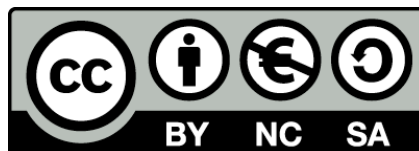




UNIVERSITAT DE
BARCELONA

Parada cardíaca Extra-hospitalaria e Hipotermia terapéutica en el Síndrome Coronario Agudo: riesgo de trombosis y hemorragias

Gustavo David Jiménez Brítez



Aquesta tesi doctoral està subjecta a la llicència Reconeixement- NoComercial – CompartirIgual 4.0. Espanya de Creative Commons.

Esta tesis doctoral está sujeta a la licencia Reconocimiento - NoComercial – CompartirIgual 4.0. España de Creative Commons.

This doctoral thesis is licensed under the Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0. Spain License.



UNIVERSITAT DE
BARCELONA

**Parada cardíaca Extra-hospitalaria e Hipotermia
terapéutica en el Síndrome Coronario Agudo:
riesgo de trombosis y hemorragias**

Tesis elaborada y presentada por
Gustavo David Jiménez Brítez

Directores de tesis: **Dr. Manel Sabaté Tenas y el Dr. Xavier
Freixa Rofastes**

Línea de investigación: Biopatología y bioingeniería
respiratoria, cardiovascular y renal.

Grupo de Investigación: Aterosclerosis y enfermedad coronaria

Barcelona, 2018

AGRADECIMIENTOS:

En primer lugar a mis directores de tesis, El Dr. Xavier Freixa y el Dr. Manel Sabaté, profesionales a los que admiro y a los que agradezco sus consejos y supervisión en el desarrollo de esta tesis y en general por su ayuda en mi desarrollo como persona, cardiólogo, investigador y cardiólogo intervencionista.

A mi país Paraguay a través de su programa nacional de becas “Don Carlos Antonio López” que gracias a su inmensa ayuda me permitió continuar mi formación profesional y como investigador en Barcelona

A mis compañeros de residencia del Hospital Clinic de Barcelona, hoy amigos que me han ayudado en todo para la presente tesis y durante mi estancia en el Hospital

A los compañeros de trabajo del Servicio de Cardiología del Hospital Clinic, incluidos los adjuntos, residentes, persona de enfermería, técnicos, auxiliares, secretarías, camilleros y demás profesionales por su trato afectuoso conmigo como residente primero y fellow después son 8 años juntos.

A mis padres y hermanos por todo su apoyo y motivación de siempre a la distancia.

A los amigos de la vida de aquí y allá por estar siempre.

A todos mis familiares por el cariño y el soporte de siempre

A Adriana compañera de vida por su paciencia y apoyo incondicional

PROLOGO

La presente tesis se desarrolla dentro del programa de Doctorado en medicina de la Universidad de Barcelona.

Se presenta con el formato de compendio de artículos publicados.

Se incluyen 3 subproyectos: dos subproyectos como artículos originales publicados en la revista "Resuscitation Journal" y un subproyecto como carta científica publicado en la Revista Española de Cardiología.

Así también se añade en anexos y como parte de la discusión una editorial sobre el subproyecto 1 publicado en la revista "Resuscitation" y la continuidad del proyecto de investigación presentado como comunicación en el congreso "EUROPCR 2018" en París, Francia

1. INTRODUCCIÓN	13
1.1 Parada Cardíaca Extra-Hospitalaria	15
1.1.1 Síndrome Post Parada Cardíaca	15
1.2 Hipotermia terapéutica	16
1.2.1 Protocolo de Hipotermia	18
1.2.2 Efectos secundarios de la hipotermia terapéutica	19
1.2.3 Parada Cardíaca Extra-Hospitalaria, Hipotermia Terapéutica y Trombosis de Stent	21
1.2.4 Hipotermia y hemorragia	22
1.3 Evidencia actual de tratamiento antiagregante en Parada Cardíaca Extra Hospitalaria e Hipotermia terapéutica	24
1.3.1 Inhibidores del receptor P2Y12	26
1.3.2 Inhibidores de la glicoproteína IIb-IIIa	30
2. HIPÓTESIS	33
3. OBJETIVOS	37
4. MATERIAL Y MÉTODOS	41
5. ARTÍCULOS PUBLICADOS	45
6. DISCUSIÓN	63
7. CONTINUIDAD DEL TRABAJO DE INVESTIGACIÓN	77
8. CONCLUSIONES	81
9. BIBLIOGRAFÍA	85
10. ANEXOS	95

1.1 PARADA CARDIACA EXTRA-HOSPITALARIA

La Parada Cardíaca Extra-hospitalaria (PCEH) es la principal causa de muerte en Europa y Estados Unidos de América (EUA). El número de pacientes que anualmente sufre PCHE en estas dos partes del mundo han sido reportadas en 275.000 y 420.000 respectivamente (1).

De éstos, algunos recuperan la circulación espontánea y son transferidos al hospital. De los pacientes que sobreviven al evento inicial y son admitidos al hospital, aproximadamente el 50% muere antes del alta hospitalaria y sólo dos tercios de los restantes son dados de alta con buen pronóstico neurológico (2,3). En 2014, en EUA la supervivencia al alta hospitalaria para las PCEH no traumáticas independiente del primer ritmo inicial fue solo del 12% (3). Aproximadamente del 20 al 30% de las PCHE tienen una arteria coronaria ocluida o una lesión coronaria inestable, incluso en ausencia de cambios en el segmento ST del electrocardiograma (ECG) (4).

El síndrome coronario agudo (SCA) es una de las principales causas de PCHE. La aparición de una arritmia cardíaca letal en el contexto de un infarto agudo de miocardio es una de las principales causas de mortalidad en el medio extra hospitalario. Diversos trabajos han demostrado el beneficio de un cateterismo coronario con una intervención coronaria percutánea (ICP) primaria en la fase aguda de todo paciente superviviente a una PCEH de probable origen cardíaco (4-6).

1.1.1 SINDROME POST PARADA CARDIACA

Los pacientes que sobreviven a una PCEH sufren una lesión por isquemia-reperusión general denominada síndrome post parada cardíaca (7), que puede conducir a mala evolución neurológica y muerte. Este síndrome inicia una cascada de reacciones

inflamatorias nocivas en el organismo que puede continuar durante varios días. El tratamiento dirigido a reducir al mínimo la respuesta inflamatoria y la muerte celular en el periodo de reperfusión puede mejorar los resultados clínicos tras la parada cardiaca. Una de las pocas estrategias de tratamiento intrahospitalario de eficacia probada es la inducción de una hipotermia terapéutica (HT) (8). El International Liaison Committee on Resuscitation (ILCOR) recomienda desde 2003 la HT. El principal efecto protector de la HT consiste en reducir la lesión cerebral general a través de efectos multifactoriales, disminuyendo el metabolismo corporal y cerebral en general, la apoptosis, la entrada de Ca^{2+} en las células, la acidosis intracelular y extracelular, la acumulación del neurotransmisor excitotóxico glutamato, la liberación de glicina, la inflamación y la producción de óxido nítrico y radicales libres.

1.2 HIPOTERMIA TERAPEUTICA

La HT se define como una disminución inducida de la temperatura corporal hasta conseguir rangos entre 32 y 34°C mantenidos y controlados durante un período de tiempo variable en función del tipo de agresión neurológica (8). En 1959, se describió por primera vez el uso eficaz de la HT después de la parada cardiaca, tras aplicarla a 12 pacientes. Sin embargo, no fue hasta el año 2002, en que dos estudios demostraron la validez clínica y su aplicabilidad en pacientes comatosos supervivientes a una PCEH secundaria a ritmos desfibrilables (taquicardia ventricular o fibrilación ventricular) (9,10). Como resultado, las guías de reanimación cardiopulmonar de la European Resuscitation Council y la American Heart Association recomendaron el uso la HT en este tipo de pacientes (11).

Aunque sólo se había demostrado su efecto beneficioso en pacientes con fibrilación ventricular inicial, la ILCOR afirmó que este tratamiento podría ser beneficioso también en otros ritmos iniciales de la parada cardíaca (12). Es importante señalar que se produce una lesión por reperfusión cerebral en todos los pacientes con parada cardíaca y en coma, sea cual sea el ritmo inicial; por lo que parece razonable utilizar la HT con independencia de cuál sea el ritmo inicial cuando esté indicado un tratamiento activo. Aunque los pacientes con ritmos no tratables mediante descarga eléctrica tienen peor pronóstico y menor supervivencia, en los últimos años la HT ha contribuido también a mejorar el pronóstico neurológico en estos pacientes (13).

El estudio Target Temperature Management After Cardiac Arrest (TTM), fue un ensayo multicéntrico en el que se incluyeron a 950 pacientes con PCEH en el que se comparó la asistencia estándar tras la reanimación con la temperatura de 33°C frente a la de 36°C durante 24 h en pacientes supervivientes de una parada cardíaca y en coma, con independencia de su ritmo cardíaco inicial. No se observaron diferencias significativas en cuanto mortalidad y el pronóstico neurológico al alta hospitalaria entre los grupos (14), considerando como principal factor protector el evitar que los pacientes desarrollen fiebre, por lo que actualmente la guía Europea de reanimación recomienda una estrategia de control de la temperatura entre 33º a 36º C, evitando sobre todo la fiebre en pacientes comatosos tras de una PCEH (5).

Este plan de tratamiento estandarizado incluye un enfoque inicial centrado en optimizar la hemodinámica, la ventilación y la oxigenación, un tratamiento temprano de la causa de la parada, es decir, la realización de una angiografía coronaria y la consiguiente ICP si está indicada, evitando la hiperglucemia, y detectando y tratando precozmente las crisis epilépticas.

La combinación de la aplicación de HT y la revascularización percutánea en contexto de un SCA se ha mostrado tanto efectiva como segura (4-6). Sin embargo, la HT no está exenta de complicaciones, siendo las alteraciones de la coagulación y las complicaciones infecciosas las más destacadas (15). De la misma forma, en algunos estudios se ha objetivado una mayor tendencia a producirse trombosis del stent entre los pacientes sometidos a HT (16), si bien en otros no se ha observado esta relación (17) y por tanto no se ha podido establecer aún una relación causal.

1.2.1 PROTOCOLO DE HIPOTERMIA

El tratamiento con HT puede dividirse en tres partes: inducción, mantenimiento y recalentamiento. Aunque no se dispone de evidencia clara respecto al objetivo óptimo de temperatura, cuando se decide aplicar un tratamiento activo, se recomienda iniciar el enfriamiento con la mayor rapidez posible (18).

Se describe el protocolo utilizado actualmente por nuestra Unidad de Cuidados Intensivos.

La HT se inicia en el área de emergencia por la administración de solución salina 4 ° C, 30 ml / kg (máximo: 2 l) infundido en 30 min. La infusión se detiene al llegar a la temperatura de 33,5 ° C. En la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI), los pacientes reciben el tratamiento estándar que incluía la ventilación mecánica y la corrección de inestabilidad cardiovascular. Todos los pacientes son sedados con una inyección de midazolam y morfina a dosis que se ajustan para la ventilación mecánica. La relajación neuromuscular se realiza con la infusión cisatracurio para evitar temblores musculares. Se implanta un catéter urinario con sensor de temperatura (sonda de Foley, Rüsç serie de sensores 400 [de silicio], Curity, Tyco, Athione, Irlanda). Se

utiliza el sistema de HT extracorpórea (Medivance Sistema dom Ártico, Louisville, Colorado) para controlar la temperatura. Todos los pacientes deben alcanzar los 33 ° C en menos de 8 h de una PCEH, y se debe mantener esta temperatura durante 24 h. El calentamiento se lleva a cabo en forma gradual en 24 a 30 h, con una velocidad de 0,10 a la 0,15° C / h (16).

1.2.2 EFECTOS SECUNDARIOS DE LA HIPOTERMIA TERAPEUTICA

La HT tiene efectos diversos en varios sistemas del organismo, los estudios clínicos indican que la HT no aumenta el riesgo ni el número de complicaciones en comparación con lo observado en otros pacientes similares no tratados con HT (9). La neumonía por aspiración y/o la ventilación mecánica pueden ser la complicación más importante durante el periodo tras la reanimación, con una incidencia de hasta el 50% en varios estudios, aunque no es más frecuente en los pacientes tratados con HT (9,10,13). La HT puede causar una disfunción tubular renal y un aumento de la diuresis, lo que se debe tener en cuenta durante al menos las primeras 24 h, cuando el paciente necesita un balance de líquidos positivo debido a la disfunción miocárdica y el síndrome de tipo sepsis que se produce en la fase inicial en los pacientes en parada cardiaca. La HT puede causar hipofosfatemia, hipomagnesemia, hipocalcemia o hipopotasemia (7,13). Además, la HT puede inducir una hiperglucemia al reducir la sensibilidad a la insulina y a su secreción, pero esto suele ser fácil de controlar con la administración de insulina (13). Como consecuencia de estos mecanismos, se recomienda claramente un control estricto de los electrolitos y la glucosa en sangre, sobre todo en las fases de enfriamiento y recalentamiento.

La hemorragia con necesidad de transfusión es muy poco frecuente, y en un estudio afectó a un 4% del total de pacientes; su riesgo era significativamente mayor si se realizaban una angiografía e ICP (el 2,8 y el 6,2% respectivamente) (13). Sin embargo, la angiografía y la ICP tempranas fueron también factores predictivos de buena evolución, por lo que el efecto neto de la HT y la ICP es obviamente favorable (4-6)

Nielsen et al describieron los acontecimientos adversos que se produjeron en el periodo tras la reanimación en pacientes tratados con HT, y exploraron mediante un modelo multivariable su relación con la mortalidad. Es importante señalar que el aumento de la frecuencia de hemorragia y sepsis después de procedimientos invasivos (angiografía coronaria, ICP, dispositivos intravasculares de enfriamiento, balón de contrapulsación intraaórtico) no se asoció a un aumento de la mortalidad. En cambio, la hiperglucemia persistente y las crisis epilépticas tratadas con anticonvulsivos sí se asociaron a mayor mortalidad en estos pacientes (19).

A nivel cardiaco los efectos secundarios más frecuentes en el periodo tras la reanimación son las arritmias graves. La taquicardia y la bradicardia se observan en un 33 y un 41% de los pacientes respectivamente (13). Además, tras la reanimación aparece una disfunción miocárdica, reversible precozmente tras la parada cardiaca, que afecta a la hemodinámica en el periodo inmediato tras la reanimación. Sin embargo, a pesar de que la bradicardia se considera generalmente un efecto secundario, en los pacientes tratados con HT después de una parada cardiaca puede haber un efecto de bloqueo beta positivo en el corazón isquémico. En un estudio se describió que en los pacientes en shock cardiogénico la HT aportó apoyo circulatorio, aumentó la resistencia vascular sistémica con una reducción del uso de vasopresores y redujo el consumo de oxígeno (20). Esto indica que la HT podría ser una opción

terapéutica para pacientes hemodinámicamente inestables, con independencia de la parada cardíaca.

1.2.3 PARADA CARDIACA EXTRA-HOSPITALARIA, HIPOTERMIA TERAPEUTICA y TROMBOSIS DE STENT

La trombosis del stent (TS) es una entidad que en la era actual afecta a menos del 1% de los pacientes sometidos a angioplastia con stent (21) pero que se asocia a una elevada morbilidad y mortalidad. Una TS implica en muchos casos una oclusión completa de la arteria y por tanto la aparición de un infarto agudo de miocardio. En pacientes conscientes, la reproducción de los síntomas es el signo de alarma que permite realizar un ECG de manera precoz, diagnosticar el infarto y enviar el paciente al laboratorio de hemodinámica para desobstruir el stent trombosado lo antes posible. Por el contrario, en pacientes intubados y por tanto inconscientes, la detección de un infarto agudo de miocardio es generalmente difícil y en muchos casos tardía. Una falta de detección o una detección tardía de un infarto implica la pérdida de los beneficios de una angioplastia precoz y por tanto un mayor tamaño de infarto. El aumento del tamaño del infarto se asocia inevitablemente a un aumento de la morbilidad y mortalidad tanto a corto como largo plazo (22). De esta manera, los pacientes sometidos a HT, al estar intubados, son pacientes especialmente susceptibles a la detección tardía de una potencial TS

La incidencia de TS en pacientes con PCEH en contexto de SCA ha sido pobremente estudiada, con variables resultados entre 1,4 y 45,5% en pequeñas series (16,17,23-28). Inicialmente Penela et al, reportaron de manera retrospectiva de un total de 28 pacientes que fueron sometidos a HT tras parada cardíaca. En 15 de ellos el

responsable del evento fue un SCA. En estos pacientes se implantaron un total de 11 stents. Durante el seguimiento se observaron 5 trombosis de stent, una aguda (durante las primeras 24 horas) y 4 subagudas (durante la primera semana) (16). Otros estudios confirmaron este hallazgo (23-25) sin embargo otros no (26,28), por lo que la relación de HT y TS es controvertido. El estado post parada cardiaca podría aumentar el riesgo de TS por los siguientes mecanismos: a) dificultad y retraso en la administración de inhibidores de la P2Y12 en estos pacientes; b) dificultad en la absorción de los fármacos antiplaquetarios; c) shock y el fallo de múltiples órganos pueden reducir el metabolismo de los fármacos: y d) el uso de fármacos que requieren metabolización hepática (clopidogrel, prasugrel) (23,29,30) Además de estos mecanismos la HT crea un estado protrombótico con una activación plaquetaria por el frío, una probable disfunción endotelial, y una disminución en el flujo de las arterias coronarias (31-32)

Dadas las importantes implicaciones pronosticas de la TS y teniendo en cuenta las dificultades de un diagnóstico precoz en pacientes con PCEH sometidos a HT, un porcentaje tan elevado de TS resulta intolerable en la época actual y requiere un análisis exhaustivo que permita detectar lo antes posible las causas que lo provocan y aplicar estrategias que permitan minimizar este riesgo.

1.2.4 HIPOTERMIA Y HEMORRAGIA

La hemorragias mayor en pacientes con SCA es un factor predictor de mortalidad post ICP (24).

La hipotermia por debajo de 33º afecta a la síntesis y la cinética de enzimas de coagulación, la generación de trombina e inhibidores del activador del plasminógeno

y se relaciona con la disfunción de las plaquetas, y esto puede estar asociado con un mayor riesgo de ambos eventos trombóticos y hemorrágicos (33,34). En este sentido, Orban et al. reportaron un aumento de la hemorragia mayor en pacientes con shock cardiogénico tratados con ICP primaria y HT en comparación con aquellos sin HT (24). Del mismo modo, Gouffran et al observaron una tasa de hemorragia mayor del 25,7%, según el Bleeding Academic Research Consortium (BARC) (35) en una cohorte de 101 sobrevivientes de PCEH tratados con ICP primaria e HT (25).

