



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE  
MEXICO**

---

---



**FACULTAD DE MEDICINA DIVISIÓN DE  
ESTUDIOS DE POSGRADO  
INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGÍA  
"IGNACIO CHAVEZ"**

**EVALUACIÓN DE LA FUNCIÓN PLAQUETARIA DURANTE LA PREVENCIÓN  
SECUNDARIA DE INFARTO AGUDO DEL MIOCARDIO CON  
TIENOPIRIDINAS Y ASPIRINA, EMPLEANDO AGREGOMETRÍA  
PLAQUETARIA.**

**TESIS**

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALIDAD EN  
CARDIOLOGÍA**

**PRESENTA:**

**Dr. Elías Vinicio Merlin González**

**México, Distrito Federal**

**Agosto de 2011**



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



**Universidad Nacional Autónoma de México Facultad de  
Medicina División Estudios de Postgrado**



**Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez"**

**Título:**

**EVALUACIÓN DE LA FUNCIÓN PLAQUETARIA DURANTE LA PREVENCIÓN SECUNDARIA  
DE INFARTO AGUDO DEL MIOCARDIO CON TIENOPIRIDINAS Y ASPIRINA, EMPLEANDO  
AGREGOMETRÍA PLAQUETARIA.**

**Tesista:**

**Dr. Elías Vinicio Merlin González  
Residente de tercer año de la especialidad en cardiología**

**Tutor de Tesis:**

**Dr. Raúl Izaguirre Ávila.  
Jefe del Departamento de Hematología.  
Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez"**



**Universidad Nacional Autónoma de México**  
**Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez"**

**TESIS**

**EVALUACIÓN DE LA FUNCIÓN PLAQUETARIA DURANTE LA PREVENCIÓN SECUNDARIA DE INFARTO AGUDO DEL MIOCARDIO CON TIENOPIRIDINAS Y ASPIRINA, EMPLEANDO AGREGOMETRÍA PLAQUETARIA.**

**DIRECTOR DE ENSEÑANZA INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGIA**  
**"IGNACIO CHAVEZ"**

---

**Dr. José Fernando Guadalajara Boo**

**TUTOR DE TESIS**

---

**Dr. Raúl Izaguirre Ávila.**

**TESISTA**

---

**Dr. Elías Vinicio Merlin González**

**ASESOR**

---

**QFB Evelyn Cortina De La Rosa**

## **Dedicatoria.**

**A mi madre por ser mi fundamento.**

**A mi padre por ser mi guía.**

**A mi hermano por ser mi orgullo.**

**A mis amigos por ser mi aliciente.**

**A la vida por permitirme surcar caminos llenos de experiencia y  
conocimiento.**

**A Dios por permitirme ser.**

## **Agradecimientos.**

**A mis pacientes a los que se les debe todo el esfuerzo.**

**A Evelyn Cortina De La Rosa por su incansable afán de conocimiento y su experiencia.**

**A Juan Reyes y Alejandro Ramirez por enriquecer con su trabajo este proyecto.**

**Al Dr. Raúl Izaguirre por su calidad humana y académica en favor de la ciencia.**

**Al Dr. Guadalajara Boo por su ejemplo intachable como ser humano y médico excepcional, así como la confianza depositada en mí y en mis compañeros para compartir sus conocimientos.**

**A mis compañeros que compartieron conmigo tres años de sus vidas durante nuestra formación como especialistas.**

**Al Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez" por ser el inicio de nuestro futuro.**

## **INDICE.**

<b>I.</b>	<b>Antecedentes.....</b>	<b>7</b>
<b>II.</b>	<b>Justificación.....</b>	<b>25</b>
<b>III.</b>	<b>Objetivos.....</b>	<b>26</b>
<b>IV.</b>	<b>Hipótesis.....</b>	<b>27</b>
<b>V.</b>	<b>Metodología.....</b>	<b>28</b>
<b>VI.</b>	<b>Análisis estadístico.....</b>	<b>33</b>
<b>VII.</b>	<b>Resultados .....</b>	<b>34</b>
<b>VIII.</b>	<b>Conclusiones.....</b>	<b>51</b>
<b>IX.</b>	<b>Discusión.....</b>	<b>52</b>
<b>X.</b>	<b>Anexos.....</b>	<b>58</b>
<b>XI.</b>	<b>Bibliografía.....</b>	<b>62</b>

## **ANTECEDENTES.**

La terapia antiplaquetaria es la piedra angular en el tratamiento de los síndromes coronarios agudos (SICA) y va dirigida tres objetivos: a la disminución de la producción de tromboxano A<sub>2</sub> (Aspirina), inhibición del componente P2Y<sub>12</sub> de la vía de activación plaquetaria del receptor de difosfato de adenosina (ADP) (Tienopiridinas)<sup>1</sup>, e inhibición directa de la agregación plaquetaria (inhibidores de la GPIIb/IIIa).

Se ha demostrado en el meta análisis de colaboración en terapia antiplaquetaria para prevenir mortalidad, infarto al miocardio y evento vascular cerebral en pacientes de alto riesgo, que la terapia antiplaquetaria disminuyó en un 25% la presentación de "eventos vasculares serios combinados", en un tercio el infarto al miocardio no fatal, en un sexto el evento vascular cerebral no fatal y en un cuarto la mortalidad vascular. La reducción absoluta en el riesgo de presentar un evento vascular serio fue de 35 (Desviación estándar de 5) por cada 1000 enfermos con infarto al miocardio previo, tratados a 2 años; 38 (DE 5) por cada 1000 pacientes con infarto agudo al miocardio tratados durante un mes; 36 (DE 6) por cada 1000 pacientes con evento vascular cerebral isquémico o ataque isquémico transitorio previo tratados durante 2 años y 9 (DE 3) por cada 1000 pacientes con evento vascular cerebral isquémico agudo tratados por tres semanas.<sup>2</sup>

La aspirina ha sido el antiplaquetario más estudiado, estableciendo la dosis efectiva de 75-350 mg al día. El clopidogrel ha mostrado reducción de eventos vasculares serios en 10% (4%) comparado con aspirina, lo cual fue similar al 12% (7%) en la reducción de eventos observado con su análogo ticlopidina. En los pacientes con alto riesgo de oclusión coronaria inmediata, la adición de un



antagonista intravenoso de glicoproteína IIb/IIIa a la aspirina previene aún más 20 (4) eventos vasculares por cada 1000 pacientes ( $p < 0.0001$ ), aunque causa 23 episodios de hemorragia mayores extracraneal (raramente fatales) por cada 1000 pacientes.<sup>2</sup>

## **Aspirina.**

La aspirina (ácido acetil salicílico), se desarrolló comercialmente por primera vez en 1897, como un analgésico y antipirético. La aspirina acetila de manera irreversible a la ciclooxigenasa 1 (COX-1), con lo que bloquea la producción plaquetaria de tromboxano A<sub>2</sub> (TxA<sub>2</sub>). Al disminuir la cantidad de TxA<sub>2</sub> liberado, se disminuye la agregación plaquetaria que lleva a la formación del trombo. Esta inhibición permanente de la COX-1 durará durante el tiempo de la vida de la plaqueta, aproximadamente 7 a 10 días.<sup>3,4</sup>

En los estudios realizados por Lewis, et. al. ( $p=0.0005$ )<sup>5</sup>, Cairns, et. al. ( $p=0.012$ )<sup>6</sup>, Theroux, et. al. ( $p=0.008$ )<sup>7</sup> y el RISC group ( $p=0.0001$ )<sup>8</sup>, se demostró que comparando aspirina a una dosis de 75 a 1300 mg/día, contra placebo, el riesgo de muerte o infarto al miocardio disminuye en más del 50%. El efecto terapéutico está presente desde el primer día de tratamiento.<sup>5,6,7,8</sup>

El segundo estudio internacional de supervivencia al infarto (ISIS-2), demostró la eficacia de la aspirina sola para el tratamiento del infarto agudo al miocardio en evolución, con diferencia en el riesgo absoluto a 35 días en la mortalidad de 2.4% (reducción del riesgo relativo RRR del 23%).<sup>9</sup> Cuando se combina con estreptoquinasa en la terapia trombolítica, la disminución del riesgo absoluto de mortalidad fue de 5.2% (RRR 42%).<sup>10</sup>

En el estudio APRICOT (Aspirin versus coumadin in the prevention of reocclusion and recurrent ischemia after successful thrombolysis: a prospective placebo-

controlled angiographic study) se estudiaron tres diferentes regímenes antitrombóticos y el riesgo de reoclusión coronaria en pacientes con infarto al miocardio post trombolisis. Se aleatorizaron 3,000 pacientes para recibir aspirina 325 mg al día, placebo o Coumadin con un INR entre 2.8 a 4.0. Después de los primeros 3 meses de tratamiento, los porcentajes de oclusión no fueron significativos en los 3 grupos: 25% con aspirina, 30% con Coumadin y 32% con placebo. El porcentaje de reinfarto fue de 3%, 8% y 11% respectivamente con  $p < 0.25$  comparando aspirina vs placebo. La revascularización fue de 6% con aspirina, 3% con Coumadin y 11% con placebo ( $p < 0.05$  entre aspirina y placebo). La mortalidad fue del 2%, estadísticamente no significativa entre los grupos. El porcentaje libre de eventos fue de 93% con aspirina, 82% con Coumadin y de 75% con placebo ( $p < 0.001$  entre aspirina vs placebo y  $p < 0.05$  entre aspirina vs Coumadin). El porcentaje de pacientes sin reoclusión fue de 73% con aspirina, 63% con Coumadin y de 59% con placebo sin diferencia significativa entre los grupos. Por otro lado, un aumento en la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) solo se observó en el grupo tratado con aspirina (4.6%,  $p < 0.001$ ). Los datos anteriores apoyan el hecho de que la aspirina reduce de manera significativa el porcentaje de reinfarto y revascularización, mejorando las tasas de supervivencia libre de eventos y preserva de mejor manera la función ventricular, siendo el Coumadin inferior a aspirina en todos los puntos.<sup>11</sup>

Todos los datos sugieren que en todos los pacientes que se recuperan de un infarto al miocardio deben, en ausencia de contraindicaciones tomar aspirina por tiempo indefinido.<sup>12</sup>

### **Limitaciones de la Aspirina.**

Hirsh, et. al. demostraron que los principales efectos secundarios de la aspirina son los gastrointestinales, los cuales son dependientes de la dosis.<sup>13</sup> Los efectos secundarios principalmente los de tipo gástrico se ven reducidos al administrarse

aspirina diluida en solución<sup>14</sup>, tratamiento con antagonistas H<sub>2</sub><sup>15</sup>, antiácidos<sup>16</sup>, o el uso de de aspirina con capa entérica.<sup>17, 18</sup>

La aspirina se encuentra contraindicada en aquellos pacientes con hipersensibilidad conocida y deberá siempre ser utilizada con precaución en pacientes con discrasias sanguíneas o enfermedad hepática severa. El clopidogrel o la ticlopidina puede ser un sustituto en pacientes con verdadera alergia a aspirina.<sup>19</sup>

Otro potencial efecto adverso del uso de aspirina, es el riesgo de hemorragia en sitios quirúrgicos. En el Estudio de Cooperación de la Administración Veteranos, se demostró un aumento significativo de hemorragia en los tubos de drenaje endopleural, así como en la incidencia de reoperación por hemorragia (6.5% en el grupo de aspirina comparado con el 1.7% del grupo sin aspirina;  $p < 0.01$ )<sup>20</sup>. Chesebro JH, et. al. y Sanz G, et. al. demostraron que el uso preoperatorio de aspirina, se ha asociado con aumento en el drenaje posoperatorio, sin aumento en la reoperación por hemorragia.<sup>21, 22</sup> En contraparte, en otro estudio de cooperación con la admistración de veteranos donde se evaluó el inicio temprano de la aspirina en el post operatorio, se informó que el inició de la terapia con aspirina 6 horas después de la cirugía de revascularización coronaria, confiere un beneficio en mejorar la permeabilidad del injerto de vena safena, sin el aumento significativo en la hemorragia observado con la administración de aspirina preoperatoria.<sup>23</sup>

La aspirina y los analgésicos antiinflamatorios no esteroideos (AINE), son unos de los fármacos más ampliamente usados. Se ha demostrado *in vivo* una interacción entre la aspirina y el ibuprofeno que afecta la función plaquetaria. Con la administración concomitante de ibuprofeno, se antagoniza el efecto antiplaquetario irreversible inducido por aspirina. El uso concomitante de rofecoxib, acetaminofen o diclofenaco no afectó la farmacodinamia de la aspirina.<sup>24</sup> MacDonald et. al. demostraron el aumento de la mortalidad cardiovascular en pacientes con

enfermedad cardiovascular que toman aspirina más ibuprofeno comparado con el grupo de los que tomaban aspirina más diclofenaco o aspirina más algún otro AINE. <sup>25</sup> En un análisis observacional de subgrupo del "Physician's Health Study", el uso regular de AINE (mayor de 60 días por año), inhibió los beneficios clínicos de la aspirina. El uso intermitente menor a 59 días por año no tuvo efecto. <sup>26</sup>

## **Tienopiridinas.**

### **Clopidogrel.**

El clopidogrel es un derivado tienopiridinico, que inhibe la agregación plaquetaria, incrementa el tiempo de hemorragia y reduce la viscosidad sanguínea mediante la inhibición del receptor plaquetario de adenosin difosfato (ADP). <sup>27</sup> Su acción antiagregante se logra al inhibir la unión de ADP a su receptor P2Y1, al receptor P2X1 unido al canal catión específico y principalmente al receptor P2Y12. La activación del receptor P2X1 media un flujo rápido transitorio de iones de calcio hacia el interior de la plaqueta, sin embargo, este receptor no tiene un papel importante en la agregación plaquetaria. <sup>28</sup> La estimulación del receptor P2Y1 unido a proteína Gq activa la fosfolipasa C e induce un aumento transitorio en el calcio citosólico, lo cual provoca un cambio conformacional plaquetario y una agregación plaquetaria transitoria y leve. <sup>29</sup>

La activación por ADP del receptor P2Y12 unido a proteína Gi libera de esta proteína las subunidades  $\alpha_{Gi}$  y  $\beta\gamma$  que están unidas a 2 vías de señalización independientes produciendo una agregación plaquetaria sostenida. La subunidad  $\alpha_{Gi}$  disminuye el monofosfato de adenosina cíclico plaquetario (cAMP) al inhibir la adenilato ciclasa. La disminución de cAMP reduce la activación de protein cinasas específicas que ya no pueden fosforilar la fosfoproteína estimulada por

vasodilatación (VASP). La proteína VASP fosforilada es crucial para la inhibición del receptor de de GP IIb/IIIa. <sup>30</sup> La subunidad  $\beta_v$  activa la fosfatidil inositol 3-cinasa, la cual media la secreción de los gránulos densos plaquetarios y la activación del receptor GP IIb/IIIa. Los eventos de señalización contracorriente del receptor P2Y12 median la producción de Tromboxano A2, la liberación de gránulos  $\alpha$  plaquetarios y la subsecuente expresión de P selectina en las plaquetas activadas. El receptor P2Y12 también se encuentra involucrado en el crecimiento y la estabilización del trombo. Se requiere la activación de los 2 receptores P2Y1 y P2Y12 para producir agregación plaquetaria mediada por ADP. <sup>31, 32</sup>

El bloqueo del receptor P2Y12 inhibe la activación plaquetaria mediada por ADP así como disminuye la activación por otros estímulos entre los que se incluye el factor de von Willebrand. <sup>33</sup>

Además, el clopidogrel evita las complicaciones hematológicas no aumentando la incidencia de neutropenia o púrpura trombocitopenica, asociadas a la ticlopidina el primer agente de esta clase. <sup>34</sup>

### **Farmacocinética.**

El clopidogrel como antagonista del receptor de ADP es un pro-fármaco que requiere su oxidación por el citocromo P450 hepático (CYP450) para generar su metabolito activo. Sólo una pequeña proporción de clopidogrel se metaboliza por el CYP450, la mayor parte es hidrolizado por esterasas a su derivado ácido carboxílico inactivo el cual representa el 85% de los derivados de clopidogrel circulantes. El CYP3A4 y CYP3A5 son las enzimas responsable de la oxidación del anillo tiofeno del clopidogrel a 2-oxiclopidogrel, el cual después se oxida, resultando en la apertura del anillo tiofeno y la formación del grupo carboxil y tiol. <sup>35, 36</sup> El grupo tiol forma un puente disulfuro con dos residuos extracelulares de cisteína en el

receptor P2Y12 expresado en la superficie plaquetaria, lo cual causa un bloqueo de unión ADP irreversible durante la vida de la plaqueta.<sup>37</sup> La dosis estándar de clopidogrel logra inhibir aproximadamente el 50% de la agregación plaquetaria mediada por ADP ya que antagoniza de manera incompleta al receptor P2Y12.<sup>38</sup> La inhibición plaquetaria inducida por clopidogrel es dosis y tiempo dependiente. La inhibición máxima con una dosis de 400 mg se logra después de 2 a 5 horas, mientras que una dosis de 75 mg diarios toma entre 3 a 7 días en alcanzar el mismo nivel de inhibición.<sup>39, 40</sup> Otros efectos del clopidogrel reportados son la atenuación en el aumento de la proteína C reactiva y la disminución en la expresión de marcadores inflamatorios plaquetarios en pacientes sometidos a intervención coronaria percutánea como el ligando CD40 y P selectina.<sup>41, 42</sup> El ligando CD40 es un potente estímulo para la inflamación vascular promoviendo la interacción entre plaquetas y leucocitos y a la vez la expresión de factor tisular, el clopidogrel reduce la formación de conjugados plaquetas-leucocitos en pacientes con síndromes coronario agudos sin elevación del segmento ST.<sup>43</sup>

