



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA**



**DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGIA IGNACIO CHÁVEZ**

**TESIS**

**PARA OBTENER EL GRADO DE  
ESPECIALISTA EN CARDIOLOGÍA**

**TEMA:**

**ANTIAGREGANTES PLAQUETARIOS EN PACIENTES CON SINDROME  
CORONARIO AGUDO CON ELEVACIÓN DEL SEGMENTO ST EN EL  
INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGÍA IGNACIO CHÁVEZ.**

**CARACTERISTICAS CLÍNICAS, HALLAZGOS ANGIOGRÁFICOS Y EVOLUCIÓN HOSPITALARIA**

**PRESENTA  
FABRICIO GUSTAVO REYES QUEZADA**

**DIRECTOR DE ENSEÑANZA  
DR. JUAN VERDEJO PARÍS**

**TUTOR  
HÉCTOR GONZÁLEZ PACHECO**

**CIUDAD DE MÉXICO  
JULIO, 2016**



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**

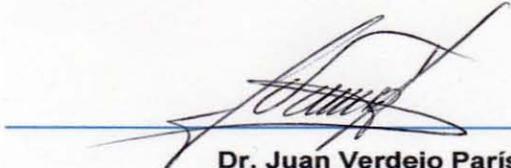


**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**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).

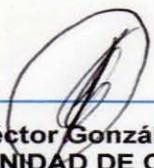
El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición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



**Dr. Juan Verdejo París**  
**DIRECTOR DE ENSEÑANZA**  
**INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGÍA IGNACIO CHÁVEZ**



**INSTITUTO NACIONAL DE**  
**CARDIOLOGÍA**  
**IGNACIO CHÁVEZ**  
**Dirección de**  
**Enseñanza**



**Dr. Héctor González Pacheco**  
**SUB-JEFE DE LA UNIDAD DE CUIDADOS CORONARIOS**  
**INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGÍA IGNACIO CHÁVEZ**



**Dr. Fabricio Gustavo Reyes Quezada**  
**RESIDENTE DE CARDIOLOGÍA**  
**INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGÍA IGNACIO CHÁVEZ**

## **AGRADECIMIENTOS**

A Dios por guiar mis pasos durante mi formación como persona y como médico.

A mi madre Aida por su amor, ejemplo y apoyo incondicional

A mis hermanas, Alexandra, Verónica y Dayanara por su apoyo

A mis sobrinos

Al Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez, por darme la oportunidad de formarme como cardiólogo y sobre todo enseñarme valores para nuestras vidas.

Al Dr. Héctor González Pacheco, por sus enseñanzas y ejemplo como persona y cardiólogo

Al Dr. Juan Verdejo, por ser parte de mi formación y ejemplo de muchas generaciones.

Al Maestro Dr. José Fernando Guadalajara Boo, por su enseñanza para formarme como cardiólogo, siempre le tendré gratitud.

## RESUMEN

**Introducción:** La doble anti agregación plaquetaria con aspirina y clopidogrel, prasugrel o ticagrelor son uno de los pilares fundamentales en el tratamiento del síndrome coronarios agudo con elevación del segmento ST. El uso de clopidogrel ha demostrado que disminuye la morbimortalidad en los pacientes que se realizaron angioplastia primaria; pero en los que recibieron prasugrel o ticagrelor no hubo una diferencia significativa. No existe información en nuestro medio sobre la frecuencia y la evolución hospitalaria de los diferentes grupos de antiagregantes plaquetarios.

**Objetivo:** Determinar la frecuencia en el uso de los antiagregantes plaquetarios como el clopidogrel, prasugrel y ticagrelor en paciente con síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST que se realizaron angioplastia coronaria transluminal percutánea primaria en los pacientes mayores de 18 años de edad que acudieron al servicio de urgencias del Instituto Nacional de Cardiología.

**Material y métodos:** Se realizó un estudio observacional, transversal, retrospectivo y comparativo, para estudiar las características y desenlaces clínicos de los pacientes que acudieron a nuestro Instituto con síndrome coronaria agudo con elevación del segmento ST en quienes se realizaron angioplastia primaria. Los datos fueron obtenidos de la base de datos de la UCC analizando del periodo comprendió entre enero del 2005 a diciembre del 2015. Los datos fueron analizados en el Software SPSS versión 16.

**Resultados:** Se analizaron a 1384 pacientes que se realizaron angioplastia primaria. De estos pacientes analizados la mayoría (1200, el 86.7%) recibieron clopidogrel, seguido del prasugrel (157, el 11.3%) y la minoría recibió ticagrelor (27, el 2%). Los pacientes que recibieron clopidogrel tuvieron más promedio de edad ( $59 \pm 12.1$  vs  $57 \pm 10.7$  y  $53 \pm 8.9$  años,  $P 0.0000$ ). En cuanto al género masculino en los 3 grupos fue el más frecuente (84.7 % vs 81.5% y 90.4%, 0.0140). Dentro de los antecedentes tenemos que la hipertensión arterial más frecuente (50.8% vs 33.3% y 39.8%,  $p 0.37$ ); seguido de la dislipidemia (41.1% Vs 33.8% y 18.5%,  $p 0.16$ ), tabaquismo actual (35.7% vs 36.3% y 37%), diabetes mellitus (33.2% vs 31.8% y 25.9%,  $p 0.700$ ). En cuanto al flujo TIMI pre ACTP el más frecuente fue del 0/1 (77.8% vs 79.6% y 81.5%,  $p 0.934$ ); en cambio en el flujo TIMI post ACTP el más frecuente fue el 3 (78.8% vs 80.9% y 88.9%,  $p 0.421$ ). En el TMP el más frecuente fue el 3 (53.3% vs 52.9% y 70.4%,  $p 0,045$ ). Con respecto a la mortalidad hubo significancia estadística en los pacientes que recibieron clopidogrel (7.9% vs 1.3% y 3.7%,  $p 0,007$ ); en cambio en las tasas de sangrado mayor (0.4 vs 0 y 0%,  $p 0.681$ ) y menor (2.7 vs 2.5 y 0%,  $p 0,690$ ) no hubo significancia estadística.

**Conclusiones:** El clopidogrel es el antiagregante más frecuentemente empleado en los paciente que se realizaron angioplastia primaria. El flujo TIMI 0/1 pre ACTP fue el más frecuentemente encontrado en cambio el flujo TIMI 3 post ACTP y el TMP 3 fue el más se presentó en los 3 grupos de antiagregantes plaquetarios, sin significancia estadística. Hubo diferencia significativa en cuanto a la mortalidad en los pacientes que recibieron clopidogrel. En cuanto al sangrado mayor y menor no hubo diferencia significativa.

## **ABREVIATURAS**

**ACTP:** angioplastia coronaria transluminal percutánea.

**SCA:** síndrome coronario agudo

**SCACEST:** síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST

**DM:** diabetes mellitus

**DS:** desviación estándar

**EVC:** evento vascular cerebral

**HAS:** hipertensión arterial sistémica

**IAM:** infarto agudo de miocardio

**IC:** intervalo de confianza

**UCC:** unidad de cuidados intensivos coronarios

**MACCE:** Eventos cardiovasculares y cerebrovasculares mayores

## ÍNDICE

### Página

RESUMEN.....	4
ABREVIATURAS.....	6
INDICE.....	7
1. Introducción y Antecedentes.....	8
1.1 Aspirina.....	9
1.2 Clopidogrel.....	10
1.3. Prasugrel.....	15
1.4 Ticagrelor.....	16
1.5 Duración de la antiagregación dual posterior a la angioplastia primaria.....	18
2. Planteamiento del problema.....	19
3. Justificación.....	21
4. Pregunta de investigación.....	22
5. Hipótesis.....	22
6. Objetivos.....	23
7. Material y Métodos.....	24
7.1 Tipo de estudio y diseño general estudio.....	24
7.2 Universo de estudio.....	24
7.3 Tamaño de la muestra.....	25
7.4. Definición de las variables.....	25
7.5 Criterios de selección.....	27
7.5.1. Criterios de inclusión.....	27
7.5.2. Criterios de exclusión.....	27
7.6 Procedimiento.....	28
7.7 Análisis estadístico.....	28
7.8. Aspectos éticos.....	29
8.Resultados.....	30
9. Discusión.....	35
10. Conclusiones.....	37
11. Bibliografía.....	38

## 1. INTRODUCCION Y ANTECEDENTES

Los síndromes coronarios agudos son aquellos cuadros clínicos que se caracterizan por un compromiso súbito de la circulación coronaria. El síntoma principal que pone en marcha el proceso diagnóstico y terapéutico es el dolor torácico el cual se puede diferenciar en 2 grupos. El primero con elevación persistente del segmento ST (> 20 min); a lo que se denomina SCA con elevación del segmento ST y generalmente refleja una oclusión coronaria aguda total y la mayoría presentara un infarto de miocardio (IM) con elevación del segmento ST (IMCEST); y el segundo son pacientes sin elevación persistente del segmento ST a lo que se denomina síndrome coronario agudo sin elevación del segmento<sup>1</sup>. Dentro de este síndrome se encuentran la angina inestable, el infarto agudo de miocardio sin elevación del segmento ST y el infarto de miocardio con elevación del segmento ST<sup>2</sup>; siendo este último el cual requiere reperfusión farmacológica o por intervención coronaria percutánea dentro de las primeras 12 horas. Además dentro del tratamiento del SCA se requieren doble antiagregación plaquetaria<sup>3</sup>.

Dentro de las estrategias de reperfusión en los pacientes con síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST (SCAEST) incluyen la angioplastia coronaria primaria (ACTP) o fibrinólisis, el uso de anticoagulación y la administración de fármacos antiagregantes plaquetarios.

Tenemos que las plaquetas y el sistema de la coagulación se activan en los SICA y se adhiere al tejido lesionado, debido a la inflamación endotelial siendo promovido por la secreción del tromboxano A<sub>2</sub>, difosfato de adenosina y otros agentes proinflamatorios. Todo

este proceso causa inducción de actividad procoagulante y activación de los receptores de glucoproteína IIbIIIa. El paso final de la agregación plaquetaria es cuando la molécula de fibrinógeno se une al receptor de glucoproteína IIbIIIa y se une a las plaquetas. Debido a este proceso en los síndromes coronarios agudos está indicada la anti agregación plaquetaria<sup>4</sup>.

Como se mencionó anteriormente en los pacientes en quienes sufren de infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST está recomendada la doble anti agregación tanto con aspirina junto con clopidogrel o los nuevos antiagregantes plaquetarios, como el prasugrel ticagrelor o cangrelor; siendo estos últimos los que permiten una mejor inhibición plaquetaria a la obtenida con el clopidogrel, reduciendo los eventos trombóticos, aunque elevando el riesgo hemorrágico<sup>5</sup>.

Estudios recientes han identificado pacientes con un mayor riesgo de sangrado con el uso de nuevos antiagregantes, permitiendo individualizar la decisión sobre la selección de los mismos acorde al riesgo hemorrágico e isquémico

## **ASPIRINA**

En el estudio ISIS-2 se evaluó la eficacia de la aspirina en pacientes con SCAEST y demostró que, en dosis de 160 mg/día, a los 30 días redujo la mortalidad cardiovascular en un 23%, en comparación con placebo, y en un 42% en combinación con la estreptoquinasa. También se observó el descenso significativo en la incidencia de reinfarto y accidente cerebrovascular (ACV)<sup>6</sup>. Según las normas norteamericanas y europeas, la aspirina se

debe administrar inicialmente en una dosis de carga de 150 a 325 mg en los pacientes que no la recibían antes y, luego, continuar con dosis de 75 a 325 mg/día<sup>7,3</sup>.

## **CLOPIDOGREL**

El clopidogrel es un inhibidor de la agregación de plaquetas, las cuales tienen una participación establecida en la fisiopatología de la enfermedad aterosclerótica y los eventos trombóticos. Este fármaco inhibe selectivamente la unión del difosfato de adenosina (ADP) al receptor plaquetario y la subsecuente activación del complejo GPIIb-IIIa, con lo cual se inhibe la agregación plaquetaria<sup>8</sup>. La vida media del principal metabolito circulante es de 8 horas después de administraciones únicas y repetidas. Se excreta aproximadamente en un 50% por orina y 46% por heces en un intervalo de 120 horas después de la administración del fármaco. Una dosis de carga de 600 mg inhibe casi completamente la agregación plaquetaria unas 2 h, mientras que con una carga de 300 mg se necesitan de 24 a 48 h para obtener el mismo grado de inhibición de la agregación<sup>9</sup>.

Tenemos que el clopidogrel en el estudio CLASSICS mostró igual equivalencia de eventos cardiacos mayores y menor tasa de eventos adversos colaterales como las complicaciones de sangrado mayor, trombocitopenia (4.6% vs 9.1% con ticlopidina)<sup>10</sup>.

Uno de los primeros estudios realizados en pacientes con cardiopatía isquémica fue el CAPRIE donde se enrolaron a 19185 pacientes que presentaron stroke isquémico, infarto de miocardio y enfermedad aterosclerótica periférica. Se asoció aspirina con clopidogrel

demostrando un riesgo anual de 5.32% de stroke isquémico, infarto de miocardio o muerte comparado con la aspirina sola que fue del 5.83% (p= 0.043). Posteriormente se realizaron otros ensayos clínicos como el Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events (CURE), una dosis de carga de 300 mg de clopidogrel seguida de 75 mg diarios de mantenimiento durante 9-12 meses, además del ácido acetilsalicílico, con lo que se redujo la incidencia de muerte por causas cardiovasculares e IAM no fatal o accidente cerebrovascular, comparada con ácido acetilsalicílico solo (el 9,3 frente al 11,4%; RR = 0,80; IC95%, 0,72-0,90; p < 0,001) en pacientes con SCASEST asociado a elevación de los marcadores cardíacos o depresión del segmento ST en el ECG o edad > 60 años con antecedentes de cardiopatía isquémica<sup>11</sup>.

En el estudio CLARITY-TIMI 28 se estudiaron a 3491 pacientes en las primeras 12 horas de evolución de su infarto agudo con elevación del segmento ST. Todos los enfermos fueron tratados con trombolítico, aspirina y heparina ajustada a peso. Se procedió a aleatorizar a terapia con clopidogrel (dosis de carga de 300 mg y dosis de mantenimiento de 75 mg/día) o con placebo; siendo el punto final primario de eficacia (combinación de arteria responsable del infarto ocluida (TIMI 0/1), muerte o infarto recurrente antes de la coronariografía) fue significativamente reducido por el clopidogrel en un 36% (15.0% vs 21.7%; p=0.001). El clopidogrel también redujo significativamente el end point de muerte cardiovascular, reinfarto o isquemia recurrente a los 30 días en un 20% (11.6% vs 14.1%; p=0.03)<sup>12</sup>. Además hay otro estudio realizado en paciente con síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST que es COMMIT/CCS-2, donde se enroló a 45.852 pacientes en

las primeras 24 horas de evolución de los síntomas. Se analizó los efectos de clopidogrel con betabloqueantes vs la aspirina sola. Se excluyó a los pacientes sometidos a ICP primaria y a los de alto riesgo hemorrágico. El clopidogrel redujo significativamente el end point primario combinado de muerte, reinfarto o ictus al alta hospitalaria (9.3% vs 10.1%;  $p=0.002$ ). La mortalidad también se redujo significativamente con el clopidogrel en un 7% ( $p=0.03$ ) así como la tasa de reinfarto (en un 13%;  $p=0.02$ )<sup>13</sup>.

Se ha documentado que la dosis de carga de 600 mg de clopidogrel tiene un comienzo de acción más rápido y un efecto inhibitor más potente que la dosis de 300 mg como lo resaltó el estudio CURRENT/Optimal Antiplatelet Strategy for Interventions (CURRENT-OASIS), donde el clopidogrel se administró a una dosis de carga de 600 mg, seguido de 150 mg diarios durante 7 días y 75 mg diarios los días siguientes, se comparó con las dosis convencionales en pacientes con IAMCEST o SCASEST. A los 30 días del objetivo combinado de muerte cardiovascular, IAM o accidente cerebrovascular (el 4,2 frente al 4,4%;  $p = 0,30$ ), pero se asoció a un aumento a los 30 días de las tasas de hemorragias mayores, valoradas según los criterios de CURRENT (el 2,5 frente al 2%;  $p = 0,01$ ) o TIMI (el 1,7 frente al 1,3%;  $p = 0,03$ ) y necesidad de transfusión sanguínea (el 2,2 frente al 1,7%;  $p = 0,01$ ). Un análisis de un subgrupo preespecificado de 17.263 pacientes (de los que el 63,1% tenía SCASEST) sometidos a ICP demostró una reducción en el objetivo primario combinado de muerte cardiovascular/IAM/accidente cerebrovascular del 3,9 frente al 4,5% ( $p = 0,039$ ) debido a una reducción de la tasa de IAM en el régimen de dosis más elevada (el 2 frente al 2,6%;  $p = 0,001$ .) La tasa de trombosis del *stent* se redujo significativamente,

independientemente del tipo de *stent*, para la trombosis en el *stent* probable o confirmada (HR = 0,69; IC95%, 0,56-0,87; p = 0,001) y la trombosis en el *stent* confirmada (HR = 0,54; IC95%, 0,39-0,74; p = 0,0001). Las hemorragias mayores definidas por CURRENT fueron más comunes con la dosis doble de clopidogrel que con la dosis estandar (el 1,6 frente al 1,1%; p = 0,009). Sin embargo, las tasas de hemorragias mayores TIMI no difirieron significativamente entre los grupos (el 1 frente al 0,7%; p = 0,074)<sup>9</sup>.

En el estudio PRAGUE-8, se evaluaron a 1028 pacientes a recibir 600 mg de clopidogrel en paciente con angina estable, el cual lo separó en 2 grupos. El primero en pacientes mayores de 6 horas antes de la angiografía electva y el segundo grupo a los pocos minutos de la ICP. No mostró diferencia significativa en los 2 grupos en cuanto al punto final primario (muerte, infarto de miocardio, stroke, repetición de ICP, 08% vs 1%); pero si hubo un incremento significativo en la tasa de sangrado menor con la dosis más temprana de clopidogrel (3.5 s 1.4%)<sup>14</sup>.

En el estudio HORIZONS AMI se aleatorizaron a pacientes con síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST que fueron sometidos a angioplastia primaria a recibir dosis de carga de 600 mg vs 300 mg de clopidogrel. Se estudiaron a 3602 pacientes que se randomizaron a recibir bivalirudina (n 1800) o heparina no fraccionada asociada a inhibidor de la glicoproteina IIb/IIIa (n 1802). Los resultados fueron que los paciente que recibienro 600 mg de carga de clopidogrel tuvieron una menor mortalidad a las 30 días comparado con lo que recibieron 300 mg de clopidogrel (1.9% vs. 3.1%, p 0.03), reinfarto (1.3% vs. 2.3%,p 0.02),

and trombosis del stent definitiva o probable (1.7% vs. 2.8%, p 0.04), sin altas tasas de sangrado. Además se comparó la heparina no fraccionada más inhibidor la la glicoproteína IIb/IIIa y bivalirudina en monoterapia con reducciones similares en eventos cardiacos adversos con 300 mg de clopidogrel (12.5% vs 12.3%) y 600 mg (10.4% vs 7.3). Por análisis multivariado la dosis de carga de 600 mg de clopidogrel fue un predictor independiente de menores tasa de eventos cardiacos a los 30 días [95% intervalo de confianza: 0.53 to 0.98], p 0.04)<sup>15</sup>.

Hay otro estudio como el ARMYDA-6 MI (Antiplatelet therapy for Reduction of MYocardial Damage during Angioplasty-Myocardial Infarction); donde se comparó dosis de carga de 600 mg y 300 mg de clopidogrel en pacientes con infarto de miocardio con elevación del segmento ST que fueron sometidos angioplastia primaria. Se analizaron 201 pacientes donde el flujo TIMI menor de 3 después de la ICP fue menos frecuente (5.8% vs 16.3%, p 0.031), eventos cardiovasculares adversos mayores a los 30 días fue igualmente menor (5.8% vs 15%, p 0.049), mientras que las complicaciones de sangrado no incrementaron<sup>16</sup>.

En base de estos estudios clínicos las guías del síndrome coronario agudo con elevación persistente del segmento ST de la Sociedad Europea de Cardiología recomiendan el uso de clopidogrel, preferiblemente cuando el prasugrel o ticagrelor no estén disponibles o estén contraindicados con nivel de evidencia IC<sup>7</sup>.

## **PRASUGREL**

El prasugrel es uno de los nuevos antiagregantes plaquetarios que se han estudiado en los últimos años, siendo inhibidor de los receptores del ADP, con lo que inhibe la agregación plaquetaria. Es un profarmaco inactivo que necesita oxidación mediante el citocromo P450 antes de convertirse en un inhibidor irreversible del P2Y<sub>12</sub>; tiene concentraciones máximas en el plasma en un plazo de 30 minutos de su administración<sup>18</sup>. La respuesta al prasugrel no parece estar afectada significativamente por los inhibidores de CYP, incluidos los inhibidores de la bomba de protones. La inhibición plaquetaria es aproximadamente 5 a 10 veces más potente que el clopidogrel con un inicio de acción a la hora de iniciar el tratamiento<sup>18</sup>.

El primer estudio donde se comparó la eficacia del prasugrel en pacientes que fueron sometidos a intervención coronaria percutánea electiva o urgente, fue el estudio JUMBO (TIMI 26) donde no hubo diferencias significativas en el sangrado con el uso de clopidogrel contra el prasugrel (1.7% vs 1.2%, 95% CI, 0.40 – 5.08); tampoco hubo diferencias con los eventos cardíacos mayores (7.2 vs 9.4, CI 95%, 0.46-1.24)<sup>19</sup>.

En el estudio TRial to Assess Improvement in Therapeutic Outcomes by Optimizing Platelet Inhibition with Prasugrel–Thrombolysis In Myocardial Infarction (TRITON-TIMI) 38, se comparó una dosis de carga de prasugrel de 60 mg seguida de 10 mg diarios con una dosis de carga de clopidogrel de 300 mg seguida de 75 mg diarios en pacientes que no habían tomado clopidogrel y se sometían a ICP, ya fuera angioplastia primaria para IAMCEST o IAMCEST reciente, o en pacientes con SCASEST de riesgo moderado a alto, una vez que se

había realizado la angiografía coronaria<sup>20</sup>. En subanálisis de los pacientes que con síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST que se realizaron angioplastia se evidenció que en los paciente que ICP primaria se hubo una reducción del punto final primaria (muerte cardiovascular, infarto miocardio no fatal y stroke no fatal) con el clopidogrel 8.2% contra el prasugrel que fue del 6.6% (HR 0.60 – 1.08 p 0.1440). Como se observa si hubo una reducción de la mortalidad pero no fue significativa en este subgrupo de pacientes. En cambio con relación a la trombosis del stent en ICP primaria hubo una reducción significativa del prasugrel comparada con el clopidogrel siendo del 2.5 contra el 1.2 respectivamente (HR 0.22- 0.84 p 0.0144). Además no hubo mayor riesgo de sangrado con el prasugrel. El prasugrel está contraindicado en pacientes con accidente cerebrovascular/accidente isquémico transitorio previo. Generalmente, su uso no está recomendado en pacientes  $\geq 75$  años de edad o en pacientes con bajo peso corporal ( $< 60$  kg), ya que no se ha asociado con un beneficio clínico neto en estos subgrupos de pacientes<sup>21</sup>.

## **TICAGRELOR**

El ticagrelor pertenece a una nueva clase química, las ciclopentiltriazolopirimidinas, y es un inhibidor oral que se une de forma reversible al P2Y<sub>12</sub> con una vida media plasmática de 12 h. Este antiagregante no es un profármaco, por lo que no requiere metabolización previa y el nivel de inhibición refleja la concentración plasmática del compuesto<sup>22</sup>. Entre sus características farmacológicas un rápido inicio de acción, una inhibición de la agregación plaquetaria superior a la obtenida con el clopidogrel y una desaparición rápida de su efecto (3-4 días) debido a su reversibilidad y una semivida corta, por lo que requiere dos tomas al día.

Aproximadamente el 30-40% de su efecto se atribuye a metabolitos activos generados en el hígado. El grado de inhibición del P2Y12 está determinado por las concentraciones plasmáticas de ticagrelor y, en menor medida, su metabolito activo; con inicio de acción del 30 minutos (50% de la inhibición plaquetaria). Este antiagregante plaquetario aumenta la concentración de fármacos metabolizados a través de CYP3A, como la simvastatina. El ticagrelor puede causar disnea transitoria al inicio del tratamiento, que no se asocia a anomalías pulmonares morfológicas o funcionales y que raramente conduce a la interrupción del tratamiento. El ticagrelor también puede asociarse a bradicardia asintomática en la primera semana de tratamiento. Ninguno de los fármacos más potentes (prasugrel o ticagrelor) debe usarse en pacientes con accidente cerebrovascular hemorrágico previo o en pacientes con enfermedad hepática de moderada a grave<sup>23</sup>.

El ticagrelor pertenece a las ciclopentilo triazolopirimidinas, provoca la inhibición reversible del receptor P2Y12 y no requiere de metabolismo hepático para su activación. También produce una inhibición plaquetaria más rápida y potente que el clopidogrel<sup>22</sup>.

En el estudio PLATElet inhibition and patient Outcomes (PLATO), se aleatorizó a los pacientes con riesgo moderado-alto de SCASEST (programados para manejo conservador o invasivo) o con IAMCEST programados para angioplastia primaria a recibir clopidogrel 75 mg diarios, con una dosis de carga de 300 mg, o una dosis de carga de ticagrelor de 180 mg seguida de 90 mg dos veces al día<sup>24</sup>. Se permitió que los pacientes que se sometían a angioplastia recibieran de manera enmascarada un bolo adicional de 300 mg de dosis de carga

de clopidogrel (dosis de carga total, 600 mg) o placebo. En el subgrupo de pacientes con síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST que fueron sometidos a intervención coronaria percutánea primaria, hubo una reducción no significativa del punto final primario (muerte cardiovascular, infarto de miocardio no fatal, stroke) del 9.4% y 10.8% con el ticagrelor y clopidogrel respectivamente (IC 95%, HR 0.75 – 1.01 p 0.07). Pero si hubo una reducción significativa de la trombosis definitiva del stent (IC 95%, HR 0.45 – 0.95 p 0.03). Así mismo no hubo una diferencia significativa en el sangrado mayor (IC 95%, HR 0.83 – 1.14 p 0.76)<sup>25</sup>.

Otro estudio que analizó al ticagrelor en los síndromes coronarios agudos que se sometieron a angioplastia primaria fue el ATLANTIC en la cual se administró 180 mg prehospitalaria o en la sala de hemodinámica. Se evaluó la resolución del ST 70% la cual fue mayor en la tratamiento prehospitalario (mediana, 75% vs 71.4%, p 0,049); además los puntos finales primarios en las primeras 24 horas (muerte, reinfarto, revascularización urgente, trombosis definitiva del stent) fue menor en el grupo prehospitalario (10.4% vs 13.7%, p 0.039)<sup>26</sup>.

## **DURACIÓN DE LA ANTI AGREGACIÓN DUAL POSTERIOR A LA ANGIOPLASTIA PRIMARIA**

De acuerdo con los resultados de los estudios CURE, TRITON-TIMI 38 y PLATO, la antiagregación dual (aspirina más un inhibidor del P2Y12) se recomienda por un año en pacientes con ICP por SCAEST<sup>27</sup>.

## 2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Las enfermedades cardiovasculares constituyen un problema de salud pública mundial por ser la primera causa de morbilidad y mortalidad en varios países.

Se calcula que en 2012 murieron por esta causa 17,5 millones de personas, lo cual representa un 31% de todas las muertes registradas en el mundo. De estas muertes, 7,4 millones se debieron a la cardiopatía coronaria, y 6,7 millones, a los AVC<sup>28</sup>. En México, se considera que la mortalidad por enfermedad cardiovascular corresponde al 26%<sup>29</sup>.

Dentro de los síndromes coronarios agudos en el registro Euro Heart Survey on acute coronary Síndromes; el 47% tuvieron diagnóstico de síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST, el 48 síndrome coronario agudo sin elevación del segmento y el 5% con patrón electrocardiográfico no determinado. En cuanto a la mortalidad hospitalaria fue del 5.6 en pacientes con SCAEST y del 6.8 con SCASEST<sup>30</sup>. En México la enfermedad isquémica cardíaca fue responsable de 71072 muertes lo que corresponde al 11% de todas las muertes<sup>4</sup>. En el México según el RENASICA II el 43.75% correspondió a SCASEST y 56.24% a SCAEST con una mortalidad hospitalaria del 4 y 10% respectivamente<sup>31</sup>.

El síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST es uno de los motivos prevalentes de ingreso en las Unidades de Cuidados Intensivos y Coronarios, con un gran impacto en la morbimotalidad. La extensa información médica publicada en los últimos años

debido a la aparición de nuevos fármacos antitrombóticos y a la evaluación de los procedimientos intervencionistas ha obligado a una revisión frecuente de la literatura científica para actualizar y optimizar la estrategia terapéutica sobre este diagnóstico.

### **3. JUSTIFICACION**

La mortalidad por infarto agudo de miocardio ocupan los primeros lugares en México. Este fenómeno se atribuye a los cambios que se han producido en los países en vías de desarrollo como el nuestro, mediante el control de las enfermedades infecciosas, el aumento de la expectativa de vida y el cambio de estilo de vida a un modelo "occidental", con menos actividad física y mayor consumo de calorías; con lo que aumentan los factores de riesgo cardiovascular.

Tenemos que los antiagregantes plaquetarios constituyen un tratamiento importante en el infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST por lo que estimar la frecuencia en el uso de los estos medicamentos así como determinar los eventos cadiovasculares mayores; ya que en nuestro medio no hay estudios que sobre aplicación de los antiagregantes en el SCAEST. Siendo de utilidad los resultados para implementar un estrategia apropiada a cada paciente según las guías nacionales e internacionales con el fin de disminuir la morbimortalidad en este grupo de pacientes.

Los resultados de este estudio serán difundidos a todas las personas que estén en el ámbito de la salud para su análisis y proporcionar información destinado a determinar el doble tratamiento antiagregante apropiado.

#### **4. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

¿Cuál es la frecuencia en el uso de los antiagregantes plaquetarios como el clopidogrel, prasugrel y ticagrelor en pacientes con síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST que se realizaron angioplastia coronaria transluminal percutánea primaria en los pacientes mayores de 18 años de edad que acudieron al servicio de urgencias del Instituto Nacional de Cardiología.

#### **5. HIPÓTESIS**

##### **Hipótesis Alterna**

- El uso de clopidogrel es el más frecuente con relación al prasugrel y ticagrelor en los pacientes con síndrome coronaria agudo con elevación del segmento ST.

##### **Hipótesis Nula**

- El uso de clopidogrel no es el más frecuente con relación al prasugrel y ticagrelor en los pacientes con síndrome coronaria agudo con elevación del segmento ST.
- No hay diferencia significativa del flujo TIMI final en los pacientes que recibieron clopidogrel, prasugrel y ticagrelor.
- No hay diferencia significativa en los eventos adversos cardiacos y cerebrovasculares mayores en los pacientes que recibieron clopidogrel, prasugrel y ticagrelor.
- No hay diferencia significativa en el sangrado TIMI mayor y menor.

## **6. OBJETIVOS**

### **Objetivo principal**

- Determinar la frecuencia del clopidogrel, prasugrel y ticagrelor en los pacientes con síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST que se realizaron angioplastia coronaria transluminal percutánea primaria.

### **Objetivo secundario**

- Estudiar las características clínicas de los pacientes en los pacientes con SCAEST
- Evaluar el flujo TIMI antes y después de la ICP primaria.
- Establecer la relación de los eventos cardiovasculares adversos mayores (MACE) en pacientes en quienes recibieron clopidogrel, prasugrel y ticagrelor.
- Determinar el sangrado TIMI mayor y menor en los diferentes antiagregantes plaquetarios.

## **7. MATERIAL Y MÉTODOS**

### **7.1 Tipo de estudio y diseño general**

Se realizó un estudio observacional, transversal, retrospectivo y comparativo para estudiar la frecuencia del uso de los diferentes antiagregantes plaquetarios así como las características clínicas y los eventos adversos cardiovasculares y cerebrovasculares mayores durante su estancia hospitalaria de los pacientes que acudieron al servicio de urgencias con síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST que se realizaron angioplastia primaria.

### **7.2 Universo de estudio**

Se incluyeron pacientes con diagnóstico de SCAEST que acudieron al servicio de urgencias del Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez y que se realizó angioplastia coronaria percutánea primaria. Los datos fueron obtenidos de la base de datos de la UCC analizando el periodo comprendió entre enero del 2005 a diciembre del 2015. En este periodo se identificaron a 1384 pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión.

Se recabaron datos generales (edad, género, IMC), comorbilidades (tabaquismo activo/pasivo, dislipidemia, hipertensión arterial sistémica, diabetes mellitus tipo 2, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, insuficiencia cardiaca, infarto de miocardio previo (mayor de 1 mes), ACTP previo (mayor 1 mes), cirugía de derivación aortocoronaria, enfermedad cerebro vascular, presión arterial), características clínicas (frecuencia cardiaca,

KILLIP >2, infarto de localización anterior o BRI, TIMI Riesgo > 5), resultados de angiografía coronaria (arteria responsable del infarto, flujo TIMI pre y post ACTP primaria) y TMP); y complicaciones cardiovasculares mayores.

### 7.3 Tamaño de la muestra

Se incluyeron a todos los pacientes que reunieron los criterios de selección.

### 7.4 Definición de las variables

Variable	Definición	Categoría	Escala
Edad	Años de vida cronológica	Cuantitativa continua de intervalo	Años
Género	Sexo biológico del paciente	Cuantitativa continua de intervalo	Masculino Femenino
Índice masa corporal	Es la relación peso talla medio de la relación peso/talla <sup>2</sup>	Cuantitativa continua de intervalo	<18.5 18-5-24-9 25-29.9 ≥ 30
Tabaquismo actual	Consumo actual >1 cigarro al día	Cualitativa dicotómica nominal	Si/No
Tabaquismo Pasivo	Consumo previo (suspendido hace más de 1 año) >1 cigarro al día	Cualitativa dicotómica nominal	Si/No
Dislipidemia	Alteración en los niveles de lípidos séricos	Cualitativa dicotómica nominal	Si/No
Hipertensión	Presión arterial >140/90mmHg	Cualitativa dicotómica nominal	Si/No
Diabetes Mellitus	Glucosa sérica en ayuno >126mg/dl en 2 determinaciones	Cualitativa dicotómica nominal	Si/No
Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica	Obstrucción crónica al flujo aéreo por lo general progresiva y parcialmente reversible	Cualitativa dicotómica nominal	Si/No
Insuficiencia Cardiaca	incapacidad del corazón de bombear volúmenes adecuados de sangre para satisfacer las demandas del metabolismo	Cualitativa dicotómica nominal	Si/No

Infarto de miocardio	Falta prolongada de oxígeno, secundaria a obstrucción	Cualitativa dicotómica nominal	Si/No
Angioplastia coronaria transluminal percutánea	Procedimiento mínimamente invasivo para restituir el flujo coronario	Cualitativa dicotómica nominal	Si/No
Cirugía de derivación aortocoronaria	Implante de una vena o arterial entre la aorta	Cualitativa dicotómica nominal	Si/No
Enfermedad Cerebro Vascular	Disminución del flujo sanguíneo cerebral en el cerebro de manera transitoria o permanente	Cualitativa dicotómica nominal	Si/No
Presión arterial sistólica	Es la fuerza que ejerce la sangre contra las paredes de la arterial y medida en mm/Hg	Cuantitativa	- <140 - ≥140
Frecuencia cardiaca	Cuantificación de latidos por minuto mayor durante el esfuerzo.	Cuantitativa	- <100 - ≥100
KILLIP	Estatificación de riesgo de mortalidad del infarto de miocardio	Cuantitativa	- <2 - ≥2
TIMI	Estatificación de riesgo de mortalidad del infarto de miocardio	Cuantitativa	- <5 - ≥5
Arteria responsable del infarto	Arteria que provocó el evento isquémico	Cualitativa dicotómica nominal	Tronco Descendente anterior Circunfleja Descendente posterior Injertos
TIMI	Marcador angiográfico de flujo coronario a nivel de la arteria epicárdica	Cualitativa dicotómica nominal	0/1 2 3
TMP	Nivel de perfusión miocárdica por angiografía	Cualitativa dicotómica nominal	0/1 2 3
Resolución ST	Disminución del segmento ST mayor del 70%	Cualitativa dicotómica nominal	
MACCE	Complicaciones cardiovasculares y cerebrovasculares mayores	Cualitativa dicotómica nominal	Si/No
Sangrado TIMI mayor	Hemorragia intracraneal ó sangrado clínicamente evidente ó demostrado por técnicas de imagen con caída de Hb ≥ 5 g/dl.	Cualitativa dicotómica nominal	Si/No
Sangrado TIMI menor	Sangrado no intracraneal clínicamente evidente ó demostrado por técnicas de imagen con caída de Hb entre 3-5 g/dl.	Cualitativa dicotómica nominal	Si/No

## **7.5 Criterios de selección**

### **7.5.1 Criterios de inclusión.**

- Pacientes mayores de 18 años.
- Pacientes que acudieron con síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST hasta 12 horas de evolución.
- Que hayan recibido doble antiagregación plaquetaria a base de aspirina y clopidogrel, ticagrelor o prasugrel.
- Paciente en los que se realizó cateterismo cardíaca con intervención coronaria.

### **7.5.2 Criterios de exclusión**

- Pacientes menores de 18 años.
- Pacientes con síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST que recibieron fibrinólisis.
- Paciente con síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST que no recibieron tratamiento de reperfusión.
- Que no hayan recibido doble antiagregación plaquetaria.

## **7.6 Procedimiento**

### **Adquisición de datos**

Se incluyeron a los pacientes cuyo cuadro clínico era concluyente de un síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST. Se diagnosticó de infarto del miocardio con los siguientes criterios: cuadro clínico sugestivo, ECG con elevación del segmento ST mayor a 1 mm en más de una derivación contigua y mayor de 2 mm en derivaciones precordiales

Se definió como angioplastia coronaria percutánea primaria a los pacientes con SCAEST hasta 12 horas de evolución en los cuales se realizó cateterismo cardiaco donde se colocó stent, balón o aspiración. Los datos demográficos y otras características de base como son las clínicas, electrocardiográficas, resultados angiográficos y eventos adversos mayores fueron enlistadas, y los datos fueron obtenidos de la base de datos de la unidad de cuidados coronarios del Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez.

### **7.7 Análisis estadístico**

Para procesar los datos se utilizó el programa estadístico SPSS versión 16. Las características sociodemográficas y clínicas cuantitativas variables continuas fueron expresados como medidas de tendencia central, media, desviación estándar (DE) y para el análisis de las variables categóricas se utilizó las frecuencias y porcentajes. Para las variables cuantitativas, se realizó contraste de normalidad con la prueba de Kolmogorov Smirnov. Las variables cuantitativas con distribución normal se compararon con la prueba T de Student para

muestras independientes o con la prueba de ANOVA de un factor para muestras independientes. Las variables cuantitativas con distribución no normal se correlacionaron con prueba de Pearson. Para el análisis de la relación de variables cualitativas se utilizó la prueba exacta de Fisher y/o de Chi cuadrada. Se consideró una diferencia estadísticamente significativa cuando se obtuvo un valor de  $p < 0.05$ .

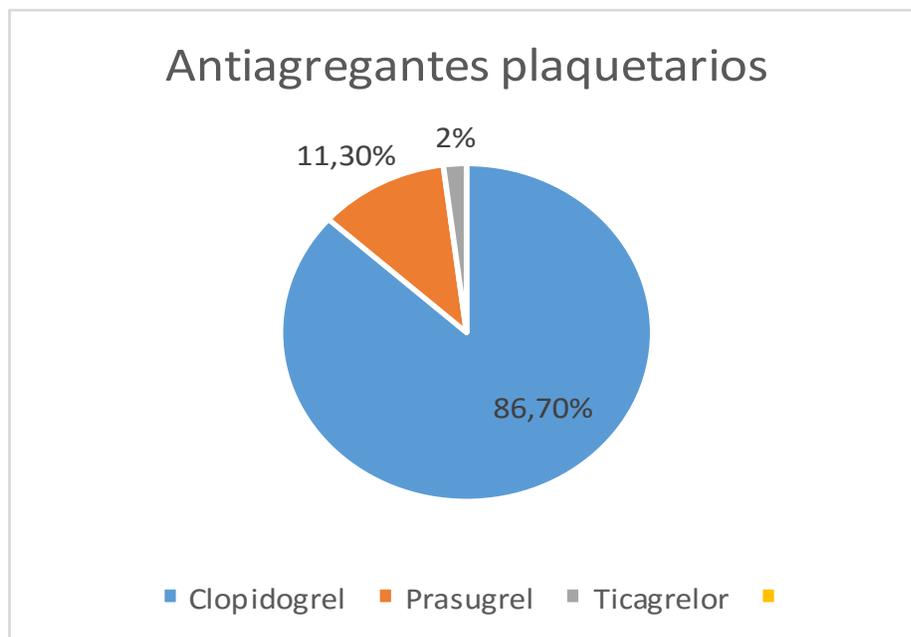
## **7.8 Aspectos éticos**

Este es un estudio de investigación sin riesgo, por las características de su diseño. Se guardó la confidencialidad de los pacientes y los datos obtenidos se utilizaron solamente en esta investigación. Esta investigación se basa en las recomendaciones de la Ley General de Salud de los Estados Unidos Mexicanos, en el Reglamento de la Ley en Materia de Investigación para la Salud, Capítulo Único, Título Segundo, Artículos 13, 14, 16, 17, 20, 21 y 22.

## 8. RESULTADOS

Se revisaron un total de 1499 pacientes que acudieron con síndrome coronario agudo y pasaron a sala de hemodinámica para angioplastia coronaria transluminal primaria; de los cuales 115 fueron eliminados al no cumplir con los criterios de inclusión y estudiando a 1384 pacientes. De estos pacientes analizados la mayoría (1200, el 86.7%) recibieron clopidogrel, seguido del prasugrel (157, el 11.3%) y la minoría recibió ticagrelor (27, el 2%) (Figura 1).

Figura 1



**Tabla 1 Características demográficas y antecedentes clínicos**

		Clopidogrel (n=1200)	Prasugrel (n=157)	Ticagrelor (n=27)	Total	Valor de P
Edad, promedio (DS±)		59 (12.10)	53 (8.9)	57(10.7)		0.000
Género, n (%)						0.140
	Hombre	1017 (84.7)	142 ( 90.4)	22 ( 81.5)	1180(85.3)	
	Mujer	184 (15.3)	15 (9.6)	5 (18.5)	204 (14.7)	
IMC, promedio (DS±)		27.38 (4.13)	27.68 (3.67)	28.7 (5.23)		0.189
Tabaquismo Actual, n (%)		428 (35.7)	57 (36.3)	10 (37)	495 (35.8)	0.978
Tabaquismo Previo, n (%)		369 (30.8)	45 (28.7)	5 (18.5)	419 (30.3)	0.352
Dislipidemia, n (%)		493 (41.1)	53 (33.8)	5 (18.5)	551 (39.8)	0.16
Hipertensión Arterial Sistémica n (%)		610 (50.8)	67 (42.7)	9 (33.3)	686 (49.6)	0.37
Diabetes Mellitus		398 (33.2)	50 (31.8)	7 (25.9)	455 (32.9)	0.700
Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica, n (%)		19 (1.6)	1 (0.6)	0	20 (1.4)	0.528
Insuficiencia Cardíaca		37 (3.1)	2 (1.3)	0	39 (2.8)	0.293
Infarto de miocardio mayor de 1 mes, n (%)		242 (20.2)	27 (17..2)	4 (14.8)	273 (19.7)	0.551
ACTP previo (mayor de 1 mes), n (%)		141 (11.8)	19 (12.1)	2 (7.4)	162 (11.7)	0.775
CABG, n (%)		24 (2)	2(1.3)	1 (3.7)	27 (2)	0.662
Enfermedad Cerebro Vascular, n (%)		18 (1.5)	0	2 (7.4)	20 (2)	0.011

En la tabla 1 se muestra las características de base de los pacientes en los tres grupos, clopidogrel, prasugrel y ticagrelor que se realizaron angioplastia primaria. Comparando los grupos, los paciente que recibieron clopidogrel tuvieron más promedio de edad ( $59 \pm 12.1$  vs  $57 \pm 10.7$   $53 \pm 8.9$  años, P 0.0000). En cuanto al género masculino fue el más frecuente en los 3 grupos (84.7 % vs 81.5% y 90.4%, 0.0140). El índice de masa corporal el promedio fue de  $27.38 \pm 4.13$  vs  $27.68 \pm 3.67$  y  $28.7 \pm 5.23$ , p 0.189. Dentro de los antecedentes tenemos que la hipertensión arterial fue la más frecuente (50.8% vs 33.3% y 39.8%, p 0.37); seguido de la dislipidemia (41.1% Vs 33.8% y 18.5% , p 0.16); tabaquismo actual (35.7% vs 36.3% y

37%), diabetes mellitus (33.2% vs 31.8% y 25.9%, p 0.700); tabaquismo previo (30.8% vs 28.7% y 18.5%, p 0.352); infarto de miocardio mayor de 1 mes (20.2% vs 17.2% y 14.8%, p 0.551); ACTP previo (11.8% vs 12.1% y 7.4%, p 0.775); insuficiencia cardiaca (3.1% vs 1.3% y 0 %, p 0.293); CABG ( 2% vs 1.3% y 3.7%, p 0.662); Enfermedad cerebro vascular (1.5% vs 0% y 7.4%, p 0.011) y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (1.6% vs 0.6% y 0 %, p 0.528).

**Tabla 2 Presentación clínica**

		Clopidogrel (n=1200)	Prasugrel (n=157)	Ticagrelor (n=27)	Total	Valor de P
PAS, promedio (DS±)		133 ( 56.11)	141 (24.38)	146 (24.80)		0.97
Frecuencia cardiaca, promedio (DS±)		79 (18.99)	80 (16.7)	79 (19.3)		0.961
Presión media, mediana (ITQ)		99 (31.04)	106 (17.25)	106 (18.8)		0.012
KILLIP, n (%)	≥ 2	290 (24.2)	22 (14)	7 (25.9)	319 (23)	0.17
Elevacion ST anterior o BRI, n (%)		592 (49.3)	82 (52.2)	11 (40.7)	685 ( 49.5)	0.519
Tiempo Retraso (horas), promedio (DS±)		4:48 ( 4:38)	3:59( 3:00)	4:15 ( 2:50)		0.081
TIMI Riesgo > 5, n (%)		420 (35)	19 (12.1)	6 (22.2)	445 (32.2)	0.000

En la tabla 2 se muestra las características clínicas de los pacientes en los tres grupos, clopidogrel, prasugrel y ticagrelor que se realizaron angioplastia primaria. La presión arterial sistólica promedio fue  $133 \pm$  vs  $141 \pm 24.38$  y  $146 \pm 24.80$ , p 0.97; de la frecuencia cardiaca  $79 \pm 18.99$  vs  $80 \pm 16.7$  y  $79 \pm 19.3$ , p 0.961; tiempo de retraso de  $4:48 \pm 4:38$  vs  $3:59 \pm 3:00$  y  $4:15 \pm 2:50$ , p 0.081. La presión media tuvo una mediana de 99 vs 106 y 106, 0.012. Con respecto al KILLIP  $\geq 2$  se presentó en el 24.2% vs 14% y 25.9%, p 017; la elevación del

segmento ST o BRI 49.3% vs 52.2% y 40.7%, p 0.519; y el TIMI riesgo > 5 el 35% vs 12.1% y 22.2%, p 0.000.

**Tabla 3 Hallazgos Angiográficos**

		Clopidogrel (n=1200)	Prasugrel (n=157)	Ticagrelor (n=27)	Total	Valor de P
Arteria responsable del infarto, n (%)						0.995
	Tronco	9 (0.8)	0	0	9 (0.7)	
	Descendente anterior	592 (49.3)	83 (52.9)	12 (44.4)	687 (49.6)	
	Circunfleja	140 (11.7)	17 (10.8)	3 (11.1)	160 (11.6)	
	Coronaria derecha	451 (37.6)	56 (35.7)	12 (44.4)	519 (37.5)	
	Injertos	8 (0.7)	1 (0.6)	0	9 (0.7)	
TIMI Pre ACTP, n (%)						0.934
	0/1	933 (77.8)	125 (79.6)	22 (81.5)	1080 (78)	
	2	191 (15.9)	22 (14)	3(11.1)	216 (15.6)	
	3	76 (6.3)	10 (6.4)	2 (7.4)	88 (6.4)	
TIMI Post ACTP, n (%)						0.421
	0/1	76 (6.3)	12 (7.6)	0	88 (6.4)	
	2	179 (14.9)	18 (11.5)	3(11.1)	200 (14.5)	
	3	945 (78.8)	127 (80.9)	24 (88.9)	1096 (79.2)	
TMP, n (%)						0.45
	0/1	213 (17.8)	17 (10.8)	3 (11.1)	233(16.8)	
	2	344 (28.7)	57 (36.3)	5(18.5)	406 (29.3)	
	3	643 (53.6)	83 (52.9)	19 (70.4)	745 (53.8)	

En la tabla 3 se muestra los hallazgos angiográficos de los pacientes en los tres grupos, clopidogrel, prasugrel y ticagrelor que se realizaron angioplastia primaria. La arteria responsable de infarto más frecuente fue la descendente anterior (49.3 % vs 52.9 % y 44.4 %, p 0.995); seguida de la coronaria derecha (37.6% vs 35.7% y 44.4%); circunfleja (11.7% vs 10.8% y 11.1%); y tronco coronario ( 0.8% vs 0 y 0) al igual que los injertos ( 0.7 vs 0.6 y 0).

En el Flujo TIMI pre ACTP el más frecuente fue del 0/1 (77.8% vs 79.6% y 81.5%, p 0.934); en cambio en el flujo TIMI post ACTP el más frecuente fue el 3 (78.8% vs 80.9% y 88.9%, p 0.421). En el TMP el más frecuente fue el 3 (53.3% vs 52.9% y 70.4%, p 0,45).

**Tabla 4. Descenlaces**

	Clopidogrel (n=1200)	Prasugrel (n=157)	Ticagrelor (n=27)	Total	Valor P
Resolución del segmento ST (> 70%) a los 60 minutos, n (%)	582 ( 48.5)	99 (63.1)	14 (51.9)	695 (50.2)	0.004
Resolución del segmento ST (> 70%) a los 180 minutos, n (%)	828 (69)	127 (80.9)	20 (74.1)	975( 70.4)	0.045
Mortalidad hospitalaria, n (%)	95 (7.9)	2 (1.3)	1 (3.7)	98( 7.1)	0.007
Reinfarto, n (%)	18 (1.5)	1 (0.6)	1 (3.7)	20 (1.4)	0.425
Trombosis subaguda del stent, n (%)	14 (1.2)	1 (0.6)	0	15 ( 1.1)	0.717
Taquicardia o fibrilación ventricular, n (%)	108 ( 9)	8 ( 5.1)	3 ( 11.1)	119 (8.6)	0.081
Enfermedad Vascular-Cerebral, n(%)	5 (0.4)	0	0	5 (0.4)	0.681
Sangrado menor TIMI, n (%)	32 (2.7)	4 (2.5)	0	36(2.6)	0.690
Sangrado mayor TIMI, n (%)	19 (1.6)	0	0	36(1.4)	0.228

En la tabla 4 se muestra los desenlaces adversos de los pacientes en los tres grupos, clopidogrel, prasugrel y ticagrelor que se realizaron angioplastia primaria. En la resolución del segmento ST (> 70%) a los 180 minutos no hubo una diferencia significativa (48.5% vs 63.1% y 51,9%, p 0.045). En cuanto a los MACCE la más frecuente fue la taquicardia o fibrilación ventricular (9% vs 5.1% y 11.1%, p 0,081); seguida de la mortalidad (7.9% vs 1.3% y 3.7%, p 0.007); sangrado TIMI menor (2.7 vs 2.5 y 0%, p 0.690), sangrado TIMI mayor (0.4 vs 0 y% 0%, p 0.681); reinfarto (1.5 vs 0.6 y 3.7%, p 0.425); trombosis subaguda del stent (1.2 vs 0.6 y 0%, p 0.717) y finalmente el EVC ( 0.4% vs 0% y 0%, p 0,681)

## 9. DISCUSIÓN

Las enfermedades cardiovasculares actualmente son la principal causa de muerte en población adulta en el mundo. La doble antiagregación plaquetaria es uno de los pilares fundamentales en el tratamiento del síndrome coronaria agudo con lo que se ha visto que han disminuido los eventos cardiovasculares mayores y según el tipo de antiagregante la incidencia de sangrados es variable.

El antiagregante más utilizado fue el clopidogrel con 86,7%; seguido del prasugrel con el 11.30% y finalmente el ticagrelor con 2%. En relación al género el sexo masculino fue el que se presentó más frecuentemente en los 3 grupos con el 85.3%; al igual que en el estudio RENASICA II que fue del 77%. En cuanto a los antecedentes la hipertensión arterial fue la más frecuente con el 49.6%, al igual que el RENASICA II que fue del 50%.

Con respecto con los hallazgos angiográficos en el grupo de clopidogrel el flujo TIMI pre ACTP más frecuente fue el de 0/1 (77.8%, p 0,934), con relación al estudio HORIZONS AMI que fue 59.3%, p 0.09. Al igual tanto en el grupo de prasugrel como el ticagrelor el flujo TIMI pre ACTP fue 0/1 sin significancia estadística (79,6, 89,5%, p 0.934). En cuanto al flujo TIMI pos ACTP en el grupo del clodpidogrel, el más frecuente fue de 3 (78.8%, 0.421), con relación al estudio HORIZONS AMI que fue 87.5%, p 0.06. Igualmente en los grupos de prasugrel como el ticagrelor el flujo fue 3 fue el más frecuente sin significancia estadística (80.9% y 88,9%, p 0.421).

Con respecto a la mortalidad hubo una diferencia significativa en los 3 grupos de antiagregantes (7.9% vs 1.3% y 3.7%, p 0.007), lo que coincide con el estudio ARMIDA 6 (7.1%, p 0.48), mientras en el subanálisis del TRITON la mortalidad fue mayor (2.4%, 0.1290); al igual que en el subanálisis del PLATO (8.4%, p 0.01)

En cuanto al reinfarto no hubo una diferencia significativa en los grupos (1.5% vs 0.6% y 3.7%, p 0.425), al igual que el ARMIDA 6 (0.98%, p 0,19); mientras que en el subanálisis del TRITON si hubo una diferencia significativa (7.3%, 0.001), al igual que en el subanálisis del PLATO (4.7%, p 0.03).

En relación a la trombosis del stent no hubo una diferencia significativa en los grupos (1.2% vs 0.6% y 0 %, p 0.717), al igual que el HORIZONS (2%, p 0,05); mientras que en el subanálisis del TRITON si hubo una diferencia significativa (1.5%, 0.047), al igual que en el subanálisis del PLATO (1.6%, p 0.03).

Dentro de los eventos vasculares cerebrales no hubo una diferencia significativa en los grupos (0.4% vs 0% y 0 %, p 0.681), al igual que el ARMIDA 6 (0%, p 0,98) y en el subanálisis del TRITON (1.6%, 0.991); mientras que el subanálisis del PLATO si hubo una diferencia significativa (1.7%, p 0.02).

No se demostró una asociación significativa en el sangrado TIMI menor en los grupos (2.7% vs 2.5% y 0 %, p 0.690), al igual que el ARMIDA 6 (6.1%, p 0,86); en el subanálisis del TRITON (1.6%, 0.991); mientras que el subanálisis del PLATO si hubo una diferencia significativa (1.7%, p 0.02).

Dentro del sangrado mayor no se demostró asociación significativa en los grupos de antiagregantes plaquetarios (1.6 % vs 0 % y 0 %, p 0.228), al igual que el estudio HORIZONS (3.6%, p 0.14), y en el subanálisis del PLATO (2.8%, 0.77).

## 10. CONCLUSIONES

- El clopidogrel es el antiagregante más frecuentemente empleado en los síndromes coronarios agudos con elevación del segmento ST que se realizaron angioplastia primaria 86,70%; seguido del prasugrel con el 11.30% y finalmente el ticagrelor con el 2%.
- Tenemos que la hipertensión arterial fue el factor de riesgo cardiovascular más frecuente en los 3 grupos con el 50.8% vs 33.3% y 39.8%,.
- El flujo TIMI pre ACTP primaria más frecuente en los 3 grupos fue de 0/1 (77.8% vs 80.9% y 88.9%); mientras que el FLUJO TIMI post ACTP primaria fue el 3 (77.8% vs 79.6% y 81.5%) y en el TMP fue el 3 (53.3% vs 52.9% y 70.4%); sin presentar significancia estadística entre los grupos.
- Dentro de los eventos cardiovasculares y cerebrovasculares mayores la taquicardia o fibrilación ventricular (9% vs 5.1% y 11.1%, p 0,081) sin evidencia de significancia estadística; seguida de la mortalidad hospitalaria (7.9% vs 1.3% y 3.7%, p 0.007) donde se observó significancia estadística.
- En cuanto al sangrado mayor y menor en los grupos no se asoció a significancia estadística en los distintos grupos de antiplaquetarios.

## 11. BIBLIOGRAFÍA.

1. Roffi M., Patrono C., Phillippe C., Roffi & cols. Guía ESC 2015 sobre el tratamiento de los síndromes coronarios agudos en pacientes sin elevación persistente del segmento ST. *Rev Esp Cardiol.* 2015; **68(12)**:1125.
2. Adam T. Acute Coronary síndromes, *British Medical Journal* 2015;351:h5153.
3. O'Gara P., Kushner F., Ascheim, D & Cols. A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of ST-Elevation Myocardial Infarction: A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation.* 2013;127:e362-e425.
4. Arzamendi S., Freixa X., Puig M., Heras M. Mecanismo de acción de los fármacos antitrombóticos. *Rev Esp Cardiol Supl.* 2006;6:2H-10H.
5. Ruiz-Nodar J., Galcerá Jornet E y Gómez J. Optimización de la antiagregación en el infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST. *Rev Esp Cardiol Supl.* 2014; 14(A) :24-31.
6. Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. *J Am Coll Cardiol.* 1988;12(6 Suppl A):3A-13<sup>a</sup>.
7. Steg G., James S., Atar D., Badano L., Blomstrom C. & Cols. Guía de práctica clínica de la ESC para el manejo del infarto agudo de miocardio en pacientes con elevación del segmento ST *Rev Esp Cardiol.* 2013;66(1):53.e1-e46.
8. Martínez Sánchez C., González Pacheco H., Arias M., & Cols. Síndromes isquémicos coronarios agudos. Segunda Edición; 2010. Pag 65-65. Intersistemas.
9. Mehta S., Tanguay J., Eikelboom j., Jolly S., & Cols. Double-dose versus standard-dose clopidogrel and high-dose versus low-dose aspirin in individuals undergoing percutaneous coronary intervention for acute coronary syndromes (CURRENT-OASIS 7): a randomised factorial trial. *Lancet* 2010; 376: 1233–43.

10. Bertrand M., Rupprecht H., Urban P., & Cols. Double-blind study of the safety of clopidogrel with and without a loading dose in combination with aspirin compared with ticlopidine in combination with aspirin after coronary stenting : the clopidogrel aspirin stent international cooperative study (CLASSICS). *Circulation*. 2000;102(6):624.
11. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). Steering Committee. *The Lancet*, Volume 348, Issue 9038 , 1329 – 1339.
12. Sabatine M., Cannon C., Gibson M., & Cols. Addition of Clopidogrel to Aspirin and Fibrinolytic Therapy for Myocardial Infarction with ST-Segment Elevation CLARITY–TIMI 28 Investigators\* *N Engl J Med* 2005; 352:1179-1189.
13. Addition of clopidogrel to aspirin in 45 852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial. COMMIT (CLOpidogrel and Metoprolol in Myocardial Infarction Trial) collaborative group. *Lancet* 2005; 366: 1607–21.
14. Widimsky P., Motovská Z., Simek S., Kala & Cols. Clopidogrel pre-treatment in stable angina: for all patients >6 h before elective coronary angiography or only for angiographically selected patients a few minutes before PCI? A randomized multicentre trial PRAGUE-8. *Eur Heart J*. 2008;29(12):1495.
15. Dangas G., Mehran R., Guagliumi G., & Cols. Bivalirudin during Primary PCI in Acute Myocardial Infarction. HORIZONS-AMI Trial Investigators. *N Engl J Med* 2008; 358:2218-2230.
16. Patti G., György B., Orlic D., & Cols. Outcome Comparison of 600- and 300-mg Loading Doses of Clopidogrel in Patients Undergoing Primary Percutaneous Coronary Intervention for ST-Segment Elevation Myocardial Infarction ARMYDA-6 MI. *JACC* Vol. 58, No. 15, 2011. October 4, 2011:1592–9.
17. Topol Eric. & Cols. *Farmacos en Cardiología*. Edición Primera;2014. Pag 254.
18. Opie L., & Cols. *Drugs for the Heart*. Edición Octava; 2013. Pag 350.
19. Wiviott S., Antman E., Winters K., & Cols. Randomized Comparison of Prasugrel (CS-747, LY640315), a Novel Thienopyridine P2Y12 Antagonist, With Clopidogrel in Percutaneous Coronary Intervention Results of the Joint Utilization of Medications to Block Platelets Optimally (JUMBO)–TIMI 26 Trial *Circulation*. 2005; 111: 3366-337.

20. Wiviott S., Braunwald E., McCabe C., & Cols. Prasugrel versus Clopidogrel in Patients with Acute Coronary Syndromes. TRITON–TIMI 38 N Engl J Med 2007;357:2001-15.
21. Wiviott S., Braunwald E., McCabe C., & Cols. Prasugrel compared with clopidogrel in patients undergoing percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction (TRITON-TIMI 38): double-blind, randomised controlled trial. Lancet 2009; 373: 723–31.
22. Badimon L, y Vilahur G Mecanismos de acción de los diferentes agentes antiplaquetarios. Rev Esp Cardiol Supl. 2013; 13(B):8-15.
23. Ferreira J., Roura G., Gómez J., & Cols. Antiagregación oral en el intervencionismo coronario percutáneo: fármacos disponibles y duración de la terapia oral. Rev Esp Cardiol Supl. 2013;13(B):16-23.
24. Wallentin, L., Becker R., Budaj A., & Cols. Ticagrelor versus Clopidogrel in Patients with Acute Coronary Syndromes. PLATO. N Engl J Med 2009;361:1045-57.
25. Gabriel P., James S., Harrington R., & Cols. Ticagrelor Versus Clopidogrel in Patients With ST-Elevation Acute Coronary Syndromes Intended for Reperfusion With Primary Percutaneous Coronary Intervention A Platelet Inhibition and Patient Outcomes (PLATO) Trial Subgroup Analysis. *Circulation*. 2010; 122: 2131 2141.
26. Montalescot G., Bolognese L., Cantor W., & Cols. Effect of Pre Hospital Ticagrelor During the First 24h After Primary Percutaneous Coronary Intervention in Patients With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction The ATLANTIC Analysis. JACC: Cardiovascular Interventions, Volume 9, Issue 7, 11 April 2016, Pages 657-659.
27. Raveen D., Johnson T. & Cols. Contemporary Antiplatelet Strategies in the Treatment of STEMI using Primary Percutaneous Coronary Intervention. *Interventional Cardiology Review*, 2015;10(1):26–31.
28. [www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/es/](http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/es/)
29. Murillo C., Saez N., Álvarez A., Ferrero Z., & Cols. Recomendaciones para el diagnóstico y tratamiento del síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST. *Medicina Intensiva*; 2010; 34(1), 22-45.
30. Mandelzweig L., Battler., Boyko V. , Bueno H., & Cols. The second Euro Heart Survey on acute coronary syndromes: characteristics, treatment, and outcome of patients with ACS in Europe and the Mediterranean Basin in 2004. *European Heart Journal* (2006); 27, 228 – 2293).

31. Juárez-Herrera U, Jerjes-Sanchez C. Risk factors, therapeutic approaches, and in-hospital outcomes in Mexicans with ST-elevation acute myocardial infarction: the RENASICA II multicenter registry. *Clin Cardiol.* 2013;36:24.