

ARTÍCULO ORIGINAL

Estado de agregación plaquetaria en pacientes con cardiopatía isquémica
Platelet aggregation status in patients with ischemic heart disease

Lázaro Isralys Aldama Pérez^I, Ana Liuvys Cuba Rodríguez^{II}, Yolanda Cruz Gómez^{III}, Ronald Aroche Aportela^{IV}, Ricardo Amador García Hernández^V, Adrián Naranjo Domínguez^{VI}, Yoerlandy Acosta López^{VII}.

I Especialista de I Grado en Cardiología y MGI. Profesor asistente. Investigador Auxiliar. Centro de Investigaciones Médico quirúrgicas. La Habana, Cuba.

II Especialista de I Grado en MGI. Máster en Longevidad Satisfactoria. Instructor. Centro de Investigaciones Médico Quirúrgicas. La Habana, Cuba.

III Licenciada en Química. Profesora Auxiliar. Máster en Ciencias. Centro de Investigaciones Médico Quirúrgicas. La Habana, Cuba.

IV Especialista de II Grado en Cardiología. Máster en Aterosclerosis. Centro de Investigaciones Médico Quirúrgicas. La Habana, Cuba.

VI Residente de tercer año en Cardiología. Centro de Investigaciones Médico Quirúrgicas. La Habana, Cuba.

VII Especialista de I grado en Cardiología y MGI. Instructor. Hospital Abel Santamaría Cuadrado. Pinar del Río, Cuba.

RESUMEN

Introducción. El tratamiento antiagregante plaquetario constituye un pilar fundamental en el abordaje de las enfermedades cardiovasculares. La respuesta inadecuada a estos fármacos genera consecuencias potencialmente severas, como infarto agudo del miocardio, accidente cerebrovascular y muerte.

Métodos. Se realizó un estudio observacional descriptivo de corte transversal, en pacientes con cardiopatía isquémica estable del Centro de Investigaciones Médico Quirúrgicas. La muestra quedó conformada por 80 hombres y 67 mujeres con un promedio de edad de $68,2 \pm 12,5$ años. A cada paciente se le realizó un estudio de agregación plaquetaria con el agregómetro óptico Crono Log modelo 560, utilizando el método turbidimétrico de Born. **Resultados.** El 38,8 % de los pacientes presentó una respuesta moderada de antiagregación plaquetaria. La diabetes mellitus y la obesidad fueron los factores de riesgo que más se asociaron a la no respuesta terapéutica con 76% y 72% respectivamente. Los eventos coronarios previos estuvieron presentes en el 70% de los pacientes no respondedores. **Conclusiones.** Existe gran variabilidad de respuesta a los fármacos antiagregantes plaquetarios con predominio de la respuesta moderada. Los pacientes no respondedores fueron principalmente diabéticos y obesos con presencia de eventos coronarios previos.

Palabras clave: antiagregante plaquetario, enfermedades cardiovasculares

Abstract

Introduction. Anti-platelet treatment constitutes a fundamental pillar in the approach to cardiovascular disease. Inadequate response to these drugs generates potentially severe consequences, such as acute myocardial infarction, stroke, and death. **Methods.** A descriptive, cross-sectional observational study was performed in patients with ischemic heart disease diagnosis in the Medical Surgical Research Center. The sample was made up of 80 men and 67 women with an average age of 68.2 ± 12.5 years. Each patient was performed with platelet aggregation study with the model Crono Log 560, using the Born's turbidimetric method. **Results.** 38.8 % of the patients presented a moderate response of platelet antiaggregation. Diabetes mellitus and obesity were the most associated risk factors for non-therapeutic response with 76% and 72% each. Previous coronary events were present in 70% of non-responders. **Conclusions.** There is a great variability of response to antiplatelet drugs with a predominance of moderate response. Non-responder patients were mainly diabetic and obese with previous coronary events.

Key words: anti-platelet treatment, cardiovascular disease.

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades cardiovasculares constituyen la primera causa de muerte a nivel mundial⁽¹⁾. El 80% de los síndromes coronarios agudos, complicación de mayor mortalidad de las enfermedades isquémicas del corazón, son el resultado de una súbita trombosis luminal, determinada mayormente por la erosión o rotura de la placa aterosclerótica⁽²⁾. La activación y la agregación plaquetaria en la superficie trombogénica, expuesta tras la rotura de la placa, es un evento precoz importante en la patogenia de estas complicaciones debido a la formación de trombos en el interior de las arterias coronarias⁽³⁾.

