



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

CENTRO MEDICO NACIONAL "20 DE NOVIEMBRE"

**INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES PARA LOS TRABAJADORES DEL
ESTADO**

**"EFECTIVIDAD DEL ÁCIDO ACETILSALICILICO COMBINADO CON CLOPIDOGREL vs
TICAGRELOR EN LA DISMINUCIÓN DE EVENTOS CARDIOVASCULARES ADVERSOS
MAYORES EN PACIENTE SOMETIDOS A REVASCULARIZACIÓN PERCUTANEA CON STENT
INTRACORONARIO"**

TESIS DE ESPECIALIDAD QUE PRESENTA

Dr. Misael Alejandro Medina Servín

CARDIOLOGÍA

TUTOR:

Dr. Vicente Ruiz Ruiz

REGISTRO No.

073.2014

MEXICO D. F. 2014



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.

**DRA. AURA A. ERAZO VALLE SOLIS
JEFATURA DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION**

**DR. ENRIQUE GOMEZ ALVAREZ
PROFESOR DEL CURSO CARDIOLOGIA**

**DR. VICENTE RUIZ RUIZ
TUTOR**

**DR. MISAEAL ALEJANDRO MEDINA SERVÍN
AUTOR**

AGRADECIMIENTOS

A: A mis padres y mis hermanos apoyo incondicional hoy y siempre... A todos mis maestros de Cardiología del CMN "20 de Noviembre", por sus consejos y guía, en especial a los Dres. Enrique Gómez Álvarez y Vicente Ruiz Ruiz.

ÍNDICE

RESUMEN.....	4
ABSTRACT.....	5
ANTECEDENTES.....	6
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	12
JUSTIFICACIÓN.....	14
OBJETIVOS.....	15
DEFINICIÓN CONCEPTUAL Y OPERACIONAL DE VARIABLES.....	16
POBLACIÓN.....	17
MATERIAL Y MÉTODO.....	18
ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	19
RESULTADOS.....	20
DISCUSIÓN.....	26
CONCLUSIONES.....	27
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	28

RESUMEN

Introducción: La doble antiagregación plaquetaria en pacientes llevados a revascularización coronaria percutánea es imprescindible, siendo la combinación de ácido acetilsalicílico y clopidogrel la principal, sin embargo la resistencia al clopidogrel en población mexicana fue reportada por Isordia Salas y cols hasta en un 60% de los pacientes estudiados, por lo que la utilización de nuevos antiagregantes plaquetarios como el ticagrelor se ha incrementado en años recientes, sin embargo la experiencia en nuestro centro y nuestra población con ticagrelor en pacientes que son llevados en contexto de angina crónica estable a revascularización percutánea es pobre y no ha sido evaluada.

Objetivos: Comparar, la frecuencia de muerte por todas las causas, muerte de origen cardiovascular, infarto del miocardio no fatal y eventos de sangrado, en pacientes con angina crónica estable llevados a intervencionismo coronario percutáneo con colocación de stents que no habían sido sometidos previamente a doble antiagregación plaquetaria con ácido acetilsalicílico y clopidogrel o ácido acetilsalicílico y ticagrelor, así como conocer la frecuencia de nuevos eventos de angina de pecho, infarto agudo del miocardio y los efectos secundarios de la terapia de doble antiagregación y además la evolución de los pacientes respecto a su clase funcional según la clasificación de la Sociedad Canadiense de Cardiología (SCC).

Materiales y Métodos: Se obtuvieron de forma retrospectiva, del expediente clínico la información de pacientes con angina crónica estable llevados a intervencionismo coronario percutáneo y colocación de stents (n = 30) que recibieron doble antiagregación plaquetaria con ácido acetil salicílico (150 mg) más clopidogrel (600mg de carga y 75 mg c/24hrs de mantenimiento [n=16]) o ticagrelor (180 mg de carga y 90 mg c/12hrs de mantenimiento [n=14]) de noviembre del 2012 a noviembre del 2013 en el servicio de Cardiología y Hemodinámica del Centro Médico Nacional “20 de Noviembre”, ISSSTE.

Resultados: Después de 12 meses de doble antiagregación plaquetaria, no encontramos diferencias significativas entre clopidogrel vs ticagrelor en relación a los objetivos primarios de infarto del miocardio no fatal (2 vs 0 p=0.48), muerte por todas las causas (2 vs 0 p=0.48), muerte de origen cardiovascular (1 vs 0 p=0.95), sangrado (2 vs 2 p=NS), reingreso hospitalario (2 vs 3 p=0.64). La disnea no cardiaca fue el único efecto secundario que mostro diferencias entre grupos, (0 vs 4 p=0.03), la cual se fue autolimitada y se observo dentro de las primeras 2 semanas de inicio de tratamiento con ticagrelor. Una adecuada evolución de ambos grupos en relación a su clase funcional (CF) (83% de los pacientes presentaron mejoría respecto su CF previa al intervencionismo coronario percutáneo) fue observada.

Conclusiones: La eficacia del ticagrelor en los pacientes mexicanos tratados en el centro médico nacional “20 de noviembre” es similar a la de los pacientes tratados con clopidogrel, sin un incremento significativo de los eventos adversos cardiovasculares. La disnea no cardiaca autolimitada dentro de las primeras 2 semanas de inicio de tratamiento se observo en mayor proporción en el grupo tratado con ticagrelor.

ABSTRACT

Introduction: Dual antiplatelet therapy is the cornerstone of treatment of the patients undergoing percutaneous coronary revascularization being the combination of aspirin and clopidogrel the traditional main treatment, however resistance to clopidogrel in the Mexican population was reported by Isordia Salas et al up to 60% of the patients studied, so the of new antiplatelet drugs such as ticagrelor has increased in recent years, but the experience in our center and our population with ticagrelor in patients who are taken in context of chronic stable angina to percutaneous revascularization is poor and has not been evaluated.

Objectives: To compare the frequency of death from all causes, cardiovascular death, nonfatal myocardial infarction and bleeding events in patients with chronic stable angina undergoing percutaneous coronary revascularization with stenting who had not previously undergone dual antiplatelet therapy with aspirin and clopidogrel vs aspirin and ticagrelor, and to determine the frequency of the new events of angina pectoris, acute myocardial infarction and the side effects of dual antiplatelet therapy and also the evolution of patients regarding their functional class according to the classification of the Canadian Cardiovascular Society (CCS).

Materials and Methods: retrospectively we obtained from the medical records information of patients with chronic stable angina undergoing percutaneous coronary intervention and stenting (n =30) receiving dual antiplatelet therapy with acetylsalicylic acid (150 mg) plus clopidogrel (600mg loading dose and 75 mg maintenance c/24hrs [n=14]) or ticagrelor (180 mg loading dose and 90 mg maintenance c/12hrs [n=14]) from November 2012 to November 2013 of Cardiology and Hemodynamics department of National Medical Center "20 de Noviembre", ISSSTE.

Results: after 12 months of dual antiplatelet therapy, no significant differences between ticagrelor vs clopidogrel groups, in relation of the primary objectives of nonfatal myocardial infarction (2 vs 0 p=0.48), death from all causes (2 vs 0 p=0.48), cardiovascular death (1 vs 0 p=0.95), bleeding (2 vs 2 p=NS), hospital readmission (2 vs 3 p=0.64). Noncardiac dyspnea was the only side effect that showed difference between groups (0 vs 4 p=0.03), which was self-limited and observe within the first 2 weeks of initiation of treatment with ticagrelor. Proper evolution of the two groups in relation to their functional class (FC) (83% of the patients experienced improvement in FC respect pre-percutaneous coronary intervention) was observed.

Conclusions: The efficacy of ticagrelor in Mexican patients treated at the National Medical Center "November 20" is similar to the patients treated with clopidogrel without a significant increase in adverse cardiovascular events. The self-limiting noncardiac dyspnea within the first 2 weeks of initiation of treatment was observed in a greater proportion in the group treated with ticagrelor.

ANTECEDENTES

En México durante el año 2011 el Instituto Nacional de Estadística y Geografía reporta un total de 590,693 defunciones, de las cuales el 23.8% son debidas a enfermedades del sistema circulatorio (CIE 10 I00 – I99), representadas principalmente por las enfermedades isquémicas del corazón (12%)(CIE I20 – I25). De las defunciones totales, el Instituto de Seguridad y Servicios Sociales (ISSSTE) participo con 3.5%, de las cuales el 23.9 % a enfermedades isquémicas del corazón (CIE I20 – I25) en 2011.¹ Ante tal panorama, el tratamiento de la Angina crónica estable se vuelve prioritario para la salud pública nacional, ya que la es el principal antecedente reportado en paciente que finalmente padecen de un síndrome isquémico coronario agudo (38% de los pacientes del RENASICA II).²

La piedra angular del tratamiento médico de la cardiopatía isquémica antes y después de los diferentes métodos de revascularización, continua siendo a la fecha antiagregación plaquetaria, demostrándose su utilidad en la prevención secundaria desde la década de los años 80's, donde el Cooperative VA study demostró la reducción de la mortalidad e incidencia de infarto agudo al miocardio en 51% en pacientes con angina inestable, quienes tomaron a largo plazo ácido acetilsalicílico versus placebo.¹¹ No es hasta 1996 cuando la aparición de nuevos antiagregantes plaquetarios de tipo tienopiridinas como el clopidogrel quien muestran su utilidad en la reducción de eventos cardiovasculares en pacientes con enfermedad aterosclerosa en el estudio CAPRIE¹² y hasta el 2001 que se establece la utilidad de la doble antiagregación plaquetaria, en paciente con angina inestable o Infarto del miocardio sin elevación del segmento ST (IAMSEST) durante el estudio CURE¹³ y en pacientes llevados a intervencionismo coronario percutáneo (ICP) en el estudio PCI CURE¹⁴, para posteriormente generalizarse su uso a todos los tipos de SICA incluso en el contexto de trombolisis, como en el estudio CLARITY-TIMY 28, donde la reducción de infarto con oclusión persistente + muerte + IM recurrente a 8 días, mostró diferencias significativas (15% vs 21.7%, P<.001).¹⁵

FISIOPATOLOGÍA

La aterosclerosis coronaria, se considera una enfermedad degenerativa de lenta progresión, pero que sin embargo se inicia desde etapas tempranas de la vida iniciando como estrías grasas en la aorta en la primera década de la vida, para posteriormente identificarse dichas lesiones en arterias coronarias y cerebrales, hacia la segunda y tercera década de la vida respectivamente, sin embargo, la presentación clínica afecta principalmente a adultos mayores, debido a que lesiones aterosclerosas progresan hacia la disfunción endotelial con la aparición de síntomas variados, secundario a la generación de isquemia por efectos mecánicos en el flujo sanguíneo coronario.

