en la mayoría de los estudios y ensayos clínicos, no se he testado específicamente el preparado de liberación sostenida.

4.5. Seguridad

La mayor parte de las reacciones adversas descritas para ácido acetilsalicílico se derivan de la inhibición no selectiva de la síntesis de prostaglandinas y prostanoides. Así, el bloqueo de la ciclooxigenasa a nivel gástrico origina una disminución del control de la prostaglandina E_2 y de la prostaciclina sobre el moco gástrico. Este mismo efecto a nivel renal, facilita que se reduzca el flujo sanguíneo glomerular. Otros efectos adversos, como la reacción anafiláctica a salicilatos, son independientes de su acción

Publicaciones y Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

farmacológica principal al disminuir la síntesis de prostaglandinas y prostanoides.

Hemos de suponer con bastante seguridad, que el respeto de la síntesis de prostaciclina es un punto importante para predisponer a una menor incidencia de reacciones adversas, ya que se conservaría un factor estimulante de la producción de moco gástrico (prostaciclina), elemento antiulceroso claro, así como un factor vasodilatador renal, lo cual disminuye el riesgo de disminución del flujo sanguíneo renal descrito para los antiinflamatorios no esteroideos.

Por lo tanto, el AAS de liberación sostenida, al respetar la síntesis de prostaciclina en mayor medida que lo hace 150 mg de ácido acetilsalicílico de liberación normal, está en mejores condiciones para respetar ambos factores: el moco gástrico y el flujo sanguíneo renal.

Se calcula que, en términos generales, la incidencia general de reacciones adversas gastrointestinales se cifra en un 2-6% de los pacientes que toman ácido acetilsalicílico. Estas reacciones son dispepsias, náuseas y vómitos. El riesgo de hemorragia gástrica es muy bajo, cifrándose aproximadamente en 10-15 casos por cada 100.000 pacientes tratados con ácido acetilsalicílico. Estas cifras se incrementan con la dosis administrada, de ahí que ante una igualdad de eficacia entre dosis altas y bajas, se prefieran estas últimas en la prevención secundaria del fenómeno trombótico. Asimismo, la ventaja de AAS de liberación sostenida, al respetar la síntesis de prostaciclina, incrementa aún más la bondad de su perfil farmacodinámico y terapéutico.

Publicaciones y Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

La nefropatía por ácido acetilsalicílico suele aparecer con dosis altas del mismo y en tratamientos a largo plazo, no teniendo relevancia en su uso como profilaxis secundaria de los accidentes trombóticos.

Publicaciones y Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

Objetivos

Publicaciones y Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

Publicaciones y
Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

1. JUSTIFICACIÓN

Actualmente en España la enfermedad isquémica del corazón es la que ocasiona un mayor número de muertes cardiovasculares (31% en total). De todo su espectro el infarto agudo de miocardio es el más frecuente, con un 63% (67% en los varones y 58% en las mujeres).

La importancia de los antiagregantes en la terapéutica actual está fuera de toda duda. Numerosos ensayos clínicos han establecido la eficacia de estos fármacos en pacientes afectados de cardiopatía isquémica, accidentes cerebrovasculares y claudicación intermitente. Incluso se han publicado estudios que demuestran la utilidad de algunos fármacos de este grupo en la prevención de las complicaciones retinianas de la diabetes.

Sin duda alguna el ácido acetilsalicílico es el fármaco antiagregante empleado con mayor frecuencia, sin embargo, y a pesar de su centenaria existencia, quedan pendientes dudas sobre su dosificación, mecanismos de acción implicados, asociación con otros tratamientos que mejoren su perfil clínico, importancia del ácido salicílico en la terapéutica y, en relación con este aspecto, formas de presentación que mejoren la efectividad y la seguridad de la aspirina.

En este sentido, es aceptado que un aporte mantenido de cantidades bajas de ácido acetilsalicílico a la circulación sanguínea, ofrece un perfil farmacocinético que condiciona un mejor comportamiento ante factores

Publicaciones y Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

antitrombóticos endógenos, tales como la prostaciclina y el óxido nítrico, respecto a la administración del fármaco en mayor cantidad y menor tiempo en sangre. Por ello se desarrolló la forma galénica de liberación sostenida, la cual va liberando ácido acetilsalicílico desde el estómago hasta el intestino de forma progresiva y constante. En voluntarios sanos, se ha demostrado un efecto antiagregante similar al mostrado por ácido acetilsalicílico de liberación normal, pero un mayor respeto de la síntesis de prostaciclina y un estímulo de la producción de óxido nítrico más prolongado en el tiempo (De la Cruz et al, 2003).

Por este motivo, conocida la efectividad del uso crónico del ácido acetilsalicílico en la prevención secundaria de la isquemia coronaria, y ante los nuevos descubrimientos relacionados con el papel vasodilatador y antioxidante del ácido salicílico, se diseña el presente estudio farmacodinámico y de seguridad entre dos formulaciones de ácido acetilsalicílico: una normal (AAS-LN) y otra de liberación sostenida (AAS-LS), respecto a su uso en una población de estudio de pacientes con cardiopatía isquémica crónica documentada.

Publicaciones y Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

2. OBJETIVOS

2.1. Objetivos General:

Evaluar la eficacia y seguridad de ácido acetilsalicílio de liberación sostenida frente al compuesto de liberación normal, en pacientes con cardiopatía isquémica de evolución crónica.

2.2. Objetivos específicos:

La valoración del perfil farmacodinámico (perfil antiagregante, balanza de prostanoides y óxido nítrico) de un preparado de AAS-LS frente a un preparado de AAS-LN, 150 mg.

La valoración del perfil de seguridad de las 2 diferentes formulaciones de ácido acetilsalicílico (LS y LN) utilizadas en el presente ensayo.

Publicaciones y Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

Publicaciones y
Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

Metodología

Material

Publicaciones y Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

Publicaciones y
Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

1. INSTRUMENTAL Y APARATOS

1.1. Materiales comunes:

- Agitador de tubos de ensayo modelo Reax 2000. Heidolph, Comecta S.A. Alemania.

- Agitador magnético. Agimatic-S. Selecta. España.

- Balanza de precisión modelo AJ-100. Mettler Instruments AG. Suiza.

- Baño termostatado con temperatura variable de 0º a 100ºC y con sistema automático regulable de agitación, modelo Unitronic 320 OR. Selecta. España.

- Centrífuga refrigerada modelo 5800. Kubota Co. Japón

- Centrífuga de tubos cónicos Eppendorf con velocidad fija 10.000 x g y temporizador graduable de 1 a 5 minutos, modelo 5415-S. Eppendorf. Alemania.

- Cámara de congelación a – 20ºC. Eurocold.

- Cámara frigorífica a – 4ºC. Eurocold.

- Contador celular hematológico MD 10. Coulter Electronics Ltd.UK.

- Destiladora de agua Milli-Q RG. Millipore. Francia.

- Máquina para fabricar y triturar hielo, modelo AF-10. Scotsman, Italia.

- Peachímetro digital modelo. micro-pH 2.000. Crison. España.

Publicaciones y Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

- Pipetas Pasteur desechables. Laboplast. España.

- Pipetas de volumen variable de 5-40 μL, 40-200 μL y de 200-1000 μL, Extend. Menarini. España.

- Pipetas Nichipet, modelo 5000 DG, 20 μL, 200 μL, 1000 μL, 5000 μL. Nichyro. Japón.

- Puntas de pipeta desechables de 1-200 y de 100-1.000 μL. Daslab España.

- Rejillas metálicas para sujeción de tubos.

- Tubos cónicos de plástico de 5 ml. Eppendorf. Alemania.

- Tubos de plástico siliconados graduados de 5 y 10 mL. Eurotubo. España.

- Ultracongelador a –80. Heraeus Sepatech.

1.2. Material para técnicas de agregometría:

- Agregómetro de impedancia eléctrica de doble canal con control de temperatura y de velocidad de agitación variable, modelo 540-VS. Chronolog Corporation. Havertown. USA.

- Agregómetro de transmisión óptica de cuatro canales digital, con longitud de onda de medida de 650 nm, con registrador incorporado de inscripción termográfica y temporizador programable, modelo PA-3210. Dic. Kyoto. Kagaku Co. Ltd. Distribuido por Menarini División Diagnóstica. Barcelona. España.

Publicaciones y Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

- Cubetas siliconadas para agregómetro de impedancia eléctrica de 10 x 45 mm. Chrono-log Corporation. Havertown. USA.

- Imanes de agitación para cubetas de agregometría.

- Registrador de 2 canales para agregómetro de impedancia eléctrica, modelo 2210 recorder. LKB-Bromma. Suecia.

1.3. Material para técnicas de ELISA:

- Lector de placas de ELISA, ELX 800. Bio-Tek Instruments, Inc. USA.

1.4. Material para técnicas de óxido nítrico

- Electrodo de NO correspondiente al Sensor TIP 200 UM ISO – NOP 200. World Precision Instruments Inc, USA.

1.5. Material para la determinación de nitritos plasmáticos

- Filtros Ultrafree-MC para microcentrífuga (Milipore).

Publicaciones y Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

1.6. Material para técnica cromatográfica

- Equipo de cromatografía líquida de alta presión Hewlett-Packard, modelo 1100. Agilent Technology. Madrid. España. Se utilizó una columna Zorbax SB-C18 con dimensiones de 4.6 x 250 mm y un tamaño de partícula de 5 μm.

- Filtros de celulosa reducida de 0.45 μm de tamaño de poro y 13 mm de diámetro (Hewlett-Packard)

- Viales de 2 ml (Hewlett-Packard)

Publicaciones y Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

2. REACTIVOS

2.1. Reactivos comunes:

- Agua destilada.
- Alcohol etílico al 96%. Código 212800. Panreac. Barcelona. España.
- Citrato sódico. Pm 294,1. Código131655. Panreac. Barcelona. España.
- Cloruro sódico isotónico. Osmolaridad 308 mOsm/L. Bieffe Medical. Italia.
- Heparina sódica al 5%, viales de 5 ml. ROVI. España.
- Hidróxido sódico (NaOH). Pm 40.0. Código S-5881. Sigma Chemical Co. St. Louis. USA.
- Ionóforo de calcio A 23187. Sigma Chemical Co. USA.
- Solución tampón fosfato salino (PBS). Código 3906. Bio-Whittaker. Maryland. USA.

2.2. Reactivos para técnicas de agregometría:

- Ácido araquidónico 2,5 mg de residuo liofilizado (5 mg/mL). Código 101297. Biodata Corporation. U.S.A.
- Colágeno, 3 ml de suspensión de colágeno tendinoso bovino (100 μL/mL). Aggrepack. Menarini S.A. Italia.

Publicaciones y Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

- Diluyente de los agentes inductores de agregación: solución Tris-buffer 0.05 molar + ClNa 2,2 g/L, pH 7,4. Código U-5140. Menagent. Menarini S.A.

- Disolvente de los agentes inductores de agregación: agua destilada con preservativo antimicrobiano. Código U-5140. Menagent. Menarini S.A.

2.3. Reactivos para separación celular:

- Histopaque 1119 (6 g/dL de Ficoll tipo 400, 16.7 g/dl de diatrizoato sódico en solución aséptica). SIGMA Diagnostic. USA.

- Histopaque 1077 (5.7 g/dL de Ficoll tipo 400, 9.0 g/dL de diatrizoato sódico en solución aséptica). SIGMA Diagnostic. USA.

2.4. Reactivos para técnicas de ELISA:

- Kit comercial para la determinación de tromboxano B_2 por enzimoinmunoensayo. Código RPN 220. Biotrak. Amersham International. Inglaterra.

- Kit comercial para la determinación de 6-keto-PGF_{1_α} por enzimoinmunoensayo. Código RPN 221. Biotrak. Amersham International. Inglaterra.

-

Publicaciones y Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

2.5. Reactivos para técnicas de óxido nítrico:

- Ionóforo de Calcio (A 23187)

2.6. Reactivos para la determinación de nitritos plasmáticos:

- Kit comercial por colorimetría (Cayman Chemical, Ann Arbor, MI, EE.UU.

2.7. Reactivos para la técnica cromatográfica:

- Fluoruro potásico. Sigma Chemical Corp. St Louis, Mo. USA.
- Acido Perclórico. Merck España. Madrid. España.
- Acetonitrilo. Merck España. Madrid. España.
- Metanol. Merck España. Madrid. España.
- Acido ortofosfórico 85%. Merck España. Madrid. España.
- Acido acetilsalicílico y ácido salicílico. Sigma Chemical Corp. St Louis, Mo. USA.

Publicaciones y Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

3. FÁRMACOS

Las cápsulas de ácido acetilsalicílico (AAS) de liberación normal y de AAS de liberación sostenida fueron manufacturadas por Madaus S.A., Barcelona, España.

Denominación genérica, nombre comercial, forma farmacéutica y composición:

3.1. Fármaco experimental:

Acido acetilsalicílico de liberación sostenida 150 mg

Nombre comercial: Tromalyt 150

Fabricante: Madaus, S.A.

Forma farmacéutica: Cápsulas de almidón resistente que contienen 150 mg de ácido acetilsalicílico de liberación sostenida, en forma de micropellets.

3.2. Fármaco de referencia:

Acido acetilsalicílico de liberación normal 150 mg

Nombre comercial: ----

Forma farmacéutica: Cápsulas de almidón resistente que contienen 150 mg de ácido acetilsalicílico de liberación normal

Publicaciones y Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

En ambos casos se utilizaron cápsulas de gelatina dura estándar. De esta forma, el ritmo acumulativo de liberación de AAS, cuantificado *in vitro*, es el siguiente: 15% en la 1ª h (pH 1), 25% en la 2ª h (pH 1), 50% en la 3ª h (pH 6.8), 80% en la 4ª h (pH 6.8) y 100% entre la 5ª-6ª h (pH 6.8).

Los números de lote, los certificados de análisis y las fechas de caducidad fueron proporcionadas por Madaus, S.A. y son parte del Archivo del Ensayo (Clinical Trial Master File (CTMF), código de protocolo TROM-EC-ECC-01).

Publicaciones y Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

Publicaciones y
Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

Métodos

Publicaciones y Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

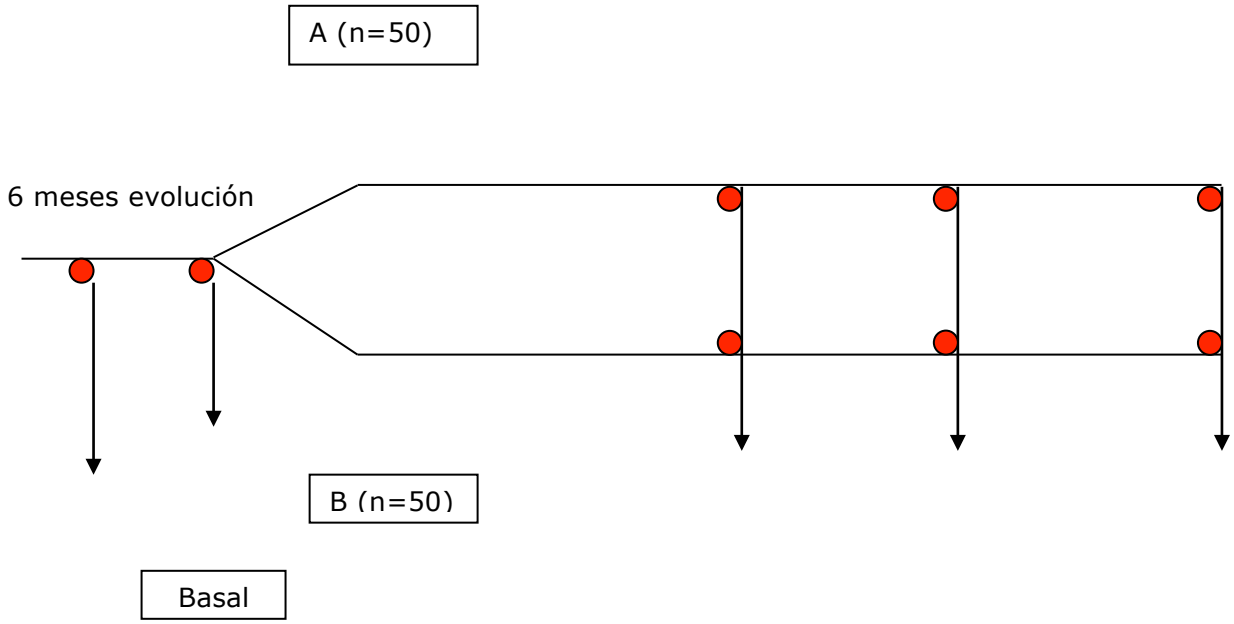
Publicaciones y
Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

1. DISEÑO DEL ESTUDIO Y DESCRIPCIÓN DEL PROCESO EXPERIMENTAL

1.1. Diseño del estudio:

Este ensayo se llevó a cabo siguiendo un diseño prospectivo, paralelo de dos vías, aleatorizado doble ciego, comparando el efecto de la administración de dos formulaciones distintas de ácido acetilsalicílico (AAS) en pacientes con cardiopatía isquémica estable.

Diseño del ensayo:



Publicaciones y Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

Una vez identificado un paciente que cumplía los criterios de inclusión tras la correspondiente historia clínica y aceptación por el mismo de participar en el ensayo con firma de consentimiento informado, se le asignaba a un grupo de tratamiento de forma aleatoria, que se realizó mediante una aleatorización por permutación de bloques. Así para dos tratamientos, bloques de 2 pacientes, asignando AB para los dígitos 0-4 y BA para los dígitos 5-9.

1.2. Calendario de vistas y evaluaciones:

Durante el ensayo se realizaron las siguientes visitas de seguimiento:

- Visita basal (V0)
- Visita 1 (V2): se realizó a los 2 meses de iniciado el tratamiento.
- Visita 2 (V6): se realizó a los 6 meses de iniciado el tratamiento.
- Visita 3 (V12): se realizó a los 12 meses de iniciado el tratamiento. Esta fue la visita de finalización del ensayo.

Publicaciones y Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

2. DISCUSIÓN DEL DISEÑO DEL ESTUDIO Y DEL GRUPO CONTROL

Se eligió un diseño paralelo en base a las características de la enfermedad y la duración del seguimiento. Aunque se eligieron pacientes con enfermedad coronaria de evolución crónica, las condiciones clínicas podían variar durante el periodo de seguimiento (lo que hizo descartar un diseño cruzado).

En ningún caso puede obviarse la práctica clínica habitual, que indica tratamiento antiagregante en estos pacientes, lo que hace necesario la comparación con el fármaco de referencia en la prevención secundaria de la enfermedad cardiovascular. Para evitar confusión, se incluyeron en el estudio a aquellos pacientes en tratamiento antiagregante con ácido acetilsalicílico, excluyendo aquellos en tratamiento con clopidogrel sólo o asociado a AAS.

Publicaciones y Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

3. SELECCIÓN DE LA MUESTRA DEL ESTUDIO

3.1. Criterios de inclusión:

Pacientes diagnosticados de cardiopatía isquémica crónica documentada, que permanezcan estables en los últimos 6 meses, sin necesidad de ingreso hospitalario durante este tiempo.

Los pacientes seleccionados cumplieron al menos uno de los siguientes criterios:

A. *Infarto de miocardio previo* demostrable por ingreso hospitalario con curva enzimática típica, presencia de ondas de necrosis en el electrocardiograma o con pruebas de imagen (ecocardiograma o gammagrafía miocárdica).
B. *Episodios previos de angina inestable* en los que se evidenciaran cambios eléctricos isquémicos en el electrocardiograma o movimiento enzimático de CPK y/o troponina en su fase aguda.
C. Pacientes con *revascularización coronaria previa quirúrgica o percutánea.*
D. Pacientes con *enfermedad arterial coronaria significativa en coronariografía previa* (lesión de al menos 70% en una arteria principal coronaria).

Publicaciones y Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

3.2. Criterios de exclusión:

Los pacientes seleccionados NO presentaron ninguno de los criterios siguientes:

A. Pacientes con otra patología que requiera tratamiento con antiagregantes.
B. Pacientes en tratamiento con heparinas de bajo peso molecular u anticoagulantes orales.
C. Pacientes con historia de hipersensibilidad al ácido acetilsalicílico.
D. Pacientes con antecedentes o historia de ulcus péptico en el momento de la inclusión.
E. Pacientes con historia de hemorragia de causa no traumática.
F. Pacientes con insuficiencia renal crónica, sometidos o no a hemodiálisis.
G. Pacientes con insuficiencia hepática.
H. Mujeres en edad fértil que no empleen un método anticonceptivo efectivo durante el curso del ensayo.
I. Lactancia.
J. Alteraciones psiquiátricas que dificulten la realización o seguimiento del ensayo.
K. Pacientes con neoplasias activas o en tratamiento.
L. Pacientes cuya expectativa de vida por su comorbilidad sea inferior a 12 meses.
M. Pacientes que no den su consentimiento informado de su inclusión.

Publicaciones y Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

3.3. Abandonos de los sujetos del estudio:

Cualquier paciente podía abandonar el estudio en cualquier momento bien por decisión del propio paciente o bien por decisión del investigador.

Los pacientes incluidos podían finalizar el estudio antes del tiempo previsto si se contemplaban alguna de las siguientes circunstancias:

A. Decisión del paciente

B. Violación mayor del protocolo

C. Acontecimiento adverso que impida la continuidad del paciente en el ensayo

D. Pérdida del paciente durante el seguimiento

En los casos en que el paciente finalizó el ensayo antes del tiempo previsto, y siempre que fue posible, se le solicitó que acudiese al hospital para realizar la visita de terminación del ensayo, en la cual se recogieron los siguientes datos:

- Exploración física, Frecuencia cardíaca y presión arterial.

- ECG, Hematología y Bioquímica

- Recogida de muestras para determinaciones de parámetros de función plaquetaria, estado oxidativo y producción de óxido nítrico. Así como otros parámetros relacionados: mediadores inflamatorios, PCR y Beta-oxidación LDL

Publicaciones y Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

- Acontecimientos adversos y Medicación concomitante

- Motivo de interrupción del ensayo

Publicaciones y Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

4. TRATAMIENTOS

4.1. Tratamiento administrado:

Un grupo recibió:

150 mg de *Acido acetilsalicílico de liberación sostenida (AAS-LS)* una vez día.

El otro grupo recibió:

150 mg de *Acido acetilsalicílico de liberación normal (AAS-LN)*, una vez día.

Ambas formulaciones se presentaban en cápsulas que contenían 150 mg de fármaco. Con el fin de mantener el carácter doble ciego, la medicación fue preparada de tal manera que tanto las características organolépticas como los envases fueron iguales para los dos grupos de tratamiento.

4.2. Identificación del fármaco objeto de estudio:

Los medicamentos para investigación fueron preparados por Madaus S.A, Barcelona (España).

Denominación genérica, nombre comercial, forma farmacéutica y composición:

Fármaco experimental:

Acido acetilsalicílico de liberación sostenida (AAS-LS), 150 mg.

Nombre comercial: Tromalyt 150

Fabricante: Madaus, S.A.

Publicaciones y Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

Forma farmacéutica: Cápsulas de almidón resistente que contienen 150 mg de ácido acetilsalicílico de liberación sostenida, en forma de micropellets.

Fármaco de referencia:

Acido acetilsalicílico de liberación normal (AAS-LN), 150 mg

Nombre comercial: ----

Forma farmacéutica: Cápsulas de almidón resistente que contienen 150 mg de ácido acetilsalicílico de liberación normal

Los números de lote, los certificados de análisis y las fechas de caducidad fueron proporcionadas por Madaus, S.A. y son parte del Archivo del Ensayo (Clinical Trial Master File (CTMF), código de protocolo TROM-EC-ECC-01).

4.3. Método de asignación de los pacientes a los grupos de tratamiento:

La asignación al grupo de tratamiento se realizó mediante una aleatorización por permutación de bloques. Así para dos tratamientos, bloques de 2 pacientes, asignando AB para los dígitos 0-4 y BA para los dígitos 5-9.

El tratamiento aleatorizado se inició una vez identificado el paciente y realizada la correspondiente historia clínica.

Publicaciones y Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

4.4. Selección de la dosis de los tratamientos:

Es aceptado que un aporte mantenido de cantidades bajas de ácido acetilsalicílico a la circulación sanguínea, ofrece un perfil farmacocinético que condiciona un mejor comportamiento ante factores antitrombóticos endógenos, tales como la prostaciclina y el óxido nítrico, respecto a la administración del fármaco en mayor cantidad y menor tiempo a sangre. Por ello se desarrolló la forma galénica de liberación sostenida en forma de micropellets conteniendo 150 mg de ácido acetil salicílico, la cual va liberando ácido acetilsalicílico desde el estómago hasta el intestino, de forma progresiva y constante. En voluntarios sanos, el grupo de investigadores de este estudio ya demostró un efecto antiagregante similar al mostrado por ácido acetilsalicílico de liberación normal, pero un mayor respeto de la síntesis de prostaciclina y un estímulo de la producción de óxido nítrico más prolongado en el tiempo (*De la Cruz JP et al, 2003*).

Por ello, para este ensayo en pacientes en administración prolongada, se optó como dosis más adecuada la de 150 mg en una sola toma al día.

4.5. Tiempo de administración:

La duración del tratamiento a estudio se estableció en 12 meses.

Publicaciones y Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

4.6. Condiciones de enmascaramiento doble ciego:

Ambas formulaciones se presentaron en cápsulas conteniendo 150 mg de fármaco. Con el fin de mantener el carácter doble ciego, la medicación fue preparada de tal manera que tanto las características organolépticas como los envases fueron iguales para los dos grupos de tratamiento.

4.7. Tratamiento previo y concomitante:

Se permitieron las medicaciones concomitantes consideradas necesarias para los cuidados de apoyo y seguridad del paciente. El uso de medicación concomitante se recogió en el Cuaderno de recogida de datos (CRD).

Se consideraron medicaciones no permitidas aquellas especificadas en los criterios de exclusión, tales como el tratamiento con otros antiagregantes plaquetarios distintos a los del ensayo (clopidogrel…), las Heparinas de bajo peso molecular o los anticoagulantes orales, por interferir en el objeto del estudio.

4.8. Cumplimiento del tratamiento

Para evaluar el cumplimiento del tratamiento se procedió al recuento de la medicación en cada visita-control, registrando el número de cápsulas consumidas, y la cantidad esperada de cápsulas consumidas, con lo que se obtuvo un ratio o porcentaje de cumplimiento (número de cápsulas

Publicaciones y Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

consumidas/número esperado de cápsulas consumidas x 100).

El investigador recordaba al paciente que debía traer consigo en cada una de las visitas la medicación, incluyendo los blísteres utilizados y los no utilizados, para que se pudiera proceder al recuento de la misma.

También se evaluó el cumplimiento siguiendo la metodología de Morisky-Green (valoración de cumplimiento auto-comunicado):

1. ¿Se olvida alguna vez de tomar el medicamento?

2. ¿Se toma el fármaco a la hora indicada?

3. Cuando se encuentra bien ¿deja alguna vez de tomarlo?

4. Si alguna vez le sienta mal ¿deja de tomar la medicación?

Publicaciones y Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

5. VARIABLES DE EFICACIA Y SEGURIDAD

5.1. Evaluación de eficacia y seguridad. Esquema.

El esquema de las variables a determinar en cada visita fue el siguiente:

Plan de seguimiento Variables Clínicas

	Basal	**2 m**	**6 m**	**12 m**
Fecha				
Criterios de inclusión/exclusión	X			
Consentimiento informado	X			
Presión arterial	X	X	X	X
Frecuencia cardíaca	X	X	X	X
IMC	X	X	X	X
Auscultación C-R	X	X	X	X
Explor. Abdominal	X	X	X	X
Edemas	X	X	X	X
Ingurgitación Yugular	X	X	X	X
Disnea (NYHA)	X	X	X	X
Ortopnea	X	X	X	X
Astenia	X	X	X	X
Dolor anginoso	X	X	X	X

Publicaciones y Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

ECG	X		X	X
Tratamiento concomitante	X	X	X	X
Acontecimientos adversos		X	X	X
Entrega de medicación	X	X	X	X
Cumplimiento terapéutico	X	X	X	X

IMC: Índice de masa corporal

Auscultación C-R: Auscultación cardio-respiratoria

ECG: Electrocardiograma

Publicaciones y Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

Plan de seguimiento Variables Analíticas

	Basal	2 m	6 m	12 m
Fecha				
Variables bioquímicas				
Imax (Colágeno)	X	X	X	X
Imax (AAraquid)	X	X	X	X
TxB_2	X	X	X	X
6-keto-PGF_{1_α}	X	X	X	X
NO	X	X	X	X
MDA	X	X	X	X
Glutation total	X	X	X	X
GSH	X	X	X	X
GSSG	X	X	X	X
GSH-px	X	X	X	X
GSSG-rd	X	X	X	X
GSH-tf	X	X	X	X
SOD Cu-Zn	X	X	X	X
SOD Mn	X	X	X	X
Peroxinitritos	X	X	X	X
IL-1β	X	X	X	X
IL-6	X	X	X	X
IL-10	X	X	X	X
TNFα	X	X	X	X
PCR	X	X	X	X
Beta-oxid LDL	X	X	X	X
Nivel AAS	X	X	X	X
Nivel AS	X (3-4h/ingesta)	X (3-4h/ingesta)	X (3-4h/ingesta)	X (3-4h/ingesta)

Publicaciones y Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

Analítica general				
CPK	X		X	X
LDH	X		X	X
Hematimetría	X		X	X
Glucosa	X		X	X
Colesterol Total	X		X	X
Triglicéridos	X		X	X
LDL-Col.	X		X	X
HDL-Col.	X		X	X
Ácido úrico	X		X	X
Urea	X		X	X
Creatinina	X		X	X
GOT	X		X	X
GPT	X		X	X
FA	X		X	X
Bilirrubina	X		X	X
GGT	X		X	X
Na	X		X	X
K	X		X	X

Publicaciones y Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

5.2. Descripción de los métodos utilizados para la valoración de la variable principal

5.2.1. Parámetros de función plaquetaria

Se determinó la intensidad de la agregación plaquetaria inducida con colágeno y ácido araquidónico. Técnica de impedancia eléctrica en sangre total *(Cardinal DC et al, 1980).*

5.2.2. Parámetros relacionados con la síntesis de prostanoides

Se procedió a la determinación en suero de TxB_2 y 6-keto-PGF1α, mediante enzimoinmunoensayo.

5.2.3. Parámetros relacionados con la síntesis de óxido nítrico

El principio de detección de óxido nítrico está basado en una técnica electroquímica *(Shibuki K et al, 1992)*, pudiendo considerarse los sensores como electrodos amperométricos. Por otro lado, se determinaron los niveles plasmáticos de nitritos y nitratos mediante espectrofotometría (546 nm), haciendo reaccionar el plasma previamente con el reactivo de Griess *(Tracey WR et al, 1995).*

Publicaciones y Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

5.3. Descripción de los métodos utilizados para la valoración de las variables secundarias

5.3.1. Parámetros relacionados con el estado oxidativo:

1. Peroxidación lipídica: se cuantificó a través de la determinación de malondialdehido (MDA) en plasma y hematíes, mediante espectrofotometría, tras reacción con ácido tiobarbitúrico, a 532 nm (Smith J et al, 1976).

2. Glutation reducido y oxidado: La determinación de los niveles de glutation en plasma y hematíes se realizó mediante espectrofluorimetría, siguiendo la técnica descrita por Hissin y Hill (*Hissin PJ et al, 1976).*

3. Enzimas relacionadas con el sistema glutation (GSHtf, GSHpx y GSSGrd): El estudio de la actividad enzimática de las enzimas relacionadas con el glutation se llevó a cabo mediante espectrofotometría, según el método descrito por Floché y Gunzler *(Floché L et al, 1985).*

4. Superóxido dismutasa: La actividad CuZn-SOD y Mn-SOD se determinó en lisado de hematíes mediante Kit comercial Cayman Chemical Cia (Ann Arbor, MI 48108) (*Maier CM et al, 2002).*

5. Peroxinitritos: Mediante determinación cromatográfica de 3-nitro-L-tirosina plasmática *(Van der Vliet A et al, 1994).*

5.3.2. Niveles plasmáticos de ácido acetilsalicílico y ácido salicílico: La determinación de ácido acetilsalicílico se realizó mediante cromatografía líquida de alta resolución (HPLC), siguiendo el método descrito por Rumble &

Publicaciones y Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

Roberts (1981) con algunas modificaciones. Se utilizó un cromatógrafo integrado Hewlet Packard mod. 1100.

5.3.3. Perfil lipídico: Técnicas convencionales mediante kit comercial y determinación automatizada.

5.3.4. PCR alta sensibilidad: Mediante técnica de ELISA *(Macy EM et al, 1997).*

5.3.5. Citoquinas: Los niveles de citoquinas IL-1β, IL-6, IL-10 y TNFα se determinaron mediante enzimoinmunoensayo.

5.3.6. Variables asociadas:

- Evolución clínica del paciente: mediante anamnesis y exploración física.

- Electrocardiograma.

- Hematimetría y bioquímica estándar: mediante autoanalizador.

Publicaciones y Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

5.4. Descripción de los métodos utilizados para la valoración del objetivo secundario: Perfil de seguridad

Se recogió cualquier acontecimiento adverso sucedido durante el desarrollo de este ensayo. Se recogió el tipo de acontecimiento, su intensidad y gravedad, las intervenciones médicas necesarias realizadas, el desenlace y el análisis de causalidad.

Publicaciones y Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

6. PROGRAMA DE GARANTÍA DE CALIDAD.

6.1. Garantía de calidad y auditorias

No se realizaron auditorias durante el ensayo.

6.2. Recogida de datos

Todas las evaluaciones llevadas a cabo en este ensayo para cada participante fueron recogidas en un CRD adecuado para ello. Se instruyó a los investigadores como cumplimentar el CRD. Los datos recogidos en el CRD fueron contrastados con los datos fuente originales por el monitor. Se realizaron controles de consistencia y se corrigieron las discrepancias. Una vez la base de datos fue limpiada, un último control de calidad fue llevado a cabo. Seguidamente, se cerró la base de datos para asegurar que no hubiese posteriores manipulaciones de los datos.

6.3. Monitorización del ensayo

Los investigadores prepararon y mantuvieron de manera adecuada los archivos, se diseñaron formularios adecuados para registrar todo tipo de observaciones y otros datos relevantes del ensayo para cada sujeto tratado con el medicamento en investigación o el incluido en el grupo control.

El investigador clínico fue responsable de asegurar que los datos recogidos en el CRD eran consistentes con los documentos originales o en

Publicaciones y Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

caso de discrepancia se proporcionó una explicación adecuada.

Los sujetos fueron identificados con sus iniciales, fecha de nacimiento y el número de paciente. Toda la información requerida fue incluida en el CRD en los espacios designados para ello. Si un dato no fue disponible o no aplicable, fue debidamente cumplimentado como tal. No se dejaron espacios en blanco.

El investigador clínico firmó cada CRD. El investigador mantuvo una hoja de firmas para documentar las firmas e iniciales de todas las personas autorizadas a entrar o corregir datos en los CRD.

La confidencialidad de cualquier documento que pudiese identificar a los pacientes fue protegida, siguiendo las normativas de confidencialidad según legislación vigente.

Publicaciones y Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

7. PROCEDIMIENTOS ESTADÍSTICOS CONSIDERADOS EN EL PROTOCOLO Y CÁLCULO DEL TAMAÑO MUESTRAL

7.1. Plan estadístico

El análisis estadístico de los datos ha incluido las siguientes poblaciones de análisis:

7.1.1. **Población de Seguridad**: Esta población incluyó a todos los pacientes que tomaron por lo menos una dosis de medicación del estudio (pacientes aleatorizados).

7.1.2. **Población por intención de tratar (ITT):** Esta población representa a todos aquellos pacientes incluidos en el ensayo independientemente de si finalizaron o interrumpieron el tratamiento prematuramente.

7.1.3. **Población por Protocolo (PP):** Esta población incluye aquellos pacientes que finalizaron el estudio sin ninguna desviación de los procedimientos descritos en el mismo.

Las pruebas estadísticas utilizadas han sido las siguientes:

A. Variables principales:

Para la comparación de los valores basales entre grupos se empleó el test de la t de student para muestras independientes. Para la comparación entre grupos y visitas de seguimiento, ANCOVA tomando como covariable el valor basal de cada parámetro analizado y considerando como

Publicaciones y Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

intervención la asignación de tratamiento (previa comprobación de la homocedasticidad y normalidad de la población).

En relación con las variables cualitativas, el análisis bivariante se realizó mediante el test de la chi cuadrado o el estadísitico exacto de Fisher.

B. Variables secundarias:

En relación con las variables cuantitativas, para la comparación de los valores basales entre grupos se empleó el test de la t de student. Para la comparación entre grupos y visitas de seguimiento, ANCOVA tomando como covariable el valor basal de cada parámetro analizado y considerando como intervención la asignación de tratamiento (previa comprobación de la homocedasticidad y normalidad de la población).

En relación con las variables cualitativas, el análisis bivariante se realizó mediante el test de la chi cuadrado o el estadísitico exacto de Fisher.

C. Tolerabilidad:

En relación con las variables cuantitativas, para la comparación de los valores basales entre grupos se empleó el test de la t de student. Para la comparación entre grupos y visitas de seguimiento, ANCOVA tomando como covariable el valor basal de cada parámetro analizado y considerando como intervención la asignación de tratamiento (previa comprobación de la homocedasticidad y normalidad de la población).

En relación con las variables cualitativas, el análisis bivariante se realizó mediante el test de la chi cuadrado o el estadísitico exacto de Fisher.

Publicaciones y Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

7.2. Determinación del tamaño de la muestra

El cálculo del tamaño muestral se ha basado en los trabajos aparecidos en la bibliografía y en las experiencias realizadas por el equipo de investigación, según las cuales la eficacia de un antiagregante debe ser valorada en virtud a la caída de la síntesis de tromboxano y/o en la agregometría plaquetaria inducida con ácido araquidónico (90% a los 30 minutos de la ingestión de al menos 50 mg) y el mantenimiento de la síntesis de prostaciclina (valorar como positivo una reducción en la síntesis de aproximadamente un 30%). Asimismo, para que el fármaco pierda su efectividad como antiplaquetario se acepta que el efecto sobre los parámetros agregantes descienda hasta el 40%. El número de pacientes a asignar a cada grupo, teniendo en cuenta un 50% de pérdidas (relacionadas con cambios en el tratamiento por mala evolución de la patología en curso, o situaciones patológicas adicionales), se calculó en 50 por grupo de tratamiento *(De la Cruz et al, 2003)*.

$H_0: \mu=\mu_0$ $H_1: \mu>\mu_0$ $H_1: \mu=\mu_0 + \delta$

μ_0=Prostaciclina grupo ácido acetilsalicílico de liberación normal (10±3.48 nmol/L)

μ=Prostaciclina grupo ácido acetilsalicílico de liberación sostenida (15.89±6 nmol/L)

$Z_{1-\alpha/2}$= 1.96 (error α de 0.05 a dos colas)

$Z_{1-\beta}$= 1.282 (poder estadístico 90%)

Publicaciones y Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

8. CAMBIOS OBSERVADOS EN LA REALIZACIÓN DEL ESTUDIO CON RESPECTO AL PROTOCOLO

Se presentaron dos enmiendas al protocolo del ensayo.

La enmienda nº 1 presentada el 23.02.2006, consistió en una enmienda no relevante sobre una serie de aclaraciones/correcciones terminológicas y metodológicas del ensayo.

La enmienda nº 2 presentada el 20.03.2006, consistió en una enmienda relevante solicitando una extensión del ensayo, que finalmente no se llevó a cabo, solicitando la retirada de dicha enmienda a la AEMPS en fecha 24 de abril 2006.

Publicaciones y Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

9. ASPECTOS ÉTICOS

9.1. Comité ético de investigación clínica

El protocolo, la hoja de información al paciente y el modelo de consentimiento fueron presentados al Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC) del Hospital Universitario Virgen de la Victoria y al comité Autonómico de Andalucía. El ensayo fue aprobado por el comité de ensayos clínicos del Hospital Universitario Virgen de la Victoria el 24 de junio del 2004 (*Anexos I y II del Apéndice*).