Jacob et al (36) investigaron la influencia del control de la temperatura a 33° o 36° en parámetros estándar de coagulación y con la trombelastografía (TEG) en 171 PCEH. Ellos observaron que el recuento de plaquetas fue significativamente menor a 33°, pero ningún parámetro de coagulación ni TEG mostraron diferencias entre los grupos. No hubieron diferencias en la incidencia de sangrado entre los grupos. El estado post parada cardíaca podría por si mismo aumentar el riesgo de sangrado de estos pacientes (acidosis, daño de tejidos, altos niveles de catecolaminas intrínseca o terapéutica, reanimación cardiopulmonar previa), por lo que el papel de HT en el aumento de incidencia de sangrados es controvertido.

1.3 EVIDENCIA ACTUAL DE TRATAMIENTO ANTIAGREGANTE EN PARADA CARDIACA EXTRA-HOSPITALARIA E HIPOTERMIA TERAPEUTICA

Actualmente no existen recomendaciones específicas para el tratamiento antitrombótico en pacientes con PCEH causadas por un SCA (5).

Trabajos previos muestran cómo la hipotermia produce una activación sistémica de las plaquetas, siendo el receptor plaquetario P2Y12 el principal mediador (37). El receptor P2Y12 es la principal diana terapéutica de los fármacos antiagregantes que se utilizan en asociación con la aspirina para reducir los eventos coronarios y en especial la TS tras realizar una angioplastia.

Las guía europea sobre el tratamiento del infarto agudo de miocardio en pacientes con elevación del segmento ST en su última actualización en 2017 (38), recomienda el tratamiento con los inhibidores más potentes de la P2Y12 (ticagrelor, prasugrel) como primera línea de tratamiento, el clopidogrel se reserva cuando estos no están disponibles o contraindicados. Así también incluye como nueva recomendación en la posibilidad de administrar el inhibidor de P2Y12 endovenoso, cangrelor si no se han administrado previamente inhibidores vía oral. Los IGP IIb-IIIa solo deben considerarse de rescate en casos de fenómeno de ausencia de reperfusión (no reflow) o complicaciones trombóticas, desaparece la indicación de guías anteriores de considerar el pre tratamiento con estos fármacos para pacientes de riesgo transferidos para ICP primaria.

En la figura 1 se observan las actuales recomendaciones para el tratamiento antiagregante en pacientes con SCA sometidos a una angioplastia.

Figura 1

Terapia antiplaquetaria peri y post procedimiento en pacientes sometidos a una angioplastia primaria		
Recomendaciones	Clase	Nivel
Terapia antiplaquetaria		
Se recomienda un potente inhibidor del receptor P2Y12 (prasugrel, ticagrelor) o clopidogrel si los otros no estan disponibles o contraindicados.	I	A
AAS (oral o endovenoso en pacientes que no pueden tragar) es recomendado si no hay contraindicaciones.	I	B
Inhibidores de la GP lib-IIIa deberían ser considerado como rescate en caso de complicaciones trombóticas o no reflow.	Ila	C
Cangrelor podría ser considerado en pacientes que no han recibido un inhibidor de los receptores de la P2Y12.	Ilb	A

Extraída de ESC 2017 Guidelines for Management of AMI-STEMI

1.3.1 INHIBIDORES DEL RECEPTOR P2Y12

En la actualidad, los fármacos más utilizados en la práctica clínica son clopidogrel, prasugrel y ticagrelor. Los tres fármacos se administran por vía oral pero tienen un metabolismo y una potencia antiagregante diferente (figura 2,3). Clopidogrel y prasugrel requieren ser metabolizados por las enzimas hepáticas CYP2C19 a su metabolito activo para conseguir bloquear el receptor P2Y12. En pacientes sometidos a HT se ha observado un enlentecimiento del metabolismo hepático que podría asociarse a un retraso de la activación de estos dos fármacos. Por el contrario, ticagrelor es activo en su forma inicial ya que actúa directamente sobre el receptor P2Y12 sin requerir una metabolización previa. Estudios experimentales y clínicos han demostrado que ticagrelor tiene una potencia antiagregante entre el 30 y 40% superior al clopidogrel (39,40).

Otro de los aspectos a tener en cuenta en pacientes bajo HT es la absorción de los fármacos administrados por vía oral. Numerosos estudios han demostrado que la HT reduce el metabolismo gastrointestinal y por tanto podría modificar la farmacocinética y farmacodinámica de los fármacos administrados por vía oral (41). En pacientes con SCA sometidos a implante de stent coronario no sólo es necesario alcanzar unos niveles de antiagregación adecuados también es importante conseguirlo lo más rápido posible. La consecución de una correcta antiagregación durante la angioplastia se ha asociado a unos mejores resultados de la misma con mejoría del flujo coronario y reducción del tamaño del infarto. Por este motivo, en muchos centros se administra doble tratamiento antiagregante antes de cateterizar al paciente e implantar un stent. No obstante, en los casos urgentes, esta estrategia no es posible o el tiempo entre la administración del fármaco y el inicio de acción es

insuficiente (39). Este es el caso de los cateterismos urgentes o angioplastias primarias en pacientes con paradas cardiacas sometidos a HT. El pico de acción tras administrar un tratamiento antiagregante en bolus varía entre fármacos siendo más rápido con ticagrelor (1-2 horas) y prasugrel (1-3 horas) que con clopidogrel (4-6 horas) (16). En este contexto, la administración de fármacos endovenosos de esta (cangrelor) u otras familias como los inhibidores de la glicoproteína IIb-IIIa (IGP IIb-IIIa) (abcximab, tirofiban y eptifibatide) podría suponer una ventaja respecto a los fármacos orales al ayudar a conseguir un efecto antiagregante adecuado de forma inmediata.

La doble terapia anti plaquetaria (DTAP) con aspirina y el inhibidor P2Y12 son el tratamiento estándar para los pacientes después de la ICP. De acuerdo con ello, DTAP se ha integrado en el tratamiento de pacientes después de la OHCA que se someten a ICP y posteriormente se tratan con HT. En el ensayo PLATO (40) ticagrelor se asoció con una reducción significativa de eventos cardiovasculares, mortalidad cardiovascular, mortalidad por todas las causas y TS en pacientes con SCA en comparación con clopidogrel. En este sentido, Tilemann et al. informaron que la administración de ticagrelor triturado a través de sonda nasogástrica inhibió confiablemente la función plaquetaria, independientemente de la presencia de hipotermia en pacientes con PCEH en contexto de un SCA (41), y otros estudios confirmaron estos hallazgos(30,43-44).

El cangrelor es un potente antagonista reversible del receptor P2Y12 análogo del ATP, con una semivida < 10min. 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 hemoislas intratables) o requieran una rápida inhibición plaquetaria. 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). 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 (45).

En la Figura 2 y 3 se observan las características y el metabolismo de los distintos fármacos antagonistas del receptor plaquetario P2Y₁₂.

Figura 2

Clase fármaco	Conversión metabólica	Reversible	Administración	Vida media	Duración de acción
Clopidogrel	Tienopiridina	Sí	No	Oral	7h
Prasugrel	Tienopiridina	Sí	No	Oral	3,5h
Ticagrelor	Ciclopentil triazopirimidina	No	Sí	Oral	12h
Cangrelor	Análogo de ATP	No	Sí	Intravenosa	2-5min

Características del los fármacos antagonistas del receptor ADP P2Y12. Extraído de

Rev Esp Cardiol Supl. 2013;13(B):8

Figura 3

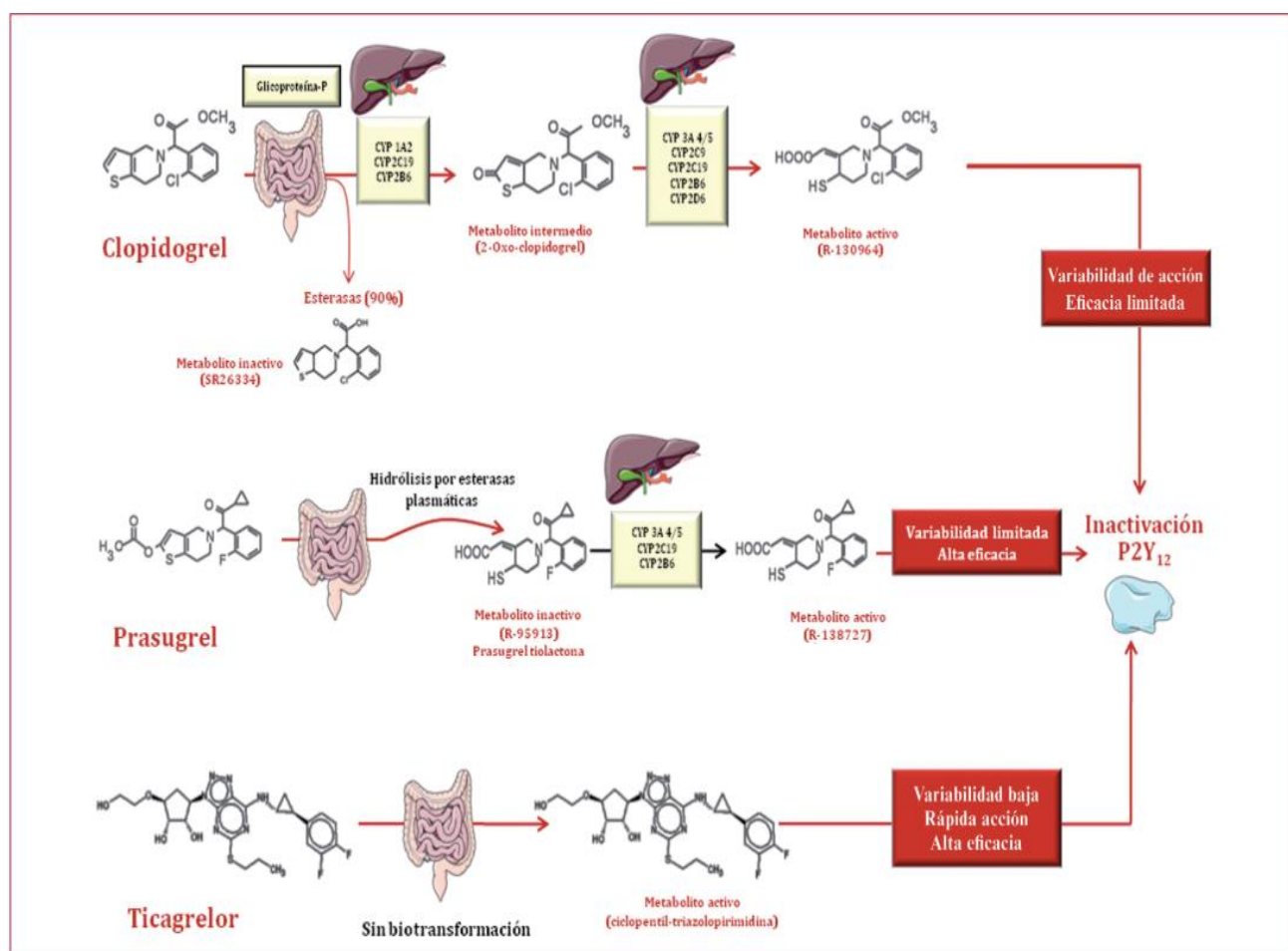


Figura 3: Metabolismo de los distintos fármacos orales inhibidores del receptor plaquetario P2Y₁₂. Extraído de Rev Esp Cardiol Supl. 2013;13(B):8

1.3.2 Inhibidores de la glicoproteína 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 (α IIb β 3, 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. 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. 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). Los cuatro fármacos se administran por vía endovenosa (45). La activación del receptor de la glicoproteína IIb-IIIa es el eslabón final común de la agregación plaquetaria, que produce una inhibición muy intensa de la agregación plaquetaria y la unión de las plaquetas al tejido conectivo, por lo que están asociados con un mayor tasa de hemorragias graves. Actualmente solo esta indicado su uso en pacientes con complicaciones trombóticas en contexto de una ICP (38). El uso de IGP IIb-IIIa parecía representar una opción muy atractiva para reducir los episodios trombóticos en pacientes con HT por tres razones principales: 1) la acción inmediata después de la administración; 2) la administración endovenosa en pacientes que no pueden tragar; 3) los altos niveles de inhibición de plaquetas que producen.

SUBPROYECTO 1 : Ticagrelor vs. Clopidogrel en pacientes comatosos luego de una PCEH sometidos a ICP e hipotermia terapéutica

- La HT en pacientes con SCA tiene un efecto protrombótico que está mediado por una activación sistémica de la función de agregación plaquetaria y una disminución de la acción de los fármacos antiagregantes por diferentes razones (reducción de la absorción y metabolismo). Dado que el ticagrelor tiene perfil de acción antiagregante más rápido y potente que el clopidogrel y no requiere metabolización hepática, pensamos que en pacientes con PCEH e HT en contexto de un SCA , se objetivara una disminución de la incidencia de TS con el uso de ticagrelor comparando con clopidogrel.

SUBPROYECTO 2: Uso de inhibidores del la glicoproteína IIb-IIIa en pacientes comatosos luego de una PCEH sometidos a ICP e hipotermia terapéutica

- Como la HT y la PCEH causan alteraciones plaquetarias y de la coagulación se objetivará una mayor tasa de sangrados con el uso de inhibidores del glicoproteína IIb-IIIa (IGP IIb-IIIa) en pacientes comatosos supervivientes de una PCEH en contexto de un SCA sometidos a HT comparando con pacientes con PCEH en los que no se usaron IGP IIb-IIIa

SUBPROYECTO 3: Eventos trombóticos y hemorrágicos en pacientes comatosos

luego de una PCEH sometidos a ICP según el uso o no de HT

- La PCEH por sí misma pueden causar alteraciones plaquetarias y en la coagulación, así como una disminución en la absorción y metabolismo de los fármacos antiagregantes. La HT podría relacionarse con una activación de la agregación plaquetaria inducida por el frío, una menor para la absorción de los fármacos antiagregantes por vía digestiva, un enlentecimiento de la metabolización de los fármacos y una probable disfunción endotelial. Así también la hipotermia por debajo de 33º afecta la síntesis y la cinética de enzimas de la coagulación, la generación de trombina e inhibidores del activador del plasminógeno y se relaciona con disfunción de plaquetas, y eso podría favorecer la aparición de sangrados. Por lo que pensamos que en pacientes con PCEH e SCA sometidos a HT se observarán mayor tasa de eventos trombóticos y hemorrágicos que en controles históricos de PCEH sin HT.

SUBPROYECTO 1 : Ticagrelor vs. Clopidogrel en pacientes comatosos luego de una PCEH sometidos a ICP e hipotermia terapéutica

1.1 Comparar la incidencia de TS y eventos hemorrágicos entre el uso de ticagrelor o clopidogrel en pacientes con SCA sometidos a una ICP después de una PCEH en HT.

SUBPROYECTO 2: Uso de inhibidores de la glicoproteína IIb-IIIa en pacientes comatosos luego de una PCEH sometidos a ICP e hipotermia terapéutica

2.1 Definir el beneficio clínico del uso de IGP IIb-IIIa en pacientes con PCEH en contexto de SCA sometidos a ICP bajo tratamiento con HT, evaluando la incidencia de eventos hemorrágicos y trombóticos según el uso o no IGP IIb-IIIa.

SUBPROYECTO 3: Eventos trombóticos y hemorrágicos en pacientes comatosos luego de una PCEH sometidos a ICP según el uso o no de HT

3.1 Determinar la incidencia de eventos hemorrágicos y trombóticos en pacientes con SCA después de una PCEH según recibieron o no HT.

4. MATERIAL Y MÉTODOS

SUBPROYECTO 1 : Ticagrelor vs. Clopidogrel en pacientes comatosos luego de una PCEH sometidos a ICP e hipotermia terapéutica

La población de estudio del primer subproyecto estuvo constituida por todos los pacientes con PCEH ingresados en nuestro hospital entre enero de 2010 y agosto de 2016 con SCA, sometidos a ICP primaria bajo HT. Los criterios de exclusión incluyeron pacientes con SCA sin implantación de stent y pacientes que murieron antes del procedimiento índice. Aunque los pacientes que recibieron prasugrel se incluyeron en la cohorte principal, el pequeño número de sujetos en este grupo impidió cualquier comparación específica con ticagrelor o clopidogrel. Se comparó la incidencia de eventos trombóticos incluyendo la TS y la incidencia de eventos hemorrágicos según el uso de ticagrelor o clopidogrel.

SUBPROYECTO 2: Uso de inhibidores de la glicoproteína IIb-IIIa en pacientes comatosos luego de una PCEH sometidos a ICP e hipotermia terapéutica

En el segundo subproyecto la población de estudio estuvo constituida por todos los pacientes con PCEH ingresados en nuestro hospital entre enero de 2010 y septiembre de 2015, con PCEH y SCA sometidos a ICP bajo HT. Los criterios de exclusión incluyeron el uso de derivados coumarínicos, el uso previo de agentes fibrinolíticos y los pacientes que murieron antes de la intervención inicial. Se valoró el beneficio clínico del uso de IGP IIb-IIIa en pacientes con PCEH en contexto de SCA sometidos a ICP bajo tratamiento con HT, evaluando la incidencia de eventos hemorrágicos y trombóticos según el uso o no IGP IIb-IIIa.

SUBPROYECTO 3: Eventos trombóticos y hemorrágicos en pacientes comatosos luego de una PCEH sometidos a ICP según el uso o no de HT.

La población de estudio del tercer subproyecto estuvo constituida por todos los pacientes con PCEH ingresados en nuestro hospital entre enero de 2005 y diciembre de 2016 con SCA y PCEH sometidos a ICP. Desde enero de 2010, el protocolo HT se inició en nuestro centro para pacientes comatosos luego de una PCEH de presunta causa cardíaca, independientemente del ritmo inicial y se utiliza actualmente. Comparamos la incidencia de eventos trombóticos que incluyeron: trombosis venosa profunda, tromboembolismo pulmonar y trombosis de stent durante la hospitalización, así como la incidencia de eventos hemorrágicos de estos pacientes con un control histórico en los que no se realizó HT entre los años 2005 y 2009.

Los criterios de exclusión incluyeron el uso de antagonistas de la vitamina K, el uso previo de un fibrinolítico, hemorragia intracraneal aguda sospechada o conocida o accidente cerebrovascular, y pacientes que murieron antes del procedimiento índice.

La metodología específica de cada uno de los subproyectos está detallada en los artículos publicados e incorporados a la presente tesis.



Clinical paper

Out-of-hospital cardiac arrest and stent thrombosis: Ticagrelor versus clopidogrel in patients with primary percutaneous coronary intervention under mild therapeutic hypothermia[☆]



Gustavo Jiménez-Brítez, Xavier Freixa^{*}, Eduardo Flores-Umanzor, Rodolfo San Antonio, Gala Caixal, John Garcia, Marco Hernandez-Enriquez, Rut Andrea, Ander Regueiro, Mónica Masotti, Salvatore Brugaletta, Victoria Martin, Manel Sabaté

Cardiology Department, Hospital Clinic de Barcelona, Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), University of Barcelona, Barcelona, Spain

ARTICLE INFO

Article history:

Received 9 December 2016
Received in revised form 19 January 2017
Accepted 15 February 2017

Keywords:

Mild therapeutic hypothermia
Out-of-hospital cardiac arrest
Stent thrombosis
Ticagrelor

ABSTRACT

Background: Out-of-Hospital Cardiac Arrest (OHCA) and mild therapeutic hypothermia (MTH) have been linked to increased risk of Stent Thrombosis (ST) in comatose survivors who undergo percutaneous coronary intervention (PCI). In this sense, there is no formal recommendation about which antiplatelet regimen should be used in patients with acute coronary syndromes (ACS) after OHCA.

