



**UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE MÉXICO**

Facultad de Medicina



FACULTAD DE MEDICINA

HOSPITAL REGIONAL 1° DE OCTUBRE

Prevalencia de resistencia plaquetaria al Clopidogrel por el método de agregometría por transferencia de luz en pacientes con Infarto Agudo de Miocardio, atendidos en el Hospital Regional 1o de Octubre, de Julio de 2012 a Diciembre de 2013

T E S I S

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
ESPECIALISTA EN CARDIOLOGIA**

P R E S E N T A:

JORGE OMAR LEYVA NIETO

ASESORES DE TESIS:

**ELIUD SAMUEL MONTES CRUZ
VIDAL JOSÉ GONZÁLEZ CORONADO**

MÉXICO, D. F.

2015



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.

AUTORIZACION

DR. JOSÉ RICARDO JUAREZ OCAÑA
COORDINADOR DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION

DR. J. VICENTE ROSAS BARRIENTOS
COORDINADOR DEL COMITÉ DE INVESTIGACION

DR. JUAN MIGUEL RIVERA CAPELLO
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE CARDIOLOGIA

DR. ELIUD SAMUEL MONTES CRUZ
INVESTIGADOR Y ASESOR DE TESIS

DEDICATORIA

A mi Madre Ma. Guadalupe Nieto Cuevas t, que se ha adelantado sin haber visto realizada la mayor meta de mi vida; la cual no hubiera sido posible sin ti.

Gracias por darme la vida, educarme, brindarme tu amor y cariño. Todos aquellos consejos que enriquecieron mi vida para poder ser una persona de bien. Por ser la mayor inspiración para lograr mis objetivos y nunca darme por vencido.

Te estaré recordando y llevando en mi corazón por siempre hasta el final de mis días, en que nos volvamos a encontrar...

A mi Padre A. Jorge Leyva Rangel por ser el mejor amigo que he tenido, por tus enseñanzas y consejos que han permitido desafiar todas las adversidades y lograr mis objetivos. Gracias por existir, No pude haber tenido a alguien mejor que tú.

A mi hermano Osvaldo Leyva Nieto, con quien compartí los mejores años de mi vida a lado de mis padres.

AGRADECIMIENTOS

Al Dr. Eduardo Meaney Mendiola por ser mi mayor pilar en la enseñanza y preparación como médico Cardiólogo.

Al Dr. Eliud Samuel Montes Cruz; con quien estaré eternamente agradecido por haber hecho posible la realización de este trabajo y sobre todo por su amistad.

Al Dr. Vidal José González Coronado por su gran aportación y resolución administrativa para la realización de este trabajo.

Al Dr. Juan Miguel Rivera Capello, Dr. J. Vicente Rosas Barrientos, Dr. José Ricardo Juárez Ocaña por su apoyo y autorización de este trabajo.

A Liliana López Hernández, primeramente por haberme aceptado como parte de su vida y sobre todo por su importante apoyo en los momentos difíciles.

A la Familia López Hernández por su apoyo y amistad en estos momentos de soledad.

A mis compañeros residentes ya graduados; por su aportación del conocimiento y consejos.

A mis compañeros residentes por haber vivido juntos esta experiencia inolvidable.

A todos los médicos que forman parte del servicio de Cardiología del Hospital Regional 1° de Octubre por ser parte de mi preparación como subespecialista.

Al todo el personal de enfermería y administrativo del servicio de Cardiología, Unidad Coronaria y Hemodinámica por haber sido parte esencial durante la residencia médica.

INDICE

Resumen.....	5-6
Introducción.....	7-12
Marco Teórico.....	13-22
Justificación.....	22
Planteamiento del Problema.....	22-23
Pregunta Científica e Hipótesis.....	23
Objetivo General.....	23
Objetivos específicos.....	23
Metodología.....	24-27
Diseño y tipo de estudio	
Población de estudio	
Universo de trabajo	
Definición del grupo a intervenir	
Criterios de Inclusión	
Criterios de Exclusión	
Criterios de Eliminación	
Tipo de muestreo	
Tabla de Variables	
Metodología de recolección de la información	
Análisis Estadístico.....	27-28
Resultados.....	28-29
Tablas y Gráficas.....	30-35
Conclusión y Discusión.....	36-37
Perspectivas.....	37
Bibliografía.....	38-48

Resumen

Existe una población de pacientes con enfermedad arterial coronaria que presenta baja respuesta al tratamiento con Clopidogrel. En este estudio se pretende determinar la prevalencia de resistencia al Clopidogrel por medio de la realización de agregometría plaquetaria por transferencia de luz con el sistema Verify Now en pacientes con infarto agudo de miocardio.

Se trata de un estudio descriptivo-transversal. Se seleccionaron pacientes derechohabientes del Hospital Regional 1o de Octubre del ISSSTE, mayores de 18 años de edad, con diagnóstico de IAM con o sin elevación ST. Atendidos en el periodo de Julio de 2012 a Diciembre de 2013. Que recibieron tratamiento anti plaquetario con Clopidogrel; 300 mg 6 horas previas, o 600 mg 2 horas previas. A los cuales se les realizó toma de muestra de sangre total para realización de estudio de agregometría plaquetaria.

Tomando en cuenta la literatura una proporción del 30%, un margen de error de 5% y un nivel de confianza de 95% se calculó un tamaño de muestra de 156 pacientes. Se recabó información del expediente clínico para el llenado de la base de datos. Y se realizó un análisis descriptivo de la frecuencia para calcular la prevalencia, tomando como punto de corte el valor de PRU mayor a 194 como inadecuada antiagregación plaquetaria. Integrándose 156 pacientes de los cuales 42 (27%) fueron mujeres y 114 (73%) hombres. Resultando una frecuencia de 96 (61.5%) pacientes con inadecuada anti agregación plaquetaria y 60 (38.5%) pacientes con adecuada anti agregación plaquetaria en respuesta a la acción del Clopidogrel.

Palabras clave: *Resistencia, Plaquetaria, Clopidogrel, Agregometría, PRU, IAM.*

Resume

There is a population of patients with coronary artery disease with low response to Clopidogrel. This study aims to determine the prevalence of Clopidogrel resistance by performing platelet aggregometry light transfer “verify now” system in patients with acute myocardial infarction.

It's a transversal-descriptive study. Beneficiaries of The “1° de Octubre” Regional Hospital patients were selected, aged 18 years old, with diagnosis of IAM with or without ST elevation. Treated in the period July 2012 to December 2013. They are receiving anti platelet treatment with Clopidogrel 300 mg 6 hours before or 2 hours of 600 mg. To which underwent sampling for conducting whole blood platelet aggregometry study.

Considering the literature a proportion of 30%, a margin of error of 5% and a confidence level of 95% for calculating a sample size of 156 patients. Medical record information to fill the database was collected. Descriptive and frequency analysis was performed to estimate the prevalence, based cutoff value increased to 194 PRU as inadequate anti platelet aggregation. Integrating 156 patients of whom 42 (27%) were women and 114 (73%) men. Resulting in a frequency of 96 (61.5%) patients with inadequate anti platelet aggregation and 60 (38.5%) patients with adequate anti platelet aggregation in response to the action of Clopidogrel.

Keywords: *Resistance, Platelet, Clopidogrel, Aggregometry, PRU, IAM.*

Introducción.

El infarto agudo del miocardio es la principal causa de muerte en Norteamérica y Europa. En Estados Unidos de Norteamérica se produce anualmente más de 800 000 muertes por enfermedad coronaria. Más de un millón de personas sufren cada año un Infarto agudo del miocardio. Y se calcula que al menos otras 300 000 mueren a causa de ello, antes de ser hospitalizadas. Se estima que cada 25 segundos una persona presenta IAM y cada 36 segundos muere por enfermedad cardiovascular. ¹

En México desde la década de los noventas, y para el año 2001 se reportaron un total de 98,941 muertes causadas por enfermedades del corazón, de las cuales el síndrome coronario agudo representó el 26.2%.¹ La edad de mayor prevalencia de la enfermedad se encuentra entre los 60 años, con predominó del sexo masculino con el 75% de los casos. La mortalidad global se considera de un 7.2%.²

La fisura o rotura de la placa coronaria es el suceso inicial del Infarto; exponiendo la matriz subendotelial a los elementos formes de la sangre circulante; lo que conlleva a la activación de plaquetas, la síntesis de trombina y la formación de trombos. Estudios angiográficos permiten documentar la presencia de trombo en la circulación coronaria del 90% de los pacientes con Infarto Agudo de miocardio con Elevación del segmento ST (IAM con ST) y entre el 25 y 70% de los pacientes con infarto sin elevación del segmento ST (IAM sin ST). ³

Las plaquetas son las principales responsables del fenómeno aterotrombótico, dando inicio a la formación del coagulo, la exposición de la matriz de colágeno subendotelial es el estímulo inicial del fenómeno trombóticos. Las plaquetas requieren ser activadas para expresar en su superficie la glicoproteína Ib; que es responsable del proceso de adhesión a la matriz subendotelial. ⁴ La mayoría de los antiagregantes disponibles en la actualidad bloquea la función plaquetaria inhibiendo el proceso de activación para prevenir la formación del coagulo en el sitio de ruptura de la placa.

