

Tratamiento antiagregante guiado por pruebas de función plaquetaria en pacientes sometidos a angioplastia coronaria exitosa

Antiplatelet Therapy Guided by Platelet Function Testing after Successful Percutaneous Coronary Intervention

ALFONSINA CANDIELLO¹, FERNANDO CURA^{MTSAC, 1}, MARCELO TRIV^{MTSAC, 4}, LUCIO T. PADILLA¹, MARIANO ALBERTAL³, GERARDO NAU¹, MARÍA ESTHER ARIS CANCELA², SEBASTIÁN PERALTA¹, FABRICIO TORRENT¹, JORGE A. BELARDI^{MTSAC, 1}

Recibido: 07/02/2012

Aceptado: 10/04/2012

Dirección para separatas:

Dra. Alfonsina Candiello
Instituto Cardiovascular de Buenos Aires
Servicio de Cardiología
Intervencionista y Terapéuticas Endovasculares
Blanco Encalada 1543
(1428) CABA
Tel. +54 (011) 4787-7570
Fax: +54 (011) 4787-7571
e-mail:
alfonsinacandiello@gmail.com

RESUMEN

Introducción

El tratamiento antiagregante dual con aspirina y clopidogrel constituye un tratamiento esencial para la prevención de eventos isquémicos en pacientes sometidos a angioplastia transluminal coronaria (ATC). Sin embargo, existe alta variabilidad interpaciente en la respuesta al clopidogrel, condicionando la falla en su efecto terapéutico, que se manifiesta como hiperreactividad plaquetaria residual (HPR). El prasugrel podría reducir este estado protrombótico.

Objetivos

1) Estudiar la respuesta antiagregante en pacientes sometidos a ATC exitosa pretratados con clopidogrel o prasugrel y 2) evaluar la respuesta a una carga de prasugrel en pacientes con HPR bajo tratamiento con clopidogrel.

Material y métodos

Se incluyeron en forma prospectiva y consecutiva 83 pacientes sin riesgo hemorrágico alto sometidos a ATC exitosa bajo tratamiento antiagregante dual: aspirina más clopidogrel (600 mg de carga o mantenimiento de 75 mg/día por más de 7 días; n = 42) o prasugrel (60 mg de carga o mantenimiento de 10 mg/día por más de 7 días, n = 41). La selección de la tienopiridina quedó a cargo del médico tratante. La función plaquetaria se evaluó a las 12-24 horas pos-ATC con el método VerifyNow®. Se definió HPR a la presencia de ≥ 230 unidades de reactividad plaquetaria (URP). Los pacientes con HPR recibieron una dosis de carga de prasugrel de 60 mg y se repitió la evaluación de la función plaquetaria a las 2 horas.

Resultados

No hubo diferencias significativas en las características basales de ambos grupos. A las 12-24 horas pos-ATC, los pacientes tratados con prasugrel presentaron menos URP en comparación con el grupo clopidogrel [mediana 49 (9-78) vs. 160 (82-224); p < 0,001]. Se observó HPR en el 24% de los pacientes del grupo clopidogrel y cero en el grupo prasugrel (p < 0,001). Todos los pacientes con HPR bajo tratamiento con clopidogrel lograron corregirla luego de la carga de prasugrel.

Conclusiones

En pacientes sometidos a ATC exitosa, el tratamiento con prasugrel logró una mayor inhibición de la agregación plaquetaria (IAP) en comparación con la administración de clopidogrel. Por su parte, los pacientes con HPR bajo tratamiento con clopidogrel lograron alcanzar una IAP óptima con la administración adicional de prasugrel.

