



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

ESPECIALIDAD EN CARDIOLOGÍA

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI

UMAE HOSPITAL DE CARDIOLOGÍA

COSTO EFECTIVIDAD DEL CLOPIDOGREL Y ACIDO ACETILSALICILICO EN POBLACIÓN

MEXICANADA PORTADORES DE POLIMORFISMOS CYP3A5*1/*3

TESIS QUE PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA

EN CARDIOLOGIA

PRESENTA:

DR. GUADALUPE ANTONIO GARCÍA GONZÁLEZ

TUTORES:

DR. JESÚS SALVADOR VALENCIA SÁNCHEZ**

DRA. BELINDA ELIZABETH GONZÁLEZ DÍAZ***

COLABORADORES:

DRA. IRMA ISORDIA SALAS

Doctora en Ciencias Médicas. Investigador Titular B, Sistema Nacional de Investigadores Nivel II Unidad de Investigación Médica en Trombosis, Hemostasia y Aterogénesis, Hospital General Regional No. 1 —Dr. Carlos Mac Gregor Sánchez Navarro.

DR. ALFONSO REYES LÓPEZ

Doctor en Economía en Estudios de Población. Jefe del Centro de Estudios Económicos y Sociales en Salud. Hospital Infantil de México.

** Maestro en Ciencias de la Educación, cardiólogo. Director de Educación e Investigación en Salud. UMAE Hospital de Cardiología, CMN SXXI, IMSS.

***Doctora en Ciencias Médicas. Cardióloga Intervencionista adscrita al servicio de Hemodinámica. UMAE Hospital de Cardiología CMN SXXI IMSS.

MÉXICO, D. F. AGOSTO DE 2013



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.

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI
UMAE HOSPITAL DE CARDIOLOGIA**

DR. MOISES CALDERON ABBO

DIRECTOR GENERAL

DR. MARTIN HORACIO GARRIDO GARDUÑO

DIRECTOR MÉDICO Y PROFESOR TITULAR DEL CURSO

DR. JESUS SALVADOR VALENCIA SANCHEZ

DIRECTOR DE EDUCACION E INVESTIGACION

DR. JOSE ANTONIO MAGAÑA SERRANO

JEFE DE LA DIVISIÓN DE EDUCACIÓN EN SALUD

DRA. BELINDA ELIZABETH GONZÁLEZ DÍAZ

DOCTORA EN CIENCIAS MÉDICAS

CARDIÓLOGA INTERVENCIONISTA

ADSCRITA AL SERVICIO DE HEMODINÁMICA

CONTENIDO

AGRADECIMIENTOS	5
ABREVIATURAS	6
RESUMEN	7
<u>INTRODUCCION</u>	<u>9</u>
MARCO DE REFERENCIA Y ANTECEDENTES	9
JUSTIFICACIÓN	12
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	13
OBJETIVOS	14
HIPÓTESIS	14
<u>MATERIAL Y MÉTODOS</u>	<u>15</u>
TIPO DE ESTUDIO	15
CRITERIOS DE INCLUSIÓN, EXCLUSIÓN Y ELIMINACIÓN	16
RECOLECCIÓN DE DATOS Y ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS	17
VARIABLES Y ESCALAS DE MEDICIÓN	18
ANÁLISIS ESTADÍSTICO	22
IMPLICACIONES ÉTICAS DEL ESTUDIO	24
RECURSOS, FINANCIAMIENTO Y FACTIBILIDAD	25
<u>RESULTADOS</u>	<u>26</u>
<u>DISCUSIÓN</u>	<u>33</u>
<u>CONCLUSIONES</u>	<u>34</u>
<u>REFERENCIAS</u>	<u>35</u>

LISTA DE TABLAS

TABLA I. CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS BASALES, FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR Y ESTANCIA HOSPITALARIA	26
TABLA II TIPO DE ICP REALIZADA Y RESULTADO FINAL	27
TABLA III. VASOS TRATADOS MEDIANTE ICP	27
TABLA IV. TIPO DE STENTS IMPLANTADOS Y COMPLICACIONES EN ICP	28
TABLA V. EVENTOS ADVERSOS CARDIACOS Y CEREBROVASCULARES EN EL SEGUIMIENTO A 12 MESES	28
TABLA VI. COSTOS HOSPITALARIOS	29
TABLA VII. COSTOS DE FÁRMACOS	30
TABLA VIII. COSTOS DE ESTUDIOS DE GABINETE	30