La terapia anti plaquetaria, incluyendo el Clopidogrel, contribuye a una reducción del riesgo absoluto del 2.5% en eventos cardiovasculares mayores a nivel de prevención primaria. ⁵ El ensayo CLARITY TIMI 28 mostró que el pretratamiento con clopidogrel era seguro y eficaz sin aumentar las hemorragias en los pacientes que habían recibido tratamiento fibrinolítico. A muchos de los cuales se les sometió posteriormente a una ICP. ⁶ El criterio de valoración compuesto de muerte por causa cardiovascular, reinfarto o revascularización disminuyó del 14.1% al 11.6% ($p=0.03$) con el pretratamiento con clopidogrel. En el estudio COMMIT/CCS-2 aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo se encontró una reducción significativa de la mortalidad general (8.1% frente a 7.5%). ⁷ En el estudio CURE, los pacientes con Infarto del miocardio sin elevación ST mostraron una menor tasa de muerte por causas cardiovasculares, cuando se les trató con Acido acetil salicílico y clopidogrel que cuando recibieron AAS únicamente (9.3% frente a 11.4% $p>0.001$). En los pacientes tratados con esta

combinación, la tasa de isquemia sin respuesta al tratamiento, insuficiencia cardiaca o revascularización fueron bajas. ⁸ Posteriormente en el estudio CREDO los pacientes que recibieron una dosis de carga de 300mg más 1 año de tratamiento diario de mantenimiento con 75mg de clopidogrel presentaron una reducción relativa del 26.9% de la tasa de mortalidad en comparación con los tratados solo con tratamiento durante 1 mes, sin ninguna dosis de carga de clopidogrel. ⁹

La realización de intervenciones coronarias percutáneas, generan la exposición del subendotelio secundario el fenómeno de barotrauma producido por los diferentes dispositivos utilizados para dilatar la arteria (Balones, Stent), razón por lo cual mantener un estado de inhibición de la función plaquetaria con la administración de antiagregantes plaquetarios es fundamental para obtener un buen resultado y evitar la aparición de fenómenos trombóticos posteriores a esta.

Con la evolución del intervencionismo se ha encontrado la asociación que existe entre la respuesta a los antiagregantes plaquetarios y la aparición de eventos clínicos mayores durante el seguimiento de los pacientes. De igual manera han surgido pruebas diagnósticas que nos permiten cuantificar la agregación plaquetaria. ¹⁰ La asociación entre la trombosis del stent luego del retiro temprano de la terapia dual, son el fundamento de la terapia prolongada con esta medicación. ¹¹

La terapia anti plaquetaria previene la agregación plaquetaria en el sitio de ruptura de la placa y por lo tanto provee una intervención efectiva en el manejo

agudo y la prevención secundaria de complicaciones isquémicas en la enfermedad vascular aterosclerótica.¹² El Clopidogrel un agente antiplaquetario del grupo de las tienopiridinas, ha sido utilizado solo o en combinación con aspirina en la prevención de las complicaciones cardiovasculares de los pacientes con fenómenos aterotrombóticos o posterior a intervención coronaria percutánea. Se estima que alrededor de 40 millones de pacientes en el mundo toman Clopidogrel como prevención primaria o secundaria,¹³ sin embargo, existen reportes que sugieren la presencia de alteraciones genéticas, que codifican el metabolismo del Clopidogrel hasta en el 30% de la población blanca, lo cual puede ser responsable en gran parte en la respuesta tan variable que se observa con la anti agregación plaquetaria y su impacto en la recurrencia de eventos cardiovasculares mayores dentro de los cuales se encuentra la trombosis del stent.^{14,15} En otros estudios poblacionales se ha encontrado el polimorfismo del gen CYP2C19 hasta en el 40% de la población negra y en más del 50% de asiáticos.¹⁶ Estos estudios han sido realizados en poblaciones diferentes a los latinoamericanos, sin existir información sobre la prevalencia de alteraciones en la respuesta a la anti agregación plaquetaria con Clopidogrel en poblaciones como la nuestra, y por lo tanto ausencia de correlación entre estos hallazgos y desenlaces clínicos. El soporte para la realización de tamizaje de la función plaquetaria, estaría dado por la demostración que una pobre respuesta a la anti agregación como factor de riesgo para la aparición de eventos cardiovasculares, ^{17,18} sustentado en la plausibilidad biológica, una fuerte y consistente asociación entre los estudios, secuencia temporal y evidencia de correlación dosis respuesta. Con respecto a

esto, es biológicamente posible que la ausencia de respuesta a los antiagregantes o la persistencia de agregación plaquetaria a pesar de su utilización; está asociada con eventos isquémicos. ¹⁹ Estudios previos han demostrado relación con el grado de respuesta a Clopidogrel o reactividad plaquetaria residual por agregometría de transferencia de luz y la presencia de eventos isquémicos a corto y largo plazo en pacientes tratados con ICP para enfermedad coronaria estable y síndromes coronarios agudos. ²⁰⁻²⁵.

Un estudio en el año 2004 demostró la relación entre la agregación plaquetaria inducida por ADP y resultados clínicos, 60 pacientes con IAM con elevación del ST sometido a ICP mas stent, fueron estratificados en 4 cuartiles de acuerdo a la agregación plaquetaria inducida por ADP, siendo los pacientes en el primer cuartil lo que tenían menor respuesta a Clopidogrel. Durante los 6 meses de seguimiento hubo 8 eventos cardiovasculares mayores (incidencia de 13%); 40% en el primer cuartil vs 6.7% en el segundo cuartil presentaron un evento cardiovascular, y ninguno en el tercero y cuarto cuartil (p 0.007). ²⁶

Más adelante en el año 2005 se publicó el estudio PREPARE POST-STENTING en donde se estudiaron 196 pacientes posterior a ICP, demostrando que el riesgo de eventos isquémicos fue más alto en los pacientes con mayor grado de agregación inducida por ADP (32%) posterior al tratamiento con clopidogrel. ²⁷⁻²⁸

En el siguiente año otro estudio de 802 pacientes, midió los niveles de agregación plaquetaria inducido por ADP, inmediatamente antes de ICP, en pacientes tratados pretratamiento con una carga de 600 mg de Clopidogrel, correlacionado con la incidencia de eventos cardiacos mayores a 30 días.

La incidencia incremento significativamente de 0.5% en los dos cuartiles de menor agregabilidad plaquetaria (<14%) a 3.1-3.5% en los 2 cuartiles de más alta agregación plaquetaria. Concluyéndose un incremento de 10% en la agregación plaquetaria antes del procedimiento se asoció con un OR de 1.32 para eventos cardiovasculares mayores a 30 días. ²⁹

Con los datos disponibles a la fecha no se pueden establecer guías precisas, que nos permitan recomendar la medición de agregabilidad plaquetaria en la población general o en poblaciones especiales que cursen con síndrome coronario agudo o sean sometidos a intervencionismo coronario percutáneo. Y por otro lado no existen recomendaciones en el manejo de pacientes con poca respuesta a la terapia antiplaquetaria.

Es necesario responder estos cuestionamientos para establecer modificaciones a la terapia antiagregante; así como el uso de medicamentos alternativos como el Prasugrel y Ticagrelor; para reducir la incidencia de eventos cardiovasculares. Por lo anterior existe la necesidad de estudios de resistencia a Clopidogrel en nuestra población con el propósito de manejar una estadística que nos permita dimensionar el problema y de esta forma poder plantear estrategias de tamizaje y terapéutica adecuada en nuestros pacientes.

Marco teórico.

La resistencia al ácido acetil salicílico y al clopidogrel surge como entidad clínica con consecuencias potencialmente severas, como infarto del miocardio recurrente, accidente cerebrovascular y muerte.³⁰ El mecanismo de resistencia a estos medicamentos es indefinido, pero existen factores clínicos, celulares y genéticos que influyen en la falla terapéutica.³¹⁻³⁵ Si se entienden los mecanismos relacionados con la falla terapéutica y si se mejoran los métodos diagnósticos, puede emerger una nueva era de terapia antiplaquetaria individualizada, con mediciones rutinarias de la actividad plaquetaria en la misma forma que las mediciones de colesterol, tensión arterial o glucosa en sangre, con el objetivo de mejorar el cuidado de millones de pacientes.

Pueden variar desde el incumplimiento del tratamiento por parte del paciente, hasta la falta de prescripción adecuada por parte del médico. Otros pacientes pueden tomarlo pero no tienen una adecuada absorción.³⁶ Se pueden presentar interacciones farmacológicas como con el ibuprofeno. El síndrome coronario agudo y la insuficiencia cardiaca congestiva, se asocian con aumento en la reactividad plaquetaria.³⁷ La hiperglucemia puede disminuir la efectividad de la actividad antiplaquetaria del ácido acetil salicílico al incrementar la cantidad de sustancias oxidantes. Así mismo, el aumento de catecolaminas asociado con estrés, puede afectar la respuesta plaquetaria.³⁰

Factores celulares: En éstos se incluyen la inadecuada supresión de la COX1 plaquetaria; la resistencia al ácido acetil salicílico se atribuye a una sobreexpresión del ARNm de la COX2 por células endoteliales y plaquetas. Las resolvinas, una familia bioactiva de metabolitos de los ácidos omega 3, son mediáticas de la respuesta inflamatoria y se generan por la acetilación de la COX2 por el ácido acetil salicílico. De hecho, la deficiencia de estas sustancias puede conducir a falla en la terapéutica.³⁰

Factores genéticos: Desempeñan un papel importante en la respuesta terapéutica, como un polimorfismo de las glicoproteínas PI (A1/A2) de la membrana plaquetaria que se asocian con una respuesta atenuada al ácido acetil salicílico.³⁸ El polimorfismo del factor de von Willebrand o del gen del receptor del colágeno, también se postula como causa de la resistencia al ácido acetil salicílico.³⁹

Existen otros factores que pueden afectar la respuesta de la terapia antiplaquetaria y de los que los exámenes de laboratorio usados a la cabecera del paciente no pueden detectar su impacto³²; éstos son:

Biodisponibilidad reducida: Ingestión inadecuada de ácido acetil salicílico. Dosis inadecuada.

