



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE  
MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**INSTITUTO DE SEGURIDAD SOCIAL AL SERVICIO  
DE LOS TRABAJADORES DEL ESTADO  
HOSPITAL REGIONAL 1° DE OCTUBRE**

**PREVALENCIA DE RESISTENCIA PLAQUETARIA AL  
ÁCIDO ACETIL SALICÍLICO POR EL MÉTODO DE  
AGREGOMETRÍA POR TRANSFERENCIA DE LUZ EN  
PACIENTES CON INFARTO AGUDO DE MIOCARDIO**

**TESIS**

QUE PARA OBTENER EL

TÍTULO DE ESPECIALISTA EN

**CARDIOLOGIA**

PRESENTA:

**BRUNO DE LA ROSA PIMENTEL**

**Facultad de Medicina**



ELIUD SAMUEL MONTES CRUZ

MÉXICO, CIUDAD DE MÉXICO. MARZO 2023

RPI 222.2015



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



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

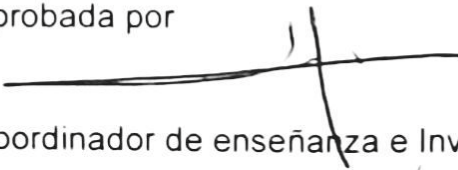
**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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.

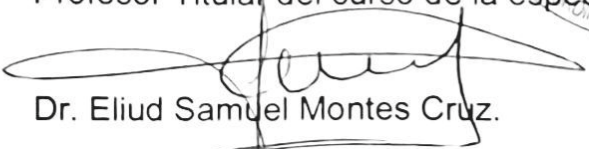


Aprobada por

  
Coordinador de enseñanza e Investigación: Dr. Israel David Pérez  
Moreno.

  
Dr. Juan Miguel Rivera Capello.

Profesor Titular del curso de la especialidad.

  
Dr. Eliud Samuel Montes Cruz.

Asesor de tesis.



# AGRADECIMIENTOS

En todo, lo mucho o poco que he logrado, han contribuido quienes han estado conmigo.

Mamá, siempre tu cariño, tu comprensión y cuidados me han procurado el mayor respaldo necesario para afrontar los días más duros. Papá, tu tenacidad ante la adversidad, tu desempeño profesional y tu ayuda siempre han sido la más grande inspiración en este camino. Ambos me han dado su gran amor, todo cuanto han podido y más, han creído en mi con fe no siempre merecida y me han apoyado más allá de su deber. Nunca habrá forma de agradecerles tanto.

A mi Hermana y mi sobrina, siempre me alienta pensar en ustedes.

A toda mi familia, por creer siempre en mí, su cariño siempre ha sido un gran impulso.

A mis profesores, todos aquellos que han dedicado un poco de su vida para aportar a quien soy hoy, que forman parte de mi desde el momento de cruzar nuestros caminos y para siempre.

A mis amigos, mi otra familia, en quienes siempre he podido confiar, encontrar apoyo, ánimo, motivación, consuelo, inspiración.

Todos ustedes son los gigantes sobre cuyos hombros he podido ver más allá de lo que jamás hubiese logrado yo solo.

A todos, mi gratitud eterna.

# ÍNDICE

Lista de figuras y tablas.....	ii
Abreviaturas y definiciones .....	iii
Resumen .....	2
Introducción .....	4
Antecedentes .....	6
Objetivos.....	14
Material y Métodos.....	15
Resultados.....	17
Discusión .....	18
Bibliografía.....	20

## LISTA DE FIGURAS

<i>Número</i>	<i>Página</i>
1. Principales vías de activación y agregación plaquetarias y las consiguientes dianas antiplaquetarias.....	5
2. Formación de tromboxano y otros prostanoides y su inhibición por aspirina .....	9

## ABREVIATURAS Y DEFINICIONES

IAM: Infarto agudo de miocardio

COX1: Ciclooxygenasa 1

COX2: Ciclooxygenasa 2

AAS: Acido acetil salicílico

TXA1: Tromboxano A1

TXA2: Tromboxano A2

PGH2: Prostaglandina H2

IAM con elevación ST: Elevación del segmento ST en Electrocardiograma de al menos 0.1 mV, en al menos dos derivaciones continuas, o presencia de bloqueo completo de rama izquierda de reciente aparición.

IAM sin elevación ST: Cambios en el segmento ST sin elevación que sugieran isquemia, con elevación de enzimas cardiacas y troponina I.

Diabetes mellitus tipo 2: Antecedente de Diabetes mellitus.

Hipertensión arterial: Antecedente de Hipertensión arterial.

Dislipidemia: LDL >100, o HDL > 40, o Colesterol total > o 200, o Triglicéridos > 150.

Enfermedad renal crónica: Creatinina mayo o igual a 1.5 mg/dl.

Uso de Clopidogrel: Pacientes con ingesta de Clopidogrel.

Uso crónico de AAS: Pacientes que ingieren al menos 100 mg de ácido acetil salicílico al día durante los últimos 30 días.



Resistencia al AAS: Resultado de agregometría por el sistema Verify Now:  $UPR \geq 550$ .

EDAD: Años cumplidos.

Fecha: Medida en día, mes y año.

UPR: Resultado de agregación plaquetaria medida por transferencia de luz en sistema Verify Now, que tiene una sensibilidad de 91.4% y especificidad de 100%.