Aims: To compare the incidence of probable/definite ST and bleeding events between ticagrelor and clopidogrel, in patients with ACS under MTH after an OHCA.

Methods and results: From January 2010 to August 2016, 144 patients underwent MTH after an OHCA. Overall, 114 had an ACS (79%) and 98 (67.3%) were treated with primary PCI and stent implantation. Among them, 61 (62.2%) were treated with clopidogrel, and 32 (32.6%) with ticagrelor. During hospitalization, the incidence of probable or definite ST was significantly higher in patients receiving clopidogrel compared to ticagrelor (11.4% vs. 0%; $p: 0.04$), and no significant differences in any (28.6% vs. 25%; $p: 0.645$) or major bleeding (BARC 3 or 5) (11.4% vs. 12.5%; $p: 0.685$) were found. Hospital mortality did not differ between groups (26.2% vs. 25%; $p: 0.862$).

Conclusions: In this study, as compared to clopidogrel, ticagrelor was associated with a lower rate of ST, without differences in haemorrhagic events in patients with OHCA for an ACS under MTH. Similarly to other settings, ticagrelor might be a valid alternative to clopidogrel in these patients.

© 2017 Elsevier B.V. All rights reserved.

Introduction

Acute coronary syndromes (ACS) are the commonest cause of malignant arrhythmias leading to sudden cardiac death.¹ Mild therapeutic hypothermia (MTH) and emergent coronary angiography with primary percutaneous coronary intervention (PCI) improves

outcomes in the setting of Out-of-Hospital Cardiac Arrest (OHCA) after a coronary event.^{2,3} MTH has been proposed to preserve neurological status in these patients.⁴

MTH has been associated with haemostasis and coagulopathy disorders.^{5,6} The relationship between a higher risk of stent thrombosis (ST) and OHCA is however very controversial. Whereas several studies have reported a higher risk of stent thrombosis (ST) after primary PCI in OHCA patients,^{7–12} some other studies did not find this association.^{13,14} A recent study suggested that just the fact of having suffered an OHCA by itself increases the risk of ST regardless the use of MTH.¹² Alterations in platelet reactivity and pharmacokinetics of antiplatelet agents with MTH may pre-dispose to ST in these patients.^{9–11}

Dual antiplatelet therapy (DAPT) with aspirin and P2Y12 inhibitor are the standard of care for patients after PCI.¹⁵ Accordingly, DAPT has been integrated into management of patients after OHCA who undergo PCI and subsequently are treated with MTH.

Abbreviations: ACS, acute coronary syndrome; BARC, bleeding academic research consortium; BMS, bare metal stent; DAPT, dual antiplatelet therapy; DES, drug eluting stent; GP IIb/IIIa, glycoprotein IIb/IIIa receptors; ICU, intensive cardiac unit; LVEF, left ventricle ejection fraction; MTH, mild therapeutic hypothermia; OHCA, out-of-hospital cardiac arrest; PCI, percutaneous coronary intervention; ST, stent thrombosis.

[☆] A Spanish translated version of the abstract of this article appears as Appendix in the final online version at <http://dx.doi.org/10.1016/j.resuscitation.2017.02.015>.

^{*} Corresponding author at: Cardiology Department, Hospital Clinic de Barcelona, IDIBAPS, C/Villarroel 170, 08036, Barcelona, Spain.

E-mail address: freixa@clinic.ub.es (X. Freixa).

Nonetheless there is no formal recommendations about which antiplatelet regimen should be used in patients with ACS and OHCA.¹ In the PLATElet inhibition and patient outcomes (PLATO) trial, ticagrelor was associated with a significant reduction of cardiovascular events, cardiovascular mortality, all cause mortality and ST in patients with ACS compared to clopidogrel,¹⁶ In this regard, Tilemann et al. reported that the administration of crushed ticagrelor via nasogastric tube reliably inhibited platelet function regardless of the presence of hypothermia in ACS patients,¹⁷ and other studies confirmed these findings.^{18–20}

Previous reports showing increased ST in OHCA patients with MTH did not focus in antiplatelet treatment until, although surprisingly, Gouffran et al. observed an increase of ST in patients treated with new P2Y12 inhibitors receptors (ticagrelor or prasugrel) compared to clopidogrel in a cohort of 101 OHCA treated with PCI and MTH.¹⁰ Thus, the aim of the study was to compare the incidence of ST and bleedings events between ticagrelor or clopidogrel in patients with ACS undergoing PCI after OHCA under MTH.

Methods

Patients

This was a single centre observational study. We retrospectively screened consecutive patients admitted to our Hospital between January 2010 and August 2016 with ACS and OHCA undergoing primary PCI under MTH. Exclusion criteria included patients with ACS without stent implantation, and patients who died before the index procedure. Although patients who received prasugrel were included in the main cohort, the small number of subjects in this group precluded any specific comparison with ticagrelor or clopidogrel. The study was approved by Ethics Committee of our centre (approval reference number 2013/8596) and complies with principles laid down in the Declaration of Helsinki.

Procedural characteristics

All surviving OHCA patients admitted to our centre without an evident extra cardiac cause were admitted immediately to the cardiac catheterization laboratory regardless of the clinical and ECG findings. If there was a high suspicion of ACS defined by ECG changes, initial shockable rhythm or previous chest pain, antithrombotic treatment with aspirin and heparin was initiated by emergency team prior to admission. Primary PCI was attempted if there was an acute coronary atherothrombotic lesion. The use of glycoprotein IIb/IIIa receptors inhibitors (GPIIb/IIIa) and manual thrombus aspiration were left to the operator preference. The length, diameter and type of stent Drug Eluting Stent (DES) or Bare Metal Stent (BMS), were also decided by the operator. After PCI all patients were transferred to the Intensive Cardiac Unit (ICU).

In order to reduce delays, most of the patients arrived without nasogastric tubing at the cardiac catheterization laboratory. Nasogastric tubing was therefore placed in the cath lab just after PCI, so the loading dose of P2Y12 inhibitors was crushed, dissolved and administered right after the PCI. Unfortunately, there was no accurate estimation of the time delay between PCI and P2Y12 inhibitors administration. P2Y12 inhibitors were however always administered within the 30 min after PCI and prior to the ICU transfer. Although small, this variable delay in drug administration may have contribute to the final results, as ticagrelor has a faster mechanism of action compared to clopidogrel.

The loading dose was followed by maintenance dose (clopidogrel 75 per day, prasugrel 10 mg per day, ticagrelor 90 mg bid.)

All patients received MTH according to the local ICU protocol. All patients reached 33 °C fewer than 8 h from cardiac arrest, and this

temperature was maintained for 24 h. Warming took place gradually in 24–30 h, with a rate of 0.10–0.15 °C/h. This protocol has been comprehensively described somewhere else.⁷ In the ICU, patients received standard treatment that included mechanical ventilation and correction of cardiovascular instability.

Data analysis

The baseline and procedural data of patients were systematically collected in a dedicated database. The primary endpoint was the occurrence of definite and probable stent thrombosis (ST),²¹ during hospitalization according to the Academic Research Consortium definitions, as well as the incidence of bleeding events according to the BARC criteria.²²

A routine angiography was not compulsory after baseline PCI and was only performed in case of a clinical event, ECG or echocardiography changes or severe hemodynamic instability.

Statistical analysis

Continuous variables were expressed as mean \pm standard deviation and non-normally distributed variables were expressed as median [inter-quartile range]. Categorical variables were expressed as count and percentage. Baseline characteristics between groups were compared using *t* test for continuous variables and chi-square test for categorical variables. Results were considered statistically significant at a *p*-value <0.05. Statistical analyses were carried out using SPSS package v20.0 (Chicago, IL, USA).

Results

From January 2010 to August 2016, 144 patients were treated with MTH after an OHCA. Overall, 114 had an ACS (79%) and 98 (67,3%) underwent primary PCI with stent implantation. Among them, 61 (62,2%) were treated with clopidogrel (clopidogrel group), 32 (32,6%) with ticagrelor (ticagrelor group) and 5 (5,1%) with prasugrel.

As shown in [Table 1](#), baseline characteristics were similar among groups. Of note, most of the patients presented cardiac arrest secondary to STEMI. Post-resuscitation shock was similar in both groups (65.5% in the clopidogrel group vs. 71.8% in the ticagrelor group; *p*=0.67). As shown in [Table 2](#), procedural data revealed no significant differences in the use of GP IIb-IIIa inhibitors or thromboaspiration, but a significant higher use of DES in the ticagrelor group.

Clinical outcomes

During hospitalization, 7 (7.1%) patients presented definite or probable ST, 7 (11,4%) in the clopidogrel group and none (0%) in the ticagrelor group (*p*:0,04). None of five patients with prasugrel presented ST ([Table 3](#)). Stent thrombosis was classified as acute in 2 patients and sub acute in the other 5 patients. Two patients with DES and 5 with BMS presented definite ST.

DES were implanted in 33 patients (16 in the clopidogrel and 17 in the ticagrelor group). Only 2 patients in the clopidogrel group (12.5%) presented ST and there were no significant differences among groups (12.5% vs. 0%, *p*=0.13). An individual and more comprehensive description of ST is provided in [Table 4](#).

There were no significant differences in any bleeding (28,6% with clopidogrel vs. 25% with ticagrelor; *p*:0,645) and major bleeding (BARC 3 or 5) (11,4% vs. 12,5; *p*=0,685) among groups ([Table 3](#)).

Sixteen (26,2%) patients in the clopidogrel group and 8 (25,0%) in the ticagrelor group died during hospitalization without significant differences between groups. Among them, 2 patients who

Table 1
Baseline clinical characteristics.

	Clopidogrel (n:61)	Ticagrelor (n:32)	p: value
Age, years, mean \pm SD	57, 4 \pm 12	56, 5 \pm 9,8	0.759
Male, n (%)	52 (85,2)	28 (87,5)	0.766
Smoking, n (%)	32 (52,4)	13 (40,6)	0.630
Hypertension, n (%)	26 (42,6)	11 (34,3)	0.308
Diabetes Mellitus, n (%)	10 (16,3)	6 (18,7)	0.359
Hypercholesterolemia, n (%)	30 (49,1)	12 (37,5)	0.243
Previous myocardial infarction, n (%)	11 (18)	6 (18,7)	0.139
Renal failure, n (%)	5 (8,1)	1 (3,1)	0.252
Initial shockable rhythm, n (%)	49 (80,3)	26 (81,2)	0.121
Total ischemic time, min. (mean \pm SD) ^a	125, 4 \pm 72,0	141, 3 \pm 52,1	0.338
Time from cardiac arrest to return of spontaneous circulation, min. (mean \pm SD)	30, 1 \pm 16,9	26, 1 \pm 10,6	0.292
ST- segment elevation myocardial infarction, n (%)	54 (88,5)	45 (27 (87)	0.675
Post-resuscitation shock, n (%)	40 (65,5)	32 (23 (71,8)	0.400
LVEF mean \pm SD	40, 3 \pm 16,3	41, 9 \pm 12,8	0.685

LVEF: left ventricular ejection fraction.

^a Time from symptom onset to coronary flow restoration.**Table 2**
Procedural characteristics.

	Clopidogrel (n:61)	Ticagrelor (n:32)	p: value
Culprit coronary artery, n (%)			0.197
LAD	27 (44,2)	17 (53,2)	
LCX	13 (21,3)	6 (18,7)	
RCA	19 (31,2)	8 (25)	
TIMI flow 0 or 1 before PCI, n (%)	34 (55,7)	16 (50)	0.537
Thromboaspiration, n (%)	33 (54)	14 (43,7)	0.343
Glycoprotein IIb-IIIa receptors inhibitors used, n (%)	13 (21,3)	6 (18,7)	0.771
TIMI flow 3 after PCI, n (%)	52 (85,2)	30 (93,7)	0.644
Number of implanted stents (mean \pm SD)	1,28 \pm 0,68	1,26 \pm 0,44	0.888
Patients treated with DES, n (%)	16 (26,2)	17 (53,1)	0.01
Mean diameter stent, mm, (mean \pm SD)	3,10 \pm 0,65	3,33 \pm 0,72	0.181
Total stent length, mm, (mean \pm SD)	23,4 \pm 13,2	21,9 \pm 8,8	0.608
Bifurcation lesions, n (%)	8 (13,1)	8 (25)	0.149
No reflow, n (%)	7 (11,4)	3 (9,3)	0.555
IABP, n (%)	12 (19,6)	3 (9,3)	0.200

LAD: Left Anterior Descending; LCX: Left Circumflex; RCA: Right Coronary Artery; PCI: Percutaneous Coronary Intervention; DES: Drug Eluting Stent; IABP: Intra-Aortic Balloon Pump.

The values in bold mean that there are statistically significant differences in these variables.

Table 3
Patient Outcomes.

	Clopidogrel (n: 61)	Ticagrelor (n: 32)	p:
Definite stent thrombosis n (%)	7 (11,4)	0 (0)	0.046
Probable stent thrombosis	0 (0)	0 (0)	
Any bleeding, n (%)	18 (28,6)	8 (25)	0.645
BARC type 3 or 5, n(%)	7 (11,4)	4 (12,5)	0.685
Mortality, (%)	16 (26,2)	8 (25,0)	0.862

BARC (bleeding academic research consortium).

The values in bold mean that there are statistically significant differences in these variables.

Table 4
Patients with stent thrombosis.

	Artery	No. of stents	Pre-treatment	PCI	Post-procedure treatment	Day of ST	Death
1	RCA	1	ASA, Heparin	BMS 3 \times 18 mm	Clopidogrel, abciximab	3	No
2	LAD/LCX	2	ASA, Heparin	DES 2,5 \times 33, 3 \times 33 mm	Clopidogrel, abciximab	4	No
3	LAD	1	ASA, Heparin,	BMS 2,5 \times 14 mm	Clopidogrel, abciximab	2	No
4	LAD	1	ASA, Heparin, Tenecteplase	BMS 2,5 \times 19 mm	Clopidogrel	3	Yes
5	LAD	4	ASA, Heparin	BMS 3 \times 18, 3,5 \times 8, 2,5 \times 13, 2,25 \times 13	Clopidogrel, abciximab	1	Yes
6	LCX	1	ASA, Heparin	DES 2,5 \times 18	Clopidogrel	2	No
7	RCA	1	ASA, Heparin	BMS 3 \times 23	Clopidogrel	1	No

ASA: aspirin; BMS: bare metal stent; DES: drug eluting stent, LAD: left anterior descending; LCX: left circumflex, PCI: percutaneous coronary intervention; RCA: right coronary artery; ST: stent thrombosis.

presented ST died (28.5% of them), both in the clopidogrel group. The cause of mortality in these two patients was severe neurologic damage and cardiogenic shock with end-organ failure respectively.

Discussion

The main finding of the present study was that the use of ticagrelor in patients undergoing PCI under MTH after OHCA was associated with a lower incidence of ST without differences in haemorrhagic events compared to clopidogrel.

The present study shows a high incidence of ST (7.1% overall). Our group already reported a higher rate of ST in OHCA survivors treated with primary PCI under MTH.⁷ Accordingly, other studies confirmed the higher incidence of ST in OHCA survivors^{8–12}, although other studies did not confirm these findings.^{13,14}

The impact of MTH on ST is however not clear. In fact, Shan et al. reported high rates of ST in OHCA patients after PCI (4.7%) without differences in patients undergoing MTH or not (3.9% vs. 4.7%).¹² Gouffran et al. reported a high incidence of ST (10.9%) in a cohort of 101 OHCA survivors treated with PCI and MTH. Surprisingly, more patients presented ST with the use of new P2Y12 inhibitors than those receiving clopidogrel. The authors suggest that this finding might be explained by the fact that ADP pathway may not be the only target for antiplatelet strategies after OHCA.¹⁰ In contrast, Tilemann et al. reported no ST in 27 patients undergoing MTH with PCI treated with crushed ticagrelor.¹⁷

The mechanisms explaining why there is an increased risk of ST in patients with OHCA and MTH are not well established yet. All these mechanisms would create a prothrombotic environment leading to a higher incidence of thrombotic events.^{18–20} (a) Activation of platelet aggregation by cold, (b) antiplatelet absorption disorders through the digestive tract; (c) drug metabolism slowing-down; and (d) probable endothelial dysfunction have been proposed as these potential mechanisms among others. Since platelet adenosine diphosphate receptor P2Y12 is a pivotal target for antiplatelet treatment in ACS, particularly in patients with implanted stent, and MTH might interfere with the action of these agents, the use of conventional DAPT with aspirin and clopidogrel may be inefficient after OHCA and hypothermic conditions.^{17–20} In this sense, ticagrelor may represent a valid alternative to reduce thrombotic events in patients under MTH as it provides a more rapid and intense inhibition of platelet reactivity. Ticagrelor is a direct inhibitor of the P2Y12 receptor and does not require metabolic transformation. Additionally, it has been associated with a superior pharmacodynamic profile compared to clopidogrel in patients undergoing PCI.^{18–20,23} In fact, Steblovik et al. reported a faster and stronger platelet inhibition with ticagrelor as compared to clopidogrel in 37 comatose survivors of OHCA undergoing PCI and MTH before and after PCI.²³

Bednar et al. measured platelet inhibition by VASP (vasodilator-stimulated phosphoprotein) in 40 patients with ACS and OHCA treated with MTH who received one P2Y12 inhibitor (clopidogrel, prasugrel or ticagrelor) and observed that the proportion of patients with ineffective platelet inhibition after clopidogrel, prasugrel and ticagrelor was (77% vs. 19% vs. 1%) on day 1, (77 vs. 17 vs. 0%) 2 (85 vs. 6 vs. 0%) and 3 ($p < 0.001$).¹⁸ Moudgil et al. reported a more rapid (within 4 h) and sustained reduction (6 days) in platelet reactivity with ticagrelor compared to clopidogrel in 15 patients with ACS after an OHCA treated with MTH.¹⁹ Rosencher et al. reported, in a cohort of 20 OHCA patients, a higher residual platelet activity with clopidogrel than ticagrelor 4 h after the loading dose, not only during MTH, but also after MTH up to day 7.²⁰

There are currently no specific recommendations for antithrombotic therapy in patients with OHCA caused by ACS.¹ In this regard, conversely to Gouffran et al., our series showed a reduction of ST in patients treated with ticagrelor without differences in haem-

orrhagic events compared to clopidogrel. These findings would support the clinical benefits of ticagrelor over clopidogrel that were already observed in pharmacodynamics and pharmacokinetics studies in OHCA patients.