Absorción reducida o incremento de su metabolismo. Alteraciones en la unión a la COX1. Ingestión conjunta con fármacos anti-inflamatorios no esteroides (por ejemplo ibuprofeno).

Otras fuentes de producción de tromboxano: Biosíntesis de tromboxano por vías que no son bloqueadas por el ácido acetil salicílico (monocitos, macrófagos y células endoteliales).

Vías alternativas de activación plaquetaria: Activación plaquetaria por vías que no son bloqueadas por el ácido acetil salicílico (por ejemplo, glóbulos rojos que inducen activación plaquetaria, estimulación del colágeno, ADP, epinefrina y receptores de trombina en las plaquetas).

Incremento de la sensibilidad plaquetaria al colágeno y al ADP.

Incremento en el recambio de plaquetas: Aumento en la producción de plaquetas por la médula ósea en respuesta al estrés (por ejemplo, después de cirugía de puentes aorto-coronarios).

Polimorfismo genético: Polimorfismos de COX1, COX2 y del tromboxano A2. Polimorfismo de los receptores plaquetarios de glicoproteínas Ia/IIb/VI/IX y IIb/IIIa, receptores del colágeno y factor de von Willebrand.

Pérdida del efecto antiplaquetario del ácido acetil salicílico por administración prolongada: Taquifilaxia.

Mecanismos potenciales de resistencia al clopidogrel: Existen varios mecanismos de resistencia, los cuales se clasifican en intrínsecos y extrínsecos.⁴⁰ Además, puede existir variabilidad en la absorción asociada con dosis bajas del medicamento.⁴¹

Los mecanismos extrínsecos que reflejan una biodisponibilidad reducida del clopidogrel, pueden incluir incumplimiento de la terapia, baja dosis e interacción con otros medicamentos que afecten la biotransformación del clopidogrel en su

metabolito activo.⁴² Los posibles mecanismos intrínsecos pueden incluir polimorfismo del receptor P2Y₁₂ y del sistema citocromo P450.

Interacción con otros medicamentos: Cualquier medicamento que inhiba o sea sustrato del sistema citocromo P450 puede bloquear potencialmente la conversión del clopidogrel en su metabolito activo. Entre estos medicamentos figuran los inhibidores de la hidroximetil glutaril CoA reductasa, comúnmente denominados estatinas.⁴³ Existen análisis que sugieren la posibilidad de interacción entre atorvastatina y clopidogrel.⁴⁴ El análisis del estudio CREDO encontró que esta interacción no fue estadísticamente significativa y el beneficio de clopidogrel fue similar con todas las estatinas a pesar de su interacción metabólica.⁴⁵ Otros datos provenientes del estudio INTERACTION (Interaction of Atorvastatin and Clopidogrel),⁴⁶ demuestran que las estatinas, incluyendo la atorvastatina, no interfieren con la agregación plaquetaria mediada por clopidogrel. Adicionalmente, estudios realizados con mayores dosis de clopidogrel y estatinas, demuestran carencia de interacción entre estos agentes.⁴⁷

Variabilidad en la respuesta al clopidogrel: Los mecanismos que conllevan a variabilidad en la respuesta al tratamiento con clopidogrel, no están dilucidados y al parecer, como ocurre con el ácido acetil salicílico, las causas son multifactoriales.⁴⁸ La alta reactividad plaquetaria diagnosticada antes del tratamiento, puede contribuir a una reducción del efecto antiplaquetario del clopidogrel. Este incremento en la reactividad plaquetaria basal puede observarse en situaciones clínicas específicas como síndromes coronarios agudos,

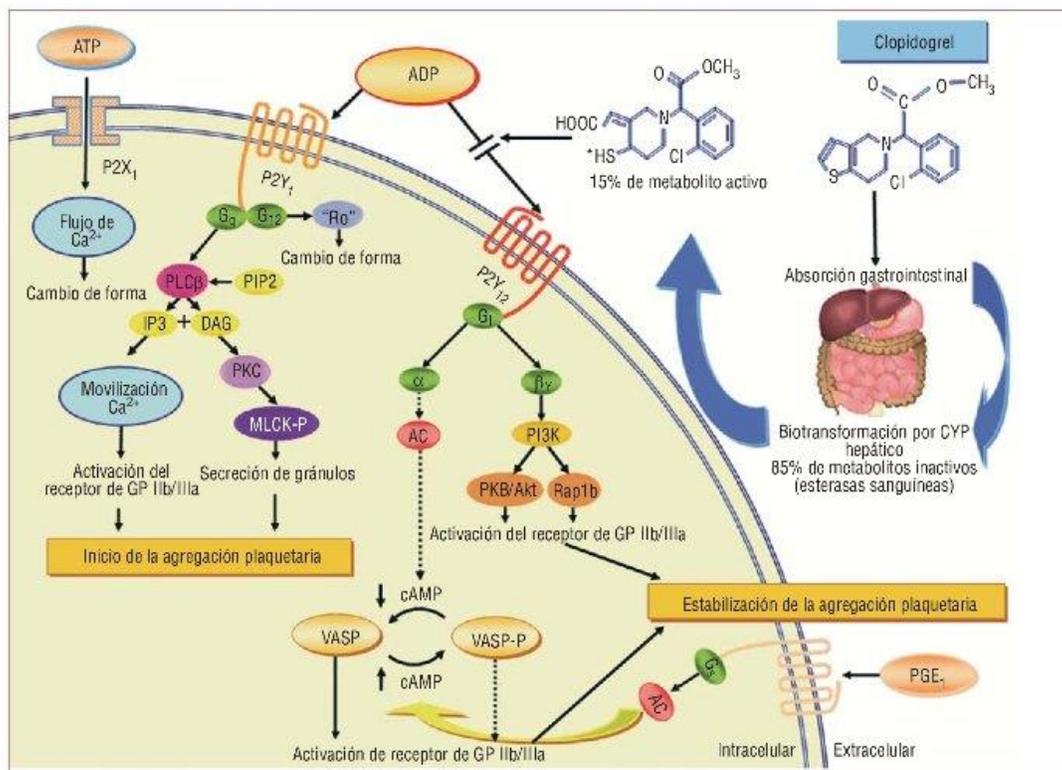
incremento en el índice de masa corporal y diabetes mellitus, en particular los insulino-dependientes.⁴²⁻⁶⁰ Otros factores clínicos que pueden conducir a una reducción en el efecto del clopidogrel son el incumplimiento terapéutico completo por parte del paciente, la dosis inadecuada, las diferencias en el grado de absorción y los niveles del metabolito activo.

Existen diversos factores tanto intrínsecos como extrínsecos, así como una variabilidad individual y multifactorial que puede contribuir a que se desarrolle resistencia tanto al clopidogrel como al ácido acetil salicílico; más aun, se identificaron grupos de pacientes resistentes a ambos medicamentos, los cuales están en muy alto riesgo, sobre todo si son llevados a intervencionismo coronario.

Es importante enfatizar el nombre del fabricante y marca del medicamento (Clopidogrel) proporcionado a los pacientes; como factor de biodisponibilidad y efectividad terapéutica. Fue otorgado en esta unidad: Deviplat del laboratorio Novag en tabletas de Bisulfato de clopidogrel equivalente a 75 mg de Clopidogrel con fecha de caducidad en Agosto de 2015. Así como Clopidogrel de 75 mg del laboratorio Aspen, con fecha de caducidad en mayo de 2015.

Después de la administración oral de Clopidogrel es metabolizado en el hígado por el sistema de isoenzimas perteneciente a la subfamilia CYP 1a del citocromo P450. Y convertido en 2-oxo-clopidogrel, el cual experimenta hidrólisis antes de unirse e inhibir irreversiblemente el receptor P2Y₁₂. El metabolito activo inhibe selectiva e irreversible la agregación plaquetaria inducida por el ADP, impidiendo la unión de la adenosina difosfato al receptor plaquetario. De esta manera la

activación del complejo glicoproteico GP IIb/IIIa resulta alterada. Como este complejo es el receptor más importante para el fibrinógeno, su activación impide la unión del fibrinógeno a las plaquetas lo que finalmente inhibe la agregación plaquetaria. Dado que el metabolito activo del Clopidogrel modifica de forma irreversible el receptor plaquetario, las plaquetas expuestas al fármaco permanecen alteradas el resto de su vida. El metabolito activo del Clopidogrel también inhibe la agregación plaquetaria inducida por otros agonistas. Sin embargo no inhibe la fosfodiesterasa.