Recuento plaquetario: Número de plaquetas por  $mm^3$  en muestra de sangre total.

Dosis de Ácido acetil salicílico: Pacientes con ingesta de Ácido acetil salicílico de 75 a 150 mg al menos por 7 días previos o 300 mg con 4-6 horas de antelación.

Prevalencia de resistencia plaquetaria al Ácido  
Acetil Salicílico por el método de agregometría  
por transferencia de luz en pacientes con infarto  
agudo de miocardio

## RESUMEN

El infarto agudo de miocardio es la principal causa de muerte en Norteamérica y Europa.

La fisura de la placa coronaria expone la matriz subendotelial, conllevando a la activación plaquetaria, síntesis de trombina y formación de trombos.<sup>1</sup> La ciclooxigenasa-1 (COX-1) actúa sobre el ácido araquidónico produciendo endoperóxidos cíclicos de las prostaglandinas, PGG<sub>2</sub> y PGH<sub>2</sub> que se transformarán en TxA<sub>2</sub>. El TxA<sub>2</sub> induce la secreción de gránulos de la plaqueta, activa más plaquetas, contrae las células del músculo liso vascular.

La aspirina inhibe irreversiblemente la COX-1.<sup>1,2</sup> Efecto conseguido con dosis bajas de aspirina (80-350 mg/24 h). La menor dosis eficaz (75-100 mg/24 h) reduce los efectos secundarios.<sup>3,4</sup>

Existe un porcentaje de pacientes quienes, a pesar de encontrarse bajo tratamiento con Aspirina, presentan eventos cardiovasculares mayores, lo que se puede atribuir a una resistencia a la Aspirina.<sup>5</sup>

Se recabó información de expedientes de 152 pacientes diagnosticados con Infarto agudo de miocardio en tratamiento con Ácido acetil salicílico con un mínimo de 7 días a una dosis de 75 a 150 mg cada 24 horas o que hubieran recibido dosis de carga de 300 mg de AAS 4 a 6 horas antes de la agregometría, siendo considerado un valor de PRU mayor a 550 como inadecuada antiagregación plaquetaria, de los cuales 38 (25%) fueron mujeres y 114 (75%) hombres. Resultando una frecuencia de 20 (13.2%) de pacientes con inadecuada antiagregación plaquetaria.

Palabras Clave: Infarto, Aspirina, Ciclooxigenasa, agregometría, resistencia.

## ABSTRACT

Acute myocardial infarction is the leading cause of death in North America and Europe.

Rupture of the coronary plaque exposes the subendothelial matrix, which initiates platelet activation, thrombin synthesis, and thrombus formation.

Cyclooxygenase-1 (COX-1) acts on arachidonic acid producing cyclic endoperoxides of prostaglandins, PGG<sub>2</sub> and PGH<sub>2</sub>, which will be transformed into TxA<sub>2</sub>. TxA<sub>2</sub> induces secretion of platelet granules, activates more platelets, contracts vascular smooth muscle cells. Aspirin irreversibly inhibits COX-1,2 which is achieved with low doses of aspirin (80-350 mg/24 h). The lowest effective dose (75-100 mg/24 h) reduces side effects.

There is a percentage of patients who, despite being treated with Aspirin, present major cardiovascular events, which can be attributed to resistance to Aspirin.

Information was collected from the records of 152 patients diagnosed with acute myocardial infarction in treatment with acetylsalicylic acid for a minimum of 7 days at a dose of 75 to 150 mg every 24 hours or who had received loading doses of 300 mg of ASA 4-6 hours before the aggregometry, a PRU value greater than 550 being considered as inadequate platelet antiaggregating, of which 38 (25%) were women and 114 (75%) men.

Resulting in a frequency of 20 (13.2%) of patients with inadequate anti-platelet aggregation.

## INTRODUCCION.

El infarto agudo de miocardio es la principal causa de muerte en Norteamérica y Europa. En Estados Unidos de Norteamérica se produce anualmente más de 800 000 muertes por enfermedad coronaria.

La fisura o rotura de la placa coronaria es el suceso inicial del Infarto; que conlleva a la activación de plaquetas, la síntesis de trombina y la formación de trombos. Estudios angiográficos permiten documentar la presencia de trombo en la circulación coronaria del 90% de los pacientes con Infarto Agudo de miocardio con Elevación del segmento ST (IAM con ST) y entre el 25 y 70% de los pacientes con infarto sin elevación del segmento ST (IAM sin ST).<sup>1</sup>

Las plaquetas requieren ser activadas para expresar en su superficie la glicoproteína IIb; que es responsable del proceso de adhesión a la matriz subendotelial. La mayoría de los antiagregantes disponibles en la actualidad bloquea la función plaquetaria inhibiendo el proceso de activación para prevenir la formación del coagulo en el sitio de ruptura de la placa.<sup>5</sup>

El papel de la aspirina en el tratamiento del IAM es indiscutible; ha demostrado reducir la tasa de muerte de origen cardiovascular en un 23%, de reinfarto en un 46% y ha mostrado disminución en la tasa de reoclusión angiográfica en un 22% respecto al placebo en eventos cardiovasculares mayores a nivel de prevención primaria (APRICOT).<sup>6,7,8,9</sup>

Sin embargo, existe una población de pacientes con enfermedad arterial coronaria que presenta baja respuesta al tratamiento con Ácido acetil salicílico, lo cual se ha asociado con recurrencia de



## ANTECEDENTES

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

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

Las plaquetas requieren ser activadas para expresar en su superficie la glicoproteína IIb; que es responsable del proceso de adhesión a la matriz subendotelial. La mayoría de los antiagregantes disponibles en la actualidad bloquea la función plaquetaria inhibiendo el proceso de activación para prevenir la formación del coagulo en el sitio de ruptura de la placa.

