



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

---

---

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

FACULTAD DE MEDICINA

SOCIEDAD DE BENEFICENCIA ESPAÑOLA, I.A.P.

HOSPITAL ESPAÑOL DE MÉXICO

DEPARTAMENTO DE CARDIOLOGÍA

RELACIÓN DEL TIEMPO DE SUSPENSIÓN DEL USO DE  
CLOPIDOGREL Y EFECTOS CARDIOVASCULARES  
ISQUÉMICOS EN PACIENTES SOMETIDOS A CIRUGÍA  
DE REVASCULARIZACIÓN CORONARIA

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

ESPECIALISTA EN CARDIOLOGÍA

PRESENTA:

DRA. AMBAR ALEJANDRA ORIHUELA TEJERINA

DR. JOSÉ MANUEL PORTOS SILVA

PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACIÓN

ASESOR:

DR. JOSÉ BENITO ÁLVAREZ MOSQUERA



HOSPITAL ESPAÑOL

MÉXICO, D. F.

2010



Universidad Nacional  
Autónoma de México



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

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

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

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

**DR. ALFREDO SIERRA UNZUETA**

**JEFE DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN**

**HOSPITAL ESPAÑOL DE MÉXICO**

**DR. JOSÉ MANUEL PORTOS SILVA**

**PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE CARDIOLOGÍA**

**HOSPITAL ESPAÑOL DE MÉXICO**

**DR. JOSÉ BENITO ÁLVAREZ MOSQUERA**

**ASESOR DE TESIS**

**HOSPITAL ESPAÑOL DE MÉXICO**

## **AGRADECIMIENTOS**

Primero y antes que nada, dar gracias a **Dios**, por estar conmigo en cada paso que doy, dar fortaleza a mi corazón, iluminar mi mente y por haber puesto en mi camino a aquellas personas que han sido mi soporte y compañía durante todo el periodo de estudio.

El agradecimiento más profundo y sentido va para mi familia. Sin su soporte, colaboración e inspiración habría sido imposible llevar a cabo esta tesis. A mis padres, por haberme impulsado en todo momento, por sus consejos, valores y por los ejemplos de perseverancia y constancia que me han infundido siempre permitiéndome ser una persona de bien. A mis hermanos por su apoyo constante y su alegría formaron un pilar importante en mi vida.

Debo agradecer de manera especial y sincera al Dr. Benito Álvarez Mosquera por aceptarme para realizar esta tesis bajo su dirección. Su apoyo y confianza en mi trabajo y su capacidad para guiar mis ideas ha sido un aporte invaluable, no solamente en el desarrollo de esta tesis, sino también en mi formación como especialista.

Agradezco a mis maestros por su tiempo y sabiduría transmitiéndome su ejemplo, experiencia y motivación necesaria para llevar a cabo con agrado la labor de médico.

## **DEDICACIÓN**

Dedico esta tesis y mi vida entera a la más grande de mis inspiraciones,  
a la persona más importante de mi existencia, mi mami Ruth Tejerina Rivera.

## Índice

Introducción .....	1
Hipótesis .....	5
Objetivos .....	5
Diseño de estudio .....	5
Material y métodos .....	6
Tipo de muestra .....	6
Instrumentos de recolección de datos .....	6
Metodología .....	7
Análisis estadístico .....	8
Resultados .....	10
Complicaciones hemorrágicas .....	11
Estimación del Modelo Logia .....	14
Complicaciones Cardiovasculares .....	18
Discusión .....	21
Conclusiones .....	24
Referencias .....	25

# **RELACIÓN DEL TIEMPO DE SUSPENSIÓN DEL USO DE CLOPIDOGREL Y EFECTOS CARDIOVASCULARES ISQUÉMICOS EN PACIENTES SOMETIDOS A CIRUGÍA DE REVASCULARIZACIÓN CORONARIA**

## **INTRODUCCIÓN**

Las investigaciones han ampliado la aplicación de clopidogrel en pacientes con las diferentes manifestaciones de enfermedad coronaria aterosclerótica. Siendo la aterosclerosis la principal causa subyacente de la enfermedad coronaria y las plaquetas desempeñan un papel clave en las complicaciones aterotrombóticas que se producen en los pacientes con síndrome coronario agudo y en los tratados con intervencionismo coronario percutáneo.

Tras la ruptura de una placa aterosclerótica, se inician los mecanismos que dan lugar a trombosis, en la que intervienen las plaquetas, a través de un proceso que consta de tres pasos: adhesión, activación y agregación. Cada una de estas fases constituye una posible diana para el desarrollo de fármacos antiplaquetarios.

Los inhibidores de la adhesión plaquetaria están todavía en fase de investigación y no ha sido autorizado para su uso clínico. Los inhibidores de la agregación plaquetaria (inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa intravenosos) se reservan tan solo para el tratamiento de la fase aguda en los pacientes con síndrome coronario agudo de alto riesgo a los que se practica una intervención coronaria percutánea.

Los inhibidores de los procesos de activación plaquetaria constituyen la piedra angular del tratamiento para la prevención a corto y largo plazo de la recurrencia de episodios isquémicos en los pacientes con síndrome coronario agudo. Existen en la actualidad dos grupos de inhibidores de la activación plaquetaria autorizados en la práctica clínica para la prevención de la recurrencia de episodios isquémicos en pacientes con síndrome coronario agudo. Se trata del ácido acetilsalicílico y las tienopiridinas. El primero, inhibe la activación plaquetaria a través de un bloqueo irreversible de la ciclooxigenasa (COX) 1, lo que a su vez impide la producción de tromboxano A2. El efecto beneficioso del tratamiento con ácido acetilsalicílico para la prevención secundaria a corto y a largo plazo de los episodios trombóticos está ampliamente demostrado. Sin embargo, la elevada tasa de recurrencia de episodios isquémicos, en especial en un contexto de alto riesgo, ha sido el estímulo que ha impulsado al desarrollo de fármacos antiagregantes plaquetarios dirigidos a otras vías de señalización cruciales, como aquellas en las que interviene el adenosindifosfato (ADP).

Las tienopiridinas son una clase de antiagregantes plaquetarios que inhiben el subtipo P2Y<sub>12</sub> de los receptores de ADP y constituyen en la actualidad la piedra angular del tratamiento, asociados al ácido acetilsalicílico, en pacientes con síndrome coronario agudo. El clopidogrel es la tienopiridina de elección, a pesar de los efectos clínicos beneficiosos observados, se han identificado también algunos inconvenientes de este fármaco.

El clopidogrel es un potente antiplaquetario, es un antagonista irreversible de los receptores de adenosina 5 difostato (ADP) altera la respuesta de la membrana plaquetaria y bloquea su interacción con el fibrinógeno y con el factor de Von Willebrand inhibiendo la agregación plaquetaria. Los efectos estimulados por el ADP en las plaquetas se producen predominantemente a través de la vía de señalización del receptor P2Y<sub>12</sub> acoplado a G<sub>i</sub>. La activación de los receptores P2Y<sub>12</sub> causa una serie de procesos intracelulares que conducen a la movilización del calcio, liberación del contenido de los gránulos, generación de tromboxano A<sub>2</sub> y activación del receptor de la glucoproteína (GP) IIb/IIIa, lo que da lugar a una amplificación de la agregación plaquetaria y la estabilización del agregado plaquetario. En consecuencia el bloqueo del receptor P2Y<sub>12</sub> plaquetario es crucial para inhibir la activación y la agregación plaquetaria e impedir, por lo tanto, la formación del trombo.