El Clopidogrel in vitro es inactivo y necesita una biotransformación que se realiza en el hígado para adquirir su activación. Este compuesto es muy lábil y no ha podido ser identificado, por lo que el perfil farmacocinético corresponde al de

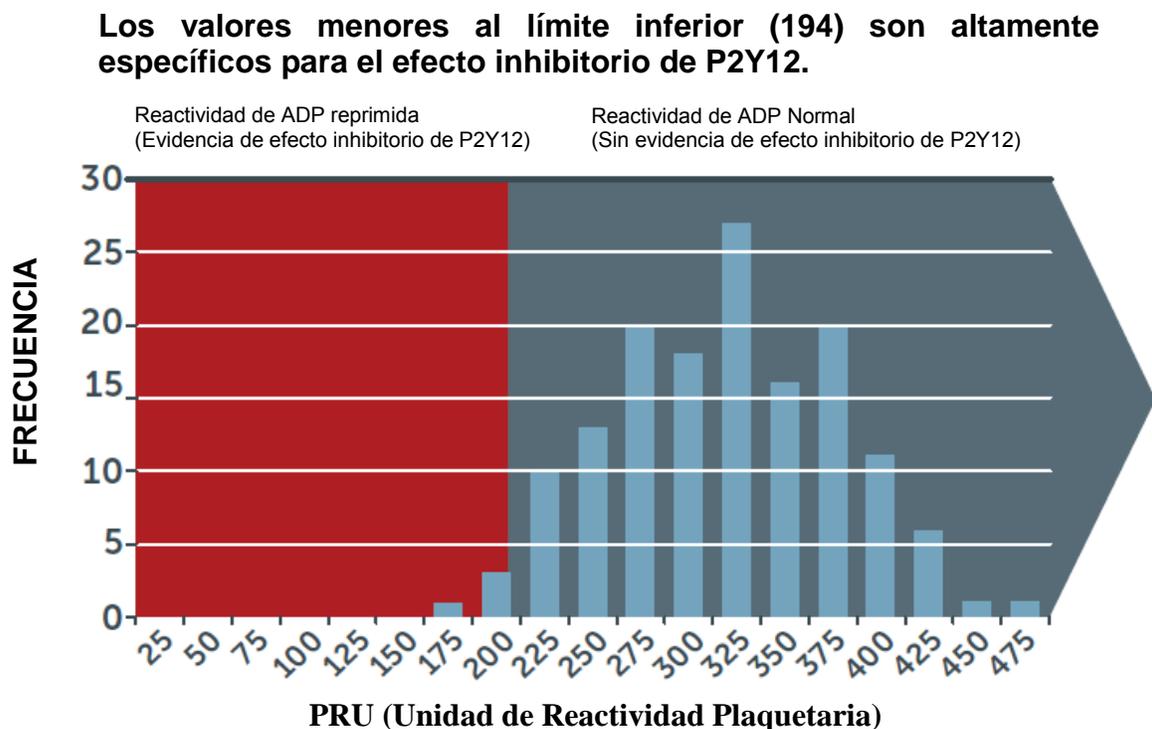
un metabolito primario inactivo, un ácido carboxílico que supone aproximadamente el 85% de los metabolitos circulantes en el plasma.

La absorción del Clopidogrel es del 50% y no es afectada significativamente por los alimentos. Las concentraciones plasmáticas máximas del metabolito primario se consiguen 1 hora después de la dosis de 75 mg. Dos horas después de una dosis oral, ya no son detectables concentraciones plasmáticas del fármaco sin alterar. El clopidogrel y su principal metabolito se unen de forma reversible a las proteínas plasmáticas. Aproximadamente el 50% del clopidogrel de marcado radioactivamente se elimina en la orina mientras que el 46% lo hace en las heces a lo largo de un periodo de cinco días; la semi vida plasmática es de aproximadamente 8 horas. Dos horas después de una única dosis oral, ya se observa una inhibición de la agregación plaquetaria. Con dosis repetidas de 75 mg por día, el máximo de inhibición de la agregación plaquetaria se consigue a los 3-7 días. En condiciones de equilibrio, la agregación plaquetaria es inhibida en un 40 - 60%. La prolongación del tiempo de hemorragia no es afectada de forma significativa por la edad, la disfunción renal o el género. La agregación plaquetaria y el tiempo de hemorragia vuelve gradualmente a su nivel basal unos cinco días después de la discontinuación del tratamiento.

Estas características farmacocinéticas especiales y complejas, que incluyen un primer paso hepático, variaciones sustanciales en la absorción, interacción con otros medicamentos y polimorfismo en las enzimas metabólicas, generan una respuesta individual e impredecible a la terapia, favoreciendo la aparición de fracasos terapéuticos que hacen de esta una terapia imperfecta, se estima que

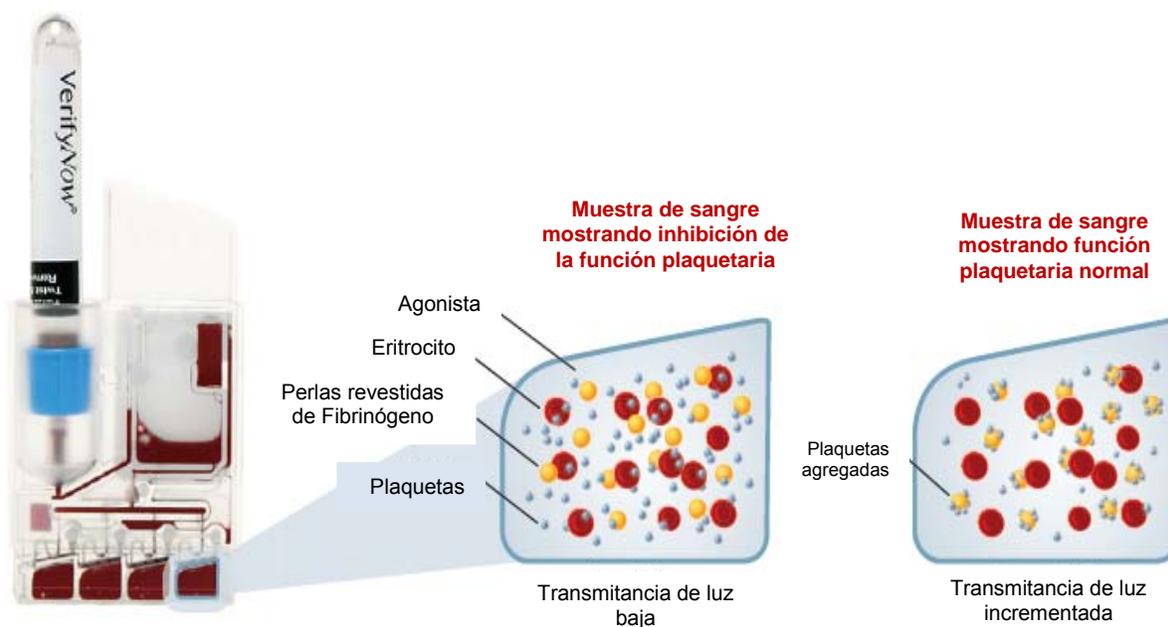
esta tasa de resistencia puede variar entre el 4 al 30% en múltiples estudios. En nuestro medio no existen estudios que permitan cuantificar la presencia de resistencia a la terapia antiagregante con tienopiridinas o su impacto en la práctica clínica.⁶¹⁻⁶²

La prueba de P2Y12 VerifyNow está diseñada para cuantificar el bloqueo de los receptores plaquetarios P2Y12. La prueba se basa en la capacidad de las plaquetas activadas para unirse al fibrinógeno. Las micropartículas recubiertas de fibrinógeno se agregan en la sangre completa de forma proporcional al número de receptores plaquetarios de la GP IIb/IIIa expresados.



La transmitancia de la luz aumenta a medida que las plaquetas activadas se aglutinan y se unen a las microesferas recubiertas de fibrinógeno. El instrumento

mide este cambio de la señal óptica y comunica los resultados en unidades de reacción de P2Y₁₂ (PRU). La tasa de agregación de las microesferas es más rápida y reproducible si las plaquetas están activadas; por tanto, se incorpora el reactivo adenosina-5-difosfato (ADP) al canal de prueba para inducir la activación plaquetaria. Se incluye en la mezcla reactiva prostaglandina E1 (PGE1) para aumentar la especificidad del resultado de PRU para reflejar la agregación plaquetaria mediada por P2Y₁₂.⁶³⁻⁷²



El Colegio Americano de Cardiología (ACC) y la Asociación Americana del Corazón (AHA) actualizaron las guías para el manejo de pacientes con Angina Inestable e IAM, con la incorporación de una nueva recomendación en la clase IIb; que sugiere evaluar la reactividad plaquetaria en los pacientes con alto riesgo con eventos recurrentes y considerar estrategias de tratamiento alternativas en pacientes con alta reactividad plaquetaria residual en la terapia de clopidogrel.⁶³⁻⁷²

Igualmente la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) incorporó una nueva recomendación de clase IIb; para considerar las pruebas de la función plaquetaria. Así como la modificación de tratamiento basado en mediciones de reactividad plaquetaria en casos seleccionados.⁷²

Justificación.

Existe una población de pacientes con enfermedad arterial coronaria que presenta baja respuesta al tratamiento con Clopidogrel, lo cual se ha asociado con recurrencia de síndrome coronario agudo e infarto del miocardio en lapsos cortos de tiempo, provocados por un estado de activación tanto plaquetaria como endotelial a pesar del tratamiento. Este problema ha llegado a ser tan importante que se ha acuñado el término “Resistencia a Clopidogrel”. En la población mexicana no existen estudios publicados que indiquen el grado de respuesta al Clopidogrel.

En este estudio se pretende determinar la prevalencia de resistencia al Clopidogrel por medio de la realización de agregometría plaquetaria por transferencia de luz con el sistema Verify Now en pacientes con infarto agudo de miocardio.

Planteamiento del problema.

Los anti agregantes plaquetarios forman parte importante en el tratamiento de pacientes con síndrome coronario agudo, estos han demostrado reducción en el riesgo de muerte, infarto del miocardio y necesidad de revascularización urgente.

Algunos pacientes presentan eventos cardiovasculares mayores a pesar de recibir estos medicamentos. El impacto de la resistencia a estos; ha sido material de múltiples investigaciones. En este estudio se pretende determinar la prevalencia de resistencia al Clopidogrel por medio de la realización de agregometría plaquetaria por transferencia de luz con el sistema Verify Now en pacientes con infarto agudo del miocardio, atendidos en Hospital de tercer nivel.

Pregunta científica.

¿Cuál es la frecuencia de pacientes con resistencia al Clopidogrel con Infarto agudo de miocardio, estudiados en el Hospital Regional 1° de Octubre?

Hipótesis.

La prevalencia de resistencia al Clopidogrel en paciente con Infarto agudo del miocardio, estudiados en Hospital de Tercer nivel es del 30%.

Objetivo general.