Biología de la aterosclerosis

Se ha identificado en últimos tiempos al estado inflamatorio como el principal factor de progresión de la aterosclerosis, donde las lipoproteínas de Baja Densidad (LDL por sus siglas en Ingles) son

capaces de difundirse de forma pasiva a través de las uniones herméticas de las células endoteliales, generando un estado pro-aterogénico acompañado de disfunción endotelial, donde participan: El aumento de la degradación del Óxido Nítrico (ON), la disminución de la producción y menor respuesta del endotelio vascular dañado al ON principalmente en pacientes hiperlipémicos, diabéticos, hipertensos y con tabaquismo.¹⁶⁻²¹ Otros factores que influyen en la génesis de las lesiones aterosclerosas vasculares son: el estrés de cizallamiento (ya habiéndose demostrado que las células sometidas a este factores hidrodinámico, tienen mayor permeabilidad al colesterol LDL) y la oxidación de los lípidos subendoteliales.^{22,23}

La acumulación de lípidos oxidados o parcialmente oxidados, en el endotelio vascular ya disfuncional (como fenómeno primario de la aterosclerosis) son el principal factor de iniciación de respuesta inflamatoria local, que lleva a la activación de células endoteliales, que expresan selectinas (disminución de la velocidad de rodamiento de monocitos y células T en pared endotelial), moléculas de adhesión principalmente ICAM-1 y VCAM-1 (que median adhesión y migración de leucocitos al interior de la pared endotelial) y quimiocinas (citocinas proinflamatorias que median la activación de monocitos y leucocitos dentro de la íntima media vascular)²⁴. Que concluye con la desestructuración de las características homeostásicas normales del endotelio, volviéndolo más adhesivo a células inflamatorias y plaquetas, así como perdiendo propiedades intrínsecas como anticoagulación y disponibilidad de ON.^{25, 26}

La aterosclerosis finalmente progresa de la enfermedad asintomática a la enfermedad sintomática, cuando la placa progresa a un lesión vulnerable o inestable (casquetes fibrosos menores de 65 micras de grosor, con un radio células inflamatorias y células de musculo liso vascular mayor del 50% del volumen de la placa), favorecido por el estado inflamatorio local, que incrementa el tamaño de la placa por incremento del núcleo lipídico y que lleva a la reducción importante del lumen vascular coronario y con esto presentación de síntomas isquémico tipo ángor pectoris por aumento de la demanda de oxígeno miocárdico, como en el esfuerzo físico o taquicardia, cuando la reducción de la luz vascular llega a ser del 50% de las arterias coronarias epicardicas.^{27, 28}

Las placas ateromatosas pueden evolucionar de 2 formas, el aumento gradual por acumulación de células espumosas y la incorporación de células apoptóticas al interior del núcleo necrótico de la placa cargada de lípidos, o la ruptura y reparación silente repetidas de la placa, lo que lleva al crecimiento por etapas de la placa ateromatosa. La Ruptura de la placa tiene 2 formas de presentación: la rotura del casquete fibroso o menos comúnmente la erosión endotelial (esta última representando el 30% de los eventos coronarios isquémicos agudos), donde hasta en el 70% de las placas que causan un estenosis de alto grado contienen datos histológicos de rotura subclínica previa de la placa, con reparación posterior, esto debido probablemente al flujo sanguíneo alto a través del vaso, que previene la formación de un gran trombo oclusivo, que posteriormente es reparado con un nuevo casquete fibroso, pero en esta ocasión sobre el trombo organizado sobre la placa, resultante de la rotura, lo que reestabiliza la lesión pero a expensas de la pérdida del lumen vascular coronario y la lesión cicatrizada resultante obstruir el flujo coronario lo suficiente para producir síntomas isquémicos.^{29, 30}

Angina Crónica Estable

Es la manifestación más común de la arteriopatía coronaria obstructiva. Siendo el ángor pectoris la manifestación clásica, descrita elegantemente por William Herberden en 1768, “Un trastorno

marcado por síntomas intensos y peculiares, considerables para el tipo de riesgo que conlleva, y con frecuencia no extremadamente rara, con una sensación de estrangulamiento o de ansiedad con la que ocurre, de modo que no sería incorrecto denominarlo angina de pecho. Aquellos que se ven afectados por ella se ven comprometidos al caminar, sobre todo en pendientes cuesta arriba y poco después de comer, por una sensación dolorosa y fundamentalmente desagradable en la mama, como si se les fuese la vida si continua con la actividad o si la incrementan; no obstante, todo ese desasosiego desaparece si se paran". El dolor isquémico cardiaco se transmite a aferentes distribuidas de la 1ra a la 4ta neurales vertebrales torácicas, secundaria al estiramiento y la expresión local de estímulos químicos, clasificada por Maseri et al en 3 componentes: a) visceral difuso b) somático bien definido con distribución de dermatomas y c) interpretativo modulado por factores psicológicos.^{31,32}

La molestia sintomática que representa la angina de pecho suele representar la aterosclerosis coronaria cuando esta llega al 50% de la luz vascular coronaria y se presenta de forma clásica cuando el flujo sanguíneo coronaria es insuficiente para satisfacer las necesidades de oxígeno impuestas por una mayor demanda, aunada a una incapacidad para modular el aumento del flujo por una insuficiente relajación dependiente del endotelio como manifestación de la lesión endotelial secundaria a aterosclerosis ya antes expuesto.³³⁻³⁵

La mayoría de los pacientes presenta un cuadro clínico la angina de pecho, descrito por Patterson y Morowitz³⁶ et al, que se presenta durante el ejercicio, de forma progresiva durante de 2 a 15 minutos, cede con reposo o ingesta de nitritos, se localiza retro esternal, con irradiación a cuello, mandíbula y miembro superior izquierdo, ausencia de otras causas de dolor) y posteriormente clasificada por Diamond³⁷, como angina típica, atípica y dolor torácico. También la Sociedad Canadiense de cardiología clasifica en 4 grados a la angina crónica estable en relación a su relación con las actividades físicas, donde: Clase I; es el paciente que solo presenta angina con actividad física extrema o prolongada, Clase II: los que experimentan ligera limitación con actividad física enérgica, Clase III, aquellos que presentan síntomas anginosos con actividades de la vida diaria y por ultimo Clase IV, aquellos que llegan a presentar incapacidad para realizar actividades de la vida diaria y que incluso llegan a presentar angina en reposo.³⁸

El Diagnóstico de la Angina Crónica Estable se puede guiar por factores de riesgo cardiovascular, hallazgos del examen físico aunque lo anterior suele ser impreciso en ocasiones para determinar el diagnóstico, pronóstico y la gravedad de la patología. Por lo anterior se han desarrollado múltiples herramientas de para clínicas para apoyar la sospecha clínica.

- **Laboratorios:** Se enfocan en determinar tanto diagnósticos de novo como control de enfermedades crónicas degenerativas como diabetes mellitus, hiperlipemia, hiperuricemia, homocisteinemia e hipertensión arterial sistémica. La determinación de Proteína C reactiva como marcador de inflamación tiene poca utilidad con las técnicas usuales ya que la elevación de la misma es menor a la detectada por ellas, por lo que se desarrolló la determinación hipersensible de Proteína C reactiva, que su elevación mayor de 3 mg/dl se asocia con un riesgo relativo de 1.5 veces de eventos cardiovasculares mayores que las personas que no lo presentan.³⁹⁻⁴⁶ Otras determinaciones que en la

actualidad no se utilizan en los campos clínicos son otros marcadores de inflamación como ICAM-1, VCAM-1, P-selectina e interleucina 6.