El papel de la aspirina en el tratamiento del IAM es indiscutible; ha demostrado reducir la tasa de muerte de origen cardiovascular en un 23%, de reinfarto en un 46% y ha mostrado disminución en la tasa de reoclusión angiográfica en un 22% respecto al placebo en

eventos cardiovasculares mayores a nivel de prevención primaria (APRICOT).<sup>11</sup>

Al realizar angioplastia coronaria percutánea, se genera la exposición del subendotelio como consecuencia del barotrauma producido por los dispositivos utilizados para dilatar la arteria (Balones, Stent), por lo cual se debe mantener una adecuada inhibición de la función plaquetaria mediante la administración de antiagregantes plaquetarios, esto es fundamental para evitar la aparición de fenómenos trombóticos posteriores como consecuencia de esta exposición.<sup>12</sup>

Con la evolución del intervencionismo se ha encontrado la asociación que existe entre la respuesta a los antiagregantes plaquetarios y la aparición de eventos clínicos mayores durante el seguimiento de los pacientes. De igual manera han surgido pruebas diagnósticas que nos permiten cuantificar la agregación plaquetaria. La asociación entre la trombosis del stent luego del retiro temprano de la terapia dual, son el fundamento de la terapia prolongada con esta medicación.<sup>13</sup>

El ácido araquidónico se libera de las membranas fosfolipídicas por la acción de la fosfolipasa A2 que se activa por diversos estímulos. El ácido araquidónico se puede convertir en múltiples prostanoides, entre los que destacan el tromboxano A2 y la prostaciclina, tras la activación de las enzimas ciclooxigenasa-1 (COX-1) y ciclooxigenasa-2 (COX-2).<sup>2</sup>

La aspirina inhibe de forma irreversible la ciclooxigenasa, a través de su difusión en el canal de la COX, que conecta la membrana celular con la bolsa catalítica de la enzima. La aspirina se une al residuo de arginina-120 (el punto de unión de los fármacos antiinflamatorios no esteroideos) y acetila una serina (serina 529 para la COX-1 y serina 516 para COX-2) que está en la parte más



estrecha del canal, evitando así que la COX pueda alcanzar el sitio catalítico de la enzima. Para la inactivación de la COX-2 (efecto antiinflamatorio) se necesitan dosis más elevadas de aspirina, mientras que la COX-1 se puede inhibir con dosis de 30 mg.<sup>2</sup>

La inhibición de la COX-1 en la plaqueta previene la formación de tromboxano A<sub>2</sub>, que es un potente agonista plaquetario e induce la secreción de los gránulos de la plaqueta y su agregación.<sup>2</sup>

La aspirina se absorbe rápidamente en el estómago y el intestino delgado, por difusión pasiva, convirtiéndose en ácido salicílico tras la hidrolización por esterasas. La concentración plasmática máxima se alcanza a los 30 min y la biodisponibilidad de la aspirina por vía oral es del 50%, aunque ambas disminuyen significativamente si el producto tiene protección entérica o está microencapsulado. La vida media plasmática de la aspirina es de 20 min.<sup>2</sup>

La aspirina inhibe la COX-1 de las plaquetas en la circulación portal, que tiene concentraciones de aspirina más elevadas que la circulación sistémica. Este efecto irreversible sólo puede modificarse con la generación de nuevas plaquetas. Por este mecanismo de acción, a pesar de tener una vida media muy corta, basta con una administración de aspirina al día.<sup>2</sup>

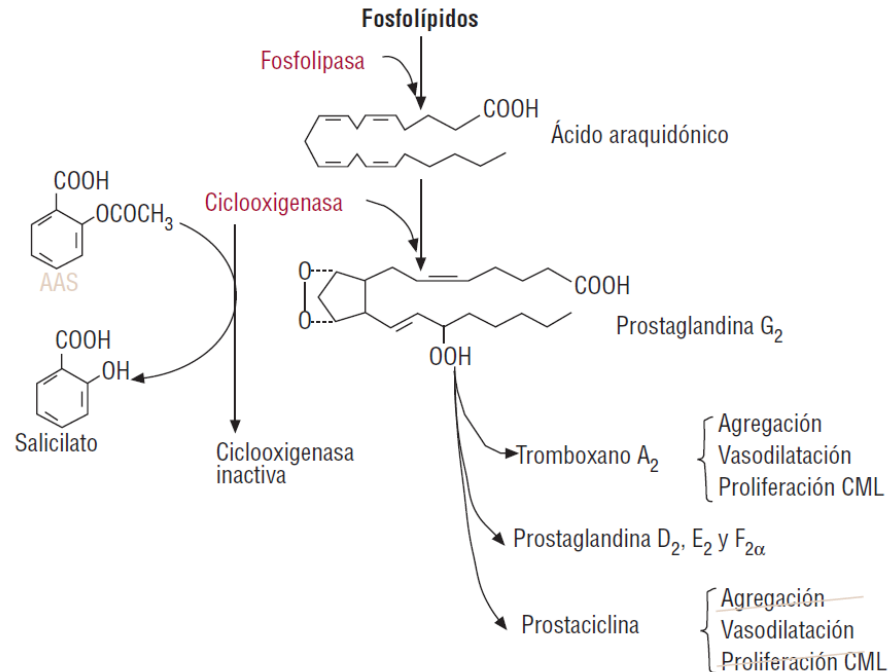


Fig. 2 Formación de tromboxano y otros prostanoideos y su inhibición por aspirina. AAS: ácido acetilsalicílico. CML: células musculares lisas. Rev Esp Cardiol Supl. 2006;6:2H-10H