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1. FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR	27
FIGURA 2. FÁRMACOS USADOS DURANTE LA HOSPITALIZACIÓN	29
FIGURA 3. COSTOS DE ICP CON STENTS DESNUDOS Y NÚMERO DE VASOS TRATADOS	31
FIGURA 4. COSTOS DE ICP CON STENTS MEDICADOS Y NÚMERO DE VASOS TRATADOS	31

AGRADECIMIENTOS

A DIOS:

Por haberme dado sabiduría, fortaleza, salud, coraje, y no dejarme solo en momentos difíciles y haberme permitido llegar a la meta de este proyecto.

A MIS PADRES:

Guadalupe García y Rosa Antonia González, con profundo agradecimiento por ayudarme a la construcción de mi proyecto de vida, por su apoyo incondicional en cada momento, que gracias a los valores que me han inculcado, y haberme dado la oportunidad de tener una excelente educación en el transcurso de mi vida, me han brindado las herramientas necesarias para enfrentar y concluir cada meta que me he propuesto.

A MIS SUPERVISORES DE TESIS:

Al Dr. Jesús Salvador Valencia por su amabilidad, buena disposición, paciencia, por el tiempo que me dedicó para que este trabajo culminara exitosamente, por aceptarme para realizar esta tesis bajo su dirección, mi agradecimiento sincero.

A la Dra. Belinda Elizabeth González Díaz, por su apoyo y confianza en mi trabajo y su capacidad para guiar mis ideas ha sido un apoyo invaluable.

ABREVIATURAS Y SIGLAS

CMN	Centro médico nacional
IMSS	Instituto Mexicano del Seguro Social
SICA	Síndrome coronario agudo
IAM	Infarto agudo del miocardio
IAM CEST	Infarto agudo del miocardio con elevación del segmento ST
IAM SEST	Infarto agudo del miocardio sin elevación del segmento ST
ICP	Intervención coronaria percutánea
DM	Diabetes mellitus tipo 2
HAS	Hipertensión arterial sistémica
DLP	Dislipidemia
TAB	Tabaquismo
ADP	Adenosindifosfato
TXA2	Tromboxano A2
COX	Ciclooxigenasa
RCE	Razón costo efectividad

RESUMEN

Costo efectividad de clopidogrel y ácido acetilsalicílico en mexicanos portadores de polimorfismos de CYP3A5*1/*3. García González GA, Valencia Sánchez JS, González Díaz BE. UMAE Hospital de Cardiología CMN IMSS Siglo XXI.

Antecedentes: Los síndromes isquémicos coronarios agudos representan un serio problema de salud pública y son responsables de un gran número de hospitalizaciones anuales en México. Las plaquetas desempeñan un papel clave en las complicaciones aterotrombóticas que se producen en los pacientes con un SICA; así como en los pacientes manejados con intervencionismo coronario percutáneo. El clopidogrel 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. La resistencia al clopidogrel, su identificación, prevalencia y la individualización en la posología se han convertido en la actualidad un tema de interés. En estudios recientes se ha encontrado resistencia al uso de clopidogrel entre 5% a 40%, lo cual pone en riesgo a los pacientes e incrementa los costos para los sistemas de salud. En la población Mexicana se ha demostrado un polimorfismo CYP3A4/A5 que afecta la efectividad del clopidogrel.

Objetivo: Estimar la razón costo efectividad del tratamiento dual con clopidogrel y ácido acetilsalicílico en presencia del polimorfismo CYP3A4/A5, desde la perspectiva de costos médicos directos, en pacientes con síndromes isquémicos coronarios agudos con indicación de una intervención coronaria percutánea evaluando su evolución al egreso, 30 días y en el seguimiento a 6 y 12 meses. **Material y Métodos:** Se realizará en un grupo de pacientes previamente estudiados una evaluación económica del tipo costo efectividad a través de una medida de efectividad por el método de costeo: costo-promedio, evaluando el seguimiento al egreso, 30 días, a 12 meses. Los pacientes se dividirán en dos grupos:

Grupo I. Con polimorfismos del citocromo P-450 (CYP3A4 Y CYP3A5), asociados con la terapia dual con clopidogrel-aspirina.