### **Ventajas de la terapéutica dual vs aspirina sola.**

El estudio CURE (Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events) que incluyó 12,562 pacientes con síndrome coronario agudo sin elevación del ST, aleatorizados en 2 grupos: aspirina + clopidogrel (6,259 pacientes) y aspirina + placebo (6,303 pacientes) demostró que la asociación de aspirina y clopidogrel reduce el riesgo de eventos coronarios, fundamentalmente infarto e isquemia recurrente, así como una disminución del 20% en la incidencia de muerte cardiovascular tanto en pacientes de bajo y alto riesgo. Dichos beneficios se observaron desde las primeras 24 hs y se mantuvieron durante todo el periodo de seguimiento (3-12 meses, medio de 9 meses). En los pacientes sometidos a Cirugía de Revascularización Coronaria (CRVC), no se observó un aumento del riesgo de hemorragia cuando se suspendió 5 o más días antes de la cirugía (9.6%

vs 6.3% RR 1.53; P = 0.06). Por otro lado, la hemorragia mayor o menor fue significativamente más común en el grupo de clopidogrel, aunque menos que en los estudios con inhibidores de los receptores IIb/IIIa, sin embargo, la hemorragia fatal no aumentó significativamente, siendo los lugares de sangrado más común el gastrointestinal y los sitios de punción.<sup>44</sup> En los pacientes que se sometieron a Intervención Coronaria Percutánea (ICP), se observó una reducción del 31% de eventos cardiovasculares de 30 días a 1 año.<sup>45</sup>

En el estudio CLARITY-TIMI28 , se aleatorizaron 3,491 pacientes con infarto agudo al miocardio con elevación del segmento ST, que recibieron reperfusión farmacológica, en 2 grupos: uno al que a los pacientes se les administró placebo (1,739 pacientes) y un segundo a los que administró clopidogrel en dosis de carga de 300 mg en el momento de la aleatorización y posteriormente 75 mg cada 24 horas incluyendo el día de realización del cateterismo. Las dosis de aspirina fueron de 150-325 mg el primer día y 75-162 mg en los días sucesivos. En los que recibieron un agente lítico fibrino específico se utilizó heparina durante 48 horas. En el grupo tratado con clopidogrel se observó una reducción del riesgo absoluto del 6.7% mejorando el flujo epicárdico final obtenido (TIMI 3) en un 36% (OR) en la arteria responsable del infarto (95% IC, 24-47%; P<0.001) y el odds ratio en la obtención de una reperfusión óptima (TIMI 3) en un 21% (P=0.008) además de la reducción del odds ratio en el trombo intracoronario en un 27% .<sup>46</sup>

En el estudio CAPRIE (clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events) se comparó la combinación de clopidogrel con aspirina y su efecto en la reducción de eventos vasculares de origen ateroscleroso. Se aleatorizaron 19,185 pacientes para recibir una dosis oral diaria de clopidogrel (75 mg) o aspirina (325 mg) entre 1 a 3 años . Los puntos primarios a evaluar fueron: infarto al miocardio, evento vascular cerebral isquémico y muerte cardiovascular. Los porcentajes de eventos fueron 5.32% con clopidogrel y 5.83% con aspirina informándose una reducción relativa de riesgo de 8.7% (CI 0.3-16.5%) con clopidogrel en

comparación con aspirina ( $p = 0.043$ ). La incidencia de hemorragia gastrointestinal fue de 1.99% en pacientes que recibieron clopidogrel y de 2.66% en pacientes tratados con aspirina ( $p < 0.002$ ). No se observó diferencia significativa en la incidencia de hemorragia intracerebral, muertes por hemorragia o trombocitopenia.

47

En el estudio COMMIT-clopidogrel se incluyeron 45852 pacientes con infarto agudo al miocardio en las primeras 24 horas del evento, de los cuales, el 87% presentaron elevación del segmento ST, 6% con Bloqueo de rama izquierda y 7% con depresión del segmento ST. Se aleatorizaron en un estudio 2 x 2 para recibir clopidogrel (75 mg diarios) o metoprolol (hasta 15 mg IV y después 200 mg al día) o placebo. Todos los pacientes en los 3 grupos recibieron aspirina 162 mg diarios. El tratamiento fue administrado hasta el alta hospitalaria o hasta 4 semanas de hospitalización. En el brazo de clopidogrel se redujeron los puntos primarios (mortalidad, reinfarto, evento vascular cerebral) en un 9% (95% IC 3-14%), con 2121 eventos (9.2%) en el grupo de clopidogrel vs 2310 (10.1) en el grupo placebo ( $p=0.002$ ). La mortalidad por cualquier causa se redujo en un 7% (95 IC 1 – 13%) con 1726 eventos (7.5%) vs 1845 eventos (8.1%) respectivamente ( $p=0.03$ ). No se documentó un aumento significativo de eventos de sangrado mayor en el grupo de clopidogrel. <sup>48</sup>

## **Resistencia a los Antiplaquetarios.**

### **Resistencia a Aspirina.**

Este término se ha utilizado para referirse a la incapacidad de la aspirina para inhibir la agregación plaquetaria medida por pruebas de función plaquetaria o mejor llamada: resistencia bioquímica. <sup>49 50</sup> Por otro lado, también se ha utilizado el término para describir la presentación de eventos cardiovasculares a pesar de la



ingesta de aspirina o lo que se llama: falla al tratamiento clínico. <sup>49</sup> Grotemeyer et. al. demostraron que la incidencia de evento vascular cerebral, infarto al miocardio o muerte vascular fue más frecuente en pacientes no respondedores a aspirina comparados con los que tienen respuesta adecuada (40% vs 4.4%  $p < 0.001$ ). <sup>51</sup>

Se cree que el mecanismo de resistencia es multifactorial, incluyendo la reducción en la biodisponibilidad de la aspirina, en lo que se incluye falla en la prescripción, dosis inadecuada, poco apego al tratamiento, aumento en su metabolismo, interacción medicamentosa, uso concomitante de AINE que compiten por el receptor, variación genética: mutación y/o polimorfismos del gen de COX-1, polimorfismo del receptor plaquetario de glucoproteína, sobre expresión de COX-2 en plaquetas y células endoteliales, vías alternativas en la activación plaquetaria: activación de COX-2 inducida por citocinas lo cual conlleva a la síntesis de TXA2 a pesar de la presencia de aspirina, activación plaquetaria directa por el aumento en los niveles de catecolaminas, estrés oxidativo que lleva a la producción de TXA2 a través de vías no bloqueadas por la aspirina, generación de COX-1 en células nucleadas aumentando la producción de TXA2, recambio acelerado de plaquetas: aumento en la producción por la médula ósea en respuesta al estrés e introducción de nuevas plaquetas no expuestas a aspirina. <sup>52</sup>

### **Resistencia a Clopidogrel.**

El concepto de resistencia a clopidogrel se ha utilizado en muchas publicaciones, para referirse a la falla en la inhibición plaquetaria. Se ha propuesto que el término de resistencia incluye a los pacientes en los cuales el clopidogrel no logra su efecto farmacológico y la falla al tratamiento a los que tuvieron recurrencia de eventos cardiovasculares durante el tratamiento.

Gurbel et al. definieron como resistencia al clopidogrel como una diferencia absoluta en el porcentaje de agregación plaquetaria entre la agregometría basal y post tratamiento de 10% o menos con la administración de ADP como agonista a concentración de 5  $\mu\text{mol/L}$ . Se realizó un análisis con ADP como agonista a concentraciones de 5 y 20  $\mu\text{mol/L}$  y se encontró una fuerte correlación a las 24 horas ( $r=0.6$ ) y aún más a los 30 días ( $r=0.8$ ). A nivel basal demostraron 3 grupos de hiperreactividad plaquetaria: alta ( $78 \pm 6\%$ ), moderada ( $65 \pm 3\%$ ;  $p < 0.00001$ ) y baja ( $48 \pm 9\%$ ;  $p < 0.00001$ ). Con ADP a 5  $\mu\text{mol/L}$  en el día 1 después de la intervención coronaria percutánea, el grupo con reactividad alta continuó mostrando la mayor reactividad plaquetaria ( $67 \pm 11\%$ )  $p = 0.004$  en comparación con el grupo de reactividad moderada ( $56 \pm 15\%$ ) y  $p < 0.001$  en comparación con el grupo de baja reactividad ( $52 \pm 15\%$ ). Mostrando que para el 5to día los valores se mantienen similares entre los grupos.<sup>55</sup>

Muller et al. definieron de manera empírica como resistencia al clopidogrel, la diferencia absoluta entre la agregación plaquetaria basal y post tratamiento de  $\leq 10\%$  en respuesta tanto a concentraciones de 5 como a 20  $\mu\text{mol/L}$  de ADP. Sin embargo, encontraron que un porcentaje de no respondedores (inhibición de la agregación plaquetaria  $< 10\%$ ) a concentraciones de ADP de 5  $\mu\text{mol/L}$  de 5% y de semi-respondedores (inhibición de la agregación plaquetaria entre 10 y 29%) en comparación con concentraciones de 20  $\mu\text{mol/L}$  donde 11% fueron no respondedores y 26% semi-respondedores.<sup>56</sup>

Geisler et al. definieron como baja respuesta a clopidogrel o Actividad Plaquetaria Residual Elevada (APRE) si la agregación plaquetaria post tratamiento fue de  $>70\%$  usando una concentración de ADP de 20  $\mu\text{mol/L}$  en la agregometría plaquetaria.<sup>53</sup>

Se han reportado la no respuesta a clopidogrel o Actividad Plaquetaria Residual Elevada (APRE) entre el 4% al 30% después de 24 horas de su administración.<sup>54, 55, 56, 57, 58, 59, 58</sup>

Numerosos mecanismos de resistencia al clopidogrel son posibles y se han clasificado como extrínsecos e intrínsecos. Los mecanismos extrínsecos se refieren a una reducción en la biodisponibilidad del clopidogrel entre los que se incluyen, mal apego al tratamiento, dosis bajas o interacciones farmacológicas que afectan la biotransformación del clopidogrel a sus metabolitos activos. Los posibles mecanismos intrínsecos incluyen polimorfismos en el gen del receptor P2Y12 lo cual conlleva a un aumento del número de receptores P2Y12, además de polimorfismos del CYP3As. También existe la posibilidad de un aumento en el ADP y la sobre regulación de otras vías de activación plaquetaria como la trombina, colágena, tromboxano A2 y epinefrina.<sup>60</sup>

Existen algunas interacciones farmacológicas. Cualquier fármaco que inhiba o se utilice como sustrato del CYP3A4 puede potencialmente bloquear la conversión de clopidogrel a sus metabolitos activos. Entre algunos de estos medicamentos se encuentran los inhibidores de la hidroximetilglutaril-CoA reductasa. La mayoría de las estatinas disponibles en el mercado, con excepción de la pravastatina, se deben metabolizar vía intrahepática a sus derivados hidrofílicos antes de ser excretadas por vía renal. La lovastatina y la simvastatina muestran moderada afinidad, mientras que la atorvastatina demuestra una menor afinidad al CYP3A4. La fluvastatina y la rosuvastatina son sustratos para el CYP2C9.<sup>61, 62</sup> La atorvastatina en su forma ácida activa es un pobre sustrato para el CYP3A4, sin embargo, rápidamente se transforma a su forma lactona por numerosos procesos enzimáticos, la cual tiene mayor afinidad por la unión con el CYP3A4.<sup>63</sup> Se ha reportado que la forma lactona de la atorvastatina inhibe hasta el 90% del metabolismo del clopidogrel mediado por CYP3A4,<sup>36</sup> disminuyendo su efecto antiplaquetario hasta 6 a 8 días después de la colocación de un stent

intracoronario si se administra una dosis de atorvastatina de 40 mg, por otro lado, la pravastatina no influye en el nivel de inhibición antiplaquetario por el clopidogrel en pacientes sometidos a intervención coronaria percutánea aunque estos resultados aún son controversiales<sup>64</sup>. Otros resultados que involucran tanto atorvastatina como simvastatina revelaron una reducción de la inhibición plaquetaria después de una dosis clopidogrel en un 29% a las 5 horas y de 16% a las 48 horas.<sup>65</sup> Por otro lado los estudios retrospectivos en los estudios PRONTO, CREDO y el registro MITRA PLUS no encontraron un compromiso en el efecto antiplaquetario del clopidogrel asociado a estatinas ni en los puntos finales evaluados.<sup>66, 67, 68</sup>

## **Polimorfismos del receptor P2Y12**

Se estima que la genética corresponde entre el 20 al 95% de la variabilidad en la biodisponibilidad y eficacia del clopidogrel.<sup>69</sup>

Los pacientes portadores de estos polimorfismos mantienen la capacidad de realizar un cambio conformacional en el receptor expuesto a ADP. En la mayoría de los casos el defecto en el gen P2Y12 se caracteriza por una disminución de la unión de ADP a las plaquetas causado por una o más deleciones de pares de bases (cada una en diferente localización), lo cual conlleva a la interrupción en la síntesis del receptor.<sup>31</sup> Por un lado, la agregación mediada por ADP y la represión del PGE1 estimulada por cAMP se encuentra defectuosa a pesar de la unión del ADP al receptor P2Y12, lo anterior a causa de dos mutaciones localizadas en regiones importantes para la transducción de señales a través del receptor P2Y12. Se han identificado los haplotipos: H1 como el y el H2 como el haplotipo menor resultando en una frecuencia de 86% y 14% respectivamente. El Haplotipo H2 se ha asociado a una mayor agregación en respuesta al ADP 2  $\mu$ M, con una media de 34.7% en sujetos H1/H1, 67.0% en sujetos H1/H2 y 82.4% en sujetos H2/H2 (p 0.0071).<sup>70</sup> En pacientes con enfermedad arterial periférica conocida se ha descrito que el

30% presentan un alelo H2 comparado por los controles que presentaban el 21% (odds ratio, 1.6; 95% IC 1.2 a 2.5; p 0.02).<sup>71</sup> Lo anterior hace suponer que los portadores del haplotipo H2 tienen una mayor predisposición de enfermedad aterosclerótica y pueden no responder de manera adecuada a clopidogrel. Algunos autores proponen que el número de receptores en la superficie plaquetaria podría ser la explicación más adecuada para la asociación entre la presencia del haplotipo H2 y el aumento de la respuesta a ADP.<sup>72</sup>

#### **Polimorfismo del CYP3A4.**

La expresión en la actividad de los CYP3As es muy variable incluso en ausencia de inducción o inhibición inducida por fármacos.<sup>73</sup> Actualmente se han identificado más de 30 polimorfismos de un nucleótido en el CYP3A4. Estas variantes pueden contribuir, sin embargo, no son la causa de la diferencia interindividual en el metabolismo dependiente de CYP3A, lo anterior por la baja frecuencia de alelos y las limitadas alteraciones en la función catalítica de la enzima.<sup>74</sup>

### **Prasugrel**

El prasugrel (CS-747, LY640315), una nueva tienopiridina, fue recomendada para su aprobación por la FDA en febrero del 2009, en conjunto con la aspirina en pacientes con síndromes coronarios agudos manejados con intervención coronaria percutánea e implantación de un stent coronario.