En las directrices terapéuticas actuales aceptan el tratamiento antiagregante plaquetario de elección al clopidogrel con acción sinérgica con la aspirina para la prevención de la agregación plaquetaria y estabilización del coágulo. Siendo esta combinación la ideal para pacientes en todo el espectro del Síndrome Coronario Agudo, incluidos los que presentan angina inestable, Síndrome Coronario Agudo sin elevación del ST o Síndrome Coronario Agudo con elevación del ST. A pesar de estos efectos clínicos benéficos, un número considerable de pacientes pueden continuar presentando episodios cardiovasculares recurrentes.

El Clopidogrel es un pro-fármaco que debe sufrir una bio-transformación hepática para convertirse en un metabolito activo que se une de manera irreversible al receptor plaquetario P2Y<sub>12</sub> y lo bloquea. El 85% del clopidogrel absorbido en el torrente circulatorio a partir del intestino es hidrolizado por esterasas e inactivado, mientras que el 15% restante se metaboliza en el hígado por un doble proceso de oxidación. Dado el bloqueo irreversible del receptor P2Y<sub>12</sub> por su metabolito activo, los efectos del clopidogrel persisten durante todo el periodo de vida de las plaquetas ósea por 4 a 10 días después de suspender su administración.



El principal problema existente con el clopidogrel es su amplia variabilidad de respuesta en los individuos tratados, de tal manera que hay un porcentaje relativamente elevado de pacientes que muestran unos efectos sub-óptimos, lo que ha hecho que se acuñaran para ellos los términos «pobres respondedores» o «resistentes». Éstos son entre el 5 y el 40% de los pacientes, según las características de la población, así como el tipo de función plaquetaria analizado y los valores de corte empleados. La variabilidad en la respuesta al clopidogrel es un fenómeno bien conocido cuya trascendencia se pone de relieve en el hecho de que multitud de estudios han observado una asociación entre la baja respuesta y eventos cardiovasculares adversos.

Clopidogrel y aspirina se prescribe en pacientes que van a angiografía y re-perfusión percutánea para asegurar una adecuada inhibición de la agregación plaquetaria durante la implantación del stent coronario, sin embargo algunos de estos pacientes pre-medicados con esta combinación tienen la indicación de tratamiento quirúrgico por las características de la lesión.

La administración de clopidogrel reduce sustancialmente (18 a 24%) el índice de trombosis intra-stent después de la intervención coronaria percutánea. Se emplea con éxito al ingreso de pacientes a la Unidad de Cuidados Coronarios por un síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST (SICASEST) con un beneficio que se mantiene durante el año posterior al evento y ante la terapia de re-perfusión farmacológica en el caso de un infarto del miocardio con elevación del ST (IMEST), reduce 31% la posibilidad de un nuevo infarto o muerte. El temor a incrementar el riesgo de sangrado en caso de requerir revascularización quirúrgica ha sido justificación en algunos grupos para no administrar clopidogrel hasta el momento posterior a la angiografía coronaria cuando se ha decidido la revascularización percutánea.

En los pacientes que requieren cirugía de revascularización coronaria y usan el clopidogrel están asociados con un incremento en el riesgo de sangrado perioperatorio y la necesidad de transfusiones. Este riesgo parece ser dependiente del tiempo de uso del medicamento. En el estudio CURE (uso de clopidogrel como prevención para eventos recurrentes en pacientes con angina inestable) demostró reducción del riesgo de muerte por causa cardiovascular, infarto al miocardio, accidente cerebrovascular y eventos isquémicos recurrentes en pacientes con síndrome coronario; pero también se evidenció el incremento del riesgo de sangrado en el grupo de pacientes que continúan tomando clopidogrel dentro de los 5 días previos a la cirugía CABG y no así en el grupo que suspendió el clopidogrel antes de los 5 días de la cirugía.

Estos hallazgos están reflejados en las guías the American College of Cardiology/ American Heart Association para el manejo del paciente con síndrome coronario agudo sin elevación del ST donde aprueban el uso del clopidogrel pero solo recomiendan suspender su uso 5 días antes de la cirugía CABG.

## **HIPÓTESIS**

El uso de clopidogrel en pacientes con síndrome coronario agudo que son sometidos a cirugía de revascularización coronaria disminuye el riesgo de presentar complicaciones cardiovasculares posoperatorias como re-infartos, eventos cerebrales vasculares y morbi-mortalidad cardiovascular. Asociado a un incremento de sangrado menor.

## **OBJETIVOS**

### **Objetivo primario:**

Comprobar el efecto benéfico del uso de Clopidogrel en pacientes con Síndrome Coronario Agudo sometidos a cirugía de revascularización coronario.

### **Objetivo secundarios:**

Determinar datos demográficos y factores de riesgo cardiovasculares de importancia de los grupos estudiados.

Evaluar el efecto del clopidogrel en relación con el sangrado post-quirúrgico, Incidencia de re-exploración post-quirúrgica.

Evaluar la relación del requerimiento transfusional peri - operatoria con la administración de clopidogrel.

Cuantificar morbilidad y mortalidad post-quirúrgica en los grupos estudiados.

Evaluación de resultados y formulación de conclusiones.

## **DISEÑO DE ESTUDIO**

El presente estudio tiene un diseño de tipo retrospectivo, corte transversal, descriptivo observacional.

## **MATERIAL Y MÉTODOS**

Este estudio se realizó en el Hospital Español de México en la ciudad de México Distrito Federal. Se incluyó a todos los pacientes sometidos a cirugía de revascularización coronaria que ingresaron a la Unidad de Terapia Intensiva en el curso de los últimos 4 años. La información se obtuvo de la base de datos e historias clínicas del servicio de manera retrospectiva.

Criterios de exclusión:

1. Pacientes que requirieron transfusiones sanguíneas previas a la cirugía.
2. Pacientes con coagulopatías y/o hepatopatías diagnosticadas.
3. Pacientes que fueron expuestos con anticoagulantes, inhibidores de la glicoproteína plaquetaria y/o trombolíticos previo a la cirugía.
4. Pacientes con secuelas neurológicas previo a la cirugía.

### **Tipo de muestra**

El tipo de muestreo fue probabilístico continuo ya que se tomaron en cuenta a todos los pacientes que ingresaron a la Unidad de Terapia Intensiva después de una cirugía de revascularización coronaria.

### **Instrumentos de recolección de datos**

Para evaluar el efecto de la terapia antiplaquetaria sobre el riesgo de sangrado se analizó:

- a) Cuantificación del sangrado en el trans-operatorio.
- b) La necesidad de re-operación.
- c) El decremento máximo de los niveles de Hemoglobina post-operatoria con respecto del basal en las primeras 48 horas del post-operatorio.
- d) El número de hemoderivados transfundidos durante y después de la cirugía.

Se define como sangrado mayor:

- Sangrado intracraneal.
- Signos claros de hemorragia con una caída de hemoglobina de más de 5 mg/dl.

Sangrado menor:

- Sangrado evidente asociada con una caída de hemoglobina menor de 5 mg/dl.

La evaluación cardiovascular post-operatorio se analizó mediante cuantificación de:

- a) Mortalidad hospitalaria total post-quirúrgica.
- b) Infarto peri-operatoria definida como uno de tres elementos:
  - Elevación de la CPK 10 veces el valor normal y si estaba elevado previa a la cirugía elevación de por lo menos 50% sobre el valor previo.
  - Elevación de CPK-MB 5 veces por arriba de lo normal.
  - Cambios en el EKG, aparición de nueva onda Q patológica en por lo menos 2 derivaciones contiguas.
- c) Eventos cerebrovasculares: Aparición intrahospitalaria de un déficit neurológico transitorio o permanente después de la cirugía.
- d) Insuficiencia cardiaca post-operatoria: Uso de amins mayor a 3 días.  
Uso de Balón de Contrapulsación Aórtica mayor de 48 horas.