Grupo II. Sin polimorfismos del citocromo P-450 (CYP3A4 Y CYP3A5), asociados con la terapia dual con clopidogrel-aspirina

Las características basales se analizarán con medidas de tendencia central y dispersión para las variables cuantitativas; para las variables cualitativas en número absoluto y proporción.

Recursos, financiamiento y factibilidad

En el departamento de hemodinámica se cuenta con la información para la identificación de los recursos utilizados y la obtención del costo del día cama será a través de costos unitarios de atención. Se cuenta con el investigador principal (médico en periodo de formación en cardiología) y colaboradores en el proyecto. Los participantes cuentan con amplia experiencia en la evaluación costo-efectividad y han participado en otros

proyectos de investigación. No se requiere de recursos económicos. El estudio es factible y el tiempo a realizarse se estima en 8 meses.

ANTECEDENTES

A nivel mundial las enfermedades isquémicas del corazón y el evento vascular cerebral son las dos causas principales de mortalidad (1). Datos epidemiológicos en México establecen a las enfermedades isquémicas del corazón como segunda causa de mortalidad general, responsable de 59,579 defunciones en 2008, contribuyendo al 11.1% de todas las muertes (2).

En el registro RENASICA II (Registro Nacional de Síndromes Coronarios Agudos) que incluyó 8098 pacientes con Síndrome Isquémico Coronario Agudo (SICA), el infarto agudo del miocardio con elevación del segmento ST fue la causa más frecuente de hospitalización en un 56%, seguida de angina inestable o infarto agudo del miocardio sin elevación persistente del segmento ST en 44% de los pacientes.

En la actualidad la estrategia de reperfusión es el tratamiento estándar para pacientes con infarto agudo del miocardio con elevación del segmento ST, tanto la reperfusión mecánica como la farmacológica son alternativas válidas (3); sin embargo, la angioplastia primaria se considera la terapia de reperfusión clase I en estos pacientes, siempre y cuando sea llevada oportunamente por un equipo experimentado (4). En el caso de síndromes isquémicos coronarios agudos sin elevación del segmento ST el momento óptimo de la angiografía y la revascularización puede variar en las diferentes cohortes de riesgo, siendo la estrategia invasiva antes de 24 horas la mejor alternativa en pacientes con un perfil de riesgo elevado (5).

Como parte del abordaje terapéutico de estos pacientes, la terapia antiplaquetaria constituye parte del tratamiento adjunto importante para reducir las complicaciones isquémicas en pacientes a los que se les realiza una intervención coronaria percutánea (ICP). Lo anterior responde a que los eventos isquémicos posterior al procedimiento son principalmente el resultado de un proceso dependiente de plaquetas que resulta en trombosis en el sitio de ruptura mecánica de la placa y embolización distal de trombos de plaquetas a la microcirculación coronaria (6-9).

Actualmente se recomienda doble terapia antiplaquetaria para la prevención de eventos aterotrombóticos en pacientes que cursan con un síndrome isquémico coronario agudo con indicación para intervención coronaria percutánea. El estudio PCI-CURE, que incluyó 2658 pacientes con SICA sin elevación del segmento ST candidatos a ICP, se demostró que además del tratamiento con ácido acetilsalicílico, una estrategia farmacológica con clopidogrel a largo plazo redujo el riesgo de muerte de origen cardiovascular o infarto del miocardio (10).

En el estudio CLARITY-TIMI-28 (Clopidogrel as Adjunctive Reperfusion Therapy) se encontró una reducción del riesgo relativo de muerte, IAM recurrente e isquemia recurrente del 20% al asociar clopidogrel en el tratamiento de pacientes con IAMCEST manejados mediante fibrinólisis (11). El estudio COMMIT/CCS2

(Clopidogrel and Metoprolol in Myocardial Infarction Trial/Second Chinese Cardiac Study) obtuvo resultados similares incluyendo pacientes con mayor edad (12).

En el estudio ARMYDA-2, (Antiplatelet therapy for Reduction of Myocardial Damage during Angioplasty) se utilizó una dosis carga de 600 mg de clopidogrel 4-8 horas antes del procedimiento, comparado con 300 mg, los hallazgos fueron una reducción significativa en el primer grupo de infarto del miocardio periprocedimiento en pacientes sometidos a intervencionismo coronario percutáneo (13).