#### **Farmacología y farmacocinética.**

El prasugrel es un profármaco tienopiridínico. Se metaboliza a su metabolito sulfhidrido que contiene el radical-SH, llamado R-138727, el cual tiene afinidad específica por el receptor P2Y12 a través de su interacción con su radical SH. El pro-fármaco sólo requiere un paso oxidativo dependiente de citocromo P-450 para

ser transformado en su metabolito activo, lo cual permite una biotransformación más eficiente, aumentando su eficacia 10 veces más en comparación con el clopidogrel, al medirse la inhibición de la agregación plaquetaria *in vitro* y la inhibición de formación de trombo en modelos animales.<sup>75 76 77</sup>

Se han identificado tres metabolitos inactivos del prasugrel: El R-95913, el precursor del metabolito activo y los metabolitos finales el R-119251 y el R-106583. Se ha documentado una rápida absorción de prasugrel después de la administración oral ya que las concentraciones máximas en plasma del R-95913 y R-119251 se observaron a pocos minutos de la primera dosis. La variabilidad en la depuración de los metabolitos activos es pequeña, lo cual sugiere un metabolismo constante de prasugrel entre individuos.<sup>85</sup>

### **Interacciones farmacológicas.**

A pesar de que la activación y el metabolismo del prasugrel y el de clopidogrel están mediados por el mismo sistema CYP, las interacciones potenciales son diferentes. No se han reportado interacciones entre prasugrel y atorvastatina así como bloqueadores de canales de calcio dihidropiridínicos.<sup>78</sup> La exposición a los inhibidores de bomba de protones, los cuales son sustrato para el CYP2C19, se han reportado que pudiera existir un efecto en la disminución del efecto del clopidogrel. Un estudio sugiere que el lansoprazol puede tener efecto al disminuir el efecto antiplaquetario del prasugrel. Sin embargo, no existen datos suficientes que sustenten el impacto clínico de esta interacción.<sup>79</sup>

### **Actividad antiplaquetaria.**

En el estudio (JUMBO)-TIMI 26, un estudio de fase 2, se incluyeron 904 pacientes sometidos a intervención coronaria percutánea electiva o urgente y se aleatorizaron a recibir una dosis estándar de clopidogrel (300 mg dosis de carga y 75 mg al día

dosis de mantenimiento) o uno de los tres regímenes de prasugrel (dosis baja: 40-mg dosis de carga seguido de dosis de mantenimiento de 7.5 mg al día; dosis intermedia. 60 mg dosis de carga seguido de 10 mg al día; dosis alta: 60 mg dosis de mantenimiento seguido de 15 mg al día dosis de mantenimiento. Se dio seguimiento por 30 días y se monitorizaron eventos clínicos y de hemorragia. No se encontraron diferencias significativas de episodios de sangrado en los pacientes con prasugrel en comparación con clopidogrel (1.7% versus 1.2%; hazard ratio, 1.42; 95% CI, 0.40, 5.08). Además, se observó una menor incidencia de eventos adversos cardiovasculares y puntos secundarios como son infarto al miocardio, isquemia recurrente y trombosis.<sup>80</sup>

Jakubowski et al. informaron que tanto las dosis de carga de prasugrel de 40 mg y 60 mg inhibe la agregación plaquetaria *in vitro* con la administración de ADP como agonista a dosis de 20  $\mu$ M. El porcentaje de inhibición en la agregación plaquetaria a las 24 horas con carga de 60 mg de prasugrel fue del 74 % y con 40 mg fue de 65% con un pico máximo de inhibición entre los 60 y 90 minutos, permaneciendo estable durante 24 horas. Después de las primeras 24 horas de la administración de la dosis de carga de 60 mg, los valores de inhibición de agregación plaquetaria se mantuvieron a los 22 días con la administración de 15 mg de dosis de mantenimiento ( $P>0.05$ ). Sin embargo, la administración de dosis de mantenimiento 7.5 mg mostró un nivel menor de inhibición de agregación plaquetaria a los 14 días (37%) en comparación con la dosis de 15 mg al día ( $P<0.01$ ), pero significativamente superior al placebo ( $P>0.001$ ).<sup>81</sup>

Se ha descrito el efecto antiplaquetario del prasugrel en distintos estudios.<sup>82, 83, 84, 85, 86</sup> El prasugrel produce una mayor inhibición de la agregación plaquetaria en comparación con clopidogrel en pacientes con enfermedad coronaria estable,<sup>87</sup> o en pacientes con intervención coronaria percutánea programada según lo demostró el estudio PRINCIPLE-TIMI 44, en el cual en pacientes sometidos a intervencionismo coronario percutáneo electivo, se comparó una dosis de carga de

prasugrel 60 mg con una dosis de mantenimiento de 10 mg al día versus clopidogrel, una dosis de carga de 600 mg con una dosis de mantenimiento de 150 mg al día. Se observaron niveles más constantes en la inhibición plaquetaria al recibir prasugrel, además de presentarse una menor variabilidad interindividual. En este estudio se incluyeron 201 pacientes en los cuales se midieron los niveles de inhibición plaquetaria, observándose un mayor nivel de inhibición a las 6 horas en los pacientes que recibieron prasugrel ( $31.8 \pm 21.2\%$ ;  $P < 0.0001$ ) en comparación con clopidogrel. Por otro lado, en la fase de mantenimiento, la inhibición plaquetaria con ADP, fue mayor con prasugrel ( $61.3 \pm 17.8\%$ ) en comparación con clopidogrel ( $46.1\% \pm 21,3\%$ ;  $P < 0.0001$ ). Además, no se observaron hemorragias TIMI mayores y solo ocurrieron 2% de hemorragias TIMI menores en los pacientes que recibieron prasugrel. <sup>88</sup>

En la fase 3 del estudio TRITON-TIMI 38 se observó mejoría en los puntos clínicos a evaluar con prasugrel en comparación con clopidogrel. Se incluyeron 13,608 pacientes con síndromes coronarios agudos de riesgo moderado a alto (26% Infarto con elevación del ST, 74% con angina inestable o infarto sin elevación del segmento ST) sometidos a intervención coronaria percutánea. Se aleatorizaron para recibir prasugrel 60 mg en dosis de carga con dosis de mantenimiento de 10 mg al día o clopidogrel con dosis de mantenimiento de 75 mg al día. La duración media del tratamiento fue de 14.5 meses. El objetivo primario compuesto por muerte cardiovascular, infarto al miocardio no fatal así como EVC no fatal, ocurrió en el 9.9% del grupo de prasugrel en comparación con 12.1% del grupo que recibió clopidogrel ( $P < 0.001$ ). Se observó que este beneficio persistió durante el periodo de seguimiento. El grupo de prasugrel también presentó una reducción significativa en los puntos secundarios como muerte por causas cardiovasculares, infarto no fatal, o cirugía urgente de revascularización coronaria a 30 días ( $P = 0.02$ ) y 90 días ( $P < 0.001$ ). Hubo una reducción significativa en los porcentajes de infarto al miocardio en el grupo de prasugrel (7.3% vs 9.4%,  $P = 0.001$ ), cirugía



de revascularización urgente (2.5% vs 3.7%,  $P < 0.001$ ) y trombosis del stent (1.1% vs 2.4%,  $P < 0.001$ ).<sup>89</sup>

La respuesta a los antiagregantes plaquetarios se evalúa clínicamente y con menos frecuencia por medio de algunas pruebas que exploran la función plaquetaria. Se sabe que durante los SICA existe hiperreactividad plaquetaria y una serie de alteraciones trombogénicas en la sangre que favorecen la formación de un trombo coronario sobre la placa de ateroma inestable o rota. Se ha evaluado la función plaquetaria por varios métodos de laboratorio que permitan establecer factores pronósticos en la evolución de los SICA.

## **JUSTIFICACIÓN**

Se requiere conocer la prevalencia de actividad plaquetaria residual elevada (APRE) entre los enfermos que ingieren clopidogrel a una dosis de 75 mg/d como prevención secundaria de SICA, o que ingieren aspirina a una dosis de 100 mg/d, ya sea en forma combinada.

Es necesario identificar a los enfermos con resistencia al clopidogrel para cambiar el tratamiento a prasugrel, la nueva tienopiridina que ha demostrado mayor efecto anti-agregante plaquetario.

También se justifica conocer si este nuevo medicamento deja actividad plaquetaria residual o es capaz de mejorar la anti-agregación plaquetaria en nuestros enfermos.

## **OBJETIVOS.**

Establecer la frecuencia de APRE durante el tratamiento con antiplaquetarios en la prevención secundaria de Síndrome Coronario Agudo.

Determinar si el cambio de tienopiridina y/o aumento de la dosis de ASA tienen efecto sobre la actividad plaquetaria residual elevada.

Búsqueda de la actividad plaquetaria residual elevada al Prasugrel.

## **HIPÓTESIS.**

Algunos enfermos con enfermedad arterial coronaria muestran actividad plaquetaria residual durante la prevención secundaria a pesar del tratamiento con clopidogrel y aspirina.

La frecuencia real en nuestro medio se desconoce. El prasugrel ha demostrado un mejor efecto anti-plaquetario en comparación con el clopidogrel. Esta incapacidad de los medicamentos para disminuir la función plaquetaria correlaciona con la evolución clínica adversa y la recurrencia de eventos cardiovasculares.

Se ha comunicado que la respuesta variable al clopidogrel depende de polimorfismos, tanto del citocromo p450 (CYP3A4) responsable de la conversión del clopidogrel a la forma activa, como del receptor P2Y1 y P2Y12.

También podrían estar involucrados otros factores como: volumen plaquetario medio, número de plaquetas, actividad del factor VIIIC, concentración de fibrinógeno plasmático y velocidad de la polimerización de la fibrina, así como algunos marcadores de inflamación: proteína C reactiva, velocidad de sedimentación globular y cuenta de leucocitos.

# **METODOLOGÍA**

## **DISEÑO DEL ESTUDIO.**

Estudio transversal y prospectivo de casos que son su propio control, con intervención terapéutica.

## **DESCRIPCIÓN DE LA POBLACIÓN DE ESTUDIO:**

Enfermos del Instituto Nacional de Cardiología supervivientes de síndromes coronarios agudos, enfermedad vascular coronaria o cerebral, por lo que requieran del tratamiento profiláctico secundario con aspirina y/o clopidogrel como antiagregantes plaquetarios. El tratamiento deberá haberse instalado por lo menos 3 mes antes de incluir a los enfermos en este protocolo.

## **CRITERIOS DE INCLUSIÓN.**

Enfermos adultos entre 18 y 75 años de edad.

Ambos géneros.

Bajo tratamiento con clopidogrel y/o aspirina por cualquier indicación cardiovascular: supervivientes de infarto agudo del miocardio, colocación de endoprótesis coronarias, enfermedad vascular coronaria, enfermedad vascular cerebral.

Deberán tener por lo menos tres meses de haber iniciado el tratamiento con clopidogrel y aspirina.

## **CRITERIOS DE EXCLUSIÓN**

Individuos con enfermedad hepática.

Insuficiencia renal crónica (depuración de creatinina < 30 mL/min).

Embarazo.

Enfermos con trombocitopenia (plaquetas menores de 100,000/  $\cdot$ L).

Hematócrito >60%.

## **CRITERIOS DE ELIMINACIÓN**

Pacientes con incumplimiento del tratamiento que hayan omitido una o varias dosis de antiplaquetarios.

Se tomará una primera muestra de sangre venosa para evaluar el efecto del clopidogrel y de la aspirina sobre la función plaquetaria mediante agregometría plaquetaria y se realizará la determinación de Factor de von Willebrand (fvW), leucocitos, volumen plaquetario medio (VPM), fibrinógeno, proteína C reactiva (PCR), dímero D (DD), velocidad de sedimentación globular (VSG), TP, TTPa y Factor VIIIc.

Una vez obtenidos los resultados se dividirán en dos grupos:

### **Grupo I.**

**A)** Enfermos con respuesta al clopidogrel (agregometría plaquetaria con ADP 10  $\mu$ M < 60%).

**B)** Enfermos con Actividad Plaquetaria Residual Elevada (APRE) a pesar del tratamiento con clopidogrel (agregometría plaquetaria con ADP 10  $\mu$ M > 60%).

## **Grupo II.**

**A)** Enfermos con respuesta a la aspirina (agregometría plaquetaria con ácido araquidónico 0.5 mg/dL < 20% y con epinefrina a 10 µM < 60%).

**B)** Enfermos con Actividad Plaquetaria Residual Elevada (APRE) a pesar del tratamiento con aspirina (agregometría plaquetaria con ácido araquidónico 0.5 mg/dL >20% y/o epinefrina 10 µM > 60%).

Una vez identificados los enfermos con actividad plaquetaria residual, se procederá con la siguiente maniobra terapéutica:

En los pacientes del grupo IB (Actividad Plaquetaria Residual Elevada a clopidogrel), se suspenderá el tratamiento con clopidogrel y se cambiará por prasugrel (10 mg/d).

En los pacientes del grupo IIB (Actividad Plaquetaria Residual Elevada a 100 mg de aspirina al día), se le incrementará la dosis de aspirina a 325 mg/d.

Se tomará una segunda muestra para observar la respuesta al cambio de tienopiridina o al incremento de la dosis de aspirina dos semanas después, verificando que el enfermo haya cumplido con la modificación del tratamiento.

El seguimiento se realizará a los 3 meses posteriores a la toma de muestra original.

## ESPECIFICACIÓN DE VARIABLES.

<b>Tipo de Variable</b>	<b>Variable</b>	<b>Categoría/Escala</b>	<b>Indicador</b>
Dependientes	Actividad plaquetaria residual basal y de seguimiento	Alta Baja	(%, P) (%, P)
Independientes	Edad	Años	Media/DS
	Género	Femenino/Masculino	(%, P)
	Tabaco	Si/No	(%, P)
	Diabetes mellitus	Si/No	(%, P)
	Enfermedad base que indica el tratamiento antiagregante	Si/No	(%, P)
	Factor de von Willebrand	% de actividad	Media/DS
	Leucocitos	Cuenta (miles/ $\mu$ L)	Media/DS
	Cuenta de plaquetas	Cuenta (miles/ $\mu$ L)	Mediana/percentiles
	Linfocitos	Cuenta (miles/ $\mu$ L)	Media/Ds
	Neutrofilos	Cuenta (miles/ $\mu$ L)	Media/DS
	Volumen plaquetario	Femtolitros	Mediana/percentiles
	Fibrinógeno	Concentración plasmática (g/L)	Media/DS
	Proteína C reactiva	Mg/dl	Mediana/percentiles
	Velocidad de Sedimentación globular	Mm/hr	Media/DS
	TP	Segundos	Media/DS
	TTPa	Segundos	Mediana/percentiles
	Factor VIII	% de actividad	Media/DS



## **TÉCNICA PARA LA RECOLECCIÓN DE DATOS.**

Se registrarán los datos demográficos y características clínicas de los enfermos de acuerdo a la hoja de recolección de datos del anexo 1.

## **PRUEBAS DE LABORATORIO.**

### **Muestra basal:**

Se realizarán las siguientes determinaciones:

- Biometría Hemática con cuenta de plaquetas, volumen plaquetar medio, cuenta de leucocitos y velocidad de sedimentación globular.
- Proteína C reactiva.
- Tiempo de Protrombina.
- Tiempo de Tromboplastina Parcial activada.
- Dosificación de Factor VIIIc.
- Determinación de Factor de von Willebrand.
- Cuantificación de Fibrinógeno por método coagulométrico de Clauss.
- Agregometría plaquetaria con los siguientes agonistas: ADP, colágena, epinefrina y ácido araquidónico.

### **Muestra de seguimiento:**

Se realizarán las siguientes determinaciones:

- Biometría Hemática con cuenta de plaquetas, volumen plaquetar medio, cuenta de leucocitos y velocidad de sedimentación globular.
- Proteína C reactiva.
- Tiempo de Protrombina.
- Tiempo de Tromboplastina Parcial activada.
- Dosificación de Factor VIIIc.
- Determinación de Factor de von Willebrand.
- Cuantificación de Fibrinógeno por método coagulométrico de Clauss.
- Agregometría plaquetaria con los siguientes agonistas: ADP, colágena, epinefrina y ácido araquidónico.

## **ANÁLISIS ESTADÍSTICO.**

Para el análisis estadístico, se utilizó el programa SPSS versión 9.0. En la parte descriptiva, para las variables continuas se realizaron pruebas de sesgo y curtosis para establecer el tipo de distribución de la población. Para las variables de distribución normal se utilizó como medida de tendencia central la media  $\pm$  desviación estándar, para las variables de distribución anormal, media e intervalos en las percentilas 5 y 95. La diferencia por grupos en variables normales se encontró por prueba de ANOVA y para las variables de distribución anormal por prueba de U de Mann Whitney con una significancia estadística  $< 0.5\%$ .

Para establecer la relación entre variables categóricas se construyeron tablas de contingencia y se aplicó la prueba de independencia de Chi-cuadrada de Pearson. Para el cálculo de los riesgos se utilizó la razón de momios con intervalos de confianza 95%.

Se realizaron análisis de regresión logística entre las variables que mostraron relación en el análisis divariado utilizando diferentes modelos.

## **RESULTADOS.**

Se incluyeron 91 pacientes que asisten a la consulta externa de cardiología, supervivientes de infarto agudo del miocardio, que fueron sometidos a cateterismo cardiaco para la colocación de endoprótesis coronarias. Todos ellos se encontraban bajo terapia antiplaquetaria dual a base de aspirina 100 mg/d y clopidogrel 75 mg/d. Ingresaron al estudio después del tercer mes de la implantación de la endoprótesis. Para la toma de los estudios de laboratorio, se verificó por interrogatorio directo del paciente que no hubieran omitido ninguna dosis de antiplaquetarios en la última semana antes de la inclusión al estudio.

El estudio fue aceptado por el comité de ética del Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez" en la carta de autorización número 10-703. Los 91 pacientes firmaron consentimiento informado (anexo 2) y en la visita uno se les sometió a un cuestionario codificado en la hoja de recolección de datos, haciendo énfasis en la no omisión de una o más dosis de antiplaquetarios en la última semana. A los pacientes que omitieron una dosis, ya sea de aspirina o clopidogrel en los 7 días previos, se les citó nuevamente y se les orientó en la necesidad del apego al tratamiento. Además, se obtuvo la información con respecto al diagnóstico, datos de la coronariografía y del intervencionismo coronario, así como de las características clínicas mediante la revisión del expediente clínico y completando la hoja de recolección de datos de cada paciente (anexo 1).

Las características de la población de estudio se muestran en la Tabla 1. Las características del tratamiento farmacológico se muestran en la tabla 2.