In the present study, there were no significant differences in classic risk factors for ST namely number, length and diameter of the implanted stents, diabetes, renal failure, bifurcated lesions, no reflow and cardiogenic shock. In the ticagrelor group, patients were treated more frequently with DES compared to clopidogrel. This may have helped to reduce the rate of ST in the ticagrelor group.²⁴

Although the incidence of any or major haemorrhagic events was high, no significant differences among groups were found. The absence of differences between groups might be related to the fact that post-resuscitation syndrome and MTH may produce alterations in haemostasis and coagulopathy. Hypothermia below 33° affects the synthesis and kinetics of clotting enzymes, thrombin generation, and plasminogen activator inhibitors and is related to platelet dysfunction, and this may be associated with an increased risk of haemorrhagic events^{25,26} regardless of the treatment with P2Y12 inhibitors.

Our group has already reported a very high incidence of major bleedings (64.7% with BARC 3 or 5) without reduction of thrombotic events in OHCA patients undergoing primary PCI and MTH treated with GPIIb-IIIa. The use of GPIIb-IIIa inhibitors might be seen as a valid alternative to reduce thrombotic events for the immediate action and the intravenous administration in patients who cannot swallow. Nonetheless, the absence of differences in thrombotic events in patients with and without GPIIb-IIIa inhibitors and the higher incidence of haemorrhagic events do not seem to support this option.²⁷

Stent thrombosis is a multifactorial phenomenon, which is clearly not only driven by the lack of clopidogrel efficacy during MTH. However, in such a prothrombotic environment, it seems logical that these patients should be treated like high-risk patients with the more effective and safe antiplatelet strategy. New intra-venous P2Y12 inhibitors, like cangrelor could also play an important role in this setting. Further clinical studies are required in this context.²⁸

The present study has several limitations. The results must be interpreted with caution, as this is a single-centre non-randomized and retrospective study with a relatively small sample size. The study includes patients that were treated in a long period (6 years) with most of them receiving clopidogrel. Ticagrelor was however used more often during the last years of the study and the observed result may have been affected, at least in part, by improvements in treatment over time. The limited number of patients precluded any further solid analysis of subgroups analysing classical ST risk factors other than the use of DES. The number of patients receiving prasugrel in this setting was very small and therefore not included in the analysis.

Conclusion

In this study, as compared to clopidogrel, ticagrelor was associated with a lower rate of ST, without differences in haemorrhagic events in patients with ACS under MTH. Similarly to other settings, ticagrelor might be a very valid alternative to clopidogrel in MTH. The results of the study are hypothesis generating and further randomized data will be needed.

Conflict of interest statement

There is no conflict of interest and relationship with the industry by any authors.

References

- Nikolaos I Nikolau, Hans-Richard Armtz, Abdelouahab Bellou, et al. European resuscitation council guidelines for resuscitation 2015 section 8. Management of acute coronary syndrome. *Resuscitation* 2015;95:264–77.
- Dumas F, Cariou A, Manzo-Silberman S, et al. Immediate percutaneous coronary intervention is associated with better survival after out-of-hospital cardiac arrest: insights from the PROCAT (Parisian Region Out of hospital Cardiac Arrest) registry. *Circ Cardiovasc Interv* 2010;3:200–7.
- Dumas F, White L, Stubbs BA, Cariou A, et al. Long-term prognosis following resuscitation from out of hospital cardiac arrest: role of percutaneous coronary intervention and therapeutic hypothermia. *J Am Coll Cardiol* 2012;60:21–7.
- Holzer M, Cerchiari E, Martens P, et al. Mild therapeutic hypothermia to improve the neurologic outcome after cardiac arrest. *N Engl J Med* 2002;346:549–56.
- Spiel AO, Frossard M, Mayr FB, et al. Pronounced platelet hyperfunction in patients with cardiac arrest achieving restoration of spontaneous circulation. *Crit Care Med* 2009;37:975–9.
- Brinkman AC, Ten Tusscher BL, de Waard MC, et al. A minimal effects on ex vivo coagulation during mild therapeutic hypothermia post cardiac arrest patients. *Resuscitation* 2014;85:1359–63.
- Penela D, Magaldi M, Sabate M, et al. Hypothermia in acute coronary syndrome: brain salvage versus stent thrombosis? *J Am Coll Cardiol* 2013;61:686–7.
- Joffre J, Varenne O, Bougouin W, Rosencher J, Mira J-P, Cariou A. Stent thrombosis: an increased adverse event after angioplasty following resuscitated cardiac arrest. *Resuscitation* 2014;85:769–73.
- Orban M, Mayer K, Morath T, et al. The impact of therapeutic hypothermia on on-treatment platelet reactivity and clinical outcome in cardiogenic shock patients undergoing primary PCI for acute myocardial infarction: results from the ISAR-SHOCK registry. *Thromb Res* 2015;136:87–93.
- Gouffran G, Rosencher J, Bougouin W, et al. Stent thrombosis after primary percutaneous coronary intervention in comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest: are the new P2Y12 inhibitors really more effective than clopidogrel? *Resuscitation* 2016;98:73–8.
- Ibrahim K, Christoph M, Schmeinc S, et al. High rates of prasugrel and ticagrelor non-responder in patients treated with therapeutic hypothermia after cardiac arrest. *Resuscitation* 2014;85:649–56.
- Shan N, Chaudhary R, Mehta K, et al. Therapeutic hypothermia and Stent Thrombosis. *JACC Cardiovasc Interv* 2016;9:1801–11.
- Chisholm GE, Greis A, Thim T, et al. Safety of therapeutic hypothermia combined with primary percutaneous coronary intervention after out-of-hospital cardiac arrest. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* 2015;4:60–3.
- Casella G, Carinci V, Cavallo P, et al. Combining therapeutic hypothermia and emergent coronary angiography in out-of-hospital cardiac arrest survivors: optimal post-arrest care for the best patient. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* 2015;4:579–88.
- Windecker S, Kolh P, Alfonso F, et al. ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: the task force on myocardial revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for CardioThoracic Surgery (EACTS) Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur Heart J* 2014;35:2541–619.
- Wallentin L, Bejcer RC, Budaj A, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2009;361:1045–57.
- Tilemann LM, Stiepak J, Zelniker T, et al. Efficacy of enteral ticagrelor in hypothermic patients after out-of-hospital cardiac arrest. *Clin Res Cardiol* 2016;105:332–40.
- Bednar F, Kroupa J, Ondrakova M, et al. Antiplatelet efficacy of P2Y12 inhibitors (prasugrel, ticagrelor, clopidogrel) in patients treated with mild therapeutic hypothermia after cardiac arrest due to myocardial infarction. *J Thromb Thrombolysis* 2016;41:549–55.
- Moudgil R, Al-Turbak H, Osborne C, et al. Superiority of ticagrelor over clopidogrel in patients after cardiac arrest undergoing therapeutic hypothermia. *Can J Cardiol* 2014;30:1396–9.
- Rosencher J, Gouffran G, Bougouin W, et al. Optimal antiplatelet therapy in out-hospital cardiac arrest patients treated by primary percutaneous coronary intervention. *Resuscitation* 2015;90:7–8.
- Cutlip DE, Windecker S, Mehran R, et al. Academic research consortium, clinical end points in coronary stent trials: a case for standardized definitions. *Circulation* 2007;115:2344–51.
- Mehran R, Rao SV, Bhatt DL, et al. Standardized bleeding definitions for cardiovascular clinical trials: a consensus report from the Bleeding Academic Research Consortium. *Circulation* 2011;123:2736–47.
- Steblovnik K, Blinc A, Mijovski MD, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest undergoing percutaneous coronary intervention and hypothermia. *Circulation* 2016;134:2128–30.
- Sabate M, Cequier A, Iñiguez A, et al. Everolimus-eluting stent versus bare-metal stent in ST-segment elevation myocardial infarction (EXAMINATION): 1 year results of a randomised controlled trial. *Lancet* 2012;380:1482–90.
- Brinkman AC, Ten Tusscher BL, de Waard MC, et al. A minimal effects on ex vivo coagulation during mild therapeutic hypothermia post cardiac arrest patients. *Resuscitation* 2014;85:1359–63.
- Adrie C, Adib-Conquy M, Laurent I, et al. Successful cardiopulmonary resuscitation after cardiac arrest as a sepsis-like syndrome. *Circulation* 2002;106:562–8.
- Jiménez-Brítez G, Freixa X, Flores E, et al. Safety of glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in patients under therapeutic hypothermia admitted for an acute coronary syndrome. *Resuscitation* 2016;106:108–12.
- Steblovnik K, Blinc A, Bozic-Mijovski M, et al. Platelet reactivity in comatose survivors of cardiac arrest undergoing percutaneous coronary intervention and hypothermia. *EuroIntervention* 2015;10:1418–24.



Clinical paper

Safety of glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in patients under therapeutic hypothermia admitted for an acute coronary syndrome[☆]



Gustavo Jiménez-Brítez, Xavier Freixa*, Eduardo Flores, Diego Penela, Marco Hernandez-Enríquez, Rodolfo San Antonio, Gala Caixal, John Garcia, Mercé Roqué, Victoria Martín, Salvatore Brugaletta, Mónica Masotti, Manel Sabaté

Cardiology Department, Hospital Clinic de Barcelona, Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Barcelona, Spain

ARTICLE INFO

Article history:

Received 6 May 2016

Received in revised form 15 June 2016

Accepted 28 June 2016

Keywords:

Mild therapeutic hypothermia
Glycoprotein IIb-IIIa inhibitors
Out-of-hospital cardiac arrest
Bleeding/thrombotic events

ABSTRACT

Background: Mild therapeutic hypothermia (MTH) is associated with an increased risk of both thrombotic and bleeding events. Although little is known about the use of Glycoprotein IIb-IIIa inhibitors (GPI) in this setting, the early action and the intravenous administration of these agents in patients who cannot swallow might potentially translate into clinical benefits in patients with acute coronary syndromes (ACS).

Aims: To assess the incidence of bleeding/thrombotic events in patients with ACS under MTH after an Out-of-hospital cardiac arrest (OHCA) who received GPI or not.

Methods and Results: From January 2010 to September 2015, 110 patients were treated with MTH after an OHCA. Among them, 88 (80%) had an ACS and 71 patients (80.6%) underwent percutaneous coronary intervention (PCI). In 17 (24%) GPI were administered in the cath-lab. During hospitalization, 11.7% in the GPI and 9.25% in the non GPI group presented thrombotic events (stent thrombosis, deep vein thrombosis, pulmonary embolism) without significant differences between groups ($p = 0.762$). The incidence of any bleeding (64.7% vs. 14.8%; $p < 0.0001$), and major bleeding (41.1% vs. 3.7%; $p < 0.0001$) was significantly higher in patients receiving GPI. Finally, in-hospital mortality did not differ between groups (24% vs. 35.2%; $p = 0.385$).

Conclusions: In this study, the use of GPI in patients with ACS undergoing PCI under MTH was associated with an increased bleeding risk without reduction of thrombotic events. According to these results, the use of GPI should be carefully considered in this setting.

© 2016 Elsevier Ireland Ltd. All rights reserved.

Introduction

Acute coronary syndromes (ACS) are the leading cause of cardiac arrest.^{1,2} European guidelines recommend urgent coronary angiography with a view to primary percutaneous coronary intervention (PCI) in survivors of Out-of-hospital cardiac arrest (OHCA).^{2,3} Mild

therapeutic hypothermia (MTH) has been proposed as a valid option to preserve neurological status in these patients.² However, post resuscitation syndrome and MTH may produce alterations in haemostasis and coagulopathy.⁴ Hypothermia below 33° affects the synthesis and kinetics of clotting enzymes, thrombin generation, and plasminogen activator inhibitors and is related to platelet dysfunction, and this may be associated with an increased risk of both thrombotic and bleeding events.^{5,6} In this regard, Orban et al. reported an increase in major bleeding in patients in cardiogenic shock treated with primary PCI and MTH compared to those without MTH.⁷ Similarly, Gouffran et al. observed a major bleeding rate of 25.7% according to the Bleeding Academic Research Consortium (BARC)⁸ in a cohort of 101 OHCA survivors treated with primary PCI and MTH.⁹ In contrast, other published series of patients undergoing PCI and MHT have reported an increased risk of not only bleeding but also thrombotic events including stent thrombosis. Among other factors, the increased platelet activity and the

Abbreviations: ACS, Acute coronary syndrome; BARC, Bleeding Academic Research Consortium; DVT, Deep vein thrombosis; GPI, Glycoprotein IIb-IIIa inhibitors; ICU, Intensive Cardiac Unit; LVEF, Left ventricle ejection fraction; MTH, Mild therapeutic hypothermia; OHCA, Out-of-hospital cardiac arrest; PCI, Percutaneous coronary intervention; PE, Pulmonary embolism; ST, Stent thrombosis.

[☆] A Spanish translated version of the abstract of this article appears as Appendix in the final online version at <http://dx.doi.org/10.1016/j.resuscitation.2016.06.031>.

* Corresponding author. Cardiology Department, Hospital Clinic de Barcelona, IDIBAPS, C/Villarroel 170, 08036, Barcelona, Spain.

E-mail address: xfreixa@clinic.ub.es (X. Freixa).

insufficient platelet inhibition by P2Y12 inhibitors seem to be the major reasons for these events.^{5,8,12,13}

The use of Glycoprotein IIb/IIIa inhibitors (GPI) is considered for bailout situations or thrombotic complications in patients with ACS.¹⁰ Although the use of GPI has been related to increased risk of bleeding, GPI have shown clinical benefits in patients with high thrombotic burden.¹¹ Since MHT seems to be a pro-thrombotic setting, the early action of GPI and the intravenous administration in patients who cannot swallow might potentially translate into clinical benefits in patients with acute coronary syndromes (ACS) after OHCA.¹⁴ Thus, the aim of the study was to assess the clinical benefit of GPI in patients with ACS undergoing PCI under MTH by evaluating the incidence of bleeding/thrombotic events based on the use of GPI or not.

Methods

Patients

This was a single centre and observational study. We screened consecutive patients admitted to our Hospital between January 2010 and September 2015 with ACS and OHCA undergoing PCI under MTH. Exclusion criteria included the use of coumadin derivatives, previous use of fibrinolytic agents and patients who died before the index procedure.

Procedural characteristics

All surviving OHCA patients with high suspicion of ACS were admitted to the cardiac catheterization laboratory regardless of the clinical and ECG findings. Patients were treated with aspirin and heparin prior to hospital admission or during the procedure. Primary PCI was attempted if there was an acute coronary atherothrombotic lesion. The use of GPI and manual thrombus aspiration were left to the operator preference but generally used in cases of large thrombotic burden. The arterial access (radial or femoral) was also decided by the operator based on the quality of the artery and the clinical status of the patient. After PCI all patients were transferred to the Intensive Cardiac Unit (ICU).

A loading dose of P2Y12 inhibitors (clopidogrel 600 mg, prasugrel 10 mg or ticagrelor 180 mg) was crushed, dissolved and administered by nasogastric tubing right after PCI. The loading dose was followed by maintenance dose (clopidogrel 75 per day, prasugrel 10 mg per day, ticagrelor 90 mg bid).

Hypothermia therapy

All patients received MTH according to the local ICU protocol. MHT was started in the emergency area by the administration of 4 °C saline, 30 ml/kg (maximum: 2 l) infused in 30 min. Infusion was stopped if the temperature was 33.5 °C. In the intensive care unit, patients received standard treatment that included mechanical ventilation and correction of cardiovascular instability. All patients were sedated with an infusion of midazolam and morphine at doses that were adjusted for the management of mechanical ventilation. Neuromuscular relaxation was achieved with cisatracurium infusion to avoid muscular tremor. A urinary catheter with temperature sensor (Foley catheter, Rüscher sensor series 400 [silicon], Curity, Tyco, Athlone, Ireland) was implanted. The extracorporeal MHT system (Medivance Arctic Sun System, Louisville, Colorado) was used to control temperature. All patients reached 33 °C fewer than 8 h from cardiac arrest, and this temperature was maintained for 24 h. Warming took place gradually in 24–30 h, with a rate of 0.10–0.15 °C/h.

Data analysis

The baseline and procedural data of patients were systematically collected in a dedicated database. The primary endpoint was the occurrence of thrombotic events including definite and probable stent thrombosis (ST),¹⁵ deep vein thrombosis (DVT), and pulmonary embolism (PE) during hospitalization, as well as the incidence of bleeding events according to the BARC criteria.⁸

Thrombus grade was classified according to TIMI criteria¹⁶ with later reclassification, if possible, of total occlusions after initial flow restoration in accordance with Sianos et al.¹⁷: Grade 0, no angiographic characteristics of thrombus present; Grade 1, possible thrombus present, with such angiography characteristics as reduced contrast density, haziness, irregular lesion contour, or a smooth convex meniscus at the site of total occlusion suggestive, but not diagnostic, of thrombus; Grade 2, definite thrombus with largest dimension $\leq \frac{1}{2}$ the vessel diameter; Grade 3, definite thrombus, with largest linear dimension $> \frac{1}{2}$ but $<$ twice vessel diameter; Grade 4, definite thrombus, with the largest dimension ≥ 2 vessel diameters; Grade 5, total occlusion, unable to assess thrombus burden due to total vessel occlusion. In this study the highest thrombus grades (4 and 5) were grouped into a variable for study.

Statistical analysis

Continuous variables were expressed as mean \pm standard deviation and non-normally distributed variables were expressed as median [inter-quartile range]. Categorical variables were expressed as count and percentage. Baseline characteristics between groups were compared using *t* test for continuous variables and chi-square test for categorical variables. Results were considered statistically significant at a *p*-value < 0.05 . Statistical analyses were carried out using SPSS package v16.0 (Chicago, IL, USA).

Results

From January 2010 to September 2015, 110 patients were treated with MTH after an OHCA. Among them, 88 (80%) had an ACS of which 71 patients (80.6%) were treated with primary PCI, 17 (24%) with GPI (GPI group) and 54 (76%) without GPI (non-GPI group).

Baseline characteristics are presented in Table 1. No significant differences were observed but a lower mean age in the GPI group. Similarly, features related to clinical presentation did not differ between groups (Table 2). Of note, all patients in the GPI and 83.3% in the non-GPI group presented cardiac arrest caused by STEMI. Procedural data revealed no significant differences in the use of new P2Y12 inhibitors, but a higher thrombotic burden and higher use of manual thromboaspiration in the GPI group (Table 3). However,

Table 1
Characteristics of the patients at baseline.

	GPI (n: 17)	Non GPI (n: 54)	<i>p</i> : Value
Age, years, mean \pm SD	52.76 \pm 12.3	60.1 \pm 11.5	0.027
Male, no. (%)	15 (88.2)	45 (83.3)	0.626
Smoking, no. (%)	11 (64.7)	25 (46.2)	0.260
Hypertension, no. (%)	4 (23.5)	24 (44.4)	0.237
Diabetes mellitus, no. (%)	2 (11.7)	8 (14.8)	0.804
Hypercholesterolemia, no. (%)	7 (41.1)	21 (38.9)	0.722
Family history of coronary artery disease, no. (%)	3 (17.6)	5 (9.2)	0.444
Previous myocardial infarction, no. (%)	1 (5.9)	12 (22.2)	0.205
Renal failure, no. (%)	0 (0)	4 (7.4)	0.429

Table 2
Clinical presentation.