REV ARGENT CARDIOL 2012;80. <http://dx.doi.org/10.7775/rac.es.v80.i5.870>

Palabras clave >

Angioplastia coronaria con balón - Stents - Antiagregantes de plaquetas

Abreviaturas >

ADP	Difosfato de adenosina	HPR	Hiperreactividad plaquetaria residual
ACV	Accidente cerebrovascular	IAM	Infarto agudo de miocardio
AIT	Ataque isquémico transitorio	IAP	Inhibición de la agregación plaquetaria
ATC	Angioplastia transluminal coronaria	SCA	Síndromes coronarios agudos
CRM	Cirugía de revascularización miocárdica	URP	Unidades de reactividad plaquetaria
Hb	Hemoglobina		

VEASE CONTENIDO RELACIONADO: <http://dx.doi.org/10.7775/rac.es.v80.i5.1628>

Instituto Cardiovascular de Buenos Aires (ICBA)

Este estudio recibió el aporte de Eli Lilly, que proporcionó los kits de agregación plaquetaria.

^{MTSAC} Miembro Titular de la Sociedad Argentina de Cardiología

¹ Servicio de Cardiología Intervencionista y Terapéuticas Endovasculares

² Servicio de Hematología

³ Departamento de Investigación

⁴ Servicio de Cardiología Clínica

INTRODUCCIÓN

La activación y la agregación plaquetarias tienen un papel protagonista en el desarrollo de eventos isquémicos durante los síndromes coronarios agudos (SCA) y la angioplastia transluminal coronaria (ATC), como también luego de ellos. La doble terapia antiagregante con aspirina y clopidogrel constituye un tratamiento esencial para la prevención de eventos trombóticos en estos pacientes. (1-3)

Sin embargo, existe una alta variabilidad interindividual en la respuesta farmacodinámica al clopidogrel, responsable del desarrollo de resistencia o de hiperreactividad plaquetaria residual (HPR). (4, 5) Varios estudios demostraron el impacto de esta HPR, medida por varios métodos de laboratorio en el desarrollo de complicaciones trombóticas en el seguimiento, como el infarto agudo de miocardio (IAM) y la trombosis *intrastent*. (6, 7)

Frente a esto, la disponibilidad de una tienopiridina más rápida y potente como el prasugrel permite no sólo predecir el nivel de inhibición de la agregación plaquetaria (IAP), sino también reducir la tasa de HPR y, de esta manera, disminuir los eventos isquémicos en comparación con el clopidogrel. (8)

El sistema VerifyNow® (Accumetrics Inc., San Diego, California) es un método novedoso que permite evaluar la inhibición del receptor plaquetario P2Y12 mediado por tienopiridinas. Varios estudios han sugerido que la determinación del grado de IAP, evaluada por el VerifyNow®, posee un valor pronóstico independiente. (9) Más allá de los datos en la bibliografía, a nuestro entender, no existen publicaciones en nuestro medio que evalúen el nivel de agregación plaquetaria con este método en pacientes sometidos a ATC exitosa.

Los objetivos del presente estudio fueron: estudiar la respuesta antiagregante medida con VerifyNow® en pacientes sometidos a ATC exitosa pretratados con clopidogrel o prasugrel y evaluar la respuesta a una carga de prasugrel en pacientes con HPR bajo tratamiento con clopidogrel.

MATERIAL Y MÉTODOS

Población del estudio

Se trata de un estudio comparativo, observacional, en el cual se incluyeron de manera prospectiva, consecutiva y abierta pacientes sometidos a ATC exitosa con *stent*.

Todos los pacientes han firmado un consentimiento informado y fue aprobado por nuestro Comité de Ética.

Previo a la ATC, todos los pacientes recibieron aspirina 325 mg/día de carga y una tienopiridina: clopidogrel (600 mg de carga o mantenimiento de 75 mg/día por más de 7 días; n = 42) o prasugrel (60 mg de carga o mantenimiento de 10 mg/día por más de 7 días, n = 41). Todos los pacientes continuaron indefinidamente con 100 mg/día de aspirina. La elección del tipo de tienopiridina quedó a cargo del médico tratante. Se excluyeron todos los pacientes con riesgo hemorrágico elevado (p. ej., mayores de 75 años, peso menor de 60 kg, antecedentes cerebrovasculares, recuento de plaquetas < 100.000/mm³, antecedentes de diátesis hemorrágica y uso periprocedimiento de inhibidores de la GP IIb-IIIa).