Determinar la frecuencia de resistencia a Clopidogrel medida por agregometría por transferencia de luz en los pacientes con infarto agudo de miocardio, atendidos en el Hospital Primero de Octubre de Julio de 2012 a Diciembre de 2013.

Objetivos específicos.

1. Describir las características clínicas y epidemiológicas de los pacientes con resistencia al Clopidogrel.
2. Realizar un análisis descriptivo de las comorbilidades en base a los resultados.

Metodología.

Diseño y tipo de estudio.

Se trata de un estudio descriptivo-transversal.

Tomando en cuenta que en la literatura y datos previos con la fórmula para estudios de prevalencia con una proporción del 30%, un margen de error de 5% y un nivel de confianza de 95% se calcula un tamaño de muestra de 156 pacientes.

Población de estudio.

Pacientes mayores de 18 años, atendidos en el Hospital Regional 1° de Octubre con Infarto Agudo de Miocardio. De Julio de 2012 a Diciembre de 2013.

Universo de Trabajo.

Unidad Cardiovascular del Hospital Regional 1° de Octubre.

Definición del grupo a intervenir.

Paciente mayores de 18 años con Infarto Agudo de Miocardio que hayan recibido tratamiento con Clopidogrel; ya sea 75 mg vía oral los últimos 7 días, o 300 mg vía oral de 6 a 8 horas previas, o 600 mg vía oral de 4 a 6 horas previas. Atendidos en el Hospital Regional 1° de Octubre. De Julio de 2012 a Diciembre de 2013.

Criterios de Inclusión.

- Pacientes que hayan aceptado y firmado el consentimiento informado para realización de Cateterismo cardiaco y Angioplastia.
- Pacientes mayores de 18 años, diagnosticados con Infarto agudo del miocardio que hayan recibido tratamiento con Clopidogrel; mínimo 75 mg vía oral los últimos 7 días, o 300 mg vía oral de 6 a 8 horas previas, o 600 mg vía oral de 4 a 6 horas previas.
- Pacientes con Infarto agudo del miocardio e intervencionismo coronario percutáneo previo en tratamiento con Clopidogrel.

Criterios de Exclusión.

- Pacientes que hayan suspendido el tratamiento de Clopidogrel por cualquier razón; en los últimos 7 días previos.
- Paciente que no hayan cumplido con el tiempo de antiagregación plaquetaria, según la dosis recibida de Clopidogrel.
- Uso de un inhibidor de la GP IIb/IIIa.
- Uso de Omeprazol en las últimas 24 horas.

Criterios de Eliminación.

- Uso de anticoagulación oral crónica.
- Contraindicaciones para el uso de Clopidogrel.
- Trombocitopenia (<100.000 plaquetas).

Tipo de Muestreo.

No probabilístico. Pacientes con Infarto Agudo de Miocardio con criterios de Inclusión.

Tabla de Variables.

VARIABLE	CONCEPTO	TIPO DE VARIABLE	ESCALA DE MEDICION
EDAD:	Años cumplidos.	Continua	Años
Sexo	Género	Dicotómica	Masculino Femenino
Fecha:	Medida en día, mes y año.	Continua	Día/Mes/Año
Uso de Clopidogrel:	Pacientes con ingesta de Clopidogrel.	Dicotómica	SI/NO
PRU:	Resultado de agregación plaquetaria medida por transferencia de luz en sistema Verify Now.	Continua	Unidades
Diabetes mellitus tipo 2:	Antecedente de Diabetes mellitus.	Dicotómica	SI/NO
Hipertensión arterial:	Antecedente de Hipertensión arterial.	Dicotómica	SI/NO
Dislipidemia:	LDL >100, o HDL > 40, o Colesterol total > o 200, o Trigliceridos > 150.	Dicotómica	SI/NO
Tabaquismo	Intoxicación crónica producida por el abuso del tabaco	Dicotómica	SI/NO
IAM con elevación ST:	Elevación del segmento ST en Electrocardiograma de al menos 0.1 mV, en al menos dos derivaciones continuas, o presencia de bloqueo completo de rama izquierda de reciente aparición.	Dicotómica	SI/NO

IAM sin elevación ST:	Cambios en el segmento ST sin elevación que sugieran isquemia, con elevación de enzimas cardiacas y troponina I.	Dicotómica	SI/NO
-----------------------	--	------------	-------

Metodología de recolección de la información.

Se realizó una revisión de expedientes de los pacientes seleccionados tomando en cuenta el tiempo y la dosis aplicada de Clopidogrel previos a la realización de agregometría en el sistema Verify Now por el método de transferencia de luz. Quedando toda la información requerida en la base de datos.

Análisis Estadístico.

Tomando en cuenta la literatura una proporción del 30%, un margen de error de 5% y un nivel de confianza de 95% se calculó un tamaño de muestra de 156 pacientes. Se recabó información del expediente clínico para el llenado de la base de datos. Y se realizó un análisis descriptivo de la frecuencia para calcular la prevalencia, tomando como punto de corte el valor de PRU mayor a 194 como inadecuada antiagregación plaquetaria.

El análisis descriptivo de los parámetros de estudio se realizó con los valores de las frecuencias y su intervalo de confianza al 95%. Con el programa SPSS Statistics v21. Utilizado la T de Student para muestras independientes.

También se realizó un análisis descriptivo con cálculo de Chi cuadrada, de las variables asociadas y las comorbilidades que pudieron contribuir a un resultado alterado de la prueba de escrutinio.

Resultados.

Dentro del tiempo comprendido se obtuvo un total de 161 pacientes, excluyéndose 5 por haber recibido previamente Inhibidor de la glucoproteína IIb/IIIa, Integrándose 156 pacientes de los cuales 42 (27%) fueron mujeres y 114 (73%) hombres, (Tabla 1, Gráfica 1). Con una edad mínima de 39 años y una máxima de 93 años, edad promedio de 63 +/- 12. (Tabla 2, Gráfica 2). Obteniendo como valor mínimo de PRU de 18 y máximo de 378 con media de 213 +/- 73. (Tabla 3, Gráfica 3). Resultando una frecuencia de 96 (61.5%) de pacientes con inadecuada anti agregación plaquetaria; Quedando en este rubro el 93% de las mujeres y el 50% de los hombres. (Tabla 5, Gráfica 5). Por otro lado 60 (38.5%) pacientes presentaron adecuada anti agregación plaquetaria en respuesta a la acción del Clopidogrel. (Tabla 4, Gráfica 4)

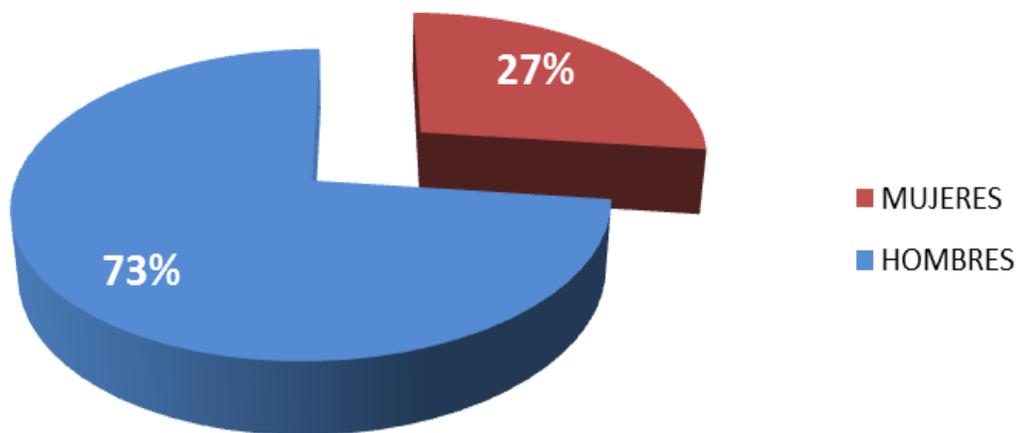
De acuerdo a las comorbilidades, de los 156 pacientes; resultaron con Diabetes mellitus 68 (44%) 0.4 de los cuales 48 (71%) mal anti agregados y 20 (29%) bien anti agregados. Con Hipertensión arterial sistémica 82 (52%) 0.00 de los cuales 59 (72%) mal anti agregados y 23 (28%) bien anti agregados. Con Dislipidemia 85 (54%) 0.2 de los cuales 58 (69%) mal anti agregados y 26 (31%) bien anti

agregados. Con Tabaquismo activo 59 (37%) 0.6 de los cuales 35 (59%) mal anti agregados y 24 (41%) bien anti agregados. (Tabla 6, Grafica 6)

Se realizó un ajuste, descartando a los pacientes con factores de pudieran contribuir a un valor de PRU alterado; tomando en cuenta a los paciente sin comorbilidades y un valor de PRU elevado; resultando de un 40% la prevalencia de pacientes con inadecuada anti agregación plaquetaria dentro de la población estudiada.