El protocolo del ensayo contó también con la aprobación de la Agencia española del medicamento y productos sanitarios (AEMPS), con fecha 30 de septiembre del 2004.

Desde el inicio del ensayo se han realizado 2 enmiendas a la versión final del protocolo (enmienda nº 1 de 23 de Febrero de 2006, y enmienda nº 2 de 20 de Marzo de 2006) las cuales fueron comunicadas tanto al CEIC como a la AEMPS el 28 de febrero de 2006. La enmienda nº 1 fue no relevante, mientras que la enmienda 2 fue relevante.

La notificación escrita de la aprobación del CEIC fue entregada a los investigadores antes de iniciar el ensayo.

Se asignó al protocolo del ensayo el nº EudraCT: 2004-000398-76.

Publicaciones y Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

9.2. Condiciones de realización del estudio según los postulados éticos

El ensayo se llevó a cabo de acuerdo a la Declaración de Helsinki, las guías de Buenas Prácticas Clínicas (BPC) dela ICH (International Conference of Harmonisation), los Procedimientos Normalizados de Trabajo (PNT) de Madaus, S.A. y los de Trial Form Support (TFS), así como la legislación actual vigente (Real Decreto sobre ensayos clínicos 223/2004).

Los investigadores fueron responsables de conducir el ensayo de acuerdo con el protocolo del estudio y sus enmiendas, las guías de BPC y la legislación vigente.

Los investigadores tuvieron que informar periódicamente de todos los cambios significativos del estudio (por ej. Enmiendas...) al CEIC, y tuvo que esperar la aprobación de éste para realizar los cambios. Los Acontecimientos Adversos Graves relacionados con el fármaco en estudio tuvieron que ser comunicados al CEIC. Anualmente se redactó un informe de la situación del estudio para informar al CEIC y a la AEMPS.

Se pidió al investigador el mantener un ordenado y completo registro de toda la correspondencia escrita enviada y recibida desde el CEIC, y el acuerdo de compartir estos documentos con el promotor del ensayo.

Publicaciones y Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

9.3. Información al paciente y consentimiento

La información al paciente siguió los principios señalados en la actual versión de la Declaración de Helsinki.

Previa inclusión en el ensayo, todos los pacientes fueron ampliamente informados de la naturaleza del estudio (objetivos, tipo de tratamientos, metodología) y de los fármacos objeto de estudio (riesgos/beneficios esperados, posibles efectos adversos y reacciones adversas) a los que podrían verse expuestos. Se les explicó claramente que podían suspender su participación en el estudio en cualquier momento sin que ello repercutiera en los pertinentes cuidados médicos. Así mismo, también se les informó de que el investigador principal podía excluirlos en el caso de que lo considerara necesario. Toda información relevante nueva durante el ensayo, fue proporcionada a los sujetos participantes.

Además de proporcionar toda la información de forma verbal, pudiendo plantear el paciente cualquier cuestión referente al estudio, ésta también se les entregó por escrito.

Todos los sujetos incluidos dieron su consentimiento para participar en el ensayo y firmaron el consentimiento informado.

Un modelo de la hoja de información al paciente y del formulario del consentimiento informado se encuentra en el Apéndice (*Anexos III y IV*).

Publicaciones y Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

10. LIMITACIONES DEL ESTUDIO

La principal limitación del estudio viene dada porque los pacientes ya tomaban un tratamiento antiagregante de base como prevención secundaria de su enfermedad al inicio del estudio, que se mantenía previamente a su randomización. Por tanto, los valores de los prostanoides (tromboxano y prostaciclina) y en general de cualquier determinación analítica en la visita basal V0 no son controles absolutos. Las diferencias obtenidas respecto a las posteriores visitas nunca puedan ser iguales que las determinadas en los voluntarios sanos, en los que los valores de la visita V0 son "absolutos" controles, dada la ausencia de medicación antiagregante antes del inicio de la randomización. En cualquier caso, esta limitación resulta insalvable, dado que no resultaría acorde a las buenas prácticas clínicas e investigadoras la suspensión de la medicación antiagregante para obtener un periodo de lavado.

Junto a anterior, y respecto a los valores basales comparándolos con los voluntarios sanos, nuestros pacientes parten con menor tasa de prostaciclina y mayor de tromboxano, como consecuencia de la expresión de los factores de riesgo de base que conducen a la enfermedad coronaria, lo que podría mitigar el potencial beneficio de los fármacos respecto a los voluntarios sanos.

Otras de las limitaciones encontrada respecto al perfil de seguridad comparativo entre las dos ramas de tratamiento fue la tasa baja de eventos, debido fundamentalmente al tipo de estudio desarrollado, con un seguimiento corto y tamaño muestral pequeño.

Publicaciones y Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

Resultados

Publicaciones y Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

Publicaciones y
Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

1. DISTRIBUCIÓN DE LOS SUJETOS EN EL ENSAYO

Ensayo unicéntrico con un tamaño muestral de 100 pacientes con enfermedad cardiovascular.

La distribución de los pacientes se detalla en la siguiente Tabla:

Tabla 9 . Distribución de pacientes

Descripción para el total de pacientes randomizados	**Número de sujetos**
Pacientes incluidos	100
Pacientes a los que se entregó medicación	100
Pacientes que realizan la Visita 1 (Mes +2)	98
Pacientes que realizan la Visita 2 (Mes +6)	94
Pacientes que realizan la Visita 3 (Mes +12)	92
Pacientes a los que se les ha entregado medicación y no finalizan el estudio según protocolo	8

Publicaciones y Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

Las diferentes poblaciones de análisis se distribuyeron según muestra la *Figura 12*:

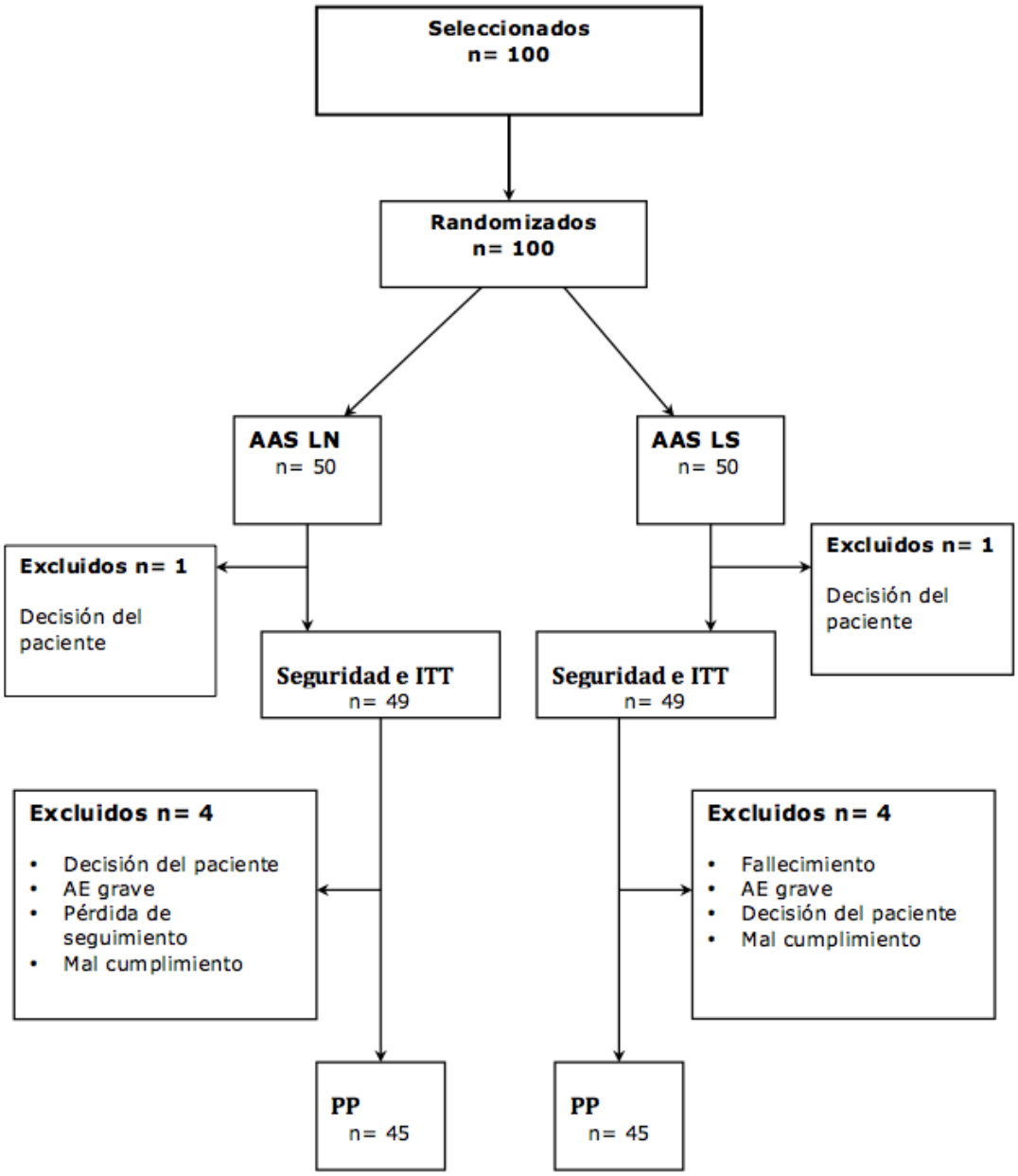


Figura 12. Disposición de los pacientes y motivos de las exclusiones

Publicaciones y Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

2. DESVIACIONES DEL PROTOCOLO

Tan sólo se detectaron 3 pacientes con desviación del protocolo, todos ellos por cumplimiento inferior al 85% del tratamiento. Estos pacientes han sido incluidos en la población ITT pero no en la población por protocolo.

Publicaciones y Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

3. EVALUACIÓN DE EFICACIA

3.1. Datos analizados

El análisis principal se ha realizado utilizando la población por ITT para la variable principal y para las variables secundarias.

La población de seguridad se ha utilizado para el análisis de tolerabilidad.

El "Data Blind Review" (revisión de los datos sin descodificar random), se realizó antes del cierre de la base de datos y la obertura de los códigos de randomización.

Todos los 100 pacientes que fueron preseleccionados, fueron randomizados. De ellos 98 fueron evaluables para la población de seguridad y población ITT, siendo finalmente 90 los pacientes evaluables por PP.

En la *Tabla 10* se muestra la disposición de los pacientes por grupo de tratamiento.

Tabla 10. Disposición de los pacientes por grupo de tratamiento

Población		AAS-LN	AAS-LS	Total
Preseleccionados	Si	50	50	100
Randomizados	Si	50	50	100
Seguridad	Si	49	49	98
	No	1	1	2
ITT	Si	49	49	98
	No	1	1	2
PP	Si	45	45	90
	No	5	5	90

Publicaciones y Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

3.2. Características demográficas y otras características basales

Las siguientes tablas resumen las características demográficas de los pacientes integrantes del estudio, referidas a edad, género, peso, porcentaje de fumadores, consumo de alcohol, etc.

Ambos brazos del estudio (AAS-LN y AAS-LS) fueron comparables para todas estas variables descritas en las siguientes *Tablas 11-15*.

La media de edad de la población estudiada fue de 63±9 años y, como cabría esperar, con un predominio del género masculino (79%), dada la mayor prevalencia de la enfermedad en este sexo.

Publicaciones y Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

Tabla 11. Características demográficas de los pacientes integrantes del estudio.

		AAS	AAS-LS	Total
Edad (años)	N	50	50	100
	Media	63.82	64.58	64.20
	DE	9.3	10.84	10.1
Hombres	Frecuencia	40	39	79
	Porcentaje	50,6%	49,4%	100%
Mujeres	Frecuencia	10	11	21
	Porcentaje	47,6%	52,4%	100%
IMC (Kg/m^2)	N	50	50	100
	Media	29,387	29,280	29,333
	DE	3,693	3,790	3,723

AAS-LN: ácido acetilsalicílico de liberación normal. AAS-LS: ácido acetilsalicílico de liberación sostenida. IMC: índice de masa corporal.

Publicaciones y Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

El infarto agudo de miocardio, la revascularización coronaria y la angina estable, fueron por este orden las patologías más prevalentes en la población (*Tabla 12*). No existieron diferencias estadísticamente significativas en relación al tratamiento posteriormente asignado.

Tabla 12. Características de la enfermedad cardiovascular.

Enfermedad cardiovascular	Grupo		Total (n=100)
	AAS-LN	AAS-LS	
IAM previo	27 (44,26%)	34 (55,74%)	61 (61%)
Revascularización coronaria previa	29 (50,88%)	28 (49,12%)	57 (57%)
Angina estable	24 (53,33%)	21 (46,67%)	45 (45%)
Hipertrofia ventrículo izdo.	6 (75,00%)	2 (25,00%)	8 (8%)
Fibrilación auricular	0	2 (100%)	2 (2%)
Enfermedad vascular periférica	2 (100%)	0	2 (2%)
Insuficiencia cardiaca	1 (100%)	0	1 (1%)
Isquemia cerebral	0	1 (100%)	1 (1%)

IAM: infarto agudo de miocardio.

Publicaciones y Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

La distribución de factores de riesgo fue similar en ambos grupos de tratamiento (*Tabla 13*).

Tabla 13. Factores de riesgo cardiovascular.

Factores de riesgo cardio-vascular	Grupo		Total (n=100)
	AAS-LN	AAS-LS	
Hipercolesterolemia	45 (90%)	43 (86%)	88 (88%)
Género masculino	40 (80%)	40 (80%)	80 (80%)
Hipertensión arterial	29 (58%)	33 (66%)	62 (62%)
Sedentarismo	28 (56%)	26 (52%)	54 (54%)
Mayor de 70 años	13 (26%)	17 (34%)	30 (30%)
Diabetes	17 (34%)	11 (22%)	28 (28%)
Antecedentes familiares FRCV	8 (16%)	10 (20%)	18 (18%)
No control dietético	7 (14%)	8 (16%)	15 (15%)
Tabaquismo	6 (12%)	7 (14%)	13 (13%)
Ausencia estilo de vida saludable	4 (8%)	7 (14%)	11 (11%)
Hipertrigliceridemia	5 (10%)	5 (10%)	10 (10%)
IMC			
25-28	14 (28%)	13 (26%)	27 (27%)
28-30	12 (24%)	15 (30%)	27 (27%)
>30	21 (42%)	18 (36%)	39 (39%)

IMC: índice de masa corporal

Publicaciones y Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

Los datos obtenidos en la exploración al inicio del estudio no arrojaron diferencias estadísticamente significativas en relación con los grupos de tratamiento (*Tablas 14 y 15*).

Tabla 14. Exploración por órganos y sistemas

Exploración por órganos y aparatos en la visita basal	Grupo		Total (n=100)
	AAS-LN	AAS-LS	
Cardio-vascular	2 (4%)	2 (4%)	4 (4%)
Músculo-esquelética	1 (2%)	3 (6%)	4 (4%)
Digestivo/hepática	0 (0%)	1 (2%)	1 (1%)
Exploración neurológica	0 (0%)	1 (2%)	1 (1%)
Piel y faneras	1 (2%)	0 (0%)	1 (1%)
Respiratoria	1 (2%)	0 (0%)	1 (1%)
Endocrino-metabólica	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Exploración oftalmológica	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Psiquiátrica	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Urogenital	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)

Publicaciones y Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

Tabla 15. Exploración cardiovascular

Exploración cardiovascular en la visita basal		Grupo		Total (n=100)
Disnea (NYHA)	Frecuencia (%)	AAS-LN	AAS-LS	
	Grado I	9 (64,29%)	5 (35,71%)	14 (14%)
	Grado II	41 (47,67%)	45 (52,33)	86 (86%)
	Grado III	0	0	0
	Grado IV	0	0	0
Ortopnea	Frecuencia (%)	0	0	0
Dolor anginoso	Frecuencia (%)	0	0	0
Astenia	Frecuencia (%)	0	0	0
Ingurgitación yugular	Frecuencia (%)	0	0	0
Edemas	Frecuencia (%)	0	1 (100%)	1 (1%)
Frecuencia cardiaca (l.p.m.)	N válido	50	50	100
	Media	62,98	60,04	61,51
	Desviación típica	9,55	10,10	9,894
PAS (mmHg)	N válido	50	50	100
	Media	128,70	126,70	127,70
	Desviación típica	16,74	18,77	17,730
PAD (mmHg)	N válido	50	50	100
	Media	69,40	66,22	67,81
	Desviación típica	9,77	8,82	9,157

NYHA: Clasificación según la Asociación del corazón de Nueva York;

PAS: presión arterial sistólica;

PAD: presión arterial diastólica.

Publicaciones y Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

En relación con las determinaciones analíticas convencionales no se observan diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de tratamiento al inicio del estudio (*Tablas 16-19*).

Tabla 16. Parámetros hematimétricos en la visita basal.

Hematimetría Valores Basales		Grupo		Total
		AAS-LN	AAS-LS	
Hematíes (x10^{12}/L)	N válido	50	49	99
	Media	4,659	4,633	4,646
	Desviación típica	,322	,446	,386
Hemoglobina (g/dL)	N válido	50	49	99
	Media	13,720	13,892	13,805
	Desviación típica	1,022	1,086	1,053
Hematocrito (%)	N válido	50	49	99
	Media	40,716	40,927	40,820
	Desviación típica	2,841	3,490	3,165
Leucocitos (x10^{9}/L)	N válido	50	49	99
	Media	6,804	6,645	6,725
	Desviación típica	1,555	1,483	1,514
Linfocitos (x10^{9}/L)	N válido	50	49	99
	Media	2,122	2,061	2,092
	Desviación típica	,696	,559	,630
Plaquetas (/mm^{3})	N válido	50	49	99
	Media	219,720	206,571	213,212
	Desviación típica	67,117	57,147	62,414

Publicaciones y Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

Tabla 17. Pruebas de función hepática y renal en la visita basal.

Pruebas función hepática Valores Basales		Grupo		Total
		AAS-LN	AAS-LS	
AST (U/L) Aspartato aminotransferasa	N válido	49	50	99
	Media	21,857	21,960	21,909
	Desviación típica	6,865	7,114	6,956
ALT (U/L) Alanino aminotransferasa	N válido	49	50	99
	Media	25,959	26,460	26,212
	Desviación típica	12,805	12,425	12,552
GGT (U/L) Gamma-glutamil transpeptidasa	N válido	49	50	99
	Media	31,061	27,740	29,384
	Desviación típica	43,919	20,526	34,032
FA (U/L) Fosfatasa alcalina	N válido	47	48	95
	Media	80,787	81,292	81,042
	Desviación típica	21,917	24,234	22,995
Bilirrubina total (mg/dL)	N válido	49	50	99
	Media	,671	,729	,700
	Desviación típica	,206	,337	,280
Pruebas de función renal Valores Basales				
Creatinina (mg/dL)	N válido	50	50	100
	Media	,838	,857	,848
	Desviación típica	,208	,170	,190
Urea (mg/dL)	N válido	50	50	100
	Media	37,280	41,640	39,460
	Desviación típica	9,986	9,789	10,079

Publicaciones y Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

Tabla 18. Parámetros bioquímicos relacionados con metabolismo en la visita basal.

Parámetros bioquímicos metabólicos Valores Basales		Grupo		Total
		AAS-LN	AAS-LS	
Glucosa (mg/dL)	N válido	50	50	100
	Media	124,400	111,220	117,810
	Desviación típica	44,979	37,015	41,513
Colesterol total (mg/dL)	N válido	50	50	100
	Media	164,796	174,458	169,627
	Desviación típica	42,661	34,489	38,898
HDL-colesterol (mg/dL)	N válido	50	50	100
	Media	46,800	45,680	46,240
	Desviación típica	12,064	12,990	12,485
LDL-Colesterol (mg/dL)	N válido	50	50	100
	Media	93,920	97,320	95,620
	Desviación típica	29,301	31,634	30,383
Triglicéridos (mg/dL)	N válido	50	50	100
	Media	130,560	130,560	144,040
	Desviación típica	65,737	65,737	88,652
Ácido úrico (mg/dL)	N válido	50	50	100
	Media	5,678	5,304	5,491
	Desviación típica	1,591	1,334	1,473

Publicaciones y Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

Tabla 19. Otros parámetros bioquímicos en la visita basal.

Parámetros bioquímicos generales Valores Basales		Grupo		Total
		AAS-LN	AAS-LS	
Sodio (mEq/L)	N válido	50	50	100
	Media	140,740	141,020	140,880
	Desviación típica	2,211	2,511	2,358
Potasio (mEq/L)	N válido	50	50	100
	Media	4,588	4,668	4,628
	Desviación típica	,374	,325	,351
CPK (U/L)	N válido	50	50	100
	Media	90,440	83,960	87,200
	Desviación típica	62,208	37,219	51,104
LDH (U/L)	N válido	50	50	100
	Media	314,980	309,260	312,120
	Desviación típica	58,472	46,412	52,598

Publicaciones y Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

En relación con las enfermedades asociadas, no se observan diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes en ambos grupos de tratamiento, ni cuantitativa ni cualitativamente (*Tablas 20 y 21*).

Tampoco existieron en cuanto a la medicación asociada (*Tablas 22*).

Tabla 20. Distribución de los pacientes con patologías asociadas.

Patologías asociadas		Grupo				Total	
		AAS-LN		AAS-LS			
Pacientes con patología asociada	Frecuencia (%)	49	(49,5%)	50	(50,5%)	99	(99%)
Distribución de los pacientes en función del número de patologías asociadas	Frecuencia (%)						
0 enfermedades		1	(100%)	0	(0%)	1	(1%)
1 enfermedades		8	(66,7%)	4	(33,3%)	12	(12%)
2 enfermedades		9	(47,4%)	10	(52,6%)	19	(19%)
3 enfermedades		12	(41,4%)	17	(58,6%)	29	(29%)
4 enfermedades		11	(68,8%)	5	(31,3%)	16	(16%)
5 enfermedades		5	(55,6%)	4	(44,4%)	9	(9%)
6 enfermedades		2	(33,3%)	4	(66,7%)	6	(6%)
7 enfermedades		2	(40%)	3	(60%)	5	(5%)
8 enfermedades		0	(0%)	3	(100%)	3	(3%)
Número de patologías por paciente	N	50		50		100	
	media	3,14		3.68		3,41	
	DT	1,69		1,93		1,79	
	mediana	3		3		3	

Publicaciones y Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

Tabla 21. Distribución de las patologías asociadas por grupo de tratamiento.

Enfermedad asociada	Grupo				Total (n=344)	
	AAS-LN		AAS-LS			
	Frecuencia	%	Frecuencia	%	Frecuencia	%
Hipercolesterolemia	45	51,14	43	48,86	88	25,58
Hipertension	29	46,77	33	53,23	62	18,02
Apendicectomia	6	60,00	4	40,00	10	2,91
Artrosis	3	30,00	7	70,00	10	2,91
Síndrome ansiedad	3	42,86	4	57,14	7	2,03
Cataratas	3	50,00	3	50,00	6	1,74
Fractura extremidades	2	33,33	4	66,67	6	1,74
Hipertrigliceridemia	0	0,00	6	100,00	6	1,74
Insomnio	1	16,67	5	83,33	6	1,74
Menismectomía	3	50,00	3	50,00	6	1,74
Colecistectomia	0	0,00	5	100,00	5	1,45
Hiperuricemia	1	20,00	4	80,00	5	1,45
Tabaquismo	3	60,00	2	40,00	5	1,45
Hernia de hiato	0	0,00	4	100,00	4	1,16
Hernia discal	1	25,00	3	75,00	4	1,16
Prostatectomia	3	75,00	1	25,00	4	1,16
Prótesis cadera	0	0,00	4	100,00	4	1,16
Pterigion	2	50,00	2	50,00	4	1,16
Amigdalectomia	3	100,00	0	0,00	3	0,87
Bocio tiroideo	1	33,33	2	66,67	3	0,87
EPOC	1	33,33	2	66,67	3	0,87
Hernia inguinal	1	33,33	2	66,67	3	0,87
Hernia umbilical	1	33,33	2	66,67	3	0,87
Insuficiencia venosa crônica	1	33,33	2	66,67	3	0,87
Artritis gotosa	0	0,00	2	100,00	2	0,58
Colelitiasis	0	0,00	2	100,00	2	0,58
Disfunción ventricular sistólica	0	0,00	2	100,00	2	0,58
Disfunción eréctil	2	100,00	0	0,00	2	0,58
Fibromialgia	1	50,00	1	50,00	2	0,58
Fistula perianal	1	50,00	1	50,00	2	0,58
Glaucoma	0	0,00	2	100,00	2	0,58
Hemorroides	1	50,00	1	50,00	2	0,58
Herida traumática	2	100,00	0	0,00	2	0,58
Hidrocele	1	50,00	1	50,00	2	0,58
Hipertiroidismo	1	50,00	1	50,00	2	0,58
Histerectomía	1	50,00	1	50,00	2	0,58
Impotencia	1	50,00	1	50,00	2	0,58
Litiasis renal	1	50,00	1	50,00	2	0,58
Lumbalgia	0	0,00	2	100,00	2	0,58
Papiloma vesical	0	0,00	2	100,00	2	0,58

Publicaciones y Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

Enfermedad asociada (continuación tabla 21)	Grupo				Total (n=344)	
	AAS-LN		AAS-LS			
	Frecuencia	%	Frecuencia	%	Frecuencia	%
Prótesis rodilla	0	0,00	2	100,00	2	0,58
Reflujo gastroesofágico	2	100,00	0	0,00	2	0,5
Retinopatía diabética bilateral	1	50,00	1	50,00	2	0,58
Síndrome vertiginoso periférico	1	50,00	1	50,00	2	0,58
Tendinitis	1	50,00	1	50,00	2	0,58
Timpanoplastia	0	0,00	2	100,00	2	0,58
Acufenos	0	0,00	1	100,00	1	0,29
Adenopatía submandibular	0	0,00	1	100,00	1	0,29
Aneurisma aorta abdominal	0	0,00	1	100,00	1	0,29
Bloqueo aurículo-ventricular	0	0,00	1	100,00	1	0,29
Brucelosis	0	0,00	1	100,00	1	0,29
Depresión	0	0,00	1	100,00	1	0,29
Dilatación estenosis esofágica	0	0,00	1	100,00	1	0,29
Diverticulosis colónica	0	0,00	1	100,00	1	0,29
Enfermedad de peyronie	1	100,00	0	0,00	1	0,29
Escoliosis múltiple	1	100,00	0	0,00	1	0,29
Estenosis aortica leve	1	100,00	0	0,00	1	0,29
Estenosis mitral leve	0	0,00	1	100,00	1	0,29
Estreñimiento	1	100,00	0	0,00	1	0,29
Etilismo crónico	0	0,00	1	100,00	1	0,29
Exfumador	0	0,00	1	100,00	1	0,29
Fimosis	1	100,00	0	0,00	1	0,29
Fistula sacrocoxígea intervenida	1	100,00	0	0,00	1	0,29
Fractura traumática vertebra l3 con injerto	0	0,00	1	100,00	1	0,29
Hemovítreo	1	100,00	0	0,00	1	0,29
Hiperreactividad bronquial	0	0,00	1	100,00	1	0,29
Hipertransaminasemia	1	100,00	0	0,00	1	0,29
Hipoacusia oído izquierdo	1	100,00	0	0,00	1	0,29
Implante marcapasos (cardíaco)	0	0,00	1	100,00	1	0,29
Ligadura de trompas	1	100,00	0	0,00	1	0,29
Linfoma no hodking	2	100,00	0	0,00	1	0,29
Nodulectomía tiroidea	1	100,00	0	0,00	1	0,29
Paludismo	1	100,00	0	0,00	1	0,29
Papiloma uréter	0	0,00	1	100,00	1	0,29
Parálisis facial periférica	0	0,00	1	100,00	1	0,29
Pericarditis aguda	1	100,00	0	0,00	1	0,29
Pielonefritis crónica izquierda	0	0,00	1	100,00	1	0,29
Poleroctomia larinosa	1	100,00	0	0,00	1	0,29
Psoriasis cutánea	0	0,00	1	100,00	1	0,29
Quiste ovárico izquierdo	1	100,00	0	0,00	1	0,29
Rinitis alérgica	1	100,00	0	0,00	1	0,29

Publicaciones y Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

Enfermedad asociada (continuación tabla 21)	Grupo				Total (n=344)	
	AAS-LN		AAS-LS			
	Frecuencia	%	Frecuencia	%	Frecuencia	%
Síndrome ansioso depresivo	1	100,00	0	0,00	1	0,29
Síndrome apnea obstructiva del sueño	0	0,00	1	100,00	1	0,29
Toxicidad medicamentosa (amiodarona)	1	100,00	0	0,00	1	0,29
Tuberculosis pulmonar	1	100,00	0	0,00	1	0,29
Vitrectomía ojo derecho	0	0,00	1	100,00	1	0,29

Publicaciones y Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

Tabla 22. Distribución de la medicación concomitante al inicio del estudio.

Principio activo	Grupo				Total (n=593)	
	AAS-LN (287)		AAS-LS (306)			
	Frec	%	Frec	%	Frec	%
Ácido acetilsalicílico	47	50,54	46	49,46	93	15,68
Atenolol	17	44,74	21	55,26	38	6,41
Atorvastatina	22	59,46	15	40,54	37	6,24
Omeprazol	18	50,00	18	50,00	36	6,07
Simvastatina	18	54,55	15	45,45	33	5,56
Enalapril	14	58,33	10	41,67	24	4,05
Amlodipino	13	56,52	10	43,48	23	3,88
Bisoprolol	8	42,11	11	57,89	19	3,20
Metformina	12	70,59	5	29,41	17	2,87
Fluvastatina	3	23,08	10	76,92	13	2,19
Mononitrato de isosorbida	6	46,15	7	53,85	13	2,19
Torasemida	8	61,54	5	38,46	13	2,19
Carvedilol	6	50,00	6	50,00	12	2,02
Ezetimiba	4	40,00	6	60,00	10	1,69
Metoprolol	7	70,00	3	30,00	10	1,69
Nitratos orgánicos	4	40,00	6	60,00	10	1,69
Pravastatina	4	40,00	6	60,00	10	1,69
Valsartán	3	30,00	7	70,00	10	1,69
Bromazepam	3	37,50	5	62,50	8	1,35
Ramipril	6	75,00	2	25,00	8	1,35
Alopurinol	2	28,57	5	71,43	7	1,18
Diltiazem	4	57,14	3	42,86	7	1,18
Doxazosina	4	57,14	3	42,86	7	1,18
Insulinas y análogos de acción rápida	3	50,00	3	50,00	6	1,01
Triflusal	2	33,33	4	66,67	6	1,01
Trimetazidina	0	0,00	6	100,00	6	1,01
Hidroclorotiazida	3	60,00	2	40,00	5	0,84
Lisinopril	1	20,00	4	80,00	5	0,84
Glibenclamida	1	25,00	3	75,00	4	0,67
Tamsulosina	2	50,00	2	50,00	4	0,67
Telmisartán	2	50,00	2	50,00	4	0,67
Clopidogrel	2	66,67	1	33,33	3	0,51
Eprosartán	1	33,33	2	66,67	3	0,51

Publicaciones y Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

Principio activo (continuación tabla 22)	Grupo				Total (n=593)	
	AAS-LN (287)		AAS-LS (306)			
	Frec	%	Frec	%	Frec	%
Famotidina	1	33,33	2	66,67	3	0,51
Furosemida	1	33,33	2	66,67	3	0,51
Glimepirida	2	66,67	1	33,33	3	0,51
Lansoprazol	2	66,67	1	33,33	3	0,51
Losartán	1	33,33	2	66,67	3	0,51
Pantoprazol	1	33,33	2	66,67	3	0,51
Repaglinida	2	66,67	1	33,33	3	0,51
Tetrazepam	0	0,00	3	100,00	3	0,51
Betahistina	1	50,00	1	50,00	2	0,34
Fenofibrato	0	0,00	2	100,00	2	0,34
Finasterida	1	50,00	1	50,00	2	0,34
Ibuprofeno	0	0,00	2	100,00	2	0,34
Latanoprost	0	0,00	2	100,00	2	0,34
Manidipino	1	50,00	1	50,00	2	0,34
Otros agentes reductores del colesterol y los triglicéridos	0	0,00	2	100,00	2	0,34
Pentoxifilina	2	100,00	0	0,00	2	0,34
Ranitidina	2	100,00	0	0,00	2	0,34
Verapamilo	1	50,00	1	50,00	2	0,34
Acarbosa	1	100,00	0	0,00	1	0,17
Alprazolam	0	0,00	1	100,00	1	0,17
Amiodarona	0	0,00	1	100,00	1	0,17
Bisoprolol y tiazidas	1	100,00	0	0,00	1	0,17
Buflomedilo	0	0,00	1	100,00	1	0,17
Candesartán	1	100,00	0	0,00	1	0,17
Candesartán y diuréticos	1	100,00	0	0,00	1	0,17
Celecoxib	1	100,00	0	0,00	1	0,17
Clorazepato de potasio	0	0,00	1	100,00	1	0,17
Clorpropamida	0	0,00	1	100,00	1	0,17
Derivados de la benzodiazepina	0	0,00	1	100,00	1	0,17
Derivados de las sulfonilureas	1	100,00	0	0,00	1	0,17
Diazepam	1	100,00	0	0,00	1	0,17
Diazepam (combinaciones)	0	0,00	1	100,00	1	0,17
Diclofenaco	0	0,00	1	100,00	1	0,17
Diosmina (combinaciones)	0	0,00	1	100,00	1	0,17

Publicaciones y Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

Principio activo (continuación tabla 22)	Grupo				Total (n=593)	
	AAS-LN (287)		AAS-LS (306)			
	Frec	%	Frec	%	Frec	%
Dutasterida	0	0,00	1	100,00	1	0,17
Enalapril y diuréticos	1	100,00	0	0,00	1	0,17
Gemfibrozilo	0	0,00	1	100,00	1	0,17
Gliclazida	1	100,00	0	0,00	1	0,17
Hidroclorotiazida (combinaciones)	0	0,00	1	100,00	1	0,17
Hierro trivalente, preparados orales	1	100,00	0	0,00	1	0,17
Indapamida	0	0,00	1	100,00	1	0,17
Irbesartán	0	0,00	1	100,00	1	0,17
Isphagula (semillas de psyllium)	1	100,00	0	0,00	1	0,17
Ketazolam	1	100,00	0	0,00	1	0,17
Lorazepam	0	0,00	1	100,00	1	0,17
Lormetazepam	1	100,00	0	0,00	1	0,17
Losartán y diuréticos	0	0,00	1	100,00	1	0,17
Lovastatina	1	100,00	0	0,00	1	0,17
Metoprolol y otros antihipertensivos	1	100,00	0	0,00	1	0,17
Mizolastina	1	100,00	0	0,00	1	0,17
Otilonio, Bromuro de	0	0,00	1	100,00	1	0,17
Otros fármacos para desórdenes del sistema musculoesquelético	0	0,00	1	100,00	1	0,17
Otros fármacos usados en la hipertrofia prostática	0	0,00	1	100,00	1	0,17
Perindopril	1	100,00	0	0,00	1	0,17
Propanolol	0	0,00	1	100,00	1	0,17
Propulsivos	0	0,00	1	100,00	1	0,17
Quinapril	0	0,00	1	100,00	1	0,17
Sulpirida	1	100,00	0	0,00	1	0,17
Tiamazol	0	0,00	1	100,00	1	0,17
Timolol (combinaciones)	0	0,00	1	100,00	1	0,17
Tiotropio, bromuro de	0	0,00	1	100,00	1	0,17
Valsartán y diuréticos	1	100,00	0	0,00	1	0,17
Vitamina A sola	0	0,00	1	100,00	1	0,17

Publicaciones y Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

Se evaluaron los parámetros bioquímicos relacionados con la síntesis de prostanoides, el funcionalismo plaquetario, estado oxidativo/nitrosativo, mediadores inflamatorios y niveles plasmáticos de AAS y ácido salicílico, en todos los pacientes una vez asignado el tratamiento. El análisis estadístico con test de la T de student no evidenció diferencias significativas (*Tabla 24*).

Tabla 24. Valores medios (media ± SD) de las principales variables analíticas relacionadas con el funcionalismo plaquetario, producción de prostanoides y óxido nítrico, estrés oxidativo y nitrosativo sanguíneos, mediadores inflamatorios y niveles de ácido acetilsalicílico y ácido salicílico en situación basal.

Parámetros basales	**AAS-LN**	**AAS-LS**	**p***
Prostanoides			
Tromboxano B_2	39.45±16.99	36.59±18.50	NS
6-keto-$PGF_{1\alpha}$	2.08±2.70	2.95±5.07	NS
Agregación plaquetaria			
Imax colágeno	7.59±7.23	7.49±7.06	NS
Imax ácido araquidónico	3.88±2.97	4.10±3.33	NS
Nitritos plasmáticos	28.05±15.36	30.11±21.58	NS
Estado oxidativo/nitrosativo			
MDA plasma	0.22±0.09	0.22±0.11	NS
GSH plasma	7.99±3.02	7.67±2.41	NS
MDA hematíes	0.09±0.07	0.09±0.05	NS
GSH hematíes	165.19±46.47	158±47.33	NS
SOD Cu/Zn	1.09±0.22	1.07±0.20	NS
SOD Mn	6.74±4.80	6.60±4.82	NS
3-nitrotirosina	0.87±0.24	0.97±0.40	NS
Mediadores inflamatorios			
TNFα	66.14±3.14	65.43±2.33	NS
IL1ß	147.33±3.48	147.04±2.32	NS
IL6	152.33±22.18	152.46±22.50	NS
IL10	500.94±380.94	469.62±332.73	NS
Niveles plasmáticos			
Ácido Acetilsalicílico	ND	ND	NS
Ácido salicíclico	1.33±1.66	1.86±2.58	NS

AAS-LN: ácido acetilsalicílico de liberación normal. AAS-LS: ácido acetilsalicílico de liberación sostenida. 6-keto-$PGF_{1\alpha}$: 6-keto-prostaglandina $F_{1\alpha}$. Imax: intensidad máxima de agregación plaquetaria. MDA: malondialdehido. GSH: glutatión reducido. SOD: superóxido dismutasa. IL: interleucinas. hsPCR: proteína C reactiva de alta sensibilidad.

*, test de la T de student para muestras independientes

Publicaciones y Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

3.3. Medida del cumplimiento de la medicación

El cumplimiento terapéutico valorado mediante porcentaje de cumplimiento (número de cápsulas consumidas/número esperado de cápsulas consumidas x 100), fue elevado, sin diferencias significativas entre grupos, pero si en relación con la primera y tercera visita de seguimiento en el grupo de AAS-LS (*Tabla 25*).

Tabla 25. Valoración del cumplimiento terapéutico

Cumplimiento terapéutico		Grupo		p*
		AAS-LN	AAS-LS	
Visita 1	N	49	49	
	Media	97,02%	99,36%	NS
	DT	14,51%	1,97	
Visita 2	N	47	47	
	Media	99,31%	99,16%	NS
	DT	1,38%	1,41%	
Visita 3	N	46	46	
	Media	99,31%	98,34%**	NS
	DT	2,05%	2,98%	

*, test de la t de student para muestras independientes

**, test de la t de student para muestras relacionadas; p=0,015 Visita 1 vs visita 3

Publicaciones y Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

3.4. Análisis principal de eficacia

El principal análisis de eficacia fue establecido para valorar la reducción de la intensidad máxima de agregación en presencia de colágeno y ácido araquidónico, así como la reducción de la producción de tromboxano y prostaciclina séricos.

Estos resultados fueron analizados a través de las medias de un modelo de ANCOVA tomando los valores basales como covariables

3.4.1. Resultados de las pruebas de funcionalismo plaquetario

Abarcamos en este epígrafe los resultados derivados de la agregometría plaquetaria en sangre total inducida con colágeno y ácido araquidónico. En términos generales no encontramos diferencias significativas en estos parámetros entre los dos tratamientos administrados, AAS de liberación normal o AAS de liberación sostenida, respecto a la inhibición de la agregación estimulada con colágeno (*Tabla 26 y Figura 13).* Sí encontramos diferencias en relación con la inhibición de la agregación estimulada con ácido araquidónico, mostrando una mayor inhibición por parte de AAS-LN (*Tabla 27 y Figura 14)*.