Si bien el objetivo primario del estudio no fue evaluar la seguridad de ambos fármacos, se utilizó la definición de TIMI para sangrado mayor (hemorragia intracraneal o sangrado clínicamente evidente o demostrado por técnicas de imagen con caída de la hemoglobina [Hb] $\geq$ 5 g/dl) y menor (sangrado no intracraneal clínicamente evidente o demostrado por técnicas de imagen con caída de la Hb de 3-5 g/dl).

Evaluación de la función plaquetaria

Entre las 12-24 horas luego de la ATC se obtuvieron muestras de sangre periférica (2 ml) para el análisis de la agregación plaquetaria, que fueron introducidas en tubos con citrato sódico al 3,2% (Vacuette®, Greiner Bio-One, Monroe, North Carolina). La evaluación de la función plaquetaria se realizó empleando el sistema VerifyNow® (Accumetrics Inc., San Diego, California) entre los 15 y 60 minutos de obtenida la muestra. Brevemente, el sistema VerifyNow® se basa en la interacción entre los receptores de las plaquetas y las cubiertas de fibrinógeno que inducen su aglutinación. La absorción de la luz de la muestra se mide en función del tiempo y la tasa de aglutinación se cuantifica en unidades de reactividad plaquetaria (URP). La correlación entre los resultados obtenidos con este sistema y con la agregometría óptica es excelente.

Se utiliza un *kit* específico P2Y12 para determinar el efecto del clopidogrel y del prasugrel. La reactividad plaquetaria no relacionada con el efecto de las tienopiridinas (reactividad basal) se valora con un primer canal; la reactividad plaquetaria que permanece después de la inhibición del receptor P2Y12 mediada por el clopidogrel o el prasugrel se valora por un segundo canal (valores expresados en URP).

Se definió HPR (falta de antiagregación adecuada) a la presencia de $\geq$ 230 de URP. A los pacientes con HPR se les administró 60 mg de prasugrel y se repitió la prueba de agregación plaquetaria a las 2 horas.

Análisis estadístico

Las variables continuas se presentaron como media y desviación estándar o mediana y rango intercuartil, según la distribución fuera gaussiana o no. En la comparación de dos grupos se emplearon la prueba de la *t* o la de Wilcoxon, según la distribución fuera paramétrica o no, respectivamente. Para la comparación de medianas se utilizó la prueba de Kruskal-Wallis. Las variables categóricas se expresaron como porcentajes y se compararon con la prueba de chi cuadrado. Se empleó la prueba de Wilcoxon para muestras apareadas para evaluar la evolución de URP en los pacientes con hiperreactividad plaquetaria precarga y poscarga de prasugrel. Se consideró estadísticamente significativo un valor de $p < 0,05$.

RESULTADOS

De marzo a mayo de 2011 se incluyeron 83 pacientes consecutivos, sometidos a ATC exitosa. La edad media de estos pacientes fue de 60 ± 8 años, con un 94% de varones y 20,4% de diabéticos. Cuarenta y dos pacientes fueron pretratados con clopidogrel y 41 con prasugrel.

Las características basales fueron similares en ambos grupos, con una tendencia a una mayor proporción de diabéticos y de pacientes con SCA en el grupo prasugrel (Tabla 1).

Luego de 12-24 horas pos-ATC, los pacientes tratados con prasugrel presentaron valores significa-

tivamente menores de URP en comparación con los pacientes del grupo clopidogrel [mediana 49 (9-78) *vs.* 160 (82-224), respectivamente, $p < 0,001$; Figura 1]. En ninguno de los pacientes del grupo prasugrel se observó HPR, en tanto que la presentó el 24% ($n = 10$) de los pacientes del grupo clopidogrel ($p < 0,001$).

La mediana de URP en los 10 pacientes con HPR bajo tratamiento con clopidogrel fue de 279 (262-322), observándose una reducción significativa luego de la administración de 60 mg de prasugrel a 49 (7-104); $p < 0,001$ (Figura 2). De esta manera, el nivel de URP alcanzado luego de la corrección con prasugrel fue semejante al logrado inicialmente en los pacientes tratados con prasugrel (grupo prasugrel inicial: 49 (7-104) *vs.* grupo prasugrel en pacientes resistentes al clopidogrel 49 (9-78), respectivamente ($p = ns$).