## **Metodología**

Se realizó la revisión de historias clínicas de 56 pacientes ingresados a La Unidad de Terapia Intensiva del Hospital Español de México después de cirugía de revascularización coronaria; en primer lugar se tomó en cuenta datos estadísticos como ser: sexo, edad, peso, talla, índice de masa corporal, factores de riesgo cardiovascular de importancia (Tabaquismo, Dislipidemia, Diabetes Mellitus, Hipertensión Arterial Sistémica, Enfermedad arterial periférica, Eventos

cerebrovasculares previos, Enfermedad coronaria conocida, Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica, Cirugías cardíacas previas, Insuficiencia renal crónica y Enfermedades oncológicas) y la administración de medicamentos.

En la revisión de las historias clínicas se puso atención en la prescripción del clopidogrel previo al Síndrome Coronario Agudo, y si estos recibieron o no una carga de clopidogrel a su ingreso, el tiempo de suspensión de este medicamento al momento de la cirugía de revascularización.

Los pacientes incluidos fueron divididos en 2 grupos, tomando en cuenta la administración de clopidogrel:

- 1.- Primer grupo (A) no se le administró el medicamento o éste fue suspendido 6 o más días antes de la cirugía.
- 2- El segundo grupo (B) continuó recibiendo clopidogrel en los 5 días previos a la cirugía o no lo suspendió.

Para evaluar el efecto de la terapia antiplaquetaria sobre el riesgo de sangrado se analizó: el número de hemoderivados transfundidos durante y después de la cirugía (volumen de recuperación celular durante el procedimiento), la necesidad de re-operación secundario a sangrado evidente, el decremento máximo de los niveles de hemoglobina post-operatoria con respecto del basal en las primeras 48 horas. El criterio TIMI de sangrado mayor y menor.

La evolución cardiovascular pos-operatoria se analizó mediante la cuantificación de mortalidad hospitalaria total post-quirúrgica, infarto peri-operatoria y eventos cerebrovasculares. Se analizó igualmente la aparición de insuficiencia cardíaca tomando en cuenta el tiempo de uso de aminas (Dopamina, Adrenalina, Dobutamina, Levosimendan, Milrinona) y el periodo de requerimiento del balón de contrapulsación aórtica.

## **Análisis estadístico**

Al comparar las características demográficas, clínicas y evolución de los pacientes en cada grupo de estudio; siendo el Grupo A aquellos que suspendieron el tratamiento antiplaquetario 6 o más días antes de la cirugía y grupo B que no suspendió o lo hizo dentro de los 5 días previos al procedimiento se analizó utilizando la prueba exacta de Fisher o Chi-Cuadrado según lo apropiado, las variables continuas se compararon utilizando la t- de Student de acuerdo a la

distribución de los datos. Un valor de P menor o igual a 0.05 se considera como significativo. El análisis se efectuó utilizando el programa SPSS versión 15.0.

En la primera parte del estudio que se refiere a las complicaciones de sangrado se utilizó un Modelo Logit de Corte Transversal, el cual asume una distribución logística de los residuos. Se realizó 5 iteraciones del algoritmo de optimización de Newton Raphson para encontrar los coeficientes del Modelo Logit. Para la estimación de este modelo se utilizó el programa Stata versión 10.

Y para la segunda parte que se refiere a las complicaciones cardiovasculares de los pacientes se determinaron porcentajes, promedios y desviaciones estándar para variables cualitativas y cuantitativas. Las variables explicativas se analizaron utilizando la prueba exacta de Fisher o Chi-Cuadrado según lo apropiado, las variables continuas se compararon utilizando la t- de Student de acuerdo a la distribución de los datos. El análisis se efectuó utilizando el programa SPSS versión 15.0.

## RESULTADOS

Se analizó 56 pacientes de los cuales se agruparon de la siguiente manera: Grupo A pacientes que suspendieron el tratamiento antiplaquetario 6 o más días antes de la cirugía constituido por 37 pacientes y grupo B que no suspendió o solo lo hizo dentro de los 5 días previos al procedimiento fueron 19 pacientes. Las características demográficas y clínicas fueron comparadas en ambos grupos no habiendo diferencias significativas. Tabla 1.

**Tabla 1. Antecedentes Demográficos y Clínicos**

ANTECEDENTES		Grupos de Estudio		P
		Grupo A Suspendió (%)	Grupo B No suspendió (%)	
<b>Índice de Masa Corporal</b>	Sobrepeso	75.68	68.42	0.56
	Normal	24.32	31.58	
<b>Tabaquismo</b>	No	24.32	10.53	0.22
	Si	75.68	89.47	
<b>Dislipidemia</b>	No	59.46	78.95	0.14
	Si	40.54	21.05	
<b>Diabetes Mellitus tipo 2</b>	No	62.16	68.42	0.64
	Si	37.84	31.58	
<b>Evento Cerebrovascular</b>	No	94.59	100.00	0.30
	Si	5.41	0.00	
<b>Insuficiencia Renal Crónica</b>	No	89.19	94.74	0.49
	Si	10.81	5.26	
<b>Hipertensión Arterial Sistémica</b>	No	48.65	63.16	0.30
	Si	51.35	36.84	
<b>Síndrome Coronario Agudo</b>	No	48.65	73.68	0.07
	Si	51.35	26.32	
<b>Enfermedad Pulmonar Crónica</b>	No	97.30	89.47	0.22
	Si	2.70	10.53	
<b>Enfermedad Arterial Periférica</b>	No	89.19	78.95	0.30
	Si	10.81	21.05	
<b>Enfermedad Oncológica</b>	No	94.59	89.47	0.48
	Si	5.41	10.53	
<b>Cirugía Cardíaca Previa</b>	No	94.59	94.74	0.98
	Si	5.41	5.26	



Los pacientes en su gran mayoría fueron de sexo masculino, y destaca en ambos grupos un alto porcentaje de pacientes con sobrepeso y tabaquismo. También llama la atención que la mitad de los pacientes en el grupo A presentan Hipertensión Arterial Sistémica y Síndromes Coronarios previos. Y en ambos grupos hay un porcentaje igual de pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2.

Dentro de la medicación de los pacientes con respecto al Clopidogrel y Aspirina se resume en el siguiente cuadro. En el grupo B hay un alto porcentaje de pacientes que tomaron ambos antiagregantes plaquetarios (Clopidogrel y Aspirina) y en cambio hay un porcentaje considerable de pacientes que no toman ningún antiplaquetario en el grupo A.

**Cuadro 1. Medicación previa**

Fármacos pre-operatorios	Clasificación	Suministro de Clopidogrel			
		Grupo A		Grupo B	
Aspirina	No	16	43%	4	21%
	Si	21	57%	15	79%
Clopidogrel	No	23	62%	0	0%
	Si	14	38%	19	100%

## Complicaciones hemorrágicas

En el gráfico 1 se compara el porcentaje de sangrado mayor (descenso del nivel de hemoglobina mayor de 5 mg/dl), ningún paciente en el estudio fue diagnosticado con sangrado intracraneal. Sangrado menor (descenso de los niveles de hemoglobina menor a 5 mg/dl) en ambos grupos, de acuerdo con los valores de hemoglobina antes y después de la intervención quirúrgica. Observamos que no hay diferencia significativa en ambos grupos. E incluso se observa un mayor porcentaje de sangrado mayor en el grupo A (10.8% en el grupo A comparado con un 5.3% en el grupo B) y un mayor porcentaje de sangrado menor en el grupo B (94.7% en el grupo B y un 89.2% en el grupo A).