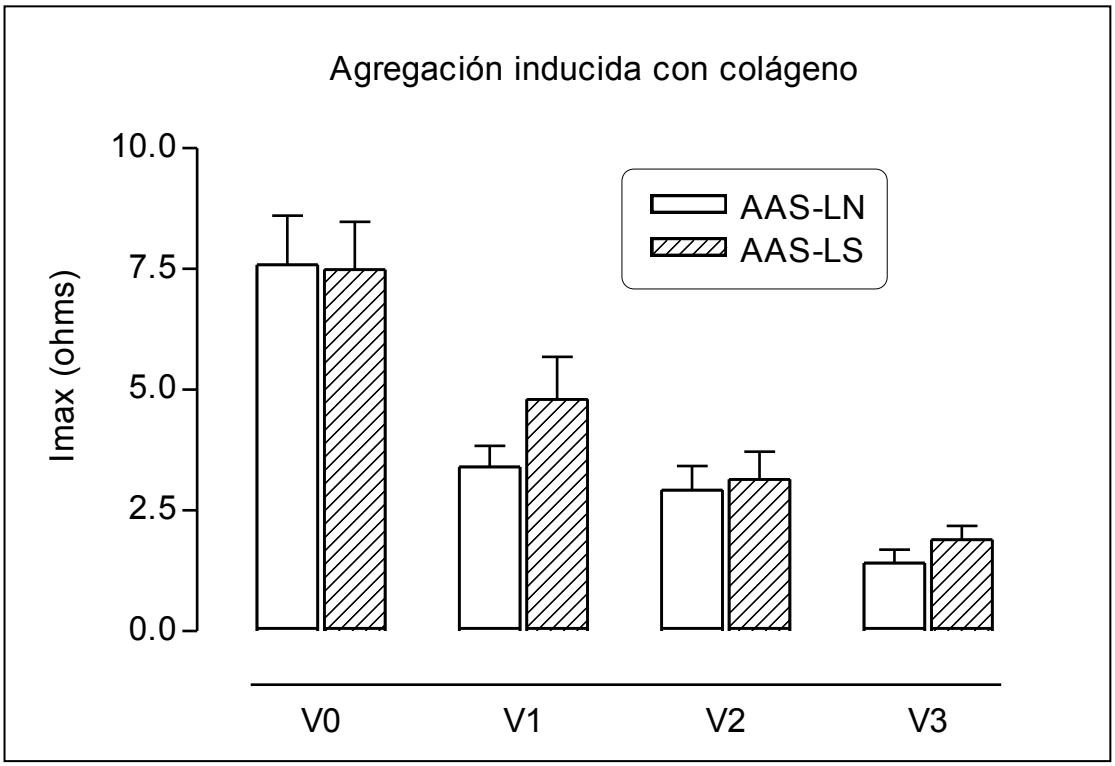
Publicaciones y Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

Tabla 26. Intensidad máxima (Imax, ohms) de agregación plaquetaria en sangre total inducida con colágeno tras la administración de AAS de liberación normal (AAS-LN) o AAS de liberación sostenida (AAS-LS)

	AAS-LN	AAS-LS	P*
V0	7.59 ± 1.02	7.49 ± 0.99	NS
V1	3.04 ± 0.43	5.01 ± 0.87	0,055
V2	2.92 ± 0.50	3.14 ± 0.58	0,930
V3	1.41 ± 0.28	1.99 ± 0.22	0.167

*, ANCOVA

Figura 13. Intensidad máxima (Imax, ohms) de agregación plaquetaria en sangre total inducida con colágeno tras la administración de AAS de liberación normal (AAS-LN) o AAS de liberación sostenida (AAS-LS).



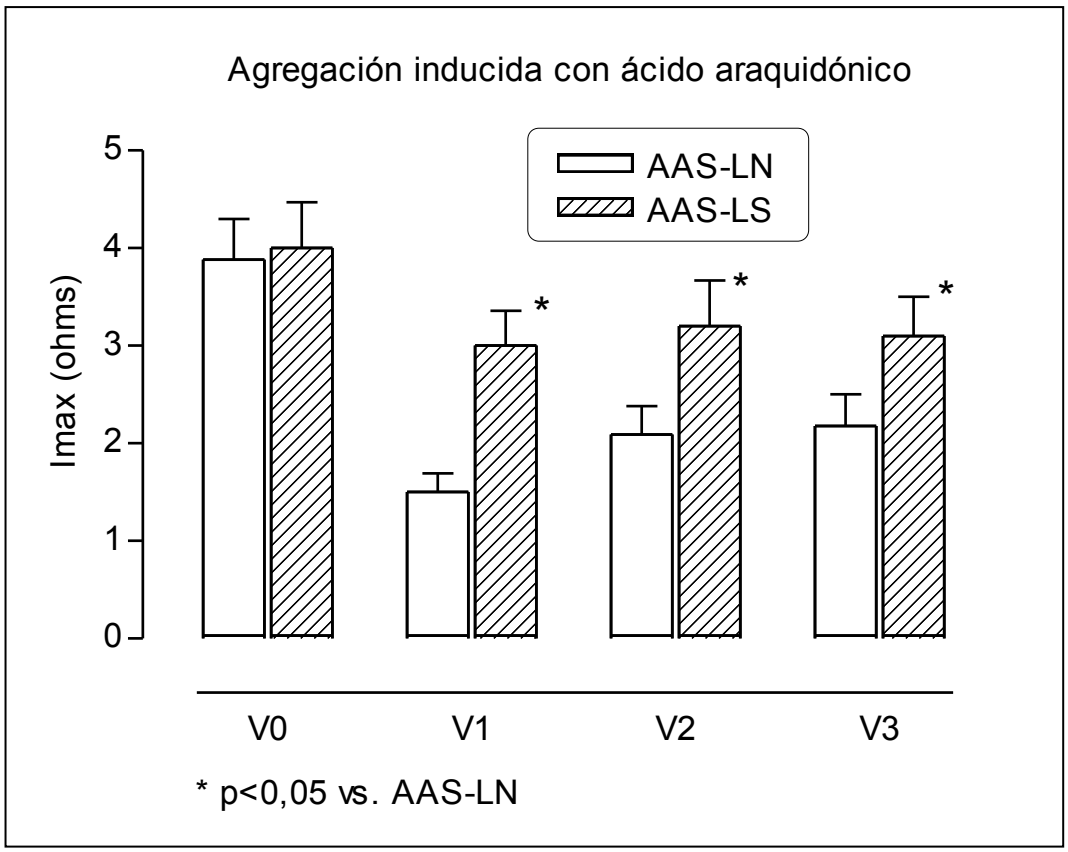
Publicaciones y Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

Tabla 27. Intensidad máxima (Imax, ohms) de agregación plaquetaria en sangre total inducida con ácido araquidónico tras la administración de AAS de liberación normal (AAS-LN) o AAS de liberación sostenida (AAS-LS).

	AAS-LN	AAS-LS	P*
V0	3.88 ± 2.97	4.10 ± 3.33	
V1	1.49 ± 1.36	3.22 ± 2.57	0,0001
V2	2.09 ± 2.05	3.50 ± 3.28	0,012
V3	2.18 ± 2.20	3.46 ± 2.83	0,015

*, ANCOVA

Figura 14. Intensidad máxima (Imax, ohms) de agregación plaquetaria en sangre total inducida con ácido araquidónico tras la administración de AAS de liberación normal (AAS-LN) o AAS de liberación sostenida (AAS-LS).



Publicaciones y Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

3.4.2. Resultados de los niveles de eicosanoides

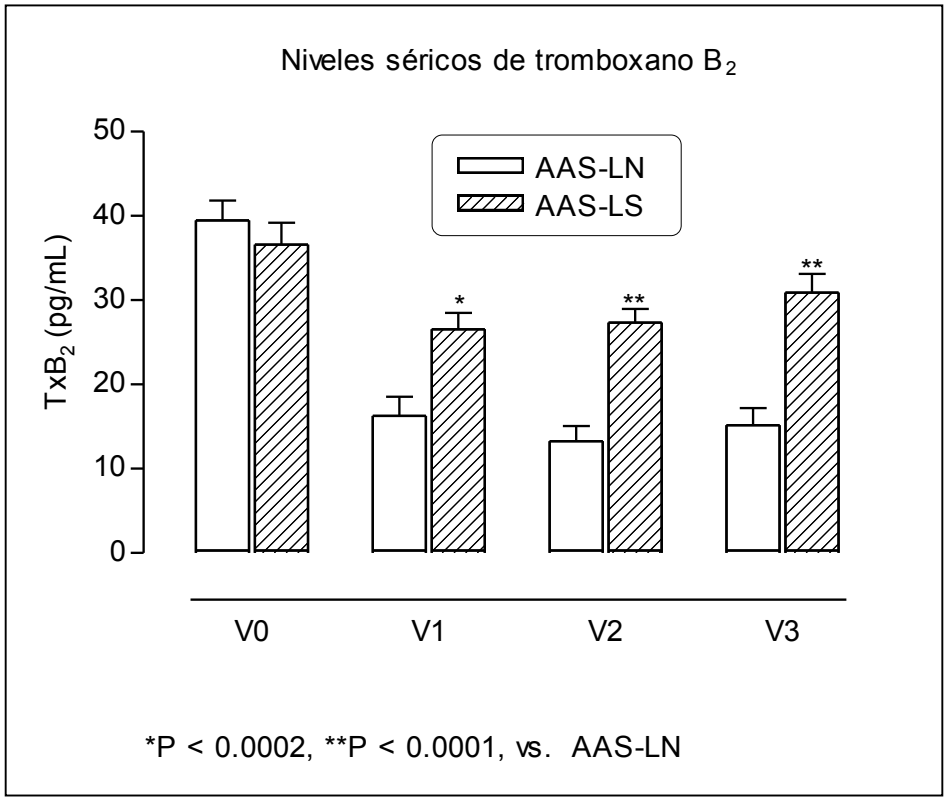
Se valoraron los niveles séricos de tromboxano B_2 (metabolito estable del tromboxano A_2) y plasmáticos de 6-keto-$PGF_{1\alpha}$ (metabolito estable de la prostaciclina). Respecto a la producción de tromboxano, ambas formulaciones de AAS producen efecto inhibidor, con unos niveles significativamente inferiores en los pacientes que tomaron AAS de liberación normal (*Tabla 28 y Figura 15*).

Tabla 28. Niveles séricos de tromboxano B_2 (pg/mL) tras la administración de AAS de liberación normal (AAS-LN) o AAS de liberación sostenida (AAS-LS).

	AAS-LN	AAS-LS	p*
V0	39.45 ± 2.40	35.59 ± 2.61	N.S.
V1	16.27 ± 2.25	26.57 ± 1.92	0.0002
V2	13.25 ± 1.81	27.35 ± 1.63	0.0001
V3	15.17 ± 2.03	30.90 ± 2.21	0.0001

*, ANCOVA

Figura 15. Niveles séricos de tromboxano B_2 (pg/mL) tras la administración de AAS de liberación normal (AAS-LN) o AAS de liberación sostenida (AAS-LS).



Publicaciones y Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

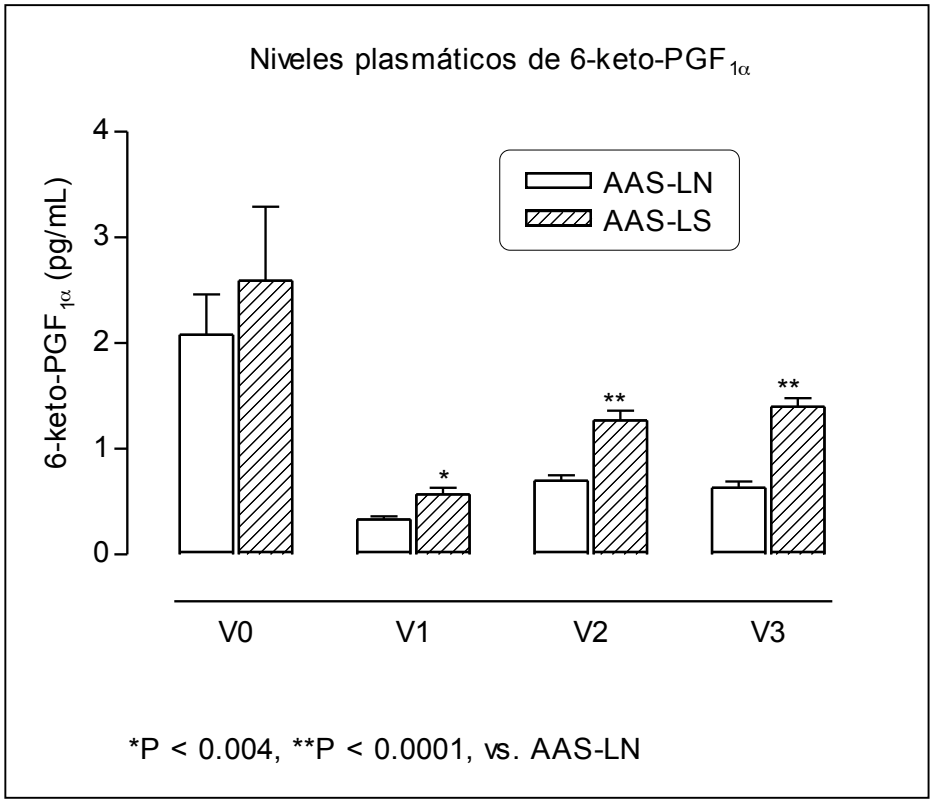
Respecto a los niveles plasmáticos del 6-keto- $PGF_{1\alpha}$ (metabolito estable de la prostaciclina), apreciamos diferencias significativas en el efecto que ejercen ambos tipos de AAS. Así, la reducción lógica observada tras los diversos periodos de tratamiento, es siempre menor en los pacientes que tomaron AAS de liberación sostenida, siendo estas diferencias estadísticamente significativas (*Tabla 29 y Figura 16)*.

Tabla 29. Niveles plasmáticos de 6-keto-$PGF_{1\alpha}$ (pg/mL) tras la administración de AAS de liberación normal (AAS-LN) o AAS de liberación sostenida (AAS-LS).

	AAS-LN	AAS-LS	p*
V0	2.08 ± 0.38	2.95 ± 0.73	N.S.
V1	0.33 ± 0.03	0.56 ± 0.06	0.004
V2	0.70 ± 0.05	1.27 ± 0.09	0.0001
V3	0.63 ± 0.06	1.34 ± 0.08	0.0001

*, ANCOVA

Figura 16. Niveles plasmáticos de 6-keto-$PGF_{1\alpha}$ (pg/mL) tras la administración de AAS de liberación normal (AAS-LN) o AAS de liberación sostenida (AAS-LS).



Publicaciones y Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

3.5. Análisis de eficacia de las variables secundarias

Se recogen a continuación los cambios acaecidos en las variables bioquímicas, clínicas y analíticas en las distintas visitas de seguimiento.

Estos resultados fueron analizados a través de las medias de un modelo de ANCOVA tomando los valores basales como covariables; test de la Chi cuadrado o exacto de Fisher para variables cualitativas.

3.5.1. Parámetros bioquímicos

Para los parámetros bioquímicos se seguirá el siguiente esquema:

- Resultados de la vía del óxido nítrico y estrés nitrosativo
- Resultados de estrés oxidativo sanguíneo
- Resultados de mediadores inflamatorios
- Niveles plasmáticos de ácido acetilsalicílico y ácido salicílico

3.5.1.1. Resultados de la vía del óxido nítrico

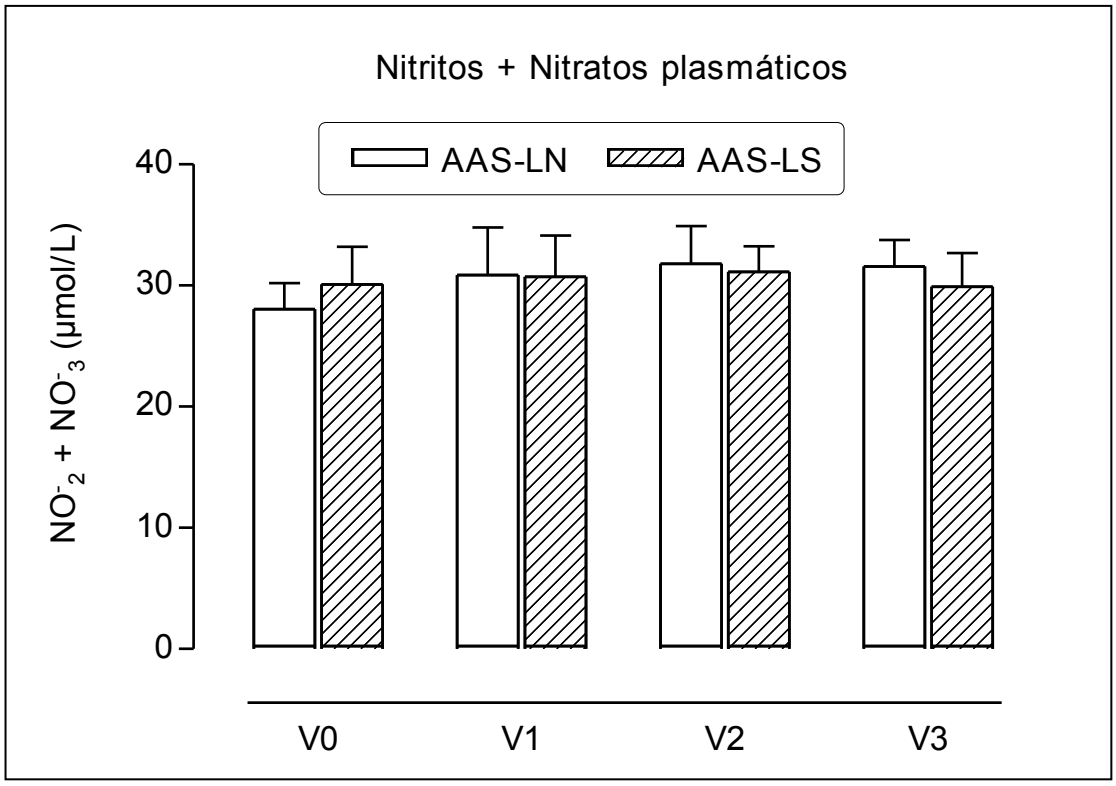
Se han determinado dos parámetros en relación al óxido nítrico: los niveles plasmáticos de nitritos+nitratos (índice de la producción global de óxido nítrico) y los niveles de 3-nitrotirosina o peroxinitritos (índice de la reactividad oxidativa del óxido nítrico o capacidad del mismo para producir estrés nitrosativo). En ninguno de los dos se observaron diferencias significativas entre ambos tipos de tratamiento (*Tablas 30-31 y Figuras 17-18*).

Publicaciones y Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

Tabla 30. Niveles plasmáticos de nitritos + nitratos (µmol/L) tras la administración de AAS de liberación normal (AAS-LN) o AAS de liberación sostenida (AAS-LS).

	AAS-LN	AAS-LS	P
V0	28.05 ± 2.17	30.11 ± 3.08	
V1	30.88 ± 3.93	30.73 ± 3.40	0,378
V2	31.80 ± 3.10	31.12 ± 2.13	0,729
V3	31.58 ± 2.19	29.89 ± 2.78	0,349

Figura 17. Niveles plasmáticos de nitritos + nitratos (µmol/L) tras la administración de AAS de liberación normal (AAS-LN) o AAS de liberación sostenida (AAS-LS).

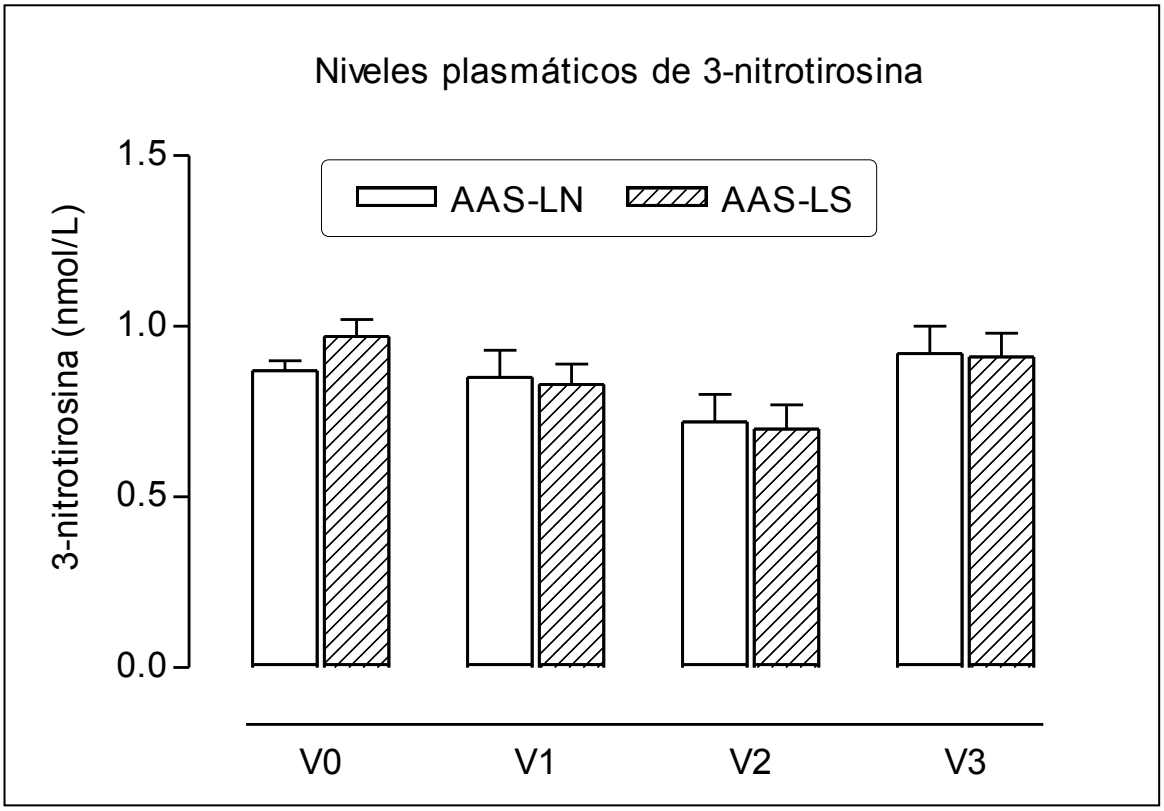


Publicaciones y Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

Tabla 31. Niveles plasmáticos de 3-nitrotirosina (nmol/L) tras la administración de AAS de liberación normal (AAS-LN) o AAS de liberación sostenida (AAS-LS).

	AAS-LN	AAS-LS	P
V0	0.87 ± 0.03	0.97 ± 0.05	
V1	0.85 ± 0.08	0.83 ± 0.06	0,240
V2	0.72 ± 0.08	0.70 ± 0.07	0,312
V3	0.92 ± 0.08	0.91 ± 0.07	0,481

Figura 18. Niveles plasmáticos de 3-nitrotirosina (nmol/L) tras la administración de AAS de liberación normal (AAS-LN) o AAS de liberación sostenida (AAS-LS).



Publicaciones y Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

3.5.1.2. Resultados del estrés oxidativo sanguíneo

En términos generales no se aprecian diferencias estadísticamente significativas entre ambos tipos de tratamientos con AAS, si bien se aprecia un reequilibrio del estrés oxidativo tras el tratamiento, observando una tendencia a la inhibición de peroxidación lipídica (MDA) e incremento de factores antioxidantes (GSH y SOD) (*Tablas 32 y Figura 19)*.

Publicaciones y Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

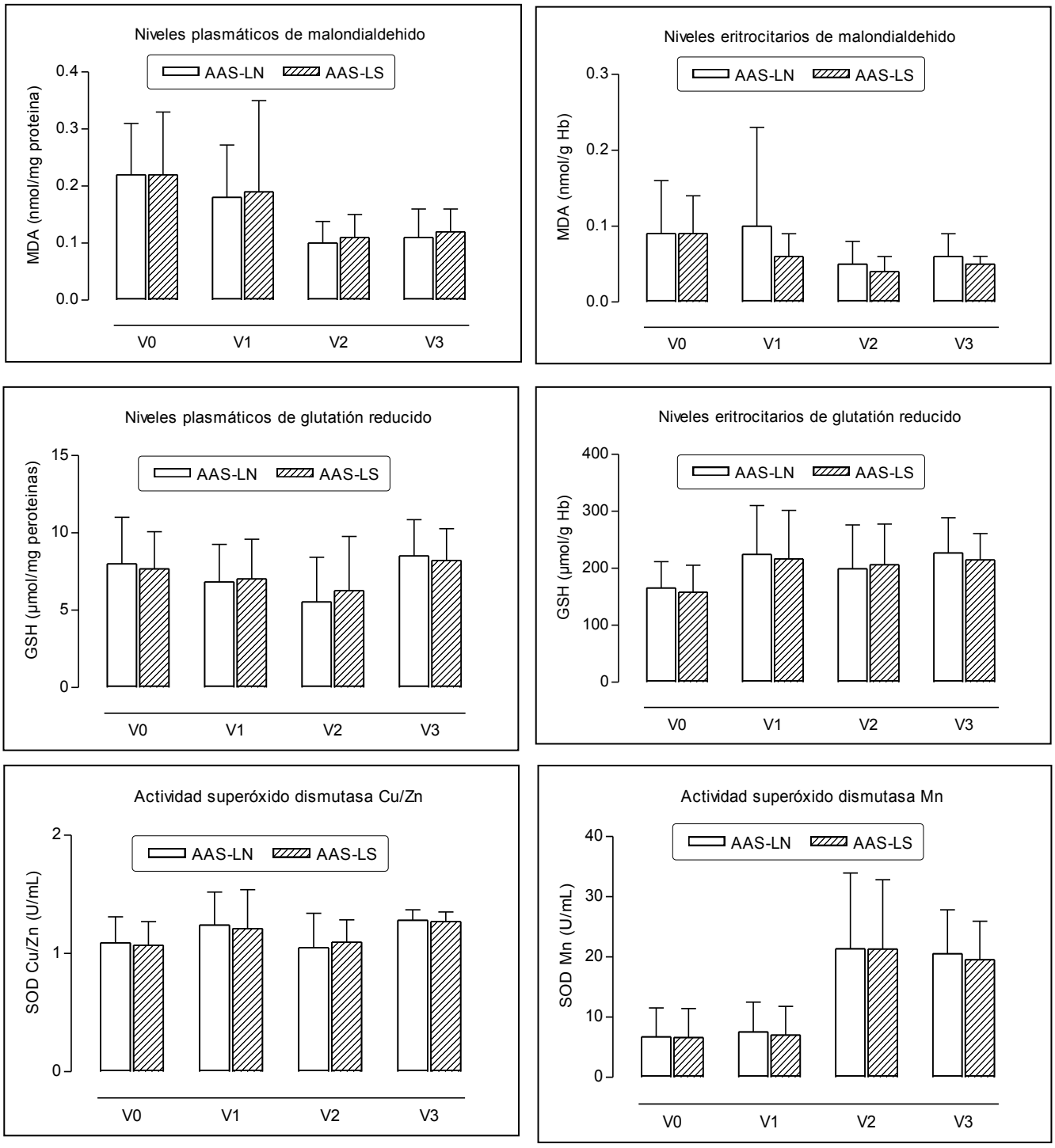
Tabla 32. Concentración de malondialdehido (MDA) y glutatión reducido (GSH) en plasma y en hematíes, así como actividad enzimática superóxido dismutasa (SOD) tras administración de AAS de liberación normal (AAS-LN) o AAS de liberación sostenida (AAS-LS).

	AAS-LN	AAS-LS	P*
MDA plasma (nmol/mg proteína)			
V0	0.22±0.090	0.22±0.11	
V1	0.18±0.092	0.19±0.16	0.653
V2	0.10±0.038	0.11±0.04	0.364
V3	0.11±0.05	0.12±0.04	0.902
MDA hematíes (nmol/g Hb)			
V0	0.09±0.07	0.09±0.05	
V1	0.10±0.13	0.06±0.03	0.067
V2	0.05±0.03	0.04±0.02	0.495
V3	0.06±0.03	0.05±0.01	0.097
	AAS-LN	AAS-LS	P*
GSH plasma (µmol/mg proteína)			
V0	7.99±3.02	7.67±2.41	
V1	6.83±2.42	7.02±2.57	0.9
V2	5.53±2.90	6.25±3.52	0.183
V3	8.51±2.34	8.21±2.06	0.573
GSH hematíes (µmol/g Hb)			
V0	165.19±46.47	158±47.33	
V1	224.27±85.80	216.52±85.07	0.954
V2	199.14±76.97	206.14±71.40	0.631
V3	226.98±61.73	214.79±46.09	0.352
SOD Cu/Zn (U/mL)			
V0	1.09±0.22	1.07±0.20	
V1	1.24±0.28	1.21±0.33	0.537
V2	1.05±0.29	1.10±0.19	0.323
V3	1.28±0.09	1.27±0.08	0.663
SOD Mn (U/mL)			
V0	6.74±4.80	6.60±4.82	
V1	7.53±4.98	7.00±4.80	0.538
V2	21.37±12.58	21.33±11.51	0.721
V3	20.53±7.29	19.53±6.42	0.146

*, ANCOVA

Publicaciones y Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

Figura 19. Concentración de malondialdehido (MDA) y glutatión reducido (GSH) en plasma y en hematíes, así como actividad enzimática superóxido dismutasa (SOD) tras administración de AAS de liberación normal (AAS-LN) o AAS de liberación sostenida (AAS-LS).



Publicaciones y Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

3.5.1.3. Resultados de mediadores inflamatorios

En ninguno de los casos se observaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos tipos de tratamiento. No obstante, se puede detectar que ambos tipos de AAS tienden a reducir los niveles plasmáticos de mediadores pro-inflamatorios (TNFα, IL-1ß) y a incrementar el mediador inflamatorio con carácter antiinflamatorio (IL-10) (*Tabla 33 y Figura 20*).

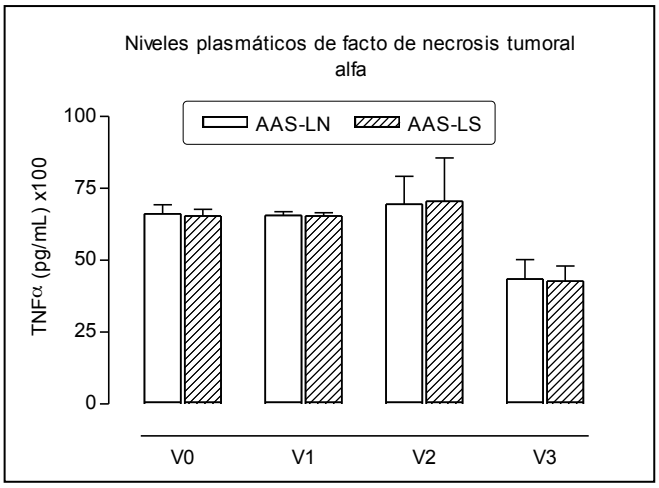
Tabla 33. Concentración de factor de necrosis tumoral alfa (TNFα), interleucinas (IL) 1ß, 6 y 10 y proteína C reactiva de alta sensibilidad (hsPCR) tras la administración de AAS de liberación normal (AAS-LN) o AAS de liberación sostenida (AAS-LS)

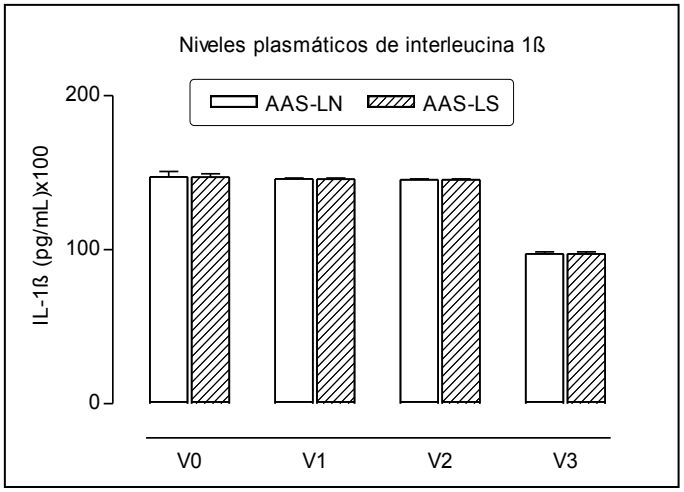
	AAS-LN	AAS-LS	p*
TNFα (pg/mL) x100			
V0	66.14 ± 3.14	65.43 ± 2.33	
V1	65,58 ± 1.35	65.42 ± 1.09	0.487
V2	69.46 ± 9.73	70.49 ± 15.12	0.519
V3	43.49 ± 6.74	42.75 ± 5.27	0.952
IL1beta (pg/mL) x100			
V0	147.33 ± 3.48	147.04 ± 2.32	
V1	145.95 ± 0.57	145.86 ± 0.68	0.526
V2	145.47 ± 0.58	145.48 ± 0.58	0.950
V3	97.30 ± 1.22	97.31 ± 1.36	0.983
IL6 (pg/mL) x100			
V0	152.33 ± 22.18	152.46 ± 22.50	
V1	186.35 ± 30.61	195.16 ± 40.55	0.387
V2	199.55 ± 32.58	189.28 ± 30.29	0.177
V3	177.84 ± 29.83	178.80 ± 34.49	0.881
IL10 (pg/mL) x100			
V0	500.94 ± 380.94	469.62 ± 332.73	
V1	1642.58 ± 981.75	1451.98 ± 533.27	0.365
V2	1039.61 ± 299.51	1072.54 ± 401.80	0.594
V3	912.11 ± 305.49	870.77 ± 321.22	0.644
hsPCR (mg/L) x100			
V0	2.91 ± 2.21	2.56 ± 2.08	
V1	3.06 ± 2.44	2.14 ±1 1.60	0.288
V2	2.84 ± 2.49	2.66 ± 1.65	0.360
V3	2.94 ± 2.15	2.89 ± 2.08	0.827

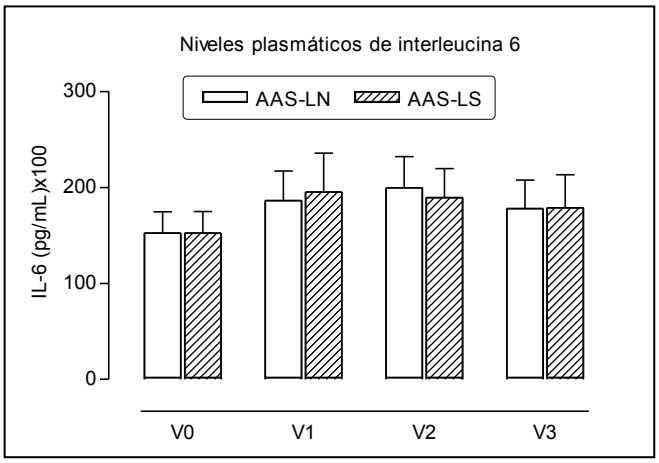
*, ANCOVA

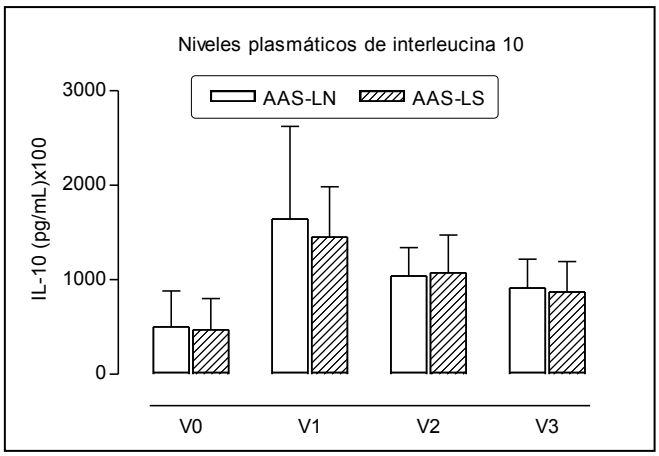
Publicaciones y Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

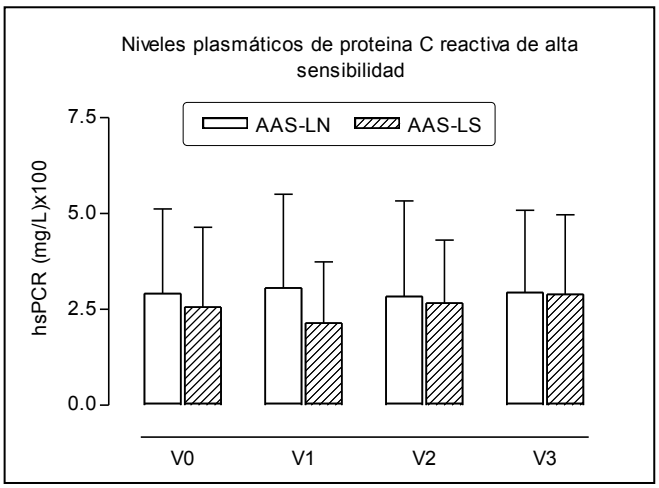
Figura 20. Concentración de factor de necrosis tumoral alfa (TNFα), interleucinas (IL) 1ß, 6 y 10 y proteína C reactiva de alta sensibilidad (hsPCR) tras la administración de AAS de liberación normal (AAS-LN) o AAS de liberación sostenida (AAS-LS).











Publicaciones y Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

3.5.1.4. Niveles plasmáticos de ácido acetilsalicílico y ácido salicílico

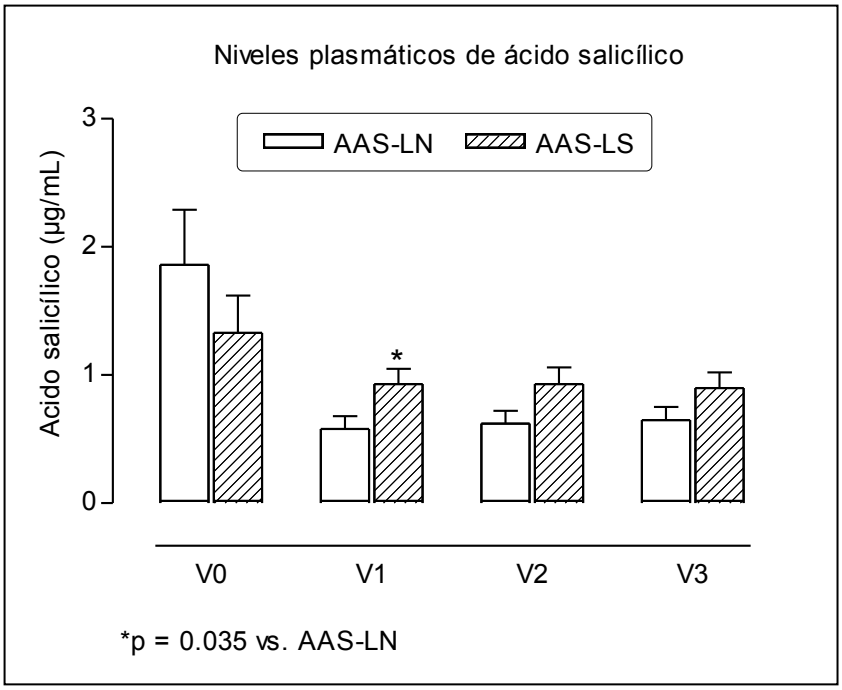
En primer lugar, en ninguno de los casos y en ninguna de las determinaciones realizadas, se detectaron niveles plasmáticos de ácido acetilsalicílico. Sin embargo, sí se detectaron niveles de ácido salicílico, apreciándose en todos los casos un nivel plasmático superior en el grupo de AAS-LS (estadísticamente significativo en la visita 1, dos meses tras el inicio del tratamiento) (*Tabla 34 y Figura 21)*.