El estudio ALBION, (Assessment of the Best Loading Dose of Clopidogrel to Blunt Platelet Activation, Inflammation and Ongoing Necrosis) fue diseñado para determinar la eficacia de tres dosis diferentes de carga de clopidogrel (300, 600, 900 mg) en pacientes con SICA sin elevación del ST, sometidos a una ICP con stent. Los resultados demuestran que la dosis de carga de 900 mg fue superior a la de 600 mg, lográndose efectos más rápidos y altos para la inhibición de agregación plaquetaria, lo que sugiere una relación dosis efecto (14). Bonello y cols, observaron que dosis de carga adicionales de 600 mg de clopidogrel (hasta un máximo de 2,400 mg) 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 aumente el riesgo de sangrado (15).

Bajo este contexto, todos los pacientes con SICA a los que se les realiza una ICP deben de recibir terapia dual antiplaquetaria con ácido acetilsalicílico y un bloqueador de adenosindifosfato (ADP) tan pronto como sea posible antes de la intervención (4,5). El ácido acetilsalicílico actúa inhibiendo selectivamente la ciclooxigenasa-1 (COX-1), enzima que lleva a cabo un proceso de acetilación de los residuos de serina en la posición 529. La COX-1 cataliza la conversión del ácido araquidónico a prostaglandinas G₂ y H₂, los cuales son convertidos posteriormente por la sintetasa del tromboxano a tromboxano A₂ (TXA₂)), un potente vasoconstrictor y activador de la agregación plaquetaria. No obstante, se debe inhibir otra vía complementaria de la agregación plaquetaria para asegurar la eficacia del tratamiento y prevenir la trombosis coronaria. El Adenosindifosfato (ADP) que se une al receptor plaquetario P₂Y₁₂ desempeña un papel importante en la activación y agregación plaquetaria amplificando la respuesta plaquetaria inicial al daño vascular. Los antagonistas del receptor P₂Y₁₂ constituyen una herramienta terapéutica importante en los pacientes con SICA sometidos a una ICP. Profármacos tienopiridínicos, como clopidogrel y prasugrel, sufren una biotransformación a metabolitos activos que se unen irreversiblemente al receptor P₂Y₁₂.

El clopidogrel es un profarmaco inactivo que requiere de varios pasos para su biotransformación. Posterior a su absorción intestinal, su conversión a su metabolito activo esta mediado principalmente por el sistema hepático a través del citocromo P450 (CYP), para posteriormente unirse al receptor ADP P₂Y₁₂. Este proceso metabólico hepático requiere de diferentes isoenzimas CYP hepáticas (16) (CYP3A4, CYP3A5, CYP2C19).

De acuerdo a lo anterior, la respuesta farmacodinámica al clopidogrel tiene mucha variabilidad interpaciente (17-19); en especial los pacientes con menor grado de inhibición plaquetaria en respuesta a clopidogrel tienen un mayor riesgo de presentar eventos cardiovasculares (20-22).

En este sentido, se ha reportado una variabilidad interindividual en la respuesta plaquetaria al clopidogrel en rangos que van de 5% a 40% (23,24). También se ha descrito que cerca del 20% de pacientes a los que se les realizara ICP presentan eventos isquémicos o trombóticos recurrentes (25). Este fenómeno se ha asociado a resistencia al clopidogrel (26). Diferentes estudios han reportado un porcentaje significativo de pacientes sin efecto antiplaquetario después de una dosis de carga de clopidogrel de 300 mg o 600 mg (27). Para lo anterior se han descrito diferentes mecanismos para explicar esta variabilidad, incluyendo polimorfismos en los genes del citocromo P-450 y de receptores de plaquetas.

En especial los genes que codifican las enzimas CYP son polimórficas, y muchos datos han mostrado que ciertos alelos confieren una función enzimática disminuida (26). Datos sobre el metabolismo *in vitro* y resultados clínicos sugieren que la función disminuida de polimorfismos CYP tienen efecto sobre la conversión al metabolito activo y por lo tanto sobre el grado de inhibición plaquetaria asociada a clopidogrel (27-29).