No hubo sangrados mayores en ninguno de los dos grupos. Dos de los pacientes con HPR bajo tratamiento con clopidogrel presentaron hematoma en el sitio de punción, uno de ellos fue por vía radial y el otro por vía femoral.

DISCUSIÓN

Numerosos estudios han confirmado el papel de la doble terapia antiagregante con aspirina y clopidogrel en el tratamiento de pacientes con SCA sometidos a ATC, con disminución de los eventos isquémicos a corto y a largo plazos. (1, 2)

Para que sea efectiva, la doble terapia antiagregante debe lograr una IAP potente.

Normalmente, el grado de IAP con clopidogrel varía de un paciente a otro, posee una distribución normal tipo curva de campana y es dependiente del tiempo y de la dosis.

La HPR bajo tratamiento con clopidogrel se ha evaluado con diferentes métodos y se ha referido su presencia en el 4-68%. (10) Específicamente, la tasa HPR comunicada previamente con el VerifyNow® a las

24 horas de la administración de una carga de 300 mg de clopidogrel es de alrededor del 30%, y es menor al mes de tratamiento o con una carga de 600 mg. (11)

Consistente con la tasa observada previamente en la bibliografía, el presente estudio muestra que el 24% de los pacientes pos-ATC tratados con clopidogrel presentaron HPR o resistencia al tratamiento.

Esto se debe principalmente a que el clopidogrel es una prodroga y para ejercer su acción necesita convertirse en un metabolito activo a través de dos pasos hepáticos dependientes del citocromo P450. Cabe destacar que aproximadamente el 85% de la dosis de clopidogrel absorbida es hidrolizada por esterasas a un metabolito inactivo, por lo que sólo el 15% de la dosis administrada llegará a inhibir la agregación plaquetaria dependiente del ADP.

Múltiples líneas de evidencia sugieren que la generación insuficiente y variable del metabolito del clopidogrel son las principales causas de la variabilidad interindividual. Y esto, entre otras causas, se debe a que puede existir una variabilidad funcional en la actividad del citocromo P450 influida por interacciones con drogas y polimorfismo en los genes que codifican las enzimas que forman parte de este sistema enzimático. (11)

En nuestro estudio, la HPR bajo tratamiento con clopidogrel (24%) se corrigió en todos los casos mediante la administración de prasugrel, sin que se presentara un aumento en la tasa de sangrados.

A diferencia del clopidogrel, el prasugrel es una tienopiridina de tercera generación y si bien también es una prodroga, se convierte en su metabolito activo de una manera más efectiva a través de un proceso de hidrólisis producido por carboxiesterasas, principalmente intestinales, seguida de un único paso dependiente del citocromo P450 hepático, lo que explica la mayor biodisponibilidad y el efecto antiagregante más eficiente. Posee un comienzo de acción más rápido, con menor variabilidad interpaciente y mayor IAP inducida por ADP.

TABLA 1. Características basales de la población según el grupo de tratamiento

	Clopidogrel (n = 42)	Prasugrel (n = 41)	p
Edad (años $\pm$ DE)	60 $\pm$ 9,8	59 $\pm$ 8,5	0,19
Sexo masculino, %	93	93	1
Hipertensión, %	78	88	0,25
Diabetes mellitus, %	12	29	0,06
Dislipidemia, %	83	85	0,77
Angioplastia previa, %	39	34	0,82
CRM previa, %	10	12	0,73
Cuadro clínico			
Angina crónica estable, %	40	29	0,35
Angina inestable, %	45	52	0,51
Infarto sin supraST, %	5	7	0,67
Infarto con supraST, %	10	12	0,73