Los resultados de las determinaciones cuenta de plaquetas, volumen plaquetar medio, cuenta de leucocitos, velocidad de sedimentación globular, proteína C

reactiva, tiempo de Protrombina, tiempo de Tromboplastina Parcial activada, Factor VIIIC, determinación de factor de von Willebrand, cuantificación de Fibrinógeno por método coagulométrico de Clauss, porcentaje de agregación plaquetaria con los siguientes agonistas: ADP a concentraciones de 5 y 10  $\mu\text{M}$ , colágena 3 UI, epinefrina a concentraciones de 5 y 10  $\mu\text{M}$  y ácido araquidónico a 0.5 mg/dl se muestran en la tabla 3.

<b>Características de la población</b>	
Poblacion estudiada	N = 91
Edad	56.8 ( $\pm 10.6$ )
Género	
Mujeres	12 (13.2%)
Hombres	79 (86.8%)
Características Clínicas	
Diabetes Mellitus	32 (35.2%)
Hipertensión Arterial Sistemica	66 (72.5%)
Dislipidemia	54 (59.3%)
Tabaquismo (ex fumadores)	51 (56%)
No fumadores	40 (44%)
FEVI <50%	22 (24.2%)
FEVI >50%	69 (75.8%)
EVC	1 (1.1%)
Diagnóstico de cardiopatía isquemica	
IAMCESST	46 (50.5%)
IAMSESST	22 (24.2%)
AI	11 (12.1%)
AE	12 (13.2%)
Indicación de ACTP	
Urgencia	16 (17.6%)
Rescate	8 (8.8%)
Electiva	67 (73.3%)

**Tabla 1. Características de la población.**

<b>Medicamentos en los pacientes estudiados</b>	
N	100%
Aspirina	100%
Clopidogrel	100%
β bloqueadores	94%
Estatinas	95.20%
Fibratos	13.30%
IECA	80.70%
Calcio antagonistas	15.70%
ARA2	15.70%
Diureticos	7.20%
Alopurinol	11.00%
Espironolactona	7.80%
Nitratos	22.80%
AINE	2.40%

IECA: Inhibidor de la enzima convertora de angiotensina II. ARA2: Bloqueador del receptor de angiotensina II. AINE: Anti-inflamatorio no esteroideo.

**Tabla 2. Medicamentos usados en la población estudiada.**

<b>Valores de las variables en la población de estudio</b>	
Edad (años)	56.8 (±10.6)
% agregación ADP 5μM	54.7.0 (21.6 - 108)
% agregación EPI 5μM	39.2 (17.2 - 85.2)
% agregación ADP 10 μM	58.6 (35.1-84.1)
% agregación EPI 10μM	36.7 (17.52 - 90.54)
% agregación Colageno 3 UI	71.0 (±23.1)
% agregación AA 0.5 mg/dL	8.05 (±13.52)
TP (segundos)	11.5 (± 1.76)
TTPA (segundos)	32.0 (26.96 - 42.54)
FG (g/dl)	3.1 (2.15 - 5.77)
FVIII (% de actividad)	128.7 (±38.14)
FVWag (% de actividad)	114.9 (±44.46)
FVWcori (% de actividad)	116.8 (±43.39)
Plaquetas (miles/μL)	191.5 (132.7-346.7)
VPM (fL)	8.86 (± 0.77)
Leucocitos (miles/μL)	6.47 (±1.67)
Linfocitos (miles/μL)	1.77 (±0.57)
Neutrofilos (miles/μL)	3.9 (2.0-6.97)
VSG (mm/h)	14.6 (±12.2)
PCR (mg/dl)	1.12 (0.26-10.6)

ADP: Adenosin Difosfato, EPI: epinefrina, AA: Ácido araquidónico, TP: Tiempo de Protrombina, TTPA: Tiempo de tromboplastina parcial activado, FVIII: Factor VIII, FVWag factor de Von Willebrand antigenico, FVWcori: Factor de Von Willebrand cofactor de ristocetina, VPM: volumen plaquetar medio, VSG: Velocidad de sedimentación globular, PCR: proteína C reactiva.

**Tabla 3. Valores de laboratorio en la población de estudio.**

## **Análisis de la respuesta a tienopiridinas.**

Una vez obtenidos los valores de la agregometría plaquetaria, los pacientes dividieron en dos grupos: Grupo I: enfermos sensibles a clopidogrel (agregación plaquetaria < 60% con ADP 10 µM) y Grupo II: pacientes que tuvieron Actividad Plaquetaria Residual Elevada (APRE) (agregación plaquetaria > 60% con ADP 10 µM). Como se puede ver en la tabla 4, en el grupo I quedaron incluidos poco más de la mitad de los pacientes (N = 53), que equivalen al 58.2% de la población estudiada. En el grupo II quedaron 38 pacientes que corresponden al 41.8% de los estudiados. Este último grupo es el que consideramos como fracaso terapéutico por el criterio de laboratorio, ya que a pesar de no haber omitido dosis de clopidogrel, aún tenían una Actividad Plaquetaria Residual Elevada.

<b>Pacientes tratados con clopidogrel % de agregación con ADP 10 µM</b>		
<b>N</b>	<b>Grupo I (Sensibles)</b>	<b>Grupo IB (APRE)</b>
91 (100%)	53 (58.2%)	38 (41.8%)
AP (percentilas)	49.0 % (32.63 - 60.70)	73.33 % (61.4 - 105.9)*

\* p < 0.001 Chi<sup>2</sup> de Pearson

AP: agregación plaquetaria

**Tabla 4. Pacientes tratados con clopidogrel y porcentaje de agregación plaquetaria con ADP 10 µM. APRE: Actividad Plaquetaria Residual Elevada.**

Tanto al médico tratante como a los 38 pacientes que resultaron sin efecto de clopidogrel por el laboratorio, se le avisó del resultado. De ellos, 21 pacientes cambiaron de tratamiento a prasugrel 10 mg/d. Diecisiete con APRE a clopidogrel, no realizaron el cambio a prasugrel por los siguientes motivos: 2 pacientes alcanzaron los 75 años de edad, 4 pacientes no realizaron el cambio por indicación de su médico tratante, 4 pacientes no habían realizado el cambio a prasugrel por limitaciones económicas, 4 pacientes no se localizaron para informar el resultado y no han acudido a su consulta regular con su médico tratante, 3 pacientes no encontraron el medicamento a la venta en su localidad de origen.

Los pacientes que iniciaron tratamiento a base de prasugrel se citaron 2 semanas después del cambio y se realizó la segunda toma de laboratorio para determinar las variables analizadas en este estudio.

Nuevamente se buscó sensibilidad al prasugrel y APRE. Se catalogaron como sensibles a prasugrel los pacientes que presentaron un porcentaje de agregación plaquetaria < 60% con ADP como agonista a 10 µM y como APRE a prasugrel aquellos con agregación plaquetaria > 60%. Los porcentajes de agregación plaquetaria obtenidos durante el tratamiento con prasugrel se muestran en la tabla 5.

<b>Pacientes tratados con prasugrel % de agregación con ADP 10 µM</b>		
<b>N</b>	<b>Sensibles</b>	<b>APRE</b>
21 (100%)	18 (85.71%)	3 (14.2%)
AP (percentilas)	41.3 % (34.94 - 47.66)	67.4 % (61.37 - 73.42)*

\* p = 0.003 Chi<sup>2</sup> de Pearson

AP: agregación plaquetaria

**Tabla 5. Pacientes tratados con prasugrel y el porcentaje de agregación plaquetaria con ADP 10 µM. APRE: Actividad Plaquetaria Residual Elevada.**

### **Análisis de la respuesta a Aspirina.**

De los 92 pacientes estudiados, se catalogaron como sensibles a aspirina 100 mg/d aquellos que en la muestra inicial presentaron un porcentaje de agregación plaquetaria < 60% con epinefrina (EPI) como agonista a 10 µM y como APRE a aspirina 100 mg/d, aquellos con agregación plaquetaria > 60%. Se obtuvieron 75 pacientes sensibles, que equivalen al 82.6% de la población y 16 pacientes con APRE a aspirina 100 mg/d, que corresponden al 17.4% de la población total. Ver tabla 6.

<b>Pacientes tratados con aspirina 100 mg/d % de agregación con EPI 10 µM</b>		
<b>N</b>	<b>Grupo IIA (Sensibles)</b>	<b>Grupo IIB (APRE)</b>
91 (100%)	75 (82.6)	16 (17.4%)
AP (percentilas)	34.10 % (16.93 - 54.96)	83.30 % (61.43 - 104.9)*

\*p = 001 Chi<sup>2</sup> de Pearson

AP: agregación plaquetaria

**Tabla 6. Pacientes tratados con aspirina 100 mg/d y el porcentaje de agregación plaquetaria con epinefrina 10 µM. APRE: Actividad Plaquetaria Residual Elevada.**

Los resultados de la agregometría plaquetaria se les comunicó a 16 pacientes con APRE a aspirina 100 mg/d y a su médico tratante. Cinco de ellos cuales no llevaron a cabo el aumento de la dosis de aspirina a 325 mg/d por motivos ajenos al grupo de investigación.

La dosis de aspirina se incrementó a 325 mg/d en 11 pacientes con APRE a aspirina 100 mg/d y se citaron 2 semanas después del cambio para la segunda toma para determinar las variables analizadas en este estudio.

Se catalogaron como sensibles a aspirina 325 mg/d a los pacientes que presentaron un porcentaje de agregación plaquetaria < 60% con epinefrina 10 µM como agonista y como APRE a los pacientes con agregación plaquetaria > 60%. Se encontraron 7 pacientes sensibles, que equivalen al 63.6% del grupo estudiado y 4 pacientes con APRE que corresponden al 36.4.2%. Ver tabla 7.

<b>Pacientes tratados con aspirina 325 mg/d % de agregación EPI 10 µM</b>		
<b>N</b>	<b>Sensibles</b>	<b>APRE</b>
11 (100%)	7(63.6%)	4(36.4%)
AP (percentilas)	48.8 % (21.2 - 57.7)	66.2 % (60.0 - 89.0)*

\*p < 0.001 Chi<sup>2</sup> de Pearson

AP: agregación plaquetaria

**Tabla 7. Pacientes tratados con aspirina 325 mg/d y el porcentaje de agregación plaquetaria con epinefrina 10 µM. APRE: Actividad Plaquetaria Residual Elevada.**



## Análisis de la respuesta a clopidogrel.

Se compararon los grupos sensibles y con APRE a clopidogrel, obteniéndose una diferencia significativa en los porcentajes de agregación con ADP a 5 y 10  $\mu\text{M}$  como agonista así como una tendencia al aumento de la PCR en los pacientes con APRE a clopidogrel. Ver tabla 8.

<b>Clopidogrel. Sensibles VS APRE</b>			
	<b>Sensibles</b>	<b>APRE</b>	<b>p</b>
% agregación ADP 5 $\mu\text{M}$	46.05 (11.70 - 99.31)	66.1 (29.22 - 129.0)	<b>**&lt;0.001</b>
% agregación EPI 5 $\mu\text{M}$	36.6 (13.9 - 89.8)	40.65 (23.08 - 86.19)	<b>**0.024</b>
% agregación ADP 10 $\mu\text{M}$	49.0 (32.63 - 60.70)	73.33 (61.4 - 105.9)	<b>**&lt;0.001</b>
% agregación EPI 10 $\mu\text{M}$	33.30 (13.74 - 90.24)	42.13 (19.03 - 102.9)	<b>**0.015</b>
% agregación Colageno 3 UI	63.29 ( $\pm$ 24.91)	78.6 ( $\pm$ 17.3)	<b>*0.034</b>
% agregación AA 0.5 mg/dL	9.15 ( $\pm$ 16.38)	7.34 ( $\pm$ 7.88)	NS
TP (segundos)	11.52 ( $\pm$ 2.13)	11.36 ( $\pm$ 1.075)	NS
TTPA (segundos)	32.0 (28.01 - 39.74)	32.0 (25.78-45.03)	NS
FG (g/L)	3.1 (2.165 - 5.554)	3.01 (2.08 - 5.76)	NS
FVIII (% de actividad)	125.3 ( $\pm$ 37.31)	131.15 (37.61)	NS
FVWag (% de actividad)	111.1 ( $\pm$ 43.60)	117.72 ( $\pm$ 43.93)	NS
FVWcori (% de actividad)	112.9 ( $\pm$ 42.38)	120.4 ( $\pm$ )	NS
Plaquetas (miles/ $\mu\text{L}$ )	202.0 (139.6 - 346.2)	178.5 (106.2 - 349.9)	NS
VPM (fL)	8.90 (7.66 - 9.90)	8.70 (7.66 - 10.73)	NS
Leucocitos (miles/ $\mu\text{L}$ )	6.43 ( $\pm$ 1.79)	6.39 ( $\pm$ 1.20)	NS
Linfocitos (miles/ $\mu\text{L}$ )	1.80 ( $\pm$ 0.58)	1.69 ( $\pm$ 0.55)	NS
Neutrofilos (miles/ $\mu\text{L}$ )	4.29 ( $\pm$ 3.35)	3.99 ( $\pm$ 1.22)	NS
VSG (mm/h)	12.8 ( $\pm$ 11.2)	16.22 ( $\pm$ 12.26)	NS
PCR mg/dl)	0.96 (0.23-5.72)	2.09 (0.24 - 22.36)	<b>**0.067</b>

\* ANOVA

\*\*U de Mann Whitney

**Tabla 8. Valores de las variables de laboratorio estudiadas y su comparación entre los grupos con sensibilidad y APRE a clopidogrel respectivamente**

Se identificó la prevalencia de sensibilidad y APRE a clopidogrel de acuerdo a los diferentes síndromes coronarios que presentaron los pacientes estudiados. Ver tabla 9.

<b>Diagnósticos</b>	<b>Pacientes</b>	<b>Sensibles</b>	<b>APRE</b>
IAMCEST	46 (50.54%)	29(63.0%)	17(37.0%)
IAMSESST	22 (24.2%)	11(50%)	11(50%)
AI	11 (12.1%)	4(36.4%)	7(63.6%)
AE	12 (13.18%)	9(75.0%)	3(25.0%)
Total	91 (100%)	53 (58.2%)	38 (41.8%)

IAMCESST: Infarto agudo al miocardio con elevación del segmento ST. IAMSESST: Infarto agudo al miocardio sin elevación del segmento ST. AI: Angina Inestable. AE: Angina Estable.

**Tabla 9. Tipo de cardiopatía isquémica en pacientes sensibles y con APRE a clopidogrel**

La prevalencia de sensibilidad y APRE a clopidogrel acuerdo a la indicación de ACTP se muestra en la tabla 10.

	<b>Pacientes</b>	<b>Sensibles</b>	<b>APRE</b>
Electiva	67 (73.62%)	38(56.7%)	29(43.3%)
Urgente	16 (17.58%)	9(56.3%)	7(43.8%)
Rescate	8 (8.8%)	6(75%)	2(25%)
Total	91 (100%)	53 (58.2%)	38 (41.8%)

**Tabla 10. Indicación de Angioplastia coronaria transluminal percutánea (ACTP) en pacientes sensibles y con APRE a clopidogrel**

En la tabla 11 se muestra la prevalencia de sensibilidad y de APRE a clopidogrel de acuerdo a los factores de riesgo y características clínicas de los pacientes estudiados.

	<b>Pacientes</b>	<b>Sensibles</b>	<b>APRE</b>
Diabetes mellitus	32	17 (53.1%)	15(46.9%)
HAS	66	38(57.6%)	28(42.4%)
Dislipidemia	54	30(55.6%)	24(44.4%)
Tabaquismo (ex-fumador)	51	30(58.8%)	21(41.2%)
No fumador	40	23(57.5%)	17(42.5%)
Sobrepeso y Obesidad	25	16(64%)	9(36.0%)
Sin sobrepeso	66	44 (63.8%)	25 (36.2%)
FEVI >50%	69	44(63.8%)	25(36.3%)
FEVI <50%	22	9(40.9%)	13(59.1%)*
EVC	1	1(100%)	0

\*p= 0.58 OR 2.5 IC 95% 0.95-6.78

HAS: Hipertensión arterial sistémica. FEVI: Fracción de Expulsión del Ventrículo izquierdo. EVC: Evento Vascular cerebral

**Tabla 11. Prevalencia de APRE a clopidogrel de acuerdo a los factores de riesgo estudiados.**

En los pacientes sensibles a clopidogrel se identificó el número de stent por paciente, en los que en un 62% de los pacientes sensibles a clopidogrel tenían solo 1 stent. Ver figura 1.

En los pacientes estudiados con APRE a clopidogrel se identificaron el número de stents por paciente, contabilizando que en el 59 % de los pacientes tenían solo 1 stent. Ver figura 2.

No se encontró diferencia significativa en el número de stents entre los sensibles con respecto a los pacientes con APRE a clopidogrel

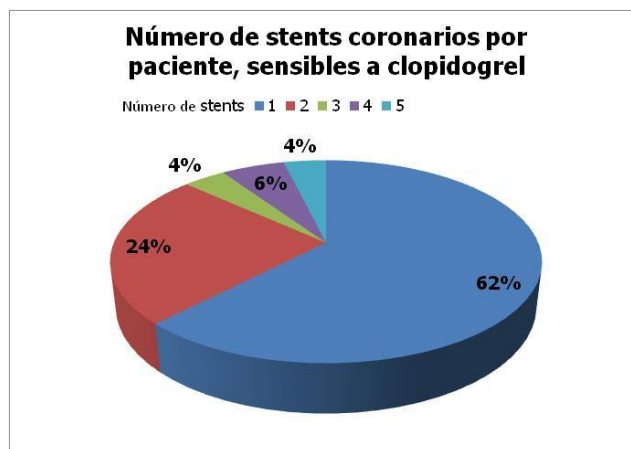


Figura 1. Número de stents coronarios por paciente, en aquellos sensibles a clopidogrel.