El polimorfismo del citocromo P-450 (CYP3A), tiene dos isoenzimas, el CYP3A4 que es el que predomina y, el CYP3A5 que es el que se expresa polimórficamente y que puede contribuir hasta el 50% de la actividad hepática. El CYP3A se encuentra en un tercio de personas de raza blanca y en la mitad de personas de raza negra. El polimorfismo genético del CYP3A5 distingue a los individuos en respondedores y no respondedores. Los individuos con el genotipo no respondedor de CYP3A5 son vulnerables a interacciones farmacológicas entre el clopidogrel e inhibidores del CYP3A como son midazolam, triazolam, nifedipina, tacrolimus y estatinas (30,42)

Muchos grupos de investigación alrededor del mundo se han preocupado, en demostrar el polimorfismo de CYP3A5 y CYP3A4, con respecto a diferentes grupos étnicos. Lee SJ et al, documentaron que cuatro nuevos polimorfismos de CYP3A5 (R28C, L82R, A337TyF446S). CYP3A5R28C expresado en las poblaciones africanas (frecuencia alélica del 4%). CYP3A5A337T expresado en los asiáticos (2% de frecuencia alélica), CYP3A5L82R (en el grupo racial no identificados) y CYP3A5F446S (identificado en la raza blanca, con una frecuencia alélica del 2%). Lo anterior demuestra la diversidad de polimorfismos del citocromo, en los distintos grupos étnicos, de los cuales 20 pudieran ser los responsables de la variabilidad en la respuesta al tratamiento antiplaquetario en pacientes con síndrome isquémico coronario agudo, sometidos a intervencionismo coronario percutáneo.(43)

En un estudio, Kuehl et al demostraron que solamente personas con al menos un alelo CYP3A5*1 expresaron la proteína CYP3A5. El polimorfismo de un solo nucleótido a nivel del alelo 6986G (CYP3A5*3), puede traslocar

la proteína y conducir a una ausencia de la actividad del CYP3A3. El CYP3A5 representa más del 50% del contenido total hepático de CYP3A en personas que expresan CYP3A5, este gen puede ser el contribuyente genético más importante en las diferencias interindividuales e interraciales en CYP3A5. Estudios previos han demostrado la asociación entre el CYP3A5*3 con un aumento del riesgo de eventos aterotrombóticos (44).

En un estudio realizado en población mexicana (45), que incluyó 60 pacientes con SICA candidatos de ICP a los que se les realizó agregometría plaquetaria así como genotipificación, que demostró un alto porcentaje del CYP3A5*3 (71.65%) no expresor del alelo, PIA2 de 10.8% y 744 C de 15%. Se demostró un elevado porcentaje de resistencia al clopidogrel (60%) y sólo se demostró un (8.3%) de los pacientes que no responden a los efectos antiplaquetarios del ácido acetilsalicílico. No se encontraron diferencias en la evaluación del PR_{max} entre los pacientes con CYP3A5*1 o CYP3A*.

En razón de la diversidad en la variabilidad de la respuesta a la terapia dual con ácido acetilsalicílico y clopidogrel y de la diferencia en la distribución genotípica de genes en cada población y de lo encontrado en este grupo de pacientes de población mexicana, el propósito del presente estudio es determinar el impacto clínico y económico del polimorfismo del CYP3A5*1/*3, sobre la respuesta a la dosis carga de 300 y 600 mg clopidogrel y 300 mg de ácido acetilsalicílico, en pacientes que cursan con un SICA sometidos a una Intervención Coronaria Percutánea.

JUSTIFICACIÓN

En México uno de los principales problemas de salud son las enfermedades cardiovasculares, una de sus expresiones clínicas son los síndromes isquémicos coronarios agudos (SICA), que identifica a un amplio espectro de síntomas clínicos secundarios a isquemia aguda por aterotrombosis, estos incluyen la Angina Inestable (AI), Infarto Agudo del Miocardio sin elevación del ST (IAMSEST) y el Infarto Agudo del miocardio con elevación del ST (IAMCEST). Una de las condiciones más importantes que predisponen a un síndrome coronario agudo es el incremento de la actividad plaquetaria, que favorece la formación de trombos. La inhibición del receptor P2Y₁₂ plaquetario con el empleo de clopidogrel ha supuesto un avance importante en el tratamiento de la enfermedad aterotrombótica, en especial en los casos de SICA tratados con ICP. En base a lo anterior, los pacientes que presentan síndromes isquémicos coronarios agudos con indicación de intervención coronaria percutánea se les da manejo con ácido acetilsalicílico y el clopidogrel que son efectivos en la prevención de eventos cardiovasculares serios en pacientes de alto riesgo o como tratamiento de enfermedad coronaria o eventos cerebrovasculares.