TABLAS Y GRÁFICAS.**Tabla 1. Frecuencia de pacientes por Género**

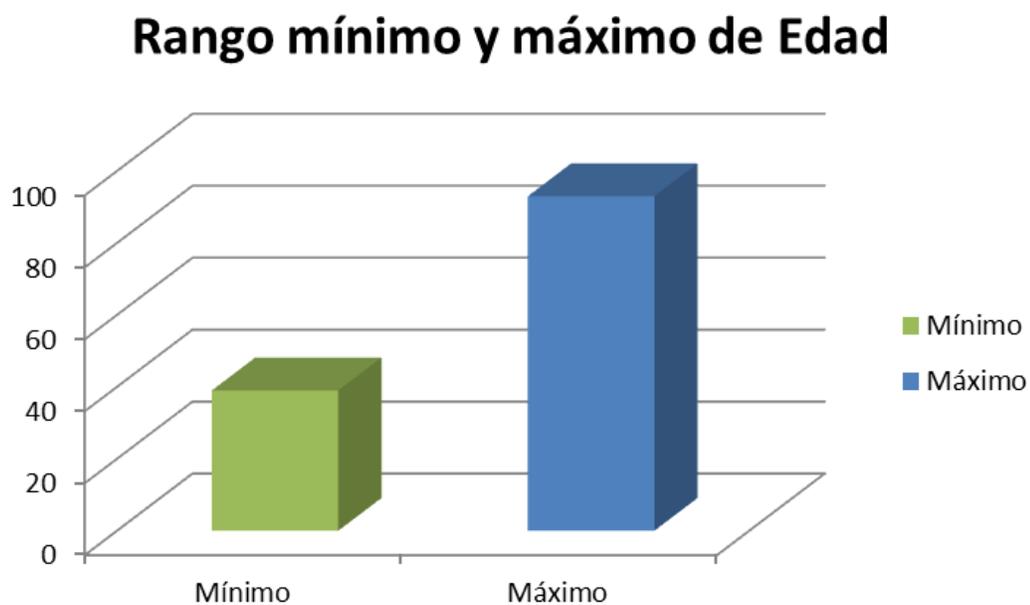
	Frecuencia	Porcentaje
MUJERES	42	26.9 %
HOMBRES	114	73.1 %
Total	156	100.0 %

Frecuencia de pacientes por Género

Gráfica 1

Tabla 2. Rango mínimo y máximo de Edad

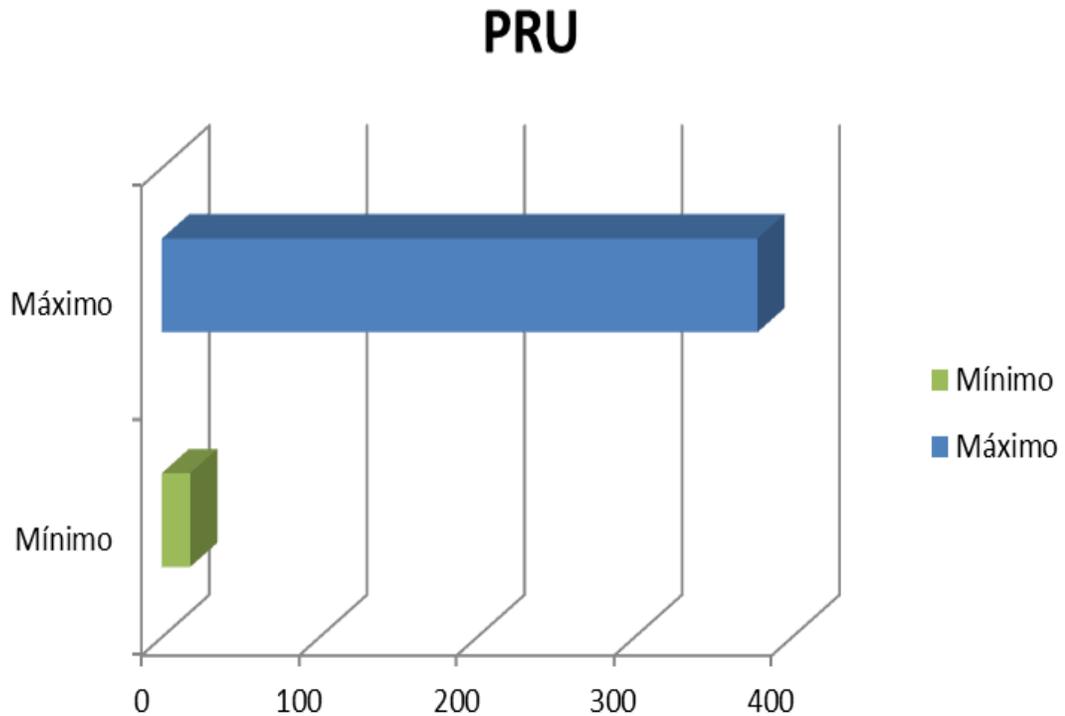
	Mínimo	Máximo	Media	Desviación Estándar
Edad	39	93	63.34	11.832



Gráfica 2

Tabla 3. Valor de PRU mínimo y máximo obtenido

	Mínimo	Máximo	Media	Desviación Estándar
PRU	18	378	213.46	73.206

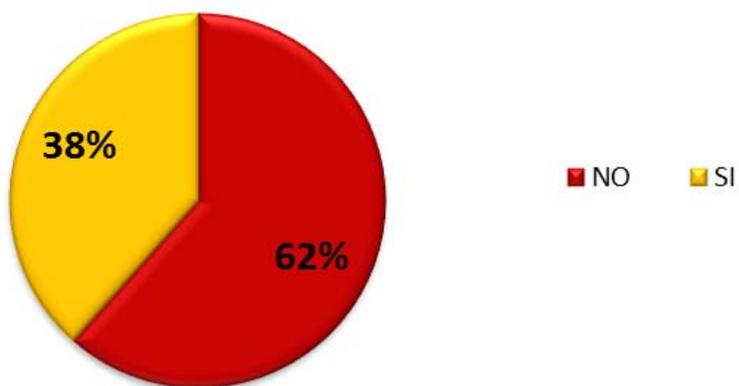


Gráfica 3

Tabla 4. Frecuencia de pacientes con Anti agregación Plaquetaria posterior a dosis de carga de Clopidogrel

	Frecuencia	Porcentaje
NO	96	61.5 %
SI	60	38.5 %
Total	156	100.0 %

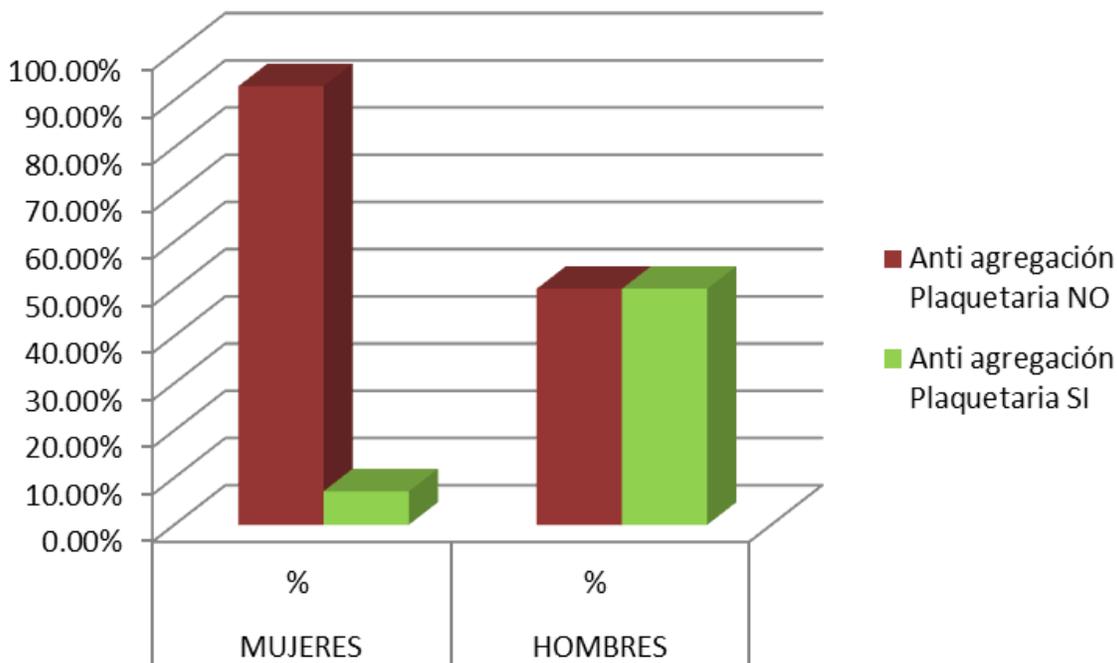
Frecuencia de pacientes con anti agregación Plaquetaria



Gráfica 4

Tabla 5. Porcentaje de pacientes con anti agregación plaquetaria en base al género

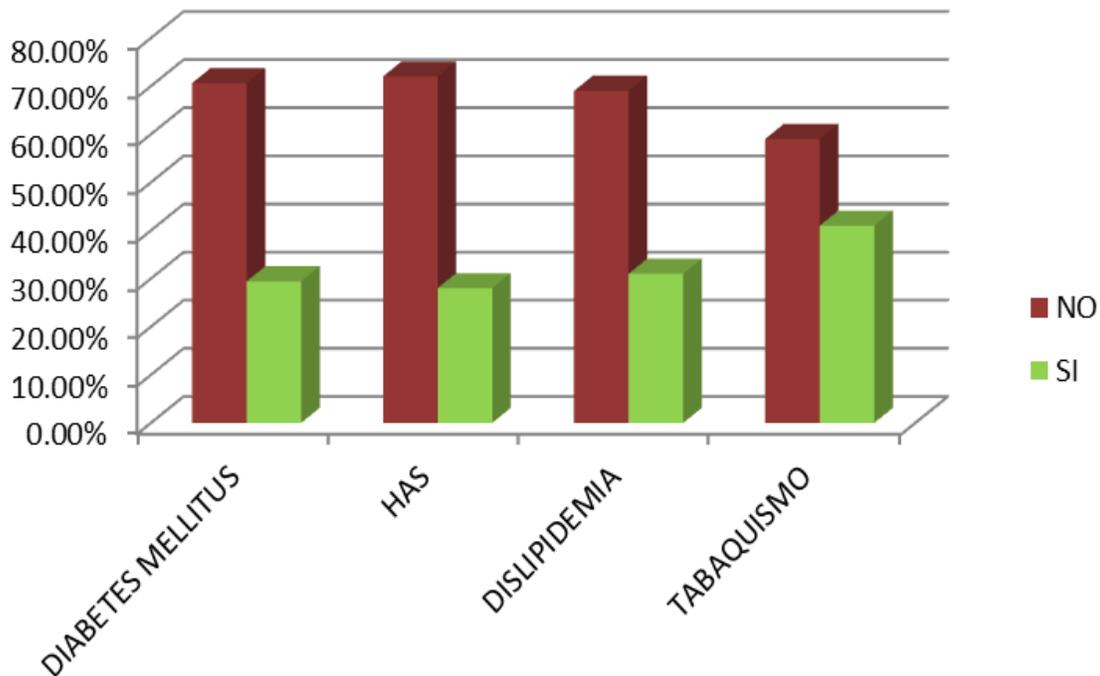
			Anti agregación Plaquetaria		Total
			NO	SI	
Genero	MUJER	No. Pacientes	39	3	42
		%	92.9%	7.1%	
	HOMBRE	No. Pacientes	57	57	114
		%	50.0%	50.0%	
Total		No. Pacientes	96	60	156
		%	61.5%	38.5%	