**Figura 1.**

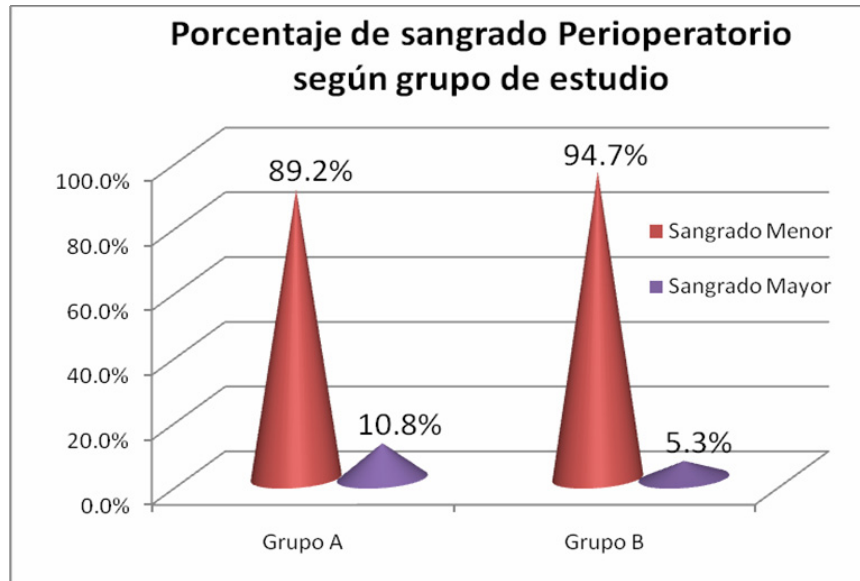


Figura 1. En esta figura se compara el sangrado mayor y menor (según los niveles de hemoglobina sérica) que se evidenció en ambos grupos de estudio.

Al realizar el promedio de caída de la hemoglobina (mg/dl) en los dos grupos se observó que ambos son muy similares como se ve en el Cuadro 2. de 2.1 mg/dl en el grupo A y de 2.7 mg/dl en el grupo B.

**Cuadro 2.**

	Grupo A	Grupo B	P
<b>Caída de Hemoglobina</b>	2.07	2.7	0.4

Cuadro 2. Se promedió la caída de la hemoglobina en mg/dl del grupo A y del grupo B.

Se calculó el promedio de paquetes Globulares, Plasma y Eferesis Plaquetaria utilizados durante y después de la cirugía en ambos grupos, se evidenció que el grupo B en promedio requirió mayor número de paquetes Globulares que el grupo A (Grupo A 3.97; Grupo B 5.37 con una P de 0.34) siendo esta diferencia estadísticamente no significativa. Dentro de los paquetes de plasma y eferesis plaquetaria no se encontró diferencias en el promedio de ambos grupos como se observa en el Cuadro 3.

**Cuadro 3.**

	<b>Grupo A</b>	<b>Grupo B</b>	<b>P</b>
<b>Paquetes Globulares</b>	3.97	5.37	0.34
<b>Plasma</b>	3.51	3.26	0.65
<b>Eferesis Plaquetaria</b>	1.24	1.46	0.31

Cuadro 3. Se compara el promedio de paquetes Globulares, Plasma y Eferesis Plaquetaria que se uso durante y después del procedimiento en ambos grupos de estudio.

Al realizar la cuantificación promedio del volumen de recuperador celular que se requirió dentro de la cirugía se demostró un mayor volumen en el grupo B que en el grupo A (grupo A 391.35 cc y grupo B 558.95 cc con P 0.219).

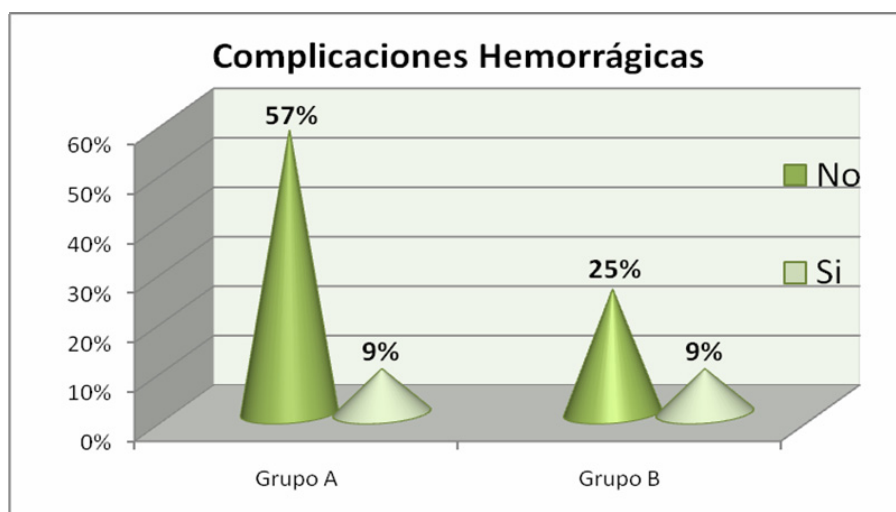
**Cuadro 4.**

	<b>Grupo A</b>	<b>Grupo B</b>	<b>P</b>
<b>Recuperador celular</b>	391.35	558.95	0.219

Cuadro 4. Promedio de la recuperación celular en cc. Durante la intervención quirúrgica en ambos Grupos de estudio.

Dentro de las complicaciones hemorrágicas se tomó en cuenta la necesidad de una nueva intervención quirúrgica secundaria a sangrado y evidencia de sangrado de tubo digestivo. En la figura 2. se evidencia que un 9% de los pacientes en ambos grupos presentaron alguna de estas complicaciones hemorrágicas antes mencionadas. No se diagnosticó sangrado intracraneal en ninguno de los dos grupos.

Figura 2.



Para aclarar los hallazgos previos sobre el riesgo de sangrado dentro de los grupos A y B, se decidió estimar un modelo probabilístico de corte transversal, el cual nos mostrará con mayor claridad las diferencias entre ambos grupos.

El modelo logarítmico usado con este fin, tomó a 56 pacientes como muestra de los cuales 37 pertenecen al grupo A que fueron seleccionados por suspender el uso de Clopidogrel 6 días antes de la cirugía de revascularización coronaria y el grupo B integrado por 19 pacientes que no suspendieron o lo hicieron dentro de los 5 días previos a la intervención quirúrgica.

### Estimación del Modelo Logit

El modelo utilizado para la presente investigación es un Modelo Logit de Corte Transversal, el cual asume una distribución logística de los residuos.

El modelo planteado es el siguiente:

- Como *variable dependiente* se utilizó la variable **sangrado** que es una variable latente a partir de la diferencia de hemoglobina antes y después de la cirugía, esta es una variable dummy<sup>1</sup> que toma el valor de 1 si el paciente presenta sangrado mayor<sup>2</sup> cuyo valor supera los 5 mg/dl y toma el valor de 0 si el paciente presenta sangrado menor, cuyo valor se encuentra por debajo de los 5 mg/dl.

<sup>1</sup> Dummy, es el nombre de una variable que toma solo dos valores, en este caso 1 y 0.