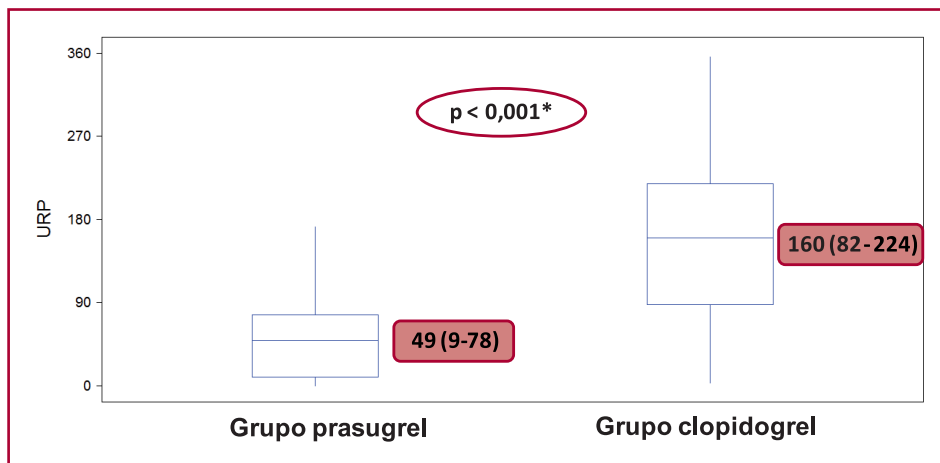


Fig. 1. Mediana (25-75%) de URP según grupo de tratamiento.
* Prueba de Kruskal-Wallis.

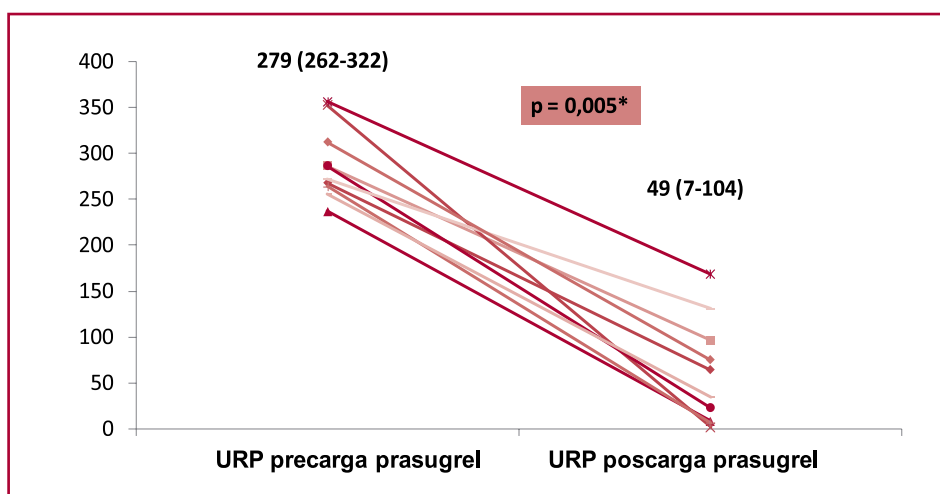


Fig. 2. Respuesta al prasugrel en pacientes con HPR bajo tratamiento con clopidogrel. Mediana de URP basal y poscarga de prasugrel de los pacientes con HPR bajo tratamiento con clopidogrel ($n = 10$).
* Prueba de Wilcoxon.

Varios estudios demostraron una asociación entre la presencia de HPR bajo tratamiento con clopidogrel y el desarrollo de eventos isquémicos futuros. La mayoría de ellos se han basado en técnicas como la agregometría por transmisión de luz o la citometría de flujo. Estas técnicas son muy laboriosas y requieren entrenamiento, por lo que resultan costosas y poco prácticas. Por otro lado, la evaluación de la IAP mediante el VerifyNow® constituye un método novedoso, rápido y sencillo que permitiría el tratamiento guiado conforme el grado de IAP.

Sin embargo, no existe consenso acerca de cuál es el mejor método para cuantificar la reactividad plaquetaria, ni el punto de corte para definir la presencia de HPR. Nosotros utilizamos un valor ≥ 230 de URP medido con el sistema VerifyNow® para definir HPR, valor que según el metaanálisis de Brar y colaboradores se asoció con tasas mayores de mortalidad, IAM y trombosis *intrastent* en comparación con los pacientes que no presentaron HPR. (7)

Cabe mencionar que en la actualidad no existen estudios clínicos que demuestren que el tratamiento antiagregante individualizado, guiado mediante

la evaluación de la función plaquetaria, mejore los resultados, aunque sin duda constituye una opción atractiva, especialmente en pacientes sometidos a ATC complejas y de alto riesgo.