- *Electrocardiograma:* En el contexto de angina crónica estable no se presentan alteraciones electrocardiográficas en reposo, a excepción de pacientes que tuvieron ya episodios previos de infarto del miocardio los cuales principalmente se manifestaran con ondas “Q patológicas”, y cambios inespecíficos y fijos de la repolarización ventricular.^{47,48}
- *Radiografía de Tórax:* Suele ser normal en pacientes con angina crónica estable y aquellos con infarto antiguo del miocardio podemos encontrar cardiomegalia principalmente.
- *Pruebas Inductoras de Isquemia:*
 - *Ergometría o Prueba de Esfuerzo:* Constituye la piedra angular del proceso diagnóstico de sospecha o certeza, teniendo como objetivo a) correlacionar los síntomas con la presencia de cambios isquémicos⁴⁷, b) definir el riesgo de episodios futuros⁴⁸, c) valorar el grado de actividad producto de la frecuencia cardiaca por la presión arterial a la cual se desarrolla isquemia, d) Evaluar la eficacia del tratamiento farmacológico o de revascularización o de ambos, estudiando las manifestaciones objetivas y subjetivas de isquemia.
 - *Ecocardiografía de stress:* representa una técnica de imagen que asociada a ergometría o stress con dobutamina es útil para determinar alteraciones de la movilidad y engrosamiento parietal, ayudar a determinar isquemia o viabilidad.
 - *Gammagrafía de perfusión miocárdica:* constituye otra técnica de imagen que se basa en la captación miocárdica de radiofármacos, principalmente Talio-201 y Tecnecio-99, donde los defectos de perfusión constituyen la identificación de zonas de isquemia y las alteraciones de la redistribución tardía del talio la identificación de zonas de viabilidad.
 - *AngioTomografía multicorte de arterias coronarias:* asociada con una alta precisión pronóstica negativa⁴⁹, mediante la identificación de calcificación y estenosis coronarias.
 - *Resonancia Magnética:* actualmente se está convirtiendo en la técnica de imagen de referencia, ya que logra una valoración estructural y funcional miocárdica excelente. Con la utilización de medio de contraste (quelato de Gadolinio) puede detectar anomalías de perfusión y la viabilidad miocárdica (potenciación tardía de quelato de Gadolinio) y finalmente la utilización de stress con dobutamina (que evita los problemas de malas ventanas acústicas) logra valores de sensibilidad, especificidad y precisión del 90%, 80% y 90% respectivamente.⁵⁰⁻⁵⁵

- *Angiografía coronaria:* Es la prueba diagnóstica más utilizada para definir la magnitud y la gravedad de las lesiones coronarias estenóticas y debe llevarse a cabo en a) pacientes en quienes las pruebas diagnósticas no invasivas dejan duda, b) en quienes se sospecha una arteriopatía coronaria de alto riesgo basándose en los resultados de las pruebas no invasivas y la evaluación clínica y c) en quienes persisten los síntomas isquémicos a pesar de un tratamiento médico correcto o cuando este se tolera de forma inadecuada. La prueba tiene diversas limitaciones que pueden corregirse con la utilización de ultrasonido intracoronario, medición de reserva de flujo coronario, sin embargo a pesar de esto la angiografía convencional no valora el impacto de los cambios en el tono vascular (puede utilizarse prueba de vasoreactividad con ergonovina), la histología de las lesiones estenóticas ni la probabilidad de ruptura de la placa (puede evaluarse parcialmente con ultrasonido intravascular), la desestructuración endotelial o las fisuras menores de las placas. Así es factible infravalorar o sobrevalorar el impacto de la estenosis sobre la perfusión miocárdica debido al desarrollo de la circulación colateral^{56,57}.

El tratamiento final de la cardiopatía isquemia en contexto de angina aguda o crónica tiene como objetivo principal reanudar el flujo sanguíneo en el sitio de la lesión coronaria, disminuyendo así la posibilidad de infarto al miocardio, mientras se maximiza simultáneamente la funcionalidad del paciente en la realización de actividades físicas cotidianas y en la reducción o control de la sintomatología, el alivio de los cuadros agudos de angina, la prevención de nuevos episodios anginosos y síndromes isquémicos agudos.^{58,59}

La utilización de agentes antiplaquetarios como el ácido acetil salicílico, en pacientes sometidos a revascularización percutánea ha mostrado un incremento en la permeabilidad de los stents intracoronarios a mediano y largo plazo, pero a partir del año 2001, la combinación del ácido acetil salicílico con clopidogrel mejoró la permeabilidad de los stents con reducción hasta del 38% de eventos cardiovasculares adversos a 12 meses.⁶⁰

La utilización de Doble anti-agregación plaquetaria ha sido evaluada en estudios aleatorizados como el CHARISMA (Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk Ischemic Stabilization, Management, and Avoidance), donde la utilización de Clopidogrel más ácido acetilsalicílico en dosis de mantenimiento de 75 mg y 75 a 162 mg respectivamente en comparación con ácido acetilsalicílico solo, no fue mejor para disminuir el objetivo primario compuesto de infarto del miocardio, evento vascular cerebral isquémico, muerte y muerte cardiovascular (RR, 0.93 IC 95% 0.83 – 1.05 P=0.22), en los pacientes que solo tenían factores de riesgo cardiovascular, la combinación si fue efectiva de forma significativa para el subgrupo de pacientes con aterosclerosis clínicamente evidente en comparación con el grupo donde se utilizó solamente ácido acetilsalicílico (RR 0.88 IC 95% 0.77 – 0.998; P= 0.046).⁶¹ Sin embargo la eficacia del clopidogrel depende de la generación de un metabolito activo generado a nivel hepático por la enzima P450 principalmente CYP2C19, por lo que las variaciones genéticas podrían disminuir la efectividad del fármaco, llevando a un incremento de los eventos cardiovasculares posterior a síndromes isquémicos coronarios agudos o pacientes sometidos a procedimiento de revascularización percutánea con implantación de stents intra-coronarios.⁶²⁻⁶⁵

TICAGRELOR:

El ticagrelor es un inhibidor de la agregación plaquetaria de tercera generación y pertenece a la nueva clase química de las ciclopentil-triazolopiridinas (CPTP), actúa sobre el receptor ADP P2Y12 y es capaz de prevenir la activación y agregación plaquetaria mediadas por adenosin difosfato (ADP) de forma reversible, ya que no interactúa en el sitio de unión del ADP , sino con el receptor para prevenir la transducción de señal.

La enzima hepática CYP3A es la principal responsable de su metabolismo y de su metabolito activo (AR-C124910XX), el cual es también activo in vitro como antiagregante plaquetario. La excreción renal del ticagrelor y su metabolito es inferior al 1%.⁶⁶

Posterior a su administración el ticagrelor tiene una biodisponibilidad absoluta del 36%, la cual no es alterada por la ingesta de alimentos, alcanzando una concentración plasmática máxima (tmax) en 1.3 a 2 hrs y 1.5 a 3 hrs para su metabolito activo, en la dosis de 100 a 400 mg, con una unión a proteínas plasmáticas del 99.7%, con una vida media (t ½) promedio es de 6.9 hrs (4.5 a 12 hrs) y 8.6 hrs (6.5 a 12.8 hrs) para su metabolito activo. Tanto el ticagrelor como su metabolito activo el AR-C124910XX poseen una farmacocinética lineal y predictiva (es decir, incrementa la concentración plasmática (Cmax) de manera proporcional a la dosis), propiciando una consistente y elevada inhibición de la agregación plaquetaria (88 a 95%) que se mantiene de 2 a 12 hrs.⁶⁷

La utilización de ticagrelor en pacientes con depuración renal menor de 30cc/min, alteración moderada a severa de la función hepática, menores de 18 años de edad y durante el embarazo no han sido evaluados y los datos farmacodinámicos y toxicológicos en animales evidencia la excreción del ticagrelor y su metabolito activo AR-C124910XX a través de la leche materna por lo que debe tenerse en cuenta el riesgo para los lactantes.

En el estudio ONSET/OFFSET se documentó una mayor reducción de la agregación plaquetaria posterior a la dosis de carga y mantenimiento de ticagrelor, 180mg y 90 mg respectivamente versus clopidogrel dosis de carga y mantenimiento, 600mg y 75 mg respectivamente, donde se verifico una reducción mayor de la agregación plaquetaria con el ticagrelor a las 0.5, 1, 2, 4, 8 y 24 hrs posterior a su administración (P < 0.0001), así como una mayor inhibición plaquetaria del ticagrelor versus clopidogrel a las 2 hrs de la dosis de carga, alcanzando valores > 70% (90% vs 16%, P<0.0001). Además se observó una inhibición plaquetaria numéricamente menor a las 48hrs después de la última dosis administrada y significativamente menor después de 3 y 5 días, comparado con el clopidogrel.⁶⁸

Pero no es hasta el estudio PLATO (PLATelet inhibition and Patients Outcomes) que se estudia la eficacia y seguridad del ticagrelor en la prevención secundaria de eventos cardiovasculares en pacientes con síndrome isquémico coronario agudo (Angina Inestable, Infarto del miocardio con y sin elevación del segmento ST) comparado con clopidogrel, donde el ticagrelor fue estadísticamente superior al clopidogrel para la prevención del combinado de muerte cardiovascular, infarto del miocardio y eventos vascular cerebral con una RRA 1.0% y RRR 12 % a los 30 días y RRA 1.9% y RRR 16% a los 12 meses de tratamiento, utilizando la dosis de carga de 180mg y mantenimiento de 90 mg vo c/12hrs en comparación al clopidogrel dosis de carga de 300 a 600 mg y mantenimiento de 75 mg vo c/24hrs. Debe recalarse que la diferencia observada en el objetivo combinado fue secundaria a la reducción significativa solo en los rubros de muerte

cardiovascular e infarto del miocardio y no así en los eventos vasculares cerebrales (1.5% vs 1.3% P=0.22). En relación a su seguridad ticagrelor vs clopidogrel no mostro incremento de la tasa de sangrados mayores (11.6% vs 11.2 respectivamente P=0.43) y siendo solo el rubro de sangrados mayores y menores no relacionados a procedimientos significativo (5.1% vs 3.7% de los casos con un HR 1.31 IC 95% 1.04 – 1.66).⁶⁹