	GPI (n: 17)	Non GPI (n: 54)	p: Value
Initial shockable rhythm, no. (%)	16 (94.1)	39 (72.2)	0.294
Total ischaemic time, min Median (IR) ^a	90 (29–184)	118 (16–360)	0.68
Time from cardiac arrest to return of spontaneous circulation, min Median (IR)	25 (5–69)	26 (5–90)	0.664
ST-segment elevation myocardial infarction, no. (%)	17 (100)	45 (83.3)	0.114
Inotropic drugs, no. (%)	13 (76.4)	32 (59.2)	0.107
LVEF mean ± SD	42.0 ± 13.2	40.7 ± 19.9	0.753

LVEF (left ventricular ejection fraction).

^a Time from symptom onset to coronary flow restoration.**Table 3**
Procedural characteristics.

	GPI (n: 17)	Non GPI (n: 54)	p: Value
Antiplatelets administered before or during catheterization procedure, no. (%)			
Aspirin + Clopidogrel	13 (76.4)	45 (83.3)	0.523
Aspirin + Ticagrelor	3 (17.6)	5 (9.2)	0.340
Aspirin + Prasugrel	1 (5.8)	4 (7.4)	0.830
Heparin doses (U), mean ± SD	5764 ± 1393	7735 ± 2104	0.001
Femoral vascular access, no. (%)	7 (41.1)	33 (61.1)	0.126
IABP, no. (%)	3 (17.6)	9 (16.6)	0.925
Thromboaspiration, no. (%)	15 (88.2)	22 (40.7)	0.01
TIMI flow 0 or 1 before PCI, no. (%)	11 (64.7)	32 (59.2)	0.944
TIMI Thrombus score, no. (%)			
Grade 4 or 5	14 (82.3)	29 (53.7)	0.035
TIMI flow 3 after PCI, no. (%)	15 (88.2)	49 (90.7)	0.622
Culprit coronary artery, no. (%)			
LAD	8 (47.0)	24 (44.4)	0.850
LCX	3 (17.6)	13 (24.0)	0.580
RCA	5 (29.4)	10 (18.5)	0.337
Other	1 (5.8)	7 (12.9)	0.421

IABP (intra-aortic balloon pump), LAD (left descending artery), LCX (left circumflex artery), RCA (Right coronary artery).

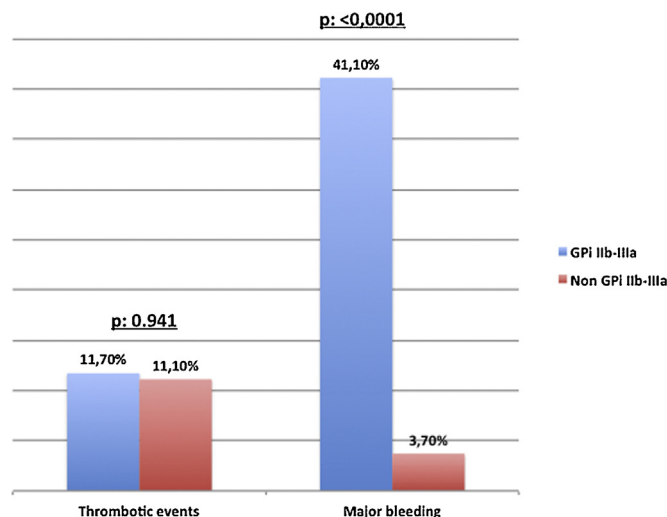
this is not surprising since these are generally the indications for using them.

Thrombotic and Bleeding events

During hospitalization, 8 (11.2%) patients presented thrombotic events, 2 (11.7%) in the GPI group vs. 6 (11.1%) in the non-GPI group; $p = 0.941$, without any significant differences among groups (Fig. 1). A more comprehensive description of the events is provided in Table 4. In addition, 2 (11.7%) patients in the GPI group and 3 (5.5%) patients in the control group had their subsequent clinical course complicated by ST.

As shown in Table 4, the incidence of any bleeding (64.7% vs. 14.8%; $p < 0.0001$) and major bleeding (BARC 3 or 5) (41.1% vs. 3.7%; $p < 0.0001$) was significantly higher in patients receiving GPI (Fig. 1). We observed 7 major bleedings in the GPI group: 4 gastrointestinal, 2 cerebral and 1 alveolar, 2 major bleedings were observed in the non GPI group both gastrointestinal bleeding.

One patient who initially did not receive GPI, presented ST 1 day after the index procedure requiring additional PCI and GPI treatment. The same patient had a major bleeding during hospitalization 1 day after the second PCI.

**Fig. 1.** Definite thrombotic and bleeding events.**Table 4**
Outcomes.

Bleeding	GPI (n: 17)	Non GPI (n: 54)	p: Value
Any, no. (%)	11 (64.7)	8 (14.8)	<0.0001
BARC type 3 or 5, no. (%)	7 (41.1)	2 (3.7)	<0.0001
Thrombotic events			
Deep vein thrombosis/Pulmonary embolism, no. (%)	0 (0)	3 (5.5)	0.321
Definite stent thrombosis, no. (%)	2 (11.7)	3 (5.5)	0.315
Total thrombotic events, no. (%)	2 (11.7)	6 (11.1)	0.941
Mortality, no. (%)	6 (35.2)	13 (24.0)	0.385

BARC (Bleeding Academic Research Consortium).

Mortality

Six (35.2%) patients in the GPI group and 13 (24.0%) in the non-GPI group died during hospitalization without significant differences between groups. Among them, 1 patient (5.8%) in the GPI group presented a thrombotic event, and 2 patients (11.7%) major bleedings that after careful assessments were not considered to be the final cause of the death. In the non-GPI group no thrombotic or major bleeding events were observed in patients who died.

Discussion

The main finding of the present study was that the use of GPI in patients undergoing PCI under MTH was associated with a higher incidence of bleeding events without a reduction of thrombotic events when compared to those without GPI.

The present study shows a very high rate of bleeding events with the combination of GPI and MTH. In our series, 41% of patients presented major bleedings as compared to the 3.7% in the non-GPI group. Nonetheless, the observed bleeding rate in patients under MTH is in agreement with previous published series. Rosillo et al. reported a higher rate of major bleeding (8% vs. 1.3%) in patients treated with primary PCI and MTH compared with patients without MTH.¹⁸ The incidence of major bleeding was even higher (25.7%) in the series published by Gouffran et al. in a cohort of 101 OHCA survivors treated with primary PCI and MTH in whom 30.7% received GPI.⁸ Similarly, Nielsen et al. reported an increased rate of minor bleeding events with the combination of PCI and MTH.¹⁹ Temperatures below 35 °C can cause platelet dysfunction and a mild

decrease in platelet count. At temperatures of 33 °C, other steps in the coagulation cascade, such as the synthesis and kinetics of clotting enzymes and plasminogen activator inhibitors, may also be affected, leading to increased bleeding risk.^{4,5} Additionally, clinical factors as previous cardiopulmonary resuscitation and a high prevalence of cardiogenic shock (76% in the GPI group in our series) might increase vulnerability to haemorrhagic complications and may explain such higher bleeding rates.²⁰

Glycoprotein IIb-IIIa receptor activation is the common final link of platelet aggregation. Several studies suggest that the use of GPI may reduce thrombotic complications in patients undergoing primary PCI.¹¹ In addition, the use of GPI seemed to represent a very attractive option to reduce thrombotic events in patients under MTH for three main reasons: (1) the immediate action after administration; (2) the intravenous administration in patients who cannot swallow; (3) the high levels of platelet inhibition. However, since MTH has been shown to be not only a high-thrombotic but also a high-haemorrhagic environment,^{4,5,23} some specific analysis was deemed necessary. In fact, there are currently no specific recommendations for antithrombotic therapy in patients with OHCA caused by ACS.¹⁰ In this regard, our series showed no benefit with the use of GPI as the absence of thrombotic events reduction did not counterbalance the higher incidence of bleeding complications. Our study confirms the high incidence of ST (7.1% overall groups) without differences regarding the use of GPI. Our group already reported a high rate of ST in OHCA survivors treated with primary PCI under MHT,¹² and other studies confirmed this finding.^{8,13}

The effect of MTH on coagulation in cardiac arrest patients is a matter of controversy.²¹ The specific effects of hypothermia on the coagulation system have been comprehensively explored in trauma and sepsis patients.²² Hypothermia is associated with a wide range of haemostatic changes other than platelet inhibition that increase the bleeding and thrombotic risks.^{22,23} Endothelial damage, circulating catecholamines, and haemorrhage can complicate hypothermia-associated coagulopathy in trauma and sepsis patients, inducing hypercoagulability through both enhanced thrombin generation and clotting factor and thrombocyte consumption. Moreover, in cases of severe trauma the release of tissue-type and urokinase-type plasminogen activator is suspected to induce hyperfibrinolysis.^{22,24} OHCA patients often present with acidosis, tissue damage, and high levels of intrinsic or therapeutically administered catecholamines, paralleling circumstances in trauma and sepsis, and potentially aggravating hypothermia-associated coagulopathy.^{24,25} In this regard, the lack of differences in the rate of thrombotic events in our study might be a result of a hypercoagulability environment that is not counterbalanced by the effects of GPI on platelet inhibition. In contrast, the adverse effects of both MTH and GPI on both coagulation and platelet inhibition might be the most plausible explanation for such a high rate of haemorrhagic events.

In our study, all patients in the GPI group received abciximab, which produces an irreversible inhibition of glycoprotein IIb-IIIa receptors, and most of the bleeding events were observed within the first 48 h. Recent studies support the use of GPI with a reversible inhibition of glycoprotein IIb-IIIa receptor,¹⁴ or new intra-venous P2Y12 inhibitors, could have a role in this setting. Further clinical studies are required in this context.

The present study has several limitations that need to be acknowledged. The results must be interpreted with caution, as this is a single-centre non-randomized study with a relatively small sample size. Thus, the differences in baseline or procedural characteristics might have impacted on the final results of the study. Among them, the higher thrombotic burden in the patients receiving GPI might reflect a more pro-thrombotic environment. Nonetheless, these limitation may potentially impact on thrombotic but not haemorrhagic events.

Conclusion

In this study, the use of GPI in patients with ACS under MTH was associated with an increased bleeding risk without any reduction of thrombotic events. According to these results, GPI usage should be carefully considered in this setting.

Conflict of Interest Statement

There is no conflict of interest and relationship with the industry for any authors.

References

- Dumas F, Cariou A, Manzo-Silberman S, et al. Immediate percutaneous coronary intervention is associated with better survival after out-of-hospital cardiac arrest: insights from the PROCAT (Parisian Region Out of hospital Cardiac Arrest) registry. *Circ Cardiovasc Interv* 2010;3:200–7.
- Nikolau NI, Arntz HR, Bellou A, et al. European resuscitation council guidelines for resuscitation 2015 section 5. Management of acute coronary syndrome. *Resuscitation* 2015;95:264–77.
- Dumas F, White L, Stubbs BA, Cariou A, Rea TD. Long-term prognosis following resuscitation from out of hospital cardiac arrest: role of percutaneous coronary intervention and therapeutic hypothermia. *J Am Coll Cardiol* 2012;60:21–7.
- Wolberg AS, Meng ZH, Monroe 3rd DM, Hoffman M. A systematic evaluation of the effect of temperature on coagulation enzyme activity and platelet function. *J Trauma* 2004;56:1221–8.
- Spiel AO, Frossard M, Mayr FB, et al. Pronounced platelet hyperfunction in patients with cardiac arrest achieving restoration of spontaneous circulation. *Crit Care Med* 2009;37:975–9.
- Brinkman AC, Ten Tusscher BL, de Waard MC, et al. A minimal effects on ex vivo coagulation during mild therapeutic hypothermia post cardiac arrest patients. *Resuscitation* 2014;85:1359–63.
- Orban M, Mayer K, Morath T, et al. The impact of therapeutic hypothermia on on-treatment platelet reactivity and clinical outcome in cardiogenic shock patients undergoing primary PCI for acute myocardial infarction: results from the ISAR-SHOCK registry. *Thromb Res* 2015;136:87–93.
- Mehran R, Rao SV, Bhatt DL, et al. Standardized bleeding definitions for cardiovascular clinical trials: a consensus report from the Bleeding Academic Research Consortium. *Circulation* 2011;123:2736–47.
- Gouffran G, Rosencher J, Bougouin W, et al. Stent thrombosis after primary percutaneous coronary intervention in comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest: are the new P2Y12 inhibitors really more effective than clopidogrel? *Resuscitation* 2016;98:73–8.
- Windecker S, Kolh P, Alfonso F, et al. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: the task force on myocardial revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardiothoracic Surgery (EACTS) Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur Heart J* 2014;35:2541–619.
- Boersma E, Harrington RA, Moliterno DJ, et al. Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in acute coronary syndromes: a meta-analysis of all major randomised clinical trials. *Lancet* 2002;359:189–98.
- Penela D, Magaldi M, Fontanals J, et al. Hypothermia in acute coronary syndrome: brain salvage versus stent thrombosis? *J Am Coll Cardiol* 2013;61:686–7.
- Joffre J, Varenne O, Bougouin W, Rosencher J, Mira J-P, Cariou A. Stent thrombosis: an increased adverse event after angioplasty following resuscitated cardiac arrest. *Resuscitation* 2014;85:769–73.
- Steblovnik K, Blinc A, Bozic-Mijovski M, Kranjec I, Melkic E, Noc M. Platelet reactivity in comatose survivors of cardiac arrest undergoing percutaneous coronary intervention and hypothermia. *EuroIntervention: J Eur Collab Work Group Interv Cardiol Eur Soc Cardiol* 2015;10:1418–24.
- Cutlip DE, Windecker S, Mehran R, et al. Academic research consortium, clinical end points in coronary stent trials: a case for standardized definitions. *Circulation* 2007;115:2344–51.
- Gibson CM, de Lemos JA, Murphy SA, et al. Combination therapy with abciximab reduces angiographically evident thrombus in acute myocardial infarction: a TIMI 14 substudy. *Circulation* 2001;103:2550–4.
- Sianos G, Papafaklis MI, Serruys PW. Angiographic thrombus burden classification in patients with ST-segment elevation myocardial infarction treated with percutaneous coronary intervention. *J Invasive Cardiol* 2010;22:6B–14B.
- Rosillo SO, Lopez-de-Sa E, Iniesta AM, et al. Is therapeutic hypothermia a risk factor for stent thrombosis? *J Am Coll Cardiol* 2014;63:939–40.
- Nielsen N, Hovdenes J, Nilsson F, et al. Outcome, timing and adverse events in therapeutic hypothermia after out-of-hospital cardiac arrest. *Acta Anaesthesiol Scand* 2007;51:137–42.
- Součková L, Opatřilová R, Suk P, et al. Impaired bioavailability and antiplatelet effect of high-dose clopidogrel in patients after cardiopulmonary resuscitation (CPR). *Eur J Clin Pharmacol* 2013;69:309–17.
- Nielsen AK, Jeppesen AN, Kirkegaard H, Hvas AM. Changes in coagulation during therapeutic hypothermia in cardiac arrest patients. *Resuscitation* 2016;98:85–90.

22. Jacob M, Hassager C, Bro-Jeppesen J, et al. The effect of targeted temperature management on coagulation parameters and bleeding events after out-of-hospital cardiac arrest of presumed cardiac cause. *Resuscitation* 2015;96:260–7.
23. Ostrowski SR, Sørensen AM, Larsen CF, et al. Thrombelastography and biomarker profiles in acute coagulopathy of trauma: a prospective study. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med* 2011;19:64.
24. Johansson PI, Ostrowski SR. Acute coagulopathy of trauma: balancing progressive catecholamine induced endothelial activation and damage by fluid phase anticoagulation. *Med Hypotheses* 2010;75:564–7.
25. Adrie C, Adib-Conquy M, Laurent I, et al. Successful cardiopulmonary resuscitation after cardiac arrest as a sepsis-like syndrome. *Circulation* 2002;106:562–8.

Scientific letter

Thrombotic and Bleeding Events After Percutaneous Coronary Intervention in Out-of-hospital Cardiac Arrest With and Without Therapeutic Hypothermia

Eventos trombóticos y hemorrágicos después de una intervención coronaria percutánea tras parada cardíaca extrahospitalaria con y sin hipotermia terapéutica

To the Editor,

Mild therapeutic hypothermia (MTH) has been linked to an increased risk of both thrombotic and bleeding events in comatose survivors after out-of-hospital cardiac arrest (OHCA) and in patients with acute coronary syndrome (ACS) after OHCA who undergo percutaneous coronary intervention (PCI).^{1,2} Controversially, MTH is associated with an increased risk of stent thrombosis (ST).³ The postcardiac arrest (CA) state by itself might increase the thrombotic/bleeding risk regardless of MTH, so that the clinical effects of MTH by itself have been debated.^{3,4} Thus, the aim of this study was to assess the incidence of thrombotic/bleeding events in patients with ACS after an OHCA, depending on whether they received MTH.

This was a single-center observational study. We screened consecutive patients admitted to our hospital between 2005 and January 2016 with ACS and OHCA undergoing PCI. Since 2010, the MTH protocol has been used in our center for comatose patients after OHCA of presumed cardiac cause regardless of the initial rhythm. We compared outcomes in these patients with those in other patients not undergoing MTH from 2005 to 2009.

Exclusion criteria included OHCA patients with contraindications for MTH (pregnancy, temperature on admission < 30 °C, the use of coumadin products, previous use of a fibrinolytic, suspected or known acute intracranial hemorrhage, or stroke), and patients who died before the index procedure. The study was approved by the Ethics Committee of our center (retrospective data collection).

All surviving OHCA patients with high suspicion of ACS (electrocardiogram changes, initial shockable rhythm, or previous chest pain) were admitted to the cardiac catheterization laboratory. Patients were treated with aspirin and heparin. PCI was attempted if there was an acute coronary atherothrombotic lesion. A loading dose of P2Y₁₂ inhibitors was crushed and administered by nasogastric tubing immediately after PCI. The loading dose was followed by a maintenance dose. Since 2010, patients received MTH to 33 °C according to the local intensive cardiac unit protocol.

The primary endpoint was the occurrence of thrombotic events including definite and probable ST, as well as the incidence of bleeding events according to the Bleeding Academic Research Consortium criteria during hospitalization.

From 2005 to 2016, 204 patients were treated after OHCA in the intensive cardiac unit. Of these, 145 had an ACS. From 2005 to 2009, 40 patients (38%) did not received MTH, whereas from

2010 to 2016, 105 patients (62%) were treated with MTH. Baseline clinical and procedural characteristics are presented in Table 1. During hospitalization, no differences among groups were seen for thrombotic events, any or major bleeding, and mortality (Table 2). All ST occurred in patients receiving clopidogrel. In those patients who received clopidogrel there were no significant differences in the incidence of ST with MTH: 14% vs no MTH 8.8%; $P = .52$. In a multivariable logistic regression model incorporating covariates such as MTH, thromboaspiration, stent type, and clopidogrel use, MTH was not a significant predictor of ST with an adjusted odds ratio, 1.1; 95% confidence interval, 0.24–4.95; $P = .89$.