Tabla 34. Niveles plasmáticos de ácido salicílico (µg/mL) tras la administración de AAS de liberación normal (AAS-LN) o AAS de liberación sostenida (AAS-LS)

	AAS-LN	AAS-LS	p*
V0	1.86 ± 0.43	1.33 ± 0.29	
V1	0.58 ± 0.10	0.95 ± 0.12	0.035
V2	0.62 ± 0.10	0.95 ± 0.14	0.111
V3	0.62 ± 0.10	0.94 ± 0.12	0.140

*, ANCOVA

Figura 21. Niveles plasmáticos de ácido salicílico (µg/mL) tras la administración de AAS de liberación normal (AAS-LN) o AAS de liberación sostenida (AAS-LS)



Publicaciones y Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

3.5.2. Parámetros analíticos del seguimiento

No se han observado diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de tratamiento durante las visitas de seguimiento, a excepción del recuento de hematíes, hematocrito y hemoglobina (disminuidos en el grupo de AAS-LN), y de los niveles de LDL-colesterol y CPK (incrementado en el grupo de AAS-LS) (*Tablas 35-39*).

Publicaciones y Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

Tabla 35. Parámetros hematimétricos durante las visitas de seguimiento

Hematimetría			AAS-LN	AAS-LS	p*
Hematíes (x10^{12}/L)	Basal	N válido	50	49	
		Media	4,659	4,633	
		Desviación típica	,322	,446	
	Visita 2	N válido	47	47	0.243
		Media	4,570	4,594	
		Desviación típica	,354	,404	
	Visita 3	N válido	45	45	0.042
		Media	4,491	4,598	
		Desviación típica	,353	,459	
Hemoglobina (g/L)	Basal	N válido	50	49	
		Media	13,720	13,892	
		Desviación típica	1,022	1,086	
	Visita 2	N válido	47	47	0.053
		Media	13,387	13,702	
		Desviación típica	1,056	1,083	
	Visita 3	N válido	45	45	0.038
		Media	13,247	13,687	
		Desviación típica	1,333	1,275	
Hematocrito (%)	Basal	N válido	50	49	
		Media	40,716	40,927	
		Desviación típica	2,841	3,490	
	Visita 2	N válido	47	47	0.162
		Media	39,998	40,696	
		Desviación típica	3,181	3,279	
	Visita 3	N válido	45	45	0.038
		Media	39,558	40,773	
		Desviación típica	3,933	3,739	

Publicaciones y Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

Leucocitos (x10^9/L)	Basal	N válido	50	49	
		Media	6,804	6,645	
		Desviación típica	1,555	1,483	
	Visita 2	N válido	47	47	0.040
		Media	6,953	6,440	
		Desviación típica	1,832	1,211	
	Visita 3	N válido	45	45	0.433
		Media	6,931	6,618	
		Desviación típica	1,980	1,663	
Linfocitos (x10^9/L)	Basal	N válido	50	49	
		Media	2,122	2,061	
		Desviación típica	,696	,559	
	Visita 2	N válido	47	47	0.369
		Media	2,079	2,658	
		Desviación típica	,638	4,668	
	Visita 3	N válido	45	45	0.331
		Media	2,045	2,687	
		Desviación típica	,744	4,545	
Plaquetas (/mm^3)	Basal	N válido	50	49	
		Media	219,720	206,571	
		Desviación típica	67,117	57,147	
	Visita 2	N válido	47	47	0.823
		Media	223,447	208,553	
		Desviación típica	66,404	58,210	
	Visita 3	N válido	45	45	0.647
		Media	226,022	216,244	
		Desviación típica	70,482	54,684	

*, ANCOVA

Publicaciones y Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

Tabla 36. Parámetros función hepática durante las visitas de seguimiento

Pruebas de función hepática			AAS-LN	AAS-LS	p*
AST (U/L)	Basal	N válido	49	50	
		Media	21,857	21,960	
		Desviación típica	6,865	7,114	
	Visita 2	N válido	47	47	0.114
		Media	21,128	24,064	
		Desviación típica	6,826	10,315	
	Visita 3	N válido	45	45	0.468
		Media	22,244	23,978	
		Desviación típica	7,607	11,280	
ALT (U/L)	Basal	N válido	49	50	
		Media	25,959	26,460	
		Desviación típica	12,805	12,425	
	Visita 2	N válido	47	47	0.228
		Media	29,809	34,319	
		Desviación típica	11,643	17,984	
	Visita 3	N válido	45	45	0.392
		Media	37,978	42,444	
		Desviación típica	15,459	23,218	
GGT (U/L)	Basal	N válido	49	50	
		Media	31,061	27,740	
		Desviación típica	43,919	20,526	
	Visita 2	N válido	47	47	0.119
		Media	29,957	34,000	
		Desviación típica	28,302	34,431	
	Visita 3	N válido	28,302	34,431	0.661
		Media	45	45	
		Desviación típica	37,644	35,933	

Publicaciones y Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

Fosfatasa alcalina (U/L)	Basal	N válido	47	48	
		Media	80,787	81,292	
		Desviación típica	21,917	24,234	
	Visita 2	N válido	47	47	0.515
		Media	73,894	75,553	
		Desviación típica	21,173	26,530	
	Visita 3	N válido	45	45	0.995
		Media	68,533	72,622	
		Desviación típica	19,598	21,391	
Bilirrubina total (mg/dL)	Basal	N válido	49	50	
		Media	,671	,729	
		Desviación típica	,206	,337	
	Visita 2	N válido	47	47	0.998
		Media	,696	,774	
		Desviación típica	,303	,520	
	Visita 3	N válido	45	45	0.278
		Media	,555	,678	
		Desviación típica	,233	,584	

*, ANCOVA

Publicaciones y Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

Tabla 37. Parámetros de función renal durante las visitas de seguimiento

Pruebas de función renal			AAS-LN	AAS-LS	p*
Creatinina (mg/dL)	Basal	N válido	50	50	
		Media	,838	,857	
		Desviación típica	,208	,170	
	Visita 2	N válido	47	47	0.987
		Media	,876	,886	
		Desviación típica	,199	,214	
	Visita 3	N válido	45	45	0.762
		Media	,922	,950	
		Desviación típica	,235	,234	
Urea (mg/dL)	Basal	N válido	50	50	
		Media	37,280	41,640	
		Desviación típica	9,986	9,789	
	Visita 2	N válido	47	47	0.662
		Media	38,851	41,809	
		Desviación típica	11,365	10,954	
	Visita 3	N válido	45	45	0.777
		Media	39,800	43,289	
		Desviación típica	9,862	10,661	

*, ANCOVA

Publicaciones y Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

Tabla 38. Parámetros relacionados con el metabolismo durante las visitas de seguimiento

Estado metabólico			AAS-LN	AAS-LS	p*
Glucosa (mg/dL)	Basal	N válido	50	50	
		Media	124,400	111,220	
		Desviación típica	44,979	37,015	
	Visita 2	N válido	47	47	0.715
		Media	117,617	111,511	
		Desviación típica	33,209	37,931	
	Visita 3	N válido	45	45	0.810
		Media	119,556	110,711	
		Desviación típica	37,764	35,587	
Colesterol total (mg/dL)	Basal	N válido	50	50	
		Media	164,796	174,458	
		Desviación típica	42,661	34,489	
	Visita 2	N válido	47	47	0.119
		Media	150,638	163,404	
		Desviación típica	24,768	34,514	
	Visita 3	N válido	45	45	0.262
		Media	152,973	163,629	
		Desviación típica	30,178	33,401	
HDL-colesterol (mg/dL)	Basal	N válido	50	50	
		Media	46,800	45,680	
		Desviación típica	12,064	12,990	
	Visita 2	N válido	47	47	0.824
		Media	45,426	43,170	
		Desviación típica	10,838	15,875	
	Visita 3	N válido	45	45	0.588
		Media	44,956	41,800	
		Desviación típica	11,534	12,547	

Publicaciones y Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

LDL-colesterol (mg/dL)	Basal	N válido	50	50	
		Media	93,920	97,320	
		Desviación típica	29,301	31,634	
	Visita 2	N válido	47	47	0.004
		Media	83,277	98,362	
		Desviación típica	23,534	24,884	
	Visita 3	N válido	45	45	0.008
		Media	85,822	100,800	
		Desviación típica	23,339	28,094	
Triglicéridos (mg/dL)	Basal	N válido	50	50	
		Media	130,560	157,520	
		Desviación típica	65,737	105,767	
	Visita 2	N válido	47	47	0.625
		Media	130,021	138,979	
		Desviación típica	70,456	66,829	
	Visita 3	N válido	45	45	0.573
		Media	134,578	143,911	
		Desviación típica	73,505	71,936	
Ácido úrico (mg/dL)	Basal	N válido	50	50	
		Media	5,678	5,304	
		Desviación típica	1,591	1,334	
	Visita 2	N válido	47	47	0.834
		Media	5,702	5,430	
		Desviación típica	1,590	1,227	
	Visita 3	N válido	45	45	0.417
		Media	5,633	5,173	
		Desviación típica	1,820	1,333	

*, ANCOVA

Publicaciones y Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

Tabla 39. Otros parámetros bioquímicos durante las visitas de seguimiento

Pruebas generales			AAS-LN	AAS-LS	p<0.05
Sodio (mE/L)	Basal	N válido	50	50	
		Media	140,740	141,020	
		Desviación típica	2,211	2,511	
	Visita 2	N válido	47	47	0.566
		Media	140,085	140,489	
		Desviación típica	2,094	2,726	
	Visita 3	N válido	45	45	0.495
		Media	140,000	140,600	
		Desviación típica	3,405	2,950	
Potasio(mE/L)	Basal	N válido	50	50	
		Media	4,588	4,668	
		Desviación típica	,374	,325	
	Visita 2	N válido	47	47	0.053
		Media	4,447	4,653	
		Desviación típica	,408	,433	
	Visita 3	N válido	45	45	0.111
		Media	4,389	4,567	
		Desviación típica	,372	,457	
CPK (U/L)	Basal	N válido	50	50	
		Media	90,440	83,960	
		Desviación típica	62,208	37,219	
	Visita 2	N válido	47	47	0.030
		Media	85,915	101,064	
		Desviación típica	41,787	58,878	
	Visita 3	N válido	45	45	0.901
		Media	92,044	91,482	
		Desviación típica	56,061	53,795	

Publicaciones y Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

LDH (U/L)	Basal	N válido	50	50	
		Media	314,980	309,260	
		Desviación típica	58,472	46,412	
	Visita 2	N válido	47	47	0.738
		Media	246,915	252,255	
		Desviación típica	78,995	86,522	
	Visita 3	N válido	45	45	0.714
		Media	190,489	183,911	
		Desviación típica	71,247	70,980	

Publicaciones y Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

3.5.3. Seguimiento de variables clínicas

Los pacientes se mantuvieron estables a lo largo del estudio, sin cambios respecto a su situación basal, sin progresión de su sintomatología ni cambios en la exploración clínica.

Predominó un grado funcional II para disnea según clasificación de la *New York Heart Association*, con escasa sintomatología acompañante.

No existieron diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos de tratamiento (*Tablas 40-42*).

Publicaciones y Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

Tabla 40. Datos sobre la exploración cardiovascular durante las visitas de seguimiento

Exploración cardiovascular	Visita		Grupo				p*
			AAS-LN		AAS-LS		
DISNEA. Grado de la Disnea (NYHA)	V0	grado I	9	64,29%	5	35,71%	0.388
		grado II	41	47,67%	45	52,33%	
		grado III	0	,00%	0	,00%	
		grado IV	0	,00%	0	,00%	
	V1	grado I	4	66,67%	2	33,33%	0.427
		grado II	44	48,89%	46	51,11%	
		grado III	0	,00%	1	100,00%	
		grado IV	0	,00%	0	,00%	
	V2	grado I	1	100,00%	0	,00%	1.00
		grado II	46	49,46%	47	50,54%	
		grado III	0	,00%	0	,00%	
		grado IV	0	,00%	0	,00%	
	V3	grado I	0	,00%	0	,00%	
		grado II	46	50,00%	46	50,00%	
		grado III	0	,00%	0	,00%	
		grado IV	0	,00%	0	,00%	
Ortopnea	V0	no	50	50,00%	50	50,00%	
		si	0	,00%	0	,00%	
	V1	no	48	49,48%	49	50,52%	
		si	0	,00%	0	,00%	
	V2	no	47	50,00%	47	50,00%	
		si	0	,00%	0	,00%	
	V3	no	46	50,00%	46	50,00%	
		si	0	,00%	0	,00%	

*, Estadístico exacto de Fisher; casillas vacías: no se calcula estadístico por ser cte.

Publicaciones y Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

Tabla 41. Datos sobre la exploración cardiovascular durante las visitas de seguimiento

Exploración cardiovascular	Visita		Grupo				*p
			AAS-LN		AAS-LS		
Dolor anginoso	V0	no	50	50,00%	50	50,00%	
		si	0	,00%	0	,00%	
	V1	no	47	48,96%	49	51,04%	0.495
		si	1	100,00%	0	,00%	
	V2	no	47	50,00%	47	50,00%	
		si	0	,00%	0	,00%	
	V3	no	46	50,00%	46	50,00%	
		si	0	,00%	0	,00%	
Astenia	V0	no	50	50,00%	50	50,00%	
		si	0	,00%	0	,00%	
	V1	no	47	48,96%	49	51,04%	0.495
		si	1	100,00%	0	,00%	
	V2	no	47	50,54%	46	49,46%	1.00
		si	0	,00%	1	100,00%	
	V3	no	45	49,45%	46	50,55%	1.00
		si	1	100,00%	0	,00%	
Ingurgitación yugular	V0	no	50	50,00%	50	50,00%	
		si	0	,00%	0	,00%	
	V1	no	48	49,48%	49	50,52%	
		si	0	,00%	0	,00%	
	V2	no	47	50,00%	47	50,00%	
		si	0	,00%	0	,00%	
	V3	no	46	50,00%	46	50,00%	
		si	0	,00%	0	,00%	
Edemas	V0	no	50	50,51%	49	49,49%	1.00
		si	0	,00%	1	100,00%	
	V1	no	47	50,00%	47	50,00%	1.00
		si	1	33,33%	2	66,67%	
	V2	no	46	50,55%	45	49,45%	1.00
		si	1	33,33%	2	66,67%	
	V3	no	45	50,00%	45	50,00%	1.00
		si	1	50,00%	1	50,00%	

*, Estadístico exacto de Fisher; casillas vacías: no se calcula estadístico por ser cte.

Publicaciones y Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

Tabla 42. Datos sobre la exploración cardiovascular durante las visitas de seguimiento

Exploración cardiovascular	Visita		Grupo		p*
			AAS-LN	AAS-LS	
Frecuencia cardiaca	V0	N	50	50	
		Media	62,980	60,040	
		DT	9,552	10,105	
	V1	N	48	49	0.952
		Media	65,479	63,714	
		DT	10,693	10,994	
	V2	N	47	47	0.783
		Media	61,723	60,617	
		DT	9,690	10,320	
	V3	N	46	46	0.867
		Media	62,848	60,435	
		DT	11,073	9,786	
PAS	V0	N	50	50	
		Media	128,700	126,700	
		DT	16,746	18,779	
	V1	N	48	49	0.213
		Media	122,083	123,469	
		DT	18,126	19,290	
	V2	N	47	47	0.394
		Media	124,894	121,702	
		DT	19,238	18,276	
	V3	N	46	46	0.726
		Media	120,435	120,870	
		DT	17,315	13,996	
PAD	V0	N	50	50	
		Media	69,400	66,220	
		DT	9,775	8,289	
	V1	N	48	49	0.070
		Media	65,854	67,143	
		DT	7,317	9,354	
	V2	N	47	47	0.189
		Media	65,234	66,766	
		DT	9,542	7,908	
	V3	N	46	46	0.539
		Media	64,348	64,783	
		DT	9,105	8,625	

Publicaciones y Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

IMC	V0	N	50	50	
		Media	29,387	29,280	
		DT	3,693	3,791	
	V1	N	48	49	0.264
		Media	29,438	29,367	
		DT	3,769	3,871	
	V2	N	47	47	0.524
		Media	29,383	29,277	
		DT	3,870	3,740	
	V3	N	46	46	0.535
		Media	29,043	28,870	
		DT	3,438	4,124	

*, ANCOVA

Publicaciones y Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

3.5.4. Seguimiento farmacoterapéutico

Respecto a estas variables (*Tabla 43)* cabe destacar la distribución de hipolipemiantes en relación a la frecuencia de utilización, siendo menos frecuente en la visita basal, la utilización de atorvastatina y fluvastatina en el grupo de AAS-LS, compensándose posteriormente en el seguimiento.

Publicaciones y Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

Tabla 43. Fármacos asociados recogidos en las visitas de seguimiento

Fármaco	Basal		Visita 1		Visita 2		Visita 3	
	N=593		N=252		N=226		N=101	
	AAS-LN	AAS-LS	AAS-LN	AAS-LS	AAS-LN	AAS-LS	AAS-LN	AAS-LS
Ácido acetilsalicílico	47	46	0	0	1	0	0	0
Atorvastatina	22	15	9	10	8	12	3	3
Omeprazol	18	18	10	9	4	8	2	3
Simvastatina	18	15	6	14	5	6	1	2
Atenolol	17	21	7	12	4	10	0	5
Enalapril	14	10	7	2	5	3	0	0
Amlodipino	13	10	8	5	3	6	3	2
Metformina	12	5	5	3	2	4	2	4
Bisoprolol	8	11	3	1	3	4	0	3
Torasemida	8	5	6	4	4	4	0	0
Metoprolol	7	3	4	1	0	1	2	2
Carvedilol	6	6	0	1	3	3	0	1
Mononitrato de isosorbida	6	7	0	5	0	4	1	0
Ramipril	6	2	3	1	2	2	0	1
Diltiazem	4	3	3	1	1	3	1	0
Doxazosina	4	3	5	3	1	2	0	0
Ezetimiba	4	6	4	5	2	6	0	8
Nitratos orgánicos	4	6	1	2	0	3	0	0
Pravastatina	4	6	2	5	1	4	0	2
Bromazepam	3	5	1	1	1	3	0	1
Fluvastatina	3	10	2	1	0	3	1	6
Hidroclorotiazida	3	2	2	3	3	2	0	3
Insulinas y análogos de acción rápida	3	3	2	2	1	4	0	1
Valsartán	3	7	1	5	0	6	0	3
Alopurinol	2	5	0	3	0	2	0	3
Clopidogrel	2	1	0	0	0	0	0	0
Glimepirida	2	1	1	1	0	2	0	0
Lansoprazol	2	1	1	1	0	3	1	1
Pentoxifilina	2	0	0	0	1	0	0	1
Ranitidina	2	0	0	0	0	0	0	0
Repaglinida	2	1	0	0	0	2	1	0
Tamsulosina	2	2	1	1	0	0	0	1

Publicaciones y Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

Telmisartán	2	2	0	1	0	3	1	2
Triflusal	2	4	0	0	0	0	0	0
Acarbosa	1	0	0	0	0	0	0	0
Betahistina	1	1	0	1	0	0	0	0
Bisoprolol y tiazidas	1	0	0	0	0	0	0	0
Candesartán	1	0	2	0	1	0	0	0
Candesartán y diuréticos	1	0	1	0	1	0	0	0
Celecoxib	1	0	0	0	0	0	1	0
Derivados de las sulfonilureas	1	0	1	0	1	0	0	0
Diazepam	1	0	1	0	1	0	0	0
Enalapril y diuréticos	1	0	0	0	0	0	1	0
Eprosartán	1	2	0	0	0	1	0	0
Famotidina	1	2	0	2	0	1	0	1
Finasterida	1	1	1	0	1	0	0	0
Furosemida	1	2	0	2	0	1	0	0
Glibenclamida	1	3	1	2	0	2	0	0
Gliclazida	1	0	1	0	0	0	0	0
Hierro trivalente, preparados orales	1	0	0	0	1	0	0	0
Isphagula (semillas de psyllium)	1	0	0	0	0	0	0	0
Ketazolam	1	0	0	0	0	0	0	0
Lisinopril	1	4	1	3	0	1	0	2
Lormetazepam	1	0	0	0	0	0	1	0
Losartán	1	2	0	4	1	4	0	0
Lovastatina	1	0	0	0	0	0	0	0
Manidipino	1	1	1	1	3	0	0	0
Metoprolol y otros antihipertensivos	1	0	0	0	0	0	0	0
Mizolastina	1	0	0	0	0	0	0	0
Pantoprazol	1	2	0	1	0	0	0	1
Perindopril	1	0	1	0	0	0	0	0
Sulpirida	1	0	0	0	0	0	0	0
Valsartán y diuréticos	1	0	1	0	3	0	0	0
Verapamilo	1	1	1	1	1	1	0	0
Aciclovir	0	0	0	0	0	1	0	0
Alprazolam	0	1	0	0	0	0	0	0
Amiodarona	0	1	0	0	0	0	0	0
Buflomedilo	0	1	0	1	0	1	0	0

Publicaciones y Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

Butilescopolamina	0	0	0	0	0	1	0	1
Ciprofloxacino	0	0	0	0	1	0	0	0
Clorazepato de potasio	0	1	0	1	0	0	0	0
Clorpropamida	0	1	0	1	0	1	0	0
Derivados de la benzodiazepina	0	1	0	1	0	1	0	0
Desloratadina	0	0	0	0	1	0	0	0
Diazepam (combinaciones)	0	1	0	0	0	0	0	0
Diclofenaco	0	1	0	0	0	0	0	0
Diosmina (combinaciones)	0	1	0	1	0	0	0	1
Dutasterida	0	1	0	1	0	1	0	0
Fenofibrato	0	2	0	1	0	2	0	2
Formoterol	0	0	0	0	0	1	0	0
Gabapentina	0	0	0	0	0	1	0	0
Gemfibrozilo	0	1	0	1	0	0	0	0
Hidroclorotiazida (combinaciones)	0	1	0	0	0	0	0	0
Hierro bivalente, preparados orales	0	0	0	0	1	0	1	0
Ibuprofeno	0	2	0	1	1	1	0	0
Indapamida	0	1	0	1	0	1	0	0
Inhibidores directos de la trombina	0	0	1	0	1	0	0	0
Irbesartán	0	1	0	1	0	0	0	0
Latanoprost	0	2	0	1	0	1	0	1
Lorazepam	0	1	0	0	0	1	0	1
Losartán y diuréticos	0	1	0	1	0	1	0	0
Otilonio, Bromuro de	0	1	0	1	0	0	0	0
Otros agentes reductores del colesterol y los triglicéridos	0	2	1	0	0	2	0	3
Otros fármacos para desórdenes del sistema musculoesquelético	0	1	0	1	0	1	0	0
Otros fármacos usados en la hipertrofia prostática	0	1	0	0	0	0	0	0
Paracetamol	0	0	0	0	0	0	0	1
Pioglitazona	0	0	0	1	0	0	0	1
Propanolol	0	1	0	0	0	0	0	0
Propulsivos	0	1	0	1	0	0	0	1

Publicaciones y Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

Quinapril	0	1	0	0	0	0	0	0
Telmisartán y diuréticos	0	0	1	0	1	0	0	0
Tetrazepam	0	3	0	1	0	2	0	1
Tiamazol	0	1	0	0	0	0	0	0
Tietilperazina	0	0	0	0	0	0	0	1
Timolol (combinaciones)	0	1	0	1	0	0	0	0
Tiotropio, bromuro de	0	1	0	0	0	1	0	0
Trimetazidina	0	6	0	3	0	2	0	2
Vitamina A sola	0	1	0	0	0	0	0	0
Vitamina B1 en combinación con vitamina B6 y/B12	0	0	0	0	1	1	0	0
	287	**306**	**110**	**142**	**76**	**150**	**23**	**78**

Publicaciones y Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

4. EVALUACIÓN DE SEGURIDAD

4.1. Eventos adversos presentados

Se registraron un total de 52 eventos adversos, repartidos de forma similar entre los dos grupos de tratamiento, 24 en el grupo de AAS-LN y 28 en el grupo de AAS-LS (*Tabla 45*).

Entre los acontecimientos adversos destacan la epigastralgia, hipertransaminasemia y diabetes mellitus (*Tabla 46*).

Aproximadamente la mitad de los acontecimientos adversos fueron detectados durante la visita 2 de seguimiento (*Tabla 47*).

En relación con la intensidad del acontecimiento adverso, se detectaron 5 acontecimientos de intensidad moderada y 5 severa, repartidos de forma similar entre ambos grupos de tratamiento (*Tabla 48*).

Los acontecimientos adversos (AA) relacionados con la administración de la medicación del estudio fueron 11, distribuidos de la siguiente forma: 7 en el grupo de AAS-LN (1 grave –hematuria-) y 4 en el grupo de AAS-LS (1 grave –hemorragia subaracnoidea-) (*Tablas 49 y 50*).

La epigastralgia y el sangrado fueron los eventos adversos más frecuentes, relacionados con la medicación, observados en el presente estudio (*Tabla 50*).

Publicaciones y Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

Tabla 45. Distribución de los Acontecimientos adversos detectados

Órgano o sistema implicado en el AA	Grupo				Total	
	AAS-LN		AAS-LS			
	Frecuencia	%	Frecuencia	%	Frecuencia	%
	0	46,15	0	53,85	0	100,0
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	7	13,46	5	9,62	12	23,08
Trastornos gastrointestinales	6	11,54	3	5,77	9	17,31
Trastornos renales y urinarios	2	3,85	1	1,92	3	5,77
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	1	1,92	2	3,85	3	5,77
Exploraciones complementarias	2	3,85	4	7,69	6	11,54
Trastornos vasculares	0	0,00	4	7,69	4	7,69
Procedimientos médicos y quirúrgicos	1	1,92	2	3,85	3	5,77
Trastornos del sistema nervioso	0	0,00	2	3,85	2	3,85
Infecciones e infestaciones	1	1,92	1	1,92	2	3,85
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	2	3,85	0	0,00	2	3,85
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	1	1,92	0	0,00	1	1,92
Trastornos hepatobiliares	0	0,00	1	1,92	1	1,92
Trastornos cardiacos	0	0,00	1	1,92	1	1,92
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluidos quistes y pólipos)	1	1,92	0	0,00	1	1,92
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	0	0,00	1	1,92	1	1,92
Trastornos endocrinos	0	0,00	1	1,92	1	1,92

Publicaciones y Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

Tabla 46. Tipo de acontecimiento adverso y su distribución por grupo de tratamiento

Acontecimiento adverso	Grupo				Total	
	AAS-LN		AAS-LS			
	Frecuencia	%	Frecuencia	%	Frecuencia	%
	0	46,15	0	53,85	0	100,00
Epigastralgia	4	7,69	3	5,77	7	13,46
Transaminasas elevadas	2	3,85	4	7,69	6	11,54
Diabetes mellitus	4	7,69	2	3,85	6	11,54
Edema de miembros	1	1,92	2	3,85	3	5,77
Hipercolesterolemia	2	3,85	1	1,92	3	5,77
Hematuria	1	1,92	1	1,92	2	3,85
Hiperpotasemia	1	1,92	1	1,92	2	3,85
Hipertensión	0	0,00	2	3,85	2	3,85
Tos irritativa	1	1,92	0	0,00	1	1,92
Sofocos	0	0,00	1	1,92	1	1,92
Rectorragia	1	1,92	0	0,00	1	1,92
Insuficiencia renal aguda	1	1,92	0	0,00	1	1,92
Herpes zoster	0	0,00	1	1,92	1	1,92
Hemorragia subaracnoidea	0	0,00	1	1,92	1	1,92
Extracción dental	0	0,00	1	1,92	1	1,92
Extirpación de venas varicosas	0	0,00	1	1,92	1	1,92
Dislipidemia	0	0,00	1	1,92	1	1,92
Cólico biliar	0	0,00	1	1,92	1	1,92
Claudicación	0	0,00	1	1,92	1	1,92
Ciática	0	0,00	1	1,92	1	1,92
Cáncer de piel	1	1,92	0	0,00	1	1,92
Angina de pecho	0	0,00	1	1,92	1	1,92
Anemia microcítica	1	1,92	0	0,00	1	1,92
Anemia	1	1,92	0	0,00	1	1,92
Hiperpotasemia	0	0,00	1	1,92	1	1,92
Pólipo intestinal	1	1,92	0	0,00	1	1,92
Otitis media	1	1,92	0	0,00	1	1,92
Insuficiencia suprarrenal	0	0,00	1	1,92	1	1,92
Extirpación neoplasia cutánea	1	1,92	0	0,00	1	1,92

Publicaciones y Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

Tabla 47. Tipo de acontecimiento adverso y momento de detección a lo largo del seguimiento

Momento de la detección	Relación	Grupo				Total AA	
		AAS-LN		AAS-LS			
		24 (46,15%)		28 (53,85%)		52 (100%)	
		frecuencia	%	frecuencia	%	frecuencia	%
Visita 1	cierta	0	0,00	0	0,00	1	1,92
	probable	2	3,85	0	0,00	2	3,85
	posible	1	1,92	0	0,00	1	1,92
	improbable	1	1,92	0	0,00	1	1,92
	no relacionada	4	7,69	5	9,62	9	17,31
Total AA en visita 1						**14**	**26,92**
Visita 2	cierta	0	0,00	1	1,92	0	0,00
	probable	2	3,85	1	1,92	3	5,77
	posible	1	1,92	0	0,00	1	1,92
	improbable	3	5,77	3	5,77	6	11,54
	no relacionada	4	7,69	11	21,15	15	28,85
Total AA en visita 2						**53**	**101,92**
Visita 3	cierta	0	0,00	0	0,00	0	0,00
	probable	1	1,92	0	0,00	1	1,92
	posible	1	1,92	2	3,85	3	5,77
	improbable	0	0,00	2	3,85	2	3,85
	no relacionada	4	7,69	3	5,77	7	13,46
Total AA en visita 3						**119**	**228,84**

Publicaciones y Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

Tabla 48. Intensidad de los acontecimientos adversos detectados

Relación del AA con la medicación en estudio	Intensidad del AA	Grupo						Total
		AAS-LN			AAS-LS			
		Frecuencia (total=24)			Frecuencia (total=28)			
		V-1	V-2	V-3	V-1	V-2	V-3	
Cierta	leve	0	0	0	0	1	0	1
	moderada	0	0	0	0	0	0	0
	severa	0	0	0	0	0	0	0
Probable	leve	2	1	1	0	1	0	5
	moderada	0	0	0	0	0	0	0
	severa	0	1	0	0	0	0	1
Posible	leve	1	0	1	0	0	1	3
	moderada	0	0	0	0	0	0	0
	severa	1	0	0	0	0	1	2
Improbable	leve	1	2	0	0	3	2	8
	moderada	0	1	0	0	0	0	1
	severa	0	0	0	0	0	0	0
No relacionada	leve	4	3	3	4	9	3	26
	moderada	0	0	1	0	2	0	3
	severa	0	1	0	1	0	0	2

Publicaciones y Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

Tabla 49. Relación de causalidad entre los acontecimientos adversos detectados y la medicación del estudio

Relación del AA con la medicación en estudio	Gravedad del AA	Grupo					
		AAS-LN			AAS-LS		
		Frecuencia (total=7)			Frecuencia (total=4)		
		V-1	V-2	V-3	V-1	V-2	V-3
Cierta	grave	0	0	0	0	0	0
	no grave	0	0	0	0	1	0
Probable	grave	1	0	0	0	0	0
	no grave	2	1	1	0	1	0
Posible	grave	0	1	0	0	0	1
	no grave	0	0	1	0	0	1

Tabla 50. Descripción de los acontecimientos adversos relacionados con la medicación del estudio

Paciente	**Grupo**	**Gravedad**	**Intensidad**	**Relación**	**Descripción**
8	AAS-LN	no	leve	probable	epigastralgia
32	AAS-LN	**si**	severa	probable	rectorragia
49	AAS-LN	**si**	severa	posible	hematuria
58	AAS-LN	no	leve	probable	epigastralgia
88	AAS-LN	no	leve	posible	anemia
90	AAS-LN	no	leve	probable	epigastralgia
98	AAS-LN	no	moderada	posible	anemia
23	AAS-LS	**si**	severa	posible	hemorragia subaracnoidea
28	AAS-LS	no	leve	probable	epigastralgia
42	AAS-LS	no	leve	cierta	epigastralgia
100	AAS-LS	no	leve	posible	hematuria

Publicaciones y Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

4.2. Eventos adversos y su relación con los datos clínicos

No se observaron cambios significativos (test de la chi cuadrado, estadístico exacto de Fisher o ANCOVA, según los casos) en los datos clínicos en los pacientes que presentaron algún evento adverso, ni en comparación con la población total, ni con el grupo de pacientes que no presentaron evento adverso (*Tablas 51 a 67*).

Publicaciones y Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

Tabla 51. Síntomas y eventos adversos por grupos con referencia a los datos obtenidos en la población

Síntoma		Grupo				Total (n=100)	
		AAS-LN (n=17)		AAS-LS (n=19)			
		Frecu	%	Frec	%	Frec	%
V-1 Disnea (NYHA)	grado I	2	5,56	1	2,78	6	6,00
	grado II	15	41,67	18	50,00	90	90,00
	grado III	0	0,00	0	0,00	1	1,00
	grado IV	0	0,00	0	0,00	0	0,00
Astenia	si	0	0,00	0	0,00	1	1,00
dolor anginoso	si	1	2,78	0	0,00	1	1,00
Edemas	si	0	0,00	1	2,78	3	3,00
Ingurgitación yugular	si	0	0,00	0	0,00	0	0,00
Ortopnea	si	0	0,00	0	0,00	0	0,00
V-2 Disnea (NYHA)	grado I	0	0,00	0	0,00	1	1,00
	grado II	16	44,44	18	50,00	93	93,00
	grado III	0	0,00	0	0,00	0	0,00
	grado IV	0	0,00	0	0,00	0	0,00
Astenia	si	0	0,00	0	0,00	1	1,00
dolor anginoso	si	0	0,00	0	0,00	0	0,00
Edemas	si	1	2,78	1	2,78	3	3,00
Ingurgitación yugular	si	0	0,00	0	0,00	0	0,00
Ortopnea	si	0	0,00	0	0,00	0	0,00
V-3 Disnea (NYHA)	grado I	0	0,00	0	0,00	0	0,00
	grado II	15	41,67	18	50,00	92	92,00
	grado III	0	0,00	0	0,00	0	0,00
	grado IV	0	0,00	0	0,00	0	0,00
Astenia	si	1	2,78	0	0,00	1	1,00
Dolor anginoso	si	0	0,00	0	0,00	0	0,00
Edemas	si	1	2,78	0	0,00	2	2,00
Ingurgitación yugular	si	0	0,00	0	0,00	0	0,00
Ortopnea	si	0	0,00	0	0,00	0	0,00

Publicaciones y Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

Tabla 52. Síntomas y eventos adversos por grupos con referencia a los datos obtenidos en los pacientes que no sufrieron acontecimiento adverso

Síntoma		Grupo				Total (n=64)	
		AAS-LN (n=17)		AAS-LS (n=19)			
		Frecu	%	Frec	%	Frec	%
V-1 Disnea (NYHA)	grado I	2	5,56	1	2,78	3	4,69
	grado II	15	41,67	18	50,00	57	89,10
	grado III	0	0,00	0	0,00	1	1,56
	grado IV	0	0,00	0	0,00	0	0,00
Astenia	si	0	0,00	0	0,00	1	1,56
Dolor anginoso	si	1	2,78	0	0,00	0	0,00
Edemas	si	0	0,00	1	2,78	2	3,13
Ingurgitación yugular	si	0	0,00	0	0,00	0	0,00
Ortopnea	si	0	0,00	0	0,00	0	0,00
V-2 Disnea (NYHA)	grado I	0	0,00	0	0,00	1	1,56
	grado II	16	44,44	18	50,00	59	92,19
	grado III	0	0,00	0	0,00	0	0,00
	grado IV	0	0,00	0	0,00	0	0,00
Astenia	si	0	0,00	0	0,00	1	1,56
Dolor anginoso	si	0	0,00	0	0,00	0	0,00
Edemas	si	1	2,78	1	2,78	1	1,56
Ingurgitación yugular	si	0	0,00	0	0,00	0	0,00
Ortopnea	si	0	0,00	0	0,00	0	0,00
V-3 Disnea (NYHA)	grado I	0	0,00	0	0,00	0	0,00
	grado II	15	41,67	18	50,00	59	92,19
	grado III	0	0,00	0	0,00	0	0,00
	grado IV	0	0,00	0	0,00	0	0,00
Astenia	si	1	2,78	0	0,00	0	0,00
Dolor anginoso	si	0	0,00	0	0,00	0	0,00
Edemas	si	1	2,78	0	0,00	1	1,56
Ingurgitación yugular	si	0	0,00	0	0,00	0	0,00
Ortopnea	si	0	0,00	0	0,00	0	0,00

Publicaciones y Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

Tabla 53. Exploración y eventos adversos por grupos con referencia a los datos obtenidos en la población

Parámetro	Grupo				Sujetos que no presentaron AA (n= 100)	
	AAS-LN (n=17)		AAS-LS (n=19)			
	Media	DE	Media	DE	Media	DE
V-1						
Frecuencia cardiaca (ppm)	65,71	10,26	65,00	12,85	64,59	10,83
PAS (mmHg)	121,76	21,79	122,63	23,00	122,78	18,64
PAD (mmHg)	65,88	7,95	66,84	11,08	66,51	8,39
IMC (cm^2/Kg)	31,59	3,86	28,89	3,81	29,40	3,80
V-2						
Frecuencia cardiaca (ppm)	59,81	9,87	60,78	9,55	61,17	9,97
PAS (mmHg)	128,13	22,05	123,06	22,17	123,30	18,73
PAD (mmHg)	68,50	9,02	65,56	7,84	66,00	8,75
IMC (cm^2/Kg)	31,19	3,33	28,94	3,65	29,33	3,79
V-3						
Frecuencia cardiaca (ppm)	64,07	15,46	61,39	9,26	61,64	10,46
PAS (mmHg)	120,67	17,82	119,17	13,53	120,65	15,66
PAD (mmHg)	64,00	11,21	64,44	7,84	64,57	8,82
IMC (cm^2/Kg)	30,47	2,23	28,00	4,06	28,96	3,78

PAS: presión arterial sistólica, PAD: presión arterial diastólica, ICM: índice de masa corporal

Publicaciones y Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

Tabla 54. Exploración y eventos adversos por grupos con referencia a los datos obtenidos en pacientes que no presentaron acontecimientos adversos

Parámetro	Grupo				Sujetos que no presentaron AA (n= 64)	
	AAS-LN (n=17)		AAS-LS (n=19)			
	Media	DE	Media	DE	Media	DE
V-1						
Frecuencia cardiaca (ppm)	65,71	10,26	65,00	12,85	64,15	10,46
PAS (mmHg)	121,76	21,79	122,63	23,00	123,11	16,44
PAD (mmHg)	65,88	7,95	66,84	11,08	66,57	7,66
IMC (cm^2/Kg)	31,59	3,86	28,89	3,81	28,95	3,63
V-2						
Frecuencia cardiaca (ppm)	59,81	9,87	60,78	9,55	61,65	10,24
PAS (mmHg)	128,13	22,05	123,06	22,17	122,08	16,73
PAD (mmHg)	68,50	9,02	65,56	7,84	65,47	8,96
IMC (cm^2/Kg)	31,19	3,33	28,94	3,65	28,95	3,85
V-3						
Frecuencia cardiaca (ppm)	64,07	15,46	61,39	9,26	61,10	9,33
PAS (mmHg)	120,67	17,82	119,17	13,53	121,10	15,92
PAD (mmHg)	64,00	11,21	64,44	7,84	64,75	8,58
IMC (cm^2/Kg)	30,47	2,23	28,00	4,06	28,86	3,93

PAS: presión arterial sistólica, PAD: presión arterial diastólica, ICM: índice de masa corporal

Publicaciones y Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

Tabla 55. Síntomas en el grupo de pacientes que presentaron eventos adversos relacionados con la medicación del estudio

Síntoma		Grupo				Total (n=100)	
		AAS-LN (n=7)		AAS-LS (n=4)			
		Frec	%	Frec	%	Frec	%
V-1 Disnea (NYHA)	grado I	1	50,00	1	50,00	6	6,00
	grado II	7	63,64	4	36,36	90	90,00
	grado III	0	0,00	0	0,00	1	1,00
	grado IV	0	0,00	0	0,00	0	0,00
Astenia	si	0	0,00	0	0,00	1	1,00
dolor anginoso	si	0	0,00	0	0,00	1	1,00
Edemas	si	0	0,00	0	0,00	3	3,00
Ingurgitación yugular	si	0	0,00	0	0,00	0	0,00
Ortopnea	si	0	0,00	0	0,00	0	0,00
V-2 Disnea (NYHA)	grado I	0	0,00	0	0,00	1	1,00
	grado II	6	60,00	4	40,00	93	93,00
	grado III	0	0,00	0	0,00	0	0,00
	grado IV	0	0,00	0	0,00	0	0,00
Astenia	si	0	0,00	0	0,00	1	1,00
Dolor anginoso	si	0	0,00	0	0,00	0	0,00
Edemas	si	0	0,00	1	100,00	3	3,00
Ingurgitación yugular	si	0	0,00	0	0,00	0	0,00
Ortopnea	si	0	0,00	0	0,00	0	0,00
V-3 Disnea (NYHA)	grado I	0	0,00	0	0,00	0	0,00
	grado II	5	55,56	4	44,44	92	92,00
	grado III	0	0,00	0	0,00	0	0,00
	grado IV	0	0,00	0	0,00	0	0,00
Astenia	si	1	100,00	0	0,00	1	1,00
Dolor anginoso	si	0	0,00	0	0,00	0	0,00
Edemas	si	0	0,00	0	0,00	2	2,00
Ingurgitación yugular	si	0	0,00	0	0,00	0	0,00
Ortopnea	si	0	0,00	0	0,00	0	0,00

Publicaciones y Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

Tabla 56. Exploración cardiovascular en el grupo de pacientes que presentaron eventos adversos relacionados con la medicación del estudio

Parámetro	Grupo				Sujetos que no presentaron AA (n= 100)	
	AAS-LN (n=7)		AAS-LS (n=4)			
	Media	DE	Media	DE	Media	DE
V-1						
Frecuencia cardiaca (ppm)	68,57	12,04	66,50	16,92	64,59	10,83
PAS (mmHg)	112,14	25,80	126,25	18,87	122,78	18,64
PAD (mmHg)	65,71	9,76	67,50	12,58	66,51	8,39
IMC (cm^2/Kg)	32,43	3,41	66,50	16,92	29,40	3,80
V-2						
Frecuencia cardiaca (ppm)	60,00	4,38	56,75	9,54	61,17	9,97
PAS (mmHg)	118,33	11,69	115,00	17,32	123,30	18,73
PAD (mmHg)	70,00	8,94	65,00	10,00	66,00	8,75
IMC (cm^2/Kg)	31,50	1,87	29,25	3,30	29,33	3,79
V-3						
Frecuencia cardiaca (ppm)	63,40	6,58	63,75	11,70	61,64	10,46
PAS (mmHg)	119,00	11,40	116,25	17,02	120,65	15,66
PAD (mmHg)	66,00	8,94	65,00	10,00	64,57	8,82
IMC (cm^2/Kg)	30,80	,84	28,00	4,00	28,96	3,78

Publicaciones y Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

Tabla 57. Síntomas y signos en paciente 8 (AAS-LN) que presentó evento adverso relacionado con la medicación del estudio

8 (AAS-LN)		V-0	V-1	V-2	V-3
Frecuencia cardiaca		59,00	64,00	59,00	60,00
PAS		120,00	105,00	130,00	125,00
PAD		60,00	60,00	80,00	60,00
IMC		27,00	28,00	30,00	30,00
Disnea (NYHA)	grado I	1	0	0	0
	grado II	0	1	1	1
	grado III	0	0	0	0
	grado IV	0	0	0	0
Astenia	si	0	0	0	0
dolor anginoso	si	0	0	0	0
Edemas	si	0	0	0	0
Ingurgitación yugular	si	0	0	0	0
Ortopnea	si	0	0	0	0

Publicaciones y Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

Tabla 58. Síntomas y signos en paciente 32 (AAS-LN) que presentó evento adverso relacionado con la medicación del estudio

32 (AAS-LN)		V-0	V-1	V-2	V-3
Frecuencia cardiaca		63,00	70,00	56,00	.
PAS		120,00	120,00	100,00	.
PAD		60,00	70,00	60,00	.
IMC		34,00	34,00	33,00	.
Disnea (NYHA)	grado I	0	0	0	.
	grado II	1	1	1	.
	grado III	0	0	0	.
	grado IV	0	0	0	.
Astenia	si	0	0	0	.
dolor anginoso	si	0	0	0	.
Edemas	si	0	0	0	.
Ingurgitación yugular	si	0	0	0	.
Ortopnea	si	0	0	0	.