En consecuencia, el cumplimiento del tratamiento antiagregante plaquetario, en especial los de uso oral como el ácido acetil salicílico y clopidogrel, constituye una medida de prevención secundaria fundamental en pacientes con cardiopatía isquémica⁽⁴⁾. El ácido acetil salicílico produce la acetilación irreversible de la ciclooxigenasa de las plaquetas (isoforma COX-1), reduciendo la síntesis de tromboxano A₂⁽⁵⁾. Varios metanálisis han demostrado su eficacia en la prevención primaria y secundaria, con reducción de la morbilidad y mortalidad cardiovascular, siendo más beneficiados los pacientes de mayor riesgo⁽⁶⁾.

El clopidogrel es un agente antiplaquetario derivado de las tienopiridinas que inhibe la agregación plaquetaria inducida por el ADP, lo que constituye una eficaz alternativa al ácido acetil salicílico en caso de contraindicaciones para ésta⁽⁷⁾. Es un profármaco y por ello, debe ser metabolizado por el hígado para convertirse en fármaco activo con propiedades antiplaquetarias. El metabolito activo se une de manera covalente, al residuo cisteína de uno de los receptores del ADP (P2Y₁₂), lo que conduce a una modificación irreversible del receptor, durante toda la vida de la plaqueta⁽⁸⁾.

El concepto de resistencia o variabilidad de respuesta a la terapia antiagregante plaquetaria, ha derivado en la preocupación de que algunos pacientes, pueden no estar adecuadamente protegidos y quedan expuestos a mayor riesgo de evento trombótico⁽⁹⁾. El conocimiento del estado actual de antiagregación plaquetaria, así como algunos mecanismos o factores relacionados con la falla terapéutica, pueden emerger en una nueva era de terapia antiplaquetaria individualizada.

MÉTODOS

Se realizó un estudio observacional descriptivo de corte transversal, en el Cardiocentro del Centro de Investigaciones Médico Quirúrgicas durante el año 2016. El universo estuvo constituido por 147 pacientes, de ambos sexos, con un promedio de edad de $68,2 \pm 12,5$ años, con cardiopatía isquémica estable. Los pacientes estaban medicados con fármacos antiagregantes plaquetarios, como ácido acetil salicílico, de manera aislada o asociada con clopidogrel. A cada paciente se le realizó el estudio de agregación plaquetaria en el agregómetro óptico Crono Log modelo 560, utilizando el método turbidimétrico de Born. Se extrajeron 10 ml de sangre venosa, depositándola en un tubo de coagulograma, con 1 ml de solución anticoagulante de citrato de sodio. La muestra se separó en dos suspensiones plasmáticas: una rica en plaquetas obtenida a bajas revoluciones y otra pobre en plaquetas, centrifugada a altas revoluciones. Al plasma rico en plaquetas se le adicionaron agregantes plaquetarios como el ADP, epinefrina, colágeno y ristocetina para determinar el estado de agregación plaquetaria. La evaluación de la respuesta de los sujetos a los fármacos antiagregantes, se realizó teniendo en cuenta los porcentajes de agregación plaquetaria, considerándose:

- Óptima: valores ≤ 20 %
- Respuesta moderada: valores > 20 y ≤ 40 %
- Respuesta leve: valores de respuesta > 40 y ≤ 60 %
- No respuesta o resistencia al fármaco AAP: valores > 60 %

La información se procesó mediante el paquete estadístico SPSS versión 13.0 sobre Windows. Se calcularon medidas de resumen descriptivas (porcentajes), para las variables cualitativas y media y desviación estándar para las cuantitativas. Se analizó la asociación entre los factores de riesgo y la respuesta de agregación plaquetaria mediante "*odds ratio*", intervalo de confianza de 95% y la prueba Chi-cuadrado. Todas las pruebas se realizaron a nivel de significación de 0.05.

RESULTADOS

Tabla 1. Características clínicas y tratamiento antiagregante.