<sup>2</sup> Criterio de TIMI

- El vector de variables explicativas está formado por las siguientes variables:
  - **Edad**, que es la edad en años de los pacientes en el presente estudio.
  - **IMC**, que es el índice de masa corporal el cual se calcula dividiendo el peso del paciente en kilogramos entre el cuadrado de la talla en metros. Se tomó como sobrepeso el valor mayor a 25.
  - **Aspirina**, que es una variable dummy que toma el valor de 1 si se administró aspirina al paciente y toma el valor de 0 si no fue administrada.
  - **Paquetes globulares**, es el número de paquetes globulares que se administró a los pacientes durante y después de la intervención quirúrgica.
  - **Complicaciones Hemorrágicas**, que es una variable dummy que toma el valor de 1 si el paciente presentó sangrado de tubo digestivo, o se realizó una nueva intervención secundaria a sangrado evidente y toma el valor de 0 si el paciente no presentó las complicaciones hemorrágicas antes mencionadas.
  - **Grupo**, Esta variable representa los grupos de estudio en los cuales se dividió la muestra (grupo A que representa los pacientes que suspendieron el Clopidogel más de 6 días antes de la cirugía; y el grupo B representado por pacientes que no suspendieron o lo hicieron dentro los 5 días antes de la cirugía), es una variable dummy que separa a la muestra total de pacientes en dos grupos, toma el valor de 1 si el paciente pertenece al grupo B y toma el valor de 0 en caso que perteneciera al grupo A. Esta variable representa una de las variables significativas del presente estudio. (ver el siguiente recuadro)

### **Modelo Logit de Probabilidades**

$$\text{Logit( sangrado)} = \beta_0 + \beta_1 \text{Edad} + \beta_2 \text{IMC} + \beta_3 \text{Aspirina} + \beta_4 \text{Paquetes Globulares} \\ + \beta_5 \text{complicaciones Hemorrágicas} + \beta_6 \text{Grupo}$$

Una vez realizada la especificación correspondiente del modelo se procedió a realizar las estimaciones en el paquete econométrico STATA, el cual utilizó 5 iteraciones del algoritmo de optimización de Newton Raphson para encontrar los siguientes coeficientes del Modelo Logit. (Ver siguiente cuadro).

**Cuadro 5. Coeficientes Estimados**

Sangrado	Coef.	Std. Err.	Z	P> z	[95% Conf	. Interval]
Edad	.0768928	.0388537	-1.98	0.048	-.1530447	-.0007409
IMC	.3459637	.2251601	1.54	0.124	-.095342	.7872693
Aspirina	1.012.773	1.143.886	-0.89	0.376	-3.254.749	1.229.203
Paquetes Globulares	.308625	.1723897	1.79	0.073	-.0292525	.6465026
Complicaciones Hemorrágicas	.8789341	1.489.747	0.59	0.555	-2.040.916	3.798.784
Grupo	1.201.535	2.050.669	-0.59	0.558	-5.220.772	2.817.703
_cons	-8.157.029	5.646.025	-1.44	0.149	-1.922.304	2.908.977

A continuación se procedió a calcular las diferentes probabilidades (dy/dx) del modelo especificado y cuyos resultados son los siguientes:

**Cuadro 6. Probabilidades Derivadas**

Variable	dy/dx	Std. Err.	z	P> z	[ 95% C.I. ]	X
Edad	.0029785	.00191	-1.56	0.119	-.006728 .000771	628.036
IMC	.013401	.00643	2.08	0.037	.000796 .026006	270.175
Aspirina*	.0461762	.08129	-0.57	0.570	-.205499 .113146	.642857
Paquetes Globulares	.0119547	.00767	1.56	0.119	-.003084 .026994	444.643
Complicaciones hemorrágicas*	.0449814	.0832	c0.54	0.589	-.118095 .208058	.178571
Grupo*	.0408109	.04164	-0.98	0.327	-.122425 .040803	.339286

- A medida que aumenta la edad del paciente en años, según el modelo estimado, la probabilidad de que un paciente presente sangrado mayor aumenta un 0.3% por cada año de vida. (= 0.0029785\*100)
- A medida que el paciente presenta un mayor índice de masa corporal, según el modelo estimado, la probabilidad de que el paciente presente sangrado mayor aumenta en 1.34%.(=0.013401\*100)

- Si el paciente tomó aspirina antes de la cirugía, la probabilidad de que presente sangrado mayor aumenta en 4.62%. ( $=0.0461762*100$ )
- A medida que aumenta la cantidad de Paquetes Globulares requeridos durante la cirugía, la probabilidad que un paciente presente un sangrado mayor aumenta en 1.2% por Paquete Globular usado. ( $=0.0119547*100$ )
- Si un paciente presentó complicaciones hemorrágicas durante su evolución post-quirúrgica, la probabilidad de presentar un sangrado mayor aumenta en 4.5%. ( $=0.0449814*100$ )
- Si el paciente pertenece al grupo B según nuestra clasificación la probabilidad de que presente sangrado menor aumenta en 4.1% en comparación con aquellos pacientes pertenecientes al grupo A. Al presentar un sangrado menor la probabilidad de presentar complicaciones cardiovasculares también disminuye, en el grupo B, ya que la variable sangrado puede ser muy bien utilizada como variable proxy de las complicaciones cardiovasculares.

**Cuadro 7. Análisis de Especificidad y Sensibilidad**

<b>Sensibilidad</b>	<b>Pr( +   D)</b>	<b>0.00%</b>
Especificidad	Pr( -   ~D)	98.04%
Valor predictivo positivo	Pr( D   +)	0.00%
Valor predictivo negativo	Pr(~D   -)	90.91%
False + rate for true ~D	Pr( +   ~D)	1.96%
False - rate for true D	Pr( -   D)	100.00%
False + rate for classified +	Pr(~D   +)	100.00%
False - rate for classified -	Pr( D   -)	9.09%
<b>Correctly classified</b>		<b>89.29%</b>

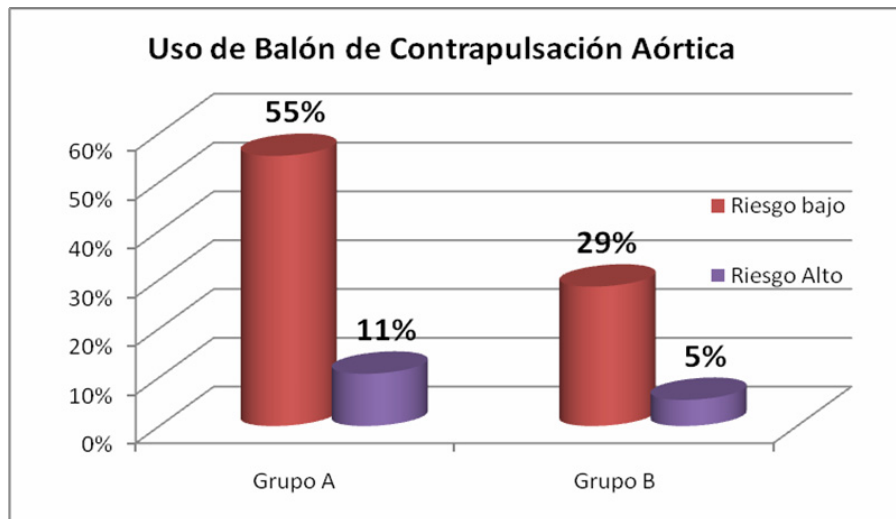
Se puede observar que la correcta clasificación del modelo, vale decir el ajuste respectivo del mismo es de un 89.29%, lo cual muestra un ajuste parcial bueno en términos estadísticos.

## Complicaciones Cardiovasculares

Durante la evolución de los pacientes en la Unidad de Terapia Intensiva fue evaluada de la siguiente manera:

Para el uso de balón de Contrapulsación Aórtica (BIAC) se clasificó a los pacientes que requirieron su uso más de 2 días como riesgo alto y pacientes que no utilizaron o solo necesitaron menos de 2 días se clasificaba como riesgo bajo; dentro de ambos grupos. Como se ve en la figura 3. se muestra que en el grupo A hay mayor porcentaje de pacientes que requieren uso de BIAC al igual que hay mayor porcentaje de pacientes que lo usaron por más de 2 días en comparación con el grupo B (P 0.967).