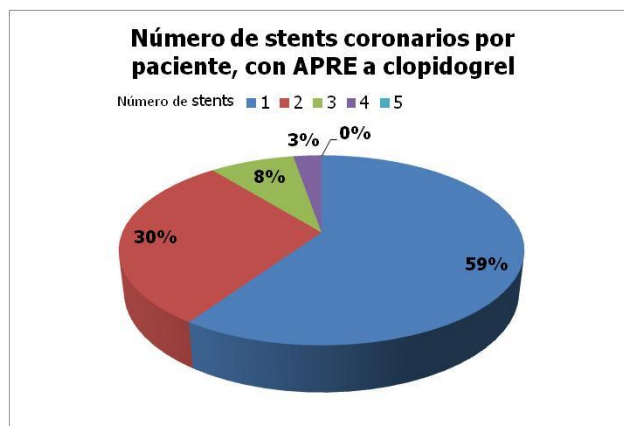
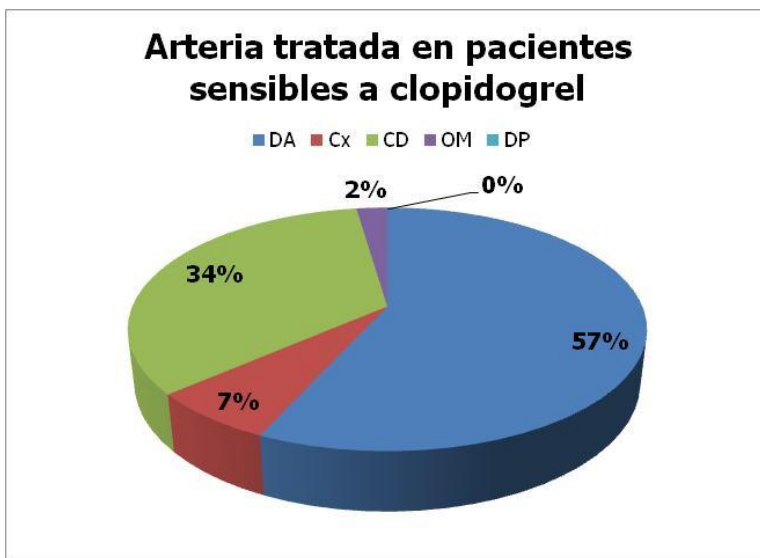
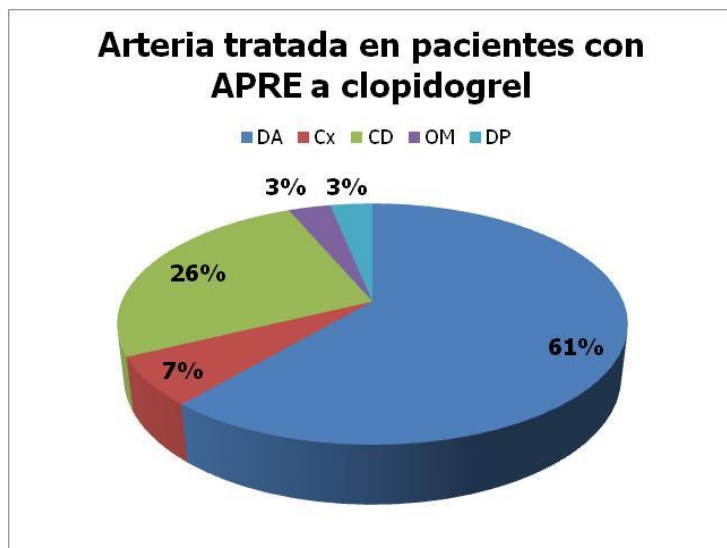


Figura 2. Número de stents coronarios por paciente, en aquellos con APRE a clopidogrel.

En los pacientes sensibles a clopidogrel (figura 3) la arteria tratada con más frecuencia fue la coronaria descendente anterior (57%). En los pacientes con APRE a clopidogrel (figura 4) la arteria tratada más frecuente fue la coronaria descendente anterior (61%). No se observó diferencia significativa entre ambos grupos.



DA: Descendente Anterior. Cx: Circunfleja. CD: Coronaria Derecha. OM: Obtusa Marginal. DP: Descendente posterior.  
**Figura 3. Arteria tratada en pacientes sensibles a clopidogrel.**



DA: Descendente Anterior. Cx: Circunfleja. CD: Coronaria Derecha. OM: Obtusa Marginal. DP: Descendente posterior.  
**Figura 4. Arteria tratada en pacientes con APRE a clopidogrel.**

## Análisis de la respuesta a aspirina 100 mg/d.

Se compararon las variables de laboratorio en los grupos sensibles y con APRE a aspirina 100 mg/d, obteniéndose una diferencia significativa en los porcentajes de agregación con EPI a 5 y 10  $\mu$ M como agonista, así como una concentración mayor de Proteína C reactiva, estadísticamente significativa ( $p=0.032$ ) en los pacientes con APRE a clopidogrel. Ver tabla 8.

<b>Aspirina 100 mg/d Sensibles vs APRE</b>			
	<b>Sensibles</b>	<b>APRE</b>	<b>p</b>
% agregación ADP 5 $\mu$ M	53.50 (22.12 - 102.4)	61.55 (5.50 - 118.9.0)	NS
% agregación EPI 5 $\mu$ M	37.30 (15.90 - 71.82)	69.0 (32.8 - 93.6)	<b>**&lt;0.001</b>
% agregación ADP 10 $\mu$ M	56.67 (35.26 - 86.66)	69.66 (43.80 - 81.01)	<b>**0.039</b>
% agregación EPI 10 $\mu$ M	34.10 (16.93 - 54.96)	83.30 (61.43 - 104.9)	<b>**&lt; 0.001</b>
% agregación Colageno 3 UI	69.16 ( $\pm$ 21.88)	86.28 ( $\pm$ 15.9)	NS
% agregación AA 0.5 mg/dL	6.14 ( $\pm$ 12.26)	18.90 ( $\pm$ 30.28)	<b>**&lt; 0.001</b>
TP (segundos)	11.34 ( $\pm$ 1.63)	11.99 ( $\pm$ 2.25)	NS
TTPA (segundos)	32.05 (26.98 - 40.95)	31.85 (26.5 - 44.70)	NS
FG (g/dl)	2.99 (2.10 - 5.74)	3.55 (22.20 - 4.70)	NS
FVIII (% de actividad)	128 ( $\pm$ 38.1)	125.5 ( $\pm$ 34.84)	NS
FVWag (% de actividad)	115.8 ( $\pm$ 45.96)	104.5 ( $\pm$ 30.14)	NS
FVWcori (% de actividad)	116.8 ( $\pm$ 44.46)	112.1 ( $\pm$ 35.79)	NS
Plaquetas (miles/ $\mu$ L)	192 (129 - 342)	179.0 (130.0 - 345.0)	NS
VPM (fL)	8.90 (7.66 - 10.10)	8.80 (7.8 - 10.90)	NS
Leucocitos (miles/ $\mu$ L)	6.35 ( $\pm$ 1.53)	6.66 ( $\pm$ 1.73)	NS
Linfocitos (miles/ $\mu$ L)	1.74 ( $\pm$ 0.58)	1.84 ( $\pm$ 0.52)	NS
Neutrofilos (miles/ $\mu$ L)	4.21 ( $\pm$ 2.87)	3.94 ( $\pm$ 1.27)	NS
VSG (mm/h)	13.51 ( $\pm$ 11.71)	17.80 ( $\pm$ 11.52)	NS
PCR (mg/dl)	1.03 (0.26 - 9.15)	2.21 (0.19 - 22.2)	<b>**0.032</b>

\* ANOVA

\*\*U de Mann Whitney

**Tabla 12. Valores de las variables de laboratorio estudiadas y su comparación entre los grupos con sensibilidad y APRE a aspirina 100 mg/ d respectivamente**

En la tabla 13 se muestra la prevalencia de APRE y sensibilidad a aspirina 100 mg/d de acuerdo los síndromes coronarios diagnosticados en los pacientes estudiados.

Diagnósticos	Pacientes	Sensibles	APRE
IAMCEST	46	39(84.8%)	7(15.2%)
IAMSESST	22	18(81.8%)	4 (18.2%)
AI	11	8(72.7%)	3(27.3%)
AE	12	10(83.3%)	2(16.7%)
Total	91 (100%)	75 (82.4%)	16 (17.6%)

IAMCESST: Infarto agudo al miocardio con elevación del segmento ST. IAMSESST: Infarto agudo al miocardio sin elevación del segmento ST. AI: Angina Inestable. AE: Angina Estable.

**Tabla 13. Tipo de cardiopatía isquémica en pacientes sensibles y con APRE a aspirina 100 mg/d**

La prevalencia de sensibilidad y APRE a aspirina 100 mg/d de acuerdo a la indicación de ACTP, se muestra en la tabla 14.

Indicación de ACTP	Pacientes	Sensibles	APRE
Electiva	67	56 (83.6%)	11(16.4%)
Urgente	16	12(75.0%)	4(25.0%)
Rescate	8	7(87.5%)	1(2.5%)
Total	91 (100%)	75 (82.4%)	16 (17.6%)

ACTP: Angioplastia Coronaria Transluminal Percutánea

**Tabla 14. Prevalencia de sensibilidad y APRE a aspirina 100 mg/dl por indicación de ACTP.**

En la tabla 15 se muestra la prevalencia de sensibilidad y de APRE a aspirina 100 mg/d de acuerdo a los factores de riesgo y características clínicas de los pacientes estudiados.

	Pacientes	Sensibles	APRE
Diabetes Mellitus	32	26 (81.3%)	6 (18.8%)
HAS	66	52 (78.8%)	14 (21.2%)
Dislipidemia	54	42 (77.8%)	12 (22.2%)
Tabaquismo (exfumador)	51	40 (78.4%)	11 (21.6%)
No fumador	40	35 (87.5%)	5 (12.5%)
Sobrepeso y obesidad	25	17 (68.0%)	8 (32.0%)*
Sin sobrepeso	66	58 (87.9%)	8 (12.1%)
FEVI >50%	69	57 (82.6%)	12 (17.4%)
FEVI <50%	22	18 (81.8%)	4 (18.2)
EVC	1	0	1 (100%)

\* p = 0.026

HAS: Hipertensión arterial sistémica. FEVI: Fracción de Expulsión del Ventrículo izquierdo. EVC: Evento Vascular cerebral

**Tabla 15. Prevalencia de APRE a aspirina 100 mg/d de acuerdo a los factores de riesgo estudiados.**

### **Análisis de la respuesta a prasugrel.**

Se compararon en los 21 pacientes en los se cambio a prasugrel, las variables de laboratorio por grupo (sensibles y con APRE), obteniéndose una diferencia significativa en el porcentaje de agregación con EPI a 10  $\mu$ M como agonista ( $p=0.002$ ), así como una concentración mayor de Proteína C reactiva ( $p=0.032$ ) y de velocidad de sedimentación globular ( $p=0.006$ ), ambas con significancia estadística en comparación con el grupo sensible. Ver tabla 16.

<b>Prasugrel. Sensibles vs APRE</b>			
	<b>Sensibles</b>	<b>APRE</b>	<b>p</b>
% agregación ADP 5 $\mu$ M	38.01 (6.90 - 132.73102.4)	51.0 (41.0 - 52.7)	NS
% agregación EPI 5 $\mu$ M	37.0 (13.9 - 94.44)	64.4(31.5 - 87.3)	NS
% agregación ADP 10 $\mu$ M	41.8 (16.7 - 60.0)	66.7 (65.4 - 70.1)	<b>**0.002</b>
% agregación EPI 10 $\mu$ M	34.55 (12.70 - 57.69)	60.0 (32.9 - 89.0)	NS
% agregación Colageno 3 UI	59.17 ( $\pm$ 29.103)	83.95 ( $\pm$ 16.9)	NS
% agregación AA 0.5 mg/dL	5.70 ( $\pm$ 2.48)	6.38 ( $\pm$ 1.41)	NS
TP (segundos)	11.2 ( $\pm$ 1.17)	10.8 ( $\pm$ 0.43)	NS
TTPA (segundos)	32.75 (25.2 - 48.9)	29.3 (28.8 - 35.5)	NS
FG (g/dl)	3.25 (2.1 - 4.7)	4.6 (2.76 - 4.7)	NS
FVIII (% de actividad)	129.44 ( $\pm$ 57.39)	112.32 ( $\pm$ 46.23)	NS
FVWag (% de actividad)	120.5 ( $\pm$ 46.70)	128.5 ( $\pm$ 74.53)	NS
FVWcori (% de actividad)	125 ( $\pm$ 49.51)	118.56 ( $\pm$ 65.27)	NS
Plaquetas (miles/ $\mu$ L)	172.0 (85.0 - 279.0)	205.0 (2.4 - 314.0)	NS
VPM (fL)	8.65 (7.4 - 11.3)	8.5 (8.4 - 8.9)	NS
Leucocitos (miles/ $\mu$ L)	6.68 ( $\pm$ 1.41)	5.1 ( $\pm$ 0.79)	NS
Linfocitos (miles/ $\mu$ L)	2.12 ( $\pm$ 0.74)	1.10 ( $\pm$ 0.36)	NS
Neutrofilos (miles/ $\mu$ L)	3.80 ( $\pm$ 1.01)	2.40 ( $\pm$ 2.26)	NS
VSG (mm/h)	11.22 ( $\pm$ 10.55)	32.66 ( $\pm$ 14.29)	<b>*0.006</b>
PCR (mg/dl)	0.60 (0.22 - 6.39)	3.53 (2.23 - 18.00)	<b>** 0.047</b>

\* ANOVA

\*\* U de Mann Whitney

**Tabla 16. Valores de las variables de laboratorio estudiadas y su comparación entre los grupos con sensibilidad y APRE a prasugrel respectivamente.**

<b>Diagnóstico</b>	<b>Pacientes</b>	<b>Sensibles</b>	<b>APRE</b>
IAMCEST	12	11(91.7%)	1 (8.3%)
IAMSESST	6	4 (66.7%)	2 (33.3%)
AI	3	3 (100%)	0
AE	0	0	0
<b>Total</b>	<b>21 (100%)</b>	<b>18 (85.7%)</b>	<b>3 (14.3%)</b>

IAMCESST: Infarto agudo al miocardio con elevación del segmento ST. IAMSESST: Infarto agudo al miocardio sin elevación del segmento ST. AI: Angina Inestable. AE: Angina Estable.

**Tabla 17. Tipo de cardiopatía isquémica en pacientes sensibles y con APRE a prasugrel**

<b>Indicación de ACTP</b>	<b>Pacientes</b>	<b>Sensibles</b>	<b>APRE</b>
Electiva	7	13(92.9%)	1 (7.1%)
Urgente	3	3 (60%)	2 (40%)
Rescate	0	0	2 (100%)
<b>Tatal</b>	<b>21 (100%)</b>	<b>18 (85.7%)</b>	<b>3 (14.3%)</b>

**ACTP: Angioplastía Coronaria Transluminal Percutánea**

**Tabla 18. Prevalencia de sensibilidad y APRE a prasugrel por indicación de ACTP.**

En la tabla 19 se muestra la prevalencia de sensibilidad y de APRE en los pacientes que se realizó el cambio de clopidogrel por prasugrel de acuerdo a los factores de riesgo y características clínicas de los pacientes estudiados.

	<b>Pacientes</b>	<b>Sensibles</b>	<b>APRE</b>
Diabetes Mellitus	7	6 (85.7%)	1 (14.3%)
HAS	14	11 (78.6%)	3 (21.4%)
Dislipidemia	16	13 (81.3%)	3 (18.8%)
Tabaquismo (exfumador)	12	10 (83.3%)	2 (16.6%)
No fumador	9	8 (88.9%)	1 (11.1%)
Sobrepeso y obesidad	5	3 (60.0%)	2 (40%)
Sin sobrepeso	16	15 (93.8%)	1 (3.3%)
FEVI >50%	13	11 (84.6%)	2 (15.4%)
FEVI <50%	8	7 (87.5%)	1 (12.5%)
EVC	1	0	1 (100%)

HAS: Hipertensión arterial sistémica. FEVI: Fracción de Expulsión del Ventrículo izquierdo. EVC: Evento Vascular cerebral

**Tabla 19. Prevalencia de APRE a prasugrel de acuerdo a los factores de riesgo estudiados.**



## Análisis de la respuesta al incremento en la dosis de aspirina a 325 mg/dl.

Se compararon en los 11 pacientes a los que se incrementó la dosis de aspirina a 325 mg/d, las variables de laboratorio por grupo (sensibles y con APRE), obteniéndose una diferencia significativa en el porcentaje de agregación con EPI a 5 y 10  $\mu$ M como agonista ( $p=0.058$  y  $0.006$  respectivamente), así como una concentración menor linfocitos ( $p=0.032$ ) y un TTPA más corto ( $0.016$ ) en los pacientes con APRE a esta dosis de aspirina, sin haber un aumento significativo de la velocidad de sedimentación globular o la Proteína C ( $p = NS$ ). Ver tabla 20.