En cardiopatía isquémica se ha demostrado la eficacia de dosis bajas de aspirina (80-350 mg/24 h). La administración de la menor dosis eficaz (75-100 mg/24 h) es la mejor estrategia para reducir los efectos secundarios.<sup>2</sup>

Se han descrito rutas alternativas de formación de TXA<sub>2</sub> a través de la enzima COX-2, además de la vía plaquetaria en la que interviene la enzima COX-1. La enzima COX-2 es sintetizada principalmente en células nucleadas, como los monocitos, los macrófagos y nuevas plaquetas formadas en respuesta a estímulos inflamatorios, las cuales son capaces de sintetizar rápidamente esta enzima. Se requieren dosis mayores del AAS y mayor frecuencia de administración para inhibir esta isoenzima y así producir un

efecto antiinflamatorio, analgésico y antipirético. Se cree que en determinadas situaciones inflamatorias las células nucleadas podrían sintetizar determinadas cantidades de PGH<sub>2</sub>, precursora del TXA<sub>2</sub>, a través de la enzima COX-2, la cual no es inhibida en las dosis de AAS empleadas habitualmente para conseguir un efecto antiagregante. Esta misma síntesis podría suceder a partir de la enzima COX-2 expresada en las plaquetas.<sup>14</sup>

Un reciente estudio de los mecanismos de resistencia a la aspirina reveló que los polimorfismos genéticos están estrechamente relacionados con resistencia a la aspirina. Las mutaciones en el nivel de nucleótidos pueden afectar a la sensibilidad de varios sitios a la aspirina, que provoca resistencia a la aspirina. La Cox-1 es una de las enzimas clave en la producción de TXA<sub>2</sub> a partir del ácido araquidónico. Su polimorfismo puede afectar la actividad COX-1 y por lo tanto afectar el efecto antiplaquetario de la aspirina. Los polimorfismos de C50T, y -A842G se consideran A1676G sobre la COX-1 que está relacionado con la resistencia a la aspirina. Los alelos de 50T, -842G y -1676G son más propensos a inducir la resistencia a la aspirina, quizás porque afectan a la expresión del gen COX-1 y la actividad biológica de su producto y el cambio del rol de COX-1 en relación con la aspirina. En contraste con COX-1, COX-2 juega un papel importante en la inflamación. Sin embargo, la COX-2 en monocitos, macrófagos y las células endoteliales pueden convertir el ácido araquidónico en TXA<sub>2</sub> y afectar la agregación plaquetaria. Por lo tanto, los polimorfismos de COX-2 también se cree que están relacionados con la resistencia a la aspirina. Algunas investigaciones han revelado que el alelo de la COX-2 -765C puede reducir la sensibilidad de la COX-2 a la aspirina y contribuir a la resistencia a la aspirina, pero otros estudios han

sugerido mecanismos diferentes. La Glicoproteína IIb / IIIa (GPIIb / IIIa) tiene el mayor contenido de glicoproteínas en la superficie de las plaquetas y juega un papel importante en plaquetas adhesión y el proceso de agregación. En la actualidad, la mayoría de los estudios que se enfocan a la mutación puntual de la subunidad IIIa en el exón 1565 de timina (T) a citosina (C), lo que resulta en dos tipos de alelos, PIA1 (1565T) y PIA2 (1565C), que comprenden el polimorfismo PIA1 / A2. Un estudio afirmó que el genotipo / A2 PIA1 estaba estrechamente relacionada con resistencia a la aspirina porque los alelos PIA1 / A2 redujeron los efectos antiplaquetarios de la aspirina y aumentaron el riesgo de resistencia a la aspirina, pero esta conclusión se ha convertido en polémica los últimos años. Una explicación alternativa es que el alelo 807T del gen GPIa puede ser un factor de riesgo para la resistencia a la aspirina. Además, el polimorfismo del gen del purino-receptor 1 del receptor ADP P2Y (P2Y1), es asociado con resistencia a la aspirina, y el genotipo 1622GG puede debilitar el efecto antiplaquetario de la aspirina en las personas sanas, y puede ser uno de los genes patógenos de la resistencia a la aspirina.<sup>15,16,17,18,19,20</sup>

Consecuencias de la resistencia a la aspirina.