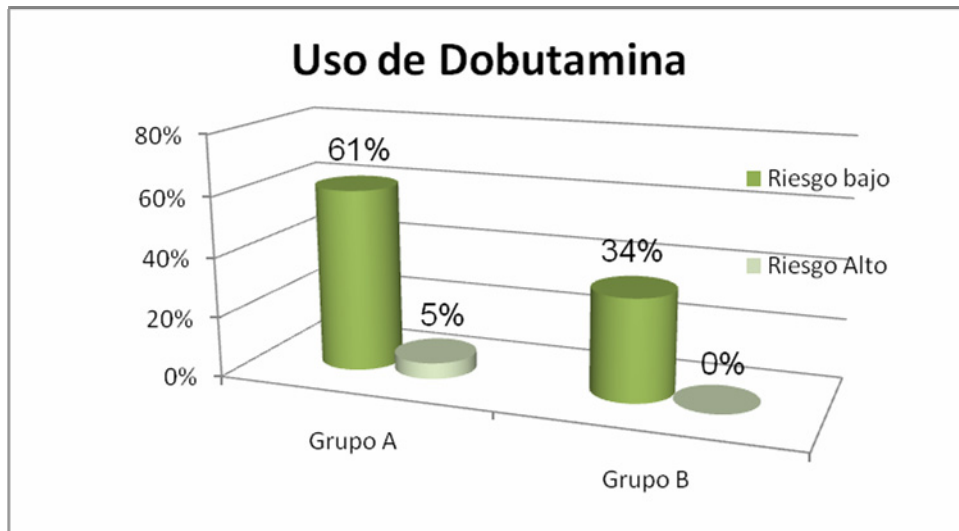
Figura 3.



Los pacientes dentro de su estancia en la Unidad de Terapia Intensiva requirieron el uso de aminas como Dopamina, Dobutamina, Adrenalina, Levosimendan y Milrinona al hacer la comparación de tiempo del uso de estas aminas en el grupo A y grupo B se observó que no hubo diferencias importantes, excepto para el uso de Dobutamina como se demuestra en la figura 4. Se clasificó como riesgo alto cuando se requirió por más de 3 días y riesgo bajo cuando su uso fue menor. Al comparar el grupo A con el grupo B se concluyó que en el grupo A hubo más pacientes que precisaron Dobutamina y en éste mismo grupo los pacientes demandaron más días el apoyo de Dobutamina en comparación con los pacientes del grupo B. (P 0.202).

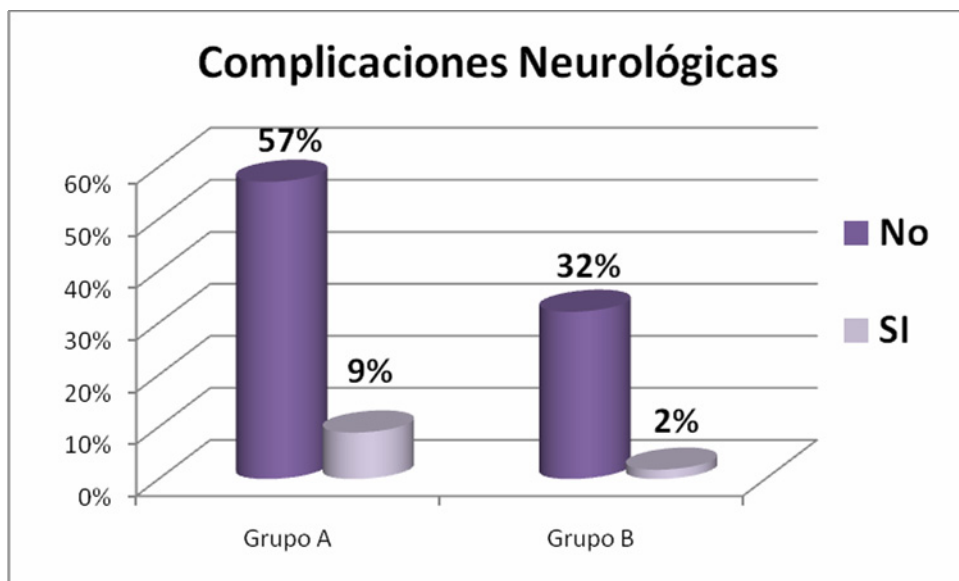


Figura 4.



Se tomó en cuenta como complicación neurológica si el paciente presentaba durante su estancia en la Unidad de Terapia Intensiva algún déficit neurológico transitorio o permanente y/o que a través de estudios de imagen se diagnosticase eventos vasculares cerebrales. Al confrontar ambos grupos A y B se hizo evidente un mayor porcentaje de eventos en el grupo A con un 9% que en el grupo B 2% (P 0.345). En la figura 5. podemos indicar esta comparación.

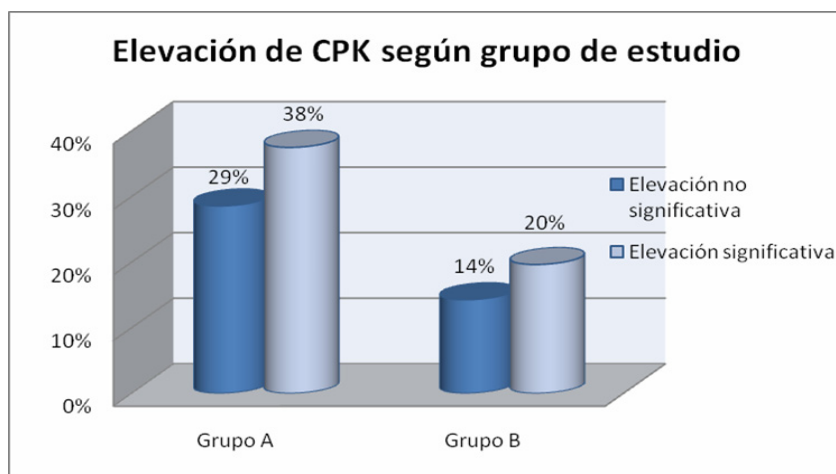
Figura 5.



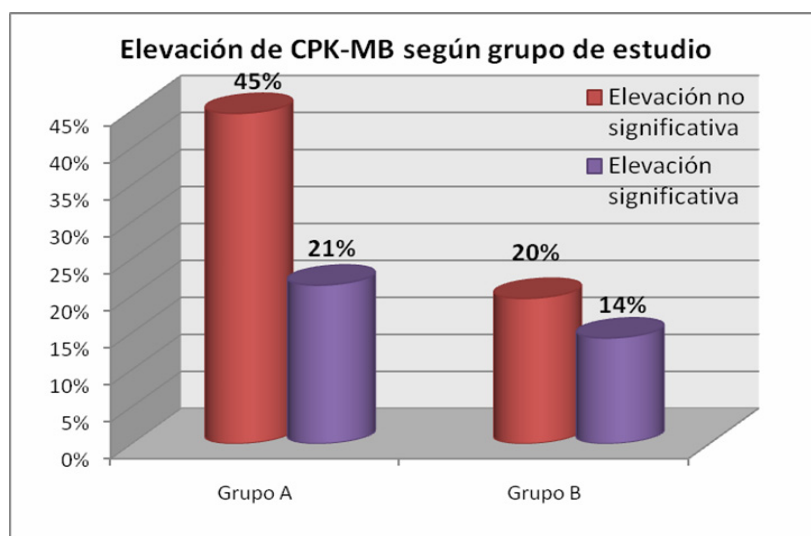
El siguiente punto en tomar en cuenta dentro de las complicaciones cardiovasculares son el re-infarto para ello se tomó en consideración los niveles séricos de CPK y CPK – MB que como podemos observar en la figura 6. y figura 7. el grupo A cuenta con un porcentaje mayor de pacientes en los cuales se evidenció una elevación significativa en ambas enzimas CPK grupo A 38% grupo B 20% (P 0.203) y dentro de la CPK-MB el grupo A con 21% y el grupo B 14%(P 0.474). No se consideró para esta complicación cardiovascular cambios dentro del electrocardiograma porque en ambos grupos no se presentó diferencias significativas.