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. 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. Esta resistencia al clopidogrel se ha reportado entre el 5% al 40%, lo cual pone en riesgo a los pacientes, teniendo una menor calidad de vida, además de los costos que eso implica para los sistemas de salud. En la población mexicana se ha encontrado una variante genética asociada a una elevada frecuencia del CYP3A5*3, donde no es expresado dicho alelo que en conjunto con otros polimorfismos pueden influir en la respuesta al fármaco.

Dada la controversia entre estudios realizados en diferentes poblaciones que identifican la asociación de la resistencia al clopidogrel y los eventos cardiovasculares y las implicaciones tanto pronósticas como económicas de la variabilidad de los efectos inducidos por el clopidogrel han llevado inevitablemente a la cuestión de cómo abordar y superar este fenómeno de resistencia. 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 prevenir eventos fatales isquémicos en este grupo de pacientes y poder individualizar el tratamiento.

Por lo anterior, el objetivo del presente trabajo es evaluar la razón de costo efectividad del tratamiento dual con clopidogrel y ácido acetilsalicílico en un grupo de pacientes con resistencia al clopidogrel asociados a los polimorfismos del citocromo P-450 CYP3A5*1/*3 y sus implicaciones económicas.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En este estudio se enmarcan dos preguntas sobre dos aspectos relevantes: frecuencia de eventos cardiovasculares adversos al egreso, 30 días y seguimiento a 6 y 12 meses y la determinación de la razón costo efectividad del tratamiento dual con clopidogrel y ácido acetilsalicílico. Las preguntas son:

¿Cuál es la frecuencia de eventos cardiovasculares mayores en los pacientes estudiados con polimorfismos del citocromo P-450 (CYP3A4 Y CYP3A5), asociados con la terapia dual con clopidogrel-aspirina al egreso, 30 días y en el seguimiento a 6 y 12 meses en pacientes con IAMSEST y IAMCEST sometidos a una ICP,

¿Cuál es la razón costo efectividad desde la perspectiva del prestador de servicios IMSS, costos médicos directos del tratamiento dual del clopidogrel y ácido acetilsalicílico en presencia del polimorfismo CYP3A5 en este grupo de pacientes con síndromes isquémicos coronarios agudos sometidos a una intervención coronaria percutánea?

OBJETIVOS

Determinar la frecuencia de eventos cardiovasculares en pacientes con un síndrome isquémico coronario agudo y que fueron sometidos a una intervención coronaria percutánea al egreso, 30 días y en el seguimiento a 6 y 12 meses. Investigar la razón costo efectividad del tratamiento dual con clopidogrel y ácido acetilsalicílico en presencia del polimorfismo CYP3A5, desde la perspectiva de costos médicos directos.

HIPOTESIS DE TRABAJO

- 1.- Los pacientes que con IAMSEST y IAMCEST sometidos a una ICP, portadores de polimorfismos P-450 (CYP3A4 Y CYP3A5) se asocian a una mayor frecuencia de eventos cardiovasculares adversos al egreso, 30 días y seguimiento a 6 y 12 meses.
- 2.- El tratamiento dual con clopidogrel y ácido acetilsalicílico es menos costo efectivo ante la presencia del polimorfismo CYP3A5, desde la perspectiva del prestador de servicio IMSS.
- 3.- La efectividad del clopidogrel disminuye en presencia del polimorfismo (CYP) CYP3A4 Y CYP3A5 en pacientes con síndrome coronario agudo (SICA) con indicación de intervención coronaria percutánea, lo cual a su vez incrementa los costos para los sistemas de salud.

DISEÑO

- Evaluación económica completa del tipo Costo Efectividad.
- Cohorte retrospectiva comparativa
- Medida de efectividad: Meses libre de eventos cardiovasculares mayores
- Perspectiva del estudio: Prestador de servicios médicos
- Temporalidad: 1 año
- Tasa de descuento: No aplica
- Análisis de sensibilidad: Cualitativo y probabilístico

COMPARADORES

-Con polimorfismos del citocromo P-450 (CYP3A4 Y CYP3A5), asociados con la terapia dual con clopidogrel-aspirina

Cualitativa, nominal.