Casillas vacías indican ausencia de datos

Publicaciones y Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

Tabla 59. Síntomas y signos en paciente 49 (AAS-LN) que presentó evento adverso relacionado con la medicación del estudio

49 (AAS-LN)		V-0	V-1	V-2	V-3
Frecuencia cardiaca		59,00	68,00	.	.
PAS		140,00	160,00	.	.
PAD		70,00	80,00	.	.
IMC		36,00	38,00	.	.
Disnea (NYHA)	grado I	0	0	.	.
	grado II	1	1	.	.
	grado III	0	0	.	.
	grado IV	0	0	.	.
Astenia	si	0	0	.	.
dolor anginoso	si	0	0	.	.
Edemas	si	0	0	.	.
Ingurgitación yugular	si	0	0	.	.
Ortopnea	si	0	0	.	.

Casillas vacías indican ausencia de datos

Publicaciones y Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

Tabla 60. Síntomas y signos en paciente 58 (AAS-LN) que presentó evento adverso relacionado con la medicación del estudio

58 (AAS-LN)		V-0	V-1	V-2	V-3
Frecuencia cardiaca		50,00	54,00	54,00	54,00
PAS		120,00	90,00	120,00	120,00
PAD		60,00	60,00	60,00	60,00
IMC		28,00	29,00	29,00	30,00
Disnea (NYHA)	grado I	0	0	0	0
	grado II	1	1	1	1
	grado III	0	0	0	0
	grado IV	0	0	0	0
Astenia	si	0	0	0	0
dolor anginoso	si	0	0	0	0
Edemas	si	0	0	0	0
Ingurgitación yugular	si	0	0	0	0
Ortopnea	si	0	0	0	0

Publicaciones y Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

Tabla 61. Síntomas y signos en paciente 88 (AAS-LN) que presentó evento adverso relacionado con la medicación del estudio

88 (AAS-LN)		V-0	V-1	V-2	V-3
Frecuencia cardiaca		64,00	72,00	63,00	65,00
PAS		110,00	110,00	110,00	120,00
PAD		80,00	70,00	80,00	70,00
IMC		32,00	33,00	31,00	31,00
Disnea (NYHA)	grado I	0	0	0	0
	grado II	1	1	1	1
	grado III	0	0	0	0
	grado IV	0	0	0	0
Astenia	si	0	0	0	0
dolor anginoso	si	0	0	0	0
Edemas	si	0	0	0	0
Ingurgitación yugular	si	0	0	0	0
Ortopnea	si	0	0	0	0

Publicaciones y Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

Tabla 62. Síntomas y signos en paciente 90 (AAS-LN) que presentó evento adverso relacionado con la medicación del estudio

90 (AAS-LN)		V-0	V-1	V-2	V-3
Frecuencia cardiaca		55,00	92,00	65,00	67,00
PAS		125,00	80,00	120,00	130,00
PAD		70,00	50,00	70,00	80,00
IMC		31,00	31,00	32,00	32,00
Disnea (NYHA)	grado I	0	0	0	0
	grado II	1	1	1	1
	grado III	0	0	0	0
	grado IV	0	0	0	0
Astenia	si	0	0	0	0
dolor anginoso	si	0	0	0	0
Edemas	si	0	0	0	0
Ingurgitación yugular	si	0	0	0	0
Ortopnea	si	0	0	0	0

Publicaciones y Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

Tabla 63. Síntomas y signos en paciente 98 (AAS-LN) que presentó evento adverso relacionado con la medicación del estudio

98 (AAS-LN)		V-0	V-1	V-2	V-3
Frecuencia cardiaca		63,00	60,00	63,00	71,00
PAS		125,00	120,00	130,00	100,00
PAD		60,00	70,00	70,00	60,00
IMC		34,00	34,00	34,00	31,00
Disnea (NYHA)	grado I	0	0	0	0
	grado II	1	1	1	1
	grado III	0	0	0	0
	grado IV	0	0	0	0
Astenia	si	0	0	0	1
dolor anginoso	si	0	0	0	0
Edemas	si	0	0	0	0
Ingurgitación yugular	si	0	0	0	0
Ortopnea	si	0	0	0	0

Publicaciones y Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

Tabla 64. Síntomas y signos en paciente 23 (AAS-LS) que presentó evento adverso relacionado con la medicación del estudio

23 (AAS-LS)		V-0	V-1	V-2	V-3
Frecuencia cardiaca		49,00	54,00	55,00	71,00
PAS		135,00	140,00	140,00	115,00
PAD		70,00	70,00	80,00	60,00
IMC		29,00	28,00	29,00	26,00
Disnea (NYHA)	grado I	0	0	0	0
	grado II	1	1	1	1
	grado III	0	0	0	0
	grado IV	0	0	0	0
Astenia	si	0	0	0	0
dolor anginoso	si	0	0	0	0
Edemas	si	0	0	0	0
Ingurgitación yugular	si	0	0	0	0
Ortopnea	si	0	0	0	0

Publicaciones y Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

Tabla 65. Síntomas y signos en paciente 28 (AAS-LS) que presentó evento adverso relacionado con la medicación del estudio

28 (AAS-LS)		V-0	V-1	V-2	V-3
Frecuencia cardiaca		65,00	88,00	59,00	60,00
PAS		110,00	125,00	110,00	110,00
PAD		60,00	80,00	60,00	60,00
IMC		27,00	27,00	27,00	26,00
Disnea (NYHA)	grado I	1	0	0	0
	grado II	0	1	1	1
	grado III	0	0	0	0
	grado IV	0	0	0	0
Astenia	si	0	0	0	0
dolor anginoso	si	0	0	0	0
Edemas	si	0	0	0	0
Ingurgitación yugular	si	0	0	0	0
Ortopnea	si	0	0	0	0

Publicaciones y Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

Tabla 66. Síntomas y signos en paciente 42 (AAS-LS) que presentó evento adverso relacionado con la medicación del estudio

42 (AAS-LS)		V-0	V-1	V-2	V-3
Frecuencia cardiaca		45,00	52,00	45,00	49,00
PAS		140,00	140,00	110,00	140,00
PAD		80,00	70,00	60,00	80,00
IMC		27,00	27,00	27,00	26,00
Disnea (NYHA)	grado I	0	0	0	0
	grado II	1	1	1	1
	grado III	0	0	0	0
	grado IV	0	0	0	0
Astenia	si	0	0	0	0
dolor anginoso	si	0	0	0	0
Edemas	si	0	0	0	0
Ingurgitación yugular	si	0	0	0	0
Ortopnea	si	0	0	0	0

Publicaciones y Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

Tabla 67. Síntomas y signos en paciente 100 (AAS-LS) que presentó evento adverso relacionado con la medicación del estudio

100 (AAS-LS)		V-0	V-1	V-2	V-3
Frecuencia cardiaca		67,00	72,00	68,00	75,00
PAS		110,00	100,00	100,00	100,00
PAD		60,00	50,00	60,00	60,00
IMC		33,00	33,00	34,00	34,00
Disnea (NYHA)	grado I	0	0	0	0
	grado II	1	1	1	1
	grado III	0	0	0	0
	grado IV	0	0	0	0
Astenia	si	0	0	0	0
dolor anginoso	si	0	0	0	0
Edemas	si	0	0	1	0
Ingurgitación yugular	si	0	0	0	0
Ortopnea	si	0	0	0	0

Publicaciones y Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

4.3. Muertes, otros eventos adversos graves y otros eventos adversos significativos

No existió ninguna muerte de cualquier origen en la población del estudio.

Se detectaron 5 eventos adversos graves, 3 en el grupo de AAS-LN (extirpación de neoplasia cutánea, hemorragia rectal en paciente con pólipo intestinal y hematuria) y 2 en el grupo de AAS-LS (hemorragia subaracnoidea y *angor pectoris*).

Se consideraron relacionados con la medicación objeto del estudio 3 de estos acontecimientos adversos: hemorragia rectal (AAS-LN), hematuria (AAS-LN) y hemorragia subaracnoidea (AAS-LS) (*Tabla 68*).

Publicaciones y Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

Tabla 68. Descripción de los eventos adversos relacionados con la medicación del estudio

Paciente	Grupo	Gravedad	Intensidad	Relación	Descripción
8	AAS-LN	no	leve	probable	epigastralgia
32	AAS-LN	**si**	severa	probable	rectorragia
49	AAS-LN	**si**	severa	posible	hematuria
58	AAS-LN	no	leve	probable	epigastralgia
88	AAS-LN	no	leve	posible	anemia
90	AAS-LN	no	leve	probable	epigastralgia
98	AAS-LN	no	moderada	posible	anemia
23	AAS-LS	**si**	severa	posible	hemorragia subaracnoidea
28	AAS-LS	no	leve	probable	epigastralgia
42	AAS-LS	no	leve	cierta	epigastralgia
100	AAS-LS	no	leve	posible	hematuria

Publicaciones y Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

4.4. Eventos adversos y su relación con los parámetros de laboratorio

No se observaron variaciones en los parámetros analíticos relacionadas con la aparición de eventos adversos, salvo un incremento ligero en los leucocitos y creatinina en el grupo de AAS-LN (sin repercusión clínica alguna, estando ambos dentro del rango de normalidad) (*Tablas 69-94*).

Publicaciones y Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

Tabla 69. Parámetros analíticos de los pacientes que presentaron algún evento adverso frente a aquellos pacientes que no presentaron ningún evento adverso. Visita basal

Parámetros analíticos					
	Pacientes sin AA (n=64)		Pacientes con AA (n=26)		p*
V-0	Media	DE	Media	DE	
Hematíes ($x10^{12}$/L)	4,61	,35	4,70	,44	0,269
Hemoglobina (g/L)	13,82	1,00	13,79	1,15	0,893
Hematocrito (%)	40,64	3,16	41,14	3,19	0,456
Leucocitos ($x10^9$/L)	6,49	1,35	7,14	1,70	0,037
Linfocitos ($x10^9$/L)	2,01	,52	2,24	,77	0,103
Plaquetas (/mm^3)	208,94	55,30	220,69	73,49	0,370
AST (U/L)	22,11	6,95	21,54	7,05	0,701
ALT (U/L)	25,84	11,33	26,89	14,68	0,695
GGT (U/L)	24,13	11,98	39,00	54,08	0,117
Fosfatasa alcalina (U/L)	78,02	19,69	86,73	27,62	0,114
Bilirrubina total (mg/dL)	,73	,32	,65	,18	0,206
Creatinina (mg/dL)	,83	,20	,89	,17	0,131
Urea (mg/dL)	38,47	9,93	41,22	10,24	0,191
Glucosa (mg/dL)	116,02	39,90	121,00	44,64	0,567
Colesterol total (mg/dL)	167,61	41,39	173,21	34,29	0,493
HDL-colesterol (mg/dL)	47,59	13,43	43,83	10,34	0,149
LDL-colesterol (mg/dL)	94,42	29,39	97,75	32,39	0,602
Triglicéridos (mg/dL)	135,88	74,34	158,56	109,30	0,221
Ácido úrico (mg/dL)	5,47	1,39	5,52	1,63	0,875
Sodio (mE/L)	140,80	2,33	141,03	2,43	0,641
Potasio(mE/L)	4,62	,35	4,65	,36	0,688
CPK (U/L)	84,94	41,46	91,22	65,33	0,558
LDH (U/L)	310,22	57,13	315,50	43,95	0,632

*, t de student para muestras independientes

Publicaciones y Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

Tabla 70. Parámetros analíticos de los pacientes que presentaron algún evento adverso frente a aquellos pacientes que no presentaron ningún evento adverso. Visita 2

Parámetros analíticos					
	Pacientes sin AA (n=64)		Pacientes con AA (n=26)		p*
V-2	Media	DE	Media	DE	
Hematíes ($x10^{12}$/L)	4,59	,36	4,56	,41	0,053
Hemoglobina (g/L)	13,61	1,11	13,43	1,02	0,066
Hematocrito (%)	40,50	3,34	40,09	3,06	0,051
Leucocitos ($x10^9$/L)	6,53	1,52	7,00	1,63	0,497
Linfocitos ($x10^9$/L)	2,49	4,14	2,15	,67	0,502
Plaquetas (/mm^3)	208,18	56,40	229,79	70,95	0.203
AST (U/L)	22,42	7,72	22,91	10,61	0,568
ALT (U/L)	30,18	13,10	35,38	18,15	0,096
GGT (U/L)	25,83	12,69	42,82	47,99	0,120
Fosfatasa alcalina (U/L)	74,82	21,69	74,56	27,69	0,211
Bilirrubina total (mg/dL)	,77	,45	,67	,38	0,785
Creatinina (mg/dL)	,86	,21	,91	,20	0,508
Urea (mg/dL)	40,02	11,33	40,88	11,11	0,687
Glucosa (mg/dL)	112,05	30,75	119,00	42,98	0,383
Colesterol total (mg/dL)	157,15	30,74	156,79	30,70	0,401
HDL-colesterol (mg/dL)	45,18	14,55	42,74	11,67	0,865
LDL-colesterol (mg/dL)	91,65	25,29	89,35	25,50	0,421
Triglicéridos (mg/dL)	128,23	68,33	145,56	68,24	0,474
Ácido úrico (mg/dL)	5,53	1,22	5,62	1,74	0,666
Sodio (mE/L)	140,23	2,43	140,38	2,45	0,677
Potasio(mE/L)	4,51	,46	4,63	,38	0,177
CPK (U/L)	93,20	53,68	94,00	47,73	0,808
LDH (U/L)	246,20	80,70	255,56	86,34	0,724

*, ANCOVA (covariable valor basal)

Publicaciones y Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

Tabla 71. Parámetros analíticos de los pacientes que presentaron algún evento adverso frente a aquellos pacientes que no presentaron ningún evento adverso. Visita 3

Parámetros analíticos					
	Pacientes sin AA (n=64)		Pacientes con AA (n=26)		p
V-3	Media	DE	Media	DE	
Hematíes ($x10^{12}$/L)	4,55	,37	4,53	,48	0,214
Hemoglobina (g/L)	13,56	1,27	13,30	1,40	0,148
Hematocrito (%)	40,43	3,91	39,69	3,79	0,033
Leucocitos ($x10^9$/L)	6,54	1,56	7,19	2,20	0,462
Linfocitos ($x10^9$/L)	1,95	,49	3,12	5,39	0,138
Plaquetas (/mm^3)	215,38	54,66	231,56	75,48	0,596
AST (U/L)	22,53	8,61	24,16	11,26	0,312
ALT (U/L)	38,97	16,25	42,47	25,00	0,441
GGT (U/L)	31,91	18,78	45,63	48,87	0,867
Fosfatasa alcalina (U/L)	67,95	19,62	75,34	21,51	0,822
Bilirrubina total (mg/dL)	,61	,38	,62	,55	0,119
Creatinina (mg/dL)	,92	,23	,97	,24	0,985
Urea (mg/dL)	40,64	10,15	43,19	10,70	0,687
Glucosa (mg/dL)	113,43	34,72	118,22	40,58	0,761
Colesterol total (mg/dL)	160,84	31,16	153,69	33,75	0,065
HDL-colesterol (mg/dL)	44,83	12,11	40,75	11,79	0,445
LDL-colesterol (mg/dL)	95,57	25,61	89,22	28,70	0,146
Triglicéridos (mg/dL)	131,26	66,61	153,72	81,13	0,418
Ácido úrico (mg/dL)	5,44	1,51	5,34	1,78	0,887
Sodio (mE/L)	140,28	2,89	140,34	3,69	0,974
Potasio(mE/L)	4,42	,40	4,59	,45	0,049
CPK (U/L)	90,90	50,12	93,33	62,81	0,965
LDH (U/L)	181,55	63,90	197,44	81,92	0,320

*, ANCOVA (covariable valor basal)

Publicaciones y Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

Tabla 72. Parámetros analíticos de los pacientes que presentaron algún evento adverso en ambos grupos de tratamiento.
Visita basal

Parámetros analíticos					
	AAS-LN (n=17)		AAS-LS (n=19)		p*
V-0	Media	DE	Media	DE	
Hematíes ($x10^{12}$/L)	4,72	,39	4,68	,49	,789
Hemoglobina (g/L)	13,64	1,14	13,92	1,16	,463
Hematocrito (%)	40,84	2,86	41,40	3,52	,607
Leucocitos ($x10^9$/L)	7,14	2,06	7,15	1,36	,976
Linfocitos ($x10^9$/L)	2,29	,94	2,20	,60	,736
Plaquetas (/mm^3)	243,35	86,27	200,42	54,45	,080
AST (U/L)	23,44	9,05	19,95	4,45	,147
ALT (U/L)	28,31	18,56	25,68	10,79	,605
GGT (U/L)	45,88	74,14	33,21	29,44	,498
Fosfatasa alcalina (U/L)	86,71	26,68	86,74	29,02	,998
Bilirrubina total (mg/dL)	,63	,15	,67	,20	,525
Creatinina (mg/dL)	,90	,19	,88	,16	,760
Urea (mg/dL)	39,12	9,01	43,11	11,12	,249
Glucosa (mg/dL)	125,53	46,10	116,95	44,14	,572
Colesterol total (mg/dL)	169,54	36,04	176,49	33,27	,551
HDL-colesterol (mg/dL)	42,47	9,06	45,05	11,46	,462
LDL-colesterol (mg/dL)	97,88	30,81	97,63	34,58	,982
Triglicéridos (mg/dL)	97,88	30,81	97,63	34,58	,534
Ácido úrico (mg/dL)	6,02	1,54	5,08	1,60	,083
Sodio (mE/L)	141,06	2,11	141,00	2,75	,943
Potasio(mE/L)	4,65	,39	4,64	,33	,918
CPK (U/L)	105,12	87,67	78,79	33,48	,258
LDH (U/L)	324,71	47,64	307,26	39,83	,240

*, t de student para muestras independientes

Publicaciones y Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

Tabla 73. Parámetros analíticos de los pacientes que presentaron algún evento adverso en ambos grupos de tratamiento.
Visita 2

Parámetros analíticos					
	AAS-LN (n=17)		AAS-LS (n=19)		p*
V-2	Media	DE	Media	DE	
Hematíes ($x10^{12}$/L)	4,58	,41	4,55	,42	,876
Hemoglobina (g/L)	13,31	1,16	13,53	,90	,470
Hematocrito (%)	39,87	3,27	40,28	2,94	,614
Leucocitos ($x10^9$/L)	7,40	1,97	6,64	1,19	,015
Linfocitos ($x10^9$/L)	2,21	,82	2,09	,52	,300
Plaquetas (/mm^3)	256,75	75,49	205,83	58,76	,229
AST (U/L)	20,75	6,08	24,83	13,33	,100
ALT (U/L)	31,88	15,04	38,50	20,45	,203
GGT (U/L)	37,63	44,86	47,44	51,44	,122
Fosfatasa alcalina (U/L)	76,00	22,58	73,28	32,16	,642
Bilirrubina total (mg/dL)	,64	,29	,71	,45	,445
Creatinina (mg/dL)	,97	,21	,86	,19	,047
Urea (mg/dL)	41,56	8,94	40,28	12,98	,327
Glucosa (mg/dL)	114,06	28,61	123,39	53,10	,094
Colesterol total (mg/dL)	148,06	22,88	164,56	35,09	,130
HDL-colesterol (mg/dL)	42,06	8,66	43,33	14,04	,847
LDL-colesterol (mg/dL)	81,69	26,40	96,17	23,30	,085
Triglicéridos (mg/dL)	144,06	67,34	146,89	70,95	,726
Ácido úrico (mg/dL)	6,07	2,08	5,23	1,29	.919
Sodio (mE/L)	140,13	2,13	140,61	2,75	,732
Potasio(mE/L)	4,53	,33	4,72	,40	,115
CPK (U/L)	98,88	56,46	89,67	39,58	,738
LDH (U/L)	247,44	83,40	262,78	90,63	,430

*, ANCOVA (covariable valor basal)

Publicaciones y Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

Tabla 74. Parámetros analíticos de los pacientes que presentaron algún evento adverso en ambos grupos de tratamiento.
Visita 3

Parámetros analíticos					
	Pacientes sin AA (n=17)		Pacientes con AA (n=19)		p
V-3	Media	DE	Media	DE	
Hematíes ($x10^{12}$/L)	4,48	,45	4,57	,51	,394
Hemoglobina (g/L)	13,01	1,65	13,56	1,13	,090
Hematocrito (%)	38,87	4,36	40,41	3,16	,069
Leucocitos ($x10^9$/L)	7,52	2,77	6,91	1,57	,106
Linfocitos ($x10^9$/L)	2,21	1,12	3,92	7,33	,389
Plaquetas (/mm^3)	250,80	91,40	214,59	55,46	,847
AST (U/L)	23,00	8,80	25,18	13,24	,137
ALT (U/L)	37,40	17,17	46,94	30,13	,122
GGT (U/L)	46,80	52,68	44,59	46,87	,302
Fosfatasa alcalina (U/L)	75,47	20,98	75,24	22,62	,471
Bilirrubina total (mg/dL)	,57	,22	,67	,73	,506
Creatinina (mg/dL)	1,00	,25	,94	,24	,375
Urea (mg/dL)	43,87	9,68	42,59	11,79	,239
Glucosa (mg/dL)	119,60	45,21	117,00	37,40	,642
Colesterol total (mg/dL)	149,23	32,81	157,63	35,07	,585
HDL-colesterol (mg/dL)	41,93	11,87	39,71	11,98	,266
LDL-colesterol (mg/dL)	80,13	24,84	97,24	30,18	,090
Triglicéridos (mg/dL)	157,00	93,45	150,82	71,37	,553
Ácido úrico (mg/dL)	5,71	2,08	5,01	1,46	,480
Sodio (mE/L)	139,87	3,89	140,76	3,58	,454
Potasio(mE/L)	4,60	,31	4,58	,55	,813
CPK (U/L)	104,47	71,61	83,51	54,20	,679
LDH (U/L)	220,73	89,77	176,88	70,67	,234

*, ANCOVA (covariable valor basal)

Publicaciones y Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

Tabla 75. Parámetros analíticos de los pacientes que presentaron algún evento adverso en ambos grupos de tratamiento en relación con la población total. Visita basal

Parámetro	Grupo				Total (n=100)	
	AAS-LN (n=17)		AAS-LS (n=19)			
	Media	DE	Media	DE	Media	DE
V-0						
Hematíes ($x10^{12}$/L)	4,72	,39	4,68	,49	4,65	,39
Hemoglobina (g/L)	13,64	1,14	13,92	1,16	13,81	1,05
Hematocrito (%)	40,84	2,86	41,40	3,52	40,82	3,16
Leucocitos ($x10^9$/L)	7,14	2,06	7,15	1,36	6,73	1,51
Linfocitos ($x10^9$/L)	2,29	,94	2,20	,60	2,09	,63
Plaquetas (/mm^3)	243,35	86,27	200,42	54,45	213,21	62,41
AST (U/L)	23,44	9,05	19,95	4,45	21,91	6,96
ALT (U/L)	28,31	18,56	25,68	10,79	26,21	12,55
GGT (U/L)	45,88	74,14	33,21	29,44	29,38	34,03
Fosfatasa alcalina (U/L)	86,71	26,68	86,74	29,02	81,04	22,99
Bilirrubina total (mg/dL)	,63	,15	,67	,20	,70	,28
Creatinina (mg/dL)	,90	,19	,88	,16	,85	,19
Urea (mg/dL)	39,12	9,01	43,11	11,12	39,46	10,08
Glucosa (mg/dL)	125,53	46,10	116,95	44,14	117,81	41,51
Colesterol total (mg/dL)	169,54	36,04	176,49	33,27	169,63	38,90
HDL-colesterol (mg/dL)	42,47	9,06	45,05	11,46	46,24	12,49
LDL-colesterol (mg/dL)	97,88	30,81	97,63	34,58	95,62	30,38
Triglicéridos (mg/dL)	97,88	30,81	97,63	34,58	95,62	30,38
Ácido úrico (mg/dL)	6,02	1,54	5,08	1,60	5,49	1,47
Sodio (mE/L)	141,06	2,11	141,00	2,75	140,88	2,36
Potasio(mE/L)	4,65	,39	4,64	,33	4,63	,35
CPK (U/L)	105,12	87,67	78,79	33,48	87,20	51,10
LDH (U/L)	324,71	47,64	307,26	39,83	312,12	52,60

Publicaciones y Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

Tabla 76. Parámetros analíticos de los pacientes que presentaron algún evento adverso en ambos grupos de tratamiento en relación con la población total. Visita 2

Parámetro	Grupo				Total (n=100)	
	AAS-LN (n=17)		AAS-LS (n=19)			
	Media	DE	Media	DE	Media	DE
V-2						
Hematíes ($x10^{12}$/L)	4,58	,41	4,55	,42	4,58	,38
Hemoglobina (g/L)	13,31	1,16	13,53	,90	13,54	1,08
Hematocrito (%)	39,87	3,27	40,28	2,94	40,35	3,23
Leucocitos ($x10^9$/L)	7,40	1,97	6,64	1,19	6,70	1,57
Linfocitos ($x10^9$/L)	2,21	,82	2,09	,52	2,37	3,33
Plaquetas (/mm^3)	256,75	75,49	205,83	58,76	216,00	62,55
AST (U/L)	20,75	6,08	24,83	13,33	22,60	8,82
ALT (U/L)	31,88	15,04	38,50	20,45	32,06	15,24
GGT (U/L)	37,63	44,86	47,44	51,44	31,98	31,41
Fosfatasa alcalina (U/L)	76,00	22,58	73,28	32,16	74,72	23,89
Bilirrubina total (mg/dL)	,64	,29	,71	,45	,74	,43
Creatinina (mg/dL)	,97	,21	,86	,19	,88	,21
Urea (mg/dL)	41,56	8,94	40,28	12,98	40,33	11,20
Glucosa (mg/dL)	114,06	28,61	123,39	53,10	114,56	35,59
Colesterol total (mg/dL)	148,06	22,88	164,56	35,09	157,02	30,56
HDL-colesterol (mg/dL)	42,06	8,66	43,33	14,04	44,30	13,57
LDL-colesterol (mg/dL)	81,69	26,40	96,17	23,30	90,82	25,25
Triglicéridos (mg/dL)	144,06	67,34	146,89	70,95	134,50	68,44
Ácido úrico (mg/dL)	6,07	2,08	5,23	1,29	5,57	1,42
Sodio (mE/L)	140,13	2,13	140,61	2,75	140,29	2,43
Potasio(mE/L)	4,53	,33	4,72	,40	4,55	,43
CPK (U/L)	98,88	56,46	89,67	39,58	93,49	51,35
LDH (U/L)	247,44	83,40	262,78	90,63	249,59	82,44

Publicaciones y Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

Tabla 77. Parámetros analíticos de los pacientes que presentaron algún evento adverso en ambos grupos de tratamiento en relación con la población total. Visita 3

Parámetro	Grupo				Total (n=100)	
	AAS-LN (n=17)		AAS-LS (n=19)			
	Media	DE	Media	DE	Media	DE
V-3						
Hematíes ($x10^{12}$/L)	4,48	,45	4,57	,51	4,54	,41
Hemoglobina (g/L)	13,01	1,65	13,56	1,13	13,47	1,32
Hematocrito (%)	38,87	4,36	40,41	3,16	40,17	3,86
Leucocitos ($x10^9$/L)	7,52	2,77	6,91	1,57	6,77	1,83
Linfocitos ($x10^9$/L)	2,21	1,12	3,92	7,33	2,37	3,25
Plaquetas (/mm^3)	250,80	91,40	214,59	55,46	221,13	62,92
AST (U/L)	23,00	8,80	25,18	13,24	23,11	9,61
ALT (U/L)	37,40	17,17	46,94	30,13	40,21	19,74
GGT (U/L)	46,80	52,68	44,59	46,87	36,79	33,19
Fosfatasa alcalina (U/L)	75,47	20,98	75,24	22,62	70,58	20,50
Bilirrubina total (mg/dL)	,57	,22	,67	,73	,62	,45
Creatinina (mg/dL)	1,00	,25	,94	,24	,94	,23
Urea (mg/dL)	43,87	9,68	42,59	11,79	41,54	10,36
Glucosa (mg/dL)	119,60	45,21	117,00	37,40	115,13	36,75
Colesterol total (mg/dL)	149,23	32,81	157,63	35,07	158,30	32,10
HDL-colesterol (mg/dL)	41,93	11,87	39,71	11,98	43,38	12,09
LDL-colesterol (mg/dL)	80,13	24,84	97,24	30,18	93,31	26,76
Triglicéridos (mg/dL)	157,00	93,45	150,82	71,37	139,24	72,47
Ácido úrico (mg/dL)	5,71	2,08	5,01	1,46	5,40	1,60
Sodio (mE/L)	139,87	3,89	140,76	3,58	140,30	3,18
Potasio(mE/L)	4,60	,31	4,58	,55	4,48	,42
CPK (U/L)	104,47	71,61	83,51	54,20	91,76	54,63
LDH (U/L)	220,73	89,77	176,88	70,67	187,20	70,79

Publicaciones y Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

Tabla 78. Parámetros analíticos de los pacientes que presentaron algún evento adverso en ambos grupos de tratamiento respecto a la población que no presentó. Visita 2

Parámetro	Grupo				Total (n=64)	
	AAS-LN (n=17)		AAS-LS (n=19)			
	Media	DE	Media	DE	Media	DE
V-2						
Hematíes ($x10^{12}$/L)	4,58	,41	4,55	,42	4,59	,36
Hemoglobina (g/L)	13,31	1,16	13,53	,90	13,61	1,11
Hematocrito (%)	39,87	3,27	40,28	2,94	40,50	3,34
Leucocitos ($x10^9$/L)	7,40	1,97	6,64	1,19	6,53	1,52
Linfocitos ($x10^9$/L)	2,21	,82	2,09	,52	2,49	4,14
Plaquetas (/mm^3)	256,75	75,49	205,83	58,76	208,18	56,40
AST (U/L)	20,75	6,08	24,83	13,33	22,42	7,72
ALT (U/L)	31,88	15,04	38,50	20,45	30,18	13,10
GGT (U/L)	37,63	44,86	47,44	51,44	25,83	12,69
Fosfatasa alcalina (U/L)	76,00	22,58	73,28	32,16	74,82	21,69
Bilirrubina total (mg/dL)	,64	,29	,71	,45	,77	,45
Creatinina (mg/dL)	,97	,21	,86	,19	,86	,21
Urea (mg/dL)	41,56	8,94	40,28	12,98	40,02	11,33
Glucosa (mg/dL)	114,06	28,61	123,39	53,10	112,05	30,75
Colesterol total (mg/dL)	148,06	22,88	164,56	35,09	157,15	30,74
HDL-colesterol (mg/dL)	42,06	8,66	43,33	14,04	45,18	14,55
LDL-colesterol (mg/dL)	81,69	26,40	96,17	23,30	91,65	25,29
Triglicéridos (mg/dL)	144,06	67,34	146,89	70,95	128,23	68,33
Ácido úrico (mg/dL)	6,07	2,08	5,23	1,29	5,53	1,22
Sodio (mE/L)	140,13	2,13	140,61	2,75	140,23	2,43
Potasio(mE/L)	4,53	,33	4,72	,40	4,51	,46
CPK (U/L)	98,88	56,46	89,67	39,58	93,20	53,68
LDH (U/L)	247,44	83,40	262,78	90,63	246,20	80,70

Publicaciones y Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

Tabla 79. Parámetros analíticos de los pacientes que presentaron algún evento adverso en ambos grupos de tratamiento respecto a la población que no presentó..
Visita 3

Parámetro	Grupo				Total (n=64)	
	AAS-LN (n=17)		AAS-LS (n=19)			
	Media	DE	Media	DE	Media	DE
V-3						
Hematíes ($x10^{12}$/L)	4,48	,45	4,57	,51	4,55	,37
Hemoglobina (g/L)	13,01	1,65	13,56	1,13	13,56	1,27
Hematocrito (%)	38,87	4,36	40,41	3,16	40,43	3,91
Leucocitos ($x10^9$/L)	7,52	2,77	6,91	1,57	6,54	1,56
Linfocitos ($x10^9$/L)	2,21	1,12	3,92	7,33	1,95	,49
Plaquetas ($/mm^3$)	250,80	91,40	214,59	55,46	215,38	54,66
AST (U/L)	23,00	8,80	25,18	13,24	22,53	8,61
ALT (U/L)	37,40	17,17	46,94	30,13	38,97	16,25
GGT (U/L)	46,80	52,68	44,59	46,87	31,91	18,78
Fosfatasa alcalina (U/L)	75,47	20,98	75,24	22,62	67,95	19,62
Bilirrubina total (mg/dL)	,57	,22	,67	,73	,61	,38
Creatinina (mg/dL)	1,00	,25	,94	,24	,92	,23
Urea (mg/dL)	43,87	9,68	42,59	11,79	40,64	10,15
Glucosa (mg/dL)	119,60	45,21	117,00	37,40	113,43	34,72
Colesterol total (mg/dL)	149,23	32,81	157,63	35,07	160,84	31,16
HDL-colesterol (mg/dL)	41,93	11,87	39,71	11,98	44,83	12,11
LDL-colesterol (mg/dL)	80,13	24,84	97,24	30,18	95,57	25,61
Triglicéridos (mg/dL)	157,00	93,45	150,82	71,37	131,26	66,61
Ácido úrico (mg/dL)	6,07	2,08	5,23	1,29	5,53	1,22
Sodio (mE/L)	139,87	3,89	140,76	3,58	140,28	2,89
Potasio(mE/L)	4,60	,31	4,58	,55	4,42	,40
CPK (U/L)	104,47	71,61	83,51	54,20	90,90	50,12
LDH (U/L)	220,73	89,77	176,88	70,67	181,55	63,90

Publicaciones y Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

Tabla 80. Parámetros analíticos de los pacientes que presentaron algún evento adverso relacionado con la medicación del estudio en relación con población total. Visita 2

Parámetro	Grupo				Total (n=100)	
	AAS-LN (n=7)		AAS-LS (n=4)			
	Media	DE	Media	DE	Media	DE
V-2						
Hematíes ($x10^{12}$/L)	4,55	,55	4,57	,31	4,58	,38
Hemoglobina (g/L)	12,95	1,53	13,98	,90	13,54	1,08
Hematocrito (%)	39,30	4,43	41,35	2,68	40,35	3,23
Leucocitos ($x10^9$/L)	7,35	1,49	7,05	,47	6,70	1,57
Linfocitos ($x10^9$/L)	2,00	,47	2,19	,47	2,37	3,33
Plaquetas (/mm^3)	276,33	57,45	205,75	52,39	216,00	62,55
AST (U/L)	17,83	4,92	29,50	7,14	22,60	8,82
ALT (U/L)	31,17	14,70	45,50	24,93	32,06	15,24
GGT (U/L)	35,00	17,02	30,00	12,54	31,98	31,41
Fosfatasa alcalina (U/L)	80,83	30,84	53,75	15,11	74,72	23,89
Bilirrubina total (mg/dL)	,63	,29	,63	,25	,74	,43
Creatinina (mg/dL)	1,02	,21	,90	,20	,88	,21
Urea (mg/dL)	41,50	3,45	39,50	5,74	40,33	11,20
Glucosa (mg/dL)	118,17	35,56	143,75	90,40	114,56	35,59
Colesterol total (mg/dL)	148,20	16,93	160,25	34,92	157,02	30,56
HDL-colesterol (mg/dL)	39,00	5,76	45,50	20,21	44,30	13,57
LDL-colesterol (mg/dL)	83,50	23,72	87,00	28,33	90,82	25,25
Triglicéridos (mg/dL)	151,67	40,05	167,75	115,06	134,50	68,44
Ácido úrico (mg/dL)	5,45	2,19	6,05	,47	5,57	1,42
Sodio (mE/L)	138,83	2,48	139,75	1,26	140,29	2,43
Potasio(mE/L)	4,47	,26	4,63	,06	4,55	,43
CPK (U/L)	115,33	74,96	122,00	55,92	93,49	51,35
LDH (U/L)	227,83	62,64	271,25	75,73	249,59	82,44