<b>Aspirina 325 mg/d Sensibles VS APRE</b>			
	<b>Sensibles</b>	<b>APRE</b>	<b>p</b>
% agregación ADP 5 $\mu$ M	55.1 (31.1 - 78.3)	49.9 (41.0 - 173.3)	NS
% agregación EPI 5 $\mu$ M	48.0 (37.3 - 64.9)	64.4 (50.7 - 87.30)	<b>**0.058</b>
% agregación ADP 10 $\mu$ M	56.25 (16.70 - 67.31)	61.1 (50.7 - 70.1)	NS
% agregación EPI 10 $\mu$ M	48.78 (21.25 - 57.69)	66.2 (60.0 - 89.0)	<b>**0.006</b>
% agregación Colageno 3 UI	69.22 ( $\pm$ 22.30)	80.82 ( $\pm$ 13.13)	NS
% agregación AA 0.5 mg/dL	5.44 ( $\pm$ 0.92)	5.88 ( $\pm$ 2.08)	NS
TP (segundos)	11.14 ( $\pm$ 0.70)	10.95 ( $\pm$ 0.46)	NS
TTPA (segundos)	34.10 (32.30 - 35.50)	29.15 (28.8 - 31.0)	<b>**0.016</b>
FG (g/L)	3.5 (2.4 - 3.7)	3.58 (2.70 - 4.60)	NS
FVIII (% de actividad)	119 ( $\pm$ 52.1)	119.9 ( $\pm$ 42.44)	NS
FVWag (% de actividad)	124.8 ( $\pm$ 51.68)	106.7 ( $\pm$ 56.49)	NS
FVWcori (% de actividad)	120 .36 ( $\pm$ 36.08)	111.85 ( $\pm$ 50.35)	NS
Plaquetas (miles/ $\mu$ L)	188 (145 - 279)	196 (187 - 271)	NS
VPM (fL)	8.6 (7.4 - 11.3)	8.45 (7.6 - 8.8)	NS
Leucocitos (miles/ $\mu$ L)	7.27 ( $\pm$ 1.57)	6.77 ( $\pm$ 1.90)	NS
Linfocitos (miles/ $\mu$ L)	2.18 ( $\pm$ 0.29)	1.55 ( $\pm$ 0.55)	<b>*0.032</b>
Neutrofilos (miles/ $\mu$ L)	4.25 ( $\pm$ 1.17)	3.7 ( $\pm$ 2.68)	NS
VSG (mm/h)	14.57 ( $\pm$ 11.23)	17.25 ( $\pm$ 13.22)	NS
PCR (mg/dl)	0.68 (0.35 - 6.39)	5.36 (0.19 - 18.0)	NS

\* ANOVA

\*\* U de Mann Whitney

**Tabla 20. Valores de las variables de laboratorio estudiadas y su comparación entre los grupos con sensibilidad y APRE a aspirina 325 mg/d respectivamente.**

<b>Diagnóstico</b>	<b>Pacientes</b>	<b>Sensibles</b>	<b>APRE</b>
IAMCEST	6	3 (50%)	3 (50%)
IAMSESST	2	1 (50%)	1 (50%)
AI	1	1 (100%)	0
AE	2	2 (100%)	0
<b>Total</b>	<b>11 (100%)</b>	<b>7 (63.3%)</b>	<b>4 (36.4%)</b>

IAMCESST: Infarto agudo al miocardio con elevación del segmento ST. IAMSESST: Infarto agudo al miocardio sin elevación del segmento ST. AI: Angina Inestable. AE: Angina Estable.

**Tabla 21. Tipo de cardiopatía isquémica en pacientes sensibles y con APRE a aspirina 325 mg/d.**

<b>Indicación de ACTP</b>	<b>Pacientes</b>	<b>Sensibles</b>	<b>APRE</b>
IAMCEST	6	3 (50%)	3 (50%)
IAMSESST	2	1 (50%)	1 (50%)
AI	1	1 (100%)	0
AE	2	2 (100%)	0
<b>Total</b>	<b>11 (100%)</b>	<b>7 (63.3%)</b>	<b>4 (36.4%)</b>

**ACTP: Angioplastia Coronaria Transluminal Percutánea**

**Tabla 22. Prevalencia de sensibles y APRE a aspirina 325 mg/dl de acuerdo a indicación de ACTP.**

	<b>Pacientes</b>	<b>Sensibles</b>	<b>APRE</b>
Diabetes Mellitus	5	4 (80%)	1 (20%)
HAS	10	6 (60%)	4 (40%)
Dislipidemia	11	7 (63.6%)	4 (36.4%)
Tabaquismo (exfumador)	6	3 (50%)	3 (50%)
No fumador	5	4 (80%)	1 (20%)
Sobrepeso y obesidad	6	3 (50%)	3 (50%)
Sin sobrepeso	5	4 (80%)	1 (20%)
FEVI >50%	8	5 (62.5%)	3 (37.5%)
FEVI <50%	3	2 (66.7%)	1 (33.3%)
EVC	0	0	0

HAS: Hipertensión arterial sistémica. FEVI: Fracción de Expulsión del Ventriculo izquierdo. EVC: Evento Vascular cerebral

**Tabla 23. Prevalencia de APRE a aspirina 325 mg/d de acuerdo a los factores de riesgo y características clínicas estudiadas.**

## Análisis de la respuesta a clopidogrel por género.

Por separado se analizó la diferencia entre la prevalencia de APRE a clopidogrel por género. A pesar de que en la población estudiada el número de mujeres fue menor, 12 (13.2%) en comparación con los hombres, 79 (86.8%), se observó una mayor proporción de APRE a clopidogrel en el grupo de mujeres con una *p* estadísticamente significativa. Tabla 24.

<b>Diferencias entre hombres y mujeres con APRE a clopidogrel</b>			
	<b>Sensibles</b>	<b>APRE</b>	<b>p</b>
Hombres	50 (63.3%)	29 (36.7%)	NS
Mujeres	3 (25%)	9 (75%)	*0.014

\*Chi<sup>2</sup> de Pearson

**Tabla 24. Comparación de sensibles vs APRE a clopidogrel por género.**

Se analizó en los grupos de APRE a clopidogrel por género las variables de laboratorio estudiadas. Encontrándose mayores cantidades de fibrinógeno (*p*=0.004), factor VIII (*p*=0.006), mayor porcentaje de actividad de factor de Von Willebrand cofactor de ristocetina (*p*=0.016) y una mayor velocidad de sedimentación globular (*p*=0.001) y concentración de proteína C reactiva (*p*=0.003), en el grupo de mujeres con APRE a clopidogrel en comparación con los hombres del mismo grupo. Tabla 25.

	<b>Hombres</b>	<b>Mujeres</b>	<b>p</b>
FG (g/dl)	2.9 (2.10-5.56)	4.0 (2.6-5.9)	<b>**0.004</b>
FVIII (% de actividad)	123.53 (±33.30)	154.72 (±50.48)	<b>*0.006</b>
FVWag (% de actividad)	100.9 (54.37-201.6)	130.6 (67.90-211.0)	NS
FVWcori (% de actividad)	111.45 (±40.01)	143.50 (±51.99)	<b>*0.016</b>
Plaquetas (miles/μL)	189.0 (135.1-332.2)	223.0 (117.0-457.0)	NS
VPM (fL)	8.87 (±0.77)	8.80 (±0.74)	NS
Leucocitos (miles/μL)	6.38 (±1.63)	6.63 (±1.03)	NS
Linfocitos (miles/μL)	1.74 (±0.58)	1.83 (±0.52)	NS
Neutrófilos (miles/μL)	4.16 (±2.82)	4.15 (±1.00)	NS
VSG (mm/hr)	12.68 (±10.92)	25.0 (±11.81)	<b>*0.001</b>
PCR (mg/dl)	0.94 (0.24-11.23)	2.39 (1.12-9.45)	<b>**0.003</b>

\*ANOVA

\*\*U de Mann Whitney

**Tabla 25. Diferencia entre las variables estudiadas en pacientes con APRE a clopidogrel por género.**

## CONCLUSIONES.

La APRE durante el tratamiento con clopidogrel es de 41.8 %.

La APRE durante el tratamiento con aspirina 100 mg/d es de 17.4%.

La APRE al clopidogrel y a la aspirina se asocia a PCR.

En mayoría de los enfermos con APRE, la inhibición plaquetaria mejoró al cambiar a prasugrel.

La APRE durante el tratamiento con prasugrel es menos frecuente (14.2%) que con clopidogrel (41.8%).

La APRE durante el tratamiento con prasugrel se asoció a PCR y VSG.

Durante el tratamiento con aspirina a dosis de 100 mg/d, se presenta APRE en el 17.4%, que disminuye 63.3% al incrementar la dosis a 325 mg/d.

La APRE durante el tratamiento con aspirina 325 mg/d, no se asocia a PCR incrementada.

La prevalencia de APRE a clopidogrel es más frecuente en las mujeres (75%) que en los hombres (36.7%).

Las mujeres con APRE a clopidogrel muestran mayor cantidad de fibrinógeno ( $p=0.004$ ), factor VIII ( $p=0.006$ ), mayor porcentaje de actividad de factor de Von Willebrand, mayor actividad del cofactor de ristocetina ( $p=0.016$ ) y mayor velocidad de sedimentación globular ( $p=0.001$ ), así como mayor concentración de proteína C reactiva ( $p=0.003$ ), en comparación con los hombres.

La APRE durante el tratamiento antiplaquetario se asocia a inflamación.

## **DISCUSIÓN.**

El propósito de esta tesis ha sido conocer el estado de la función plaquetaria en los enfermos que se encuentran bajo tratamiento con los dos antiagregantes plaquetarios aprobados e indicados para la prevención secundaria de Síndromes Coronarios Agudos. Como se ha planteado inicialmente, las recomendaciones actuales para prevenir la recurrencia de isquemia miocárdica por aterotrombosis, ya sea en las propias arterias coronarias lesionadas o en una endoprotesis, son la administración de antiagregantes plaquetarios. Estos medicamentos son la piedra fundamental del tratamiento antitrombótico en tales casos, ya que se sabe que la actividad plaquetaria juega un papel determinante en la trombosis que ocurre sobre una placa ateromatosa inestable. Las plaquetas promueven y aceleran la coagulación plasmática para formar un trombo oclusivo que puede resultar rápidamente fatal, sobre todo si se localiza en sitios vitales del árbol arterial coronario. En los últimos 10 años, numerosos estudios han demostrado la eficacia de inhibir las dos vías más importantes de amplificación en la reactividad plaquetaria: el sistema del tromboxano A<sub>2</sub> que se puede lograr con aspirina, y el receptor P<sub>2</sub>Y<sub>12</sub> de ADP, que se puede inhibir por una nueva familia de medicamentos denominados tienopiridinas.

Al administrar una combinación de aspirina más tienopiridina se esperaría que la reactividad plaquetaria disminuya a un nivel en que se frene la formación de un trombo oclusivo. En la última década la tienopiridina más estudiada ha sido el clopidogrel. Su indicación es recomendada por diferentes sociedades médicas en base a diversos estudios clínicos y metanálisis.<sup>45,46,47,48,49</sup> Esas recomendaciones tienen como fundamento la reducción de eventos clínicos, en especial la tasa acumulada de muerte por causas vasculares, la recurrencia de infarto agudo del miocardio, la disminución en la necesidad de angioplastia, la reducción en las indicaciones de revascularización quirúrgica y la disminución de la muerte total. Como se puede observar, los criterios de eficacia se basan en las observaciones clínicas, que tiene un gran valor desde el punto de vista de la supervivencia y la calidad de vida de los pacientes.

Sin embargo, también ha sido motivo de interés buscar otros signos de eficacia aparte de los clínicos. El que se antoja más factible es explorar que tanto se modifica la actividad plaquetaria al emplear medicamentos que disminuyen su función. En este campo, han aparecido diversas pruebas de laboratorio para evaluar la reactividad plaquetaria, tanto desde el punto de vista fisiopatológico, como la modificación que pueda sufrir con el empleo de los medicamentos antiplaquetarios. Desde hace varias décadas se mostró que los individuos con enfermedad cardiovascular por aterosclerosis tienen incremento de la reactividad plaquetaria. También se sabe que los pacientes con aterosclerosis tienen diversos marcadores de laboratorio de hiperreactividad plaquetaria: incremento en la excreción urinaria de metabolitos del tromboxano, incremento de marcadores de superficie plaquetaria como la p-selectina, los receptores de fibrinógeno y de factor de Von Willebrand así como incremento en los productos de secreción plaquetaria, tanto de gránulos alfa como de los gránulos densos.

En las últimas décadas se han hecho intentos por relacionar las modificaciones de la función plaquetaria por medio de laboratorio con la evolución clínica de los enfermos con aterosclerosis. Se ha propuesto que una reducción en la función plaquetaria demostrada en el laboratorio podría relacionarse con una mejor evolución clínica en términos de disminuir los eventos de aterotrombosis y sus consecuencias. Un avance notable en el tratamiento de los SICA ha sido la revascularización coronaria por intervencionismo, mediante la colocación de endoprótesis vasculares (stents) con el propósito de evitar la reestenosis de las arterias coronarias. Siendo las endoprótesis unos dispositivos construidos a base de material extraño, la complicación más grave después de su colocación es la trombosis total que, en el caso de estar situados en sitios vitales como el tronco de la coronaria izquierda, pueden ocasionar infarto extenso del miocardio y/o muerte súbita. Por ello se han hecho intentos de obtener medicamentos antiagregantes plaquetarios más potentes que aseguren la permeabilidad de las endoprótesis a largo plazo y eviten la aterotrombosis, no sólo en las placas aterosclerosas coronarias, sino también en la de otros territorios vasculares, como el cerebral y periférico.

La aparición de la ticlopidina representó un avance en la antiagregación plaquetaria, debido a su mecanismo de acción diferente al sistema del tromboxano. La ticlopidina fue

la primera tienopiridina, familia de medicamentos capaces de inhibir al receptor de ADP en la superficie de las plaquetas. Al combinar la aspirina con una tienopiridina se logra inhibir las dos vías más importantes de amplificación plaquetaria. Sin embargo, la ticlopidina, que se considera una tienopiridina de primera generación, producía leucopenia, diarrea y eritema cutáneo que la hicieron caer en desuso. Hace aproximadamente 10 años apareció una tienopiridina de segunda generación: el clopidogrel. A través de los estudios clásicos CAPRI y CURE, se demostró que es un medicamento más potente que la aspirina y que la combinación de ambos producía mejores resultados en la prevención de síndromes coronarios agudos y en especial en la prevención de la trombosis de las endoprótesis coronarias. Hasta hace poco tiempo las principales guías de manejo de los SICA, tanto europeas como norteamericanas, recomendaban la combinación de clopidogrel y aspirina. Sin embargo, pronto se notó que el clopidogrel es un medicamento que logra su efecto de una manera lenta y progresiva, debido a que después de ingerirlo, pasa por varias etapas, como la absorción intestinal y el metabolismo hepático. Realmente, el clopidogrel es una pro droga que requiere un paso metabólico a través de citocromos en el hígado para producir el metabolito activo, que se fija al receptor P2Y<sub>12</sub> de ADP. Varios estudios han revelado que debido a esos complejos pasos metabólicos, no se logra una concentración plasmática rápida y suficiente para inhibir a las plaquetas. Hoy se acepta que para que se logre una adecuada antiagregación plaquetaria con clopidogrel deben sortearse pasos bioquímicos y metabólicos en la absorción intestinal, metabolismo hepático, interacción con medicamentos y finalmente en su afinidad por el receptor plaquetario de ADP.

Al hacer los estudios de función plaquetaria, pronto se descubrió que entre el 20 y 45% de los enfermos no tenían una disminución en la reactividad plaquetaria durante el tratamiento con clopidogrel. A eso se le llamó "resistencia". Ya se ha aclarado que la resistencia en laboratorio no siempre correlaciona con la resistencia clínica. Por ello, en este trabajo nos propusimos explorar la función plaquetaria con clopidogrel en enfermos de nuestra institución en un momento en el que tenemos disponible una tienopiridina de tercera generación: el prasugrel, que de acuerdo a varios estudios recientes, se ha demostrado que es más potente y más rápida para lograr la antiagregación plaquetaria.

En los 91 enfermos que estudiamos, hemos estudiado hemos encontrado, que el 58.2% tiene una disminución en la reactividad plaquetaria a 49%; dicho de otra manera, la inhibición lograda con el clopidogrel es del 51%. Pero lo más interesante es que encontramos 41.8% de los enfermos que siguen teniendo reactividad plaquetaria prácticamente normal a pesar del clopidogrel; en ellos, la actividad plaquetaria es del 73.3%, prácticamente normal, lo que significa que estos pacientes solo tienen un 26.7% de inhibición en la función plaquetaria.