El 11-Dehydrothromboxane B2 (11-dehidro-TXB2) es un metabolito estable de TXA2 que se genera por activación plaquetaria. La concentración de 11-dehidro-TXB2 indica el contenido de TXA2 en plasma, mientras que también indirectamente indica la agregación plaquetaria, y por lo tanto es un buen indicador para monitorizar el efecto antiagregante plaquetario de la aspirina. Cuando existe la resistencia a la aspirina, el 11-dehidro-TXB2 urinario aumenta con concentraciones crecientes niveles de TXA2 in vivo. Un estudio controlado que incluyó a 976 pacientes identificó la correlación entre

la resistencia a la aspirina y la clínica y encontró que la incidencia de alto riesgo de eventos cardiovasculares aumentó con la concentración de 11-deshidrogenasa TXB<sub>2</sub>. Otro artículo informó una diferencia significativa en la tasa de eventos cardiovasculares con base a la sensibilidad a la aspirina; 4 pacientes de los 17 (24%) que eran resistentes a la aspirina sufrieron eventos cardiovasculares incluyendo la muerte, en comparación con 30 de los 309 (10%) de los pacientes que eran sensibles a la aspirina. Un metaanálisis identificó 2930 pacientes con enfermedad cardiovascular y se encontró que la morbilidad y mortalidad cardiovascular de 810 pacientes resistentes a la aspirina (28%) fue mucho mayor que la de los 2120 pacientes sensibles a la aspirina (72%). Los pacientes que son resistentes a la aspirina corren un mayor riesgo de sufrir un evento cardiovascular importante que los pacientes que son sensibles a la aspirina.<sup>15,16,22,23</sup>

En síntesis, en los diversos estudios que se han realizado se ha concluido cifras de resistencia a la aspirina que van desde el 20% al 30%, habiendo alguno que ha llegado a reportar hasta un 45%, mismo que resulta poco concordante con los demás estudios.

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

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

## OBJETIVOS

### OBJETIVO GENERAL

Determinar la frecuencia de resistencia a Ácido acetil salicílico medida por agregometría por transferencia de luz en los pacientes con infarto agudo de miocardio atendidos en el Hospital Regional "1° de Octubre".

### OBJETIVOS ESPECIFICOS

Determinar el porcentaje de pacientes con Infarto agudo de miocardio e Intervencionismo coronario percutáneo previo en tratamiento con Ácido acetil salicílico atendidos en el Hospital Regional "1° de Octubre".

Describir las características clínicas y epidemiológicas de los pacientes con resistencia al Ácido acetil salicílico.

Explorar factores asociados a la resistencia al Ácido acetil salicílico.

## MATERIAL Y METODOS

Se trata de un estudio descriptivo-transversal. Prolectivo.

Se revisaron Expedientes de pacientes derechohabientes del ISSSTE atendidos en el servicio de Hemodinamia del Hospital Regional "1° de Octubre", mayores de 18 años, diagnosticados con Infarto agudo de miocardio en tratamiento con Ácido acetil salicílico con un mínimo de 7 días en tratamiento con el mismo a una dosis de entre 75 y 150 mg cada 24 horas o que hayan recibido dosis de carga de 300 mg de AAS 4 a 6 horas antes de la agregometría y pacientes mayores de 18 años, con Infarto agudo de miocardio e intervencionismo coronario percutáneo previo en tratamiento con Ácido acetil salicílico. De estos, se excluyeron expedientes clínicos de pacientes con uso de anticoagulación oral crónica, pacientes que presenten contraindicaciones para el uso de Clopidogrel, ASA, o heparina, pacientes con uso de un inhibidor de la GP IIb/IIIa. pacientes con trombocitopenia (<100.000 plaquetas). Pacientes que hayan suspendido el tratamiento de Ácido acetil salicílico por cualquier razón; en los últimos 7 días previos.

Se trata de un estudio descriptivo-transversal. Se seleccionaron expedientes de pacientes derechohabientes del Hospital Regional 1o de Octubre del ISSSTE, mayores de 18 años, con diagnóstico de Infarto agudo de miocardio con o sin elevación ST. Atendidos de enero de 2015 a diciembre de 2016. Que recibieron tratamiento antiplaquetario con Acido acetil salicílico; ya sea de 75 a 150 mg cada 24 hrs 7 días previos o 300 mg 4 a 6 horas previas. A los que se realizó toma de muestra de sangre total para realización de



estudio de agregometría por transferencia de luz por sistema Verify Now. Tomando en cuenta la literatura una proporción del 20 al 30%, margen de error de 5% y nivel de confianza de 95% se calculó un tamaño de muestra de 186 pacientes. Se recabó información del expediente clínico para llenado de la base de datos. Y se realizó un análisis descriptivo de la frecuencia para calcular prevalencia, tomando como punto de corte valor de PRU mayor a 550 como inadecuada antiagregación plaquetaria.

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

## RESULTADOS

Dentro del tiempo comprendido se obtuvo un total de 182 pacientes, Integrándose 152 pacientes de los cuales 38 (25%) fueron mujeres y 114 (75%) hombres, con una edad mínima de 34 años y una máxima de 88 años, edad promedio de 70.5. Obteniendo como valor mínimo de UPR de 188 y máximo de 640 con media de 488 +/- 73. Resultando una frecuencia de 20 (13.2%) de pacientes con inadecuada antiagregación plaquetaria; Por otro lado 132 (86.8%) pacientes presentaron adecuada antiagregación plaquetaria en respuesta a la acción del Acido Acetil Salicílico.