Características Clínicas	ASA	ASA/Clopidogrel	Total
Edad	68,4 ± 11,5	70,2 ± 12,2	68,2 ± 12,5
Hombres	50 (62,5)	30 (37,5)	80 (54,4)
Mujeres	36 (45)	31 (55)	67 (45,6)
HTA	54 (75)	18 (25)	72 (48,9)
DM	36 (56,3)	28 (43,7)	64 (43,5)
Obesidad	42 (66,7)	21 (33,3)	63 (42,8)
Dislipidemia	66 (60,5)	43 (39,5)	109 (74,1)
Tabaquismo	24 (57,1)	18 (42,9)	42 (28,5)
IRC	5 (62,5)	3 (37,5)	8 (5,4)
Cirugía de revascularización previa	10 (62,5)	6 (37,5)	16 (10,8)
ICP previa	-	36 (100)	36 (24,4)

ASA: ácido acetil salicílico

La tabla 1 muestra mayor prevalencia de la dislipidemia con un 74,1%, seguida de la HTA y DM para un 48,9% y 43,58% respectivamente. La edad promedio fue de 68,2 ± 12,5 años. Predominó el sexo masculino con el 54,4%. El 35,2% de los pacientes fueron revascularizados, correspondiendo el mayor porcentaje a la angioplastia coronaria percutánea. El ácido acetil salicílico como monoterapia antiagregante fue el tratamiento de mayor frecuencia.

Tabla 2. Respuesta de antiagregación plaquetaria según tratamiento.

Respuesta	ASA		ASA / Clopidogrel		Total	
	n	%	n	%	n	%
Óptima	29	33,7	23	37,7	52	35,4
Moderada	33	38,4	24	39,3	57	38,8

Ligera	7	8,1	6	9,8	13	8,8
No respuesta	17	19,8	8	13,1	25	17,0
Total	86	100,0	61	100,0	147	100,0

p=0.51 **ASA: ácido acetil salicílico**

La tabla 2 muestra que en pacientes con ácido acetil salicílico o ácido acetil salicílico y clopidogrel, como tratamiento antiagregante, la respuesta moderada de antiagregación plaquetaria fue la de mayor prevalencia con un 38,8%, seguida de la óptima con 35,4%. La no respuesta estuvo presente en el 17% de los casos, con mayor frecuencia en los que reciben el ácido acetil salicílico como monoterapia.

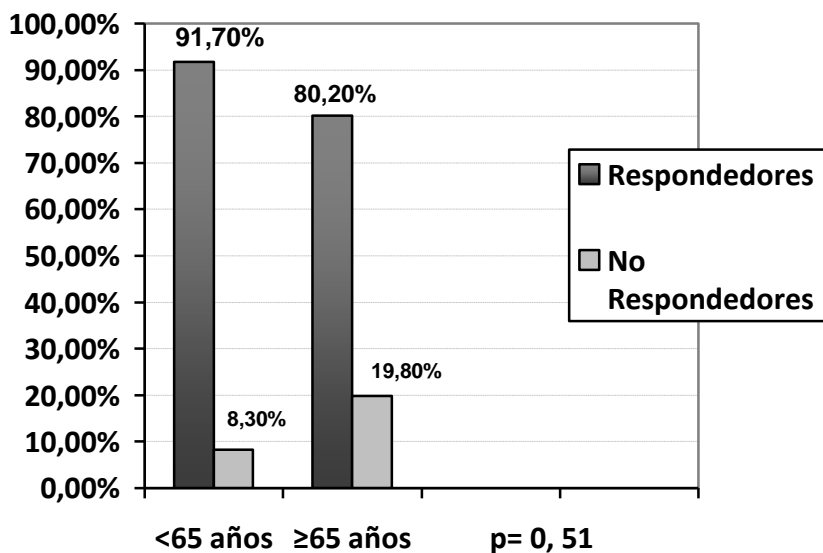


Figura 1: Respuesta de antiagregación plaquetaria en pacientes con cardiopatía isquémica según la edad.

La figura muestra la relación de la respuesta de antiagregación plaquetaria con la edad. El mayor porcentaje de los no respondedores fueron los mayores de 65 años con un 19,8%.

Tabla 3. Respuesta de antiagregación plaquetaria según factores de riesgo coronario.