The incidence of ST in OHCA patients has been poorly studied with variable results ranging from 1.4 to 45.5% in small series.³ This study shows a high incidence in ST in OHCA patients after PCI (6.8% overall). In most studies, the relationship between MTH and ST is studied without an OHCA patient control group not undergoing MTH.

Our study did not show a higher incidence of thrombotic events in patients under MTH compared with the control group, similar to a previous report³ suggesting that the post-CA state by itself could be the trigger for ST. In the present study, the new P2Y₁₂ inhibitors were used more often in the last years. Previously, our group has reported a reduction in the incidence of ST in patients with ACS after OHCA and MTH with the use of ticagrelor compared with clopidogrel.⁵ The present study shows high rates of any and major bleeding events (11%) in ACS patients after OHCA undergoing PCI. There were no differences depending on the use of MTH. The bleeding rate in patients is in keeping with that of previously published studies in OHCA patients.² Thus, the clinical effects of MTH in addition to the post-CA state remain controversial. The comatose state of patients hampers the administration of oral P2Y₁₂ inhibitors, and multiorgan failure can result in delayed absorption and metabolism of antiplatelet drugs and a subsequent increased risk of ST. OHCA patients often present with acidosis, tissue damage, and high levels of intrinsic or therapeutically administered catecholamines that might facilitate hemorrhagic complications.

The present study has several limitations. It is a single-center nonrandomized study that includes patients treated in a long period and heterogeneous groups with changes in treatment protocols (MTH, thromboaspiration, radial access, new P2Y₁₂ inhibitors, drug-eluting stents). The MTH group showed a reduction in mortality. These patients were those included in the last years of the study and probably benefited from advances in the treatment. Although this reduction was not statistically significant, this was probably due to the small sample size of this study.

In conclusion, the incidence of thrombotic/bleeding events in this study was high in patients with ACS undergoing PCI after an OHCA. The use of MTH was not associated with an increased risk of thrombotic/bleeding events. The results are hypothesis-generating and there is a need for further randomized data.

Table 1
Baseline Clinical and Procedural Characteristics

	Hypothermia (n = 105)	No hypothermia (n = 40)	P
Age, y	57.2 ± 10.8	62.5 ± 12.6	.015
Male sex	90 (85.7)	34 (85)	.91
Smoking	50 (47.6)	19 (47.5)	.99
Hypertension	44 (41.9)	19 (47.5)	.54
Diabetes mellitus	19 (18.1)	6 (15)	.65
Hypercholesterolemia	44 (41.9)	16 (40)	.26
Renal failure	6 (5.7)	3 (7.5)	.24
Initial shockable rhythm	81 (77.1)	26 (65)	.13
ST-segment elevation myocardial infarction	84 (80)	29 (72.5)	.33
Postresuscitation shock	71 (67.6)	29 (72.5)	.57
LVEF	42.9 ± 16.33	41.3 ± 13	.66
Culprit coronary artery			.90
LAD	46 (43.8)	19 (47.5)	
LCX	27 (25.7)	8 (20)	
RCA	29 (27.6)	12 (30)	
Other	3 (2.9)	1 (2.5)	
Grace risk score	158.2 ± 35	165.0 ± 42.9	.55
Crusade risk score	20.6 ± 9.6	23.8 ± 17	.48
TIMI flow 0-1 pre-PCI	73 (69.5)	34 (85)	.26
TIMI flow 3 post-PCI	92 (87.6)	35 (87.5)	.53
Femoral access	54 (51.4)	33 (82.5)	.001
Thromboaspiration	50 (47.6)	12 (30)	.05
Heparin doses (U)	7542 ± 2068	7100 ± 1816	.64
Glycoprotein IIb/IIIa receptor inhibitors used	13 (21.3)	6 (18.7)	.77
Anti P2Y ₁₂ inhibitor regimen			.001
Clopidogrel	57 (54.3)	37 (92.5)	
Ticagrelor	42 (40)	2 (5)	
Prasugrel	6 (5.7)	1 (2.5)	
Number of implanted stents	1.28 ± 0.52	1.25 ± 0.43	.78
Patients treated with DES	43 (41)	6 (15)	.003
Maximum stent diameter, mm	3.72 ± 1.83	3.33 ± 1.73	.30
Total stent length, mm	23.4 ± 10.2	20.7 ± 4.9	.12
Bifurcation lesions	14 (18.7)	6 (15.4)	.66
No reflow	9 (9.2)	5 (12.5)	.55
IABP	19 (18.1)	7 (17.5)	.20

DES, drug-eluting stent; IABP, intra-aortic balloon pump; LAD, left descending artery; LCX, left circumflex artery; LVEF, left ventricular ejection fraction; PCI, percutaneous coronary intervention; RCA, right coronary artery; TIMI, Thrombolysis In Myocardial Infarction. Data are expressed as No. (%) or mean ± standard deviation.

Table 2
Outcomes

	Hypothermia (n = 105)	No hypothermia (n = 40)	P
Thrombotic events			
Stent thrombosis	7 (6.7)	3 (7.5)	.86
Deep vein thrombosis/pulmonary embolism	4 (3.8)	1 (2.5)	.69
Total thrombotic events	11 (10.4)	4 (10)	.93
Bleeding			
Any	24 (22.9)	8 (20)	.71
BARC type 3 or 5	12 (11.4)	4 (10)	.80
Gastrointestinal	9	2	
Cerebral	2	1	
Alveolar	1	0	
Vascular access	0	1	
Mortality	29 (27.6)	16 (40.0)	.15

BARC, Bleeding Academic Research Consortium. Data are expressed as No. (%).

John García, Gustavo Jiménez-Brítez,* Eduardo Flores-Umanzor,
Guiomar Mendieta, Xavier Freixa, and Manel Sabaté

*Departamento de Cardiología, Hospital Clínic de Barcelona, Institut
d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS),
Universidad de Barcelona, Barcelona, Spain*

* Corresponding author:

E-mail address: gujimene@clinic.ub.es
(G. Jiménez-Brítez).

REFERENCES

1. Penela D, Magaldi M, Fontanals J, et al. Hypothermia in acute coronary syndrome: brain salvage versus stent thrombosis? *J Am Coll Cardiol.* 2013;61:686–687.
2. Rosillo SO, Lopez-de-Sa E, Iniesta AM, et al. Is therapeutic hypothermia a risk factor for stent thrombosis? *J Am Coll Cardiol.* 2014;63:939–940.
3. Shah N, Chaudhary R, Mehta K, et al. Therapeutic hypothermia and Stent Thrombosis. *JACC Cardiovasc Interv.* 2016;9:1801–1811.
4. Aboal J, López de Sá E, Martín-Asenjo R, Masip J, Sionis A. Selection of the Best of 2017 on Acute Cardiac Care. *Rev Esp Cardiol.* 2018;71:123–124.
5. Jiménez-Brítez G, Freixa X, Flores-Umanzor E, San Antonio R, Caixal G, Garcia J. Out-of-hospital cardiac arrest and stent thrombosis: Ticagrelor versus clopidogrel in patients with primary percutaneous coronary intervention under mild therapeutic hypothermia. *Resuscitation.* 2017;114:141–145.

SUBPROYECTO 1 : Ticagrelor vs. Clopidogrel en pacientes comatosos luego de una PCEH sometidos a ICP e hipotermia terapéutica

El principal hallazgo del subproyecto 1 (46) fue que el uso de ticagrelor en pacientes comatosos sometidos a ICP bajo HT se asoció con una menor incidencia de TS sin diferencias en cuanto a la incidencia de eventos hemorrágicos en comparación con el uso de clopidogrel.

El subproyecto 1 muestra una alta incidencia de TS (7, 1% en general). Previamente nuestro grupo reportó una alta tasa de TS en PCEH tratados con ICP primaria bajo HT (16). Siguiendo esta línea, otros estudios confirmaron una mayor incidencia de TS en estos pacientes (23-26). Sin embargo otros estudios no confirmaron estos hallazgos (27,28).

Gouffran et al. informaron una alta incidencia de ST (10.9%) en una cohorte 101 PCHE tratados con PCI y HT. Sorprendentemente, más pacientes presentaron TS con el uso de nuevos inhibidores de P2Y12 comparando con clopidogrel. Los autores sugirieron que este hallazgo podría explicarse por el hecho de que la vía del ADP puede no ser el único objetivo de las estrategias antiplaquetarias después de una PCEH (25). En contraste, Tilemann et al. no reportaron ninguna TS en 27 pacientes sometidos a HT e ICP tratados con ticagrelor triturado (42). Los mecanismos que explican por qué hay un mayor riesgo de TS en pacientes con PCHE e HT no están bien establecidos. Probablemente los elementos involucrados que crearían un ambiente protrombótico podrían ser los siguientes: a) administración difícil y diferida de inhibidores de P2Y12 orales en pacientes comatosos; b) trastornos de absorción de antiplaquetarios a través del tracto digestivo; c) el choque y la falla multiorgánica pueden ralentizar el metabolismo del fármaco; y d) el uso de

medicamentos que requieren metabolismo hepático (clopidogrel, prasugrel) (28). Además de estos mecanismos, se postula que la HT podría crear un ambiente protrombótico a través de la activación de la agregación plaquetaria por frío, incluida la probable disfunción endotelial y una disminución del flujo coronario (31,32). El receptor de adenosina difosfato P2Y12 es un objetivo fundamental para el tratamiento antiplaquetario en el SCA, particularmente en pacientes con stent implantado. La PCEH e HT pueden interferir con la acción de los agentes inhibidores del receptor P2Y12, por lo que el uso de doble antigregación convencional con aspirina y clopidogrel podría ser ineficaz en estas condiciones (23-25,28). En este sentido, el ticagrelor podría representar una alternativa válida para reducir los eventos trombóticos en pacientes con PCEH e HT, ya que proporciona una inhibición más rápida e intensa de la actividad plaquetaria. Ticagrelor es un inhibidor directo del receptor P2Y12 y no requiere transformación metabólica. Además, se ha asociado con un perfil farmacodinámico superior en comparación con el clopidogrel en pacientes hospitalizados sometidos a ICP (30,39-43). De hecho, Steblovik et al. en un reciente estudio reportaron una inhibición plaquetaria más fuerte y prolongada con ticagrelor en comparación con clopidogrel en 37 PCEH sometidos a ICP e HT (47). Así también hay otros estudios que evidencian una reducción más rápida y sostenida de la reactividad plaquetaria, una menor actividad plaquetaria residual y menos pacientes con inhibición plaquetaria ineficaz con ticagrelor que con clopidogrel en PCEH sometidos a ICP (30,43-44). En un proyecto posterior al presente trabajo de investigación, se analizaron prospectivamente 25 pacientes con PCEH en contexto de SCA. Comparamos la eficacia antiplaquetaria de clopidogrel y ticagrelor con el analizador (VerifyNow®) en diferentes momentos después de la ICP

primaria e HT. En este estudio, observamos una menor eficacia antiplaquetaria de clopidogrel en comparación con ticagrelor en pacientes con PCEH, HT e ICP primaria desde las 2 horas de la dosis carga. Esta disminución de la eficacia antiplaquetaria persistió después del recalentamiento (48)

Actualmente no hay recomendaciones específicas para terapia antitrombotica en pacientes con PCEH en contexto de un SCA (5). En este sentido, y en contra de los resultados de Gouffran et al, nuestra serie mostró una reducción de TS en pacientes tratados con ticagrelor sin diferencias en los eventos hemorrágicos en comparación con clopidogrel. Estos hallazgos clínicos apoyarían los beneficios del ticagrelor sobre clopidogrel a los ya observados en los estudios de farmacodinamia y farmacocinéticos. En el presente estudio, no hubo diferencias significativas en los clásicos factores de riesgo para TS (número, longitud y diámetro de los stents implantados, diabetes, insuficiencia renal, lesiones bifurcadas, no-reflow y shock cardiogénico). En el grupo de ticagrelor, los pacientes fueron tratados con más frecuencia con stent farmacoactivos (FA) en comparación con clopidogrel. Esto pudo haber ayudado a reducir la tasa de TS en el grupo de ticagrelor. En el subproyecto 1 fueron implantados 33 stents FA (16 en el grupo de clopidogrel y 17 en el grupo de ticagrelor). Sólo 2 pacientes del grupo de clopidogrel presentaron TS sin diferencias significativas entre los grupos (12,5% vs.0%, p: 0.13), si bien la muestra es pequeña. Aunque la incidencia de eventos hemorrágicos mayores fue alta, no se encontraron diferencias significativas entre los grupos. La ausencia de diferencias entre los grupos podría estar relacionada con el hecho de que el estado post parada-cardiaca y la HT pueden producir alteraciones en la hemostasia y la coagulación que favorecería

eventos hemorrágicos (33,34) independientemente del tratamiento con inhibidores de P2Y12.

Considerando la alta tasa de TS en estos pacientes, el uso de IGP IIb-IIIa podría representar una opción muy atractiva para reducir los episodios trombóticos por tres razones principales: 1) la acción inmediata después de su administración; 2) la administración endovenosa en pacientes que no pueden tragar; 3) los altos niveles de inhibición de plaquetaria que produce.

SUBPROYECTO 2: Uso de inhibidores del la glicoproteína IIb-IIIa en pacientes comatosos luego de una PCEH sometidos a ICP e hipotermia terapéutica

Por este motivo se realizó el subproyecto 2 (49) en el que el principal hallazgo fue el uso de IGP IIb-IIIa en PCEH sometidos a ICP bajo HT se asoció con una mayor incidencia de hemorragias sin una reducción de eventos trombóticos en comparación con los que no se usó IGP IIb-IIIa.

En el subproyecto 2 se observó una alta tasa de sangrados con la combinación de IGP IIb-IIIa e HT. En nuestra serie, el 41% de los pacientes en los que se utilizó IGP IIb-IIIa presentaron hemorragias mayores en comparación con el 3,7% en el grupo de no IGP IIb-IIIa. La tasa de hemorragias observadas es similar al de con series publicadas anteriormente (17,25). Gouffran et al reportaron una incidencia de hemorragia mayor del 25,7% en una cohorte de 101 sobrevivientes de PCEH tratados con ICP primaria y HT en los cuales 30,7% recibieron IGP IIb-IIIa (25). Las temperaturas por debajo de 35 ° C pueden causar disfunción plaquetaria y una disminución leve del recuento de plaquetas. A temperaturas de 33 ° C, otros pasos en la cascada de coagulación, tales como la síntesis y la cinética de las enzimas de la coagulación e

inhibidores del activador del plasminógeno, pueden también verse afectados, lo que aumenta el riesgo de hemorragia (33,34). Además, los factores clínicos como la reanimación cardiopulmonar previa y una alta prevalencia de shock cardiogénico (76% en el grupo IGP IIb-IIIa en nuestra serie) podrían facilitar complicaciones hemorrágicas y pueden explicar estas tasas de hemorragias mayores (50).

La activación del receptor de la glicoproteína IIb-IIIa es el eslabón final común de la agregación plaquetaria. Varios estudios sugieren que el uso de IGP IIb-IIIa puede reducir las complicaciones trombóticas en pacientes sometidos a ICP primaria (51). Sin embargo, la PCEH por si misma y la HT han demostrado crear no sólo un ambiente de alta carga trombótica sino también de alto riesgo de hemorragias (33,34). En el subproyecto 2 se confirma la alta incidencia de TS (7,1% en ambos grupos), sin diferencias con respecto al uso de IGP IIb-IIIa.

La hipotermia se asocia con una amplia gama de cambios hemostáticos que aumentan el sangrado y los riesgos trombóticos (52). Los efectos específicos de la HT en la coagulación fueron estudiados en pacientes con trauma y sepsis. El daño endotelial y las catecolaminas circulantes, pueden complicar la coagulopatía asociada a la hipotermia en pacientes. Así también hay una inducción de hipercoagulabilidad a través de la generación de trombina, factores de coagulación y al consumo de trombocitos. A menudo estos pacientes se presentan con acidosis debido al daño de tejidos, y altos niveles de catecolaminas intrínsecos o administrados terapéuticamente, similarmente con las circunstancias en el trauma y la sepsis, la hipotermia puede potencialmente agravar la coagulopatía asociada (53). A este respecto, la falta de diferencias en la tasa de eventos trombóticos en nuestro estudio podría ser el resultado de un entorno de hipercoagulabilidad que no está

compensado por los efectos de IGP IIb-IIIa sobre la inhibición de las plaquetas. En contraste, los efectos adversos de ambos HT e IGP IIb-IIIa en la inhibición de la coagulación y plaquetas podrían ser la explicación más plausible para una alta tasa de eventos hemorrágicos.

En el subproyecto 2, todos los pacientes en el grupo IGP IIb-IIIa recibieron abciximab, lo que produce una inhibición irreversible de los receptores de la glicoproteína IIb-IIIa, y la mayoría de los eventos hemorrágicos se observaron en las primeras 48 horas. Estudios recientes apoyan el uso de IGP IIb-IIIa con una inhibición reversible de receptor de la glicoproteína IIb-IIIa, o nuevos inhibidores P2Y12 endovenosos como el cangrelor (54).

La trombosis aguda de stent es un fenómeno multifactorial, que no solo está motivado por la falta de eficacia de clopidogrel durante la PCEH e HT. Sin embargo, en un ambiente protrombótico, parece lógico que estos pacientes se deben tratar como pacientes de alto riesgo con la estrategia antiplaquetaria más efectiva y segura como el ticagrelor que en el subproyecto 1 se ha asociado con una reducción de TS sin un aumento de eventos hemorrágicos. Los nuevos inhibidores intravenosos de P2Y12, como el cangrelor, también podrían desempeñar un papel importante en este contexto y actualmente están indicados como alternativa si no se ha administrado previamente un inhibidor del receptor P2Y12 vía oral (45). Se requieren más estudios clínicos del uso de cangrelor en este contexto.

El verdadero impacto de HT en la TS no está claro y es controvertido. La incidencia de TS en pacientes con PCEH ha sido poco estudiada con resultados variables que varían entre 1,4 y 45,5% (16,17,23-28) en series pequeñas. El principal estudio realizado en este contexto fue un registro de la US Nationwide de 49109 PCEH en la

que describieron altas tasas de TS en pacientes con ICP después de una PCEH (4,7%). En este estudio no se observó un aumento de la TS con el uso de HT o no (3,9% frente a 4,7%) (28).

SUBPROYECTO 3: Eventos tromboticos y hemorrágicos en pacientes comatosos luego de una PCEH sometidos a ICP según el uso o no de HT

Los principales hallazgos del subproyecto 3 (55) fueron que: 1) Existe una alta incidencia de eventos tromboticos y hemorrágicos en pacientes sometidos a ICP después de una PCEH; 2) el uso de HT no se asoció con una mayor incidencia de eventos tromboticos / hemorrágicos en comparación con aquellos que no recibieron HT.