Gráfica 5

TABLA 6. COMORBILIDADES Y ANTIAGREGACION PLAQUETARIA

Comorbilidad	ANTIAGREGACION PLAQUETARIA	
	NO	SI
Diabetes mellitus	48 (70.6%)	20 (29.4%)
Hipertensión arterial sistémica	59 (72%)	23 (28%)
Dislipidemia	59 (69%)	26 (31%)
Tabaquismo	35 (59%)	24 (41%)



Gráfica 6

Conclusión y Discusión.

En este estudio se logró determinar la frecuencia de pacientes con inadecuada anti agregación plaquetaria, que ingresaron con diagnóstico de Infarto Agudo de Miocardio y que recibieron tratamiento con Clopidogrel en dosis de carga. Resultando en un porcentaje de 61.5%; de los cuales se realizó un ajuste, descartando a los pacientes portadores de Diabetes mellitus con mal control metabólico y dislipidemia; obteniéndose una prevalencia del 40% en la población estudiada. La cual contrasta con los datos obtenidos de la literatura que menciona un 30% de los pacientes tratados con las dosis convencionales de Clopidogrel no muestran una adecuada anti agregación plaquetaria. (Nguyen TA, Diodati JG, Pharand C. Resistance to clopidogrel: a review of the evidence. J Am Coll Cardiol. 2005; 45(8): 1157-64).

Teniendo como principales causas la presencia de polimorfismo genético, factores celulares y alteraciones en la biodisponibilidad del fármaco.

Se comprobó la frecuencia de Infarto Agudo de Miocardio en el género masculino como factor de riesgo, con un porcentaje del 73% del total estudiado; de los cuales el 50% presentó resistencia al Clopidogrel. Es importante destacar el resultado marcado y representativo obtenido con respecto al género femenino, teniendo una inadecuada anti agregación plaquetaria y resistencia al Clopidogrel en el 93% de las mujeres estudiadas.

Por otro lado también se identificó a algunos pacientes que sufrieron síndrome coronario agudo e Infarto del miocardio en más de una ocasión en el periodo estudiado, encontrándose todos ellos con niveles de PRU por arriba de lo esperado, concluyéndose también la existencia de resistencia al Clopidogrel; sin embargo presentando de igual manera la presencia de descontrol metabólico y factores de riesgo asociados a la génesis de la cardiopatía isquémica.

Perspectivas.

Este estudio pretende ser el inicio de otros de la misma línea de investigación; que demuestren la existencia de este problema de salud y así sensibilizar a las autoridades correspondientes de la necesidad de alternativas terapéuticas ya existentes en el medio privado; que pudieran prevenir y reducir en un futuro la incidencia de eventos coronarios agudos. Lo que conllevaría a una reducción en la morbi-mortalidad y sobre todo en los insumos requeridos para la atención de este tipo de pacientes.

Por otro lado, la detección de una respuesta pobre a la medicación implementada por medio de la agregometría por transferencia de luz nos permitirá estratificar a los pacientes con riesgo y con necesidad de ajuste terapéutico.

Bibliografía.

1. Rosamond W, Flegal K, Friday G, et al. Heart disease and stroke statistics-2007 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation* 2007;115:e69-171.
2. Armando García-Castillo, Carlos Jerjes-Sánchez, Pedro Martínez Bermúdez, et, al. “Registro mexicano de Síndromes Coronarios Agudos (RENASICA II)”. *Arch Cardiol Mex* 2005; 75.
3. Hansson G. Inflammation, Atherosclerosis, and Coronary Artery Disease. *N Engl J Med* 2005; 352:1685-95.
4. David G, Patrono C. Platelet Activation and Atherothrombosis. *N Engl J Med* 2007; 357:2482-94.
5. Antithrombotic Trialists’ Collaboration. Collaborative metaanalysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high-risk patients. *BMJ* 2002; 324:71–86.
6. Sabatine MS, Cannon CP, Gibson CM, et al. Addition of clopidogrel to aspirin and fibrinolytic therapy for myocardial infarction with ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2005;352:1179-1189.

7. Chen ZM, Jiang LX, Chen YP, et al. Addition of clopidogrel to aspirina in 45,852 patients with acute myocardial infarction: randomized placebo-controlled trial. *Lancet* 2005;366:1607-1621.
8. Mehta SR, Yusuf S, Peters RJ, et al. Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirina followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI-CURE study. *Lancet* 2001;358:527-533.
9. Steinhubl SR, Berger PB, Mann JT 3rd, et al. Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 288:2411-2420.
10. Geisler T, Schaeffeler E, Dippon J, Winter S, Buse V, Bischofs C, Zuern C, Moerike K, Gawaz M, Schwab M. CYP2C19 and nongenetic factors predict poor responsiveness to clopidogrel loading dose after coronary stent implantation. *Pharmacogenomics* 2008; 9:1251–1259.
11. Wang T, Deepak L, Topol E. Aspirin and clopidogrel resistance: emerging clinical entity *European Heart Journal* (2006) 27, 647–654.
12. Selwyn AP. Prothrombotic and antithrombotic pathways in acute coronary syndromes. *Am J Cardiol* 2003; 91:3H–11H. 49
13. Pena Ana, Collet J, Hulot J, Silvain J, Barthélémy O, Beygui F, Funck-Brentano C, Montalescot G. Can We Override Clopidogrel Resistance? *Circulation* 2009;119;2854-2857.

14. Simon T, Verstuyft C, Mary-Krause M, Quteineh L, Drouet E, Méneveau N, Steg G, Ferrières J, Danchin N, Becquemont L, for the French Registry of Acute St-Elevation and Non–St-Elevation Myocardial Infarction (FAST-MI) Investigators. Genetic determinants of response to clopidogrel and cardiovascular events. *N Engl J Med.* 2009; 360: 363–375.
15. Mega JL, Close SL, Wiviott SD, Shen L, Hockett RD, Brandt JT, Walker JR, Antman EM, Macias W, Braunwald E, Sabatine MS. Cytochrome P-450 polymorphisms and response to clopidogrel. *N Engl J Med.* 2009; 360:354 – 362.
16. Desta Z, Zhao X, Shin JG, et al. Clinical significance of the cytochrome P450 2C19 genetic polymorphism. *Clin Pharmacokinet.* 2002; 41:913–958.
17. Matetzky S, Shenkman B, Guetta V, et al. Clopidogrel resistance is associated with increased risk of recurrent atherothrombotic events in patients with acute myocardial infarction. *Circulation* 2004; 109: 3171–5.
18. Lev EI, Patel RT, Maresh KJ, et al. Aspirin and clopidogrel drug response in patients undergoing percutaneous coronary intervention the role of dual drug resistance. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47:27–33.
19. Price M. Bedside Evaluation of Thienopyridine Antiplatelet Therapy. *Circulation* 2009;119;2625-2632.

20. Hochholzer W, Trenk D, Bestehorn HP, Fischer B, Valina CM, Ferenc M, Gick M, Caputo A, Buttner HJ, Neumann FJ. Impact of the degree of periinterventional platelet inhibition after loading with clopidogrel on early clinical outcome of elective coronary stent placement. *J Am Coll Cardiol.* 2006;48:1742–1750.
21. Geisler T, Langer H, Wydymus M, Gohring K, Zurn C, Bigalke B, Stellos K, May AE, Gawaz M. Low response to clopidogrel is associated with cardiovascular outcome after coronary stent implantation. *Eur Heart J.* 2006;27:2420 –2425.
22. Cuisset T, Frere C, Quilici J, Barbou F, Morange PE, Hovasse T, Bonnet JL, Alessi MC. High post-treatment platelet reactivity identified low responders to dual antiplatelet therapy at increased risk of recurrent cardiovascular events after stenting for acute coronary syndrome. *J Thromb Haemost.* 2006;4:542–549
23. Gurbel PA, Bliden KP, Guyer K, Cho PW, Zaman KA, Kreutz RP, Bassi AK, Tantry US. Platelet reactivity in patients and recurrent events poststenting: results of the PREPARE POST-STENTING Study. *J Am Coll Cardiol.* 2005;46:1820 –1826.
24. Buonamici P, Marcucci R, Migliorini A, Gensini GF, Santini A, Paniccchia R, Moschi G, Gori AM, Abbate R, Antoniucci D. Impact of platelet reactivity after clopidogrel administration on drug-eluting stent thrombosis. *J Am Coll Cardiol.* 2007; 49:2312–2317.

25. Bliden KP, DiChiara J, Tantry US, Bassi AK, Chaganti SK, Gurbel PA. Increased risk in patients with high platelet aggregation receiving chronic clopidogrel therapy undergoing percutaneous coronary intervention: is the current antiplatelet therapy adequate? *J Am Coll Cardiol.* 2007; 49: 657–666.
26. Matetzky S, Shenkman B, Guetta V, et al. Clopidogrel resistance is associated with increased risk of recurrent atherothrombotic events in patients with acute myocardial infarction. *Circulation* 2004; 109: 3171–5.
27. Cuisset T, Frere C, Quilici J, Barbou F, Morange PE, Hovasse T, Bonnet JL, Alessi MC. High post-treatment platelet reactivity identified low responders to dual antiplatelet therapy at increased risk of recurrent cardiovascular events after stenting for acute coronary syndrome. *J Thromb Haemost.* 2006;4:542–549
28. Gurbel PA, Bliden KP, Guyer K, Cho PW, Zaman KA, Kreutz RP, Bassi AK, Tantry US. Platelet reactivity in patients and recurrent events poststenting: results of the PREPARE POST-STENTING Study. *J Am Coll Cardiol.* 2005; 46:1820 –1826.
29. Hochholzer W, Trenk D, Bestehorn HP, et al. Impact of the degree of periinterventional platelet inhibition after loading with clopidogrel on early clinical outcome of elective coronary stent placement. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:1742–50.

30. Wang TH, Bhatt DL, Topol EJ. Aspirin resistance: an emerging clinical entity. *Eur Heart J* 2005; 93: 02-08.
31. Bhat DL. Aspirin resistance: more than just a laboratory curiosity. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 1127-29.
32. Hankey GJ, Eikelboom JW. Aspirin resistance. *Lancet* 2006; 367: 606-617.
33. Mason P J, Jacobs AK, Freedman JE. Aspirin resistance and atherothrombotic disease. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 986-93.
34. Cattaneo M. Aspirin and clopidogrel: efficacy, and the issue of drug resistance. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004; 24: 1980-87.
35. Buchanan MR, Brister SJ. Individual variation in the effect of ASA on platelet function: implications for the use of ASA clinically. *Can J Cardiol* 1995; 11: 221-7.
36. Califf RM, DeLong ER, Ostbye T, Muhlbaier LH, Chen A, LaPointe NA, et al. Underuse of aspirin in a referral population with documented coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2002; 89: 653-61.
37. Serabruany VL, Malinin AL, Jerome SD, Lowry DR, Morgan AW, Sane DC, et al. Effects of clopidogrel and aspirin combination versus aspirin alone on platelet aggregation and major receptor expression in patients with heart failure (PLUTO-CHF) trial. *Am Heart J* 2003; 146: 713-20.

38. Undas A, Brummel K, Musial J, Mann KG, Szczeklik A. PI (A2) polimorfism of beta 3 integrins is associated with enhance thrombin generation and impaired antithrombotic action of aspirin at the site of microvascular injury. *Circulation* 2001; 104: 2666-72.
39. Pontiggia L, Lassila R, Pederiva S, Schmid HR, Burger M, Beer JH. Increased platelet-collagen interaction associated with double homozygosity for receptor polimorfism of platelet GPIa and GP IIIa. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002; 22: 2093-98.
40. Nguyen TA, Diodaty JG, Pharand C. Resistance to clopidogrel: A review of the evidence. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 1157-64.
41. Taubert D, Kastrati A, Harlfingers S, Gorchakova O, Lazar A, von Beckerat N, et al. Pharmacokinetics of clopidogrel after administration in high loading dose. *Thromb Haemost* 2004; 92: 311-316.
42. Wiviott SD, Antmann EM. Clopidogrel resistance: a new chapter in a fast-moving story. *Circulation* 2004; 109: 3064-7.
43. Lau WC, Gurbel PA, Watkins PB, Neer CJ, Hoops AS, Carville DG, et al. Contribution of hepatic citocrome P450 3A4 metabolic activity to the phenomenon of clopidogrel resistance. *Circulation* 2004; 109: 166-71.
44. Lau WC, Waskell LA, Watkins PB, Neer CJ, Horowitz K, Hoop AS, et al. Atorvastatin reduces the ability of clopidogrel to inhibit platelet aggregation: a new drug-drug interaction trial. *Circulation* 2003; 108: 921-24.

45. Saw J, Steinhubl SR, Berger PB, Kereakis DJ, Serebruany VL, Brennan D, Topol EJ. Lack of adverse clopidogrel-atorvastatin clinical interaction from secondary analysis of a randomised, placebo-controlled clopidogrel trial. *Circulation* 2003; 107: 332-37.
46. Serebruany VL, Midei MG, Malinin AL, Oshrine BR, Lowry DR, Sane DC, et al. Absence of interaction between atorvastatin or others statins and clopidogrel: results of interaction study. *Arch Intern Med* 2004; 164: 2051-57.
47. Gorchakova O, von Beckerat N, Gawaz M, Mocz A, Joost A, Schomig A, et al. Antiplatelet effect of a 600 mg loading dose of clopidogrel are not attenuated in patients receiving atorvastatin or simvastatin for at least 4 weeks prior to coronary artery stenting. *Eur Heart J* 2004; 25: 1898-1902.
48. Angiolillo D, Ortiz A, Bernardo E, Macaya C, Bass T, Costa M. Variability in individual responsiveness to clopidogrel. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 1505-16.
49. Jeremo P, Lindahl TL, Fransson SG, Richter A. Individual variations of platelet inhibition after loading dose of clopidogrel. *J Intern Med* 2002; 252: 233-8.
50. Muller I, Besta F, Schulz C, Massberg S, Schoring A, Gawaz M. Prevalence of clopidogrel non-responders among patients with stable angina pectoris scheduled for elective coronary stent placement. *Thromb Haemost* 2003; 91: 1123-25.

51. Mobley JE, Bresee SJ, Wortham DC, Craft RM, Snider CC, Carrol RC. Frequency of non-responder antiplatelet activity of clopidogrel during pre-treatment for cardiac catheterization. *Am J Cardiol* 2004; 93: 456-8.
52. 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 adjusted? *J Invasive Cardiol* 2004; 16: 169-74.
53. Serebruany VL, Steinhubl SR, Berger PB, Malinin AI, Bhatt DL, Topol EJ. Variability in platelet responsiveness to clopidogrel among 544 individuals. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 246-51.
54. Michelson AD. Platelet function testing in cardiovascular diseases. *Circulation* 2004; 110: 489-93.
55. Muller I, Seyfarth M, Rudiger S, et al. Effect of a high loading dose of clopidogrel on platelet function in patients undergoing coronary stent placement. *Heart* 2001; 85: 92-3.
56. Taubert D, Kastrati A, Harlfingers S, Gorchakova O, Lazar A, von Beckerat N, et al. Pharmacokinetics of clopidogrel after administration in high loading dose. *Thromb Haemost* 2004; 92: 311-316.
57. Lau WC, Gurbel PA, Watkins PB, Neer CJ, Hoops AS, Carville DG, et al. Contribution of hepatic cytochrome P450 3A4 metabolic activity to the phenomenon of clopidogrel resistance. *Circulation* 2004; 109: 166-71.

58. Soffer D, Moussa I, Harjai K, Boura JA, Dixon SR, Grines CL et al. Impact of angina class on inhibition of platelet aggregation following clopidogrel loading in patients undergoing coronary interventions: do we need more aggressive dosing regimens in unstable angina? *Catheter Cardiovasc Interv* 2003; 59: 21-25.
59. Matetzky S, Shenkman B, Guetta V, Shechter M, Biernart R, Goldenberg I, et al Clopidogrel resistance is associated with increased risk of recurrent atherothrombotic events in patients with acute myocardial infarction. *Circulation* 2004; 109: 3171-3175.
60. Lev EI, Patel TR, Maresh KJ, Guthikonda S, Granada J, De Lao T, et al. Aspirin and clopidogrel drug response in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *J Am Coll cardiol* 2006; 47: 27-33.
61. Schmitz G, Rothe G, Ruf A, Barlage S, Tschöpe D, Clemetson KJ, Goodall AH, Michelson AD, Nurden AT, Shankey TV, European Working Group on Clinical Cell Analysis: Concensus Protocol for the flow cytometric characterization of platelet function. *Thromb Haemost* 1998; 79:885-896.
62. Konstantopoulos K, Grotta JC, Sills C, Wu KK. Shear-induced platelet aggregation in normal subjects and stroke patients. *Thromb Haemost* 1995;74 (5): 1329-1334.
63. Plavix (clopidogrel bisulfate) tablets Prescribing Information. Bristol-Myers Squibb/Sanofi Pharmaceuticals Partnership. 3/2010 Update.

64. Price, MJ et al. Am J Cardiol 2006;98:681-684.
65. Hochholzer W. et al. Circulation. 2005;111:2560-2564.
66. Ticlid (ticlopidine hydrochloride) tablets. Prescribing Information. Roche Laboratories Inc. Revised 12/2005.
67. Effient (prasugrel) tablets Prescribing Information. Daiichi Sankyo, Inc. and Eli Lilly and Company. July 10, 2009.
68. VerifyNow IIb/IIIa Test Package Insert. 14320.K. 2009-06-10.
69. Increased Active Metabolite Formation Explains the Greater Platelet Inhibition With Prasugrel Compared to High-dose Clopidogrel. June 26, 2007.
70. Husted S et al. Eur Heart J. 2006;27:1038–1047
71. Brilinta (ticagrelor) tablets prescribing information. AstraZeneca group of companies. July 20, 2011.
72. 2012 Update to The Society of Thoracic Surgeons Guideline on Use of Antiplatelet Drugs in Patients having Cardiac and Noncardiac Operations. © 2102 by the Society of Thoracic Surgeons. Published by Elsevier Inc.