Publicaciones y Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

Tabla 81. Parámetros analíticos de los pacientes que presentaron algún evento adverso relacionado con la medicación del estudio en relación con población total. Visita 3

Parámetro	Grupo				Total (n=100)	
	AAS-LN (n=7)		AAS-LS (n=4)			
	Media	DE	Media	DE	Media	DE
V-3						
Hematíes ($x10^{12}$/L)	4,20	,50	4,39	,38	4,54	,41
Hemoglobina (g/L)	11,96	1,98	13,73	1,17	13,47	1,32
Hematocrito (%)	36,62	5,62	41,07	3,49	40,17	3,86
Leucocitos ($x10^9$/L)	7,74	3,44	7,90	,82	6,77	1,83
Linfocitos ($x10^9$/L)	2,19	1,19	2,33	,63	2,37	3,25
Plaquetas (/mm^3)	243,40	64,60	194,67	18,04	221,13	62,92
AST (U/L)	20,60	7,44	28,67	7,23	23,11	9,61
ALT (U/L)	40,00	19,16	59,00	24,27	40,21	19,74
GGT (U/L)	53,40	36,00	32,67	8,39	36,79	33,19
Fosfatasa alcalina (U/L)	80,00	30,22	49,33	8,14	70,58	20,50
Bilirrubina total (mg/dL)	,47	,23	,56	,32	,62	,45
Creatinina (mg/dL)	,97	,19	1,00	,20	,94	,23
Urea (mg/dL)	46,60	9,07	41,00	2,65	41,54	10,36
Glucosa (mg/dL)	132,40	71,80	134,67	54,85	115,13	36,75
Colesterol total (mg/dL)	139,02	10,11	131,33	13,87	158,30	32,10
HDL-colesterol (mg/dL)	34,20	7,60	31,33	9,61	43,38	12,09
LDL-colesterol (mg/dL)	75,20	21,14	70,67	6,66	93,31	26,76
Triglicéridos (mg/dL)	166,80	68,08	203,00	113,58	139,24	72,47
Ácido úrico (mg/dL)	4,72	1,89	5,70	1,44	5,40	1,60
Sodio (mE/L)	138,80	5,54	141,00	2,65	140,30	3,18
Potasio(mE/L)	4,59	,23	4,27	,40	4,48	,42
CPK (U/L)	95,80	79,59	162,67	55,22	91,76	54,63
LDH (U/L)	195,00	39,63	147,33	17,67	187,20	70,79

Publicaciones y Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

Tabla 82. Parámetros analíticos de pacientes que presentaron algún evento adverso relacionado con medicación a estudio respecto a población que no los presentó.
Visita 2

Parámetro	Grupo				Total (n=64)	
	AAS-LN (n=7)		AAS-LS (n=4)			
	Media	DE	Media	DE	Media	DE
V-2						
Hematíes ($x10^{12}$/L)	4,55	,55	4,57	,31	4,59	,36
Hemoglobina (g/L)	12,95	1,53	13,98	,90	13,61	1,11
Hematocrito (%)	39,30	4,43	41,35	2,68	40,50	3,34
Leucocitos ($x10^9$/L)	7,35	1,49	7,05	,47	6,53	1,52
Linfocitos ($x10^9$/L)	2,00	,47	2,19	,47	2,49	4,14
Plaquetas ($/mm^3$)	276,33	57,45	205,75	52,39	208,18	56,40
AST (U/L)	17,83	4,92	29,50	7,14	22,42	7,72
ALT (U/L)	31,17	14,70	45,50	24,93	30,18	13,10
GGT (U/L)	35,00	17,02	30,00	12,54	25,83	12,69
Fosfatasa alcalina (U/L)	80,83	30,84	53,75	15,11	74,82	21,69
Bilirrubina total (mg/dL)	,63	,29	,63	,25	,77	,45
Creatinina (mg/dL)	1,02	,21	,90	,20	,86	,21
Urea (mg/dL)	41,50	3,45	39,50	5,74	40,02	11,33
Glucosa (mg/dL)	118,17	35,56	143,75	90,40	112,05	30,75
Colesterol total (mg/dL)	148,20	16,93	160,25	34,92	157,15	30,74
HDL-colesterol (mg/dL)	39,00	5,76	45,50	20,21	45,18	14,55
LDL-colesterol (mg/dL)	83,50	23,72	87,00	28,33	91,65	25,29
Triglicéridos (mg/dL)	151,67	40,05	167,75	115,06	128,23	68,33
Ácido úrico (mg/dL)	5,45	2,19	6,05	,47	5,53	1,22
Sodio (mE/L)	138,83	2,48	139,75	1,26	140,23	2,43
Potasio(mE/L)	4,47	,26	4,63	,06	4,51	,46
CPK (U/L)	115,33	74,96	122,00	55,92	93,20	53,68
LDH (U/L)	227,83	62,64	271,25	75,73	246,20	80,70

Publicaciones y Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

Tabla 83. Parámetros analíticos de pacientes que presentaron algún evento adverso relacionado con medicación a estudio respecto a población que no los presentó.
Visita 3

Parámetro	Grupo				Total (n=64)	
	AAS-LN (n=7)		AAS-LS (n=4)			
	Media	DE	Media	DE	Media	DE
V-3						
Hematíes ($x10^{12}$/L)	4,20	,50	4,39	,38	4,55	,37
Hemoglobina (g/L)	11,96	1,98	13,73	1,17	13,56	1,27
Hematocrito (%)	36,62	5,62	41,07	3,49	40,43	3,91
Leucocitos ($x10^9$/L)	7,74	3,44	7,90	,82	6,54	1,56
Linfocitos ($x10^9$/L)	2,19	1,19	2,33	,63	1,95	,49
Plaquetas (/mm^3)	243,40	64,60	194,67	18,04	215,38	54,66
AST (U/L)	20,60	7,44	28,67	7,23	22,53	8,61
ALT (U/L)	40,00	19,16	59,00	24,27	38,97	16,25
GGT (U/L)	53,40	36,00	32,67	8,39	31,91	18,78
Fosfatasa alcalina (U/L)	80,00	30,22	49,33	8,14	67,95	19,62
Bilirrubina total (mg/dL)	,47	,23	,56	,32	,61	,38
Creatinina (mg/dL)	,97	,19	1,00	,20	,92	,23
Urea (mg/dL)	46,60	9,07	41,00	2,65	40,64	10,15
Glucosa (mg/dL)	132,40	71,80	134,67	54,85	113,43	34,72
Colesterol total (mg/dL)	139,02	10,11	131,33	13,87	160,84	31,16
HDL-colesterol (mg/dL)	34,20	7,60	31,33	9,61	44,83	12,11
LDL-colesterol (mg/dL)	75,20	21,14	70,67	6,66	95,57	25,61
Triglicéridos (mg/dL)	166,80	68,08	203,00	113,58	131,26	66,61
Ácido úrico (mg/dL)	4,72	1,89	5,70	1,44	5,44	1,51
Sodio (mE/L)	138,80	5,54	141,00	2,65	140,28	2,89
Potasio(mE/L)	4,59	,23	4,27	,40	4,42	,40
CPK (U/L)	95,80	79,59	162,67	55,22	90,90	50,12
LDH (U/L)	195,00	39,63	147,33	17,67	181,55	63,90

Publicaciones y Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

Tabla 84. Parámetros analíticos en paciente 8 (AAS-LN) que presentó evento adverso relacionado con la medicación del estudio..

	Código paciente= 8 (AAS-LN)		
Parámetro	V-0	V-2	V-3
Hematíes ($x10^{12}$/L)	4,56	4,61	4,44
Hemoglobina (g/L)	13,90	13,90	13,40
Hematocrito (%)	39,70	40,40	37,90
Leucocitos ($x10^{9}$/L)	5,30	7,80	5,50
Linfocitos ($x10^{9}$/L)	1,85	2,18	1,68
Plaquetas (/mm^{3})	207,00	216,00	182,00
AST (U/L)	14,00	20,00	16,00
ALT (U/L)	13,00	25,00	21,00
GGT (U/L)	14,00	20,00	16,00
Fosfatasa alcalina (U/L)	.	89,00	88,00
Bilirrubina total (mg/dL)	,79	,94	,64
Creatinina (mg/dL)	1,06	1,19	,96
Urea (mg/dL)	42,00	45,00	45,00
Ácido úrico (mg/dL)	7,90	7,90	5,90
Sodio (mE/L)	141,00	140,00	142,00
Potasio(mE/L)	4,66	4,74	4,46
CPK (U/L)	52,00	116,00	37,00
LDH (U/L)	255,00	311,00	260,00
Glucosa (mg/dL)	106,00	118,00	111,00
Colesterol total (mg/dL)	150,90	144,00	143,10
HDL-colesterol (mg/dL)	31,00	37,00	25,00
LDL-colesterol (mg/dL)	99,00	66,00	67,00
Triglicéridos (mg/dL)	102,00	203,00	255,00

Publicaciones y Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

Tabla 85. Parámetros analíticos en paciente 32 (AAS-LN) que presentó evento adverso relacionado con la medicación del estudio..

	Código paciente= 32 (AAS-LN)		
Parámetro	V-0	V-2	V-3
Hematíes ($x10^{12}$/L)	5,82	5,33	.
Hemoglobina (g/L)	11,90	14,00	.
Hematocrito (%)	38,40	43,10	.
Leucocitos ($x10^{9}$/L)	6,70	5,90	.
Linfocitos ($x10^{9}$/L)	2,03	1,77	.
Plaquetas (/mm^{3})	203,00	221,00	.
AST (U/L)	20,00	16,00	.
ALT (U/L)	30,00	23,00	.
GGT (U/L)	25,00	18,00	.
Fosfatasa alcalina (U/L)	104,00	103,00	.
Bilirrubina total (mg/dL)	,52	,56	.
Creatinina (mg/dL)	1,00	,83	.
Urea (mg/dL)	45,00	37,00	.
Ácido úrico (mg/dL)	6,20	6,20	.
Sodio (mE/L)	140,00	136,00	.
Potasio(mE/L)	4,93	4,71	.
CPK (U/L)	142,00	88,00	.
LDH (U/L)	285,00	281,00	.
Glucosa (mg/dL)	135,00	107,00	.
Colesterol total (mg/dL)	167,50	175,30	.
HDL-colesterol (mg/dL)	42,00	48,00	.
LDL-colesterol (mg/dL)	91,00	109,00	.
Triglicéridos (mg/dL)	171,00	92,00	.

Las casillas vacías representan la falta de datos

Publicaciones y Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

Tabla 86. Parámetros analíticos en paciente 49 (AAS-LN) que presentó evento adverso relacionado con la medicación del estudio..

	Código paciente= 49 (AAS-LN)		
Parámetro	V-0	V-2	V-3
Hematíes ($x10^{12}$/L)	4,59	.	.
Hemoglobina (g/L)	13,50	.	.
Hematocrito (%)	40,70	.	.
Leucocitos ($x10^{9}$/L)	10,10	.	.
Linfocitos ($x10^{9}$/L)	3,58	.	.
Plaquetas ($/mm^{3}$)	205,00	.	.
AST (U/L)	24,00	.	.
ALT (U/L)	30,00	.	.
GGT (U/L)	28,00	.	.
Fosfatasa alcalina (U/L)	68,00	.	.
Bilirrubina total (mg/dL)	,58	.	.
Creatinina (mg/dL)	,97	.	.
Urea (mg/dL)	34,00	.	.
Ácido úrico (mg/dL)	.	.	.
Sodio (mE/L)	141,00	.	.
Potasio(mE/L)	4,49	.	.
CPK (U/L)	107,00	.	.
LDH (U/L)	390,00	.	.
Glucosa (mg/dL)	92,00	.	.
Colesterol total (mg/dL)	157,10	.	.
HDL-colesterol (mg/dL)	34,00	.	.
LDL-colesterol (mg/dL)	103,00	.	.
Triglicéridos (mg/dL)	103,00	.	.

Las casillas vacías representan la falta de datos

Publicaciones y Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

Tabla 87. Parámetros analíticos en paciente 58 (AAS-LN) que presentó evento adverso relacionado con la medicación del estudio..

	Código paciente= 58 (AAS-LN)		
Parámetro	V-0	V-2	V-3
Hematíes ($x10^{12}$/L)	4,71	4,31	4,48
Hemoglobina (g/L)	14,60	13,20	13,20
Hematocrito (%)	43,40	38,80	40,60
Leucocitos ($x10^{9}$/L)	10,40	8,40	8,40
Linfocitos ($x10^{9}$/L)	3,24	2,59	2,36
Plaquetas (/mm^{3})	487,00	297,00	308,00
AST (U/L)	23,00	16,00	22,00
ALT (U/L)	31,00	17,00	41,00
GGT (U/L)	61,00	56,00	56,00
Fosfatasa alcalina (U/L)	54,00	65,00	57,00
Bilirrubina total (mg/dL)	,69	1,00	,78
Creatinina (mg/dL)	1,02	1,10	1,20
Urea (mg/dL)	54,00	38,00	38,00
Ácido úrico (mg/dL)	7,70	7,70	7,20
Sodio (mE/L)	141,00	142,00	144,00
Potasio(mE/L)	4,74	4,68	4,70
CPK (U/L)	73,00	103,00	113,00
LDH (U/L)	287,00	247,00	155,00
Glucosa (mg/dL)	95,00	88,00	88,00
Colesterol total (mg/dL)	133,10	124,90	133,00
HDL-colesterol (mg/dL)	28,00	41,00	41,00
LDL-colesterol (mg/dL)	69,00	46,00	46,00
Triglicéridos (mg/dL)	182,00	186,00	188,00

Publicaciones y Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

Tabla 88. Parámetros analíticos en paciente 88 (AAS-LN) que presentó evento adverso relacionado con la medicación del estudio..

	Código paciente= 88 (AAS-LN)		
Parámetro	V-0	V-2	V-3
Hematíes ($x10^{12}$/L)	4,49	4,55	4,24
Hemoglobina (g/L)	12,20	11,70	10,00
Hematocrito (%)	37,80	38,00	32,90
Leucocitos ($x10^{9}$/L)	8,70	9,40	13,30
Linfocitos ($x10^{9}$/L)	3,31	2,41	4,17
Plaquetas (/mm^{3})	167,00	300,00	166,00
AST (U/L)	16,00	10,00	17,00
ALT (U/L)	19,00	31,00	39,00
GGT (U/L)	18,00	29,00	36,00
Fosfatasa alcalina (U/L)	102,00	78,00	93,00
Bilirrubina total (mg/dL)	,34	,36	,23
Creatinina (mg/dL)	,59	,80	,70
Urea (mg/dL)	33,00	41,00	57,00
Ácido úrico (mg/dL)	3,00	3,00	3,10
Sodio (mE/L)	139,00	141,00	141,00
Potasio(mE/L)	4,47	4,30	4,90
CPK (U/L)	45,00	50,00	52,00
LDH (U/L)	308,00	162,00	195,00
Glucosa (mg/dL)	97,00	102,00	102,00
Colesterol total (mg/dL)	132,90	139,00	133,00
HDL-colesterol (mg/dL)	41,00	41,00	43,00
LDL-colesterol (mg/dL)	58,00	83,00	79,00
Triglicéridos (mg/dL)	169,00	142,00	120,00

Publicaciones y Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

Tabla 89. Parámetros analíticos en paciente 90 (AAS-LN) que presentó evento adverso relacionado con la medicación del estudio..

	Código paciente= 90 (AAS-LN)		
Parámetro	V-0	V-2	V-3
Hematíes ($x10^{12}$/L)	4,95	4,82	4,50
Hemoglobina (g/L)	15,10	14,40	13,60
Hematocrito (%)	45,20	43,90	42,70
Leucocitos ($x10^{9}$/L)	4,10	5,50	4,50
Linfocitos ($x10^{9}$/L)	,94	1,43	1,13
Plaquetas (/mm^{3})	193,00	256,00	279,00
AST (U/L)	31,00	24,00	33,00
ALT (U/L)	46,00	59,00	71,00
GGT (U/L)	98,00	31,00	112,00
Fosfatasa alcalina (U/L)	.	31,00	43,00
Bilirrubina total (mg/dL)	,58	,60	,41
Creatinina (mg/dL)	1,01	1,30	1,10
Urea (mg/dL)	44,00	43,00	55,00
Ácido úrico (mg/dL)	3,00	3,00	2,70
Sodio (mE/L)	140,00	137,00	130,00
Potasio(mE/L)	4,64	4,20	4,60
CPK (U/L)	388,00	261,00	228,00
LDH (U/L)	411,00	159,00	191,00
Glucosa (mg/dL)	194,00	188,00	260,00
Colesterol total (mg/dL)	179,60	151,00	155,00
HDL-colesterol (mg/dL)	41,00	36,00	32,00
LDL-colesterol (mg/dL)	109,00	99,00	104,00
Triglicéridos (mg/dL)	149,00	129,00	191,00

Publicaciones y Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

Tabla 90. Parámetros analíticos en paciente 98 (AAS-LN) que presentó evento adverso relacionado con la medicación del estudio.

	Código paciente= 98 (AAS-LN)		
Parámetro	V-0	V-2	V-3
Hematíes ($x10^{12}$/L)	3,98	3,66	3,32
Hemoglobina (g/L)	11,50	10,50	9,60
Hematocrito (%)	35,00	31,60	29,00
Leucocitos ($x10^{9}$/L)	5,40	7,10	7,00
Linfocitos ($x10^{9}$/L)	1,72	1,60	1,61
Plaquetas (/mm^{3})	264,00	368,00	282,00
AST (U/L)	23,00	21,00	15,00
ALT (U/L)	18,00	32,00	28,00
GGT (U/L)	32,00	56,00	47,00
Fosfatasa alcalina (U/L)	142,00	119,00	119,00
Bilirrubina total (mg/dL)	,39	,31	,31
Creatinina (mg/dL)	,74	,90	,90
Urea (mg/dL)	41,00	45,00	38,00
Ácido úrico (mg/dL)	4,90	4,90	4,70
Sodio (mE/L)	141,00	137,00	137,00
Potasio(mE/L)	4,22	4,20	4,30
CPK (U/L)	92,00	74,00	49,00
LDH (U/L)	408,00	207,00	174,00
Glucosa (mg/dL)	114,00	106,00	101,00
Colesterol total (mg/dL)	144,00	155,00	131,00
HDL-colesterol (mg/dL)	39,00	31,00	30,00
LDL-colesterol (mg/dL)	85,00	98,00	80,00
Triglicéridos (mg/dL)	100,00	158,00	80,00

Publicaciones y Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

Tabla 91. Parámetros analíticos en paciente 23 (AAS-LS) que presentó evento adverso relacionado con la medicación del estudio.

	Código paciente= 23 (AAS-LS)		
Parámetro	V-0	V-2	V-3
Hematíes ($x10^{12}$/L)	4,80	4,82	.
Hemoglobina (g/L)	14,60	14,90	.
Hematocrito (%)	41,90	43,20	.
Leucocitos ($x10^{9}$/L)	6,20	6,40	.
Linfocitos ($x10^{9}$/L)	1,87	1,74	.
Plaquetas (/mm^{3})	138,00	155,00	.
AST (U/L)	14,00	25,00	.
ALT (U/L)	15,00	41,00	.
GGT (U/L)	26,00	32,00	.
Fosfatasa alcalina (U/L)	25,00	35,00	.
Bilirrubina total (mg/dL)	,96	,60	.
Creatinina (mg/dL)	,87	,76	.
Urea (mg/dL)	46,00	38,00	.
Ácido úrico (mg/dL)	6,20	6,20	.
Sodio (mE/L)	139,00	140,00	.
Potasio(mE/L)	4,22	4,59	.
CPK (U/L)	63,00	71,00	.
LDH (U/L)	322,00	330,00	.
Glucosa (mg/dL)	135,00	108,00	.
Colesterol total (mg/dL)	166,30	187,00	.
HDL-colesterol (mg/dL)	62,00	66,00	.
LDL-colesterol (mg/dL)	87,00	105,00	.
Triglicéridos (mg/dL)	85,00	78,00	.

Las casillas vacías representan ausencia de datos

Publicaciones y Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

Tabla 92. Parámetros analíticos en paciente 28 (AAS-LS) que presentó evento adverso relacionado con la medicación del estudio.

	Código paciente= 28 (AAS-LS)		
Parámetro	V-0	V-2	V-3
Hematíes ($x10^{12}$/L)	4,41	4,47	4,47
Hemoglobina (g/L)	13,50	13,80	14,20
Hematocrito (%)	41,60	41,00	42,00
Leucocitos ($x10^{9}$/L)	6,00	7,40	7,00
Linfocitos ($x10^{9}$/L)	1,67	1,94	1,62
Plaquetas (/mm^{3})	252,00	279,00	212,00
AST (U/L)	21,00	25,00	25,00
ALT (U/L)	26,00	30,00	44,00
GGT (U/L)	28,00	26,00	37,00
Fosfatasa alcalina (U/L)	57,00	66,00	55,00
Bilirrubina total (mg/dL)	,70	,95	,93
Creatinina (mg/dL)	,95	,85	,80
Urea (mg/dL)	31,00	36,00	38,00
Ácido úrico (mg/dL)	6,50	6,50	6,90
Sodio (mE/L)	147,00	141,00	143,00
Potasio(mE/L)	4,11	4,72	3,90
CPK (U/L)	112,00	153,00	210,00
LDH (U/L)	243,00	280,00	127,00
Glucosa (mg/dL)	83,00	108,00	103,00
Colesterol total (mg/dL)	170,00	169,60	116,00
HDL-colesterol (mg/dL)	38,00	42,00	33,00
LDL-colesterol (mg/dL)	117,00	109,00	74,00
Triglicéridos (mg/dL)	73,00	97,00	73,00

Publicaciones y Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

Tabla 93. Parámetros analíticos en paciente 42 (AAS-LS) que presentó evento adverso relacionado con la medicación del estudio.

	Código paciente= 42 (AAS-LS)		
Parámetro	V-0	V-2	V-3
Hematíes ($x10^{12}$/L)	4,99	4,82	4,72
Hemoglobina (g/L)	15,50	14,40	14,60
Hematocrito (%)	45,20	43,50	44,00
Leucocitos ($x10^{9}$/L)	8,80	7,40	8,10
Linfocitos ($x10^{9}$/L)	3,76	2,83	2,81
Plaquetas (/mm^{3})	200,00	199,00	196,00
AST (U/L)	22,00	28,00	24,00
ALT (U/L)	26,00	29,00	46,00
GGT (U/L)	21,00	16,00	23,00
Fosfatasa alcalina (U/L)	66,00	66,00	53,00
Bilirrubina total (mg/dL)	,70	,64	,38
Creatinina (mg/dL)	,85	,80	1,00
Urea (mg/dL)	32,00	36,00	43,00
Ácido úrico (mg/dL)	6,10	6,10	6,10
Sodio (mE/L)	138,00	140,00	142,00
Potasio(mE/L)	4,60	4,61	4,20
CPK (U/L)	80,00	185,00	176,00
LDH (U/L)	301,00	313,00	159,00
Glucosa (mg/dL)	87,00	81,00	103,00
Colesterol total (mg/dL)	213,10	175,40	143,00
HDL-colesterol (mg/dL)	50,00	55,00	40,00
LDL-colesterol (mg/dL)	126,00	87,00	75,00

Publicaciones y Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

Tabla 94. Parámetros analíticos en paciente 100 (AAS-LS) que presentó evento adverso relacionado con la medicación del estudio.

	Código paciente= 100 (AAS-LS)		
Parámetro	V-0	V-2	V-3
Hematíes ($x10^{12}$/L)	4,46	4,18	3,97
Hemoglobina (g/L)	14,10	12,80	12,40
Hematocrito (%)	41,20	37,70	37,20
Leucocitos ($x10^{9}$/L)	7,90	7,00	8,60
Linfocitos ($x10^{9}$/L)	2,69	2,23	2,57
Plaquetas (/mm^{3})	198,00	190,00	176,00
AST (U/L)	22,00	40,00	37,00
ALT (U/L)	51,00	82,00	87,00
GGT (U/L)	27,00	46,00	38,00
Fosfatasa alcalina (U/L)	58,00	48,00	40,00
Bilirrubina total (mg/dL)	,55	,34	,38
Creatinina (mg/dL)	1,03	1,20	1,20
Urea (mg/dL)	44,00	48,00	42,00
Ácido úrico (mg/dL)	5,40	5,40	4,10
Sodio (mE/L)	139,00	138,00	138,00
Potasio(mE/L)	4,77	4,60	4,70
CPK (U/L)	75,00	79,00	102,00
LDH (U/L)	305,00	162,00	156,00
Glucosa (mg/dL)	225,00	278,00	198,00
Colesterol total (mg/dL)	117,30	109,00	135,00
HDL-colesterol (mg/dL)	19,00	19,00	21,00
LDL-colesterol (mg/dL)	42,00	47,00	63,00
Triglicéridos (mg/dL)	280,00	331,00	283,00

Publicaciones y Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

4.5. Eventos adversos y su relación con la medicación concomitante

La medicación concomitante, distribuida en relación con los pacientes que tuvieron un evento adverso respecto a los que no tuvieron, así como atendiendo a la distribución de los pacientes con eventos adversos en relación con los grupos de tratamiento del estudio (*Tablas 95-97*). No parece factible la asociación entre la medicación concomitante y el evento adverso relacionado con la medicación objeto del estudio.

Publicaciones y Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

Tabla 95. Medicación concomitante en pacientes con o sin evento adverso

Fármacos	No Evento adverso (frecuencia) (n= 64)				Evento adverso (frecuencia) (n= 26)			
	Basal	V-1	V-2	V-3	Basal	V-1	V-2	V-3
Ácido acetilsalicílico	62	0	0	0	31	0	1	0
Omeprazol	25	10	5	1	11	9	7	4
Atorvastatina	24	12	5	4	13	7	15	2
Atenolol	22	9	4	2	16	10	10	3
Simvastatina	21	8	3	0	12	12	8	3
Enalapril	18	5	3	0	6	4	5	0
Amlodipino	15	5	4	2	8	8	5	3
Bisoprolol	15	1	3	1	4	3	4	2
Metformina	12	5	4	2	5	3	2	4
Fluvastatina	10	1	2	5	3	2	1	2
Ezetimiba	9	6	5	6	1	3	3	2
Valsartán	9	4	4	3	1	2	2	0
Mononitrato de isosorbida	8	3	3	1	5	2	1	0
Torasemida	8	7	3	0	5	3	5	0
Carvedilol	7	1	2	0	5	0	4	1
Metoprolol	7	3	1	3	3	2	0	1
Nitratos orgánicos	7	2	2	0	3	1	1	0
Pravastatina	7	5	3	1	3	2	2	1
Alopurinol	6	2	1	2	1	1	1	1
Bromazepam	6	1	2	0	2	1	2	1
Doxazosina	6	7	3	0	1	1	0	0
Ramipril	6	1	2	1	2	3	2	0
Clopidogrel	3	0	0	0	0	0	0	0
Eprosartán	3	0	1	0	0	0	0	0
Glibenclamida	3	2	1	0	1	1	1	0
Glimepirida	3	2	1	0	0	0	1	0
Hidroclorotiazida	3	2	1	2	2	3	4	1
Insulinas y análogos de acción rápida	3	2	0	0	3	2	5	1
Lisinopril	3	3	0	1	2	1	1	1
Tamsulosina	3	1	0	0	1	1	0	1
Triflusal	3	0	0	0	3	0	0	0
Betahistina	2	1	0	0	0	0	0	0
Diltiazem	2	2	2	0	5	2	2	1
Ibuprofeno	2	1	0	0	0	0	2	0
Ranitidina	2	0	0	0	0	0	0	0
Repaglinida	2	0	1	0	1	0	1	1
Tetrazepam	2	0	1	1	1	1	1	0
Trimetazidina	2	1	1	0	4	2	1	2
Acarbosa	1	0	0	0	0	0	0	0
Alprazolam	1	0	0	0	0	0	0	0
Amiodarona	1	0	0	0	0	0	0	0

Publicaciones y Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

Bisoprolol y tiazidas	1	0	0	0	0	0	0	0
Buflomedilo	1	1	1	0	0	0	0	0
Clorazepato de potasio	1	1	0	0	0	0	0	0
Derivados de la benzodiazepina	1	1	1	0	0	0	0	0
Derivados de las sulfonilureas	1	1	1	0	0	0	0	0
Dutasterida	1	1	1	0	0	0	0	0
Enalapril y diuréticos	1	0	0	1	0	0	0	0
Famotidina	1	0	0	0	2	2	1	1
Fenofibrato	1	1	0	0	1	0	2	2
Finasterida	1	0	0	0	1	1	1	0
Furosemida	1	0	0	0	2	2	1	0
Gemfibrozilo	1	1	0	0	0	0	0	0
Indapamida	1	1	1	0	0	0	0	0
Isphagula (semillas de psyllium)	1	0	0	0	0	0	0	0
Ketazolam	1	0	0	0	0	0	0	0
Lansoprazol	1	0	0	0	2	2	3	2
Latanoprost	1	0	1	1	1	1	0	0
Lorazepam	1	0	1	1	0	0	0	0
Losartán	1	2	1	0	2	2	4	0
Manidipino	1	1	0	0	1	1	3	0
Metoprolol y otros antihipertensivos	1	0	0	0	0	0	0	0
Mizolastina	1	0	0	0	0	0	0	0
Otilonio, Bromuro de	1	1	0	0	0	0	0	0
Otros fármacos usados en la hipertrofia prost	1	0	0	0	0	0	0	0
Pantoprazol	1	1	0	1	2	0	0	0
Pentoxifilina	1	0	0	0	1	0	1	1
Perindopril	1	1	0	0	0	0	0	0
Propanolol	1	0	0	0	0	0	0	0
Propulsivos	1	1	0	0	0	0	0	1
Quinapril	1	0	0	0	0	0	0	0
Sulpirida	1	0	0	0	0	0	0	0
Telmisartán	1	0	1	0	3	1	2	3
Tiamazol	1	0	0	0	0	0	0	0
Tiotropio, bromuro de	1	0	1	0	0	0	0	0
Valsartán y diuréticos	1	0	0	0	0	1	3	0
Aciclovir	0	0	0	0	0	0	1	0
Butilescopolamina	0	0	0	0	0	0	1	1
Candesartán	0	0	0	0	1	2	1	0
Candesartán y diuréticos	0	0	0	0	1	1	1	0
Celecoxib	0	0	0	0	1	0	0	1
Ciprofloxacino	0	0	0	0	0	0	1	0
Clorpropamida	0	0	0	0	1	1	1	0
Desloratadina	0	0	0	0	0	0	1	0

Publicaciones y Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

Diazepam	0	0	0	0	1	1	1	0
Diazepam,combinaciones con	0	0	0	0	1	0	0	0
Diclofenaco	0	0	0	0	1	0	0	0
Diosmina, combinaciones con	0	0	0	0	1	1	0	1
Formoterol y otros agentes contra síndromas o	0	0	1	0	0	0	0	0
Gabapentina	0	0	0	0	0	0	1	0
Gliclazida	0	0	0	0	1	1	0	0
Hidroclorotiazida, combinaciones con	0	0	0	0	1	0	0	0
Hierro bivalente, preparados orales	0	0	0	0	0	0	1	1
Hierro trivalente, preparados orales	0	0	0	0	1	0	1	0
Inhibidores directos de la trombina	0	1	1	0	0	0	0	0
Irbesartán	0	0	0	0	1	1	0	0
Lormetazepam	0	0	0	0	1	0	0	1
Losartán y diuréticos	0	0	0	0	1	1	1	0
Lovastatina	0	0	0	0	1	0	0	0
Otros agentes reductores del colesterol y los	0	0	1	2	2	1	1	1
Otros fármacos para desórdenes del sistema mu	0	0	0	0	1	1	1	0
Paracetamol	0	0	0	0	0	0	0	1
Pioglitazona	0	1	0	1	0	0	0	0
Telmisartán y diuréticos	0	0	0	0	0	1	1	0
Tietilperazina	0	0	0	0	0	0	0	1
Timolol, combinaciones con	0	0	0	0	1	1	0	0
Verapamilo	0	0	0	0	2	2	2	0
Vitamina A sola	0	0	0	0	1	0	0	0
Vitamina B1 en combinación con vitamina B6 y/	0	0	0	0	0	0	2	0

Publicaciones y Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

Tabla 96. Medicación concomitante en pacientes con evento adverso

Fármacos	AAS-LN (frecuencia) (n=17)				AAS-LS (frecuencia) (n=19)			
	Basal	V-1	V-2	V-3	Basal	V-1	V-2	V-3
Ácido acetilsalicílico	16	0	1	0	15	0	0	0
Atorvastatina	7	4	6	1	6	3	9	1
Atenolol	6	5	2	0	10	5	8	3
Omeprazol	6	6	3	2	5	3	4	2
Simvastatina	6	4	4	1	6	8	4	2
Torasemida	5	2	4	0	0	1	1	0
Amlodipino	4	4	2	1	4	4	3	2
Metformina	4	2	0	1	1	1	2	3
Carvedilol	3	0	3	0	2	0	1	1
Diltiazem	3	2	1	1	2	0	1	0
Mononitrato de isosorbida	3	0	0	0	2	2	1	0
Bisoprolol	2	2	3	0	2	1	1	2
Enalapril	2	3	2	0	4	1	3	0
Hidroclorotiazida	2	1	2	0	0	2	2	1
Metoprolol	2	1	0	1	1	1	0	0
Pravastatina	2	1	1	0	1	1	1	1
Ramipril	2	2	2	0	0	1	0	0
Telmisartán	2	0	0	1	1	1	2	2
Bromazepam	1	1	1	0	1	0	1	1
Candesartán	1	2	1	0	0	0	0	0
Candesartán y diuréticos	1	1	1	0	0	0	0	0
Celecoxib	1	0	0	1	0	0	0	0
Diazepam	1	1	1	0	0	0	0	0
Ezetimiba	1	1	2	0	0	2	1	2
Finasterida	1	1	1	0	0	0	0	0
Fluvastatina	1	1	0	0	2	1	1	2
Gliclazida	1	1	0	0	0	0	0	0
Hierro trivalente, preparados orales	1	0	1	0	0	0	0	0
Lansoprazol	1	1	0	1	1	1	3	1
Lisinopril	1	1	0	0	1	0	1	1
Lormetazepam	1	0	0	1	0	0	0	0
Losartán	1	0	1	0	1	2	3	0
Lovastatina	1	0	0	0	0	0	0	0
Nitratos orgánicos	1	1	0	0	2	0	1	0
Pantoprazol	1	0	0	0	1	0	0	0
Pentoxifilina	1	0	1	0	0	0	0	1
Repaglinida	1	0	0	1	0	0	1	0
Valsartán	1	1	0	0	0	1	2	0
Verapamilo	1	1	1	0	1	1	1	0
Aciclovir	0	0	0	0	0	0	1	0
Alopurinol	0	0	0	0	1	1	1	1

Publicaciones y Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

Butilescopolamina	0	0	0	0	0	0	1	1
Ciprofloxacino	0	0	1	0	0	0	0	0
Clorpropamida	0	0	0	0	1	1	1	0
Desloratadina	0	0	1	0	0	0	0	0
Diazepam,combinaciones con	0	0	0	0	1	0	0	0
Diclofenaco	0	0	0	0	1	0	0	0
Diosmina, combinaciones con	0	0	0	0	1	1	0	1
Doxazosina	0	0	0	0	1	1	0	0
Famotidina	0	0	0	0	2	2	1	1
Fenofibrato	0	0	0	0	1	0	2	2
Furosemida	0	0	0	0	2	2	1	0
Gabapentina	0	0	0	0	0	0	1	0
Glibenclamida	0	0	0	0	1	1	1	0
Glimepirida	0	0	0	0	0	0	1	0
Hidroclorotiazida, combinaciones con	0	0	0	0	1	0	0	0
Hierro bivalente, preparados orales	0	0	1	1	0	0	0	0
Ibuprofeno	0	0	1	0	0	0	1	0
Insulinas y análogos de acción rápida	0	0	1	0	3	2	4	1
Irbesartán	0	0	0	0	1	1	0	0
Latanoprost	0	0	0	0	1	1	0	0
Losartán y diuréticos	0	0	0	0	1	1	1	0
Manidipino	0	0	3	0	1	1	0	0
Otros agentes reductores del colesterol y los	0	1	0	0	2	0	1	1
Otros fármacos para desórdenes del sistema mu	0	0	0	0	1	1	1	0
Paracetamol	0	0	0	0	0	0	0	1
Propulsivos	0	0	0	0	0	0	0	1
Tamsulosina	0	0	0	0	1	1	0	1
Telmisartán y diuréticos	0	1	1	0	0	0	0	0
Tetrazepam	0	0	0	0	1	1	1	0
Tietilperazina	0	0	0	0	0	0	0	1
Timolol, combinaciones con	0	0	0	0	1	1	0	0
Triflusal	0	0	0	0	3	0	0	0
Trimetazidina	0	0	0	0	4	2	1	2
Valsartán y diuréticos	0	1	3	0	0	0	0	0
Vitamina A sola	0	0	0	0	1	0	0	0
Vitamina B1 en combinación con vitamina B6 y/	0	0	1	0	0	0	1	0

Publicaciones y Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

Tabla 97. Medicación concomitante en pacientes con evento adverso relacionado con la medicación del estudio

Fármacos	AAS-LN (frecuencia) (n=7)				AAS-LS (frecuencia) (n= 4)			
	Basal	V-1	Basal	V-1	Basal	V-1	Basal	V-1
Ácido acetilsalicílico	7	0	0	0	3	0	0	0
Atenolol	4	3	1	0	4	2	2	1
Atorvastatina	4	1	3	1	0	1	1	0
Amlodipino	3	2	0	1	0	0	0	0
Metformina	3	1	0	1	0	0	1	1
Mononitrato de isosorbida	2	0	0	0	0	0	0	0
Omeprazol	2	3	1	2	0	1	0	0
Simvastatina	2	1	0	1	3	2	1	1
Carvedilol	1	0	1	0	1	0	1	1
Celecoxib	1	0	0	1	0	0	0	0
Diltiazem	1	0	0	1	0	0	0	0
Ezetimiba	1	0	1	0	0	0	0	0
Fluvastatina	1	1	0	0	1	0	1	1
Hidroclorotiazida	1	1	0	0	0	0	1	1
Hierro trivalente, preparados orales	1	0	1	0	0	0	0	0
Lansoprazol	1	1	0	1	1	0	2	1
Lisinopril	1	1	0	0	1	0	1	1
Lormetazepam	1	0	0	1	0	0	0	0
Metoprolol	1	0	0	1	0	0	0	0
Pantoprazol	1	0	0	0	0	0	0	0
Pravastatina	1	0	0	0	0	0	0	0
Ramipril	1	2	0	0	0	1	0	0
Repaglinida	1	0	0	1	0	0	0	0
Telmisartán	1	0	0	1	0	0	1	1
Torasemida	1	0	1	0	0	0	0	0
Diclofenaco	0	0	0	0	1	0	0	0
Enalapril	0	0	0	0	1	1	1	0
Famotidina	0	0	0	0	1	1	1	0
Fenofibrato	0	0	0	0	1	0	1	1
Hierro bivalente, preparados orales	0	0	1	1	0	0	0	0
Insulinas y análogos de acción rápida	0	0	0	0	1	0	1	1
Otros agentes reductores del colesterol y los	0	0	0	0	2	0	1	1
Otros fármacos para desórdenes del sistema mu	0	0	0	0	1	1	1	0

Publicaciones y Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

Paracetamol	0	0	0	0	0	0	0	1
Pentoxifilina	0	0	0	0	0	0	0	1
Tetrazepam	0	0	0	0	1	1	1	0
Tietilperazina	0	0	0	0	0	0	0	1
Triflusal	0	0	0	0	1	0	0	0
Trimetazidina	0	0	0	0	1	1	0	0
Vitamina B1 en combinación con vitamina B6 y/	0	0	1	0	0	0	0	0

Publicaciones y Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

Discusión

Publicaciones y Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

Publicaciones y
Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

La utilización práctica y diaria de un fármaco en clínica durante más de 43 años en todo el mundo, siendo el principio activo más prescrito en todos los países occidentales, además de tener una existencia activa desde hace 117 años, podría hacer pensar que prácticamente ya es un "viejo conocido" sobre el que nada más se puede descubrir. Nada más lejos de la realidad con el ácido acetilsalicílico (AAS), sobre el cual se siguen publicando multitud de artículos científicos cada año.