Este trabajo ha revelado que en nuestro medio mexicano la "resistencia" al clopidogrel tiene un prevalencia muy alta. Se sabe que las causas de esta Actividad Plaquetaria Residual Elevada a pesar de la ingesta del clopidogrel, se relacionan con polimorfismos del citocromo CYP19, que hacen más lenta la aparición del metabolito activo del clopidogrel; sin embargo, en nuestro estudio tratamos de buscar otras causas de la "resistencia" que tengan una utilidad más práctica para el clínico y eviten lo laborioso de determinar los polimorfismos del citocromo. Como hemos mostrado en los resultados, encontramos que la resistencia al clopidogrel se relaciona a marcadores de inflamación de fácil realización en el laboratorio clínico: la VSG y la PCR. Estos datos son acordes por lo informado en la literatura reciente. Podemos elucubrar que la inflamación incrementa la actividad del factor VIII pro coagulante y la tasa circulante de fibrinógeno, marcadores que hemos encontrado en nuestro estudio. Debido a que la agregación plaquetaria ocurre con fibrina, se antoja relacionar la concentración plasmática de fibrinógeno con una mayor producción de fibrina que tendría como consecuencia mayor agregabilidad plaquetaria. A juzgar por los datos de nuestro estudio, la inflamación es un poderoso agente que influye sobre la actividad plaquetaria residual y que no logra ser domeñado con los antiagregantes plaquetarios.

Es interesante la observación que hemos hecho sobre este fenómeno en las mujeres. El 75% de las mujeres resultaron resistentes al clopidogrel. Para esto tenemos varias explicaciones: varios estudios epidemiológicos han mostrado que las mujeres, a cualquier edad, tiene una concentración superior de fibrinógeno que los hombres. También se ha demostrado que por cada década de edad, el fibrinógeno se incrementa en la población general, pero más acentuadamente en las mujeres. Pensamos que esta



hiperfibrinogenemia relativa en el género femenino sería la responsable de mayor actividad plaquetaria a través de una mayor generación de fibrina. Esto abre una nueva línea para investigar la funcionalidad del fibrinógeno y relacionarla con la mayor agregabilidad plaquetaria.

En este estudio, cambiamos el tratamiento de los enfermos que tenían actividad plaquetaria incrementada con clopidogrel. Se les administró la nueva tienopiridina, el prasugrel, a una dosis de 10 mg/d. El cambio se justifica en el hecho de que el prasugrel es un medicamento aprobado en México para su empleo, y en que el estudio TRITON demostró mayor eficacia y seguridad. De los 21 pacientes que recibieron prasugrel logramos demostrar que la agregabilidad plaquetaria, que estaba por arriba del 60%, se abatió a un 41.3%, lo que significa un 58.9% de inhibición con esta nueva tienopiridina. A pesar de lo escaso de la muestra, hemos podido observar con claridad la mayor potencia del prasugrel para inhibir las plaquetas en corto tiempo.

Podemos también afirmar que el problema de la resistencia a las tienopiridinas no es ha resuelto, ya que aún con prasugrel encontramos un 14.2% de enfermos que no lograron disminuir la reactividad plaquetaria con esta tienopiridina de tercera generación. Aún así, la diferencia es significativa y uno de los hallazgos de esta tesis es que el prasugrel logra disminuir notablemente la prevalencia de resistencia a las tienopiridinas. Es evidente que con el prasugrel el número de pacientes con reactividad plaquetaria incrementada, es menor. Quedará por corroborar si esta mejoría en el laboratorio es capaz de predecir la mejor evolución clínica de los enfermos. En un metanálisis reciente se encontró que la resistencia al clopidogrel se relaciona con una tasa mayor de muerte combinada y de muerte en general así como mayor recurrencia de infarto agudo del miocardio. No así para la trombosis del stent. De acuerdo a esos datos las pruebas de resistencia al clopidogrel tendrían un modesto valor predictivo para mortalidad y recurrencia de infarto y el fenómeno que menos predice es la permeabilidad o trombosis del stent.<sup>90</sup>

Por otra parte, encontramos una resistencia a la aspirina de 17.4%, similar a la reportada en la literatura. Cabe aclarar que los pacientes estaban con la dosis estándar de aspirina (100mg/d). De los pacientes resistentes a 100 mg/d de aspirina que incrementaron la

dosis a 325 mg/d, aún observamos 36.4% de ellos sin respuesta. Eso significa que existe un tope de respuesta a la aspirina y que en algunos enfermos el incremento de la dosis no logra mejorar la respuesta antiagregante. Como en el caso de las tienopiridinas, la resistencia a la aspirina también se relacionó a marcadores de inflamación.

En conclusión, el clopidogrel no logra inhibir la función plaquetaria hasta en el 41.3% de nuestros enfermos. Esto no significa necesariamente que tendrán una evolución clínica adversa. Queda por ver en estos enfermos, si realmente tienen eventos recurrentes cardiovasculares con más frecuencia. Hemos comprobado que el prasugrel es una tienopiridina más potente para inhibir la respuesta plaquetaria. El incremento de 100 a 325 mg/d de aspirina adiciona un moderado beneficio. En la antiagregación plaquetaria, esta respuesta limitada parece relacionarse con la inflamación.

Esta tesis plantea nuevas líneas de investigación como son: la relación en la velocidad de polimerización de la fibrina con hiper reactividad plaquetaria, la relación con otros marcadores de inflamación como interleucinas y la relación con los polimorfismos del citocromo p450, así como del receptor del ADP presentes en la población mexicana.

Hoja de Recolección de datos  
**PROTOCOLO: EVALUACION DE LA FUNCION PLAQUETARIA DURANTE LA PREVENCION SECUNDARIA DEL INFARTO AGUDO DEL MIOCARDIO CON TIENOPIRIDINAS Y ASPIRINA  
 EMPLEANDO AGREGOMETRIA PLAQUETARIA**

Nombre:	
Registro:	
Edad:	
Género:	
Fecha de encuesta:	Fecha de Nacimiento:
	Telefono:

Antecedentes:		
	Sí	No
Diabetes Mellitus		
HAS		
ICC		
SAHOS		
EVC		
Tabaquismo		
Obesidad		
Dislipidemia		

**Enfermedad de la colagena especificar:**

**Diagnóstico Cardiologico**

Infarto con elevación ST		Fecha:	
Infarto sin elevación ST		Fecha:	
Angina Inestable			
	Reposo		
	Reciente inicio		
	Progresiva		
	Post IAM		
Angina Crónica estable			

**Coronariografía Fecha:**

Porcentaje de oclusión			
DA		Cx	
CD		OM	
DP		PL	
Arteria tratada			
DA		Cx	
CD		OM	
DP		PL	
Número de stents:			
Metal		Metal/fármaco	
Fármaco			

**Cirugía de Revascularización**

Fecha:	
Número de Hemoductos	
Localización de Hemoductos	

Tratamiento base

**Si ingirió AINE especificar tiempo y ultima dosis**

**Fecha de toma de primera muestra**

Fecha de inicio de Aspirina	
Fecha de última toma de de Aspirina	
Número de dosis omitidas en la última semana	
Fecha de inicio de clopidogrel	
Fecha de última toma de de clopidogrel	
Número de dosis omitidas en la última semana	

**Primera toma:**

**Mediciones: Resultado:**

Factor de Von Willebrand	
Leucocitos	
Cuenta de plaquetas	
Volumen plaquetario	
Fibrinógeno	
PCR	
Dímero D	
VSG	
TP	
TTPa	
INR	
Factor VIII	
Factor VIII	

**Maniobra terapéutica:**

Cambio de clopidogrel a prasugrel 10 mg/d	
Aumento de Aspirina a 325 mg/d	
Continua dosis de Clopidogrel y aspirina	

Otra especificar:

**ANEXO 1**  
**Hoja de recolección de datos.**  
**(Anverso)**

**ANEXO 1**  
**Hoja de recolección de datos.**  
**(Reverso)**

Primera toma:	
Mediciones:	Resultado:
Factor de Von Willebrand	
Leucocitos	
Cuenta de plaquetas	
Volumen plaquetario	
Fibrinógeno	
PCR	
Dímero D	
VSG	
TP	
TTPa	
INR	
Factor VIII	
Factor VII	

Agregometrías	
1ra. Agregometría plaquetaria	
ADP	
EPI	
AA	
Colágena	

2da. Agregometría plaquetaria	
ADP	
EPI	
AA	
Colágena	

**Fenómenos adversos**

Eventos Finales con fecha:	
Infarto o reinfarto agudo al miocardio	
Oclusión de la endoprótesis coronaria	
Muerte por causa cardiovascular	
Necesidad de Revascularización Quirúrgica	
Aterotrombosis en otros territorios	

Hemorragia TIMI menor*	
Hemorragia TIMI mayor**	
Hemorragia TIMI mínima***	
Hemorragia masiva****	
Hemorragia crítica*****	
Hemorragia fatal*****	

Otros efectos adversos especificar:	

\*Descenso de hemoglobina de >3 gr/dl o descenso de hematócrito >10% con sitio de sangrado identificado o descenso de hemoglobina > 4gr/dl o descenso de hematócrito >12% con sitio de sangrado no identificado.

\*\*Hemorragia intracraneal o descenso de hemoglobina >5 gr/dl o descenso de hematocrito >15%. Requiere por lo menos la transfusión de dos unidades de eritrocitos.

\*\*\*Cualquier sitio de sangrado asociado a descenso de hemoglobina < 3 gr/dl o descenso de hematócrito <9%.

\*\*\*\*Requiere la sustitución de un volumen

\*\*\*\*\*La que ocurre en territorios vitales y pone en peligro la vida: intracraneana, pulmonar, hemopericardio.

\*\*\*\*\*Acaba rapidamente con la vida

Llamada de seguimiento:	Fecha
15 días	
30 días	
45 días	
60 días	
75 días	
90 días	

## **ANEXO 2**

### **Hoja de consentimiento informado**

#### **(Anverso)**

#### Consentimiento Informado

EVALUACIÓN DE LA FUNCIÓN PLAQUETARIA DURANTE LA PREVENCIÓN SECUNDARIA DE INFARTO AGUDO DEL MIOCARDIO CON TIENOPIRIDINAS Y ASPIRINA, EMPLEANDO AGREGOMETRÍA PLAQUETARIA.

México, D.F., a \_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 20\_\_\_\_.

Estimado paciente:

En el Departamento de Hematología del Instituto Nacional de Cardiología ubicado en el 4° piso del edificio B, estamos realizando un estudio en los pacientes con enfermedad del corazón que toman aspirina y clopidogrel (Plavix o Iscover), ambos medicamentos disminuyen la actividad de las plaquetas y se les llama antiagregantes plaquetarios.

Las plaquetas son las células que ayudan en la formación de los coágulos, con el uso de esos medicamentos, se busca que usted no tenga un nuevo infarto del corazón, angina coronaria o se le tapen las endoprótesis coronarias llamadas “stents”.

Se sabe que aún con este doble tratamiento, existe entre 4 y 30% de resistencia al clopidogrel (es decir que no se alcanza el efecto deseado) y en grado menor a la aspirina.

El estudio de la función de las plaquetas se hace con un método muy largo y costoso, por lo que no es una prueba que se le haga de rutina a los pacientes que ingieren aspirina y clopidogrel. Se ha desarrollado una prueba nueva que ofrece resultados de manera rápida y fácil, sin embargo, es necesario comparar los resultados de la prueba nueva con los que se obtienen por la prueba original.

El estudio al que se le ha invitado a participar consiste en la toma de una muestra en condiciones de ayuno, en la que se realizarán las pruebas de la función plaquetaria original (agregación plaquetaria), la nueva (tiempo de oclusión en el PFA) y otras más que permitirán analizar las condiciones que se asocian a la respuesta a los medicamentos señalados. Así mismo, se le realizará un cuestionario para verificar el apego al tratamiento y el uso de otros medicamentos que puedan interferir en la respuesta a sus antiagregantes.

En caso de que usted muestre una buena respuesta a los medicamentos, recibirá una llamada del Médico \_\_\_\_\_, quien le informará de sus resultados.

En caso de que usted muestre una falta de efecto por alguno de los medicamentos, usted recibirá una llamada del mismo Médico, quien le modificará su tratamiento de acuerdo a lo siguiente:

Si el efecto disminuido es por el uso de la aspirina, se le prescribirá un aumento de dosis.

Si el efecto disminuido es por el “plavix” o “iscover”, se le sugerirá el uso del medicamento ya autorizado en el mercado llamado “Effient”.

El médico le solicitará que se presente en una segunda ocasión después de haber realizado la modificación a su tratamiento por lo menos dos semanas completas, de manera que se agendará una segunda toma de muestra y aplicación del cuestionario.

Aproximadamente 10 días después usted recibirá una segunda llamada telefónica para informarle sobre los resultados obtenidos en sus pruebas.

## **ANEXO 2**

### **Hoja de consentimiento informado**

#### **(Reverso)**

Todos los enfermos que participen, recibirán una llamada telefónica mensual de un médico del Departamento de Hematología a fin de recordarle lo importante del uso de sus antiagregantes plaquetarios durante un año.

Ya que la prescripción de los medicamentos mencionados queda a discreción de su médico Cardiólogo, es posible que le suspenda el uso de uno o los dos medicamentos, en cuyo caso, sólo se le solicita que lo informe al momento de que se le realice alguna de las llamadas de seguimiento que se harán a lo largo de un año.

El uso de estos medicamentos como seguramente fue informado por su cardiólogo al momento que se le prescribieron, ofrece cierto riesgo para desarrollar hemorragia, por lo que en caso de que al modificar su dosis usted llegara a mostrar algún síntoma de hemorragia por tubo digestivo como sería el ennegrecimiento de las heces fecales, aparición espontánea de moretones extensos, cefalea fuerte inexplicable, usted deberá acudir al servicio de urgencias del Instituto Nacional de Cardiología.

En caso de que usted no acepte participar en el estudio o retire su participación, la atención como paciente que recibe en esta institución, no se verá afectada.

Acepto participar

Nombre del paciente: \_\_\_\_\_  
Nombre                      Apellido paterno                      Apellido materno

Firma del paciente: \_\_\_\_\_

Testigo, nombre: \_\_\_\_\_  
Nombre                      Apellido paterno                      Apellido materno

Firma del testigo: \_\_\_\_\_ Parentesco: \_\_\_\_\_

Nombre y firma del médico que aplica encuesta y consentimiento informado:

\_\_\_\_\_

Agradecemos mucho su participación.

Departamento de Hematología del  
Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez"

## BIBLIOGRAFIA.

---

<sup>1</sup> Storey RF, May JA, Heptinstall S, et al. Potentiation of platelet aggregation by heparin in human whole blood is attenuated by P2Y<sub>12</sub> and P2Y<sub>1</sub> antagonists but not aspirin. *Thromb Res* 2005; 115:301-307.

<sup>2</sup> Antithrombotic Trialists' Collaboration: Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002; 324:71-86.

<sup>3</sup> Roth GJ, Stanford N, Majerus PW et al. Acetylation of prostaglandin synthase by aspirin. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1975; 72: 3073-3075.

<sup>4</sup> Hamberg M, Svenson J, Samuelson B, et al. Thromboxanes: a new group of biologically active compounds derived from prostaglandin endoperoxides. *Proc Natl Acad U S A.* 1975;72:2994-2998.

<sup>5</sup> Lewis HD Jr, Davis JW, Archibald DG, et. al. Protective effects of aspirin against acute myocardial infarction and death in men with unstable angina. Results of a Veterans Administration Cooperative Study. *N Engl J Med* 1983; 309: 396-403.

<sup>6</sup> Cairns JA, Gent M, Singer J, et. al. Aspirin, sulfinpyrazone, or both in unstable angina. Results of a Canadian multicenter trial. *N Engl J Med* 1985; 313:1369-75.

<sup>7</sup> Theroux P, Ouimet H, McCans J, et al: Aspirin, heparin or both to treat unstable angina. *N Engl J Med* 1988; 319:1105-1111.

<sup>8</sup> The RISC Group: Risk of myocardial infarction and death during treatment with low-dose aspirin and intravenous heparin in men with unstable coronary artery disease. *Lancet* 1990; 336:827-830.

<sup>9</sup> ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. *Lancet* 1988;2:349-60.

<sup>10</sup> Roux S, Christeller S, Lüdin E. Effects of aspirin on coronary reocclusion and recurrent ischemia after thrombolysis: a metaanalysis. *J Am Coll Cardiol* 1992;19:671-7.

<sup>11</sup> Meijer A, Verheugt FW, Werter CJ, et. al. Aspirin versus coumadin in the prevention of reocclusion and recurrent ischemia after successful thrombolysis: a prospective placebo-controlled angiographic study. Results of the APRICOT Study. *Circulation* 1993; May; 87: 1524-30.