Por último es importante señalar el estudio RESPOND, donde a un grupo de pacientes con enfermedad coronaria estable que empleaban ácido acetilsalicílico, se les dio carga de clopidogrel 300mg y se identificaron mediante pruebas de agregación plaquetaria 41 pacientes no respondedores y 57 pacientes respondedores que posteriormente se aleatorizaron a clopidogrel (600mg carga y 75mg/día) y Ticagrelor (180mg carga y 90mg dos veces al día) por 14 días para posteriormente formar 3 grupos; los no respondedores cambiaron de tratamiento, la mitad de los respondedores permaneció con el tratamiento inicial y la otra mitad cambio de tratamiento. Observándose una mayor inhibición plaquetaria en todos los grupos de ticagrelor en comparación a clopidogrel y un aumento de la agregación plaquetaria de 36±14% a 56±9% en los pacientes que cambiaron de ticagrelor a clopidogrel y una disminución de la misma en los paciente que cambiaron de clopidogrel a ticagrelor 59±9% a 35±11% (P<0.0001 en ambos grupos).⁷⁰ Lo anterior confirmando que el cambio de antiagregación plaquetaria de clopidogrel a ticagrelor es seguro y más eficaz.

DEFINICIÓN DEL PROBLEMA

En México, la Cardiopatía Isquémica es la principal causa de muerte y el tratamiento médico aunado al tratamiento de revascularización en pacientes seleccionados mejoran la calidad de vida y sobrevivencia de los pacientes.^{1,2}

La terapia médica se ha diversificado cada vez más, sin embargo, no queda duda hasta el momento, que la principal herramienta terapéutica continúa siendo la doble terapia antiagregante plaquetaria, donde en pacientes con síndrome isquémico coronario agudo, el ácido acetil salicílico combinado con clopidogrel como profilaxis ha mostrado una reducción en los eventos cardiovasculares mayores y la muerte cardiovascular hasta en 15%.

En años recientes, se ha documentado de forma creciente resistencia al clopidogrel, lo que ha obligado a la búsqueda de las causas de dicha resistencia e interacciones medicamentosas con dicho fármaco, así como nuevas alternativas terapéuticas para la doble antiagregación plaquetaria.³⁻⁶ En el año 2012 la Dra. Isordia Salas y colaboradores, evaluaron la variabilidad de la respuesta inhibitoria plaquetaria al clopidogrel y el ácido acetilsalicílico en población mexicana, mediante la agregación plaquetaria con adenosin difosfato para clopidogrel y ácido araquidónico para el ácido acetilsalicílico, donde una persistencia de la reactividad plaquetaria (PR) mayor del 70% y mayor del 20% definió resistencia al efecto antiagregante plaquetario del clopidogrel o ácido acetilsalicílico respectivamente, y respecto a lo anterior reportando un porcentaje de resistencia al clopidogrel de hasta el 60%, comparado con solo 8.3% con el uso de ácido acetilsalicílico y esto ha sido asociado a un mayor riesgo de eventos coronarios adversos, tanto en contexto de manejo conservador o intervencionista⁷. Parecía que la comparación de nuestra población mexicana tiene mayor porcentaje de resistencia al clopidogrel, comparadas con otras poblaciones latinoamericanas como la brasileña, donde el Dr. Braga da Silva y colaboradores identificaron resistencia al clopidogrel en un 38% de la población estudiada, donde la glucosa sérica elevada, el antecedente de infarto del miocardio y la respuesta terapéutica al ácido acetilsalicílico, fueron variables independientes asociadas a la resistencia al clopidogrel.⁸

Es por esto que los nuevos antiagregantes inhibidores de la enzima P2Y12⁹, como el Ticagrelor y el Prasugrel tienen han tenido un creciente interés¹⁰ en población mexicana con cardiopatía isquémica. En la población derechohabiente del ISSSTE atendida en el servicio de Cardiología y Hemodinamia del CMN 20 de Noviembre, se han venido utilizando el ácido acetil salicílico combinado con clopidogrel y a partir del 2012 con ticagrelor de acuerdo al criterio del cardiólogo intervencionista responsable de cada paciente, en función de los hallazgos angiográficos observados durante el procedimiento de angioplastia, pero a la fecha no se ha realizado un análisis comparativo de la efectividad de estas combinaciones de antiagregantes plaquetarios en la reducción de eventos cardiovasculares adversos a mediano y largo plazo, por lo que planteamos la siguiente pregunta de investigación:

¿Cuál es la efectividad de la combinación de ácido acetil salicílico con clopidogrel vs ticagrelor en la disminución de eventos cardiovasculares adversos mayores a mediano y largo plazo en pacientes sometidos a intervencionismo coronario percutáneo con implantación de stent intra-coronario?

JUSTIFICACIÓN

La terapéutica farmacológica con doble esquema de antiagregación plaquetaria, ha mostrado en diversos estudios eficacia significativa en la reducción de nuevos eventos cardiovasculares adversos mayores, por lo que se utiliza rutinariamente en el manejo de pacientes sometidos a revascularización percutánea con implantación de stents intracoronarios.⁶⁶⁻⁷⁰ Sin embargo, en población mexicana y latinoamericana algunos estudios han mostrado una considerable incidencia de resistencia al clopidogrel y por lo tanto la utilización de nuevos antiagregantes plaquetarios como prasugrel y el ticagrelor ha tomado especial importancia en el manejo de este tipo de pacientes.^{8,9,13}

El Ticagrelor en pacientes sometidos a intervencionismo coronario en contexto de un síndrome isquémico coronario agudo, ha mostrado, en un estudio multicéntrico, disminución significativa de eventos cardiovasculares mayores, con un perfil de seguridad similar al del clopidogrel,²¹ de tal manera que las sociedades Europeas y Americanas lo han incluido en sus guías de manejo de pacientes con una síndrome isquémico coronario agudo, colocándolo como una indicación de Clase I con un nivel de Evidencia A.¹⁴⁻¹⁸

En el servicio de Cardiología y Hemodinamia del CMN 20 de Noviembre la combinación de ácido acetil salicílico con clopidogrel o ticagrelor se ha venido utilizando en pacientes sometidos a revascularización percutánea con implantación de stent intracoronarios, de acuerdo al criterio médico del cardiólogo clínico o cardiólogo hemodinamista responsables, considerando los hallazgos observados durante el procedimiento de revascularización percutánea y asumiendo que ambas combinaciones tienen resultados similares, sin embargo, a la fecha no se ha realizado una comparación de la efectividad de estas combinaciones de antiagregantes plaquetarios en la reducción de eventos cardiovasculares adversos mayores a mediano y largo plazo, por lo que proponemos el presente estudio esperando con la información obtenida poder establecer la mejor terapia para los pacientes con cardiopatía isquémica sometidos a revascularización percutánea con implantación de stent intra-coronario, mejorando así la atención proporcionada a los derechohabientes de la institución.

OBJETIVO GENERAL.

1. Determinar la efectividad de la combinación de ácido acetil salicílico con clopidogrel y ticagrelor en la disminución de eventos cardiovasculares adversos mayores a mediano y largo plazo en pacientes con cardiopatía isquémica sometidos a procedimiento de revascularización percutánea con implantación de stent intra-coronario.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- a) Conocer la frecuencia de nuevos eventos de angina de pecho, infarto agudo al miocardio a mediano y largo plazo.
- b) Conocer la mortalidad a mediano y largo plazo.
- c) Conocer la repercusión en la clase funcional de los pacientes a mediano y largo plazo.
- d) Conocer los efectos secundarios de las terapias combinadas.

DEFINICIÓN DE VARIABLES.

Independientes

Cardiopatía isquémica: Conjunto de trastornos coronarios que propician una reducción del flujo sanguíneo, en donde hay un desequilibrio entre el suministro de oxígeno y sustratos metabólicos en relación a la demanda del tejido miocárdico. (Nominal presente/ausente)

Revascularización percutánea: Procedimiento por el cual se incrementa el flujo sanguíneo intracoronario, mediante la dilatación de la lesión coronaria con implantación de stent. (Nominal presente ausente y cuantitativa de acuerdo al número de stent implantados y numero de coronarias tratadas)

Terapia con antiagregantes plaquetarios: Tratamiento farmacológico con el cual se inhibe parcialmente la agregación plaquetaria, con el fin de disminuir la trombosis de los stent intracoronarios. Esta terapia se aplica con la combinación de ácido acetil salicílico (150 mg c/24 horas)+ clopidogrel (75 mg c/24 horas) y ácido acetil salicílico (150 mg c /24 horas) + ticagrecol (90 mg c 12 horas). (Nominal)

Dependientes

Mortalidad: Terminación de la vida de paciente por causa relacionada o no relacionada a patología cardiovascular. La presencia de estos eventos a corto plazo se considera, hasta 30 días, mediano plazo entre 3 y 6 meses y largo plazo a 12 meses. (Nominal Presente/ausente)

Eventos cardiovasculares Adversos Mayores a mediano y largo plazo: Presencia de nuevos eventos adversos relacionados con la cardiopatía isquémica posterior a un procedimiento de revascularización, los cuales incluyen: Muerte por causa cardiovascular, infarto del miocardio, angina inestable, accidentes cerebro vascular. La presencia de estos eventos a corto plazo se considera, hasta 30 días, mediano plazo entre 3 y 6 meses y largo plazo a 12 meses. (Nominal Presente/ausente)

Efectos secundarios adversos de la terapia combinada con antiagregantes plaquetarios: Eventos relacionados con la combinación de terapia con ácido acetil salicílico + clopidogrel vs ticagrecol, los cuales pueden ser los siguientes: Dispepsia, gastritis, sangrado gastrointestinal, hematomas, sangrado espontáneo. (Nominal presente/Ausente)

Covariables

Edad: Tiempo transcurrido desde el nacimiento expresado en años. (Cuantitativa)

Sexo: Característica fenotípica que identifica al ser humano(Nominal hombre o mujer).