Dentro de la población de estudio solo un paciente falleció que fue clasificado dentro del grupo A debido a una arritmia letal secundario a un re-infarto.

**Figura 6.**



**Figura 7.**



## DISCUSIÓN

Los pacientes sometidos a cirugía de revascularización coronaria, principalmente cuando se realiza bajo circulación extracorpórea tiene, por si mismo, un riesgo incrementado de presentar sangrado peri-operatorio excesivo. Diferentes alteraciones en el sistema hemostático predisponen a los pacientes. Además de hemodilución, hay activación excesiva de la cascada de la coagulación por la interacción de la sangre con las superficies no endoteliales de la circulación extracorpórea, activación de la vía extrínseca de la coagulación por el mismo trauma quirúrgico con consumo de los factores pro-coagulantes. Hay también activación simultánea de la fibrinólisis por múltiples mecanismos. Las consecuencias es incremento en el sangrado y la necesidad de tomar medidas para contrarrestar estos factores nocivos. Las anomalías plaquetarias son también un factor predisponente a hemorragia peri-operatoria y el empleo de fármacos antiplaquetarios agrava este factor por lo cual se sugiere siempre la suspensión de los mismos cuando menos 7 a 10 días antes de la intervención.

En pacientes con enfermedad coronaria aterosclerótica, sintomática o no hay indicación para el uso de antiagregantes plaquetarios independientemente de la manifestación clínica predominante en la enfermedad. El clopidogrel se emplea de manera combinada con la aspirina en pacientes con Síndromes Coronarios Agudos, con o sin elevación del segmento ST, para disminuir las complicaciones vasculares tempranas y tardías. Pero ante la siempre latente posibilidad de que el paciente requiera cirugía de revascularización después de la angiografía coronaria; se ha preferido diferir el uso de clopidogrel hasta definir la anatomía coronaria y decidir una conducta de revascularización percutánea, para evitar el riesgo de sangrado operatorio. Algunos pacientes, por la gravedad de su condición clínica llegan a la cirugía sin tiempo para suspender los antiagregantes, con el teórico riesgo de mayor sangrado.

Es importante destacar los siguientes puntos relevantes de nuestro estudio: Esta población ejemplifica típicamente las características demográficas de los pacientes con enfermedad coronaria que se atiende en todo el país. Existiendo pacientes fumadores, obesos, con Hipertensión Arterial Sistémica, Enfermedades Coronarias previas y Diabéticos en gran proporción y que se encuentran equitativamente distribuidos en ambos grupos. El tratamiento farmacológico es el habitual en la práctica cardiológica. Es muy clara la mayor complicación hemorrágica en el grupo B que fueron los pacientes que entraron a cirugía con el efecto antiplaquetario; pero llama la atención que se incrementa el sangrado de características menores y no así el sangrado con características mayores, pero en

cambio se vio una disminución importante en las complicaciones cardiovasculares en éste grupo de pacientes.

En el estudio CURE incluyó pacientes con angina inestable o IMSEST de riesgo intermedio o alto para recibir clopidogrel o placebo adicionado a la terapia habitual que incluyó aspirina, con una dosis de carga de 300 mg al ingreso y en las primeras 24 horas después de la aparición de los síntomas; seguido de 75 mg. diarios de clopidogrel o su equivalente placebo por un tiempo promedio de 9 a 12 meses. El objetivo final fue el compuesto por la aparición de infarto miocardio, evento vascular cerebral y muerte cardiovascular durante el seguimiento. Se obtuvo una disminución del 20% del riesgo relativo de eventos cardiovasculares (IC 95%, 0.72 – 0.90,  $p < 0.001$ ) con la asociación aspirina/clopidogrel. Aun cuando se encontró una tendencia a presentar una mayor cantidad de eventos hemorrágicos en el grupo que recibió clopidogrel. Un sub-análisis posterior demostró que eso ocurre principalmente cuando se recibe una dosis diaria de aspirina superior a 162 mg diarios. Otro sub-estudio de CURE sugiere una mayor tendencia a presentar sangrado mayor o requerir re-intervención en los pacientes que continúan recibiendo terapia antiplaquetaria combinada hasta el momento de la cirugía sin incremento en la mortalidad peri- operatoria.

De los 12,562 pacientes incluidos en el grupo total de CURE 1,015 fueron sometidos a Cirugía de revascularización coronaria en la hospitalización inicial, 530 del grupo placebo y 485 con clopidogrel. La frecuencia de muerte cardiovascular, infarto del miocardio o evento cerebrovascular antes de la cirugía fue de 4.7% para el grupo placebo y 2.9% para el grupo con el clopidogrel; la tasa de sangrado mayor peri-operatoria fue de 5.6% para el grupo clopidogrel y 4.2% para el grupo placebo. En ambos casos no hubo diferencias estadísticamente significativas. Se concluyó que los beneficios de iniciar clopidogrel al momento de la administración sobrepasan los riesgos, aun en los pacientes que son operados de manera temprana. Este estudio de CURE apoya nuestros resultados que muestran una disminución en las complicaciones cardiovasculares dentro de los pacientes que no suspenden el uso de clopidogrel y el incremento en el riesgo de sangrado mayor es similar en ambos grupos. Nuestro estudio muestra que dentro del grupo que continuó tomando clopidogrel días previos a la cirugía si requería un número mayor de paquetes globulares, usó un volumen mayor del recuperador celular y un mayor porcentaje de sangrado menor que en el grupo que suspendió dicho medicamento. Pero el sangrado catalogado como mayor fue similar en los pacientes que ingresaron con el efecto del clopidogrel a cirugía que aquellos que no tenían dicho efecto.

El estudio CLARITY fue diseñado para demostrar el beneficio del clopidogrel, adicionado a la aspirina en pacientes menores de 70 años con infarto del

miocardio con elevación del segmento ST de menos de 12 horas de evolución en los que se planeó administrar terapia de re-perfusión farmacológica. Se demostró una disminución del 36% ( $p < 0.001$ ) de complicaciones cardiovasculares en el grupo que recibió terapia antiplaquetaria combinada comparada con el de aspirina sola. El beneficio clínico (re-infarto, evento cerebrovascular o muerte) se mantiene a 28 días luego del evento agudo y coincide en los diferentes sub-grupos analizados, sin importar el tipo de agente fibrinolítico utilizado. La frecuencia de sangrado antes y después de la angiografía coronaria fue similar para ambos grupos. Fueron sometidos a cirugía de revascularización coronaria el 5.9% de los pacientes tratados con clopidogrel y 6% de los que recibieron placebo. Tuvieron sangrado mayor el 7.5% de los pacientes operados que recibieron clopidogrel y 7.2% de los que no lo recibieron, lo cual no alcanza diferencia estadística significativa. Aun en aquellos que fueron operados de emergencia en los primeros 5 días después de la última dosis del medicamento parece existir una tendencia a mayor sangrado de los que recibieron clopidogrel y aspirina 9.1% contra los tratados solamente con aspirina 7.9% pero tampoco existe una diferencia significativa.

En el estudio chino COMMIT-CCS 2 se incluyeron pacientes con sospecha de infarto agudo del miocardio en sus primeras 24 horas de evolución, para recibir clopidogrel y aspirina contra placebo y aspirina hasta el alta o los primeros 28 días. Se encontró una reducción del 9% en el objetivo final compuesto que incluyó muerte, re-infarto o evento cardiovascular. Y del 7% en muerte por cualquier causa en pacientes que recibieron clopidogrel comparado con el grupo tratado con placebo. No hubo incremento en sangrado, necesidad de transfusiones ni hemorragia intracraneal.