Evento Coronario previo	Respondedores		No respondedores		Total	
	n	%	n	%	n	%
Sí	48	39,3	18	72	66	45
No	74	60,7	7	28	81	55
Total	122	100	25	100	147	100

La tabla 3 muestra el análisis univariado de los factores de riesgo cardiovascular. La obesidad ($p= 0,04$), la diabetes mellitus ($p= 0,007$), el hábito de fumar ($p= 0,03$) y la IRC ($p= 0,04$) resultaron factores significativos en la aparición de no respuesta a los fármacos antiagregantes plaquetarios.

Tabla 4. Respuesta de antiagregación plaquetaria en pacientes con eventos coronarios previos.

Factores de riesgo	Respondedores (n=122)		No respondedores (n=25)		p
	n	%	n	%	
Obesidad	45	37,0	18	72,0	0,04
Hábito de fumar	26	21,0	16	64,0	0,03
HTA	59	48,0	13	52,0	0,9
Dislipidemia	95	8,0	14	58,0	0,3
IRC	3	2,4	5	20,0	0,04
Diabetes	45	37,0	19	76,0	0,007

$p= 0,003$

La tabla 4 muestra la relación de la no respuesta a la antiagregación plaquetaria con la presencia de eventos coronarios previos, siendo más frecuentes en los pacientes no respondedores con un 72 % ($p= 0,003$).

DISCUSIÓN

Los resultados de esta investigación indican la presencia de variabilidad de la respuesta de antiagregación plaquetaria, en pacientes con cardiopatía isquémica estable. La no respuesta o resistencia a los fármacos antiagregantes, es definida como la persistencia de la agregación plaquetaria, documentada por tests de laboratorio, siendo su prevalencia de 5% - 60%⁽¹⁰⁾. En nuestro país un estudio de Frutos Andreu y colaboradores⁽¹¹⁾ reportan una respuesta óptima en un 26,3%, y no respuesta en el 13,70%. En nuestra serie, el 17% mostró falla en la respuesta terapéutica de los fármacos antiagregantes, tanto al ácido acetil salicílico, como al ácido acetil salicílico y clopidogrel, respectivamente. La respuesta moderada de antiagregación plaquetaria fue la de mayor prevalencia con un 38,8% seguida de la óptima con 35,4%. Resultados similares, refieren Ferguson AD y colaboradores⁽¹²⁾ quienes reportan valores de antiagregación plaquetaria óptima del 41,2%.

El mayor porcentaje de los no respondedores fueron los mayores de 65 años con un 19,8%. La ausencia de significación puede estar dada, a la distribución de frecuencias absolutas tan pequeña en el grupo de los no respondedores, dentro de la serie, más que a la falta de verdadera relación. Los resultados de este análisis coinciden con lo referido en la literatura consultada⁽¹³⁾ en la cual se encuentra relación entre ambas variables. Tantry US y colaboradores⁽¹⁴⁾ describen asociación entre la edad y la no respuesta sobre todo al clopidogrel. Los pacientes de más edad presentan mayor expresión de P selectina, la cual se acumula en los gránulos alfa de las plaquetas y se trasloca a su superficie durante la activación, favoreciendo la expresión de receptores en la superficie celular. Tanto la P selectina como los agregados monocitos - plaquetas, se han visto elevados en las enfermedades cardiovasculares y son considerados parámetros tempranos de activación plaquetaria⁽¹⁵⁻¹⁷⁾.

Una posible explicación de la elevación de la respuesta al ADP por las plaquetas de los pacientes de mayor edad tratados con clopidogrel, puede ser la reducción de la conversión del clopidogrel a sus metabolitos activos. Al ser un profármaco debe ser metabolizado por el hígado (por el citocromo hepático P450, CYP3A4) para convertirse en fármaco activo con propiedades antiplaquetarias. Dado que con la edad disminuye la función del hígado, el metabolismo de estos fármacos puede estar comprometido⁽¹⁹⁾.