Factores de riesgo para enfermedad coronaria: Enfermedades o condiciones fisiopatológicas que propician a la cardiopatía isquémica: Diabetes mellitus, hipertensión arterial sistémica, enfermedad renal crónica, hiperuricemia, Dislipidemias, obesidad, sedentarismo, género masculino, edad en hombres mayor de 55 años o mujer mayor de 65 años. (Nominal presente/ausente)

POBLACIÓN

CRITERIOS DE SELECCIÓN

- **Criterios de inclusión:**
 - Pacientes mayores de edad hombres y mujeres con cardiopatía isquémica sometidos a procedimiento de revascularización percutánea con implantación de stent intracoronario.
 - Pacientes que recibieron durante un mínimo 3 meses de terapia farmacológica con antiagregantes plaquetarios (Ácido acetilsalicílico + clopidogrel y ácido acetilsalicílico + ticagrelor).

- **Criterios de exclusión:**
 - Pacientes con revascularización quirúrgica previa.
 - Pacientes en tratamiento con tratamiento anticoagulante a base de cumarínicos.
 - Pacientes con patología valvular cardiaca.

- **Criterios de eliminación:**
 - Pacientes con información incompleta en el expediente clínico.

MATERIALES Y MÉTODO

Estudio retroelectivo, observacional y descriptivo. Después de la autorización por el comité de Investigación y de Ética, del registro del servicio de hemodinámica del CMN 20 de Noviembre seleccionaremos los expedientes clínicos de los pacientes que cumplan con los criterios de selección, reclutando inicialmente a los pacientes del grupo 1 que recibieron terapia con ácido acetilsalicílico + clopidogrel y posteriormente a los del grupo 2 que recibieron ácido acetilsalicílico + ticagrelor, ajustándolos con el grupo previo por edad, sexo, edad, número y tipo de stent intracoronarios implantados y número de coronarias afectadas.

REGISTRO DE VARIABLES: Del expediente clínico registraremos las siguientes variables: Edad, sexo, factores de riesgo para enfermedad coronaria, número y tipo de stent intracoronario implantado, número de coronarias afectadas, a 6 y 12 meses nuevos eventos de reinternamiento hospitalario por cualquier causa, nuevos eventos cardiovasculares de isquemia coronaria, angina de pecho, infarto agudo al miocardio, eventos de dispepsia, gastritis, sangrado gastrointestinal, , disnea no cardíaca, hematomas, sangrado espontáneo y trombóticos.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

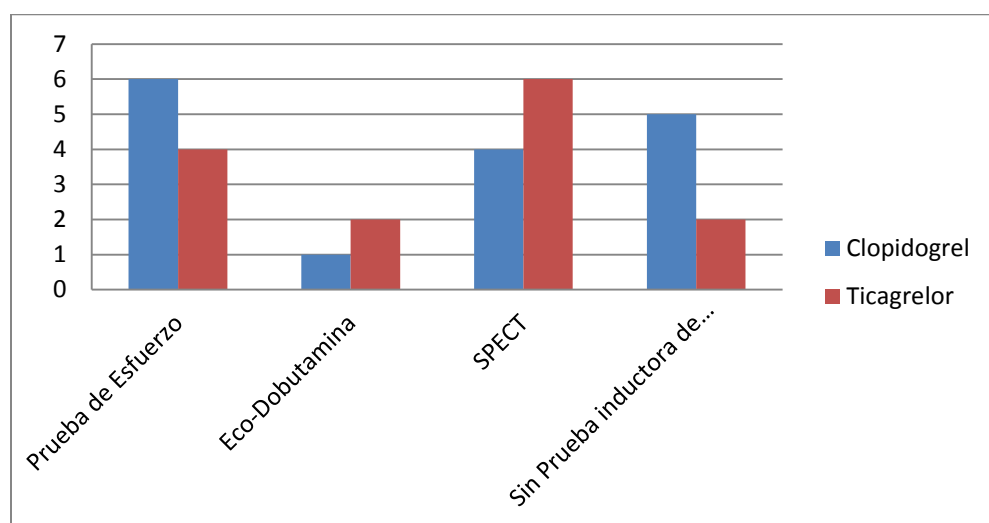
Utilizaremos el programa estadístico SPSS 21.0 para Windows. Para el análisis descriptivo mediante medidas de tendencia central y de dispersión. Para las diferencias entre grupos prueba exacta de Fisher de acuerdo al comportamiento de la información para variables cuantitativas y Chi2 para variables cualitativas.. Consideraremos significancia estadística con $p < 0.05$.

RESULTADOS

Se obtuvo la información de expedientes clínicos de noviembre del 2012 a noviembre del 2013 de pacientes con angina crónica estable sin antecedentes de revascularización previa ni tratamiento antiagregantes plaquetario previo con clopidogrel o ticagrelor, ingresados al servicio de cardiología del centro médico nacional (CMN) “20 de Noviembre”, ISSSTE, para la realización de angiografía coronaria programada y en quienes se realizó revascularización coronaria percutánea de un vaso o más debido a los resultados de pruebas inductoras de isquemia previa o durante su hospitalización (prueba de esfuerzo, ecocardiograma dobutamina o SPECT) o por sintomatología persistente a pesar de tratamiento médico antiisquémico (Tabla 1, Figura 1). Se recolectaron durante esta periodo expedientes de pacientes con dichas características (n= 30) y se dividieron en dos grupos; a quienes se les inicio manejo con doble antiagregación plaquetaria con ácido acetilsalicílico 150 mg vo c/24 hrs y ticagrelor 180 mg vo dosis de carga en sala de hemodinámia y mantenimiento 90 mg vo c/12hrs (n = 14) o ácido acetilsalicílico 150 mg vo c/24hrs y clopidogrel 300 mg vo dosis de carga en sala de hemodinamia y mantenimiento con 75 mg vo c/24hrs (n = 16) desde su revascularización más el tratamiento médico y seguimiento usual por el servicio de cardiología.

Tabla 1. Prueba Inductora de Isquemia previa a revascularización.

	Clopidogrel (n=16)	Ticagrelor (n=14)	% TOTAL
PRUEBA DE ESFUERZO	6 (20%)	4 (13%)	10 (33%)
ECO-DOBUTAMINA	1 (3%)	2 (7%)	3 (10%)
SPECT	4 (13%)	6(20%)	10 (33%)
SIN PRUEBA INDUCTORA DE ISQUEMIA	5 (17%)	2 (7%)	7 (23%)
			30 (100%)



Distribución de pruebas inductoras de isquemia. Figura 1

Se incluyen 26 hombres en ambos grupos con una media de edad de 67 (\pm 8) años para el grupo de clopidogrel y 58 (\pm 8) años para el grupo de ticagrelor todos con diagnóstico de angina crónica estable, que se clasificaron según la Sociedad Canadiense de Cardiología (SCC) (Tabla 1). Se documento previo a la revascularización coronaria las siguientes comorbilidades general y en los grupos (clopidogrel vs ticagrelor respectivamente), 13 pacientes (43%, [50% vs 36%]) con hipertensión arterial sistémica, 16 pacientes (53% [69% vs 36%]) con diabetes mellitus, 16 pacientes (53% [37% vs 85%]) con dislipidemia, 10 pacientes (33%, (25% vs 43%)), 13 pacientes con tabaquismo o antecedente del mismo (43% [44% vs 43%]), 2 pacientes (6.6% [6% vs 7%]) con Filtración Glomerular (FG) menor de 30 cc/min, 14 pacientes (46% [44% vs 50%]) con obesidad (definida con un IMC \geq 30 kg/m²SC), 2 paciente (6.6% [6% vs 7%]) con enfermedad arterial periférica diagnosticada (EAP), ningún paciente con Evento vascular cerebral previo.