Al respecto, el estudio GRAVITAS (Gauging Responsiveness with a VerifyNow® Assay Impact on Thrombosis and Safety) demostró que el aumento de la dosis de mantenimiento de 75 mg a 150 mg/día por 6 meses, luego de una carga de 600 mg en pacientes con HPR definida por $URP \geq 230$, tuvo un efecto farmacodinámico variable y modesto y no logró reducir los eventos (mortalidad cardiovascular, IAM y trombosis *intrastent*) pos-ATC en comparación con la dosis estándar de 75 mg/día y tampoco aumentó los sangrados. (12)

Por su parte, el estudio TRIGGER-PCI (Testing Platelet Reactivity in Patients Undergoing Elective Stent Placement on Clopidogrel to Guide Alternative Therapy with Prasugrel), que comparó la administración de 60 mg de prasugrel seguido de 10 mg/día *vs.* 75 mg de clopidogrel en pacientes pos-ATC electiva con *stents* farmacológicos con HPR bajo tratamiento con clopidogrel (definida por un valor de $URP \geq 208$), se

concluyó prematuramente debido a una tasa baja de eventos en ambas ramas, pero con mayor sangrado en la rama prasugrel.

Pareciera que en pacientes de bajo riesgo como los incluidos en el TRIGGER-PCI sometidos a ATC con *stents* farmacológicos y angina crónica estable la tasa de eventos es baja independientemente de la respuesta al tratamiento antiagregante y resultaría difícil disminuirla o se necesitaría un gran número de pacientes en cada grupo para demostrar diferencias significativas.

Quedará entonces para futuros ensayos evaluar el papel del tratamiento antiagregante plaquetario ajustado para pacientes de mayor riesgo como los que padecen un SCA o son sometidos a ATC de alto riesgo.

Limitaciones

Dentro de las limitaciones de nuestro estudio cabe mencionar en primer lugar que incluyó pocos pacientes, de manera abierta y no aleatorizada. En segundo lugar, el objetivo de este estudio fue evaluar sólo la respuesta antiagregante a ambos fármacos, por lo que no fue diseñado para determinar si la corrección con prasugrel de la HPR bajo tratamiento con clopidogrel impactaría en el desarrollo de eventos trombóticos a futuro.

CONCLUSIONES

En pacientes sometidos a ATC, la administración de prasugrel logra una IAP mayor en comparación con el clopidogrel. Por su parte, los pacientes con HPR bajo tratamiento con clopidogrel logran alcanzar una IAP óptima con la administración adicional de prasugrel.

ABSTRACT

Antiplatelet therapy guided by platelet function testing after successful percutaneous coronary intervention

Background

Dual antiplatelet therapy with aspirin and clopidogrel is an essential treatment to prevent ischemic events in patients undergoing percutaneous coronary intervention (PCI). However, a significant interindividual variability exists in response to clopidogrel treatment, which is responsible for failure in the therapeutic effect and in the development of high residual platelet reactivity (HRPR). Prasugrel could reduce this prothrombotic state.

Objectives

To evaluate: 1) the antiaggregant response in clopidogrel or prasugrel pretreated patients undergoing successful PCI, and 2) the response to prasugrel loading in patients with low residual platelet reactivity on clopidogrel therapy.

Material and Methods

Eighty three patients were prospectively included in the study. They underwent successful PCI under dual antiplatelet therapy: aspirin plus clopidogrel (600 mg loading

dose or a maintenance dose of 75 mg for more than 7 days; n=42) or prasugrel (60 mg loading dose or a maintenance dose of 10 mg for more than 7 days; n=41). The selection of thienopyridine was left at the discretion of the treating physician. Patients with high hemorrhagic risk were excluded. Platelet function was tested 12-24 hours after PCI with the VerifyNow™P2Y12 Assay. High residual platelet reactivity (HRPR) was defined as P2Y12-reaction units (PRU) ≥ 230 . In case of HRPR, patients received a loading dose of prasugrel 60 mg and platelet function was reassessed 2 hours later.