- 
- <sup>12</sup> Hennekens CH, Dyken ML, Fuster V. Aspirin as a therapeutic agent in cardiovascular disease: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation* 1997;96:2751-3.
- <sup>13</sup> Hirsh J, Dalen JE, Fuster V, et al. Aspirin and other platelet-active drugs: the relationship between dose, effectiveness, and side effects. *Chest* 1992;102:327S-336S.
- <sup>14</sup> Leonards JR, Levy G. Effect of pharmaceutical formulation on gastrointestinal bleeding from aspirin tablets. *Arch Intern Med* 1972;129:457-60.
- <sup>15</sup> MacKercher PA, Ivey KJ, Baskin WN, et al. Protective effect of cimetidine on aspirin-induced gastric mucosal damage. *Ann Intern Med* 1977;87:676-9.
- <sup>16</sup> Bowen BK, Krause WJ, Ivey KJ. Effect of sodium bicarbonate on aspirin-induced damage and potential difference changes in human gastric mucosa. *Br Med J* 1977;2:1052-5.
- <sup>17</sup> Graham DY, Smith JL. Aspirin and the stomach. *Ann Intern Med* 1986;104:390-8.
- <sup>18</sup> Mielants H, Verbruggen G, Schelstraete K, et al. Salicylate-induced gastrointestinal bleeding: comparison between soluble buffered, enteric-coated, and intravenous administration. *J Rheumatol* 1979;6:210-8.
- <sup>19</sup> Antman EM, Anbe DT, Armstrong PW, et al. ACC/AHA Guidelines for the Management of Patients with ST-Elevation Myocardial Infarction: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Revise the 1999 Guidelines for the Management of Patients with Acute Myocardial Infarction). American College of Cardiology Web Site, 2006. ([www.acc.org/clinical/guidelines/stemi/index.pdf](http://www.acc.org/clinical/guidelines/stemi/index.pdf)).
- <sup>20</sup> Goldman S, Copeland J, Moritz T, et al. Improvement in early saphenous vein graft patency after coronary artery bypass surgery with antiplatelet therapy: results of a Veterans Administration Cooperative Study. *Circulation* 1988;77:1324-32.
- <sup>21</sup> Chesebro JH, Clements IP, Fuster V, et al. A platelet-inhibitor drug trial in coronary-artery bypass operations: benefit of perioperative dipyridamole and aspirin therapy on early postoperative vein-graft patency. *N Engl J Med* 1982;307:73-8.
- <sup>22</sup> Sanz G, Pajarón A, Alegría E, et al. Grupo Español para el Seguimiento del Injerto Coronario (GESIC). Prevention of early aortocoronary bypass occlusion by low-dose aspirin and dipyridamole. *Circulation* 1990;82:765-73.
- <sup>23</sup> Goldman S, Copeland J, Moritz T, et al, for the Department of Veterans Affairs Cooperative Study Group. Starting aspirin therapy after operation: effects on early graft patency. *Circulation* 1991;84:520-6.
- <sup>24</sup> Catella-Lawson F, Reilly MP, Kapoor SC, et al. Cyclo-oxygenase inhibitors and the antiplatelet effects of aspirin. *N Engl J Med* 2001;345:1809-17.



- 
- <sup>25</sup> MacDonald TM, Wei L. Effect of ibuprofen on cardioprotective effect of aspirin. *Lancet* 2003;361:573-4.
- <sup>26</sup> Kurth T, Glynn RJ, Walker AM, et al. Inhibition of clinical benefits of aspirin on first myocardial infarction by nonsteroidal antiinflammatory drugs. *Circulation* 2003;108:1191-5.
- <sup>27</sup> Storey RF, May JA, Heptinstall S. Potentiation of platelet aggregation by heparin in human whole blood is attenuated by P2Y<sub>12</sub> and P2Y<sub>1</sub> antagonists but not aspirin. *Thromb Res* 2005; 115:301-307.
- <sup>28</sup> Kunapuli SP, Dorsam RT, Kim S, et al. Platelet purinergic receptors. *Curr Opin Pharmacol* 2003;3:175– 80.
- <sup>29</sup> Jin J, Daniel JL, Kunapuli SP. Molecular basis for ADP-induced platelet activation. II. The P2Y<sub>1</sub> receptor mediates ADP-induced intracellular calcium mobilization and shape change in platelets. *J Biol Chem* 1998;273:2030–4.
- <sup>30</sup> Geiger J, Brich J, Honig-Liedl P, et al. Specific impairment of human platelet P2Y<sub>1</sub>(AC) ADP receptor-mediated signaling by the antiplatelet drug clopidogrel. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999;19:2007–11.
- <sup>31</sup> Conley PB, Delaney SM. Scientific and therapeutic insights into the role of the platelet P2Y<sub>12</sub> receptor in thrombosis. *Curr Opin Hematol* 2003;10:333– 8.
- <sup>32</sup> Dorsam RT, Kunapuli SP. Central role of the P2Y<sub>12</sub> receptor in platelet activation. *J Clin Invest* 2004;113:340 –5.
- <sup>33</sup> Goto S, Tamura N, Eto K, et al: Functional significance of adenosine 5'-diphosphate receptor (P2Y<sub>12</sub>) in platelet activation initiated by binding of von Willebrand factor to platelet GP Ib alpha induced by conditions of high shear rate. *Circulation* 2002; 105:2531-2536.
- <sup>34</sup> Yusuf S, Mehta SR, Zhao F, et al: Early and late effects of clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *Circulation* 2003; 107:966-972.
- <sup>35</sup> Clarke TA, Waskell LA. The metabolism of clopidogrel is catalyzed by human cytochrome P450 3A and is inhibited by atorvastatin. *Drug Metab Dispos* 2003;31:53–9.
- <sup>36</sup> Pereillo JM, Maftouh M, Andrieu A, et al. Structure and stereochemistry of the active metabolite of clopidogrel. *Drug Metab Dispos* 2002;30:1288 –95.
- <sup>37</sup> Ding Z, Kim S, Dorsam RT, et al. Inactivation of the human P2Y<sub>12</sub> receptor by thiol reagents requires interaction with both extracellular cysteine residues, Cys17 and Cys270. *Blood* 2003;101: 3908–14.
- <sup>38</sup> Thebault JJ, Kieffer G, Lowe GD, et al. Repeated dose pharmacodynamics of clopidogrel in healthy subjects. *Semin Thromb Hemost* 1999;25 Suppl 2:9 –14.

- 
- <sup>39</sup> Thebault JJ, Kieffer G, Cariou R. Single-dose pharmacodynamics of clopidogrel. *Semin Thromb Hemost* 1999;25 Suppl 2:3– 8.
- <sup>40</sup> Savcic M, Hauert J, Bachmann F, et al. Clopidogrel loading dose regimens: kinetic profile of pharmacodynamic response in healthy subjects. *Semin Thromb Hemost* 1999;25 Suppl 2:15–9.
- <sup>41</sup> Quinn MJ, Bhatt DL, Zidar F, et al. Effect of clopidogrel pretreatment on inflammatory marker expression in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol* 2004;93:679–84.
- <sup>42</sup> Vivekananthan DP, Bhatt DL, Chew DP, et al. Effect of clopidogrel pretreatment on periprocedural rise in C-reactive protein after percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol* 2004;94:358–60.
- <sup>43</sup> Xiao Z, Theroux P. Clopidogrel inhibits platelet-leukocyte interactions and thrombin receptor agonist peptide-induced platelet activation in patients with an acute coronary syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43:1982– 8.
- <sup>44</sup> Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events Trial Investigators : Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2001; 345:494-502.
- <sup>45</sup> Mehta SR, Yusuf S, Peters RJ, et al: Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: The PCI-CURE study. *Lancet* 2001; 358:527-533.
- <sup>46</sup> Sabatine MS, Cannon CP, Gibson CM, et. al. CLARITY-TIMI 28. Addition of clopidogrel to aspirin and fibrinolytic therapy for myocardial infarction with ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2005;352: 1179-89.
- <sup>47</sup> CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet*. 1996;348:1329–1339.
- <sup>48</sup> Collaborative Group. Addition of clopidogrel to aspirin in 45 852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2005;366:1607–21.
- <sup>49</sup> Michos ED, Ardehali R, Blumenthal RS, et. al. Aspirin and Clopidogrel. *Mayo Clin Proc* 2006; 82(4):518-526.
- <sup>50</sup> Hankey GJ, Eikelboom JW. Aspirin resistance. *BMJ* 2004;328:477-479.
- <sup>51</sup> Grotemeyer KH, Scharafinski HW, Husstedt IW, et. al. Two-year follow-up of aspirin responder and aspirin non-responder: a pilot-study including 180 post stroke patients. *Thromb Res*. 1993;71:397-403.

- 
- <sup>52</sup> Bhatt DL. Aspirin resistance: more than just a laboratory curiosity. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:1127-1129.
- <sup>53</sup> Geisler T, Langer H, Wydymus M, et al. Low response to clopidogrel is associated with cardiovascular outcome after coronary stent implantation. *European Heart Journal* (2006) 27, 2420–2425.
- <sup>54</sup> Jaremo P, Lindahl TL, Fransson SG, et al. Individual variations of platelet inhibition after loading doses of clopidogrel. *J Intern Med* 2002;252:233– 8.
- <sup>55</sup> Gurbel PA, Bliden KP, Hiatt BL, et al. Clopidogrel for coronary stenting: response variability, drug resistance, and the effect of pretreatment platelet reactivity. *Circulation* 2003;107:2908 –13.
- <sup>56</sup> Muller I, Besta F, Schulz C, et al. Prevalence of clopidogrel non-responders among patients with stable angina pectoris scheduled for elective coronary stent placement. *Thromb Haemost* 2003;89:783–7.
- <sup>57</sup> Mobley JE, Bresee SJ, Wortham DC, et al. Frequency of nonresponse antiplatelet activity of clopidogrel during pretreatment for cardiac catheterization. *Am J Cardiol* 2004; 93:456–8.
- <sup>58</sup> Angiolillo DJ, Fernandez-Ortiz A, Bernardo E, et al. Platelet aggregation according to body mass index in patients undergoing coronary stenting: should clopidogrel loading-dose be weight adjusted? *J Invasive Cardiol* 2004;16:169 –74.
- <sup>59</sup> Serebruany VL, Steinhubl SR, Berger PB, et al. Variability in platelet responsiveness to clopidogrel among 544 individuals. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:246 –51.
- <sup>60</sup> Wiviott SD, Antman EM. Clopidogrel resistance: a new chapter in a fast-moving story. *Circulation* 2004;109:3064 –7.
- <sup>61</sup> Transon C, Leemann T, Dayer P. In vitro comparative inhibition profiles of major human drug metabolising cytochrome P450 isozymes (CYP2C9, CYP2D6 and CYP3A4) by HMG-CoA reductase inhibitors. *Eur J Clin Pharmacol* 1996;50:209 –15.
- <sup>62</sup> Williams D, Feely J. Pharmacokinetic-pharmacodynamic drug interactions with HMG-CoA reductase inhibitors. *Clin Pharmacokinet* 2002;41:343–70.
- <sup>63</sup> Jacobsen W, Kuhn B, Soldner A, et al. Lactonization is the critical first step in the disposition of the 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA reductase inhibitor atorvastatin. *Drug Metab Dispos* 2000;28:1369 –78.
- <sup>64</sup> Lau WC, Waskell LA, Watkins PB, et al. Atorvastatin reduces the ability of clopidogrel to inhibit platelet aggregation: a new drug-drug interaction. *Circulation* 2003;107:32–7.

- 
- <sup>65</sup> Neubauer H, Gunesdogan B, Hanefeld C, et al. Lipophilic statins interfere with the inhibitory effects of clopidogrel on platelet function—a flow cytometry study. *Eur Heart J* 2003;24: 1744–9.
- <sup>66</sup> Serebruany VL, Malinin AI, Callahan KP, et al. Statins do not affect platelet inhibition with clopidogrel during coronary stenting. *Atherosclerosis* 2001;159:239–41.
- <sup>67</sup> Saw J, Steinhubl SR, Berger PB, et al. Lack of adverse clopidogrelatorvastatin clinical interaction from secondary analysis of a randomized, placebo-controlled clopidogrel trial. *Circulation* 2003;108: 921–4.
- <sup>68</sup> Wienbergen H, Gitt AK, Schiele R, et al. Comparison of clinical benefits of clopidogrel therapy in patients with acute coronary syndromes taking atorvastatin versus other statin therapies. *Am J Cardiol* 2003;92:285– 8.
- <sup>69</sup> Evans WE, McLeod HL. Pharmacogenomics—drug disposition, drug targets, and side effects. *N Engl J Med* 2003;348:538–49.
- <sup>70</sup> Cattaneo M, Zighetti ML, Lombardi R, et al. Molecular bases of defective signal transduction in the platelet P2Y<sub>12</sub> receptor of a patient with congenital bleeding. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003; 100:1978 – 83.
- <sup>71</sup> Fontana P, Gaussem P, Aiach M, et al. P2Y<sub>12</sub> H2 haplotype is associated with peripheral arterial disease: a case-control study. *Circulation* 2003;108:2971–3.
- <sup>72</sup> Nguyen TA, Diodati JG, Pharand C, et al. Resistance to Clopidogrel: A Review of the Evidence. *JACC* 2005; 45: 1157–64.
- <sup>73</sup> Wojnowski L. Genetics of the variable expression of CYP3A in humans. *Ther Drug Monit* 2004;26:192–9.
- <sup>74</sup> Lamba JK, Lin YS, Schuetz EG, et al. Genetic contribution to variable human CYP3A-mediated metabolism. *Adv Drug Deliv Rev* 2002;54:1271–94.
- <sup>75</sup> Payne CD, Brandt JT, Weerakkody G, et al. Superior inhibition of platelet aggregation following a loading dose of CS-747 (Prasugrel, LY640315) versus clopidogrel: correlation with the pharmacokinetics of active metabolite generation. *J Thromb Haemost* 2005;3(Suppl 1):P0952.
- <sup>76</sup> Niitsu Y, Jakubowski JA, Sugidachi A, et al. Pharmacology of CS-747 (prasugrel, LY640315), a novel, potent antiplatelet agent with in vivo P2Y<sub>12</sub> receptor antagonist activity. *Semin Thromb Hemost*. 2005;31:184–194.
- <sup>77</sup> Sugidachi A, Asai F, Ogawa T, et al. The in vivo pharmacological profile of CS-747, a novel antiplatelet agent with platelet ADP receptor antagonist properties. *Br J Pharmacol*. 2000;129:1439–1446.

- 
- <sup>78</sup> U.S. Food and Drug Administration. Cardiovascular and Renal Drug Advisory Committee briefing document: Questions, prasugrel for ACS. February 3, 2009. Available at: <http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/09/briefing/2009-4412b1-01-FDA.pdf>.
- <sup>79</sup> Small DS, Farid NA, Payne CD, et al. Effects of the proton pump inhibitor lansoprazole on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of prasugrel and clopidogrel. *J Clin Pharmacol*. 2008;48(4):475-84.
- <sup>80</sup> Wiviott SD, Antman EM, Winters KJ, et al. Randomized comparison of prasugrel (CS-747, LY640315), a novel thienopyridine P2Y<sub>12</sub> antagonist, with clopidogrel in percutaneous coronary intervention: results of the Joint Utilization of Medications to Block Platelets Optimally (JUMBO)-TIMI 26 Trial. *Circulation* 2005;111: 3366-3373.
- <sup>81</sup> Jakubowski JA, Payne CD, Brandt JT, et al. The platelet inhibitory effects and pharmacokinetics of prasugrel after administration of loading and maintenance doses in healthy subjects. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2006;47:377-84.
- <sup>82</sup> Asai F, Jakubowski JA, Naganuma H, et al. Platelet inhibitory activity and pharmacokinetics of prasugrel (CS-747) a novel thienopyridine P2Y<sub>12</sub> inhibitor: a single ascending dose study in healthy humans. *Platelets*.2006;17:209-17.
- <sup>83</sup> Brandt JT, Payne CD, Wiviott SD, et al. A comparison of prasugrel and clopidogrel loading doses on platelet function: magnitude of platelet inhibition is related to active metabolite formation. *Am Heart J*. 2007;153:66.
- <sup>84</sup> Mega JL, Close SL, Wiviott SD, et al. Cytochrome P450 genetic polymorphisms and the response to prasugrel. relationship to pharmacokinetic, pharmacodynamic, and clinical outcomes. *Circulation*. 2009;9:2553-60.
- <sup>85</sup> Jakubowski JA, Payne CD, Weerakkody GJ, et al. Dose-dependent inhibition of human platelet aggregation by prasugrel and its interaction with aspirin in healthy subjects. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2007;49:167-73.
- <sup>86</sup> Weerakkody GJ, Jakubowski JA, Brandt JT, et al. Comparison of speed of onset of platelet inhibition after loading doses of clopidogrel versus prasugrel in healthy volunteers and correlation with responder status. *Am J Cardiol*. 2007;100:331-36.
- <sup>87</sup> Jernberg T, Payne CD, Winters KJ, et al. Prasugrel achieves greater inhibition of platelet aggregation and a lower rate of non-responders compared with clopidogrel in aspirin-treated patients with stable coronary artery disease. *Eur Heart J*. 2006;27:1166-73.
- <sup>88</sup> Wiviott SD, Trenk D, Frelinger AL, et al. Prasugrel compared with high loading- and maintenance-dose clopidogrel in patients with planned percutaneous coronary intervention: the Prasugrel in Comparison to Clopidogrel for Inhibition of Platelet Activation and Aggregation-Thrombolysis in Myocardial Infarction 44 trial. *Circulation*. 2007;116:2923-32.

---

<sup>89</sup> Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, et al. Intensive oral antiplatelet therapy for reduction of ischaemic events including stent thrombosis in patients with acute coronary syndromes treated with percutaneous coronary intervention and stenting in the TRITON TIMI 38 trial: a sub-analysis of a randomized trial. *Lancet* 2008;371:1353-1363.

<sup>90</sup> Breet NJ, Van Werkum JW, Bouman HJ, et al. Comparison of platelet Function Test in Predicting Clinical Outcome in Patients undergoing Coronary Stent Implantation. *JAMA* 2010; 303:754–762.