Tabla 2. Características poblacionales

	Clopidogrel (n=16)	Ticagrelor (n=14)	P
EDAD (años)	67 (\pm 8)	59 (\pm 8)	
MASCULINO	13 (43%)	13 (43 %)	
CLASE FUNCIONAL			
CF I	4 (25%)	7 (50%)	
CF II	8 (50%)	5 (36%)	
CF III	4 (25%)	2 (14%)	
CF IV	0	0	
HAS	8 (50%)	5 (36%)	
DMT2	11 (69%)	5 (36%)	*
DISLIPIDEMIA	6 (37%)	12 (85%)	*
TABAQUISMO	7 (44%)	6 (43%)	
HIPERURICEMIA	4 (25%)	6(43%)	
ERC (FG \leq 30 cc/min)	1 (6%)	1 (7%)	
OBESIDAD	7 (44%)	7 (50%)	
EVC PREVIO	0	0	
EAP	1 (6%)	1 (7%)	
FEVI %	55 (\pm 11)	57 (\pm 14)	
ARTERIAS ENFERMAS			
TCI	0	0	
DA PROX	2	2	
DA NO PROX	3	2	
CX	1	0	
DA	4	6	
2 VASOS	4	6	
MULTIVASO	5	4	
# STENTS	2.4 (\pm 1)	2.0 (\pm 1)	
DES	14 (87.5%)	12 (85.7%)	

*P > 0.05

La fracción de expulsión del ventrículo izquierdo (FEVI) calculada previa a la revascularización coronaria por Ecocardiograma transtorácico o Gated-SPECT fue 56% en promedio, 55% y 56% respectivamente para los pacientes del grupo de clopidogrel y ticagrelor respectivamente. Durante

la angiografía coronaria se documentó 11 pacientes (36%) con enfermedad de 1 arteria coronaria, 10 pacientes con enfermedad de 2 arterias coronarias (33%) y 9 pacientes con enfermedad multivaso (30%) sin diferencias estadísticas entre ambos grupos. Se realizó revascularización coronaria percutánea a criterio del cardiólogo intervencionista con colocación promedio de 2.2 ±1 stents (2.4 para clopidogrel y 2.0 para ticagrelor), de los cuales el 86.6% stents fueron liberadores de fármacos (DES, por sus siglas en ingles) y solo 13% Stents desnudos (Tabla 1).

Se recolecto los parámetros somatométricos, de signos vitales y bioquímicos básicos de los pacientes (Tabla 2), donde no se encontraron diferencias significativas entre el grupo de clopidogrel y ticagrelor antes de la revascularización coronaria e inicio de la doble antiagregación plaquetaria.

Tabla 3. Somatometría, Signos vitales y Bioquímicos.

	Clopidogrel (n=16)	Ticagrelor (n=14)	P
PESO (kg)	79 (±11)	82 (±13)	
TALLA (cms)	163 (±7)	167 (±7)	
TAS (mmHg)	118 (±12)	120 (±17)	
TAD (mmHg)	69 (±9)	71 (±10)	
FC (lpm)	70 (±8)	72 (±10)	
FR (rpm)	18 (±2)	18 (±1)	
TC (°c)	36.2 (±0.2)	36.3 (±0.2)	
BIOQUÍMICOS			
HB (gr/dl)	14.3 (±1.3)	14.6 (±1.2)	
LEU (10 ³ /mm ³)	7.2 (±1.8)	7.7 (±3.2)	
PLTS (10 ⁹ /L)	232 (±50)	225 (±75)	
GLUCOSA (mg/dl)	137 (±43)	132 (±84)	
BUN (mg/dl)	18.7 (±6)	16.7(±3)	
Cr (mg/dl)	1.1 (±0.2)	1.0 (±0.2)	
SODIO (meq/L)	141 (±2.5)	141 (±2.3)	
POTASIO (meq/L)	4.3 (±0.4)	4.3 (±0.3)	
CLORO (meq/L)	105 (±3)	105 (±3)	
COLESTEROL (mg/dl)	127 (±33)	144 (±37)	
LDL (mg/dl)	84 (±29)	99(±30)	
HDL (mg/dl)	37 (±7)	37 (±6)	
TGD (mg/dl)	131(±63)	153 (±67)	
INR	1.1(±0.5)	1.0 (±0.8)	
TTP (seg)	28 (±5)	27 (±5)	
AC. URICO (mg/dl)	6.2(±1)	6.7 (±1.3)	
HBA1C (%)	7.1(±1)	6.7 (±1.4)	
AST (IU/L)	32 (±18)	29 (±10)	
ALT (IU/L)	36 (±31)	38 (±16)	
BILIRRUBINA TOTAL (mg/dl)	0.7 (±0.3)	0.9 (±0.2)	

*P > 0.05

Durante la realización de la revascularización coronaria, se sumaron un total de 11 complicaciones (36%) como hematoma (13%), Infarto del miocardio periprocedimiento (13%), perforación coronaria (6.7%) y Disección coronaria(3.3%) y 18 pacientes (60%) no presento ningún tipo de complicación relacionada al procedimiento, no hubo diferencias importantes entre ambos grupos y ninguna de las complicaciones antes descritas tuvieron repercusión en la mortalidad intra o extrahospitalaria. (Figura 2)

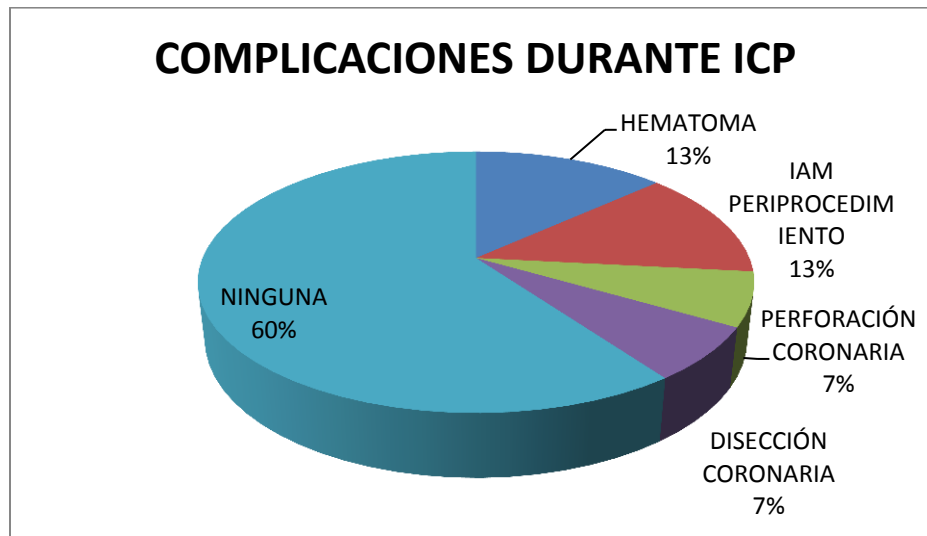


Figura 2

Durante la hospitalización se presentaron 2 muertes por todas las causas (6.6%), ambos pertenecientes al grupo de clopidogrel, 1 paciente (3.3%) por neumonía nosocomial complicada con Choque séptico y 1 paciente (3.3%) por trombosis aguda del stent probable (muerte de origen cardiovascular. Posterior al alta 5 pacientes (16.6%) tuvieron internamiento en urgencias, 3 pacientes por disnea no cardiaca (10%) todos del grupo de ticagrelor dentro de la 1 primera semana post revascularización y 2 pacientes (6.6%) del grupo de clopidogrel dentro de los primeros 6 meses, ambos programados para nueva revascularización coronaria percutánea (1 paciente por Reestenosis intrastent focal + angina crónica estable y 1 paciente por angina crónica estable y lesiones no tratadas en intervencionismo previo) (TABLA 4).

La disnea no cardiaca fue el único evento secundario significativo entre ambos grupos, siendo esta autolimitada dentro de las primeras 2 semanas del inicio del ticagrelor (4 pacientes [13%]) y sin relacionarse con efectos adversos en dichos pacientes.

Tabla 4. Objetivos a 6 meses

	Clopidogrel (n=16)	Ticagrelor (n=14)	P
INFARTO DEL MIOCARDIO NO FATAL	2	0	0.48
MUERTE POR TODAS LAS CUASAS	2	0	0.48
MUERTE DE ORIGEN CARDIOVASCULAR	1	0	0.95
SANGRADO	2	2	1.0
REINGRESO HOSPITALARIO	2	3	0.64
DISNEA NO CARDIACA	0	4	0.03

No se reportaron eventos de sangrado de cualquier etiología durante los 12 meses de terapia con doble antiagregación plaquetaria en ninguno de los grupos, además de los reportados en relación a la punción arterial (4 pacientes 13%) durante la angiografía coronaria y revascularización percutánea coronaria.

A los 12 meses de manejo por cardiología intervencionista y cardiología clínica 25 pacientes (83%) (Figura 3) de los pacientes presentaron mejoría de su Clase funcional y solo 2 requirieron de nuevas revascularización programada y ninguna urgente. (Figura 4)