Results

Baseline characteristics did not differ in patients who initially received clopidogrel or prasugrel. At 12-24 hours post PCI, patients treated with prasugrel presented significantly less PRU compared with the clopidogrel cohort (median 49 (9-78) vs. 160 (82-224); $p < 0.001$). HRPR was observed in 24% of patients in the clopidogrel group and in no patients in the prasugrel cohort ($p < 0.001$). All patients with HRPR on clopidogrel treatment corrected this value after the loading dose of prasugrel.

Conclusions

After successful PCI, prasugrel administration achieved greater platelet inhibition compared to clopidogrel. Moreover, in patients with high-on treatment platelet reactivity with clopidogrel, optimal platelet inhibition was accomplished by additional prasugrel administration.

Key words > Angioplasty, Balloon, Coronary - Stents - Platelet Aggregation Inhibitors

BIBLIOGRAFÍA

1. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, Chrolavicius S, Tognoni G, Fox KK; Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events Trial Investigators. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2001;345:494-502. <http://doi.org/d8ffxs>
2. Mehta SR, Yusuf S, Peters RJ, Bertrand ME, Lewis BS, Natarajan MK, et al; Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events trial (CURE) Investigators. Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI-CURE study. *Lancet* 2001;358:527-33. <http://doi.org/cx6282>
3. Sabatine MS, Cannon CP, Gibson CM, López-Sendón JL, Montalescot G, Theroux P, et al; CLARITY-TIMI 28 Investigators. Addition of clopidogrel to aspirin and fibrinolytic therapy for myocardial infarction with ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2005;352:1179-89. <http://doi.org/cfvngk>
4. Järemo P, Lindahl TL, Fransson SG, Richter A. Individual variations of platelet inhibition after loading doses of clopidogrel. *J Intern Med* 2002;252:233-8. <http://doi.org/bjcv6d>
5. 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. <http://doi.org/bjtd6j>
6. Gurbel PA, Bliden KP, Guyer K, Cho PW, Zaman KA, Kreutz RP, et al. Platelet reactivity in patients and recurrent events post-stenting: results of the PREPARE POST-STENTING Study. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:1820-6. <http://doi.org/d72zwp>
7. Brar SS, ten Berg J, Marcucci R, Price MJ, Valgimigli M, Kim HS, et al. Impact of platelet reactivity on clinical outcomes after percutaneous coronary intervention. A collaborative meta-analysis

of individual participant data. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:1945-54. <http://doi.org/fbx9xb>

8. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, Montalescot G, Ruzyllo W, Gottlieb S, et al; TRITON-TIMI 38 Investigators. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2007;357:2001-15. <http://doi.org/d2spwt>

9. Assessment of Dual AntiPlatelet Therapy with Drug Eluting Stents (ADAPT-DES) Presentado en TCT 2011, San Francisco, USA.

10. Bonello L, Tantry US, Marcucci R, Blindt R, Angiolillo DJ, Becker R, et al; Working Group on High On-Treatment Platelet Reactivity. Consensus and future directions on the definition of high on-treatment platelet reactivity to adenosine diphosphate. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:919-33. <http://doi.org/crhtms>

11. Hochholzer W, Trenk D, Frundi D, Blanke P, Fischer B, Andris K, et al. Time dependence of platelet inhibition after a 600-mg loading dose of clopidogrel in a large, unselected cohort of candidates for percutaneous coronary intervention. *Circulation* 2005;111:2560-4. <http://doi.org/fsdd6t>

12. Price MJ, Berger PB, Teirstein PS, Tanguay JF, Angiolillo DJ, Spriggs D, et al; GRAVITAS Investigators. Standard- vs high-dose clopidogrel based on platelet function testing after percutaneous coronary intervention: the GRAVITAS randomized trial. *JAMA* 2011;305:1097-105. <http://doi.org/dsp9t8>

Declaración de conflicto de intereses

Los autores declaran que no poseen conflictos de intereses.