De acuerdo con las comorbilidades, de los 152 pacientes; resultaron con Diabetes mellitus 58, de los cuales 8(13.8%) mal anti agregados y 50 (86.2%) bien anti agregados. Con Hipertensión arterial sistémica 99, de los cuales 14 (14.1%) mal anti agregados y 85 (85.9%) bien anti agregados. Con Dislipidemia 64 de los cuales 8 (12.5%) mal anti agregados y 56 (87.5%) bien anti agregados. Con Tabaquismo activo 43, de los cuales 7 (16.3%) mal anti agregados y 36 (83%) bien anti agregados.

Se realizó un ajuste, descartando a los pacientes con factores de pudieran contribuir a un valor de PRU alterado; resultando de un 13.2% la prevalencia de pacientes con inadecuada antiagregación plaquetaria dentro de la población estudiada.

## DISCUSION

En este estudio se logró determinar la frecuencia de pacientes con inadecuada antiagregación plaquetaria, que ingresaron con diagnóstico de Infarto Agudo de Miocardio y que recibieron tratamiento con Ácido Acetil Salicílico en dosis de carga. Resultando en un porcentaje de 13.2%; de los cuales se realizó un ajuste, descartando a los pacientes sin especificación de factores como Diabetes tipo 2, Hipertensión arterial sistémica, tabaquismo y dislipidemia, ni en sentido positivo o negativo; obteniéndose una prevalencia del 15% en la población estudiada. La cual contrasta con los datos obtenidos de la literatura que menciona de un 20 a 30% de los pacientes tratados con las dosis convencionales de Ácido Acetil Salicílico no muestran una adecuada antiagregación plaquetaria. (Nguyen TA, Diodati JG, Pharand C. Resistance to clopidogrel: a review of the evidence. J Am Coll Cardiol. 2005; 45(8): 1157-64).

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

Se comprobó la frecuencia de Infarto Agudo de Miocardio en el género masculino como factor de riesgo, con un porcentaje del 75% del total estudiado; de los cuales el 13.16% presentó resistencia al Ácido Acetil Salicílico.

Es de notar que no se observaron diferencias significativas entre hombres 13.16% y mujeres 13.15% con mala antiagregación por uso de Ácido Acetil Salicílico.

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

## BIBLIOGRAFÍA

1. Meschia JF, Bushnell C, Boden-Albala B, Braun LT, Bravata DM, Chaturvedi S, Creager MA, Eckel RH, Elkind MS, Fornage M, Goldstein LB, Greenberg SM, Horvath SE, Iadecola C, Jauch EC, Moore WS, Wilson JA, American Heart Association Stroke Council, Council on Cardiovascular and Stroke Nursing, Council on Clinical Cardiology, Council on Functional Genomics and Translational Biology, and Council on Hypertension, Council on Hypertension (2014) Guidelines for the primary prevention of stroke: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 45:3754–3832
2. Dabit Arzamendi, Xavier Freixa, Maria Puig y Magda Heras (2006). Mecanismo de acción de los fármacos antitrombóticos. *Rev Esp Cardiol Supl.* 2006;6: 2H-10H
3. Campbell CL, Smyth S, Montalescot G, Steinhubl SR (2007), Aspirin dose for the prevention of cardiovascular disease: a systematic review. *JAMA* 297:2018–2024
4. Gasparyan AY, Watson T, Lip GY (2008) The role of aspirin in cardiovascular prevention: implications of aspirin resistance. *J Am Coll Cardiol* 51:1829–1843
5. Luciano Consuegra-Sánchez, Derek Dau, Leticia Jaulent, Daniel Fernández-Bergés, Francisco Picoó, Manuel Villegas (2013). Cartas científicas, Cuando la resistencia a los bloqueadores del receptor de adenosindifosfato centra toda la atención, ¿la resistencia a la aspirina tiene algo que decir? *Rev Esp Cardio.* 66(4), 311–321

6. Ikeda Y, Shimada K, Teramoto T, Uchiyama S, Yamazaki T, Oikawa S, Sugawara M, Ando K, Murata M, Yokoyama K, Ishizuka N (2014) Low-dose aspirin for primary prevention of cardiovascular events in japanese patients 60 years or older with atherosclerotic risk factors: a randomized clinical trial. *JAMA* 312:2510–2520
7. Fowkes FG, Price JF, Stewart MC, Butcher I, Leng GC, Pell AC, Sandercock PA, Fox KA, Lowe GD, Murray GD (2010) Aspirin for Asymptomatic Atherosclerosis Trialists: aspirin for prevention of cardiovascular events in a general population screened for a low ankle brachial index: a randomized controlled trial. *JAMA* 303:841–848
8. Angiolillo DJ, Ferreiro JL. (2010) Inhibición del receptor plaquetario P2Y<sub>12</sub> de adenosina difosfato plaquetario: efectos beneficiosos y limitaciones de las estrategias terapéuticas actuales y perspectivas futuras. *Rev Esp Cardiol*; 63:60–76.
9. Bonello L, Tantry US, Marcucci R, et al; Working Group on High On-Treatment Platelet Reactivity (2010) Consensus and future directions on the definition of high on-treatment platelet reactivity to adenosine diphosphate. *J Am Coll Cardiol*; 56: 919–933.
10. S. Wong, M. Appleberg, C. M. Ward, D. R. Lewis (2004). Aspirin Resistance in Cardiovascular Disease: A Review. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 27, 456–465
11. Albert Meijer, Freek Verheugt, Christ Werter, Kong Lie, Joop van der Pol, Machiel van Eenige (1993). Aspirin versus coumadin in the prevention of reocclusion and recurrent ischemia after successful thrombolysis: a prospective placebo-controlled angiographic study. Results of the APRICOT Study. *Circulation*. 87:1524-1530