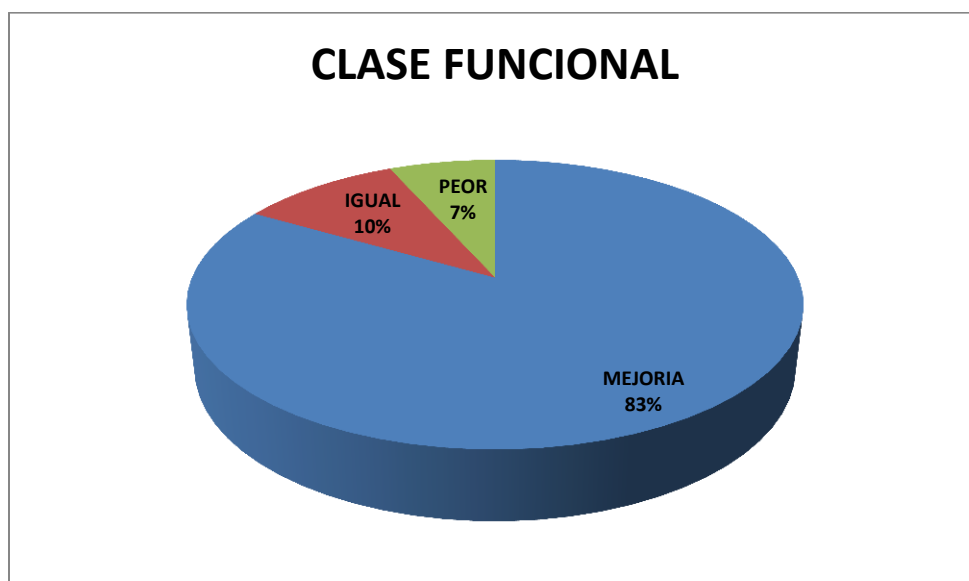
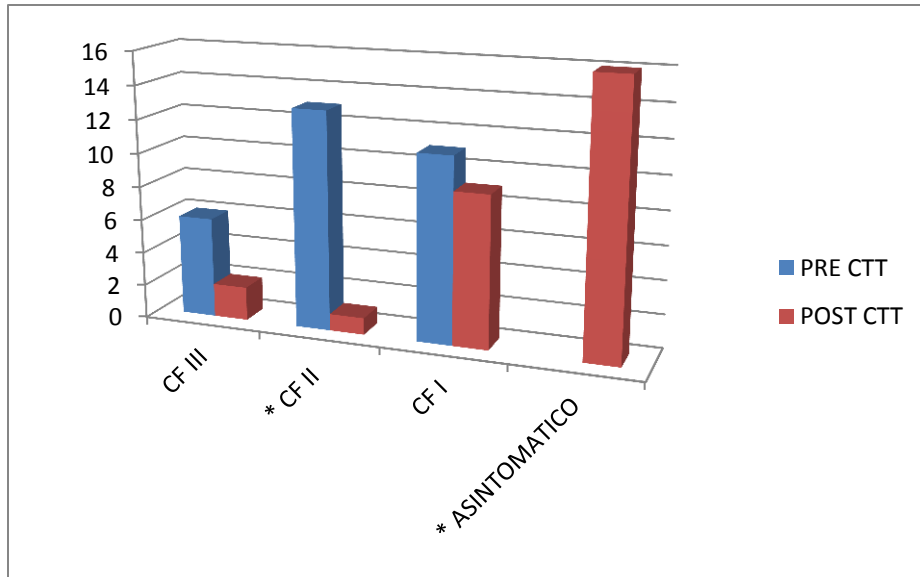


Figura 3



*P = < 0.05

Comparativa de clase funcional previo y 12 meses de intervencionismo coronario percutáneo **Figura 4**

DISCUSIÓN

Las comorbilidades encontradas, no difieren de las reportadas a la población con enfermedad coronaria significativa reportadas, siendo la dislipidemia y la diabetes mellitus y posteriormente la hipertensión arterial sistémica y la obesidad. Encontramos una desproporción en nuestro estudio en relación al género, siendo el género masculino el principal evaluado y aunque se reporta en la literatura una prevalencia ligeramente mayor en hombres, posiblemente al tratarse el CMN "20 de Noviembre" un centro terciario de referencia pudiera relacionarse al pobre reconocimiento de angina crónica estable en pacientes femeninas tanto por personal médico como por las mismas pacientes.

No encontramos diferencias entre los grupos que pudieran afectar el resultado de efectos adversos a mediano y largo plazo, en relación a comorbilidades, signos vitales, somatometría, bioquímica al ingreso, arterias coronarias enfermas o número de stents implantados.

La cantidad de eventos secundarios y adversos se mantuvo bajo para la población estudiada, con un porcentaje de complicaciones relacionadas al intervencionismo coronario percutáneo por arriba de lo reportado en la literatura internacional, sin embargo debemos tomar en cuenta que las lesiones que se trataron son complejas, frecuentemente calcificadas, largas y tortuosas como son frecuentes en pacientes con enfermedad coronaria aterosclerosa crónica y que además nos encontramos en un hospital formador de cardiólogos intervencionistas, donde la curva de aprendizaje influye en el porcentaje de complicaciones.

El estudio aunque tiene la limitante de ser unicéntrico y con una pequeña cantidad de pacientes no muestra diferencias en relación a la eficacia y porcentaje de eventos secundarios y adversos del ticagrelor, donde las complicaciones hemorrágicas son equiparables y la disnea no cardíaca y autolimitada en las primeras 2 semanas del inicio del ticagrelor es frecuente. La cantidad de muerte por todas las causas y de origen cardiovascular aunque fue baja y pudiera ser debido al hazar en nuestro estudio parece mostrar una ligera tendencia a menores eventos en el grupo del ticagrelor, aun con la dosis de ácido acetil salicílico de 150 mg vo c/24hrs, que se ha pensado que podría ser la causa por la cual los pacientes Norteamericanos no presentaron beneficio respecto al clopidogrel en el estudio PLATO.

La mejoría clínica de nuestros pacientes es importante posterior a la revascularización percutánea y a 1 año la necesidad de nueva revascularización es baja así como el mantenimiento de la clase funcional alcanzado posterior al intervencionismo cardíaco se mantiene, con una importante proporción de pacientes asintomáticos desde el punto de vista cardiovascular.

Por lo anterior el presente estudio confirma los datos de la literatura reportada a nivel mundial, que son extrapolables a la población de nuestro centro médico que en su totalidad son población mexicana.

CONCLUSIONES

La eficacia del ticagrelor en los pacientes mexicanos tratados en el centro médico nacional “20 de noviembre” es similar a la de los pacientes tratados con clopidogrel, sin un incremento significativo de los eventos adversos cardiovasculares. La disnea no cardíaca autolimitada dentro de las primeras 2 semanas de inicio de tratamiento se observó en mayor proporción en el grupo tratado con ticagrelor.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Consulta interactiva de datos de registros administrativos; rubro de mortalidad general del año 2011, del Instituto nacional de estadística y geografía.
http://www.inegi.org.mx/sistemas/olap/Proyectos/bd/continuas/mortalidad/MortalidadGeneral.asp?s=est&c=11144&proy=mort_mg
2. Armando García-Castillo, Carlos Jerjes-Sánchez, Pedro Martínez Bermúdez et al. Registro Mexicano de Síndromes coronarios agudos. Arch de Cardiología de México, Enero-Marzo 2005: Vol. 75 Supl. 1/S6-S19.
3. Gurbel PA, Bliden KP, Hiatt BL. Clopidogrel for coronary stenting: response variability, drug resistance, and the effect of pretreatment platelet reactivity. Circulation. 2003;107(23):2908-13
4. Momary KM, Dorsch MP, Bates ER et al. Genetic causes of clopidogrel non responsiveness: which ones really count Pharmacotherapy. 2010;30(3):265-74.
5. Cuisset T, Frere C, Quilici J, Poyet R, Gaborit B, Bali L, et al. Comparison of omeprazole and pantoprazole influence on a high 150-mg clopidogrel maintenance dose the PACA (Proton Pump Inhibitors And Clopidogrel Association) prospective randomized study. J Am Coll Cardiol. 2009;54(13):1149-53.
6. Siller-Matula JM, Lang I, Christ G, Jilma B. Calcium-channel blockers reduce the antiplatelet effect of clopidogrel. J Am Coll Cardiol. 2008;52(19):1557-63.
7. Isordia-Salas I, Olalde-Román MJ, Santiago-Germán D, de la Peña NC, Valencia-Sanchez JS. The impact of CYP3A5*1/*3, PIA1/A2 and T744C polymorphisms on clopidogrel and acetylsalicylic acid response variability in Mexican population. Thromb Res. 2012 Sep;130(3):e67-72
8. Braga da Silva F, Gouvea de Almeida G, Neno A, et al. Resistance to clopidogrel: prevalence and associate variables. Arq. Bras. Cardiol. ahead of print [cited 2013-01-11].
9. Secco GG, Parisi R, Mirabella F, Fattori R, Genoni G, Agostoni P, De Luca G, Marino PN, Lupi A, Rognoni A. P2Y12 inhibitors: pharmacologic mechanism and clinical relevance. Cardiovasc Hematol Agents Med Chem. 2012 Sep 7.
10. Silvain J, Cayla G, O'Connor SA, Collet JP, Mntalescot G. Antiplatelet options for secondary prevention in acute coronary syndromes. Expert Rev Cardiovasc Ther. 2011 Nov;9(11):1403-15
11. 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.
12. CAPRIE steering Committee. A randomized, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischemic events (CAPRIE). Lancet 1996 Nov 16; 348:1329-39.
13. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, et al. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with ACSs without ST-segment elevation. N Engl J Med. 2001; 345: 494-502
14. Mehta SR, Yusuf S, Peters RS 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;358:527-33
15. Sabatine MS, Cannon CP, Gibson CM, et al. Addition of clopidogrel to aspirin and fibrinolytic therapy for MI with ST-segment elevation. N Engl J Med 2005;352:1179-1189.
16. Ross R. Atherosclerosis an inflammatory disease. N Eng J Med 1999; 34: 115-126
17. Li H, Forstermann U. Nitric Oxide in the pathogenesis of vascular disease. J Pathol 2000; 190: 244-254
18. Stroes ES, Koomans HA, de Bruin TW, et al. Vascular function in the forearm of Hypercholesterolaemic patients off and on lipid-lowering medications. Lancet 1995; 346: 467 – 471