Este estudio muestra una alta incidencia en TS en pacientes con PCEH después de la ICP primaria (6,8% en total). Previamente se describieron los mecanismos que por lo que el estado post parada cardiaca por si mismo podría aumentar el riesgo de TS y los mecanismos adicionales por lo que la HT podría crear un ambiente protrombotico (28,31.32). Una de las limitaciones de los trabajos previos fue la ausencia de un grupo control de PCEH sin HT. Como se ha comentado previamente, el estado post parada cardiaca por si mismo puede aumentar el riesgo de TS. Por lo tanto para determinar la verdadera contribución de la HT en la ocurrencia de TS es importante comparar pacientes con SCA y PCEH que se han sometidos a ICP con y sin HT.

En la misma línea que Shan et al, nuestro estudio observó una alta tasa de TS después de una PCEH e ICP, y no se objetivó una mayor incidencia de eventos tromboticos en pacientes con HT en comparación con el grupo control (28)

En el subproyecto 3, la mayoría de los pacientes fueron tratados con clopidogrel, y todas las TS fueron en pacientes que recibieron clopidogrel. Entre los pacientes que recibieron clopidogrel no hubieron diferencias en la incidencia de TS con HT 14% vs. 8,8% no HT, p: 0,52. Así tampoco se identificó a la HT como predictor de TS en un análisis multivariado tomando en cuenta variables como (tipo de stent, HT, uso de clopidogrel, tromboaspiración).

Este estudio muestra altas tasas de eventos hemorrágicos mayores (11%) en pacientes con SCA después de una PCEH sometidos a ICP. No hubo diferencias con el uso o no de HT. Previamente, se reportó un aumento de hemorragias mayores en pacientes con PCEH, ICP e HT comparando con pacientes con ICP sin PCEH (17). Por lo que resulta evidente que el estado post parada cardíaca aumenta el riesgo de eventos hemorrágicos en estos pacientes. Orban et al. en una cohorte de 145 pacientes con infarto de miocardio, shock cardiogénico e ICP, compararon pacientes con HT (44%) versus pacientes sin HT (66%). Observaron una alta incidencia de hemorragias en ambos grupos con una fuerte tendencia hacia un mayor riesgo de hemorragia mayor en pacientes con HT (25% vs. 12%; p: 0.07) (24). A diferencia de nuestro estudio, este grupo no investigó específicamente pacientes con parada cardíaca como grupo de control. Otro estudio comparó la incidencia de hemorragias en 31 PCEH en contexto de SCA a los que se realizó HT e ICP con un grupo control histórico de PCEH sin HT. No se observó diferencia en cuanto a la incidencia de hemorragias, y la necesidad de transfusiones entre los grupos (56). De forma similar a nuestro estudio, observamos una alta incidencia de hemorragias mayores independientemente del uso de HT

En el subproyecto 3, informamos una alta incidencia de eventos trombóticos incluido la TS y de hemorragias en ambos grupos con y sin HT. Por lo tanto, los efectos clínicos de la HT además del estado post parada-cardiaca siguen siendo controvertidos.

Los resultados de la presente tesis podrían tener aplicaciones clínicas relevantes. En primer lugar, con el subproyecto 1 se confirma los beneficios clínicos con la reducción de la incidencia de TS a los ya reportados en la farmacodinámica y farmacocinética con el uso ticagrelor comparando con clopidogrel en pacientes con PCEH, SCA sometidos a ICP e HT (57).

En segundo lugar, en el subproyecto 2 se pone de manifiesto de que a pesar de ser una opción atractiva por su potencia y administración endovenosa en pacientes con PCEH se objetiva una incidencia muy importante de hemorragias mayores con el uso de IGP IIb-IIIa en PCEH e HT sin una disminución de eventos trombóticos.

Por último, en el subproyecto 3 se confirma que el estado post parada cardiaca por si mismo podría aumentar los eventos trombóticos y hemorrágicos en pacientes con PCEH y efecto adicional de la HT en este contexto es controvertido.

Es preciso reconocer ciertas limitaciones de los subproyectos incluidos en la presente tesis. En relación al primer subproyecto se trata de un estudio de un solo centro, no aleatorizado y retrospectivo, con un tamaño de muestra relativamente pequeño. El ticagrelor se usó con mayor frecuencia durante los últimos años del estudio y el resultado observado se pudo haber visto afectado, al menos en parte, por mejoras en el tratamiento a lo largo del tiempo. El número limitado de pacientes excluye cualquier análisis sólido adicional de subgrupos que analicen los factores de riesgo clásicos de TS distintos del uso de stent farmacoactivo. El número de

pacientes que recibieron prasugrel en este contexto fue muy pequeño y, por lo tanto, no se incluyó en el análisis.

En cuanto al subproyecto 2, la principal limitación es que también se trata de un estudio de un solo centro, no aleatorizado y retrospectivo. Los pacientes que recibieron inhibidores de IGP IIb-IIIa tienen un componente trombótico mayor en las arterias coronarias, sin embargo esta limitación debería afectar a los eventos trombóticos no a los hemorrágicos.

El subproyecto 3 tiene las siguientes limitaciones. El estudio incluye pacientes que fueron tratados en un período prolongado (12 años) con cambios en los protocolos de tratamiento (HT, tromboaspiración, acceso radial, nuevos inhibidores de P2Y12, DES). Por lo tanto, las diferencias en las características basales o de procedimiento podrían haber afectado los resultados finales del estudio. En el grupo de HT, se observa una reducción en la mortalidad. Estos pacientes son los incluidos en los últimos años del estudio desde el comienzo del protocolo de hipotermia y probablemente se hayan beneficiado de los avances en el tratamiento. Aunque no es una reducción estadísticamente significativa, esto probablemente se deba al pequeño tamaño de muestra de este estudio.

Por último, la medicación antiagregante es solo uno de los muchos factores que se ha asociado a la TS. Muchos otros parámetros relacionados a la condición clínica de los pacientes, la angioplastia realizada, la anatomía coronaria y las características de los stents implantados podrían tener un importante rol en el complejo proceso de la TS. Por lo que estudios mas amplios y aleatorizados son necesarios para ajustar todas las variables de confusión. Así también es necesario el estudio del efecto de los

fármacos antiagregantes en PCEH a temperaturas más altas hasta 36º, que actualmente esta siendo utilizada para protección cerebral en estos pacientes.

7. CONTINUIDAD DEL TRABAJO DE INVESTIGACIÓN

El presente proyecto constituye el inicio de una línea de investigación sobre la Hipotermia terapéutica y riesgo de trombosis: estudio de la actividad plaquetaria y la función endotelial. Todavía tenemos muchas preguntas sin resolver . Al tratarse de estudios transversales no podemos evaluar de forma fehaciente la asociación entre la HT y los fenómenos trombóticos y tampoco definir la mejor estrategia antiagregante en estos pacientes. Con intención de dar respuesta a estas preguntas hemos iniciado un proyecto de investigación longitudinal. Que consta de dos partes una clínica (estudio de agregación plaquetaria) y otra experimental (estudio de la disfunción endotelial)

El estudio de agregación plaquetaria y el efecto de los diferentes fármacos antiagregantes se va a realizar en un marco clínico en pacientes sometidos a HT tras presentar una parada cardíaca secundaria a un SCA y con un grupo control en pacientes con SCA sin HT con el sistema gold-standard (agregometría) y un método de análisis rápido (VerifyNow®) Los resultados de este estudio nos permitirá :

- 1- Estudiar los efectos de la HT sobre la función plaquetaria en pacientes con muerte súbita recuperada secundaria a ritmos desfibrilables (FV/TV) tras un infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST tratados con angioplastia primaria.
- 2- Estudiar los efectos de la HT sobre la farmacodinámica y farmacocinética de los antiagregantes plaquetarios clopidogrel y ticagrelor, comparándolos con un grupo control (sin HT).
- 3- Comparar los efectos de clopidogrel y ticagrelor en pacientes bajo HT para saber qué fármaco ofrece un mejor perfil antiagregante en este contexto.

El proyecto se va a complementar con una parte experimental en cerdos que va a permitir estudiar desde un punto de vista fisiopatológico, el efecto de la HT sobre la función endotelial coronaria así como la reversibilidad de estos cambios. Nos permitirá:

1- Estudiar los efectos de la HT, hipotermia profunda y recalentamiento sobre la disfunción endotelial mediante la medición de los niveles plasmáticos de endotelina-1, vWF y VCAM.

2- Estudiar los efectos de la HT, hipotermia profunda y recalentamiento sobre la disfunción endotelial mediante el análisis de la velocidad del flujo coronario con cateterización invasiva y medición directa del flujo coronario con el TIMI Frame Count.

Este estudio se ha iniciado en el Hospital Clinic de Barcelona, financiado con una beca del Fondo de investigaciones Sanitarias (FIS). Los primeros resultados del presente proyecto se encuentra en anexos del presente trabajo.

SUBPROYECTO 1 : Ticagrelor vs. Clopidogrel en pacientes comatosos luego de una PCEH sometidos a ICP e hipotermia terapéutica

Comparado con clopidogrel, el ticagrelor se asoció con una menor tasa de TS, sin diferencias en los eventos hemorrágicos en pacientes con PCEH en HT sometidos a ICP en contexto de un SCA. De forma similar a otros contextos, el ticagrelor podría ser una alternativa muy válida al clopidogrel en pacientes con PCEH, HT e ICP.

SUBPROYECTO 2: Uso de inhibidores de la glicoproteína IIb-IIIa en pacientes comatosos luego de una PCEH sometidos a ICP e hipotermia terapéutica

El uso de IGP IIb-IIIa en pacientes con SCA bajo HT se asoció con un mayor riesgo de hemorragia sin ninguna reducción de eventos trombóticos comparado con los que no se utilizó IGP IIb-IIIa. De acuerdo con estos resultados, el uso de IGP IIb-IIIa se debe ser considerado cuidadosamente en este contexto.

SUBPROYECTO 3: Eventos trombóticos y hemorrágicos en pacientes comatosos luego de una PCEH sometidos a ICP según el uso o no de HT

La incidencia de eventos trombóticos y hemorrágicos es alta en pacientes con un SCA sometidos a una ICP después de una PCEH. El uso de HT no se asoció con un aumento del riesgo de eventos trombóticos y hemorrágicos. Los resultados son generadores de hipótesis y futuros estudios aleatorizados serán necesarios, para determinar el papel real de la HT respecto a los eventos trombóticos y hemorrágicos.

1. Gräsner JT, Lefering R, Koster RW, Masterson S, Böttiger BW, Herlitz J. EuReCa ONE-27 Nations, ONE Europe, ONE Registry: A prospective one month analysis of out-of-hospital cardiac arrest outcomes in 27 countries in Europe. *Resuscitation*. 2016 Aug;105:188-95
2. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, et al. Heart disease and stroke statistics-2016 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2016;133:e38–360.
3. Fugate JE, Brinjikji W, Mandrekar JN, et al. Postcardiac arrest mortality is declining: a study of the US National In patient Sample 2001 to 2009. *Circulation* 2012;126:546–50
4. Dumas F, Cariou A, Manzo-Silberman S, et al. Immediate percutaneous coronary intervention is associated with better survival after out-of-hospital cardiac arrest: insights from the PROCAT (Parisian Region Out of hospital Cardiac Arrest registry). *Circ Cardiovasc Interv* 2010;3:200–7.
5. Nikolaos I Nikolau, Hans-Richard Arntz, Abdelouahab Bellou, et al. European resuscitation council guidelines for resuscitation 2015 section 8. Management of acute coronary syndrome. *Resuscitation* 2015;95:264–77.2.
6. Dumas F, White L, Stubbs BA, Cariou A, et al. Long-term prognosis following resuscitation from out of hospital cardiac arrest: role of percutaneous coronary intervention and therapeutic hypothermia. *J Am Coll Cardiol* 2012;60:21–7.4
7. Sunde K. Therapeutic hypothermia in cardiac arrest. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2013 May;66(5):346-9.
8. Nolan JP, Morley PT, Vanden Hoek TL, Hickey RW, Kloeck WG, Billi J, et al. Therapeutic hypothermia after cardiac arrest: an advisory statement by the

- advanced life support task force of the International Liaison Committee on Resuscitation. *Circulation*. 2003;108:118-21.
9. Bernard SA, Gray TW, Buist MD, Jones BM, Silvester W, Gutteridge G, et al. Treatment of comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest with induced hypothermia. *N Engl J Med*. 2002;346:557-63.
 10. Hypothermia after Cardiac Arrest Study Group. Mild therapeutic hypothermia to improve the neurologic outcome after cardiac arrest. *N Engl J Med*. 2002;346:549-56.
 11. Neumar RW, Shuster M, Callaway CW, et al. Part1: executive summary: 2015 American Heart Association guidelines update for cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care. *Circulation* 2015;132:S315–67.
 12. Kim YM, Yim HW, Jeong SH, Klem ML, Callaway CW. Does therapeutic hypothermia benefit adult cardiac arrest patients presenting with non-shockable initial rhythms?.: A systematic review and meta-analysis of randomized and non-randomized studies. *Resuscitation*. 2012;83:188-96.
 13. Nielsen N, Hovdenes J, Nilsson F, Rubertsson S, Stammet P, Sunde K, et al. Hypothermia Network. Outcome, timing and adverse events in therapeutic hypothermia after out-of-hospital cardiac arrest. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2009;53:926-34.
 14. Nielsen N, Wetterslev J, Cronberg T, Erlinge D, Gasche Y, Hassager C, et al. Targeted temperature management at 33°C versus 36°C after cardiac arrest *N Engl J Med*. 2013 Dec 5;369(23):2197-206
 15. Varon J, Acosta P. Coagulopathy during therapeutic hypothermia: Where are the data? *Resuscitation*. 2009 ;80(7):726-7.

16. Penela D, Magaldi M, Sabate M, et al. Hypothermia in acute coronary syndrome: brain salvage versus stent thrombosis? *J Am Coll Cardiol* 2013;61:686–7.8
17. Rosillo SO, Lopez-de-Sa E, Iniesta AM, et al. Is therapeutic hypothermia a risk factor for stent thrombosis? *J Am Coll Cardiol*. 2014;63:939–940.
18. Deakin CD, Nolan JP, Soar J, Sunde K, Koster RW, Smith GB, et al. European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2010 Section 4. Adult advanced life support. *Resuscitation*. 2010;81:1305-52.
19. Nielsen N, Sunde K, Hovdenes J, Riker RR, Rubertsson S, Stammet P, et al. Hypothermia Network. Adverse events and their relation to mortality in out-of-hospital cardiac arrest patients treated with therapeutic hypothermia. *Crit Care Med*. 2011;39:57-64.
20. Zobel C, Adler C, Kranz A, Seck C, Pfister R, Hellmich M, et al. Mild therapeutic hypothermia in cardiogenic shock syndrome. *Crit Care Med*. 2012;40:1715-23.
21. Sabate M, Cequier A, Iñiguez A, et al. Everolimus-eluting stent versus bare-metalstent in ST-segment elevation myocardial infarction (EXAMINATION): 1 year results of a randomised controlled trial. *Lancet* 2012;380:1482–90.25.
22. Liem AL, van 't Hof AW, Hoorntje JC, de Boer MJ, Suryapranata H, Zijlstra F. Influence of treatment delay on infarct size and clinical outcome in patients with acute myocardial infarction treated with primary angioplasty. *J Am Coll Cardiol*. 1998; 32(3):629-33.
23. Joffre J, Varenne O, Bougouin W, Rosencher J, Mira J-P, Cariou A. Stent thrombosis: an increased adverse event after angioplasty following resuscitated cardiac arrest. *Resuscitation* 2014;85:769–73

24. Orban M, Mayer K, Morath T, et al. The impact of therapeutic hypothermia on on-treatment platelet reactivity and clinical outcome in cardiogenic shock patients undergoing primary PCI for acute myocardial infarction: Results from the ISAR-SHOCK registry. *Thromb Res.* 2015;136:87-93.
25. Gouffran G, Rosencher J, Bougouin W et al. Stent thrombosis after primary percutaneous coronary intervention in comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest: Are the new P2Y12 inhibitors really more effective than clopidogrel?. *Resuscitation.* 2016 Jan;98:73-8.
26. Chisholm GE, Greis A, Thim T, et al. Safety of therapeutic hypothermia combined with primary percutaneous coronary intervention after out-of-hospital cardiac arrest. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* 2015;4:60–3.
27. Casella G, Carinci V, Cavallo P, et al. Combining therapeutic hypothermia and emergent coronary angiography in out-of-hospital cardiac arrest survivors: optimal post-arrest care for the best patient. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* 2015;4:579–88.
28. Shan N, Chaudhary R, Mehta K, et al. Therapeutic hypothermia and Stent Thrombosis. *JACC Cardiovasc Interv* 2016;9:1801–11.13.
29. Kern KB, Boyella RR, Patel RM, Slepian MJ. Stent thrombosis after aggressive post resuscitation care: the beginning or the end? *Resuscitation* 2014;85:711–3.
30. Rosencher J, Gouffran G, Bougouin W, Varenne O. Optimal antiplatelet therapy in out-hospital cardiac arrest patients treated by primary percutaneous coronary intervention. *Resuscitation* 2015;90:e7–8.