12. Mehta SR, Yusuf S, Peters RJ, Bertrand M, Lewis B, Natarajan M, Malmberg K, Rupprecht H, Zhao F, Chrolavicius S, Copland I, Fox K, for the Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events trial (CURE) Investigators. 2001) Effects of pretreatment with Clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI-CURE study. *Lancet*; 358:527–533
13. Steinhubl SR, Berger PB, Mann JT 3rd, Fry ET, DeLago A, Wilmer C, et al. (2002) Ear and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. *JAMA*; 288:2411-20
14. Cañivano Petreñas, y García Yubero (2010). Resistencia a la aspirina: prevalencia, mecanismos de acción y asociación con eventos tromboembólicos. Revisión narrativa. *Farm Hosp*. 34(1):32–43
15. Gaoyu Cai, Weijun Zhou, Ya Lu, Peili Chen, Zhongjiao Lu, Yi Fu, (2016), Aspirin resistance and other aspirin-related concerns. *Neurol Sci* 37:181–189
16. Ross S, Eikelboom J, Anand SS, Eriksson N, Gerstein HC, Mehta S, Connolly SJ, Rose L, Ridker PM, Wallentin L, Chasman DI, Yusuf S, Pare´ G (2014) Association of cyclooxygenase-2 genetic variant with cardiovascular disease. *Eur Heart J* 35:2242–2248.
17. Floyd CN, Ferro A (2014) The PIA1/A2 polymorphism of glycoprotein IIIa in relation to efficacy of antiplatelet drugs: a systematic review and meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol* 77:446–457
18. Fan L, Cao J, Liu L, Li X, Hu G, Hu Y, Zhu B (2013) Frequency, risk factors, prognosis, and genetic

- polymorphism of the cyclooxygenase-1 gene for aspirin resistance in elderly Chinese patients with cardiovascular disease. *Gerontology* 59:122–131
19. Kovács EG, Katona E, Bereczky Z, Homoródi N, Balogh L, Tóth E, Péterfy H, Kiss RG, Edes I, Muszbek L (2013) New direct and indirect methods for the detection of cyclooxygenase 1 acetylation by aspirin; the lack of aspirin resistance among healthy individuals. *Thromb Res* 131:320–324
  20. Weng Z, Li X, Li Y, Lin J, Peng F, Niu W (2013) The association of four common polymorphisms from four candidate genes (COX-1, COX-2, ITGA2B, ITGA2) with aspirin insensitivity: a meta-analysis. *PLoS One* 8: e78093
  21. Sharma V, Kaul S, Al-Hazzani A, Alshatwi AA, Jyothy A, Munshi A (2013) Association of COX-2 rs20417 with aspirin resistance. *J Thromb Thrombolysis* 35:95–99
  22. El-Mitwalli A, Azzam H, Abu-Hegazy M, Gomaa M, Wasel Y (2013) Clinical and biochemical aspirin resistance in patients with recurrent cerebral ischemia. *Clin Neurol Neurosurg*; 115: 944–947.
  23. Yokoyama H, Ito N, Soeda S, Ozaki M, Suzuki Y, Watanabe M, Kashiwakura E, Kawada T, Ikeda N, Tokuoka K, Kitagawa Y, Yamada Y (2013) Prediction of antiplatelet effects of aspirin in vivo based on in vitro results. *Clin Appl Thromb Hemost* 19:600–607
  24. Cyrielle Coignon, Mathilde Poli, Sharmila Sagnier, Geneviève Freyburger, Pauline Renou, Sabrina Debruxelles, François Rouanet, Igor Sibon (2015). Interest of Antiplatelet Drug Testing after an Acute Ischemic Stroke. *Eur Neurol* 74:135–139



25. Paniccia R, Priora R, Liotta AA, Abbate R (2015) Platelet function tests: a comparative review. *Vasc Health Risk Manag* 11:133–148
26. Dahlen JR, Price MJ, Parise H, Gurbel PA (2013) Evaluating the clinical usefulness of platelet function testing: considerations for the proper application and interpretation of performance measures. *Thromb Haemost* 109:808–816
27. Nowak JZ (2014) Aspirin and age-related macular degeneration: positives versus negatives. *xpert Opin Drug Saf* 13:687–690
28. Cuzick J, Thorat MA, Bosetti C, Brown PH, Burn J, Cook NR, Ford LG, Jacobs EJ, Jankowski JA, La Vecchia C, Law M, Meyskens F, Rothwell PM, Senn HJ, Umar A (2015) Estimates of benefits and harms of prophylactic use of aspirin in the general population. *Ann Oncol* 26:47–57
29. Tsui PY, Cheung CW, Lee Y, Leung SW, Ng KF (2015) The effectiveness of low-dose desmopressin in improving hypothermia-induced impairment of primary haemostasis under influence of aspirin—a randomized controlled trial. *BMC Anesthesiol* 28:15–80
30. Mannu GS, Macartney A, Lambert JR, et al (2015) The clinical utility of multiplate analyser measurement in platelet function testing following stroke and transient ischaemic attack. *Eur J Haematol*; 94: 138–144.
31. Amarenco P, Davis S, Jones EF, et al; (2014) Aortic Arch Related Cerebral Hazard Trial Investigators: Clopidogrel plus aspirin versus warfarin in patients with stroke and aortic arch plaques. *Stroke*; 45: 1248–1257.
32. Legrand V, Cuisset T, Chenu P, et al (2014) Platelet reactivity and cardiovascular events after percutaneous coronary intervention in patients with stable coronary artery disease:

- the stent thrombosis in Belgium (STIB) trial. *Euro Intervention*; 10: 204–211.
33. Amarenco P, Bogousslavsky J, Caplan LR, Donnan GA, Wolf ME, Hennerici MG (2013) The ASCOD phenotyping of ischemic stroke (updated ASCO phenotyping). *Cerebrovasc Dis*; 36: 1–5
34. Zheng AS, Churilov L, Colley RE, Goh C, Davis SM, Yan B (2013) Association of aspirin resistance with increased stroke severity and infarct size. *JAMA Neurol*; 70: 208–213.
35. Kasmeridis C, Apostolakis S, Lip GY (2013) Aspirin and aspirin resistance in coronary artery disease. *Curr Opin Pharmacol* 13:242–250
36. Cannon CP, Cannon PJ (2012) Physiology: COX-2 inhibitors and cardiovascular risk. *Science* 336:1386–1387.
37. Cattaneo M (2012) Mechanisms of variability in antiplatelet agents response. *Thromb Res* 130(Suppl 1):27–28
38. Lai PT, Chen SY, Lee YS, Ho YP, Chiang YY, Hsu HY (2012) Relationship between acute stroke outcome, aspirin resistance, and humoral factors. *J Chin Med Assoc*, 75: 513–518.
39. Félétou M, Huang Y, Vanhoutte PM (2011) Endothelium-mediated control of vascular tone: COX-1 and COX-2 products. *Br J Pharmacol* 164:894–912
40. Trenk D, Stone GW, Gawaz M, Kastrati A, Angiolillo DJ, Muller U, et al. (2012) A randomized trial of Prasugrel versus Clopidogrel in patients with high platelet reactivity on Clopidogrel after elective percutaneous coronary intervention with implantation of Drug-Eluting Stents: Results of the TRIGGER-PCI (Testing platelet reactivity in patients undergoing elective stent placement on clopidogrel to guide

- alternative therapy with prasugrel) Study. *J Am Coll Cardiol* 59:2159–64.
41. Fuster V, Sweeny JM (2011) Aspirin: a historical and contemporary therapeutic overview. *Circulation* 123:768–778
42. Aïd S, Bosetti F (2011) Targeting cyclooxygenases-1 and -2 in neuroinflammation: therapeutic implications. *Biochimie* 93:46–51
43. Lordkipanidze M, Diodati JG, Palisaitis DA, Schampaert E, Turgeon J, Pharand C (2011) Genetic determinants of response to aspirin: appraisal of 4 candidate genes. *Thromb Res* 128:47–53
44. Fong J, Cheng-Ching E, Hussain MS, Katzan I, Gupta R (2011) Predictors of biochemical aspirin and clopidogrel resistance in patients with ischemic stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 20: 227–230.
45. Pakala R, Waksman R (2011) Currently available methods for platelet function analysis: advantages and disadvantages. *Cardiovasc Revasc Med* 12:312–322.
46. Vivas D, Bernardo E, García-Rubira JC, Azcona L, Núñez-Gil I, González-Ferrer JJ, et al. (2011) Can resistance to aspirin be reversed after an additional dose. *J Thromb Thrombolysis* 32:356–61.
47. Price MJ, Puri S, Robbins M, Teirstein P, Garratt K, Bertrand O, et al. (2011) Standard vs high-dose clopidogrel based on platelet function testing after percutaneous coronary intervention: The GRAVITAS randomized trial. *JAMA* 305:1097–105.
48. Cea Soriano L, Rodríguez LA (2010) Risk of upper gastrointestinal bleeding in a cohort of new users of low-dose ASA for secondary prevention of cardiovascular outcomes. *Front Pharmacol* 1:126

49. Baigent C, Blackwell L, Collins R, Emberson J, Godwin J, Peto R, Buring J, Hennekens C, Kearney P, Meade T, Patrono C, Roncaglioni MC, Zanchetti A (2009) Antithrombotic Trialists' (ATT) Collaboration: aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet* 373:1849–1860
50. Kulickowski W, Witkowski A, Polonski L, Watala C, Filipiak K, Budaj A, Golanski J, Sitkiewicz D, Pregowski J, Gorski J, Zembala M, Opolski G, Huber K, Arnesen H, Kristensen SD, De Caterina R (2009) Interindividual variability in the response to oral antiplatelet drugs: a position paper of the Working Group on antiplatelet drugs resistance appointed by the Section of Cardiovascular Interventions of the Polish Cardiac Society, endorsed by the Working Group on Thrombosis of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 30:426–435
51. Amarenco P, Bogousslavsky J, Caplan LR, Donnan GA, Hennerici MG: New approach to stroke subtyping: the A-S-C-O (phenotypic) classification of stroke. *Cerebrovasc Dis* 2009; 27: 502–508.
52. Patrono C, Baigent C, Hirsh J, Roth G (2008) American College of Chest Physicians: antiplatelet drugs: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines (8th edition). *Chest* 133:199S–233S.