19. Williams SB, Cusco J A, Roddy MA, et al. Impaired nitric oxide-mediated vasodilation in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27: 567 – 574
20. Heitzer T, Just H, Munzel T. Antioxidant vitamin C improves endothelial dysfunction in chronic smokers. *Circulation* 1996; 94: 6 – 9
21. Panza J A, Garcia C E, Kilcoyne C M, et al. Impaired endothelium-dependent vasodilation in patients with essential hypertension. Evidence that nitric oxide abnormality is not localized to a single signal transduction pathway. *Circulation* 1995; 91: 1732 – 1738
22. Gimbrone MA, Jr. Vascular endothelium, hemodynamic forces, and atherogenesis. *Am J Pathol* 1999; 155: 1-5.
23. Cunningham KS, Gotlieb AI. The role of shear stress in the pathogenesis of atherosclerosis. *Lab Invest* 2005; 85: 9 - 23
24. Boring L, Gosling J, Cleary M, et al. Decreased Lesion Formation in CCR2^{-/-} mice reveals a role for Chemokines in the initiation of atherosclerosis. *Nature* 1998; 394: 894 – 897.
25. Yusuf S, Sleight P, Pogue J, et al. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study investigators. *N Eng J Med* 2000; 342: 145 – 153.
26. LIPID Study Group. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial Cholesterol levels. The long-Term intervention with Pravastatin in Ischemic Disease (LIPID) Study Group. *N Eng J Med* 1998; 339: 1349 – 1357.
27. Galis ZS, Sukhova GK, Lark MW, et al. Increased expression of matrix metalloproteinases and matrix degrading activity in vulnerable regions of human atherosclerotic plaques. *J Clin Invest* 1994; 94: 2493- 2503.
28. Davies MJ. Stability and instability: two faces of coronary atherosclerosis. The Paul Dudley White Lecture 1995. *Circulation* 1996; 94: 2013 – 2020.
29. Farb A, Burke AP, Tang AL, et al. Coronary plaque erosion without rupture into a lipid core. A frequent cause of coronary thrombosis in sudden coronary death. *Circulation* 1996; 93: 1354 – 1363.
30. Davies MJ. Acute coronary thrombosis-the role of plaque disruption and its initiation and prevention. *Eur Heart J*. 1995. 16(suppl L): 3 – 7.
31. Maseri A, Crea F, Kaski JC, et al. Mechanisms and significance of cardiac ischemic pain. *Prog Cardiovasc Dis* 1992; 35: 1 – 18.
32. Crea F, Pupita G, Galassi AR, et al. Role of adenosine in pathogenesis of anginal pain. *Circulation* 1990; 81: 164 – 172.
33. Treasure CB, Klein JL, Weintraub WS, et al. Beneficial effects of cholesterol-lowering therapy on the coronary endothelium in patients with coronary artery disease. *N Eng J Med* 1995; 332: 481 - 487
34. Uren NG, Crake T, Lefroy DC, et al. Reduced coronary vasodilator function in infarcted and normal myocardium after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1994; 331: 222 – 227.
35. Deanfield JE, Selwyn AP, Chierchia S, et al. Myocardial ischaemia during dialysis in patients with stable angina: its relation to symptoms and heart rate changes. *Lancet* 1983; 2: 753 – 758.
36. Pineda M et al. Actualización consenso nacional para el manejo de la angina de pecho. *Rev Col Cardiología*, 2000; 8 (supl. 1): 176 – 232.
37. Diamond GA, Forrester JS, Hirsch M, et al. Application of conditional probability analysis to the clinical diagnosis of coronary artery disease Campeau L. Grading of angina pectoris. *Circulation* 1976; 54: 522 – 523.
38. Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, et al. Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *N Engl J Med* 1997; 336: 973 – 979.
39. Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE, et al. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med* 2000; 342: 836 – 843

40. Sacks FM, Ridker PM, Lipid Lowering and beyond: results from the CARE study on lipoproteins and inflammation. *Cholesterol and Recurrent Events*. Herz 1999; 24 : 51 – 56
41. Ridker PM, Cook N. Clinical usefulness of very high and very low levels of C-reactive protein across the full range of Framingham Risk Scores. *Circulation* 2004; 109: 1955 . 1959
42. Sakkinen P, Abbott RD, Curb JD, et al. C reactive protein and myocardial infarction. *J Clin Epidemiol* 2002; 55: 445 – 451
43. Albert CM, Ma J, Rifai N, et al. Prospective study of C-reactive protein, homocysteine, and plasma lipid levels as predictors of sudden cardiac death. *Circulation* 2001; 103: 491 – 495.
44. Pepys MB. PCR or not PCR? That is the question. *Atheroscler Thromb Vasc Biol* 2005; 25: 1091 – 1094.
45. Danesh J, Wheeler JG, Hirschfield GM et al. C reactive protein and other circulating markers of inflammation in the prediction of coronary heart disease. *N Engl J Med* 2004; 350: 1387 – 1397.
46. Weiner DA, McCabe C, Huerter DC, et al. The predictive value of angina chest pain as an indicator of coronary disease during exercise testing. *Am Heart J* 1978; 96: 458 – 462.
47. Goldschlager N, Sox HC Jr. The diagnosis and prognosis value of the treadmill exercise test in the evaluation of chest pain, in patients with recent myocardial infarction, and asymptomatic individuals. *Am Heart J* 1988; 116: 523 - 535
48. Raff GL, Gallagher MJ, O'Neill WW, et al. Diagnostic accuracy of noninvasive coronary angiography using 64-slice spiral computed tomography. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 552 – 557.
49. Defer J, Coche E, Legros G, et al. Head-to-head comparison of three-dimensional navigator-gated magnetic resonance imaging and 16-slice computed tomography to detect coronary artery stenosis in patients. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 92 – 100
50. Leber AW, Hnez A, von Ziegler F, et al. Quantification of obstructive and nonobstructive coronary lesion by 64-slice computed tomography and intravascular ultrasound. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 147.
51. Kaandorp TA, Lamb HJ, Van der Wall EE, et al. Cardiovascular MR to Assess myocardial viability in chronic ischaemic LV dysfunction. *Heart* 2005; 91: 1359 – 1365.
52. Bax JJ, Van der Wall EE, Harbinson J. Radionuclide Techniques for the assessment of myocardial viability and hibernation. *Heart* 2004; 90: Suppl 5: v26 – 33
53. Baer FM, Thissen P, Schneider CA, et al. Dobutamine magnetic resonance imaging predicts contractile recovery of chronically dysfunctional myocardium after successful revascularization. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 1040 – 1048.
54. John AS, Dreyfus GD, Pennell DJ. Imaging in cardiovascular medicine Reversible wall thinning in hibernation predicted by cardiovascular magnetic resonance. *Circulation* 2005; 11: e24 – 25.
55. Wilson RF. Assessing the severity of coronary-artery stenoses. *N Engl J Med*. 1996;334: 1735 – 1737.
56. Pijls NHJ, De Bruyne B, Peels K, et al. Measurement of fractional flow reserve to assess the functional severity of coronary-artery stenoses. *N Engl J Med* 1996; 334: 1703 – 1708.
57. 2012 ACCF/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS. Guideline for the Diagnosis and Management of with stable ischemic heart disease
58. Freemantle N, Cleland J, Young P, et al. B-Blockade after myocardial infarction: systematic review and meta regression analysis. *Br Med J* 1999;318:1730.
59. Collaborative meta-analysis of randomized trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ*. 2002; 324:71-86.
60. Peters RJ, Mehta SR, Fox KA, et al. Effects of aspirin dose when used alone or in combination with clopidogrel in patients with acute coronary syndromes: observations from the clopidogrel in unstable angina to prevent recurrent events (CURE) study. *Circulation*; 2003;108: 1682-7
61. Bhatt DL, Fox KA, Hacke W, et al. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med*. 2006;354:1706-17
62. Shuldiner AR, O'Connell JR, Bliden KP, et al. Association of cytochrome P450 2C19 genotype with the antiplatelet effect and clinical efficacy of clopidogrel therapy. *JAMA* 2009;302:849-57.

63. Collet JP, Hulot JS, Pena A, et al. Cytochrome P450 2C19 polymorphism in young patients treated with clopidogrel after myocardial infarction: a cohort study. *Lancet* 2009;373:309-17
64. Mega JL, Close SL, Wiviott SD, et al. Cytochrome P450 polymorphisms and response to clopidogrel. *N Engl J Med*. 2009;360:354-62.
65. Simon T, Verstuyft C, Mary-Krause M, et al. Genetic Determinants of response to clopidogrel and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2009;360:363-75.
66. Teng R, Oliver S, Hayes MA, Butler K, et al. Absorption, distribution, metabolism and excretion of ticagrelor in healthy subjects. *Drug Metab Dispos* 2010;38(9):1514-21
67. Butler K, Teng R. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, safety and tolerability of multiple ascending doses of ticagrelor in healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol*. 2010 July;70(1):65-77.
68. Gurbel PA, Bliden KP, Butler K, et al. Randomized double-blind assessment of the ONSET and OFFSET of the antiplatelet effects of ticagrelor versus clopidogrel in patients with stable coronary artery disease: The ONSET/OFFSET study. *Circulation* 2009 Dec 22;120(25):2577-85
69. Wallentin L, Becker R, Budaj A, et al. Ticagrelor versus Clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. PLATO study. *New Eng J Med* 2009;361(11):1045-57
70. Gurbel PA, Bliden KP, Butler K, et al. Response to ticagrelor in clopidogrel nonresponders and responders and effect of switching therapies: The RESPOND study. *Circulation* 2010 Mar 16;121(10):1188-99