La obesidad, la diabetes mellitus y el hábito de fumar mostraron asociación con la no adecuada respuesta de antiagregación. Este resultado coincide con Frelinger AL y colaboradores⁽²⁰⁾ que evidenciaron una fuerte asociación en la no respuesta a los antiagregantes y los factores de riesgo cardiovascular en especial la obesidad y el hábito de fumar. Lau WC y colaboradores señalan la condición de fumador como la de mayor relación con la no respuesta al ácido acetil salicílico, hallazgo consistente con el efecto protrombótico agudo del tabaco en pacientes cardiovasculares⁽²¹⁾.

La DM se asocia con un estado protrombótico caracterizado por un número de cambios en el nivel y actividad de factores de coagulación y del sistema fibrinolítico, así como de la actividad de las plaquetas. Tanto la glucosa como la insulina parecen desempeñar su papel en la patogénesis de este estado protrombótico. Como ya se ha expresado, la necesidad e importancia de un control adecuado de la glucemia en pacientes diabéticos se debe, no solo por su efecto sobre la progresión de las lesiones, sino también por el efecto incremental sobre la morbilidad y mortalidad, debidas a las manifestaciones trombóticas de la enfermedad cardiovascular^(22,23).

La obesidad se asocia a diversos cambios en el sistema de coagulación y fibrinolítico. Las personas obesas tienen mayores concentraciones de fibrinógeno, factor VII, factor VIII, factor de von Willebrand y aumento en la adhesividad plaquetaria que los sujetos delgados. Se ha postulado que la obesidad induce cambios en la hemostasia, a través de diversos mecanismos, como un incremento del estado inflamatorio, resistencia a la insulina y disfunción endotelial. Los efectos están dados fundamentalmente por la acción de citocinas, hormonas y factores de crecimiento presentes en este proceso⁽²⁴⁾.

En el caso de la insuficiencia renal crónica, se evidenció una asociación significativa con la no respuesta a los fármacos antiagregantes. Este resultado es de interés, pues se ha demostrado que el ácido acetil salicílico afecta el transporte tubular de la creatinina y el ácido úrico en los ancianos, lo cual puede resultar en una prolongación de daño renal⁽²⁵⁾, siendo de gran importancia la búsqueda de otras alternativas en este grupo de pacientes.

En el estudio, el grupo de pacientes no respondedores al tratamiento antiagregante, mostró mayor porcentaje de eventos coronarios previos con un

70% en relación con 39,3% de los respondedores ($p= 0,003$). Estos resultados coinciden con lo referido por Wei Y. y colaboradores⁽²⁶⁾.

Snoep JD y colaboradores⁽²⁷⁾, realizaron un metanálisis que incluyó 16 estudios de evaluación de los antiagregantes y su respuesta terapéutica, de acuerdo con tests de laboratorio, y sus desdoblamientos clínicos. La población de los estudios, 1813 pacientes, fueron revascularizados por vía quirúrgica o por intervencionismo coronario percutáneo. La prevalencia de la resistencia de laboratorio a los antiagregantes fue de 27,4%, valores superiores a los nuestros que pueden estar influenciados por el tamaño de la muestra. Los pacientes no respondedores, cuando fueron comparados con los respondedores, tuvieron 4,37 veces más eventos clínicos isquémicos; 2,43 más reoclusión de la arteria tratada; 3,11 más mionecrosis; y 3,78 más eventos clínicos.

Resultados similares fueron reportados por Krasopoulos G y colaboradores⁽²⁸⁾ en un metanálisis que incluyó 2.930 pacientes con cardiopatía isquémica demostrada. Los pacientes no respondedores tuvieron 3,85 veces más eventos cerebrovasculares; 5,99 más muertes; y 4,06 más síndrome coronario agudo. El subanálisis de pacientes tomando ácido acetil salicílico y clopidogrel reveló que los resistentes al ácido acetil salicílico tuvieron 4,12 veces más eventos cardiovasculares que los no resistentes, o sea, el clopidogrel no atenuó los riesgos de eventos clínicos en pacientes resistentes al ácido acetil salicílico.

Esos estudios apoyan el concepto de que, aunque no exista un método estándar y único utilizado para diagnosticar resistencia a los antiagregantes plaquetarios, los pacientes no respondedores de acuerdo con los tests de laboratorio, presentan riesgo más elevado de eventos isquémicos cardiovasculares incluyendo la muerte.