31. Brugaletta S, Scalone G, Dantas AP, et al. Endothelial function impairment in STEMI patients with out of hospital cardiac arrest under therapeutic hypothermia treatment. *Int J Cardiol.* 2017 Apr 1;232:70-75.
32. Regueiro A, Freixa X, Heras M, et al. Impact oh therapeutic hypothermia on coronary flow. *Int J Cardiol.* 2014 Mar 1;172(1):228-9
33. Spiel AO, Frossard M, Mayr FB, et al. Pronounced platelet hyperfunction inpatients with cardiac arrest achieving restoration of spontaneous circulation. *Crit Care Med* 2009;37:975–9.
34. Brinkman AC, Ten Tusscher BL, de Waard MC, et al. A minimal effects on ex vivo coagulation during mild therapeutic hypothermia post cardiac arrest patients. *Resuscitation* 2014;85:1359–63.
35. Mehran R, Rao SV, Bhatt DL, et al. Standardized bleeding definitions for cardiovascular clinical trials: a consensus report from the Bleeding Academic Research Consortium. *Circulation* 2011;123:2736–47.
36. Jacob M, Hassager C, Bro-Jeppesen J, et al. The effect of targeted temperature management on coagulation parameters and bleedings events after out-of-hospital-cardiac arrest of presumed cardiac cause. *Resuscitation.* 2015;96:260-7
37. Straub A, Krajewski S, Hohmann JD, Westein E, Jia F, Bassler N, et al. Evidence of platelet activation at medically used hypothermia and mechanistic data indicating ADP as a key mediator and therapeutic target. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2011; 31(7):1607-16
38. Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute

- myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2018 Jan 7;39(2):119-177
39. Bliden KP, Tantry US, Storey RF, Jeong YH, Gesheff M, Wei C, Gurbel PA. The effect of ticagrelor versus clopidogrel on high on-treatment platelet reactivity: combined analysis of the ONSET/OFFSET and RESPOND studies. *Am Heart J*. 2011;162(1):160-5
40. Wallentin L, Beccerj RC, Budaj A, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2009;361:1045–57.17.
41. Van den Broek MP, Groenendaal F, Egberts AC, Rademaker CM. Effects of hypothermia on pharmacokinetics and pharmacodynamics: a systematic review of preclinical and clinical studies. *Clin Pharmacokinet*. 2010 May;49(5):277-94
42. Tilemann LM, Stiepak J, Zelniker T, et al. Efficacy of enteral ticagrelor in hypothermic patients after out-of-hospital cardiac arrest. *Clin Res Cardiol* 2016;105:332–40.18.
43. Bednar F, Kroupa J, Ondrakova M, et al. Antiplatelet efficacy of P2Y12 inhibitors (prasugrel, ticagrelor, clopidogrel) in patients treated with mild therapeutic hypothermia after cardiac arrest due to myocardial infarction. *J Thromb Thrombolysis* 2016;41:549–55.19.
44. Moudgil R, Al-Turbak H, Osborne C, et al. Superiority of ticagrelor over clopidogrel in patients after cardiac arrest undergoing therapeutic hypothermia. *Can J Cardiol* 2014;30:1396–9.
45. Badimón L, Vilahur G. Mecanismos de acción de los diferentes agentes antiplaquetarios. *Rev Esp Cardiol Supl*. 2013;13(B):8-15
46. Jiménez-Briítez G, Freixa X, Flores-Umanzor E, San Antonio R, Caixal G, Garcia J. Out-of-hospital cardiac arrest and stent thrombosis: Ticagrelor versus clopidogrel

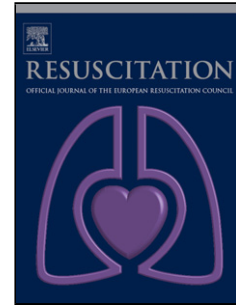
- inpatients with primary percutaneous coronary intervention under mild therapeutic hypothermia. *Resuscitation*. 2017;114:141–145.
47. Steblovník K, Blinc A, Mijovski MD, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest undergoing percutaneous coronary intervention and hypothermia. *Circulation* 2016;134:2128–30.24.
48. Jiménez G, Sabate M, Freixa X et al. Optimal antiplatelet therapy in out-hospital cardiac arrest patients treated by primary PCI and therapeutic hypothermia. En: EuroPCR. 2018 May 22-25. Paris, France.
49. Jiménez-Britez G, Freixa X, Flores E, et al. Safety of glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in patients under therapeutic hypothermia admitted for an acute coronary syndrome. *Resuscitation* 2016;106:108–12.
50. Soucková L, Opatrilová R, Suk P, et al. Impaired bioavailability and antiplatelet effect of high-dose clopidogrel in patients after cardiopulmonary resuscitation (CPR). *Eur J Clin Pharmacol* 2013;69:309–17.21.
51. Boersma E, Harrington RA, Moliterno DJ, et al. Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in acute coronary syndromes: a meta-analysis of all major randomised clinical trials. *Lancet* 2002;359:189–98.
52. Jacob M, Hassager C, Bro-Jeppesen J, et al. The effect of targeted temperature management on coagulation parameters and bleeding events after out-of-hospital cardiac arrest of presumed cardiac cause. *Resuscitation* 2015;96:260–7.
53. Ostrowski SR, Sørensen AM, Larsen CF, et al. Thrombelastography and biomarker profiles in acute coagulopathy of trauma: a prospective study. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med* 2011;19:64.24

54. Steblovnik K, Blinc A, Bozic-Mijovski M, Kranjec I, Melkic E, Noc M. Platelet reactivity in comatose survivors of cardiac arrest undergoing percutaneous coronary intervention and hypothermia. *EuroIntervention: J Eur Collab Work Group Interv Cardiol Eur Soc Cardiol* 2015;10:1418–24.15.
55. García J, Jiménez-Brítez G, Flores-Umanzor E, Mendieta G, Freixa X, Sabaté M. Thrombotic and Bleeding Events After Percutaneous Coronary Intervention in Out-of-hospital Cardiac Arrest With and Without Therapeutic Hypothermia. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2018 May 25.
56. Schefold JC, Storm C, Joerres A, Hasper D. Mild therapeutic hypothermia after cardiac arrest and the risk of bleeding in patients with acute myocardial infarction. *Int J Cardiol*. 2009 Mar 6;132(3):387-91.
57. Nikolaou NI. Stent thrombosis in patients undergoing coronary stenting after return of spontaneous circulation. Does the choice of antiplatelet drug matter?. *Resuscitation*. 2017 May;114:A8-A9

Accepted Manuscript

Title: Stent thrombosis in patients undergoing coronary stenting after return of spontaneous circulation. Does the choice of antiplatelet drug matter?

Author: Nikolaos I. Nikolaou



PII: S0300-9572(17)30119-3
DOI: <http://dx.doi.org/doi:10.1016/j.resuscitation.2017.03.019>
Reference: RESUS 7111

To appear in: *Resuscitation*

Received date: 10-3-2017
Accepted date: 13-3-2017

Please cite this article as: Nikolaou Nikolaos I. Stent thrombosis in patients undergoing coronary stenting after return of spontaneous circulation. Does the choice of antiplatelet drug matter?. *Resuscitation* <http://dx.doi.org/10.1016/j.resuscitation.2017.03.019>

This is a PDF file of an unedited manuscript that has been accepted for publication. As a service to our customers we are providing this early version of the manuscript. The manuscript will undergo copyediting, typesetting, and review of the resulting proof before it is published in its final form. Please note that during the production process errors may be discovered which could affect the content, and all legal disclaimers that apply to the journal pertain.

Stent thrombosis in patients undergoing coronary stenting after return of spontaneous circulation. Does the choice of antiplatelet drug matter?

Nikolaos I Nikolaou, Konstantopouleio General Hospital
Athens

Return of spontaneous circulation (ROSC) is the first step towards complete recovery from cardiac arrest (CA). Of those patients that remain comatose after out of hospital cardiac arrest (OHCA) and are admitted to ICUs only 40–50% will survive to be discharged from hospital. [1] Significant myocardial dysfunction is common during the first 2–3 days after cardiac arrest. At that time most deaths occur due to cardiovascular failure while brain injury accounts for most of the later deaths. [2]

Maintaining a constant, target temperature between 32 °C and 36 °C for patients who remain unresponsive after CA is key to prevention of brain damage. [3]

Acute coronary obstructions are common in patients with ST segment elevation (STE) after ROSC and may also exist in one third of patients without STE. To alleviate the detrimental effects of ongoing myocardial ischemia, cardiac catheterization, followed by percutaneous coronary intervention (PCI) should be performed immediately in the presence of STE. It should also be considered in less than 2 h in patients without STE, in the absence of an obvious non-coronary cause, particularly if they are haemodynamically unstable. [4-5]

Reports from the German Resuscitation Registry and other smaller clinical studies indicate that the combination of therapeutic hypothermia (TH) and acute PCI post ROSC is feasible and may be associated with benefits for the individual patient [6,7]

Newer studies, however, raise concerns about the possibility of increased stent thrombosis in patients undergoing coronary stenting in combination with TH after ROSC. The reported incidence of stent thrombosis in these patients varied widely among the various reports ranging from 2.6% to 45.5%. [8-11] The number of patients in these studies was small, rendering the validity of these results questionable. A much better insight was provided by a report from a

nationwide analysis including 49,109 patients from the US Nationwide Inpatient Sample from 2006 to 2011. This study showed that the incidence of stent thrombosis after primary PCI in patients with acute myocardial infarction presenting with CA is high (4.7%) in comparison to patients with MI without CA. It did not confirm, however, the presence of increased rates of stent thrombosis in patients undergoing TH in comparison to patients with CA but without TH.

[13]

Several mechanisms have been proposed to explain the higher incidence of stent thrombosis in patients after CA.

Post resuscitation syndrome may be associated with increased coagulation, profound endothelial dysfunction and microcirculatory reperfusion disorders leading to no-flow phenomena. [14] Moreover, it is often difficult to achieve effective loading of comatose patients with dual antiplatelet therapy before PCI because of the need of insertion of nasogastric tubes and the unreliable absorption and metabolism of antiplatelet drugs due to circulatory shock. Endothelial dysfunction, increased vasoconstriction, slow coronary flow, enhanced thrombogenicity, increased platelet activation, impairment of metabolism and bioavailability of antiplatelet drugs and reduced or ineffective platelet inhibition have all been reported as possible mechanisms of increased stent thrombosis in the presence of TH after CA. [15]

The optimal therapeutic strategy towards diminishing stent thrombosis in patients with ROSC after CA undergoing TH and PCI remains unknown.

Pharmacodynamic studies have shown substantial interindividual variability in the antiplatelet response to clopidogrel and an increased risk of adverse events in clopidogrel hypo- and hyper-responders. The newer purinergic receptor G-protein coupled 12 (P2Y₁₂) inhibitors have a more rapid and consistent onset of action compared with clopidogrel. Moreover ticagrelor is not a pro-drug and does not require first pass hepatic metabolism. This offers an advantage when rapid onset of action is needed. In the PLATO trial ticagrelor compared favorably to clopidogrel, reducing the incidence of stent thrombosis in patients with acute coronary syndromes, with consistent benefit across a broad range of patient, stent, and treatment characteristics. This was achieved at the cost of a higher

rate of major bleeding not related to coronary artery bypass grafting but rates of fatal or life-threatening bleeding were similar. [16]

However, it remains controversial whether this clinical benefit still holds for patients undergoing stent implantation after CA. Recent clinical data show higher rates of stent thrombosis compared with clopidogrel [12].

In their study [17], which is published in this issue of Resuscitation, Jiménez-Brítez et al. compared the effects of ticagrelor vs. those of clopidogrel on stent thrombosis and patient bleeding in a retrospective cohort of 98 patients that were treated in their institution from January 2010 to August 2016 with ROSC after OHCA. All patients underwent PCI with stent implantation and mild TH. They observed a significantly higher (11.4%) incidence of probable or definite stent thrombosis in 61 patients that had received clopidogrel as adjunctive antiplatelet treatment in comparison to zero percent in those that had received ticagrelor. There was no difference regarding total or major bleeding. There was also no significant difference in hospital mortality between the 2 study groups. These findings are in accordance with previous reports showing a superior pharmacodynamic profile of ticagrelor on inhibiting platelet adenosine diphosphate receptor P2Y₁₂ in patients after CA. A recent randomized study [18] showed faster and stronger platelet inhibition with ticagrelor in comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest with ROSC undergoing immediate PCI and mild therapeutic hypothermia at 32-34° C. There is also evidence for more rapid and sustained reduction of platelet reactivity, lower residual platelet activity and less patients with ineffective platelet inhibition with ticagrelor than with clopidogrel. [19-20]

Thus, the use of a newer P2Y₁₂ inhibitor seems promising as an alternative pharmaceutical strategy for prevention of stent thrombosis in patients undergoing stent implantation for treatment of ongoing myocardial ischemia after ROSC.

However, the issue remains far from being settled. Antiplatelet medication is only one of the many factors that are associated with stent thrombosis. Many other parameters related to patients' clinical condition, stenting procedure, coronary anatomy and stent characteristics might play an important role in the complex process leading to stent thrombosis. Hence, much larger studies would

be required in order to adjust for all possible confounders. The study of Jiménez-Brítez et al. is one of the first on a very interesting topic and can stand as hypothesis generating for future research. However, prospective studies and randomized controlled trials are needed in order to draw firm conclusions about the role of newer medications in patients undergoing stent implantation after ROSC. Moreover, we need more evidence regarding the effect of antiplatelet drugs on stent thrombosis at higher temperatures, up to 36 ° C, which are now in use for protection of the brain. And of course it remains to be seen whether the reliable platelet inhibition that is achieved with the use of intravenous P2Y12 inhibitors such as cangrelor, translates into a reduction in stent thrombosis events and to overall clinical benefit.

I have no conflicts of interest to declare regarding this publication.

References

1. Nolan JP, Laver SR, Welch CA, Harrison DA, Gupta V, Rowan K. Outcome following admission to UK intensive care units after cardiac arrest: a secondary analysis of the ICNARC Case Mix Programme Database. *Anaesthesia* 2007;62:1207–16.
2. Lemiale V, Dumas F, Mongardon N, et al. Intensive care unit mortality after cardiac arrest: the relative contribution of shock and brain injury in a large cohort. *Intensive Care Med* 2013;39:1972–80.
3. Nolan JP, Soar J, Cariou A, Cronberg T, Moolaert VR, Deakin CD, Bottiger BW, Friberg H, Sunde K, Sandroni C. European Resuscitation Council and European Society of Intensive Care Medicine Guidelines for Post-resuscitation Care 2015: Section 5 of the European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2015. *Resuscitation*. 2015;95:202-22.
4. Noc M, Fajadet J, Lassen JF, et al. Invasive coronary treatment strategies for out-of-hospital cardiac arrest: a consensus statement from the European association for percutaneous cardiovascular interventions (EAPCI)/stent for life (SFL) groups. *EuroIntervention* 2014;10:31–7.
5. Nikolaou NI, Welsford M, Beygui F et al. Acute Coronary Syndrome Chapter Collaborators.. Part 5: Acute coronary syndromes: 2015 International Consensus on Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care Science with Treatment Recommendations. *Resuscitation*. 2015;95:e121-46
6. Gräsner JT, Meybohm P, Caliebe A, et al. German Resuscitation Registry Study Group.. Postresuscitation care with mild therapeutic hypothermia and coronary intervention after out-of-hospital cardiopulmonary resuscitation: a prospective registry analysis. *Crit Care*. 2011;15(1):R61
7. Sunde K, Pytte M, Jacobsen D, Mangschau A, Jensen LP, Smedsrud C, Draegni T, Steen PA: Implementation of a standardised treatment protocol for post resuscitation care after out-of-hospital cardiac arrest. *Resuscitation* 2007, 73:29-39.
8. Ibrahim K. Increased rate of stent thrombosis due to clopidogrel resistance in patients in therapeutic hypothermia after sudden cardiac death. *Eur Heart J* 2011;32 Suppl:252.
9. Penela D, Magaldi M, Fontanals J, et al. Hypothermia in acute coronary syndrome: brain salvage versus stent thrombosis? *J Am Coll Cardiol* 2013;61:686–7.
10. Rosillo SO, Lopez-de-Sa E, Iniesta AM, et al. Is therapeutic hypothermia a risk factor for stent thrombosis? *J Am Coll Cardiol* 2014;63:939–40.
11. Joffre J, Varenne O, Bougouin W, Rosencher J, Mira JP, Cariou A. Stent thrombosis: an increased adverse event after angioplasty following resuscitated cardiac arrest. *Resuscitation* 2014;85: 769–73.

12. Gouffran G, Rosencher J, Bougouin W, et al. Stent thrombosis after primary percutaneous coronary intervention in comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest: are the new P2Y inhibitors really more effective than clopidogrel? *Resuscitation* 2015;98:73–8.
13. Shah N, Chaudhary R, Mehta K, et al. Therapeutic Hypothermia and Stent Thrombosis: ANationwide Analysis. *JACC Cardiovasc Interv*. 2016 Sep 12;9(17):1801-11.
14. Neumar RW, Nolan JP, Adrie C et al. Post-cardiac arrest syndrome: epidemiology, pathophysiology, treatment, and prognostication. A consensus statement from the International Liaison Committee on Resuscitation (American Heart Association, Australian and New Zealand Council on Resuscitation, European Resuscitation Council, Heart and Stroke Foundation of Canada, InterAmerican Heart Foundation, Resuscitation Council of Asia, and the Resuscitation Council of Southern Africa); the American Heart Association Emergency Cardiovascular Care Committee; the Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; the Council on Cardiopulmonary, Perioperative, and Critical Care; the Council on Clinical Cardiology; and the Stroke Council. *Circulation*. 2008 2;118(23):2452-83.
15. Ibrahim K, Christoph M, Schmeinck S, et al. High rates of prasugrel and ticagrelor non- responder in patients treated with therapeutic hypothermia after cardiac arrest. *Resuscitation* 2014;85:649–56.
16. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, et al; PLATO Investigators. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2009 Sep 10;361(11):1045-57
17. Gustavo Jiménez-Brítez et al
18. Steblovnik K, Blinc A, Mijovski MB, Fister M, Mikuz U, Noc M. Ticagrelor Versus Clopidogrel in Comatose Survivors of Out-of-Hospital Cardiac Arrest Undergoing Percutaneous Coronary Intervention and Hypothermia: A Randomized Study. *Circulation*. 2016 20;134(25):2128-2130
19. Moudgil R, Al-Turbak H, Osborne C, et al. Superiority of ticagrelor over clopidogrel in patients after cardiac arrest undergoing therapeutic hypothermia. *Can J Cardiol* 2014;30:1396-9.
20. Bednar F, Kroupa J, Ondrakova M, et al. Antiplatelet efficacy of P2Y12 inhibitors (prasugrel, ticagrelor, clopidogrel) in patients treated with mild therapeutic hypothermia after cardiac arrest due to myocardial infarction. *J Thromb Thrombolysis* 2016;41:549- 55.

Abstract number: Euro18A-POS513

Abstract type: Poster

Reference: This abstract is a part of the EuroPCR 2018 programme, 22-25 May 2018, Paris

Link: <https://abstractbook.pcronline.com/export/pdf/id/100676>

Published on: 15 May 2018

Optimal antiplatelet therapy in out-hospital cardiac arrest patients treated by primary PCI and therapeutic hypothermia

JIMENEZ G. (1), FLORES-UMANZOR E. (1), HERNANDEZ-ENRIQUEZ M. (1), REGUEIRO A. (1), MASOTTI M. (1), SABATE M. (1), FREIXA X. (1)
(1) Hospital Clinic, Barcelona SPAIN

THEME: Coronary Interventions

TOPIC(S): STEMI

AIMS

Out-of-Hospital Cardiac Arrest (OHCA) and Mild therapeutic hypothermia (MTH) has been linked to an increased risk of Stent Thrombosis (ST) in comatose survivors who underwent percutaneous coronary intervention (PCI). There is no formal recommendation about which antiplatelet regimen should be used in patients with Acute Coronary Syndrome (ACS) after OHCA. We compared antiplatelet efficacy of clopidogrel and ticagrelor with a point of care system (VerifyNow®) at different time points after primary PCI in OHCA patients underwent MTH.

METHODS AND RESULTS

In a cohort of 25 consecutive OHCA patients included in our hospital, we compared antiplatelet efficacy of clopidogrel and ticagrelor with a point of care system (VerifyNow®) at different time points after primary PCI and MTH. We confirmed that residual platelet activity was higher with clopidogrel than with ticagrelor, expressed as platelet reaction units, 2h after loading dose (229 ± 56 vs. 180 ± 30 , $p: 0,014$), 6h after loading dose during MTH (203 ± 45 vs. 135 ± 51 , $p: 0,004$), 24h after loading dose during MTH (188 ± 52 vs. 58 ± 64 , $p: 0,0001$), after warming (200 ± 55 vs. 27 ± 24 , $p: 0,0001$), and 24 hs after warming (201 ± 57 vs. 31 ± 24 , $p: 0,0001$)

CONCLUSIONS

In this study, we observed a lower antiplatelet efficacy of clopidogrel compared with ticagrelor in patients with OHCA after PCI with MHT. This decrease in antiplatelet efficacy persists after the warming. Similarly to other settings, ticagrelor might be a valid alternative to clopidogrel in those patients.