Son diversos los ámbitos de utilización de este fármaco, si bien en el presente trabajo nos hemos centrado en su indicación en la profilaxis del fenómeno trombótico a nivel coronario. Casi veinte años se tardó en dar una respuesta al denominado "dilema de la dosis de la aspirina", siendo la explicación cinética la más plausible y demostrada para concretar la utilidad farmacológica de dosis bajas (respecto a las antiinflamatorias y analgésicas) para una mejor eficacia en la prevención de los eventos cardiovasculares *(Pedersen & Fitzgerald, 1984*).

Basándose en esta hipótesis (ya tratada en la introducción del presente trabajo) la industria farmacéutica se planteó la posibilidad de dar forma a una formulación galénica que cumpliera los requisitos planteados en la citada hipótesis farmacocinética del mejor perfil farmacodinámico del AAS. Así surgió la forma de liberación sostenida de AAS. En este sentido, nuestro grupo de trabajo ha realizado estudios en voluntarios sanos (*De La Cruz et al, 2002; De la Cruz et al, 2003*) con esta formulación, estableciéndose diferencias con la forma galénica de absorción normal a nivel del funcionalismo plaquetario, equilibrio prostanoide y producción de óxido nítrico, los tres puntos clave en la explicación del mecanismo de acción antitrombótico de este fármaco.

Publicaciones y Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

Obviamente era necesario plantear un estudio en pacientes subsidiarios de esta medicación con la finalidad de prevenir eventos cardiovasculares tras la existencia de un accidente isquémico coronario (prevención secundaria). Por ello analizaremos los resultados obtenidos en el presente estudio atendiendo fundamentalmente a los principales puntos del mecanismo de acción de AAS que se han relacionado con su eficacia en la prevención antitrombótica:

- Inhibición de la agregación plaquetaria.

- Modificación del equilibrio tromboxano/prostaciclina.

- Control del estrés nitrosativo, entendido como un balanceo entre la producción de óxido nítrico (vasodilatador y antiagregante plaquetario) y de peroxinitritos (radicales libres originados del óxido nítrico).

- Posible interferencia en el estrés oxidativo.

- Influencia en algunos mediadores inflamatorios.

No obstante por lo que respecta a todas estas variables citadas, no podemos aplicar un criterio de cuantificación absoluto del efecto de ambas formulaciones de AAS sobre estos parámetros, fundamentalmente por dos limitaciones del estudio ya mencionadas:

A. Los pacientes ya tomaban un tratamiento de base, por lo que los valores en la visita basal V0 no son controles absolutos, el fármaco antiagregante que ya tomaban como prevención secundaria de su enfermedad ya ejerce su efecto en dicho momento, de ahí que las diferencias inducidas por el tratamiento nunca puedan ser iguales que

Publicaciones y Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

las determinadas en los voluntarios sanos, en las que los valores son "absolutos" controles.

B. Los pacientes parten en situación basal de valores diferentes a los voluntarios sanos, en el sentido de una menor tasa de prostaciclina y una mayor de tromboxano, como consecuencia de la expresión de los trastornos de base con conducen a la enfermedad coronaria.

En cualquier caso, asumiendo las limitaciones referidas se pueden realizar comparaciones en base a los resultados de otros estudios y con los datos obtenidos de la propia experiencia de nuestro laboratorio.

Comenzaremos con el punto central del mecanismo de acción del AAS: la **inhibición de la enzima ciclooxigenasa y consecuentemente la modificación del equilibrio tromboxano/prostaciclina.**

En términos generales, utilizando la misma metódica analítica, en nuestro laboratorio se obtienen cifras basales de **tromboxano B_2 sérico** en el rango 175-200 pg/mL *(De la Cruz JP et al, 2002)*. Teniendo siempre presente que los pacientes afectos de patología cardiovascular suelen presentar cifras basales más elevadas, podemos aseverar que la inhibición potencial que ha producido la administración de AAS oscila entre un 90-92% en el caso de AAS-LN y un 84-86% en el de AAS-LS. Es decir, ambos tipos de AAS producen una potente inhibición de la producción plaquetaria de tromboxano.

Estos resultados se aproximan bastante a los obtenidos por nuestro grupo en voluntarios sanos *(De la Cruz JP et al, 2003)* con las mismas dosis de AAS utilizadas en el presente estudio. Asimismo, administrando 50, 75 o 162.5 mg

Publicaciones y Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

de distintas formas de AAS-LS se obtienen inhibiciones de la síntesis de tromboxano en el mismo rango del citado en el presente estudio *(Clarke RJ et al, 1991; Vial JH et al, 1990; Brown N et al, 1990)*. Por lo tanto, podemos aseverar que ambos tipos de AAS reducen la síntesis de este prostanoide de forma potente.

En el estudio previo de voluntarios sanos, el tromboxano B2 sérico se inhibió de forma más intensa por la formulación de AAS-LN en las primeras tomas, con significación estadística, igualándose la acción inhibitoria en ambos grupos desde el tercer día de tratamiento hasta su finalización en el día 14, alcanzando una inhibición del 90% a partir del tercer día en ambas ramas, si bien con una tendencia a ser más intensa en la rama de AAS-LN *(Figura 22)*.

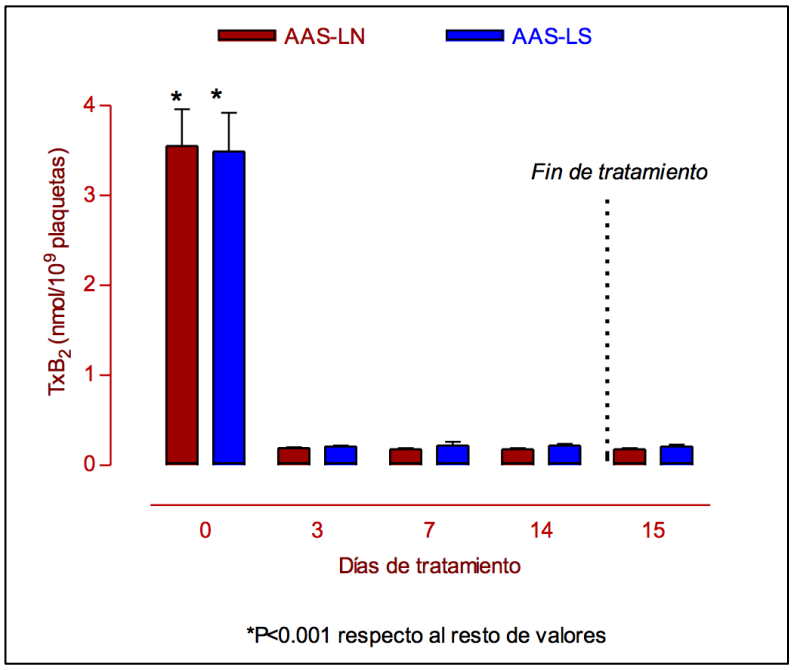


Figura 22. Valores de producción plaquetaria de tromboxano B_2 (TxB_2) durante la administración mantenida de AAS-LN o AAS-LS en voluntarios sanos (Modificado de De La Cruz et al., 2003).

Publicaciones y Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

Respecto a la **producción de prostaciclina**, en nuestro laboratorio, utilizando la misma técnica analítica que en el presente estudio obtenemos niveles en voluntarios sanos en el rango de 1.5-3.5 pg/mL *(De la Cruz JP et al, 2002)*. En la extracción basal V0 de nuestra población a estudio, el efecto residual podría cifrarse en un 0-15% de inhibición. Esta diferencia con la síntesis de tromboxano (79% de inhibición) se explica por la capacidad de síntesis de novo de ciclooxigenasa por parte del endotelio vascular (síntesis de prostaciclina) frente a la ausencia de esta posibilidad en las plaquetas (síntesis de tromboxano).

Respecto a los niveles plasmáticos del 6-keto-$PGF_{1\alpha}$ (metabolito estable de la prostaciclina), apreciamos marcadas diferencias significativas en el efecto que ejercen ambos tipos de AAS. Así, la reducción lógica observada tras los diversos periodos de tratamiento, es siempre menor en los pacientes que tomaron AAS de liberación sostenida, siendo estas diferencias estadísticamente significativas de forma concordante y mantenida en todas las visitas evolutivas del estudio.

La inhibición de este parámetro producida por AAS podría aproximarse a un 72-83% en el caso de AAS-LN y a un 45-75% en el caso de AAS-LS (según las determinaciones V1, V2 o V3). Es decir, se cumple la teoría de la explicación del dilema de la dosis de AAS, según el cual AAS-LS debería presentar una menor inhibición de la producción de prostaciclina. Este comportamiento diferencial corresponde al descrito en voluntarios sanos con 50 mg *(Clarke RJ et al, 1991)* y con 150 mg *(De la Cruz JP et al, 2003)* de AAS.

Publicaciones y Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

Una consecuencia directa de la modificación del equilibrio tromboxano/prostaciclina es la **inhibición de la agregación plaquetaria** inducida por araquidónico o colágeno en los voluntarios sanos, no se apreciaron diferencias significativas entre ambas formulaciones de AAS, manteniendo una inhibición máxima de la agregación del 90-92% a partir del tercer día de tratamiento, si bien los valores tienen tendencia también a ser inferiores en la rama de AAS-LN *(Tabla 98)*.

Tabla 98. Valores medios de intensidad máxima de agregación plaquetaria (ohmios) inducida con 400 µg/ml de ácido araquidónico en voluntarios sanos (Modificado de De La Cruz et al., 2003).

Tiempo (días)	AAS liberación normal	AAS liberación sostenida
0	14.09 ± 0.46	13.67 ± 0.69
3	0.19 ± 0.011	0.21 ± 0.013
7	0.18 ± 0.010	0.22 ± 0.042
14	0.18 ± 0.010	0.22 ± 0.023
12 h tras última dosis	2.53 ± 0.18	2.60 ± 0.22

En nuestra población de cardiopatía isquémica estable, respecto a la producción de tromboxano B2 sérico en el estudio, la inhibición de los valores de tromboxano B2 sérico es mayor, con significación estadística, en los pacientes que tomaron AAS-LN respecto a los de AAS-LS, de forma

Publicaciones y Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

concordante y mantenida en todas las visitas a lo largo del estudio hasta su finalización.

Asimismo, la inhibición de la agregación plaquetaria conseguida con AAS-LN resulta más potente también respecto a la de AAS-LS, con significación estadística, también de forma concordante y mantenida en todas las visitas a lo largo del estudio hasta su finalización.

Es por tanto evidente, que el comportamiento de ambas formulaciones de AAS respecto a la síntesis plaquetaria de tromboxano y a la inhibición de la agregación plaquetaria en voluntarios sanos respecto a pacientes con cardiopatía isquémica crónica no ha sido reproducible íntegramente, con una mayor potencia inhibitoria de la agregación para la formulación de AAS-LN en estos últimos respecto a la AAS-LS, de forma concordante y mantenida en todas las visitas a lo largo del estudio hasta su finalización en la visita anual.

El hallazgo de diferencias estadísticamente significativas puede tener importancia matemática, pero escasa biológica, ya que ambas formulaciones de AAS consiguen un bloqueo de la ciclooxigensa plaquetaria casi completo. Es más, el efecto residual tras 24 horas de tomar una dosis diarias de AAS (extracción V0) implica un 79% de inhibición respecto a los valores obtenidos en voluntarios sanos en nuestro laboratorio.

La discordancia es relativa en cualquier caso, dado que incluso en voluntarios sanos existe una tendencia a mayor inhibición plaquetaria por la AAS-LN, sin significación estadística, manteniendo solo seguimiento de 14 días, para nada comparable con el año de seguimiento del actual estudio.

Publicaciones y Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

La diferencia potencia de ambas formulaciones podría estar justificada en que, sin duda, la población con cardiopatía isquémica crónica tiene un sesgo protrombótico marcado, no sólo por haber ya padecido un evento aterotrombótico como criterio de inclusión del estudio (el que supuso el evento coronario en la totalidad de los casos), sino también por la coexistencia de factores de riesgo protrombóticos en todos los pacientes, por lo que una pequeña potencia mayor de AAS-LN se pone de manifiesto con más facilidad.

Si tomamos en conjunto el balance global tromboxano/prostaciclina y lo relacionamos con los datos agregométricos, podemos aseverar que este perfil de acción de AAS tiene una repercusión global importante: AAS-LS inhibe la agregación plaquetaria de forma importante y casi similar a AAS-LN, que en definitiva es lo que se pretende en un tratamiento a largo plazo con dosis bajas de AAS. En nuestro laboratorio, utilizando la misma metódica de estudio, obtenemos valores de agregación plaquetaria en sangre total inducida con colágeno en el rango de 13-15 ohmios de intensidad máxima en voluntarios sanos. En relación con estas cifras, nuestra población a estudio con cardiopatía isquémica crónica estable, AAS-LN estaría inhibiendo un 90% la agregación plaquetaria y AAS-LS un 87%. Respecto a las agregaciones inducidas con ácido araquidónico, los valores en voluntarios sanos obtenidos en nuestro laboratorio oscilan en el rango de 14-16 ohmios de intensidad máxima; AAS-LN estaría inhibiendo en el presente estudio aproximadamente un 90% y AAS-LS un 80%, lo cual coincide con el grado de inhibición de la síntesis plaquetaria de tromboxano.

Publicaciones y Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

Por lo tanto, el objetivo básico y fundamental que se persigue con la administración de un antiagregante plaquetario se consigue con AAS-LS: inhibición potente de la agregación plaquetaria y de la síntesis de factores pro-agregantes, como es el tromboxano.

Conjuntamente, AAS-LS consigue una marcada menor inhibición de factores antiagregantes endógenos como la prostaciclina. Desde un punto de vista farmacodinámico, se podría afirmar que respetar la síntesis de prostaciclina es un punto fundamental para cualquier medicación antitrombótica, ya que es aceptado que la prostaciclina es uno de los más importante antiagregantes y vasodilatadores endógenos. Por tanto, una menor inhibición en este prostanoide equivale a una preservación de su capacidad antiagregante plaquetaria, y a un potencial mejor perfil farmacodinámico de esta molécula de AAS-LS respecto a la AAS-LN.

En cualquier caso, debe demostrase si el potencial beneficio farmacodinámico de la AAS-LS se podría traducir en un beneficio clínico real respecto a la AAS-LN en estos pacientes.

Otro mecanismo adicional que explica el efecto antitrombótico de AAS es el **incremento de la producción constitutiva de óxido nítrico** *(De la Cruz JP et al, 2000; López-Farré A et al, 1995)*, el cual fue demostrado para AAS-LS en voluntarios sanos *(Tabla 99).*

Publicaciones y Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

Tabla 99. Valores medios de porcentaje de cambio de óxido nítrico (NO) leucocitario inducido con ionóforo de calcio, respecto al valor basal (100%) (Modificado de De La Cruz et al., 2003).

Tiempo	AAS liberación normal	AAS liberación sostenida
0	100 ± 0.00	100 ± 0.00
10 min	175 ± 21	172 ± 24
20 min	244 ± 29	227 ± 23
1 h	212 ± 29	224 ± 25
2 h	219 ± 49	231 ± 37
4 h	182 ± 35	185 ± 22
8 h	126 ± 16	182 ± 24*
12 h	107 ± 11	158 ± 20*

*P < 0.05 respecto a AAS de liberación normal

En la población con cardiopatía isquémica crónica estable, en cambio, no se aprecian diferencias significativas entre ambos tipos de AAS en el presente estudio.

No obstante, en comparación con los resultados obtenidos en nuestro laboratorio en voluntarios sanos (utilizando la misma metódica), podemos aseverar que en ambos grupos de estudio se encuentra incrementada la concentración plasmática de óxido nítrico. Esto se basa en el rango encontrado

Publicaciones y Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

en voluntarios sanos, cifrado en 12-14 µmol/L, de ahí que los pacientes integrantes del estudio presentan un claro aumento de estas cifras, en relación a las ya comentadas en voluntarios sanos.

Por otra parte, la producción de óxido nítrico también se vehiculiza a través de la óxido nítrico sintasa inducible (iNOS), la cual es activada a través de mediadores inflamatorios, hecho que ocurre en la enfermedad cardiovascular (*Pall, 2013*). En esta situación se producen cantidades mayores de óxido nítrico, que reaccionan con los radicales libres (los cuales están incrementados en estos procesos) y forman peroxinitritos, que son radicales libres citotóxicos procedentes del óxido nítrico. Pues bien, se ha demostrado que AAS regula negativamente la producción de peroxinitritos en el ser humano (*Chen et al, 2009*), por eso quisimos valorar la **posible relación entre ambas formulaciones de AAS y la producción de peroxinitritos en los pacientes integrantes del estudio**.

Al igual que en otras variables, no se aprecian diferencias significativas en los niveles de 3-nitrotirosina (índice de producción de peroxinitritos) entre ambos tratamientos, pero asimismo al igual que ocurre con otros parámetros analizados, en nuestro laboratorio se cifra la producción de 3-nitrotirosina en voluntarios sanos en un rango de 1.0-2.3 nmol/L. Por otra parte, en un estudio piloto realizado en pacientes coronarios (datos no publicados) hemos cuantificado niveles de 3-nitrotirosina en el rango 4.5-5.2 nmol/L tras 24 horas sin medicación antiagregante plaquetaria. Por lo tanto podemos asegurar que ambas formulaciones de AAS podrían reducir la formación de peroxinitritos.

Publicaciones y Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

De todas las vías bioquímicas de daño cardiovascular implicadas en la fisiopatología de los eventos cardiovasculares, en sus primeras fases se implica como fundamental la existencia de un estrés oxidativo endotelial, el cual va a influir modulatoriamente sobre el resto de mecanismos que participan en dichos procesos. Por lo tanto, quisimos explorar la **posible influencia de ambas formulaciones de AAS sobre algunos parámetros básicos de estrés oxidativo**. Por lo que concierne a estas variables, ambas formulaciones muestran un escaso efecto sobre estos parámetros, solo una tendencia de reducción de malondialdehido (factor pro-oxidante) y de incremento de superóxido dismutasa (factor antioxidante), sin encontrar diferencias significativas.

Si bien no existen en la bibliografía datos sobre AAS-LS, los correspondientes a AAS-LN coinciden básicamente con los publicados *(Ristimäe T el at, 1999).* No obstante, en nuestro laboratorio hemos obtenido valores de malondialdehido en voluntarios sanos en el rango 1.5-1.9 nmol/mg proteina, lo cual indicaría que los pacientes tratados con AAS presentan unos valores claramente menores.

Por último, otros mediadores implicados en los eventos cardiovasculares son los mediadores inflamatorios, los cuales dan cuerpo a la definición de enfermedad inflamatoria vascular para referirse a la clásica arteriosclerosis. En este sentido, hay evidencias de una **modulación negativa por parte de AAS sobre estos mediadores inflamatorios** (*Blake & Ridker, 2003*). En cuanto a estos mediadores, en la bibliografía se describe que el tratamiento con AAS en pacientes coronarios produce una tendencia a la disminución de los

Publicaciones y Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

mediadores pro-inflamatorios plasmáticos o séricos *(Solheim S et al, 2003; Mateo-Cáceres PJ et al, 2002),* si bien algunos estudios muestran una ausencia de modificación de estos biomarcadores *(Solheim S et al, 2006).*

Los resultados obtenidos en el presente estudio muestran una tendencia a la disminución de los valores de IL-1ß, IL-6 y TNFα, todos ellos biomarcadores pro-inflamatorios. No obstante, sin diferencias entre ambos tipos de AAS. Este efecto es potencialmente beneficioso por la importancia que la inflamación juega en la fisiopatología de la enfermedad arterial.

La base de la solución del dilema del ácido acetil salicílico se centra en el **mantenimiento de los niveles de ácido salicílico**. En nuestro estudio se aprecia una tendencia, aunque solo alcanza niveles de significancia estadística en la visita V1, a un mayor nivel de ácido salicílico en el grupo que toma AAS-LS. La importancia del ácido salicílico se fundamenta en la competición con el acetilsalicílico a nivel de ciclooxigenasa, mientras que existe una suma de efectos a nivel de la producción de óxido nítrico (al menos a nivel leucocitario) (*González-Correa et al, 2007*). Esta interacción es beneficiosa a nivel de la producción de prostaciclina y de óxido nítrico, aunque en cierto modo no lo sería tanto en la producción de tromboxano y en la propia agregación plaquetaria. En los pacientes coronarios esta interacción podría tener repercusión a nivel de la producción de prostaciclina, no demostrándose claramente en las restantes variables determinadas.

En los objetivos del trabajo figuraba el **análisis del perfil de seguridad de ambas formulaciones de AAS**. La tasa de eventos adversos fue muy baja, registrándose un total de 52 eventos adversos, la mayoría de ellos no

Publicaciones y Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

relacionados con la medicación a estudio y de carácter leve. Se repartieron de forma similar entre los dos grupos de tratamiento, 24 en el grupo de AAS-LN y 28 en el grupo de AAS-LS, sin diferencias significativas.

Esta baja tasa de eventos incide especialmente en la estabilidad de la población a estudio y en buena medida se relaciona con la alta tasa de medicación óptima para control de la cardiopatía isquémica de su tratamiento global.

La incidencia de aparición de acontecimientos adversos relacionados con la medicación objeto del estudio fue también baja en ambas ramas, sólo 11 eventos adversos, 7 de ellos en la población de AAS-LN y 4 en la AAS-LS, por lo que la tolerancia de este fármaco fue mejor (64% correspondió a AA-LN y el 36% a AAS-LS).

La mayoría de estos eventos adversos relacionados con la medicación a estudio también fue leve, 8 de ellos, siendo sólo 3 de ellos de carácter grave, con reparto homogéneo entre las dos ramas de tratamiento.

La epigastralgia fue el evento adverso más frecuente relacionado con la medicación, de forma esperada, ya que se trata del efecto secundario clásico atribuible a la AAS (> 1/100 a < 1/10 según ficha técnica), presentándose en 5 casos, de forma homogéneamente distribuida (3 en AAS-LN y 2 en AAS-LS). La baja incidencia encontrada de este efecto secundario está probablemente en relación con la alta tasa de protectores gástricos usados en estos pacientes, lo que disminuiría el número de pacientes afectos y mitigaría el potencial efecto protector respecto a este efecto secundario de la formulación de AAS-LS.

Publicaciones y Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

El sangrado, consecuencia de la acción farmacológica del fármaco, fue el segundo evento adverso más frecuente, con 4 casos, también con distribución homogénea (2 en AAS-LN y 2 en AAS-LS).

Tomados todos estos resultados en conjunto, presentan un perfil farmacodinámico de AAS-LS muy similar en potencia al de AAS-LN, pero con unos niveles de prostaciclina mayores. Indudablemente este dato es beneficioso desde un punto de vista teórico, ya que este prostanoide es deseable mantenerlo lo menos modificado posible. No obstante, la repercusión de esta diferencia a largo plazo no es posible valorarla directamente a la luz de los resultados obtenidos en el presente estudio, por lo que serían necesarios estudios mucho más extensos y con un número de pacientes mayor para llegar a una conclusión contundente a este nivel.

Publicaciones y Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

Publicaciones y
Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

Conclusiones

Publicaciones y Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

Publicaciones y
Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

Del análisis pormenorizado de los resultados obtenidos en el presente estudio, hemos extraído las siguientes conclusiones:

1. Ambas formulaciones de ácido acetilsalicílico producen una potente inhibición de la agregación plaquetaria, si bien en la presentación de liberación normal es más intensa respecto a la de liberación sostenida.

2. El ácido acetilsalicílico de liberación sostenida presenta una menor inhibición en la producción de prostaciclina en comparación con la administración de ácido acetilsalicílico de liberación normal.

3. De forma global, el perfil farmacodinámico del ácido acetilsalicílico de liberación sostenida presenta algunas ventajas respecto al de liberación normal, dado que aúna la potencia respecto a la inhibición de la agregación plaquetaria con la menor tasa de inhibición de la síntesis de prostaciclina, optimizando el balance de acción sobre estos prostanoides.

Publicaciones y Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

4. No se encontraron diferencias significativas entre ambas formulaciones respecto a la producción de óxido nítrico ni de mediadores inflamatorios, así como tampoco en lo concerniente al estrés oxidativo sanguíneo.

5. Ambas formulaciones demostraron ser muy seguras, con una tasa de eventos adversos atribuibles a la medicación muy baja, la mayoría de ellos de carácter leve, si bien la tolerancia del ácido acetilsalicílico de liberación sostenida fue mayor (36.4% de eventos atribuibles versus 64,6% de eventos adversos en el de liberación normal).

6. La epigastralgia fue el evento adverso más frecuente sin encontrar diferencias significativas entres ambas formulaciones, en probable relación con la alta tasa de protectores gástricos usados. El sangrado fue el segundo evento adverso en frecuencia, también con una baja tasa de incidencia y sin diferencias entre ambos compuestos.

Publicaciones y Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

Bibliografía

Publicaciones y Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

Publicaciones y
Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

Alexander KP, Newby LK, Cannon CP, Armstrong PW, Gibler WB, Rich MW, et al; American Heart Association Council on Clinical Cardiology; Society of Geriatric Cardiology. Acute coronary care in the elderly, part I: Non-ST-segment-elevation acute coronary syndromes: a scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association Council on Clinical Cardiology: in collaboration with the Society of Geriatric Cardiology. Circulation. 2007; 115: 2549–69.

Andrews RK, Gardiner EE, Shen Y, Berndt MC. Platelet interactions in thrombosis. IUBMB Life. 2004;56:13-8.

Angiolillo D, Ferreiro J. Inhibición del receptor plaquetario P2Y12 de adenosina difosfato plaquetario: Efectos beneficiosos y limitaciones de las estrategias terapéuticas actuales y perspectivas futuras. Rev Esp Cardiol. 2010;63:60-76.

Angiolillo DJ, Capodanno D, Goto S. Platelet thrombin receptor antagonism and atherothrombosis. Eur Heart J. 2010;31:17-28.

Anónimo. American Society of Health-System Pharmacists. Aspirin. AHFS Drug Information 2000, 1784-1796. www.ASHP.org.

Antman EM, Anbe DT, Armstrong PW, Bates ER, Green LA, Hand M, et al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with st-elevation myocardial infarction: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to revise the 1999 guidelines for the management of patients with acute myocardial infarction). Circulation. 2004;110:e82-e292.

Badimon L, Vilahur G. Mecanismo de acción de los diferentes agentes plaquetarios. Rev Esp Cardiol. 2013;13(Supl.B):8-15.

Baigent C, Blackwell L, Collins R, Emberson J, Godwin J, Peto R, et al. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: Collaborative metaanalysis of individual participant data from randomised trials. Lancet. 2009;373:1849-60.

Bakhai A, Ferrieres J, Iñiguez A, Sartral M, Belger M, Schmitt C, et al; APTOR Trial Investigators. Clinical outcomes, resource use, and costs at 1 year in patients with acute coronary syndrome undergoing PCI: results from the multinational APTOR registry. J Interv Cardiol. 2012;25:19–27.

Barrera-Ramírez C, Pineda-Pompa L, Guzmán-Rodríguez C. Sobre el metabolismo de prasugrel. Rev Esp Cardiol. 2011;64:629.

Publicaciones y Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

Beghetti M, Sparling C, Cox PN, Stephens D, Adatia I. Inhaled NO inhibits platelet aggregation and elevates plasma but not intraplateletcGMP in healthy human volunteers. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2003;285:H637-42.

Belhassen L, Pelle G, Dubois-Rande JL, Adnot S. Improved endothelial function by the thromboxane A2 receptor antagonist s18886 in patients with coronary artery disease treated with aspirin. J Am Coll Cardiol. 2003;41:1198-204.

Beltrame JF, Weekes AJ, Morgan C, Tavella R, Spertus JA. The prevalence of weekly angina among patients with chronic stable angina in primary care practices. The Coronary Artery Disease in General Practice (CADENCE) Study. Arch Intern Med. 2009;169:1491-9.

Bergandi L, Cordero M, Anselmino M, Ferraro G, Ravera L, Dalmasso P, et al. Altered nitric oxide/cGMP platelet signaling pathway in platelets from patients with acute coronary syndromes. Clin Res Cardiol. 2010;99:557-64.

Bhatt DL, Lincoff AM, Gibson CM, Stone GN, McNulty S, Montalescot G. Intravenous platelet blockade with cangrelor during PCI. N Engl J Med. 2009;361:2330-41.

Bizzozero J. Ueber einen neuen Formbstandtheil des Blutes und dessen Rolle bei der Thrombose und der Blutgerinnung. Archiv Pathol Anat. 1985;90:261-332.

Blake GJ, Ridker PM. C-reactive protein and other inflammatory risk markers in acute coronary syndromes. J Am Coll Cardiol. 2003; 41(Suppl S): 37S-42S.

Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK, Hartigan PM, Maron DJ, Kostuk WJ, et-al, for the COURAGE Trial Research Group. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. N Engl J Med. 2007;356:1503-16.

Bonanad C, Ventura S, Núñez J, Sanchís J. Indicaciones actuales de la revascularización. Rev Esp Cardiol Supl. 2012;12(D):21-24.

Borden WD, Redberg RF, Mushlin AI, Dai D, Kaltenbach LA, Spertus JA. Patterns and intensity of medical therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention. JAMA. 2011;305:1882-9.

Botnar RM. Coronary plaque characterization by T (1)-weighted cardiac magnetic resonance. JACC Cardiovasc Imaging. 2009;2:729–30.

Bousser MG, Amarenco P, Chamorro A, Fisher M, Ford I, Fox KM, et al. Terutroban versus aspirin in patients with cerebral ischaemic events (perform): A randomised, double-blind, parallel-group trial. Lancet. 2011;377:2013-22.

Publicaciones y Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

Brandt JT, Payne CD, Wiviott SD, Weerakkody G, Farid NA, Small DS, et al. A comparison of prasugrel and clopidogrel loading doses on platelet function: Magnitude of platelet inhibition is related to active metabolite formation. Am Heart J. 2007;153:66.

Brener SJ, Lytle BW, Casserly IP, Schneider JP, Topol EJ, Lauer MS. Propensity analysis of long-term survival after surgical or percutaneous revascularization in patients with multivessel coronary artery disease and high-risk features. Circulation. 2004;109:2290-5.

Brown N, May JA, Wilcox RG, Allan LM, Wilson AM, Kiff PS, Heptinsall S. Comparison of antiplatelet activity of microencapsulated aspirin 162.5 Mg (Caspac XL), with enteric-coated aspirin 75 mg and 150 mg in patients with atherosclerosis. Br J clin Pharmacol. 1999; 48:57-62.

Bueno H, Bardají A, Fernández-Ortiz A, Marrugat J, Martí H, Heras M. Descripción del estado de los síndromes coronarios agudos en un registro temporal español. Estudio DESCARTES. Rev Esp Cardiol. 2005;58:242-50.

Caen J, Wu Q. Hageman factor, platelets and polyphosphates: early history and recent connection. J Thromb Haemost. 2010;8:1670-4.

Cardinal DC, Flower RJ. The electronic aggregometer: a novel device for assessing platelet behavior in blood. J. Pharm. Methods. 1980;135-58.

Cequier A. El registro MASCARA desenmascara la realidad asistencial del manejo de los síndromes coronarios agudos en España. Rev Esp Cardiol. 2008; 61:793–6.

Cerletti C, Marchi S, Lauri D, Domanin M, Lorenzi G, Urso R, Dejana E, Latini R, De Gaetano G. Pharmacokinetics of enteric-coated aspirin and inhibition of platelet thromboxane A2 and vascular prostacyclin generation in humans. Clin Pharmacol Ther. 1987; 42, 175-180.

Chen C, Chai H, Wang X, Jiang J, Jamaluddin MS, Liao D, et al. Soluble CD40 ligand induces endothelial dysfunction in human and porcine coronary artery endothelial cells. Blood. 2008;112:3205-16.

Chen W, Zhu H, Jia Z, Li J, Misra HP, Zhou K, Li Y. Inhibition of peroxynitrite-mediated DNA strand cleavage and hydroxyl radical formation by aspirin at pharmacologically relevant concentrations: implications for cancer intervention. Biochem Biophys Res Commun. 2009; 390: 142-147.

Publicaciones y Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

Clarke RJ, Mayo G, Price P, FitzGerald GA. Suppression of thromboxane A2 but not of systemic prostacyclin by controlled-release aspirin. N Engl J Med. 1991; 325:1137-41.

Clissold, SP. Aspirin and related derivatives of salicylic acid. Drugs. 1986; 32 (suppl 4), 8-26.

Cohen MG, Pascual M, Scirica BM, Ohman EM. Metas terapéuticas en pacientes con angina refractaria crónica. Rev Esp Cardiol. 2010;63:571-82.

Cuisset T, Frere C, Quilici J, Morange PE, Nait-Saidi L, Carvajal J, et al. Benefit of a 600-mg loading dose of clopidogrel on platelet reactivity and clinical outcomes in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome undergoing coronary stenting. J Am Coll Cardiol. 2006;48:1339-45.

Daly CA, Bianca De Stavola B, Fox KM, on behalf of the Euro Heart Survey Investigators. Predicting prognosis in stable angina—results from the Euro Heart Survey of stable angina: prospective observational study. BMJ. 2006; 332:262-5.

Daly CA, Clemens F, Lopez Sendon JL, Tavazzi L, Boersma E, Danchin N, et-al, on behalf of the Euro Heart Survey Investigators. The initial management of stable angina in Europe from the Euro Heart Survey. Eur Heart J. 2005;26:1011-22.

Davies RF, Goldberg AD, Forman S, Pepine CJ, Knatterud GL, Geller N, et al. Asymptomatic Cardiac Ischemia Pilot (ACIP) study two year follow-up: outcomes of patients randomized to initial strategies of medical therapy versus revascularization. Circulation. 1997;95:2037-43.

De la Cruz JP, Blanco E, Sánchez de la Cuesta F. Effect of dipyridamole and aspirin on the platelet-neutrophil interaction via the nitric oxide pathway. Eur J Pharmacol. 2000 ; 397, 35-41.

De la Cruz JP, Guerrero A, González-Correa JA, Márquez E, Nacle I, Sánchez de la Cuesta F. Effects of two preparations of 75-mg extended-release aspirin on platelet aggregation, prostanoids and nitric oxide production in humans. Eur J Clin Pharmacol. 2002;57(11):775-80.

De la Cruz JP, González-Correa JA, Guerrero A, Márquez E, Martos F, Sánchez de la Cuesta F. Differences in the effects of extended-release aspirin and plain-formulated aspirin on prostanoids and nitric oxide in healthy volunteers. Fundam Clin Pharmacol. 2003;17: 363–372.

Publicaciones y Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

De la Hera Galarza JM, García-Ruiz JM, Delgado Álvarez E, Ferreiro JL. Tiempo de evolución de la diabetes mellitus como factor determinante en la modificación de la reactividad plaquetaria. Rev Esp Cardiol. 2014;67:243.

De Luca G, Navarese EP, Cassetti E, Verdoia M, Suryapranata H. Meta-analysis of randomized trials of glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in high-risk acute coronary syndromes patients undergoing invasive strategy. Am J Cardiol. 2011;107:198-203.

Dégano IR, Elosua R, Kaski JC, Fernández-Bergés DJ, Grau M, Marrugat J. Estabilidad de la placa aterosclerótica y la paradoja del sur de Europa. Rev Esp Cardiol. 2013;66:56-62.

Dégano IR. Epidemiología del síndrome coronario agudo en España: estimación del número de casos y la tendencia de 2005 a 2049. Rev Esp Cardiol. 2013;66:472-81.

Demirtunc R, Duman D, Basar M, Bilgi M, Teomete M, Garip T. The relationship between glycemic control and platelet activity in type 2 diabetes mellitus. J Diabetes Complications.2009;23:89-94.

Dzavik V, Ghali WA, Norris C, Mitchell LB, Koshal A, Saunders LD, et al. Long-term survival in 11,661 patients with multivessel coronary artery disease in the era of stenting: a report from the Alberta Provincial Project for Outcome Assessment in Coronary Heart Disease (APPROACH) Investigators. Am Heart J. 2001;142:119-2.

Eikelboom JW, Hirsh J, Weitz JI, Johnston M, Yi Q, Yusuf S. Aspirin-resistant thromboxane biosynthesis and the risk of myocardial infarction, stroke, or cardiovascular death in patients at high risk for cardiovascular events. Circulation. 2002;105:1650-5.

Ferreira-González I, Permanyer-Miralda G, Marrugat J, Heras M, Cuñat J, Civeira E, et-al. Estudio MASCARA (Manejo del Síndrome Coronario Agudo Registro Actualizado): resultados globales. Rev Esp Cardiol. 2008;61:803-16.

Fitzgerald GA, Lupinetti M, Charman SA, Charman WN. Presystemic acetylation of platelets by aspirin: reduction in rate of drug delivery to improve biochemical selectivity for thromboxane A2. J Pharmacol Exp Ther. 1991; 259, 1043-1049.

Flaumenhaft R. Formation and fate of platelet microparticles. Blood Cells Mol Dis. 2006;36:182-7.

Publicaciones y Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

Floché L, Gunzler WA. Assays of glutathione peroxidase. *Methods Enzymol*. *1984*;*105:114–121*.

Fox K, Alonso García MA, Ardissimo D, Buszman P, Camici PG, Crea F, et-al. Guía sobre el manejo de la angina estable. Versión resumida. Grupo de trabajo de la Sociedad Europea de Cardiología sobre el Manejo de la Angina Estable. Rev Esp Cardiol. 2006; 59:919-70.

Fraker TD, Fihn SD, Gibbons RJ, Abrams J, Chatterjee K, Daley J, et-al. 2007 Chronic Angina Focused Updated of the ACC/AHA 2002 Guidelines for the Management of Patients With Chronic Stable Angina: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines Writing Group to Develop the Focused Update of the 2002 Guidelines for the Management of Patients With Chronic Stable Angina. Circulation. 2007;116:2762-72.

Gawaz M, Langer H, May AE. Platelets in inflammation and atherogenesis. J Clin Invest. 2005;115:3378-84.

Gent M, Blakely JA, Easton JD, Ellis DJ, Hachinski VC, Harbison JW, et al. The Canadian American Ticlopidine Study (CATS) in thromboembolic stroke. Lancet. 1989;1:1215-20.

Gersh B, Freedman J, Granger C. Tratamiento antiagregante plaquetario y anticoagulante para la prevención del ictus en pacientes con fibrilación auricular no valvular: nuevos avances basados en la evidencia. Rev Esp Cardiol. 2011;64:260-8.

Giannarelli C, Zafar MU, Badimon JJ. Prostanoid and TP-receptors in atherothrombosis: Is there a role for their antagonism?. Thromb Haemost. 2010;104:949-54.

Gibbons RJ, Abrams J, Chatterjee K, Daley J, Deedwania PC, Douglas JS, et-al. ACC/AHA 202 guideline update for the management of patients with chronic stable angina: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol. 2004; 41:159-68.