CONCLUSIONES

Existe gran variabilidad de respuesta a los fármacos antiagregantes plaquetarios con predominio de la respuesta moderada. La obesidad, la Diabetes Mellitus y el hábito de fumar, fueron los factores de riesgo cardiovascular, que más se relacionaron con la no respuesta a la antiagregación plaquetaria. Los pacientes no respondedores presentan mayor número de eventos cardiovasculares y valores bajos de fracción de eyección.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. World Health Organization, Global status report on noncommunicable diseases 2015. Burden: mortality, morbidity and risk factors. Geneva. 2016;9-31.
2. Libby P. Mechanisms of acute coronary syndromes and their implications for therapy. *N Engl.J.Med.* 2013;368(2):2004-13.
3. Pascale S, Petrucci G, Dragani A, Habib A, Zaccardi F, Pocaterra D, et al. Aspirin insensitive thromboxane biosynthesis in essential thrombocythemia is explained by accelerated renewal of the drug target. *Blood.* 2014;119:3595–603
4. Badimon L, Padro T, Vilahur G. Atherosclerosis, platelets and thrombosis in acute ischaemic heart disease. *Eur.Heart.J.Acute.Cardiovasc.Care.* 2012;1:60–74
5. Gaglia, M. A.Cardiovascular Pharmacology Core Reviews: Aspirin. *Journal of Cardiovascular Pharmacology and Therapeutics.* 2013;18(6):05-513.
6. Yerges, L. M. Purine Pathway Implicated in Mechanism of Resistance to Aspirin Therapy: Pharmacometabolomics Informed Pharmacogenomics. *Clinical pharmacology & Therapeutics.* 2013;94(4)
7. Caldeira D, Fernandes RM, Costa J, David C, Sampaio C, Ferreira JJ. Branded versus generic clopidogrel in cardiovascular diseases: a systematic review. *J.Cardiovasc.Pharmacol.* 2013;61:277-82.
8. Kovacic JC, Mehran R, Sweeny J, Li JR, Moreno P, Baber U, et al. Clustering of acute and subacute stent thrombosis related to the introduction of generic clopidogrel. *J.Cardiovasc.Pharmacol.Ther.* 2014;19:201-8
9. Zhao Ke Wu, Jing Jing Wang, Ting Wang, Shen Shen Zhu, Xi Ling Chen, Chao Liu, Wei Guo Zhang. Clopidogrel resistance response in patients with coronary artery disease and metabolic syndrome: the role of hyperglycemia and obesity. *Journal of Geriatric Cardiology [internet] [Fecha de acceso mayo 20, 2016]* 2015;12:378-382.
10. Divani, A. A. Antiplatelet Therapy: Aspirin Resistance and All That Clinical and Applied Thrombosis. *Hemostasis.* 2013;19(1):5-18.

11. Frutos ANI, Díaz BAL, García MM. Respuesta de los sujetos con cardiopatía isquémica a los fármacos antiagregantes plaquetarios. [internet] Memorias Convención Internacional de Salud Pública. Cuba Salud 2012. La Habana, diciembre, 2012.
12. Ferguson AD, Dokainish H, Lakkis N. Aspirin and Clopidogrel Response Variability. *Tex.Heart.Inst.J.* 2008;35(3):313–20.
13. Grosser T, Fries S, Lawson JA, Kapoor SC, Grant GR, FitzGerald GA. Drug resistance and pseudo-resistance: An unintended consequence of enteric coating aspirin. *Circulation.* 2013;127:377-385.
14. Tantry US, Mahla E, Gesheff MG, Gurbel PA. Importance of measurement of platelet reactivity to ADP in patients with coronary artery disease: an historical account. *Expert.Rev.Cardiovasc.Ther.* 2013;11:1547-56.
15. Dorler J, Edlinger M, Alber HF, Altenberger J, Benzer W, Grimm G, Huber K, Pachinger O, Schuchlenz H, Siostrzonek P, Zenker G, Weidinger F. Clopidogrel pre-treatment is associated with reduced in-hospital mortality in primary percutaneous coronary intervention for acute ST - elevation myocardial infarction. *Eur.Heart.J.* 2011;32:2954-2961
16. Gwon HC, Hahn JY, Park KW, Song YB, Chae IH, Lim DS, Han KR, Choi JH, Choi SH, Kang HJ, Koo BK, Ahn T, Yoon JH, Jeong MH, Hong TJ, Chung WY, Choi YJ. Six-Month versus Twelve-Month Dual Antiplatelet Therapy after Implantation of Drug Eluting Stents: EXCELLENT' Randomized, Multicenter Study. *Circulation.* 2012;125:505-513.
17. Shenkman B, Matetsky S, Feper P, Hod H, Einav Y, Lubestky A, et al. Variable responsiveness to clopidogrel and aspirin among patients with acute coronary syndrome as assessed by platelet functions tests. *Thromb.Res.* 2008;122:336-45.
18. Angiolillo, D. J, Giugliano, G. R. & Simon, D. I. Chapter 61. Pharmacologic Therapy for Acute Coronary Syndromes. In Fuster, V., Walsh, R. A., Harrington, R. A. (Eds), *Hurst's The Heart*, 2011;13e.
19. Koul S, Smith JG, Schersten F, James S, Lagerqvist B, Erlinge D. Effect of upstream clopidogrel treatment in patients with ST-segment elevation

myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention. *Eur.Heart.J.* 2011;32:2989-2997.

20. Frelinger AL, Bhatt DL, Lee RD, Mulford DJ, Wu J, Nudurupati S, et al. Clopidogrel pharmacokinetics and pharmacodynamics vary widely despite exclusion or control of polymorphisms (CYP2C19, ABCB1, PON1), noncompliance, diet, smoking, comedications (including proton pump inhibitors), and pre-existent variability in platelet function. *J.Am.Coll.Cardiol.* 2013;61:872-9.
21. Lau WC, Welch TD, Shields T, Rubenfire M, Tantry US, Gurbel PA. The effect of St John's Wort on the pharmacodynamic response of clopidogrel in hyporesponsive volunteers and patients: increased platelet inhibition by enhancement of CYP3A4 metabolic activity. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2011;9(57):863.
22. Muñoz E, Arévalo EF, Sénior JM, Fernández A, Rodríguez A, Arboleda NA, et al. Modelo de predicción del riesgo a corto plazo en pacientes con síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST. *Acta.Med.Colomb.* 2015;40:109-17.
23. Tomasello SD, Tello-Montoliu A, Angiolillo DJ. Prasugrel for the treatment of coronary thrombosis: a review of pharmacological properties, indications for use and future development. *Expert. Opin. Investig. Drugs.* 2011;20:119-33.
24. Karon ES, Wockenfus A, Scott R, Hartman SJ, Mcconel JP, Santrach PJ, et al. Aspirin responsiveness in healthy volunteers measured with multiple assay platform. *Clin Chem.* 2008;54:1060-5.
25. Dash A, Maiti R, Akantappa BTK, Bhaskar A, Prakash J, Lal PB. Prophylactic Add-on Antiplatelet Therapy in Chronic Kidney Disease with Type 2 Diabetes Mellitus: Comparison Between Clopidogrel and Low-dose Aspirin. *Int.J.Prev.Med.* [Internet]. Aug [Fecha de acceso mayo 12 de 2016]; 2013;4(8):902-910.
26. Wei Y, Wang D, Yang H, Cao H. Cytochrome P450 CYP 2C19*2 Associated with Adverse 1-Year Cardiovascular Events in Patients with Acute Coronary Syndrome. *PLoS One.* [Seriada en Internet] [Fecha de acceso: Mayo 19, 2016] 2015;10(7).

27. Snoep JD, Hovens MM, Eikenboom JCJ, van der Bom JG, Huisman MV. Association of laboratory defined aspirin resistance with a higher risk of recurrent cardiovascular events. Arch.Intern.Med. 2007;167(15):593-9.
28. Krasopoulos G, Brister SJ, Beattie WS, Elliot RF, Buchanan MR. Aspirin resistance and risk of cardiovascular morbidity: systematic review and meta-analysis. BMJ. 2008;336:195-8.

Recibido: 23 de agosto de 2018

Aceptado: 26 de septiembre de 2018

Lázaro Isralys Aldama Pérez Calle 216 #11B07 e/ 11 y 13. Siboney. Playa. La Habana, Cuba.

Correo electrónico. ljaldama@infomed.sld.cu