Con los resultados del CLARITY y COMMIT – CCS se justifica el uso de clopidogrel junto con la aspirina al ingreso del paciente con Síndrome Coronario Agudo, continuarlo durante su estancia hospitalaria y alta del paciente sin el miedo poco justificado de que el paciente requiera tratamiento quirúrgico de emergencia. Y en nuestro estudio se vio que el grupo de pacientes que continuaron recibiendo clopidogrel antes de la cirugía presentaban menos complicaciones cardiovasculares que el grupo que suspendió. Y esto se debe a que el clopidogrel y la aspirina al inhibir la función plaquetaria disminuye el riesgo de oclusión aguda y sub-aguda de los injertos aorto-coronarios cuando se utiliza de manera temprana en el post-operatorio de revascularización coronaria.

## CONCLUSIONES

Los resultados de nuestro estudio sugieren que efectivamente existe una mayor tendencia al sangrado menor y al requerimiento tanto de transfusiones sanguíneas y uso de recuperador celular en el grupo de pacientes que entró a la cirugía de revascularización coronaria con el efecto del clopidogrel en comparación al grupo que lo suspendió más de 6 días antes de la cirugía; pero también evidenciamos que el sangrado mayor o la necesidad de re-intervención quirúrgica por hemorragia no es mayor en dicho grupo y al mismo tiempo se observó una tendencia a disminuir las complicaciones cardiovasculares. El temor a sangrado peri-operatorio no debe ser motivo para posponer el uso de tratamiento antiplaquetario combinado al ingreso de pacientes con Síndrome Coronario Agudo, donde el empleo de aspirina y clopidogrel impacta verdaderamente en la evolución y pronóstico del paciente.

## REFERENCIAS

- 1.- Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, Chrolavicius S, Tognoni G, Fox KK, Et al: Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST segmentelevation. *N Engl J Med* 2005;352; 1179-89.
- 2.- Sabatine MS, Cannon CP, Gibson CM, Lopez Sendon JM, Montalescot G, Theroux P, et al: Addition of clopidogrel to aspirin and fibrinolytic therapy for myocardial infarction with ST segment elevation. *N Engl J Med* 2005;352; 1179-89.
- 3.- Leiva Pons JL, Carrillo Calvillo J, Leiva Garza JL, Loyo Olivo MA, Piña Ramirez BM, Lopez Quijano JM, Celaya Lara S, Cerda Alanis R, Guerrero H: Importancia del tiempo de suspensión del uso combinado de aspirina y clopidogrel en pacientes sometidos a cirugía de revascularización coronaria. *Arch Cardiol Mex* 2008;78; 178-186.
- 4.- Emmanouil I. Kapetanakis, Diego A. Medlam, Kathleen R. Pedro, Elizabeth Haile, Meter C. Hill, Mercedes K.C: Dullum, Et al.: Effect of Clopidogrel Premedication in Off-Pump Cardiac Surgery. *Circulation* 2006; 113:1667-1674.
- 5.- Babu Kunadian, Andrew R. Thornley, Marios Tanos, Joel Dunning: Should clopidogrel be stopped prior to urgent cardiac surgery?. *Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery* 2006; 176:630-636.
- 6.- Rajendra H. Mehta, Matthew T. Roe, Jyotsna Mulgund, E. Magnus Ohman, Christopher P.Cannon, Brian Gibling, et al: Acute Clopidogrel Use and Outcomes in Patients With Non – ST- Segment Elevation Acute Coronary Syndromes Undergoing Coronary Artery Bypass Surgery. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48:281-286.
- 7.- Emmanouil I. Kapetanakis, Diego A. Medlam, Steven W. Boyce, Elizabeth Haile, Peter C. Hill, Mercedes K.C. Dullum, et al: clopidogrel administration prior to coronary artery bypass grafting surgery: The cardiologist' panacea or the surgeon's headache?. *European Heart Journal* 2005; 26:576-583.
- 8.- COMMIT Collaborative group: Addition of clopidogrel in combination with aspirin when given before coronary artery bypass grafting. *J AM Coll Cardiol* 2002; 40:231-237.
- 9.- Vander Linder J, Lindvall G. Sartipy U: Aprotinin decreases postoperative bleeding and number of transfusions in patients on clopidogrel undergoing coronary artery bypass graft surgery, a double – blind, placebo – controlled, randomized clinical trial. *Circulation* 2005; 112:I-280.

- 10.- Bybee KA, Powell BD, Valeti U, Rosales AG, Kopecky SL, Mullany C, et al: preoperative aspirin therapy is associated with improved postoperative outcomes in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *Circulation* 2005; 112:286-292.
- 11.- Dominick J. Angiolillo, José Luis Ferreiro: 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*. 2010; 63(1):60-76.
- 12.- Hongo RH, Ley J, Dick SE, Yee RR: The effect of Clopidogrel in combination with aspirin when given before coronary artery bypass grafting. *J. Am Coll Cardiol* 2002; 40:231-237.
- 13.- Fox KA, Mehta SR, Peters RJ, Zhao F, Lakkis N, Gersh BJ, et al: Benefits of the combination of Clopidogrel and aspirin in patients undergoing surgical revascularization for non – ST elevation acute coronary syndrome. *Circulation* 2004; 110:1202-1208.
- 14.- Peters RJ, Mehta SR, Fox KA, Zhao F, Lewis BS, Kopecky SL, et al: Effects of aspirin dose when used alone or in combination with Clopidogrel in patients with acute coronary syndromes: observations from the Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events (CURE) study. *Circulation* 2003; 108:1682-7.
- 15.- Steinhubl SR, Berger PB, Mann JT. 3<sup>rd</sup> Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 288:2411-2420.
- 16.- Gansera B, Schmidtler F, Spiliopoulos K, Angelis I, Neumaier-Pauser P, Kembes BM. Urgent or emergent coronary re-vascularization using bilateral internal thoracic artery after previous clopidogrel antiplatelet therapy. *Thorac Cardiovasc. Surg.* 2003; 51:185-189.
- 17.- Nuttall GA, Erchul DT, Haight TJ. A comparison of bleeding and transfusion in patients who undergo coronary artery bypass grafting via sternotomy with and without cardiopulmonary bypass. *J Cardiothorac. Vasc. Anesth.* 2003; 17:447-451.
- 18.- Englberger L, Faeh B, Berdat PA, Eberli F, Meier B, Carrel T. Impact of clopidogrel in coronary artery bypass grafting. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2004; 26:96-101.
- 19.- Parr KG, Patel MA, Dekker R, Levin R, Glynn R, Avorn J, Morse DS. Multivariate predictors of blood product use in cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2003; 17:176-181.



20.- Jaremo P, Lindahl TL, Fransson SG, et al. Individual variations of platelet inhibition after loading doses of clopidogrel. *J Intern Med.* 2002; 252:233-238.

21.-Muller I, Besta F, Schulz C, et al. Prevalence of clopidogrel nonresponders among patients with stable angina pectoris scheduled for elective coronary stent placement. *Thromb Haemost.* 2003; 89:783-787.

22.- Chen L, Bracey AW, Radovancevic R, et al. Clopidogrel and bleeding in patients undergoing elective coronary artery bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2004; 128:425-31.

23.- Lev EI, Palet RT, Maresh KJ, Guthikonda S, Granada I, DeLao T, et al. Aspirin and clopidogrel drug response in patients undergoing percutaneous coronary intervention: The role of dual drug resistance. *J Am Coll Cardiol.* 2006; 47:27-33.