Gil M, Martí H, Elosua R, Grau M, Sala J, Masiá R, et al. Análisis de la tendencia en la letalidad, incidencia y mortalidad por infarto de miocardio en Girona entre 1990 y 1999. Rev Esp Cardiol. 2007;60:349–56.

Goldberg RJ, Currie K, White K, Brieger D, Steg PG, Goodman SG, et-al. Six-month outcomes in a multinational registry of patients hospitalized with an acute

Publicaciones y Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

coronary syndrome (the Global Registry of Acute Coronary Events [GRACE]). Am J Cardiol. 2004;93:288-93.

González-Correa JA1, Muñoz-Marín J, López-Villodres JA, Navas MD, Guerrero A, Torres JA, De La Cruz JP. Differences in the influence of the interaction between acetylsalicylic acid and salicylic acid on platelet function in whole blood and isolated platelets: influence of neutrophils. Pharmacol Res. 2007; 56: 168-174.

Greenbaum AB, Grines CL, Bittl JA, Becker RC, Kereiakes DJ, Gilchrist IC, et al. Initial experience with an intravenous P2Y12 platelet receptor antagonist in patients undergoing percutaneous coronary intervention: Results from a 2-part, phase II, multicenter, randomized, placebo- and active-controlled trial. Am Heart J. 2006;151:689.

Grosser N, Schröder H. Aspirin protects endothelial cells from oxidant damage via the nitric oxide-cGMP pathway. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2003;23:1345-51.

Grosser T, Fries S, FitzGerald GA. Biological basis for the cardiovascular consequences of cox-2 inhibition: Therapeutic challenges and opportunities. J Clin Invest. 2006;116:4-15.

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

Gurbel PA, Tantry US. Clopidogrel resistance?. Thromb Res. 2007;120:311-21.

Guthikonda S, Lev EI, Patel R, DeLao T, Bergeron AL, Dong JF, et al. Reticulated platelets and uninhibited COX-1 and COX-2 decrease the antiplatelet effects of aspirin. J Thromb Haemost. 2007;5:490-6.

Hachamovitch R, Hayes SW, Friedman JD, Cohen I, Berman DS. Comparison of the short-term survival benefit associated with revascularization compared with medical therapy in patients with no prior coronary artery disease undergoing stress myocardial perfusion single photon emission computed tomography. Circulation. 2003;107:2900-7.

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.

Publicaciones y Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

Hankey GJ, Eikelboom JW. Aspirin resistance. BMJ. 2004;328:477-9.

Hannan EL, Wu C, Walford G, Culliford AT, Gold JP, Smith CR, et al. Drug-eluting stents vs. coronary-artery bypass grafting in multivessel coronary disease. N Engl J Med. 2008;358:331-41.

Harrington RA, Stone GN, McNulty S, White HD, Lincoff AM, Gibson M, et al. Platelet inhibition with cangrelor in patients undergoing PCI. N Engl J Med. 2009;361:2318-29.

Hass WK, Easton JD, Adams HP, Pryse-Phillips W, Molony BA, Anderson S, et al. A randomized trial comparing ticlopidine hydrochloride with aspirin for the prevention of stroke in high-risk patients. Ticlopidine aspirin stroke study group. N Engl J Med. 1989;321:501-7.

Hemingway H, Crook AM, Feder G, Banerjee S, Dawson JR, Magee P, et-al. Underuse of coronary revascularization procedures in patients considered appropriate candidates for revascularization. N Engl J Med. 2001;344:645-54.

Hemingway H, Langenberg C, Damant J, Frost C, Pyorala K, Barett-Connor E. Prevalence of angina in women versus men: a systematic review and meta analysis of international variations across 31 countries. Circulation. 2008;117:1526-36.

Herlitz J, Brandrup-Wognsen G, Caidahl K, Haglid M, Hartford M, Karlson B, et-al. Symptoms of chest pain and dyspnea and factors associated with chest pain and dyspnea 10 years after coronary artery bypass grafting. Am Heart J. 2008;156:580-7. *Hissin PJ, Hilf R.* A fluorimetric method for determination of oxidized and reduced glutathione in tissues. *Anal Biochem. 1976;74*:*214-26.*

Hlatky MA, Boothroyd DB, Bravata DM, Boersma E, Booth J, Brooks MM, et al. Coronary artery bypass surgery compared with percutaneous coronary interventions for multivessel disease: a collaborative analysis of individual patient data from ten randomised trials. Lancet. 2009;373:1190-7.

Horstman LL, Ahn YS. Platelet microparticles: a wide-angle perspective. Crit Rev Oncol Hematol. 1999;30:111-42.

Jeremias A, Kaul S, Rosengart TK, Gruberg L, Brown DL. The impact of revascularization on mortality in patients with nonacute coronary artery disease. Am J Med. 2009;122:152-61.

Kahn ML, Nakanishi-Matsui M, Shapiro MJ, Ishihara H, Coughlin SR. Proteaseactivated receptors 1 and 4 mediate activation of human platelets by thrombin. J Clin Invest. 1999;103:879-87.

Publicaciones y Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

Kahn ML, Zheng YW, Huang W, Bigornia V, Zeng D, Moff S, et al. A dual thrombin receptor system for platelet activation. Nature. 1998;394:690-4.

Kahner BN, Shankar H, Murugappan S, Prasad GL, Kunapuli SP. Nucleotide receptor signaling in platelets. J Thromb Haemost. 2006;4:2317-26.

Kappetein AP, Feldman TE, Mack MJ, Morice MC, Holmes DR, Ståhle E, et al. Comparison of coronary bypass surgery with drug-eluting stenting for the treatment of left main and/or three-vessel disease: 3-year follow-up of the SYNTAX trial. Eur Heart J. 2011;32:2125-34.

Kato Y, Kita Y, Hirasawa-Taniyama Y, Nishio M, Mihara K, Ito K, et al. Inhibition of arterial thrombosis by a protease-activated receptor 1 antagonist FR171113, in the guinea pig. Eur J Pharmacol. 2003;473:163-9.

Katritsis DG, Ioannidis JP. Percutaneous coronary intervention versus conservative therapy in non acute coronary artery disease: a meta-analysis. Circulation. 2005;111:2906-12.

Kleiman NS. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of glycoprotein IIb-IIIa inhibitors. Am Heart J. 1999;138:263-75.

Kramer RM, Roberts EF, Um SL, Börsch-Haubold AG, Watson SP, Fisher MJ, et al. p38 mitogen-activated protein kinase phosphorylates cytosolic phospholipase A2 (cPLA2) in thrombin-stimulated platelets Evidence that proline-directed phosphorylation is not required for mobilization of arachidonic acid by cPLA2. J Biol Chem. 1996;271:27723-9.

Kristensen SD, Wurtz M, Grove EL, De Caterina R, Huber K, Moliterno DJ, et al. Contemporary use of glycoprotein IIb/IIIa inhibitors. Thromb Haemost. 2012;107:215-24.

Lakkis N, Dokainish H, Abuzahra M, Tsyboulev V, Jorgensen J, De Leon AP, et al. Reticulated platelets in acute coronary syndrome: a marker of platelet activity. J Am Coll Cardiol. 2004;44:2091-3.

Lang K, Korn JR, Simko RJ, Zachry WM, Patel NV, Nair R, et-al. Development of an interactive model of the burden of future coronary heart disease from an employer perspective. JOEM. 2010;52:851.

Lee PY, Alexander KP, Hammill BG, Pasquali SK, Peterson ED. Representation of elderly persons and women in published randomized trials of acute coronary syndromes. JAMA. 2001;286:708.

Publicaciones y Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

Leger AJ, Jacques SL, Badar J, Kaneider NC, Derian CK, Andrade-Gordon P, et al. Blocking the protease-activated receptor 1-4 heterodimer in platelet-mediated thrombosis. Circulation. 2006;113:1244-54.

Léon C, Hechler B, Freund M, Eckly A, Vial C, Ohlmann P, et al. Defective platelet aggregation and increased resistance to thrombosis in purinergic P2Y(1) receptornull mice. J Clin Invest. 1999;104:1731-7.

Leonordi S, Rao SV, Harrington RA, Bhett DL, Gibson CM, Roe MT, et al. Rationale and design of the randomized double-blind trial testing. INTraveNous and Oral administration of elinogrel, a selective and reversible P2Y(12)-receptor inhibitor versus clopidrogrel to evaluate torelability and efficacy in nonurgent percutaneous coronary interventions patients (INNOVATE-PCI). Am Heart J. 2010;160:65-72.

López-Farré A, Caramelo C, Esteban A, Alberola ML, Millás I, Montón M, Casado S. Effects of aspirin on platelet-neutrophil interactions. Role of nitric oxide and endothelin-1. Circulation. 1995;91:2080-8.

López-Farré A, Macaya C. Efectos antitrombóticos y antiinflamatorios de los ácidos grasos omega-3. Rev Esp Cardiol. 2006;6:31-7.

López-Farré AJ, Zamorano-Leon JJ, Azcona L, Modrego J, Mateos-Cáceres PJ, González-Armengol J, et al. Proteomic changes related to “bewildered” circulating platelets in the acute coronary syndrome. Proteomics. 2011;11:3335-48.

Loscalzo J. Nitric oxide insufficiency, platelet activation, and arterial thrombosis. Circ Res. 2001;88:756-62.

Machón M, Aldasoro E, Martinez-Camblor P, Calvo M, Basterretxea M, Audicana C, et-al. Diferencias socioeconómicas en la incidencia y supervivencia relativa del infarto agudo de miocardio en el País Vasco. Gac Sanit. 2012;26:16-23.

Macy EM, Hayes TE, Tracy RP. Variability in the measurement of C-reactive protein in healthy subjects: Implications for reference intervals and epidemiological applications. Clin Chem. 1997 43:52-8.

Maier CM, Chan PH. Role of superoxide dismutases in oxidative damage and neurodegenerative disorders. *Neuroscientist*. *2002*;*8*(*4*):*323–34.*

Malenka DJ, Leavitt BJ, Hearne MJ, Robb JF, Baribeau YR, Ryan TJ, et al. Comparing long-term survival of patients with multivessel coronary disease after

Publicaciones y Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

CABG or PCI: analysis of BARI-like patients in northern New England. Circulation. 2005;112(9 Suppl):I371-6.

Marrugat J, Elosua R, Martí H. Epidemiología de la cardiopatía isquémica en España: estimación del número de casos y de las tendencias entre 1997 y 2005. Rev Esp Cardiol. 2002;55:337-46.

Martorell L, Martinez-Gonzalez J, Rodriguez C, Gentile M, Calvayrac O, Badimon L. Thrombin and protease-activated receptors (pars) in atherothrombosis. Thromb Haemost. 2008;99:305-15.

Mateos-Cáceres PJ, García_Méndez A, Farré J, Sánchez de Miguel L, Gómez J, de Andrés R, Rico L, Romero J, López-Farré A. Prior aspirin use in unstable angina patients with modified plasma inflammatory markers and endothelial nitric oxide synthase in neutrophils. Eur J Clin Invest. 2002;32:895-900.

Mateos-Cáceres PJ, Macaya C, Azcona L, Modrego J, Mahillo E, Bernardo E, et al. Different expression of proteins in platelets from aspirin-resistant and aspirinsensitive patients. Thromb Haemost. 2010;103:160-70.

Matias-Guiu J, Ferro JM, Alvarez-Sabin J, Torres F, Jimenez MD, Lago A, et al. Comparison of triflusal and aspirin for prevention of vascular events in patients after cerebral infarction: The tacip study: A randomized, double-blind, multicenter trial. Stroke.2003;34:840-8.

McNeely W, Goa KL. Triflusal. Drugs. 1998;55:823-33.

Mehta SR, Bassand JP, Chrolavicius S, Diaz R, Eikelboom JW, et al, Current-Oasis 7 Investigators. Dose comparisons of clopidogrel and aspirin in acute coronary syndromes. N Engl J Med. 2010;363:930-42.

Montalescot G, Sideris G, Meuleman C, Bal-dit-Sollier C, Lellouche N, Steg PG, et al. A randomized comparison of high clopidogrel loading doses in patients with non- ST-segment elevation acute coronary syndromes: The ALBION (Assessment of the Best Loading Dose of Clopidogrel to Blunt Platelet Activation Inflammation and Ongoing Necrosis) trial. J Am Coll Cardiol. 2006;48:931-8.

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;373:723-31.

Publicaciones y Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

Morrow DA, Braunwald E, Bonaca MP, Ameriso SF, Dalby AJ, Fish MP, et al. Vorapaxar in the secondary prevention of atherothrombotic events. N Engl J Med. 2012;366:1404-13.

Murga N. Seguimiento del paciente en la fase crónica de la enfermedad coronaria. Rev Esp Cardiol. 2013;13(Supl.B):35-41.

Nguyen TA, Diodati JG, Pharand C. Resistance to clopidogrel: A review of the evidence. J Am Coll Cardiol. 2005;45:1157-64.

Otero Raviña F, Mazón-Ramos P, Grigorian-Shamagian L, Nores-Lorenzo A, Zugaza-Gurruchaga K, Seoane-Blanco R, et-al, en representación de los investigadores del Grupo Barbanza y del Estudio CIBAR. Influencia de la diabetes en las características clínicas y el pronóstico de pacientes con cardiopatía isquémica crónica. Rev Esp Cardiol. 2010;63:1371-6.

Palau P, Núñez J, Sanchis J, Bodí V, Rumiz E, Núñez E, et-al. Impacto pronóstico de una estrategia invasiva en el síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST según la presencia o no de disfunción sistólica. Rev Esp Cardiol. 2010;63:915-24.

Pall ML The NO/ONOO-cycle as the central cause of heart failure. Int J Mol Sci. 2013;14: 22274-22330.

Paul BZ, Jin J, Kunapuli SP. Molecular mechanism of thromboxane A(2)-induced platelet aggregation Essential role for p2t(ac) and alpha(2a) receptors. J Biol Chem. 1999;274:29108-14.

Pedersen A, Fitzgerald GA. Dose-related kinetics of aspirin. Presystemic acetylation of platelet cyclooxygenase. N Engl J Med. 1984; 311, 1206-1211.

Peterson ED, Pollack CV, Roe MT, Parsons LS, Littrell KA, Canto JG, et al. Early use of glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in non-ST-elevation acute myocardial infarction: Observations from the national registry of myocardial infarction 4. J Am Coll Cardiol. 2003;42:45-53.

Puig-Domingo M. Función plaquetaria e hiperglucemia en el síndrome coronario. Rev Esp Cardiol. 2014;67:3-5.

Qaseem A, Alguire P, Dallas P. Malpractice costs, changes to Med-Mal insurers, and more: what type of tests are NOT high-value care? Ann Intern Med. 2012; 156:147-9.

Publicaciones y Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

Quinn MJ, Zidar F, Vivekananthan D, Chew DP, Ellis SG, Plow E, et al. Effect of clopidogrel pretreatment on inflammatory marker expression in patients undergoing percutaneous coronary intervention. Am J Cardiol. 2004;93:679-84.

Radomski MW, Palmer RM, Moncada S. An L-arginine/nitric oxide pathway present in human platelets regulates F aggregation. Proc Natl Acad Sci F USA. 1990;87:5193-7.

Rajendran S, Chirkov YY. Platelet hyperaggregability: impaired responsiveness to nitric oxide ("platelet NO resistance") as a therapeutic target. Cardiovasc Drugs Ther. 2008;22:193-203.

Ristimäe T, Zilmer M, Zilmer K, Kairane C, Kullisaar T, Teesalu R. Effect of low-dose aspirin on the markers of oxidative stress. Cardiovasc Drugs Ther. 1999; 13:485-90.

Roldán I. Nuevos antiagregantes en el síndrome coronario agudo. El futuro es hoy. Rev Esp Cardiol. 2010;10:12-22.

Rosamond W, Flegal K, Furie K, Go A, Greenlund K, Haase N, et-al. Heart disease and stroke statistics–2008 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Circulation. 2008; 117:e25-e146.

Rosengren A, Wallentin L, Simoons M, Gitt AK, Behar S, Battler A, et al. Age, clinical presentation, and outcome of acute coronary syndromes in the Euroheart acute coronary syndrome survey. Eur Heart J. 2006;27:789–95.

Sanjuán R, Nuñez J, Blasco ML, Miñana G, Martinez-Maicas H, Carbonell N, et-al. Implicaciones pronósticas de la hiperglucemia de estrés en el infarto agudo de miocardio con elevación del ST Estudio observacional prospectivo. Rev Esp Cardiol. 2011;64:201-7.

Sans S, Puigdefábregas A, Paluzie G, Monterde D, Balaguer-Vintrol. Increasing trends of acute myocardial infarction in Spain: the MONICA-Catalonia Study. Eur Heart J. 2005;26:505–15.

Santilli F, Vazzana N, Liani R, Guagnano MT, Davì G. Platelet activation in obesity and metabolic syndrome. Obes Rev. 2012;13:27-42.

Sato Y, Fujii S, Imagawa S, Ohmura K, Ohmura Y, Andoh Y, et al. Platelet aggregability in patients with hypertension treated with angiotensin II type 1 receptor blockers. Atheroscler Thromb. 2007;14:31-5.

Publicaciones y Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

Savi P, Herbert JM. Clopidogrel and ticlopidine: P2Y12 adenosine diphosphatereceptor antagonists for the prevention of atherothrombosis. Semin Thromb Hemost. 2005;31:174-83.

Schomig A, Mehilli J, De Waha A, Seyfarth M, Pache J, Kastrati A. A meta-analysis of 17 randomized trials of percutaneous coronary intervention-based strategy in patients with stable coronary artery disease. J Am Coll Cardiol. 2008;52:894-904.

Schror K, Huber K, Prasugrel. a new thienopyridine. Hamostaseologie. 2007;27:351-5.

Senzel L, Gnatenko DV, Bahou WF. The plateletproteome. Curr Opin Hematol. 2009;16:329-33.

Serebruany V, Steinhubl S, Berger P, Malini , Baggish J, Bhatt D, et al. Analysis of risk of bleeding complications after different doses of aspirin in 192,036 patients enrolled in 31 randomized controlled trials. Am J Card. 2005;95:1218-22.

Serruys PW, Morice MC, Kappetein AP, Colombo A, Holmes DR, Mack MJ, et al. Percutaneous coronary intervention versus coronary-artery bypass grafting for severe coronary artery disease. N Engl J Med. 2009;360:961-7.

Shattil SJ. Signaling through platelet integrin alpha IIb beta 3: inside-out, outsidein, and sideways. Thromb Haemost. 1999;82:318-25.

Shaw LJ, Berman DS, Maron DJ, Mancini GB, Hayes SW, Hartigan PM, et al. Optimal medical therapy with or without percutaneous coronary intervention to reduce ischemic burden: results from the Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation (COURAGE) trial nuclear substudy. Circulation. 2008;117:1283-91.

Shibuki K. Detection of nitric oxide by an electrochemical microprobe. A companion to methods in neurosciences. Neuroprotocols. 1992;1:151–7.

Sicras-Mainara A, Fernández de Bobadilla J, Navarro-Artieda R, Martín I, Varela- Moreno C. Morbimortalidad y consumo de recursos asociados tras síndrome coronario agudo en una población española. Rev Clin Esp. 2010;210:92-3. Taylor MJ, Scuffham PA, McCollam PL, Newby DE. Acute coronary syndromes in Europe: 1-year costs and outcomes. Curr Med Res Opin. 2007;23:495–503.

Publicaciones y Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

Siljander PR, Munnix IC, Smethurst PA, Deckmyn H, Lindhout T, Ouwehand WH, et al. Platelet receptor interplay regulates collagen-induced thrombus formation in flowing human blood. Blood. 2004;103:1333-41.

Smith J, Ingerman-Wojenski C, Silver M. Malondialdehide formation as an indicator of prostaglandin production by human platelets. J Lab Clin Med. 1976; 881: 167-72.

Smith PK, Califf RM, Tuttle RH, Shaw LK, Lee KL, DeLong ER, et al. Selection of surgical or percutaneous coronary intervention provides differential longevity benefit. Ann Thorac Surg. 2006;82:1420-8.

Solheim S, Arnesen H, Eikvar L, Hurlen M, Seljeflot I. Influence of aspirin on inflammatory markers in patients after acute myocardial infarction. Am J Cardiol. 2003;92:843-5.

Solheim S, Pettersen AA, Arnesen H, Seljeflot I. No difference in the effects of clopidogrel and aspirin on inflammatory markers in patients with coronary heart disease. Thromb Haemost. 2006;96:660-4.

Stergiopoulos K, Brown DL. Initial coronary stent implantation with medical therapy vs medical therapy alone for stable coronary artery disease: meta-analysis of randomized controlled trials. Arch Intern Med. 2012;172:312-9.

Storey RF. Biology and pharmacology of the platelet P2Y12 receptor. Curr Pharm Des. 2006;12:1255-9.

Taylor MJ, Scuffham PA, McCollam PL, Newby DE. Acute coronary syndromes in Europe: 1-year costs and outcomes. Curr Med Res Opin. 2007;23:495–503.

Tirnaksiz E, Pamukcu B, Oflaz H, Nisanci Y. Effect of high dose statin therapy on platelet function; statins reduce aspirin-resistant platelet aggregation in patients with coronary heart disease. J Thromb Thrombolysis. 2009;27:24-8.

Tomiyama Y, Tsubakio T, Piotrowicz RS, Kurata Y, Loftus JC, Kunicki TJ. The Arg-Gly- Asp (RGD) recognition site of platelet glycoprotein IIb-IIIa on nonactivated platelets is accessible to high-affinity macromolecules. Blood. 1992;79:2303-12.

Tracey WR, Tse J, Carter C. Lipopolysaccharide-induced changes in plasma nitrite and nitrate concentrations in rats and mice: pharmacological evaluation of nitric oxide synthase inhibitors. J Pharmacol Exp Ther. 1995;272:1011-5.

Publicaciones y Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

Tricoci P, Huang Z, Held C, Moliterno DJ, Armstrong PW, Van de Werf F, et al. Thrombin-receptor antagonist vorapaxar in acute coronary syndromes. N Engl J Med. 2012;366:20-33.

Trikalinos TA, Alsheikh-Ali AA, Tatsioni A, Nallamothu BK, Kent DM. Percutaneous coronary interventions for nonacute coronary artery disease: a quantitative 20-year synopsis and a network meta-analysis. Lancet. 2009;373:911-8.

Tselepis AD, Gerotziafas G, Andrikopoulos G, Anninos H, Vardas P. Mechanisms of platelet activation and modification of response to antiplatelet agents. Hellenic J Cardiol. 2011;52:128-40.

Usher C, Bennet K, Feely J. Evidence for a gender and age inequality in the prescribing of preventive cardiovascular therapies to the elderly in primary care. Age Ageing. 2004;33:500-8.

Van de Werf F, Bax J, Betriu A, Blomstrom-Lundqvist C, Crea F, Falk V, et al; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation: the Task Force on the Management of ST-Segment Elevation Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. Eur Heart J. 2008;29:2909–45.

Van der Vliet A, Smith D, O'Neill CA, Kaur H, Darley-Usmar V, Cross CE, Halliwell B. Aromatic hydroxylation and nitration of phenylalanine and tyrosine by peroxynitrite. Evidence for hydroxyl radical production from peroxynitrite. FEBS Lett. 1994; 339:89-92.

Velazquez EJ, Lee KL, Deja MA, Jain A, Sopko G, Marchenko A, et-al, for the STICH Investigators. Coronary-artery bypass surgery in patients with left ventricular dysfunction. N Engl J Med. 2011;364:1607-16.

Vial H, McLeod LJ, Roberts MS, Seville PR. Selective inhibition of platelet cyclooxygenase with controlled release, low-dose aspirin. Aust N Z J Med. 1990;20:652-6.

Vidal-Perez R, Otero-Raviña F, Franco M, Rodríguez García JM, Stolle RL, Alvarez RE, et-al, on behalf of the BARBANZA investigators. Determinants of cardiovascular mortality in a cohort of primary care patients with chronic ischemic heart disease. BARBANZA Ischemic Heart Disease (BARIHD) study. Int J Cardiol. 2012.

Publicaciones y Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

Vilahur G, Casani L, Badimon L. A thromboxane A2/prostaglandin H2 receptor antagonist (s18886) shows high antithrombotic efficacy in an experimental model of stent-induced thrombosis. Thromb Haemost. 2007;98:662-9.

Vilahur G, Choi BG, Zafar MU, Viles-Gonzalez JF, Vorchheimer DA, Fuster V, et al. Normalization of platelet reactivity in clopidogrel-treated subjects. J Thromb Haemost. 2007;5:82-90.

Viles-Gonzalez JF, Fuster V, Corti R, Valdiviezo C, Hutter R, Corda S, et al. Atherosclerosis regression and tp receptor inhibition: Effect of s18886 on plaque size and composition–a magnetic resonance imaging study. Eur Heart J. 2005;26:1557-61.

Vivas D, García-Rubira JC, Bernardo E, Angiolillo DJ, Martín P, Calle A, Núñez-Gil I, Macaya C, Fernández-Ortiz A. Efecto del tratamiento optimizado con insulina en la reactividad plaquetaria tras el alta de pacientes hiperglucémicos con síndrome coronario agudo. Rev Esp Cardiol. 2014;67:22-7.

Vizioli L, Muscari S, Muscari A. The relationship of mean platelet volume with the risk and prognosis of cardiovascular diseases. Int J Clin Pract. 2009;63:1509-15.

Von Hundelshausen P, Weber C. Platelets as immune cells: bridging inflammation and cardiovascular disease. Circ Res. 2007;100:27-40.

Vu TK, Hung DT, Wheaton VI, Coughlin SR. Molecular cloning of a functional thrombin receptor reveals a novel proteolytic mechanism of receptor activation. Cell. 1991;64:1057-68.

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;361:1045-57.

Weintraub WS, Spertus JA, Kolm P, Maron DJ, Zhang Z, Jurkovitz C, et-al, for the COURAGE Trial Research Group. Effect of PCI on quality of life in patients with stable coronary disease. N Engl J Med. 2008;359:677-87.

Wiviott SD, Braunwald E, Angiolillo DJ, Meisel S, Dalby AJ, Verheugt FW, et al. Greater clinical benefit of more intensive oral antiplatelet therapy with prasugrel. in patients with diabetes mellitus in the trial to assess improvement in therapeutic. outcomes by optimizing platelet inhibition with prasugrel-Thrombolysis in Myocardial Infarction 38. Circulation. 2008;118:1626-36.

Publicaciones y Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

Xiao ZTP. Clopidogrel inhibits platelet-leukocyte interactions and thrombin receptor agonist peptide-induced platelet activation in patients with an acute coronary syndrome. J Am Coll Cardiol. 2004;43:1982-8.

Yeaman MR. Platelets in defense against bacterial pathogens. Cell Mol Life Sci. 2010;67:525-44.

Publicaciones y Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

Apéndice

Publicaciones y Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

Publicaciones y
Divulgación Científica
UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

1. ACEPTACIÓN DEL COMITÉ LOCAL DE ENSAYOS CLÍNICOS

Servicio Andaluz de Salud
CONSEJERÍA DE SALUD

ACEPTACION DEL COMITE LOCAL DE ENSAYOS CLÍNICOS

Dr. D. JOSE M. FERNANDEZ OVIES como Secretario del Comité Etico de Investigación Clínica del Hospital Clínico Universitario **"Virgen de la Victoria"**.

CERTIFICA:

Que este Comité en su sesión de 24/6/04, ha evaluado la propuesta del promotor Madaus S.A., para que se realice el ensayo clínico código de protocolo "TROM-EC-ECC-01" titulado "*Ensayo clínico aleatorizado, paralelo de dos vías, doble ciego, para evaluar la influencia del ácido acetilsalicílico de liberación sostenida sobre parámetros plaquetarios y del estado oxidativo en pacientes con enfermedad coronaria crónica de evolución crónica*". Versión nº 3 de 27/4/04, con los productos "Ac. Acetilsalicílico liberación sostenida vs AAS-LN", y considera que:

La capacidad del investigador y los medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.

Y que este Comité acepta que dicho ensayo clínico sea realizado en el Hospital Universitario "Virgen de la Victoria" por el Dr. D. **Eloy Rueda Calle** como Investigador Principal.

Lo que firma en Málaga a 22 de Julio de 2004.

CONSEJERÍA DE SALUD
Servicio Andaluz de Salud
JUNTA DE ANDALUCIA
HOSPITAL VIRGEN DE LA VICTORIA
MÁLAGA
Unidad de Garantía de Calidad
C.I.F. Q-9150013-B

Fdo.: Dr. D. Jose M. Fernández Ovies
Secretario del Comité de Ensayos Clínicos

Hospital Virgen de la Victoria
Campus Universitario Teatinos, s/n.
Apartado 13.007
Teléf. 951 032 000
29010 - Málaga
Cód. 000054

Publicaciones y Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

2. DICTAMEN ÚNICO DE LA COMUNIDAD AUTÓNOMA DE ANDALUCÍA

MODELO 5

Servicio Andaluz de Salud
CONSEJERÍA DE SALUD

DICTAMEN ÚNICO DE LA COMUNIDAD AUTÓNOMA DE ANDALUCÍA

D. JOSE M. FERNÁNDEZ OVIES, COMO SECRETARIO DEL COMITÉ DE ENSAYOS CLÍNICOS DEL HOSPITAL CLÍNICO UNIVERSITARIO VIRGEN DE LA VICTORIA DE MÁLAGA.

C E R T I F I C A

Que este Comité ha evaluado la propuesta del Promotor Madaus S.A., para que se realice el ensayo clínico código de protocolo nº TROM-EC-ECC-01 titulado:

"*Ensayo clínico aleatorizado, paralelo de dos vías, doble ciego, para evaluar la influencia del ácido acetilsalicílico de liberación sostenida sobre parámetros plaquetarios y del estado oxidativo en pacientes con enfermedad coronaria crónica de evolución crónica*". Versión nº 3 de 27/4/04.

con los medicamentos Ac. Acetilsalicílico liberación sostenida vs AAS-LN, y considera que:

Se cumplen los requisitos necesario de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto.

Son adecuados tanto el procedimiento para obtener el consentimiento informado como la compensación prevista para los sujetos por daños que pudieran derivarse de su participación en el ensayo.

El alcance de las compensaciones económicas previstas no interfiere con el respeto a los postulados éticos.

Y que este Comité considera, que dicho ensayo clínico puede ser realizado en los Centros de la Comunidad Autónoma de Andalucía, para lo cual corresponde al Comité Local del Centro determinar si la capacidad y los medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.

Lo que firmo en Málaga a 22 de Julio de 2004

CONSEJERÍA DE SALUD
Servicio Andaluz de Salud
JUNTA DE ANDALUCIA
HOSPITAL VIRGEN DE LA VICTORIA
MÁLAGA
Unidad de Garantía de Calidad
C.I.F. Q-9150011-B

Hospital Virgen de la Victoria
Campus Universitario Teatinos, s/n
Apartado 3.091 - Tlf: 951 03 20 00 - 29010 Málaga

Publicaciones y Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

3. HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE

HOJA DE INFORMACION AL PACIENTE

TROM-EC-ECC-01

Le invitamos a participar en el estudio de investigación clínica titulado: ***Ensayo clínico, aleatorizado, paralelo de dos vías, doble ciego, para evaluar la influencia del ácido acetilsalicílico de liberación sostenida sobre parámetros plaquetarios y del estado oxidativo en pacientes con enfermedad coronaria de evolución crónica.***

El ensayo será realizado en el Hospital Universitario Virgen de la Victoria de Málaga por el Dr. Eloy Rueda, del Servicio de Cardiología.

El estudio ha sido aprobado por el Comité Ético y de Investigación Clínica del hospital, así como por la Agencia Española del Medicamento, del Ministerio de Sanidad y consumo.

Antes de confirmar su participación en el estudio, es importante que entienda en qué consiste. Por favor lea detenidamente este documento y haga todas las preguntas que le puedan surgir.

Ud. padece de una enfermedad coronaria crónica que en estos momentos está estabilizada.

Así como ocurre en los países occidentales, en España, las enfermedades cardiovasculares afectan a un gran número de personas y suponen una de las causas más frecuentes de fallecimientos, por infarto agudo de miocardio, ictus, etc.

La prevención de estos cuadros clínicos es fundamental en la práctica diaria, no sólo por el hecho en sí de evitar un primer episodio de accidente isquémico, sino también para prevenir una reincidencia de un fenómeno cardiovascular, como por ejemplo la formación de un trombo coronario, etc.

Existen unos fármacos, denominados antiagregantes plaquetarios, los cuales constituyen un grupo de gran importancia en la práctica clínica diaria, debido fundamentalmente a que son la base de cualquier tratamiento preventivo antitrombótico en la circulación arterial.. Su eficacia está demostrada en la prevención de accidentes isquémicos tan importantes como procesos que cursan con insuficiencia coronaria, ictus o enfermedad arterial periférica.

Publicaciones y Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

El ácido acetil salicílico es sin duda alguna el antiagregante empleado con mayor frecuencia, sin embargo, y a pesar de su centenaria existencia, quedan aún pendientes de esclarecer algunas dudas, como por ejemplo la dosificación más adecuada, su mecanismo de acción específico, su asociación con otros fármacos, sus formas de presentación que lo hagan más seguro y bien tolerado por los pacientes, entre las más importantes.

En el mercado español se halla comercializado un ácido acetil salicílico con una forma galénica muy novedosa, ya que permite una liberación prolongada de su principio activo, ello le aporta unas características diferentes del ácido acetilsalicílico clásico (aspirina), tanto en cuanto a su comportamiento en el organismo como en su perfil de seguridad.

Los dos fármacos que se van a utilizar en este estudio están comercializados desde años en España, siendo utilizados por un gran número de pacientes, por lo que se conocen muy bien cuales son sus riegos y sus beneficios. Con la experiencia que hay hasta la fecha se ha descrito que los efectos adversos más frecuentes que pueden producir son molestias gastrointestinales, que en algunos casos son leves moderadas y en otros menos frecuentes, pueden llegar a ser más graves.

Publicaciones y Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

El objetivo de este estudio es valorar el perfil de actividad antiagregante/antitrombótica de este preparado de ácido acetilsalicílico de liberación prolongada frente al de liberación normal (aspirina).

Se espera que un total de 100 pacientes participen en el ensayo. La duración de su participación será de 12 meses.

Los pacientes que acepten participar en el ensayo, serán visitados por su médico y tras cumplir con una serie de criterios de inclusión serán asignados, al azar, a uno de los dos grupos de tratamiento. A uno de los grupos se le asignará el medicamento de liberación prolongada y al otro el de liberación normal. Ello significa que en todo momento los pacientes continuarán siendo tratados con un fármaco antiagregante, tal y como lo harían en la práctica clínica habitual.

Durante el estudio Ud. será visitado por su médico en cuatro ocasiones: en el momento de iniciar el estudio, a los 2 meses, 6 y a los 12 meses (final del estudio). En estas visitas, se le practicará una exploración física, se le extraerá sangre, para poder determinar una serie de parámetros analíticos que nos ayudarán a conocer mejor el mecanismo de acción del fármaco que está tomando y se le preguntará por la tolerancia del fármaco. Evidentemente, una vez finalizado el estudio usted seguirá bajo el tratamiento y las revisiones que su cardiólogo estime conveniente, al igual que ha ocurrido hasta ahora.

También al inicio, a los 6 meses y al final se le practicará un electrocardiograma, entrado ello en la práctica médica habitual del seguimiento y control de un paciente con enfermedad coronaria estable.

En cada visita el médico le entregará la medicación para el próximo periodo de tratamiento.

En cada visita se le pedirá que devuelva los envases de la mediación vacíos y la medicación que no haya utilizado.

Ud. deberá informar a su médico de cualquier medicación concomitante que tome mientras esté participando en el estudio.

Aunque de su participación en el estudio no se espera ningún beneficio clínico, diferente al ya conocido por estos fármacos, la información que se obtenga de él puede contribuir al mejor entendimiento de su condición o enfermedad y puede resultar útil para la elección de tratamiento en pacientes futuros.

Publicaciones y Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

Su participación en el estudio es totalmente voluntaria. Puede negarse a participar o dar por terminada su participación en cualquier momento del ensayo, sin suponerle en ningún caso ninguna consecuencia en su atención médica posterior.

Además su médico también podrá retirarle del estudio si considera que es lo mejor para Ud. o si el estudio finaliza prematuramente.

Si usted es una mujer en edad fértil, debe utilizar un método anticonceptivo eficaz durante la duración del estudio y no debe quedarse embarazada durante el mismo.
Si se queda embarazada, sospecha que pudiera estarlo, u observa algún cambio en su ciclo menstrual, avise a su médico, así como si decide cambiar de método anticonceptivo o si necesita alguna receta u otra medicación distinta a la proporcionada por su médico.
Si se queda embarazada durante el estudio, será retirada del mismo inmediatamente y remitida para cuidado obstétrico. Usted será responsable tanto de su atención médica posterior como de la de su hijo.
En caso de embarazo, su médico le solicitará el acceso a su historia clínica y a la de su hijo durante un periodo mínimo de ocho semanas después del parto. Su médico también solicitará al padre de su hijo el acceso a la historia clínica del bebé.

Debe Ud. saber que el promotor del este estudio, siguiendo la legislación vigente, tiene contratada una póliza de seguro con la finalidad de responder frente a posibles daños resultantes del proyecto de investigación. El seguro cubrirá todas las responsabilidades del promotor, de los investigadores y sus colaboradores y del titular del Hospital o Centro donde se realice el ensayo (art. 13 del RD 561/1993).

Se presume, salvo prueba en contrario, que los daños que afecten a la salud de la persona sujeta a ensayo, durante la realización del mismo y en el año siguiente a la terminación del tratamiento, se han producido como consecuencia del ensayo.

Los datos recogidos se incorporarán a una base de datos informatizada sin su nombre para evaluar la investigación(en dicha base de datos los pacientes serán identificados por un número de código que será desconocido por el investigador, con el fin de que sus datos no puedan asociarse a una persona identificada o identificable).

Publicaciones y Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

Según la Ley Orgánica 15/1999 de13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal, el consentimiento para el tratamiento de sus datos personales y para su cesión es revocable. Ud. puede ejercer el derecho de acceso, rectificación y cancelación dirigiéndose al investigador, el cual lo pondrá en conocimiento del promotor del ensayo.

Representantes de las Autoridades Sanitarias o del Comité Ético y otras personas designadas por la ley podrán revisar sus datos. Estos datos podrán utilizarse en publicaciones sobre el fármaco en estudio. Sin embargo, su nombre no aparecerá en ningún informe del estudio o publicación.

Si está de acuerdo, se informará a su médico de familia de su participación en el estudio.

Si Ud. o su familia tienen alguna pregunta con respecto al estudio pueden contactar con el Dr. Eloy Rueda, al teléfono de la consulta del Servicio de Cardiología ……, el cual les informará debidamente.

Agradecemos su colaboración

Publicaciones y Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

4. MODELO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO POR ESCRITO

MODELO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO (por escrito)

Nombre del Estudio: ***Ensayo clínico, aleatorizado, paralelo de dos vías, doble ciego, para evaluar la influencia del ácido acetilsalicílico de liberación sostenida sobre parámetros plaquetarios y del estado oxidativo en pacientes con enfermedad coronaria de evolución crónica.***

Número de Protocolo: **TROM-EC-ECC-01**

Yo ……

He leído la hoja de información que se me ha entregado.
He podido hacer preguntas sobre el estudio.
He recibido suficiente información sobre el estudio.
He hablado con el Dr. ……

Comprendo que puedo retirarme del estudio:

1º Cuando quiera.
2º Sin tener que dar explicaciones
3º Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos.

Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio.

Fecha…… Firma del participante

Según la Ley Orgánica 15/1999 de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal, el consentimiento para el tratamiento de sus datos personales y para su cesión es revocable. Vd. puede ejercer el derecho de acceso, rectificación y cancelación dirigiéndose al investigador, el cual lo pondrá en conocimiento del promotor.

<Distribución : original al investigador, copia al paciente>.

Publicaciones y Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA