



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
CARDIOLOGIA PEDIATRICA

“RESISTENCIA IN VITRO A LA TERAPIA DUAL ANTIAGREGANTE PLAQUETARIA, UN ESTUDIO DE CORRELACIÓN CON LA TROMBOSIS TEMPRANA, EN POBLACIÓN ATENDIDA EN EL SERVICIO DE CARDIOLOGÍA PEDIATRICA”.

TESIS  
QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE  
SUBESPECIALIDAD EN CARDIOLOGIA PEDIATRICA

PRESENTA:  
ENRIQUE ZUÑIGA GUERRERO

TUTOR O TUTORES PRINCIPALES  
DR. RAMON ALEJANDRO FLORES ARIZMENDI

REGISTRO: No. 289.2017

CIUDAD DE MEXICO, FEBRERO DEL 2018



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.

## INDICE

PORTADA .....	1
INDICE.....	2
RESUMEN.....	3
AVREVIATURAS.....	4
INTRODUCCION.....	5
ANTECEDENTES.....	17
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	18
JUSTIFICACION.....	18
HIPOTESIS.....	19
OBJETIVO GENERAL.....	19
OBJETIVOS ESPECIFICOS.....	19
METODOLOGIA DE LA INVESTIGACION.....	20
DESCRIPCION OPERACIONAL DE VARIABLES.....	22
PROCESAMIENTO Y ANALISIS ESTADISTICO.....	29
ASPECTOS ETICOS.....	29
CONSENTIMIENTO INFORMADO.....	30
OBJETIVO GENERAL DEL ESTUDIO.....	31
BENEFICIO DEL ESTUDIO.....	31
CONDICIONES DE BIOSEGURIDAD.....	32
RECURSOS.....	32
CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES PROGRAMADAS.....	33
RESULTADOS ESPERADOS Y PRODUCTOS ENTREGABLES.....	34
APORTACION O BENEFICIO PARA EL INSTITUTO.....	34
DISCUSION.....	34
RESULTADOS.....	35
CONCLUSIONES.....	35
REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.....	36

## RESUMEN.

La inhibición del receptor plaquetario P2Y12 con el empleo de clopidogrel ha representado un importante avance en el tratamiento farmacológico de los pacientes con enfermedad trombótica. Algunos de los pacientes con cardiopatía congénita son sometidos a colocación de injertos que favorecen la adhesión plaquetaria y un crecimiento neo-intimal, motivo principal de indicación de terapia dual antiagregante plaquetaria TDA, este tipo de terapia no es garantía de antiagregación plaquetaria, por lo anterior algunos pacientes en tratamiento presentan trombosis a nivel del injerto, además de los riesgos propios del manejo con con la TDA e inducción de sangrado secundario. El efecto de la terapia antiagregante en términos de antiagregación plaquetaria no suele cuantificarse y simplemente es asumida con base a la literatura existente. En la actualidad es posible cuantificar el grado de antiagregación plaquetaria y valorar con ello el efecto real in vitro de la terapia dual antiplaquetaria. Se ha documentado que, a pesar de los efectos beneficiosos asociados a la TDA con el uso de ácido acetil salicílico AAS más clopidogrel, las experiencias clínicas y de laboratorio ha permitido identificar algunas de sus limitaciones, la más relevante de las cuales es la variabilidad existente en la respuesta inhibitoria plaquetaria. Por lo cual, se han involucrado diferentes factores clínicos, genéticos (polimorfismos P2Y12, CYP3A5), celulares (ADP, CYP, P2Y12) así como el apego a la dosis indicada. Los pacientes con cardiopatía congénita cianógena requieren de varias cirugías en el transcurso de la vida para mejorar los defectos cardiacos congénitos, son pacientes cuyo estado de policitemia crónica favorece un estado pro-tombótico y entre un 10% a 20% de ellos cursan en algún momento con eventos clínicos de trombosis, y en algunos casos asintomáticos por hallazgos de estudios de imagen como la ecocardiografía, tomografía, resonancia magnética, etc.

La resistencia a la TDA ha sido documentada entre el 10% y el 60%, dependiendo de la población en estudio, en México esta ha sido documentada en un 40% de la población adulta estudiada, no existen estudios realizados en niños portadores de cardiopatías quienes requieren habitualmente la TDA. El objetivo del presente estudio es correlacionar la presencia de resistencia in vitro a la TDA con la presencia de trombosis documentada en los primeros 28 días de inicio a la TDA.

## ABREVIATURAS.

CC: Cardiopatía Congénita  
CCA: Cardiopatía Congénita Acianógena  
CCC: Cardiopatía Congénita Cianógena  
FBTM: Fístula BlalockTaussig Modificada  
PTFE: Politetra-fluoroetilene  
AAS: Acido Acetil Salicídico  
TXA2: Tromboxano A2  
COX-1: CicloxigenAAS 1  
ADP: AdenosinDifosfato  
RPFA: Ultegra Rapid PlateletAssay  
DNA: Acido desoxiribonucleico.  
PRP : Preparación del plasma rico en plaquetas  
OR: odds ratio  
PLQ: plaquetas  
PCR: Proteina C reactiva  
EDTA: Acido Etilendiamino-Tetracético.  
DAG: Diacilglicerol  
IP3: InositolTrifosfato  
PIP2: Fosfatidilinositolbifosfato  
MLCK-P: Fosforilación de la cinAAS de cadena ligera de miosina.  
AC: AdenililciclAAS.  
AMPc: Adenosinmonofosfato cíclico  
VASP-P: Fosfoproteína estimulada por vasodilatador  
GP IIbIIIa: Receptor de glicoproteína GlucoproteínaIIbIIIa.  
PI3K: Fosfatidilinositol-3 cinAAS  
PKB/Akt: Serina-treoninaproteincinAAS B  
PGE-1: Prostaglandina E1  
PFA: PlateletFunctionAnalyzer

## INTRODUCCION.

### DEFINICIÓN DEL PROBLEMA. CARDIOPATÍAS CONGÉNITAS:

Las cardiopatías congénitas (CC) representan un 28% de la totalidad de malformaciones y ocupan la principal causa de las anomalías congénitas. La incidencia varía de 4 a 10 por cada 1000 nacidos vivos. La ecocardiografía fetal, herramienta diagnóstica de imagen tiene un potencial impacto en el descenso en la incidencia de las CC, dadas su sensibilidad y especificidad en el diagnóstico correcto de las CC siendo este un estudio realizado cuando el bebe aun no ha nacido, dando oportunidad de corroborar el diagnóstico y establecer un tratamiento oportuno 1. Las CC condicionan más del 80% de todas las muertes durante el primer año de vida 2.

La estratificación habitualmente utilizada en la cardiología pediátrica con fines de su clasificación es referida en términos de: cardiopatía congénita acianógena (CCA) y cardiopatía congénita cianógena (CCC). Esta clasificación no solo hace énfasis en si el paciente tiene coloración azul de piel y mucosas o si ésta se encuentra ausente. La gravedad de ser portador de CCA (sin cianosis), CCC (con cianosis) o no tener CC, se manifiesta en la mediana de supervivencia que dentro de la historia natural de cada grupo se ha cuantificado en: 3 años, 36 años y 62 años respectivamente, marcando una muy limitada supervivencia en los portadores de CCC, siendo este grupo el que requiere de un diagnóstico y tratamiento médico quirúrgico idealmente en los primeros meses de vida 3.

La fisiopatología de las CCC conlleva por definición la presencia de cianosis secundaria a el paso de sangre desaturada por las unidades alveolares efectivas, generalmente asociada a un corto circuito de derecha a izquierda y a un hipoflujo pulmonar. Consecuencia de lo anterior es la presencia de policitemia, la presencia de dedos en palillo de tambor, complicaciones a nivel de Sistema Nervioso Central, desordenes hemorrágicos (del tipo de trombocitopenia y una agregación plaquetaria inefectiva, alargamiento del tiempo de protombina, alargamiento del tiempo parcial de tromboplastina así como disminución de los niveles de fibrinógeno y los factores V y VIII), además es conocido el riesgo de presencia de crisis de hipoxia, disminución del coeficiente intelectual y escoliosis. Los defectos cardiacos específicos que se comportan con los datos anteriores son: La transposición de grandes arterias, tronco arterioso común, tetralogía de Fallot, atresia tricuspídea, atresia pulmonar, Conexión anómala total de venas pulmonares, cardiopatía compleja del tipo del ventrículo único, todas las anteriores aisladas o en combinación con estenosis en el tracto de salida ventricular derecho y/o a nivel de la arteria pulmonar 4.

El diagnóstico debe de realizarse idealmente en la etapa fetal, si éste es realizado dentro del primer año de vida y existe hipoflujo pulmonar el paciente puede iniciar un camino de múltiples intervenciones quirúrgicas con la colocación de una fístula sistémico pulmonar como primer paso. En 1945 la fístula clásica de Blalock-Taussig fue introducida como una medida que aseguraba un flujo sanguíneo hacia el árbol pulmonar en los pacientes con CCC cuyo flujo pulmonar se encontraba importantemente comprometido, la técnica original tomaba la arteria subclavia para unirla con la arteria pulmonar. En 1962 Klinner recomendó modificarle con la introducción de un tubo sintético de politetra-fluoroetileno (PTFE) entre la arteria subclavia y la arteria pulmonar. Para 1980 la Fístula

Blalock Taussig Modificada (FBTM) reemplazo a la fístula clásica. Esta técnica permite que las resistencias pulmonares bajen, las arterias pulmonares se desarrollen y pueda continuar el manejo quirúrgico paliativo o correctivo de la cardiopatía, los riesgos potenciales incluyen : derrame pericardio, derrame pleural, quilotórax, parálisis del nervio frénico, infección superficial o profunda, isquemia de la arteria subclavia, distorsión de la arteria pulmonar, estenosis de la arteria pulmonar, crecimiento asimétrico de las ramas pulmonares, favorecimiento de evolución hacia atresia pulmonar en los casos de estenosis valvular pulmonar crítica, angulamiento de la FBTM (kinking), estenosis en el sitio de unión, trombosis y crecimiento neo-intimal entre otros 5,6.

Respecto al tamaño del injerto utilizado, el Dr. Batra en 2005, estudió 101 pacientes tratados con FBTM, con una mediana de edad de 6 días y una mediana de peso de 3.3kg, de ellos en 46 se utilizó un tamaño de injerto para la FBTM de 3.5mm, otros 48 de 4mm y solo en 7 casos se utilizó de 5mm. Su manejo medico incluyó terapia antiagregante plaquetaria con AAS en el postoperatorio inmediato. Durante el seguimiento 20 pacientes, es decir uno de cada cinco pacientes, mostraron un crecimiento neo-intimal dentro del injerto FBTM definido como una disminución de la luz mayor del 50% respecto al diámetro inicial en los primeros 9 meses 7.

La mortalidad inicial con este procedimiento muestra variaciones y ha sido reportada más alta si el paciente es sometido a ella durante el primer año de vida, Kyger reporta 30% de mortalidad en los menores de 1 años y cero si se realiza después de esta edad 8. Deverall reporta una 57% de mortalidad en los menores de 6 meses de edad vs. 12.5% en los mayores 9, y Subramanian reporta 100% de mortalidad en pacientes con peso menor de 4.5kg vs. cero si el peso era mayor de 6.8kg 10, por su parte Trusler reporta 50% de mortalidad en menores de 6 meses vs. 10 en mayores de esta edad 11, recientemente estas estadísticas han mejorado, no obstante la literatura médica continua realizando estratos entre las FBTM, así Davies reporta en la actualidad mortalidad a un año en caso de usar FBTM de 3mm en 5% vs. mortalidad a un año en caso de usar FBTM de 5mm en 8% 12, la presencia de trombosis a nivel de la FBTM ha sido asociada como causa de muerte durante la espera a la siguiente cirugía en un 33% 13, el desarrollo de la cardiología intervencionista ha llevado el manejo de las arterias coronarias con el uso de stent inicialmente desarrollados exclusivamente para su uso en arterias coronarias, a utilizar estos últimos a nivel de conducto arterioso en pacientes neonatos y con ello evitar el cierre fisiológico normalmente esperado en el transcurso de las primeras 3 semanas de vida, ferulizando el mismo con estas mallas metálicas, dejando un diámetro aproximado de 3.5mm, en pacientes neonatos, evitando con esto un abordaje quirúrgico en pacientes con hipoflujo pulmonar, representando lo anterior una terapia alterna al manejo quirúrgico tradicional.13-14 Independientemente de que la técnica de manejo sea quirúrgica o intervencionista, la TDA con base en AAS y clopidogrel es una regla en estos procedimientos y debe de mantenerse por lo menos hasta que sea realizada una siguiente cirugía, en general varios meses y en no pocos casos años. La presencia de trombosis tanto en FBTM como en pacientes tratados con stent a nivel del conducto arterioso, con la consecuente desaturación, riesgo de muerte, etc, ha sido documentada en la literatura médica. La oclusión de la FBTM se clasifica por su presentación en el tiempo en aguda si esta ocurre en las primeras 72hrs y subaguda si ocurre posterior a este tiempo. El resultado es un agravamiento de la cianosis y riesgo de pérdida de vida del paciente, ameritando generalmente una segunda cirugía de urgencia con la colocación de otra FBTM contralateral 15 y en tiempos recientes colocación de un stent por cateterismo percutáneo tanto en conductos nativos como lo es el conducto arterioso y en las FBTM se ha vuelto

una opción de manejo no quirúrgico, incluida esta en experiencia personal 16-17 en cualquiera que sea el caso, ambos procedimientos son tratados médicamente con terapia dual antiplaquetaria<sup>18</sup>. La cirugía final para pacientes con CC con severa restricción de flujo pulmonar es conocida con cirugía de Fontan, un estudio realizado en este grupo de enfermos no encontró diferencias clínicas ni estadísticas al comparar AAS contra el uso de heparina continuado con warfarina, pero en ambos grupos documento 19% de presencia de trombosis en los primeros dos años subsecuentes a la realización de la cirugía. 19.

#### SITUACIÓN DE LAS CARDIOPATÍAS CONGÉNITAS ACTUAL DEL PAÍS

El primer registro de la cirugía cardiaca en México publicada en 2014, reporta lo ocurrido con 943 procedimientos quirúrgicos, en los que el 11% de los pacientes fueron operados en el primer mes de vida, en tanto que el 42% se operó entre el mes 1 y el año de edad, el resto a edades superiores 20.

Por su parte el Instituto de la Seguridad y Servicios Sociales de los trabajadores del estado "ISSSTE", ofrece atención medica a poco más de un 10% de la población mexicana, extrapolando que cada año se tiene una expectativa entre 18,000 a 21,000 nacimientos de niños mexicanos con cardiopatía, es de esperar que entre 1,800 a 2,100 deban ser atendidos dentro del ISSSTE, institución que la que su Centro Médico Nacional 20 de Noviembre representa el único centro especializado de alta especialidad que tiene la infraestructura para la atención integral del paciente con cardiopatía congénita, y ha sido reconocido en la propuesta de regionalización como un centro hospitalario capaz de continuar siendo un centro resolutivo de las cardiopatías congénitas más complejas en el país 20-22.

El Consejo Mexicano de Cardiología avala a sus pares tanto para ejercer la práctica diaria de la cardiología en México, así como a los hospitales para ser sedes formadores de recursos humanos, al respecto el Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, junto con el Hospital Infantil de México SSA y el Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez SSA, representan las únicas sedes autorizadas para la formación integral de la cardiología pediátrica, que incluye: los cursos de alta especialidad en ecocardiografía pediátrica y la cardiología intervencionista en cardiopatías congénitas, lo cual hace de estos hospitales las referencias nacionales en términos de un diagnóstico y tratamiento precoz e integral de las CC 23.

#### ACTIVACION Y ADHESION Y AGREGACIÓN PLAQUETARIA

Cuando existe daño a la íntima de un vaso sanguíneo, como sucede posterior a la ruptura de la capa íntima y media posterior a colocar un injerto metálico o plastificado como lo son los stent, tubos de Rastelli, Contegra, FBTM en una estructura estrecha, el colágeno subendotelial y el factor de von willebrand (FvW) son expuestos a la sangre circulante. La adhesión plaquetaria a la superficie endotelial lesionada es mediada por la fijación de dicho FvW a su receptor de la membrana plaquetaria (GpIb), así mismo las plaquetas se anclan también a la pared del vaso dañado mediante la fijación a los receptores de colágeno subendotelial. Otros estimulantes plaquetarios de la sangre, como trombina y adrenalina se fijan a sus receptores respectivos. En respuesta a estos diferentes estímulos las plaquetas adheridas se activan, conduciendo a la producción de tromboxano A2 (TXA2) a partir del ácido araquidónico (reacción catalizada en las plaquetas por las enzimas ciclooxigenasa 1 (COX-1) y tromboxanosintetasa) y de adenosina difosfato (ADP), dichos mediadores se liberan y se



fijan a sus receptores plaquetarios respectivos amplificando así el proceso de activación (Figura 1). La agregación plaquetaria es mediada a través de la fijación del fibrinógeno a los receptores de las plaquetas como son las glicoproteínas IIb/IIIa de las plaquetas activadas formando puentes entre ellas. 24-25 (Figura 2).

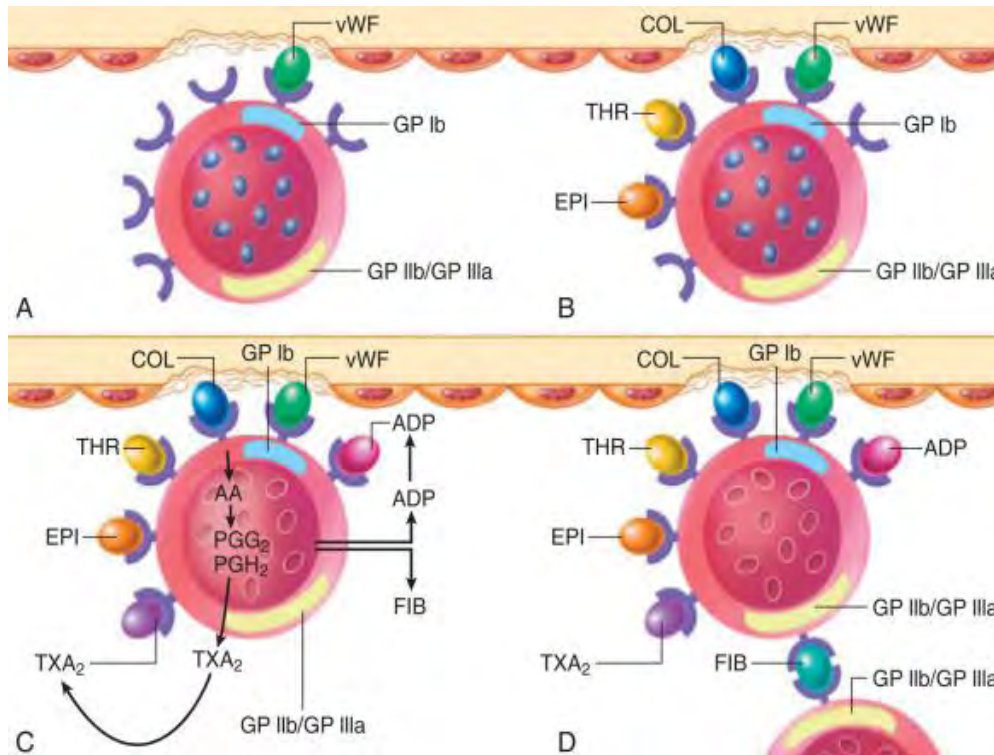


Figura 1.

El proceso de adhesión se inicia cuando la lesión de la intima expone sustancias subendoteliales trombogénicas (colágeno), las plaquetas reconocen el lugar de la lesión y se adhieren mediada fundamentalmente por el factor de Von Willebrand. El receptor del FvW de la superficie plaquetaria se localiza en la glucoproteína (Gp) Ib de la membrana que forma parte del complejo GpIb/IX-V de la membrana plaquetaria. La adhesión es facilitada por la fijación directa al colágeno subendotelial por medio de receptores de colágenoespecíficos de la membrana plaquetaria entre ellos la integrina alfa 2 beta 1 también conocida como Gp Ya/IIa y el miembro de la supe familia de las inmunoglobulinas Gp VI Posteriormente hay una generación de señales intracelulares por parte de GpIb y Gp VI que conduce a la activación de las plaquetas. La activación plaquetaria se lleva a cabo mediante el efecto de diversos agonistas que se fijan a sus receptores de membrana respectivos y dan lugar a la transmisión de señales intracelulares activadoras de plaquetas .entre estos están: mediadores humorales plasmáticos: adrenalina, epinefrina, trombina, ADP, serotonina, colágeno y Factor de VonW, fuerzas de cizallamiento activan las plaquetas. Estas sufren una reacción de liberación ,durante la cual secretan componentes prealmacenados en sus gránulos citoplasmáticos:1.-ADP, trifosfato de adenosina y serotonina de los gránulos densos 2.- proteínas adhesivas solubles (fibrinógeno, FvW, tombofondina, fibronectina), factores de

crecimiento derivado de las plaquetas ,factor de crecimiento transformante alfa y factor de crecimiento transformante beta ,y procogulantes (factor 4 plaquetario, factor V)de los gránulos alfa .las plaquetas activadas sintetizan de novo Tromboxano A2.



Figura 2.

Secuencia de la activación plaquetaria pasando de un estado de reposo, adhesión, activación y agregación. La agregación plaquetaria es la interacción plaqueta-plaqueta, proceso en el cual se reclutan nuevas plaquetas y esto da lugar a la formación de un trombo plaquetario oclusivo este es anclado y estabilizado por la red de fibrina gracias a la cascada de la coagulación. es el fibrinógeno (menor) FVW (mayor) son los ligandos en la agregación.

#### TRATAMIENTO ANTIPLAQUETARIO EN CARDIOPATÍAS CONGÉNITAS

El uso actual de la terapia dual antiagregante plaquetaria se basa en el uso de AAS más clopidogrel. Actualmente acorde a la Academia Americana de Cardiología, la Asociación Americana de Corazón y la Sociedad Europea de Cardiología estos dos medicamentos son una guía de manejo farmacológico en pacientes con síndrome coronario agudo y en aquellos sometidos a una intervención coronaria 25. La inhibición de la agregación plaquetaria ha mostrado reducción en la muerte hospitalaria y en la recidiva en hospitalización secundaria a presencia de trombosis (infarto) 26.

El desarrollo propio de los diferentes medicamentos implica estudios de seguridad y eficacia en población adulta, llevar el uso de estos medicamentos a población pediátrica es parte de la fase IV de investigación de los mismos y requiere de encontrar dosis adecuadas, generalmente con base a

cada kilogramos de peso, y muchas veces extrapolada del conocimiento generado en la población adulta 27.

#### Antiagregantes plaquetarios

El mecanismo fisiopatológico al ocurrir daño en el endotelio, es con un papel central en el actuar plaquetario, siendo esta la célula que inicia, propaga y recurre la formación de trombos. El uso intra-vascular o intra-cardíaco de aleaciones metálicas, tubos corrugados, PTFE, condiciona pérdida de las propiedades antitrombóticas propias del endotelio, dado que con el uso de estos sustitutos, en realidad se ve favorecido el potencial trombogénico que favorece la generación de trombina y el depósito de fibrina. De lo anterior el papel clave de los fármacos antitrombóticos<sup>28</sup>.

La AAS ha sido el pilar de la terapia antiplaquetaria. Se trata de un agente que suprime la producción de prostaglandinas y tromboxanos TX debido a la inactivación irreversible de la ciclooxigenasa (COX), enzima que cataliza la síntesis de TXA<sub>2</sub> desde el ácido araquidónico. Por el tanto, el AAS inhibe la formación de TXA<sub>2</sub> plaquetario lo que disminuye la agregación de plaquetas mediada por el tromboxano y la prostaglandina por la vía del receptor endoperoxido. La resistencia al uso de la monoterapia con AAS ha dado pauta para recomendar la terapia dual con base a AAS más fármacos de la familia de las tienopiridinas, con el que se ha encontrado un efecto antiplaquetario bloqueando el receptor P2 Y<sub>12</sub> del adenosinodifosfato, por ello se generaliza el uso AAS más clopidogrel buscando interferir por dos vías diferentes la función plaquetaria, con ello disminuyendo la trombosis. El alargamiento del tiempo de sangrado al iniciar el manejo con AAS se duplica si se continúa el tratamiento durante 7 días, los efectos se deben a la inhibición irreversible de la COX de las plaquetas, por lo que se mantiene durante la vida media de las mismas. En la actualidad las recomendaciones internacionales para el manejo de estos pacientes en edad adulta y generalmente asociados al uso de stent como manejo por infarto agudo a miocardio, se enfoca en la TDA con base a AAS más alguno de los tres antiplaquetarios orales de uso comercial: clopidogrel, prasugrel o ticagrelor (Tabla 1) 28-29.

Tabla 1.

Características de diferentes antiplaquetarios			
	Clopidogrel	Ticagrelor	Prasugrel
Dosis inicial	600 mg	180 mg	60 mg
Mantenimiento	75 mg/día	90 mg c 12hr	10 mg/día
Inicio de efecto	2-4 hrs	30 mins	30 mins
Tiempo para efecto máximo	4-6 hrs	2 hrs	2 hrs
Duración de efecto	3-10 días	3- 7 días	5-10 días

Características de diferentes antiplaquetarios			
Retiro para cirugía mayor	5-7 días	2-3 días	7 días
Potencia antiplaquetaria	40-50%	60-70%	80%
Ruta de eliminación	50% renal 50% heces	Biliar	Renal 60-70%
Variabilidad individual	Grande	Pequeña	Pequeña
Metabolismo CYP 450	Si	Si	No

Las tienopiridinas son una clase de antiagregantes plaquetarios, que inhibe selectivamente el subtipo P2Y12 de los receptores del ADP, los cuales constituyen en la actualidad la piedra angular para el tratamiento, en pacientes con riesgo de trombosis 30-31.

En la actualidad el clopidogrel es la tienopiridina de primera elección esta molécula, es un profármaco, que debe de sufrir una transformación hepática para convertirse en un metabolito activo, que se une de manera irreversible al receptor plaquetario P2Y12. Aproximadamente un 85% del clopidogrel absorbido en el torrente circulatorio a partir del intestino es hidrolizado por esterasa e inactivado, mientras el 15% restante, se metaboliza a nivel hepático por un doble proceso de oxidación en el que intervienen varias isoformas del citocromo p 450, para convertirse finalmente en un metabolito activo 32-33

La indicación de clopidogrel en edades pediátricas ha mostrado un incremento notorio en pacientes hospitalizados, en los años 2000 a 2009 una investigación del tema que incluyó 42 hospitales en Estados Unidos; mostró un incremento en su uso de 6/100,000 a 89/100,000 exclusivamente en pacientes hospitalizados, un sub análisis identificó que en el 75% de los casos los pacientes eran portadores de alguna cardiopatía congénita, 9% tenían stroke y un 6% enfermedad de Kawasaki 34. Con base a que utilizando 75mg en un adulto se inhibe un 30 a 50% de la agregación plaquetaria en 2005 se propuso dosificar a 1mg por kg de peso en edades pediátricas, pero se identificaron algunos pacientes con presencia de sangrados 35. En 2008 el estudio PICOLO represento el primer y único estudio hasta el momento actual realizado de manera prospectiva, randomizada, placebo-control y multicéntrico; se estudiaron 4 dosis diferentes en pacientes menores de 24 meses de edad su objetivo primario fue obtener una inhibición plaquetaria semejante a la obtenida con la dosis de 75mg en población adulta, en pacientes con riesgo de trombosis 36. De manera esperada el mayor número de efectos secundarios asociados a sangrados ocurrió en el grupo con una mayor dosis, de manera inesperada las dosis utilizadas fueron: 0.01 mg por kg/día, 0.10 mg por kg/día, 0.15 mg por kg/día y 0.20 mg por kg/día. De los cuatro grupos estudiados, solo la dosis de 0.2mg por Kg/día mostró resultados de inhibición plaquetaria semejantes a los obtenidos con 75mg en población adulta. Datos que han servido para continuar con esta línea de tratamiento fueron que un 73% de

la muestra fueron pacientes con cardiopatía que requirió manejo con uso de una FBTM; un 24% requirió manejo con uso de una malla metálica conocida con el nombre de stent intra vascular o intra cardiaco. La experiencia retrolectiva del uso de clopidogrel en población pediátrica en el Children's Hospital de Boston reportó que 96% de la muestra eran pacientes eran portadores de cardiopatía y la mediana con rango de edad, dosis administrada y tiempo administrado fueron: 6.7 años (11 días- 17.9 años); 1.3 mg/kg/día (0.2-8.9 mg/kg/día); y 44.5 días (1 día - 4 años) respectivamente. La indicación de su uso fue en 23% trombosis en el sitio del la FSP, 23% en pacientes con anormalidad vascular por un flujo lento o antecedente de dilatación y/o colocación de stent, y en 20% la utilización de dispositivos. Un 58% de la muestra recibió de manera concomitante uso de AAS, de manera sorpresiva además de reportarse eventos de sangrados en 4% se reportó paradójicamente eventos de trombosis en el 1% 37.

#### Variabilidad en la respuesta a la terapia antiplaquetaria

De acuerdo a diferentes estudios clínicos se ha encontrado una variabilidad en la respuesta al uso de las tienopiridinas. La resistencia al clopidogrel, su identificación, prevalencia y la individualización en la posología se han convertido en la actualidad en un tema de interés. El término de resistencia clínica al clopidogrel, se ha utilizado para describir la ocurrencia de eventos cardiovasculares a pesar del uso regular a las dosis recomendadas. 38-40

Esta última afirmación pronto fue entendida como la falta de respuesta o bien una resistencia al uso de clopidogrel, estudios posteriores pudieron identificar una amplia variación de resistencia dependiendo de la población en estudio entre un 10% y un 60%. Todo ello ha exigido un conocimiento más profundo de esta droga y un entender una amplia variación de su efecto en los individuos, desafortunadamente esta resistencia no puede ser valorada con los estudios básicos de coagulación o estudio plaquetarios, su presencia implica un fallo en la terapéutica con el consecuente riesgo de nuevos eventos trombóticos, cuya presencia en el sistema cardiovascular suele ser devastador, con incremento en los días de hospitalización y muerte 41-44.

El estudio CLARINET, un estudio multicéntrico, doble ciego, randomizado, valoró la efectividad del uso de clopidogrel vs placebo en pacientes con cardiopatía y colocación de FBTM, la edad media de la muestra fue de 36 días (+/- 22 días) siendo los puntos a comparar: muerte o trasplante cardiaco, trombosis de la fístula sistémico pulmonar y la necesidad de procedimiento cardiaco, sorpresivamente no se encontró diferencia clínica ni estadísticamente significativa al comparar ambos grupos 45.

Un aspecto que debe ser considerado en particularmente en el paciente menor de 12 meses es que la actividad de la enzima CYP3A4 es altamente variable, teniendo una actividad del 8% respecto a un adulto en el día uno de vida, 13% del día 1 al 7, 29% del 8 al 28, 34% durante el mes 2 y 3, y 43% del mes 4 al 12, finalmente 108% entre el año 1 y 15. Dado que el clopidogrel en su farmacocinética se sabe por ser una prodroga, requiere una activación por esta encima para producir el efecto antiplaquetario. Lo anterior puede explicar los hallazgos encontrados en el manejo de pacientes menores de 24 meses, lo anterior reforzando la necesidad del estudio en población en crecimiento, particularmente aquellos con elevado riesgo de enfermedad o muerte secundaria a trombosis, como lo es la población con cardiopatía congénita 46.

La resistencia al clopidogrel a nivel molecular (no clínica) representa una situación en la que existe un bloqueo incompleto del receptor de membrana de plaquetas P2Y12, y se han descrito diferentes hipótesis para explicarlo (Figura 3). 47-48

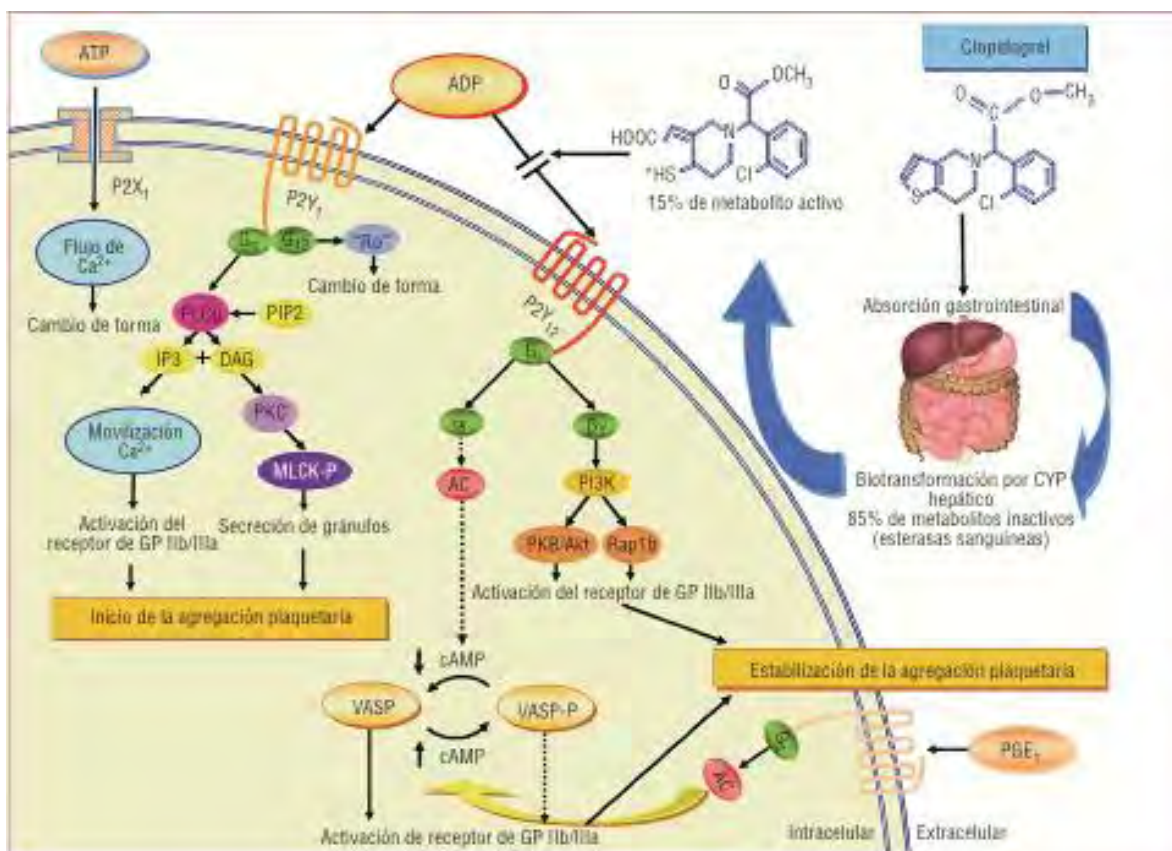


Figura 3. Representación esquemática del metabolismo del clopidogrel.

Receptores purinérgicos y mecanismo de acción del clopidogrel. El clopidogrel es un profármaco que se hidroliza en aproximadamente un 85% por esterasas de la sangre, para dar lugar a metabolitos inactivos, mientras que tan sólo un 15% se metaboliza por el sistema del citocromo P450 (CYP) en el hígado y da lugar a un metabolito activo. Dicho metabolito activo inhibe de manera irreversible el receptor P2Y12 del adenosindifosfato (ADP). El receptor P2X1, que utiliza adenosintrifosfato (ATP) como agonista, interviene en el cambio de la forma plaquetaria a través del flujo de entrada de calcio extracelular y facilita la amplificación de las respuestas plaquetarias que se producen a través de otros agonistas. La activación del receptor P2Y1 causa una modificación en la forma de las plaquetas e inicia una fase débil y transitoria de agregación plaquetaria. La unión del ADP al receptor P2Y1 acoplado a Gq activa la fosfolipasa C (PLC), que genera diacilglicerol (DAG) e inositoltrifosfato (IP3) a partir de fosfatidilinositolbifosfato (PIP2). El diacilglicerol activa la proteínacinasa C (PKC) y da lugar a una fosforilación de la cinasa de cadena ligera de miosina (MLCK-P) y el IP3 induce una movilización del calcio intracelular. El receptor P2Y1 se acopla a otra proteína G, la G12, que activa la proteína «Ro» y da lugar al cambio de forma de la plaqueta. La unión de ADP al receptor P2Y12 acoplado a Gi libera las subunidades  $\alpha$  y  $\beta\gamma$  de la proteína Gi y da lugar a la estabilización de la agregación plaquetaria. La subunidad  $\alpha$  inhibe la adenililciclasa (AC) y, por lo



tanto, reduce las concentraciones de adenosinmonofosfato cíclico (AMPc), lo cual reduce la fosforilación de la fosfoproteína estimulada por vasodilatador (VASP-P) a través de la acción del AMPc. El estado de la VASP-P modula la activación del receptor de glucoproteína (GP) IIb/IIIa. La subunidad  $\beta\gamma$  activa la fosfatidilinositol-3 cinasa (PI3K), lo que da lugar a la activación del receptor de GPIIb/IIIa a través de la activación de una serina-treoninaproteincinasa B (PKB/Akt) y de las proteínas de unión de GTP Rap1b. La prostaglandina E1 (PGE1) activa la AC, que aumenta las concentraciones de AMPc y el estado de la VASP-P. Las flechas continuas indican activación; las flechas punteadas indican inhibición.

#### Mecanismos de resistencia

Se han propuesto diversos mecanismos para explicar el no alcanzar el efecto farmacológico inhibitorio deseado del clopidogrel en algunos pacientes, aun recibiendo la dosis establecida como terapéutica 49-50 (tabla 1).

Entre los más importantes considerados en la actualidad son además de una cuenta normal de plaquetas son:

- 1.- Dosis inadecuada, principalmente en pacientes con un índice de masa corporal alto o bien con co-morbilidades.
- 2.- Interacciones con otros fármacos, en las que destacan las estatinaslipofílicas (simvastatina, atorvastatina, lovastatina) antibióticos de la familia macrólida, imidazoles, que disminuyen el efecto del clopidogrel.

Tabla 1. Factores descritos asociados a la resistencia a clopidogrel.

No existen estudios que involucren la totalidad de los aspectos relacionados con la presencia de resistencia a la TDA, por el contrario existen muchas líneas de investigación, cada una de ellas aportando un porcentaje de conocimiento en este tema.

Un estudio realizado por Bonello y cols, observaron en población adulta tratada con stent a nivel de las arterias coronarias que a dosis incrementales de clopidogrel administradas en pacientes con pobre respuesta, redujo la frecuencia de eventos adversos incluida la trombosis del stent en comparación con pacientes tratados convencionalmente, sin que con esto incremente el riesgo de sangrado.<sup>51</sup>

La resistencia al clopidogrel in vitro determinada mediante agregometría es definida como mantener un porcentaje de agregación plaquetaria superior o igual al 70% posterior a iniciar la TDA, dada la farmacocinética y farmacodinámica de los fármacos empleados, el efecto de antiagregación plaquetaria puede ser cuantificada en las primeras 48hrs una vez iniciada la misma.<sup>52-54</sup> La resistencia in vitro a la TDA ha sido identificada como un incremento en el riesgo de muerte combinada en población adulta con los siguientes (OR): de muerte 2.9; de re infarto de miocardio 2.53; de trombosis en el stent 2.19; de eventos vasculares cerebrales 1.17 La hipótesis más utilizada para referir la resistencia clínica al clopidogrel es aquella que se debe al hecho de que al ser un

profármaco y que existen algunos individuos con baja capacidad de convertir el clopidogrel al

FACTORES CLÍNICOS	FACTORES CELULARES	FACTORES GENÉTICOS
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Fallo en la prescripción</li> <li>• Mal cumplimiento al tratamiento</li> <li>• Dosis inadecuada</li> <li>• Mal absorción</li> <li>• Aumento en el Metabolismo</li> <li>• Interacciones con otros fármacos</li> <li>• Reactividad plaquetaria alta</li> <li>• Situaciones proagregantes</li> <li>• Incremento del índice de masa corporal</li> <li>• Aumento del recambio plaquetario</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Diferencias interindividuales en el receptor del ADP (P2Y12)</li> <li>• Aumento del ADP</li> <li>• Existencia de rutas alternativas de activación plaquetaria</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Polimorfismo receptor P2Y12 (aplotipo H2)</li> <li>• Polimorfismo del citocromo P-450</li> </ul>

metabolito activo tienen una concentración plasmática baja que no logra inhibir el receptor P2Y12. Otra hipótesis considera que son los polimorfismos del receptor P2Y12 que condicionan menor afinidad por el clopidogrel 51-52.

En 2012 ha sido publicada la resistencia a la TDA en poblaciones de Brasil y México (reporte proveniente de nuestro grupo de trabajo) semejantes entre si por tratarse de población adulta, portadores de dislipidemia, diabetes mellitus, fumadores, en manejo con estatinas para control de hipercolesteronemia, con uso de bloqueadores H2 sometidos a manejo de con angioplastia por infarto agudo de miocardio. El estudio realizado en población mexicana documentó que el 60% de la población se comportó resistente in vitro, estos resultados exponen el efecto mínimo de esta terapia con fines de prevención secundaria, lo anterior explica en parte los resultados en términos de morbi-mortalidad en este grupo de pacientes. 54

#### CUANTIFICACIÓN DE ANTIAGREGACIÓN PLAQUETARIA.

Existen diferentes pruebas que pueden medir la agregación plaquetaria mediante transmisión óptica a través de un agregómetro óptico, en este caso se requiere de una muestra de plasma rica en plaquetas, expuesta a los agonistas plaquetarios como el ácido araquidónico, colágeno, adrenalina, ADP y proteína activadora del receptor de trombina 55 Otra manera de medir la agregación plaquetaria es mediante impedancia eléctrica con el agregómetro en sangre completa; la muestra que se requiere, es sangre completa con citrato, al igual que en la anterior, se requiere de agonistas plaquetarios para medir la resistencia. Tomando en consideración el tiempo de cierre o "tiempo de sangrado in vitro" (tiempo requerido para ocluir la apertura central de una membrana



biológicamente activa situada en el extremo de un tubo capilar artificial) se diseñó el Platelet Function Analyzer (PFA)-100 o agregómetro semiautomático 49, la muestra que se requiere es sangre completa con citrato, los agonistas empleados son colágeno más adrenalina o colágeno más ADP, sólo sirve para medir la resistencia a la aspirina. Tiene la ventaja de que es un método simple, rápido y semiautomático; pero tiene el inconveniente de que se correlaciona regular con el gold standard ( $\kappa=0.1$ , 95% IC 0.04-0.25). 55

Prasugrel es una tienopiridina de tercera generación dirigida a muchas de las limitaciones de clopidogrel, ya que ofrece una inhibición más potente, consistente y rápida del receptor planetario P2Y12, esto por una conversión más eficiente hacia su metabolismo activo, este requiere metabolismo hepático por un proceso de dos pasos que involucra hidrólisis por esteradas y posterior oxidación por isótopos de coticeos P450, por lo que aunque no se ve afectado por CYP2C19, no se puede excluir otro tipo de polimorfismos así como anormalidades hepáticas que afecten a la extensión del metabolismo activo, la dosis inicial es de 60mg, seguido de dosis de 10 mg al día. (tabla 1) 54,55.

Ticagrelor es el primer agente de las ciclopentiltriazolo pirimidinas, es un inhibidor directo y reversible, que actual por medio de la modulación alostérica del receptor plaquetario P2Y12 y puede atenuar la vasoconstricción mediada por ADP e inhibir el uso de adenosina por células rojas que incrementa los niveles circulantes de ADP que aumenta la respuesta hiperémica posterior a la oclusión arterial. Tiene una acción más rápida y provee una inhibición plaquetaria más fuerte y consistente que el clopidogrel. La dosis inicial de ticagrelor es de 180mg, con una dosis de mantenimiento de 90mg cada 12 hrs. (tabla 1) 56.

El Prasugrel no obstante a existir en el mercado desde el año 2010, su estudio se ha centrado en la población adulta. Al utilizar el buscador Pub med utilizando las palabras “pasugrel” and “children” reporta 2 citas (uno de ellos estudio de fase III publicado en 2016), ambas poblaciones del mismo grupo de trabajo y centrados en una sub población pediátrica: portadores de anemia por células falciformes. Al realizar la búsqueda con las palabras “ticagrelor” se obtienen citas desde el año 2009, al agregar la palabra “children” se reporta un único estudio publicado en septiembre de 2015. Por su parte la TDA con AAS más clopidogrel en población pediátrica incluidos recién nacidos cuenta con referencias en la literatura desde el año 2008, momento en el que se generalizó en los diferentes centros de atención de CC este TDA 35, 57-59.

La importancia de identificar a enfermos de alto riesgo de recurrencia, así como la determinación de los polimorfismos radica en que podría ser una herramienta adicional para identificar los enfermos de alto riesgo de eventos vasculares y buscar otras opciones de tratamiento.

Con base a lo anterior, se plantea, este estudio, que busca realizar una correlación entre la resistencia in vitro a la TDA con la presencia de trombosis documentada por hallazgos clínicos o por estudios de imagen documentada dentro de los primeros 28 días de inicio a la TDA, por tal motivo se plantea el siguiente diseño de estudio.

## ANTECEDENTES.

Siendo la inhibición del receptor plaquetario P2Y<sub>12</sub> con el empleo de clopidogrel representa un importante avance en el tratamiento farmacológico de los pacientes con enfermedad trombótica<sup>24-26</sup>. Algunos de los pacientes con cardiopatía congénita son sometidos a colocación de injertos que favorecen la adhesión plaquetaria y un crecimiento neo-intimal, motivo principal de indicación de terapia dual antiagregante plaquetaria TDA, este tipo de terapia no es garantía de antiagregación plaquetaria, por lo anterior algunos pacientes en tratamiento presentan trombosis a nivel del injerto, además de los riesgos propios del manejo con con la TDA e inducción de sangrado secundario. El efecto de la terapia antiagregante en términos de antiagregación plaquetaria no suele cuantificarse y simplemente es asumida con base a la literatura existente. En la actualidad es posible cuantificar el grado de antiagregación plaquetaria y valorar con ello el efecto real in vitro de la terapia dual antiplaquetaria<sup>17</sup>. Se ha documentado que, a pesar de los efectos beneficiosos asociados a la TDA con el uso de ácido acetil salicílico AAS más clopidogrel, las experiencias clínicas y de laboratorio ha permitido identificar algunas de sus limitaciones, la más relevante de las cuales es la variabilidad existente en la respuesta inhibitoria plaquetaria. Por lo cual, se han involucrado diferentes factores clínicos, genéticos (polimorfismos P2Y<sub>12</sub>, CYP3A5), celulares (ADP, CYP, P2Y<sub>12</sub>) así como el apego a la dosis indicada. Los pacientes con cardiopatía congénita cianógena requieren de varias cirugías en el transcurso de la vida para mejorar los defectos cardiacos congénitos, son pacientes cuyo estado de policitemia crónica favorece un estado pro-tombótico y entre un 10% a 20% de ellos cursan en algún momento con eventos clínicos de trombosis, y en algunos casos asintomáticos por hallazgos de estudios de imagen como la ecocardiografía, tomografía, resonancia magnética, etc <sup>46</sup>.

La resistencia a la TDA ha sido documentada entre el 10% y el 60%, dependiendo de la población en estudio, en México esta ha sido documentada en un 40% de la población adulta estudiada, no existen estudios realizados en niños portadores de cardiopatías quienes requieren habitualmente la TDA. El objetivo del presente estudio es correlacionar la presencia de resistencia in vitro a la TDA con la presencia de trombosis documentada en los primeros 28 días de inicio a la TDA<sup>54</sup>.

## PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

Dada la controversia entre estudios realizados en diferentes poblaciones que identifican la asociación de la resistencia a la TDA y los eventos cardiovasculares y las implicaciones pronósticas de la variabilidad de los efectos inducidos por la TDA han llevado inevitablemente a la cuestión de saber la prevalencia de la resistencia in vitro a la TDA en los pacientes portadores de cardiopatías congénitas y poder realizar una correlación de éstos con lo que presentan trombosis clínica y/o por imagen dentro de los primeros 28 días a iniciado el manejo<sup>29-33</sup>. La literatura se basa en estudios en población adulta y los estudios en niños son limitados, no existe población en la que se estudie resistencia in vitro a la TDA en niños, y menos su asociación con la respuesta clínica es decir la trombosis<sup>42</sup>. Tras asegurar a que el paciente cumpla con el tratamiento antiagregante plaquetario y descartar posibles interacciones farmacológicas en el paciente polimedicado se proponen posibles estrategias de las cuales se pudieran estudiar en una población mexicana y así identificar a la población en riesgo de un problema grave de salud que eventualmente requiera de otras estrategias de manejo.

Por lo anterior, los objetivos del presente trabajo son:

- Documentar la presencia de resistencia in vitro a la TDA en pacientes con cardiopatía congénita
- Correlacionar la resistencia in vitro a la TDA con la evolución clínica y/o por imagen de presencia de trombosis documentada en los primeros 28 días post inicio a la TDA

Los resultados de la presente investigación creemos que serán de beneficio para los pacientes derechohabientes en el ISSSTE atendidos en el CMN en términos de poder identificar y mejorar la atención de pacientes con alto riesgo de enfermedad y muerte secundaria a la resistencia in vitro a la TDA, la identificación temprana y en su caso modificación de tratamiento, de los pacientes portadores de resistencia a la TDA, ello se traducirá en una disminución en el tiempo de estancia hospitalaria, con el consecuente ahorros en costo de cirugías prevenibles con la modificación a TDA en caso de pacientes resistentes y alto riesgo de trombosis.

## JUSTIFICACIÓN.

El CMN 20 de Noviembre es el único hospital de alta especialidad del ISSSTE con capacidad resolutive al 100% de cardiopatías congénitas.

Acorde a históricos el promedio de pacientes atendidos en la consulta externa, quirófano o sala de hemodinamia que cumplen criterios de selección mensualmente son de 8 pacientes.

El clínico no suele solicitar la anti agregación plaquetaria y los datos a la respuesta de la TDA son asumidos acorde a la literatura.

La trombosis arterial o venosa constituye una morbilidad con importante repercusión clínica particularmente en presencia de cardiopatía congénita, siendo habitual la necesidad de un nuevo evento quirúrgico, realización de cateterismo intervencionista, manejo medico con terapias especializadas, riesgo de isquemia miocárdica, isquemia en miembros. Los datos históricos documentan un promedio de 2 pacientes por mes con estas características atendidos en el servicio

de cardiología pediátrica. El uso de la TDA se encuentra prácticamente generalizada en aquellos pacientes sometidos a intervención quirúrgica o intervencionista con el uso de dispositivos metálicos y/o uso de material de (PTFE). Es realizada con base al uso de AAS más clopidogrel. Existe factibilidad para cuantificar el porcentaje de agregación plaquetaria en los pacientes bajo TDA.

El aspecto clínico que se busca con este manejo es disminuir la posibilidad de eventos tromboticos en ausencia de sangrados inducidos por el uso de la terapia dual. Por su parte la inhibición del receptor P2Y12 plaquetario con el empleo de clopidogrel ha supuesto un avance importante en el tratamiento de la enfermedad trombótica, a pesar del claro beneficio clínico asociado al clopidogrel en estos pacientes, experiencias clínicas han identificado algunas limitaciones, la más relevante es un amplio perfil de respuesta inhibitoria plaquetaria y en algunos casos efectos secundarios con presencia de sangrados. El estudio PICOLO publicado en 2008, representa la referencia para el uso de clopidogrel en población pediátrica con patología cardiaca. Se han involucrado factores genéticos, celulares y clínicos en la variabilidad de respuesta al clopidogrel, que se ha demostrado y que se asocia a una evolución clínica adversa. De esta manera, se justifica la búsqueda de nuevas estrategias para optimizar la inhibición plaquetaria. El desarrollo de nuevos bloqueadores de los receptores P2Y12 con perfiles farmacocinéticos y farmacodinámicos más favorables constituye un nuevo e importante paso en este campo. La evaluación de los ensayos a gran escala recientemente presentados y los resultados que aportarán las investigaciones clínicas en curso proporcionarán los fundamentos futuros para el uso de pautas de tratamiento antiagregante plaquetario individualizadas y más específicas.

#### HIPÓTESIS.

1.- El grado de correlación entre la resistencia in vitro a la TDA es mayor a 0.6 con la presencia de trombosis temprana en pacientes con atendidos en el servicio de cardiología pediátrica.

#### OBJETIVO GENERAL.

1.- Determinar la prevalencia de la resistencia in vitro a la TDA y correlacionar su presencia con la trombosis temprana en pacientes atendidos en el servicio de cardiología pediátrica.

#### OBJETIVOS ESPECÍFICOS.

1. Cuantificar el porcentaje de agregación plaquetaria en 2 momentos a) en condiciones basales es decir, previo al inicio de TDA; y b) a las 48hrs de iniciada la TDA
2. Utilizando como definición de resistencia a la TDA el punto de corte de agregación plaquetaria igual o superior a 70% documentada 48% posterior a iniciar la TDA, cuantificar el porcentaje de pacientes resistentes a la TDA
3. Cuantificar el porcentaje de pacientes con presencia de trombosis temprana ( en los primeros 28 días al inicio de la TDA sea por método clínica y/o por imagen)
4. Correlacionar la presencia de resistencia in vitro a la TDA con la presencia de trombosis

5. Cuantificar el porcentaje de pacientes con eventos clínicos de sangrado, bajo tratamiento con la TDA

6. Determinar la evolución clínica en términos sangrado en los pacientes con TDA

#### METODOLOGIA DE LA INVESTIGACION

Diseño y tipo de estudio.

Cohorte con las siguientes características:

- Observacional
- Prospectivo
- Comparativo

Población de estudio.

Pacientes atendidos en el servicio de cardiología pediátrica del CMN 20 de Noviembre, bajo tratamiento con terapia dual antiagregante plaquetaria.

Universo de trabajo

Pacientes derechohabientes al Centro Médico nacional 20 de noviembre atendidos en el servicio de cardiología pediátrica

Tiempo de ejecución.

14 MESES

Esquema de selección.

Definición del grupo control.

No aplica

Definición del grupo a intervenir.

Pacientes hombres y mujeres atendidos en el servicio de cardiología pediátrica, bajo tratamiento con terapia dual antiagregante plaquetaria

Criterios de inclusión.

- Pacientes atendidos en el servicio de Cardiología Pediátrica del CMN 20 de Noviembre ISSSTE.
- Pacientes que requieran como parte de su manejo AAS más clopidogrel.
- Que acepten participar en el estudio y firmen el consentimiento bajo información.

Criterios de exclusión.

- Conocidos de enfermedad hemática previamente.

- Antecedente de ingesta los 10 días previos al inicio de la terapia dual antiagregante
- Antecedente de ingesta de antiinflamatorios no esteroideos los 5 días previos al inicio de la terapia dual antiagregante.
- Que se encuentren recibiendo manejo con antibiótico de la familia macrólida, imidazoles, al inicio de la terapia antiplaquetaria.
- Historia de sangrado previo (gastrointestinal, en SNC, retineano, conjuntival, mucocutáneo, respiratorio, pulmonar).
- Presencia de cuenta plaquetaria menor de 150,000 por mm<sup>2</sup> previa al inicio de la TDA.

Criterios de eliminación.

- No contar con al menos 80% de las variables a investigar
- Que soliciten se excluidos del estudio
- Dosis incorrectas o incompletas administradas

Tipo de muestreo.

Muestreo probabilístico.

Se realizará un muestreo no probabilístico.

Muestreo no probabilístico.

No probabilístico a conveniencia del investigador, donde se incluirán a todos los pacientes que cumplan criterios de selección durante el periodo de 10 meses una vez aceptado por comités.

Metodología para el cálculo del tamaño de la muestra y tamaño de la muestra.

Para determinar la proporción de pacientes con disminución en el porcentaje en el porcentaje de inhibición plaquetaria al uso de clopidogrel se realiza el cálculo con base a la fórmula de estimación de una sola proporción.

Utilizando como referencia la publicación por el Dr. Le 15 que documento una disminución en el porcentaje de inhibición plaquetaria en 49.2% por tanto: al despejar la fórmula se obtiene;

$$P=0.49 \text{ y } q=1-p=0.492-0.508$$

Decidimos que la precisión que se desea estimar la proporción es 10% o sea  $FE= \pm 0.1$

Se utiliza un error alfa en 5% ( $z=1.96$ ) y despejando:  $(1.96 \times 1.96 = 3.84)$

$$N = 3.84 (0.492)(0.508) / (0.1)^2 = 0.959 / (0.01) = 95$$

y considerando 20% de pérdidas

$$N = 95 \times 1.2 = 115.1 \text{ redondeando } 116 \text{ muestras}$$

DESCRIPCION OPERACIONAL DE LAS VARIABLES.

VARIABLES DE ESTUDIO.

NOMBRE VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE	UNIDAD DE MEDIDA
<b>SEXO/GENERO</b>	Noción que se destina a la identificación entre masculino y femenino	Se tomará el registro de expedientes, así la terminación 08 corresponde a género femenino y terminación 07 a masculino.	Cualitativa nominal dicotómica	0 = Femenino 1 = Masculino
<b>EDAD</b>	Tiempo que ha vivido una persona desde su nacimiento.	Meses de vida que tiene un paciente al momento de iniciar la terapia antiplaquetaria	Cuantitativa discreta	Expresado en meses de vida.
<b>PESO</b>	Cantidad de masa que alberga el cuerpo de una persona.	Peso registrado en expediente clínico al momento de iniciar la terapia antiplaquetaria.	Cuantitativa continua.	Kg.
<b>TIPO DE CARDIOPATÍA</b>	Problema con la estructura y funcionamiento del corazón presente al nacer. Pudiendo presentar alteración en la asimetría de pares, generalmente bronquios, pulmones y aurículas. Se puede clasificar en isomerismo izquierdo (en la que ambas orejuelas auriculares presentan características anatómicas izquierdas) y derecho (en la que ambas orejuelas	Enfermedad cardiaca reportada en la nota quirúrgica, en caso de no contar con éste; reporte de hemodinamia o en el reporte de ecocardiografía cuando se contara con alguno de los precedentes.	Cualitativa nominal politómica	0 Trasposición corregida de grandes arterias 1 Tronco arterioso común 3 Tetralogía de fallot 4 Atresia pulmonar con septo intacto 5 Atresia pulmonar con comunicación interventricular 6 Conexión Anómalo total

NOMBRE VARIABLE	DE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	TIPO VARIABLE	UNIDAD DE MEDIDA
		auriculares presentan características anatómicas derechas).			de venas pulmonares 7 Ventrículo único 8 Isomerismo derecho 9 Isomerismo izquierdo
<b>FECHA INTERVENCIÓN</b>	<b>DE</b>	Fecha de entrada de una persona sometida a una intervención hospitalaria.	Fecha registrada en la que es realizada una cirugía cardiaca o cateterismo percutáneo	Cuantitativa discreta	Se utilizará el siguiente formato: dd/mm/aa
<b>TIPO INTERVENCIÓN</b>	<b>DE</b>	Procedimiento complejo e invasivo realizado a un paciente dentro de su estancia hospitalaria	Dependerá de si se cuenta con un reporte inicial de reporte quirúrgico o de cateterismo intervencionista	Cualitativa nominal dicotómica	0= Cirugía 1= Cateterismo percutáneo
<b>TIPO PROCEDIMIENTO</b>	<b>DE</b>	Variedad de acto quirúrgico intervencionista realizado	En los diagnósticos del reporte oficial del quirúrgico o del cateterismo se registrará la técnica realizada	Cualitativa nominal politómica	0= Colocación de Fístula Sistémico Pulmonar Modificada 1= Repermabilización de FSPM con uso de stent



NOMBRE VARIABLE	DE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	TIPO VARIABLE	UNIDAD DE MEDIDA	DE
					2= Repermabilización de FSPM ya con colocación de stent previamente 3= Técnica quirúrgica de Rastelli 4= Técnica quirúrgica con uso de tubo de Contegra	
<b>TIPO CATETERISMO</b>	<b>DE</b>	Variedad de intervención realizada en sala de cateterismo	En los diagnósticos de reporte oficial de cateterismo se registrará el realizado	Cualitativa nominal politomica	0= Stent en conducto arterioso 1= Stent en FSPM sin stent previo 2= Stent en FSPM con stent previo 3= Stent en tracto de salida de ventrículo derecho 4= Stent en arteria pulmonar 5= Stent en septo inter atrial	

NOMBRE VARIABLE	DE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	TIPO VARIABLE	UNIDAD DE MEDIDA	DE
<b>DIÁMETRO PROTESIS USADA</b>	DE	Unidad de medición utilizada en insumos médicos	Milímetros expresados en los reportes quirúrgicos o de cateterismo, registrado en hoja correspondiente	Cuantitativa continua	mm	
<b>CUENTA ABSOLUTA DE PLAQUETAS</b>		Cuantificación de células hemáticas de la línea plaquetaria que participan en el proceso de coagulación.	Cifra expresada correspondiente a la cuenta total de plaquetas obtenido de la biometría hemática más cercana a la fecha de inicio de terapia antiplaquetaria	Cuantitativa continua	Milles por ml	
<b>PLAQUETOPENIA</b>		Disminución en la cuenta de células hemáticas de la línea plaquetaria que participan en el proceso de coagulación.	Cifra correspondiente a la cuenta total de plaquetas menor a 150,000 células por mm, obtenido de la biometría hemática más cercana a la fecha de inicio de terapia antiplaquetaria	Cuantitativa dicotómica	0= Ausente 1= Presente	
<b>TIEMPO PROTOMBINA</b>	DE	Prueba sanguínea que mide el tiempo necesario para formar un coágulo de fibrina después de agregar trombina a un plasma citrado	Cifra expresada correspondiente a la cuenta del tiempo de protombina de la biometría hemática más cercana a la fecha de inicio de terapia antiplaquetaria	Cuantitativa discreta	Segundos	

NOMBRE DE VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE	UNIDAD DE MEDIDA
<b>TIEMPO PARCIAL DE TROMBOPLASTINA</b>	Prueba sanguínea que mide el tiempo necesario que le toma a la sangre coagularse	Cifra expresada correspondiente a la cuenta del tiempo parcial de tromboplastina de la biometría hemática más cercana a la fecha de inicio de terapia antiplaquetaria	Cuantitativa discreta	Segundos
<b>FECHA DE INICIO DE TERAPIA DUAL ANTIPLAQUETARIA</b>	Fecha de inicio de medicación antiplaquetaria	Fecha registrada en hoja de indicaciones médicas dónde se indique por primera vez AAS y Clopidogrel	Cuantitativa discreta	Se utilizará el siguiente formato: dd/mm/aa
<b>TIPO DE ESTUDIO DE IMAGEN REALIZADO</b>	Estudio paraclínico basado en imágenes que complementa la actividad clínica.	Presencia en expediente médico de reporte de estudio ecocardiográfico o de tomografía computada, también se considerarán otros	Cualitativa nominal politómica	0= Ecocardiograma 1= Tomografía computada 2= Otros
<b>MOMENTO DE REALIZACION DEL MÉTODO DE IMAGEN POSTQUIRÚRGICO</b>	Momento de realización de examen para-clínico que utiliza para crear imágenes del corazón y complementan información clínica.	Fecha de realización de ecocardiograma o tomografía computada realizado dentro de los 28 días posterior al inicio de la TDA	Cuantitativa continua	Se utilizará el siguiente formato: dd/mm/aa
<b>TROMBOSIS TEMPRANA POR IMAGEN</b>	Oclusión de la luz del dispositivo utilizado por documentada por método de imagen,	Reporte ecocardiográfico o por tomografía computada realizado dentro de los primeros 28 días al inicio de la	Cualitativa nominal dicotómica	0=Ausente 1= Presente

NOMBRE VARIABLE	DE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE	UNIDAD DE MEDIDA	DE
		secundaria trombosis	aTDA con diagnóstico de: diámetro de dispositivo con disminución en su luz igual o mayor al 50% respecto a la luz inicial documentada del dispositivo.			
<b>TROMBOSIS TEMPRANA CLÍNICA</b>	<b>POR</b>	Oclusión abrupta de la luz del dispositivo utilizado documentada por hallazgo clínico	Nota médica realizada y firmada en los primeros 28 días al inicio de la TDA por médico adjunto responsable del manejo del paciente con diagnóstico de : trombosis clínica	Cualitativa nominal dicotómica	0=Ausente 1= Presente	
<b>NECESIDAD DE UNA REINTERVENCIÓN TEMPRANA</b>		Reintervención necesaria realizada dentro de la estancia hospitalaria	Necesidad de una segunda cirugía o cateterismo, realizado en los primeros 28 días posterior a la colocación del dispositivo	Cualitativa nominal dicotómica	0=Ausente 1= Presente	
<b>SANGRADO UNA VEZ INICIADA LA TERAPIA ANTIAGREGANTE</b>		Evento de pérdida sanguínea posterior a inicio de manejo antiplaquetario	Registro en notas médicas firmadas por médico tratante de presencia de sangrado, dentro de los primeros 28 días una vez iniciado la TDA	Cualitativa Dicotómica	0=Ausente 1= Presente	
<b>SITIO DE SANGRADO</b>		Órgano primario identificado por pérdida sanguínea posterior a inicio de manejo antiplaquetario	Registro en notas médicas firmadas por médico tratante dentro de los primeros 28 días de inicio a la TDA con presencia de sangrado en órgano determinado	Cualitativa nominal politómica	0= Gastro intestinal 1= Intracraneano 2= Retineano	

NOMBRE VARIABLE	DE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE	UNIDAD DE MEDIDA	DE
					3= Mucocutáneo 4= Conjuntival 5= Respiratorio 6= Pulmonar 7= Otros sitios	
<b>MUERTE</b>		Efecto terminal que resulta de la extinción del proceso <a href="#">homeostático</a> en un ser vivo; y con ello el fin de la <a href="#">vida</a> .	Realización de certificado de defunción en algún momento de la estancia hospitalaria	Cualitativa dicotómica	0 1 SI	NO
<b>FECHA DE MUERTE</b>		Días transcurridos en los que el paciente pierde la vida.	Día en el que ocurre la muerte del paciente.	Cuantitativa discreta	dd/mm/aa	
<b>DÍAS POSTQUIRÚRGICOS DE LA MUERTE</b>		Días transcurridos en que ocurre la pérdida de la vida del paciente a partir de la fecha de la cirugía.	Número de días posteriores a la muerte del paciente, posterior a la realización de la cirugía paliativa.	Cuantitativa discreta	Expresado en días	
<b>AGREGACIÓN PLAQUETARIA EN CONDICIONES BASALES</b>		Cantidad de agregación plaquetaria in vitro de muestra sanguínea de paciente libre de medicación antiagregante	Agregación plaquetaria cuantificada en agregometro previa al inicio de la TDA	Cuantitativa continua	Cuantificada en términos de porcentaje	
<b>AGREGACIÓN PLAQUETARIA A 48HRS DE INICIADA LA TDA</b>		Cantidad de agregación plaquetaria in vitro de muestra de paciente una vez iniciada la TDA	Agregación plaquetaria cuantificada en agregometro de muestra sanguínea tomada a 48hrs de inicio con la TDA	Cuantitativa continua	Cuantificada en términos de porcentaje	

NOMBRE VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE	UNIDAD DE MEDIDA
<b>RESISTENCIA IN VITRO A TERAPIA DUAL ANTIAGREGANTE PLAQUETARIA</b>	Efecto terapéutico insuficiente del uso de AAS y clopidogrel que permite continuar con agregación plaquetaria superior o igual al 70%	Agregación plaquetaria cuantificada por agregómetro a las 48hrs de inicio de TDA superior o igual al 70%	Cualitativa por nominal dicotómica	1=Presente 0= Ausente

Técnicas y procedimientos a emplear.

Una vez que el tutor firma el consentimiento informado, se realizarán dos tomas de muestra sanguínea en dos momentos matutinos con 48hrs de diferencia (condición sin TDA y condición con 48hrs de manejo con TDA), dichas muestras serán tomadas por alguno de los médicos investigadores y se procesarán en las primeras 2hrs para realizar la cuenta de agregación plaquetaria y dado que su complemento es decir la antiagregación, con ello se obtendrá el porcentaje de antiagregación.

En anexo I se adjunta el proceso de cuantificación de agregación plaquetaria y el anexo II corresponde a la hoja de recolección de datos.

#### PROCESAMIENTO Y ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

Utilizamos el programa SPSS v22.0 para MAC, las características basales se analizaron con medidas de tendencia central y dispersión para las variables cuantitativas; para las variables cualitativas en número absoluto y proporción.

La distribución de los datos cuantitativos continuos se verificará con el método de los momentos y se realizará comparación de medias con prueba de t Student. El análisis de las variables dicotómicas se realizó mediante prueba de chi cuadrada. Consideramos significancia estadística con  $p < 0.05$ .

#### ASPECTOS ÉTICOS.

Se trata de un diseño observacional (no existe maniobras agregadas a las que el paciente debe de recibir). Los procedimientos que se hicieron son solamente una obtención de sangre periférica mediante punción de una vena antecubital superficial, y el riesgo del estudio se considera como mínimo de acuerdo a la ley general de salud.

Con relación a los aspectos éticos, a todos los pacientes se les explicó en que consistió el procedimiento y se le solicitó que firmen la hoja de consentimiento informado de acuerdo a la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial, sobre los Principios Éticos para la Investigación Médica que involucra sujetos humanos, adoptada por la 18ª Asamblea Médica Mundial, Helsinki Finlandia 1964, modificada en Tokio, Japón 1975.

CONSENTIMIENTO INFORMADO.

INSTITUTO DE SEGURIDAD SERVICIOS SOCIALES DE LOS TRABAJORES DEL ESTADO ISSSTE

CENTRO MEDICO NACIONAL 20 DE NOVIEMBRE

CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPAR EN UN ESTUDIO DE INVESTIGACION MEDICA

TÍTULO:

RESISTENCIA IN VITRO A LA TERAPIA DUAL ANTIPLAQUETARIA, UN ESTUDIO DE CORRELACIÓN CON EL DESARROLLO DE TROMBOSIS CLINICA TEMPRANA EN PACIENTES ATENDIDOS EN EL SERVICIO DE CARDIOLOGÍA PEDIATRIA.

Nombre del paciente:

---

Nombre del tutor:

---

A usted se le esta invitando a participar en este estudio de investigacion medica. antes de decidir si participa o no, debe conocer y comprender cada uno de los siguientes apartados. este proceso se conoce como consentimiento informado. sientase con absoluta libertad para preguntar sobre cualquier aspecto que le ayude a aclarar sus dudas al respecto.

Una vez que haya comprendido el estudio si usted desea participar, entonces se le pedira que firme esta forma de consentimiento, de la cual se le entregara una copia firmada y fechada.

¿Para qué se efectúa este estudio?

Una parte de los pacientes que son valorados en el servicio de cardiología pediátrica del CMN 20 de noviembre ISSSTE tienen en común riesgo alto de sufrir formación de coágulos (trombosis) dentro del sistema circulatorio, por lo que tienen indicación de manejo continuo con doble terapia antiplaquetaria con base en aspirina más clopidogrel cuya indicación es exactamente disminuir el riesgo de formación de coágulos (trombos).

La falta de respuesta clínica al manejo con la doble terapia antiplaquetaria ha sido identificada en algunos pacientes con la formación de coágulos, a nivel microscópico es posible valorar si los medicamentos funcionan y consiguen antiagregar plaquetas o bien si esta función es pobre o nula. Esta resistencia a la terapia dual varía de persona en persona y de población en población. Los estudios microscópicos no suelen realizarse de manera rutinaria en los pacientes que reciben la terapia dual antiagregante. El poder asociar la falta de respuesta microscópica a la terapia dual antiagregante con la presencia de formación de trombos (coágulos), puede ayudarnos a los médicos para ajustar los medicamentos y disminuir la probabilidad de desarrollar coágulos.

Este estudio se realiza por que los pacientes con cardiopatía congénita suelen ser diferentes y no se han realizado estudios para estudiar el grado de resistencia (falta de respuesta) a la terapia dual antiagregante y su asociación con el desarrollo de trombosis (coágulos).

Objetivo general del estudio:

Determinar la asociación entre la presencia de resistencia a la terapia dual antiagregante y el desarrollo de trombos (coágulos) en los primeros 30 días a iniciados la terapia dual antiagregante en pacinetes atendidos en el servicio de cardiología pediátrica.

Beneficios del estudio:

Este estudio ayudará a identificar si existe asociación en la presencia de identificar a nivel microscópico un efecto muy pobre de la terapia dual antiagregante con el desarrollo de trombos (coágulos) en los primeros 30 días posterior a iniciar la terapia dual antiagregante, pudiendo con ello modificar el manejo médico para prevenir la formación de más trombos (coágulos).

Procedimientos del estudio:

Si reúne las condiciones para participar en este protocolo y de aceptar participar se le realizarán las siguientes pruebas y procedimientos:

1. Se le solicitará que responda un cuestionario para conocer sus antecedentes médicos.
2. Se dará cita para proceder a la toma de 3ml de sangre total por medio de punción de vena del dorso de la mano y/o vena del pliegue del brazo, la muestra será tomada por alguno de los médicos investigadores, recolectándose en un tubo. para su procesamiento. misma que será eliminada una vez que se obtenga exclusivamente el estudio agregación plaquetaria, finalidad de este protocolo de estudio.

Riesgos asociados con el estudio:

Durante el procedimiento para obtener la muestra de sangre de una vena del brazo, puede sentir alguna molestia o dolor ligero. en algunas personas se puede presentar un moretón (hematoma) que desaparecerá en un tiempo máximo de 21 días.

Aclaraciones:

Su decisión de participar en el estudio es completamente voluntaria.

Su paciente recibirá independiente de su participación o no atención médica y recetas necesarias incluidas la de aspirina y clopidogrel, propias por su enfermedad.

No habra ninguna consecuencia desfavorable para usted en caso de no aceptar la invitacion.

Si decide participar en el estudio puede retirarse en el momento que lo desee, aun cuando el investigador responsable no se lo solicite, pudiendo informar o no, las razones de su decisión, la cual sera respetada en su integridad.

Usted no tendrá que pagar por los estudios sanguíneos realizados y no recibira pago económico ni en especie por su participacion.



En el transcurso del estudio usted podrá solicitar información actualizada sobre el mismo, al investigador responsable.

La información obtenida en este estudio, utilizada para la identificación de cada paciente, será mantenida con estricta confidencialidad por el grupo de investigadores.

Si considera que no hay dudas ni preguntas acerca de su participación, puede, si así lo desea, firmar la carta de consentimiento informado que forma parte de este documento.

NOMBRE Y FIRMA DE TESTIGO

NOMBRE Y FIRMA DE TESTIGO

INVESTIGADOR PRINCIPAL. MC. RAMÓN ALEJANDRO FLORES ARIZMENDI

FIRMA DEL INVESTIGADOR PRINCIPAL

SEDE DONDE SE REALIZARA EL ESTUDIO: CMN 20 DE NOVIEMBRE ISSSTE

PRESIDENTE DEL COMITÉ DE ETICA. DR. ABEL ARCHUNDIA

TELÉFONO DE CONTACTO 52005003 EXT. 14456

Conflicto de intereses.

No existe conflicto de interés, ni participación económica ni en especie por parte de la industria farmacéutica.

CONSIDERACIONES DE BIOSEGURIDAD.

Se siguieron las recomendaciones de las siguientes normas: Norma Oficial Mexicana NOM-052-ECOL-1993. Norma Oficial Mexicana NOM-087-ECOL-SSA1-2002. NORMA Oficial Mexicana NOM-166-SSA1-1997.

RECURSOS.

- HUMANOS
- FISICOS
- LABORATORIO

RECURSOS HUMANOS.

- DR. ENRIQUE ZUÑIGA GUERRERO
- DR. RAMON ALEJANDRO FLORES ARIZMENDI

Participa en el desarrollo, conducción de la tesis, así como la toma de productos hemáticos y análisis estadístico de la información.

RECURSOS MATERIALES.

- EXPEDIENTE CLÍNICO

- TUBOS DE RECOLECCION SANGUINEA CON ANTICOAGULANTE
- KIT DE DETERMINACION DE P2Y1, CITOCROMO P 450 Y PIA ½
- LAPTOP CON PROGRAMA EXCEL
- MATERIAL BIBLIOGRAFICO
- MATERIAL DE OFICINA
- PAQUETE ESTADISTICO SPSS

RECURSOS FINANCIEROS.

No se requieren recursos extras a los que la propia institución cuenta.

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES.

<b>CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES</b>									
	AGO- SEP 2016	OCT- NOV 2016	DIC 2016	ENE- MAY 2017	JUN-JUL 2017	AGOSTO 2017	SEPT 2017	OCT 2017	
REVISIÓN DE LA LITERATURA		PR	PR	PR	PR	PR	PR		
ELABORACIÓN DEL PROTOCOLO		PR							
CONSENTIMIENTO POR COMITÉS		PR	RP						
RECLUTAMIENTO DE PACIENTES			PR	PR	PR	PR			
PROCESAMIENTO DE LAS MUESTRAS				PR	PR	PR	PR		
ANÁLISIS DE AVANCES					PR	PR	PR		
ANÁLISIS DE DATOS							PR		
PRESENTACION DE RESULTADOS Y PUBLICACION									PR

R = REALIZADO

PR = POR REALIZAR

#### RESULTADOS ESPERADOS Y PRODUCTOS ENTREGABLES.

Cuantificar el porcentaje de pacientes con resistencia in vitro y/o resistencia clínica por presencia de trombosis así como la presencia de sangrado en pacientes atendidos en el servicio de cardiología pediátrica que requieren como parte de su manejo la TDA, una vez identificada la población resistente se informará al médico tratante para valorar los ajustes correspondientes en el manejo del paciente y prevenir nueva formación de trombosis.

Los hallazgos encontrados se compartiran con la comunidad científica en el congreso nacional de cardiología correspondiente.

#### APORTACIONES O BENEFICIOS GENERADOS PARA EL INSTITUTO.

La identificación de la la población con resistencia beneficiará de manera inmediata y directa al derechohabiente dado que al identificar la presencia o el riesgo elevado de trombosis en el paciente atendido en el servicio de cardiología pediátrica se haran los ajustes necesarios para disminuir la morbi-mortalidad en este grupo de pacientes.

#### DISCUSION

El objetivo de nuestro estudio fue determinar la prevalencia de la resistencia in vitro a la TDA y correlacionar su presencia con la trombosis temprana en pacientes atendidos en el servicio de cardiología pediátrica, por lo cual se determino realizar tomas de muestra para determinar el grado de agregación plaquetaria, en todos los pacientes que cumplieron con los criterios de selección, realizando una determinación basal sin antiagregantes y otra determinación con la TDA.

El numero de nuestra muestra fue de 47 pacientes, de los cuales 20 pacientes fueron del sexo femenino (42.6%) y 27 pacientes fueron del sexo masculino (57.4%).

Nuestra discusión consistio en a que pacientes se les debía mantener TDA, y en quienes buscar alternativas de tratamiento, por lo cual fue necesario realizar la determinación de agregación plaquetaria y poder determinar que pacientes fueron resistentes, respondedores e hiper respondedores.

## RESULTADOS

Se realizó un estudio de Cohorte, observacional, prospectivo y comparativo, en el cual estudiamos a 47 pacientes con cardiopatía congénita en tratamiento con TDA y se compararon los resultados de agregación plaquetaria basal y posterior a TDA.

Los rangos de edad fueron de recién nacido hasta 27 años de edad, con una mediana de 9 años de edad.

El peso de nuestros pacientes mínimo fue de 2.3 kg y máximo de 74 kg, con mediana de 3 kg. Encontramos un porcentaje de agregación basal plaquetaria con ASA con una mediana de 50%, y la dosis indexada de ASA con una mediana de 4.3 mg/kg/día, con lo cual obtuvimos una mediana de agregación plaquetaria de 2.5%.

El porcentaje de agregación plaquetaria basal con clopidogrel fue del 40%, Dosis indexada de clopidogrel con una mediana de 0.8 mg/kg/día, con lo cual obtuvimos un porcentaje de agregación plaquetaria del 10%.

Debido a alteraciones hematológicas 2 pacientes requirieron cambio de TDA por anticoagulación oral, sin lograr realizar la segunda toma de muestra con TDA, que representa un 4.2% del total de nuestra muestra.

## CONCLUSIONES

Nuestros pacientes presentaron mejor porcentaje de antiagregación con TDA, que los pacientes manejados solo con monoterapia.

## REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.

1. Miranović V. The Incidence of Congenital Heart Disease: Previous Findings and Perspectives. *SrpArhCelok Lek* 2014;142:243-248.
2. Marelli AJ, Mackie AS. Congenital heart disease in the general population: changing prevalence and age distribution. *Circulation* 2007;115:163-72.
3. Julien I.E. Hoffman. The Natural and Unnatural History of Congenital Heart Disease. 1a Edición, Chennai, India: Ed. Wiley-Blackwell; 2009. p. 3-17.
4. Myung K. Park, *Pediatric Cardiology for Practitioners*. 5th Edition. Philadelphia: Ed. Mosby Elsevier; 2008. p. 184-191.
5. Myung K. Park, *Pediatric Cardiology for Practitioners*. 5th Edition. Myung K Park, Philadelphia: Ed. MosbyElsevier; 2008. p. 269-3779.
6. Julien I.E. Hoffman. The Natural and Unnatural History of Congenital Heart Disease. 1a Edición, Chennai, India: Ed. Wiley-Blackwell; 2009. p. 25-28.
7. Batra AS, Starnes VA, and Wells, WJ. Does the Site of Insertion of a Systemic-Pulmonary Shunt Influence Growth of the Pulmonary Arteries?. *Ann Thorac Surg* 2005;79:636–40.
8. Kyger ER, Reul GJ, Sandiford FM, Wukasch DC, Hallman GL, Cooley DA. Surgical palliation of tricuspid atresia. *Circulation*.1975;52:685–90.
9. Deverall PB, Lincoln JC, Aberdeen E, Bonham-Carter RE, Waterston DJ. Surgical management of tricuspid atresia. *Thorax*.1969;24:239–45.
10. Subramanian S, Carr I, Waterston DJ, Bonham-Carter RE. Palliative surgery in tricuspid atresia. Forty-two cases. *Circulation*. 1965;32:977–80.
11. Trusler GA, Yamamoto N, Williams WG, Izukawa T, Rowe RD, Mustard WT. Surgical treatment of pulmonary atresia with intact ventricular septum. *Br Heart J*. 1976;38:957–60.
12. Davies RR and Pizarro C (2015) Decision-making for surgery in the management of patients with univentricular heart. *Pediatr* 2015;3:61-8.
13. Fenton KN, Siewers RD, Rebovich B, Pigula FA. Interim mortality in infants with systemic-to-pulmonary artery shunts. *Ann Thorac Surg*. 2003;76:152–6.
14. Tola HT, Ergul Y, Saygi, M, Ozyilmaz I, Guzeltas A, Odemis E. Ductal Stent Implantation in Tetralogy of Fallot with Aortic Arch Abnormality. *Tex Heart Inst J* 2015;42:281-4.
15. Lee KJ, Pharma WS, Lee Benson, Chaturvedi RR. Pharmacokinetics of Sirolimus-Eluting impanted in the Neonatal Arterial Duc. *Circ Cardiovasc Interv*. 2015;8:e002233.
16. El-segaier M, Galal MO, ShiekhEldin G, Momenah T. Recanalization of arterial duct is feasible, effective and its potential risks are treatable. *Acta Cardiol* 2015;70:13-19.
17. Jiménez Carbajal María Guadalupe, Flores Arizmendi Ramón Alejandro, Salgado Sandoval Antonio, Izaguirre Guajardo Gerardo Alejandro. Evolución de pacientes con cardiopatía congénitas

dependientes de conducto arterioso persistente sometidos a permeabilización intervencionista de conductos nativos y quirúrgicos para la preservación de la circulación pulmonar. En Congreso SOLACI 2014. Buenos Aires Argentina, 23 al 25 de Abril del 2014.

18. Vorchheimer DA, Becker R. Platelets in atherothrombosis. *Mayo Clin Proc.* 2006;81:59-68.
19. Monagle P, Cochrane A, Toberts R, Manlihot C, Weintraub R, Szechtman B, et al. A Multicenter, randomized trial comparing Heparin/warfarin and Acetylsalicylic Acid as primary tromboprophylaxis for 2 years after the Fontan procedure in Children. *JACC* 2011;58:645-51.
20. Cervantes SJL, Calderón CJ, Ramírez MS, Palacios MA, Bolio CA, Vizcaino AA, et al. Mexican registry of pediatric cardiac surgery. First report. *Bol Hosp Infant Mex* 2014;71:286-91.
21. Calderón CJ, Cervantes SJL, Curi CPJ, Ramírez MS. Problemática de las cardiopatías congénitas en México. Propuesta de regionalización. *Arch Cardiol Mex* 2010;80:133-40.
22. Instituto Nacional de Estadística y Geografía [internet]. México. [2010]-[cited 2015 Dec 28] Dos páginas aproximadamente. Disponible en <http://buscador.inegi.org.mx>.
23. Consejo Mexicano de Cardiología. [página principal]. México: El consejo; c2016 [Actualizado Abril 2016; citado Abril 2016]. [aprox 9 pantallas]. Disponible: <http://consejomexcardiologia.org.mx/directorio.php#sedes>
24. Yousuf O, Bhatt DL. The evolution of antiplatelet therapy in cardiovascular disease. *Nat Rev Cardiol.* 2011 Jul 12. doi: 10.1038/nrcardio.2011.96.
25. Sadamandan S, Singh IM. Clopidogrel. The Data, the experience, and the Controversies. *Am J Cardiovasc Drugs.* 2012;12:361-74.
26. Zeymer U, Giff AK, Zahn R. Clopidogrel in addition to aspirin reduces in-hospital major cardiac and cerebrovascular events in unselected patients with acute ST segment elevation myocardial. *Thumb Haemos* 2008;99:155-60.
27. María Esther Ocharán Hernández. Información en la Farmacología Clínica. En: De León JF, Guerrero HA. Editores. Metodología de la Investigación: Bioestadística y bioinformática en ciencias y de la salud. 2a Edición. México D.F. Mc Graw Hill 2014. p 163-77.
28. Páramo J, García R, Rodríguez P, Ruiz de Gaona E. Antiagregación y anticoagulación en síndromes coronarios agudos, niveles de evidencia. *Rev Med Univ Navarra* 2007;51:23-7.
29. Frelinger AL, Furman MI, Linden MD, Fox ML, Barnard MR, Michelson AD. Residual Arachidonic Acid-Induce Platelet Activation Adenosine Diphosphate-Dependent but Cyclooxygenase -1- and Cyclooxygenase -2- Independent Pathway. A 700 patientstudy of Aspirin Resistace. *Circulation* 2006;113:2888-96.
30. Gurbel PA, Bliden KP, Hiatt BL, O'Connor CM. Clopidogrel for coronary stenting: response variability, drug resistance, and the effect of pretreatment platelet reactivity. *Circulation.* 2003;107:2908-2913.

31. 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; 45:246-251.
32. Taubert D, Kastrati A, Harlfinger S, Gorchakova O, Lazar A, von Beckerath. Pharmacokinetics of clopidogrel after administration of a high loading dose. *Thromb Haemost* 2004;92:311-316.
33. Parodi G, Sciagra R, Migliorini A, Memisha G, Moschi G, Valenti R, et al. A randomized trial comparing clopidogrel versus ticlopidine therapy in patients undergoing infarct artery stenting for acute myocardial infarction with abciximab as adjunctive therapy. *Am Heart J* 2005;150:220.
34. Gentilomo C, Huang Y-S, Raffini L. Significant Increase in Clopidogrel Use Across U.S. Children's Hospitals. *Pediatric Cardiol* 2011;32:167-75.
35. Finkelstein Y, Nurmohamed L, Avner M, Benson LN, Koren G. Clopidogrel use in children. *J Pediatr* 2005;147:657-61.
36. Li JS, Yow E, Berezny KY, Bokesch PM, Takahashi M, Graham TP, et al. Dosing of Clopidogrel for Platelet Inhibition in Infants and Young Children. *Circulation* 2008;117:553-59.
37. Maltz LA, Gauvreau K, Connor JA, Jankins KJ. Clopidogrel in a Pediatric Population: Prescribing Practice and Outcomes from a Single Center. *Pediatric Cardiol* 2009;30:99-105.
38. Müller I, Besta F, Schulz C, Massberg S, Schönig A, Gawaz M. Prevalence of clopidogrel non-responders among patients with stable angina pectoris scheduled for elective coronary stent placement. *Thromb Haemost*. 2003;89:783-787.
39. Angiolillo DJ, Fernandez-Ortiz A, Bernardo E, Ramirez C, Barrera-Ramirez C, Sabaté M, Hernández R, Moreno R, Escaned J, Alfonso F, Bañuelos C, Costa MA, Bass TA, Macaya C. Identification of low responders to a 300-mg clopidogrel loading dose in patients undergoing coronary stenting. *Thromb Res*. 2005;115:101-108.
40. Järemo P, Lindahl TL, Fransson SG, Richter A. Individual variations of platelet inhibition after loading doses of clopidogrel. *J Intern Med*. 2002;252:233-238.
41. Momary KM, Dorsch MP, Bates ER. Genetic Cause of Clopidogrel Non responsiveness: Which Ones Really Count?. *Pharmacotherapy* 2010;30:265-74.
42. Jennings LK, Michelson AD, Jacoski MV, Tyagi A, Grgurevich S, Li J. Pharmacodynamic effects of clopidogrel in pediatric cardiac patients: comparative study of platelet aggregation response. *Platelets* 2012;23:430-38.
43. Cattaneo M. Resistance to antiplatelet drugs: molecular mechanisms and laboratory detection. *J Thromb Haemost* 2007;1:230-7.
44. Bauer T, Bouman HJ, Van Werkum JW, Ford NG, Ten Berg JM, Taubert D. Impact of CYP2C19 variant genotypes on clinical efficacy of antiplatelet treatment with clopidogrel: systematic review and meta-analysis. *Brith Med Journal* 2011;343:d4588 do: 10.1136/bmj.d4588.
45. Wessel DL, Berger F, Li JS, Dahnert I, Rakhit A, Fontecave S, et al. Clopidogrel in Infants with Systemic-to-Pulmonary-Artery Shunts. *N Engl J Med* 2013;368:2377-84.

46. Lacroix D, Sonnier M, Moncion A, Cheron G, Cresteil T. Expression of CYP3A4 in the human liver: evidence that the shift between CYP3A7 and CYP3A4 occurs immediately after birth. *Eur J Biochem.* 1997;247:625-34.
47. Fontana P, Dupont A, Gandrille S, Bachelot-Loza C, Reny JL, Aiach M, Gaussem P. Adenosine diphosphate-induced platelet aggregation is associated with P2Y12 gene sequence variations in healthy subjects. *Circulation.* 2003;108:989-995.
48. Samara WM, Bliden KP, Tantry US, Gurbel PA. The difference between clopidogrel responsiveness and posttreatment platelet reactivity. *Thromb Res.* 2005;115:89-94.
49. Lau WC, Waskell LA, Watkins PB, Neer CJ, Horowitz K, Hopp AS, et al. Atorvastatin reduces the ability of clopidogrel to inhibit platelet activation: a new drug-drug interaction. *Circulation* 2003;107:32-37.
50. Serebruany VL, Malinin AI, Callahan KP, Gurbel PA, Steinhubl SR. Statins do not affect platelet inhibition with clopidogrel during coronary stenting. *Atherosclerosis* 2001;159:239-2341.
51. Bonello L, Camoin-JauL, Arques S, Boyer C, Panagides D, Witteenberg O, et al. Adjusted clopidogrel loading doses according to vasodilator-stimulated phosphoprotein phosphorylation index decrease rate of major adverse cardiovascular events in patients with clopidogrel resistance: a multicenter randomized prospective study. *J Am Coll Cardiol.* 2008;51:1404-1411.
52. Breet NJ, Van Werkum JM, Bouman HJ. Comparison of platelet function test in predicting clinical outcome in patients undergoing coronary stent implantation. *JAMA* 2010;303:754-62.
53. Braga Da Silva F, Guovea De Almeida J, Neno A, Kezen J, Gogomiczer A, et al. Resistance to clopidogrel: prevalence and associate variables. *Arq Bras Cardiol* 2012;99:1135-1141.
54. Isordia-Salas I, Olade-Roman MJ, Santiago-German D, Corona de la Peña N, Velencia-Sanchez JS. The impact of CYP3A5\*1/3, PIA1/A2 and T744C polymorphism acetylsalicylic acid response variability in Mexican population. *Thrombosis Research* 2012;130:e67-e72
55. Desai N, Bhatt D. The state of periprocedural anti platelet therapy after recent trials. *J Am Coll Cardiol Cardiovascular Interventions.* 2010;3:571-83.
56. Bernardo E, Angiolillo DJ, Ramírez C, Cavallari U, Trabetti E, Sabaté M, Hernández R, Moreno R, Escaned J, Alfonso F, Bañuelos C, Costa MA, Bass TA, Pignatti PF, Macaya C, Fernandez-Ortiz A. Lack of association between gene sequence variations of platelet membrane receptors and aspirin responsiveness detected by the PFA-100 system in patients with coronary artery disease. *Platelets.* 2006;17:586-590.
57. Alexopoulos D, Galati A, Xanthopoulou A. Ticagredol versus prasugrel in acute coronary syndrome patients with high on clopidogrel platelet reactivity following percutaneous coronary interventions. *J Am Coll Cardiol* 2012;60:193-9.
58. Hoppe CC, Styles L, Heath LE, Zhou C, Jakubowski JA, Winters KJ, et al. Design of the DOVE (determining Effects of Platelet inhibition on Vaso-Occlusive Events) trial: A global phase 3 double-blind, randomized, placebo-controlled, multicenter study of the efficacy and safety of prasugrel in



pediatric patients with sickle cell anemia utilizing a dose titration strategy. *Pediatr Blood Cancer* 2016;63:299-305.

59. Styles L, Heiselman D, Heath LE, Moser BA, Small DS, Jakubowski JA, et al. Prasugrel in children with sickle cell disease: pharmacokinetic and pharmacodynamic data from an open label, adaptive-design dose-ranging study. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2015;37:1-9.

60. Soderlund F, Asztély AK, Jeppsson A, Nylander S, Berggren A, Nelander K, et al. In vitro anti-platelet potency of blood samples from infants and children.