-Sin polimorfismos del citocromo P-450 (CYP3A4 Y CYP3A5), asociados con la terapia dual con clopidogrel-aspirina

Cualitativa, nominal.

MÉTODO

Lugar

Hospital de Cardiología de Centro Médico Nacional, Unidad Médica de Alta Especialidad: (UMAE) perteneciente al Instituto Mexicano del Seguro Social.

PERIODO

Enero a Agosto de 2013.

MATERIAL Y MÉTODO

POBLACIÓN

El estudio se realizará en el Hospital de Cardiología CMN IMSS siglo XXI, a través del expediente clínico se obtendrán los registros hospitalarios de los pacientes con diagnóstico de síndrome isquémico coronario agudo, de los cuales se documentó infarto agudo del miocardio con elevación del segmento ST (IAMCEST) y infarto agudo del miocardio sin elevación del segmento ST (IAMSEST) y angina Inestable y a los que se realizó una intervención coronaria percutánea (ICP) y fueron estudiados los polimorfismos del citocromo P-450 (CYP3A4 Y CYP3A5). Todos los pacientes serán localizados vía telefónica para conocer su estado clínico.

CRITERIOS DE SELECCIÓN:

Criterios de inclusión:

- Cualquier sexo
- Mayores de 18 años
- Diagnóstico de síndrome isquémico coronario agudo del tipo de angina inestable o infarto del miocardio con y sin elevación del segmento ST sometidos a un intervención coronaria percutánea (ICP) y que recibieron terapia con clopidogrel.

Criterios de exclusión:

- Que durante la revisión del angiograma no se encuentren lesiones coronarias aterosclerosas

Criterios de eliminación

- Pacientes en los que no sea posible obtener información completa.

MODELO DE EFECTIVIDAD

Recolección de la información

Se empleará una muestra de casos consecutivos estudiados para polimorfismos del citocromo-450 (CYP3A4 y CYP3A5). Los pacientes se dividirán en dos grupos:

Grupo I. Con polimorfismos del citocromo P-450 (CYP3A4 Y CYP3A5), asociados con la terapia dual con clopidogrel-aspirina

Grupo II. Sin polimorfismos del citocromo P-450 (CYP3A4 Y CYP3A5), asociados con la terapia dual con clopidogrel-aspirina

Descripción general del estudio

Las variables incluidas en el modelo económico en un primer plano para efectividad son eventos cardiacos: infarto del miocardio, evento vascular cerebral, necesidad de nuevos procedimientos de revascularización o muerte.

Métodos

Tipo de muestreo

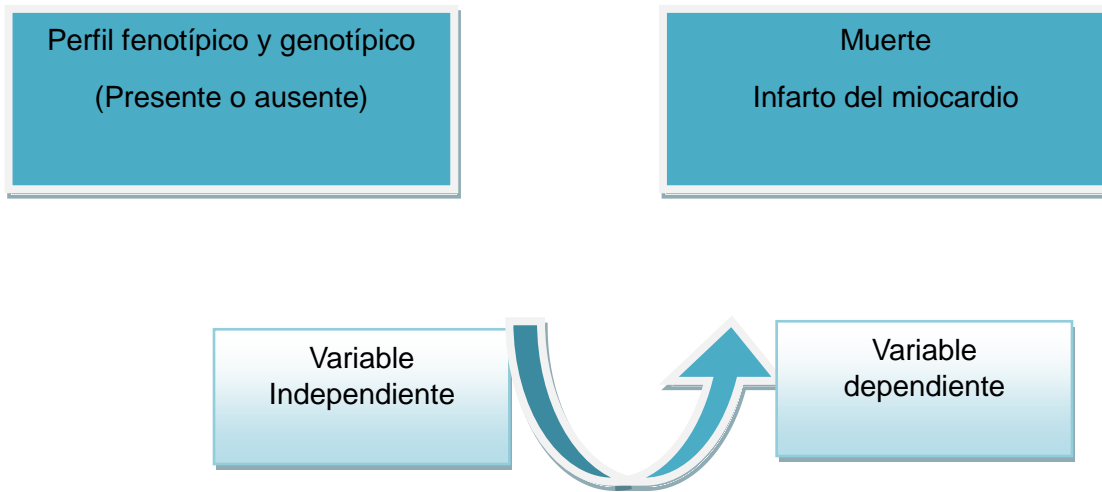
No probabilística de casos consecutivos

DEFINICIÓN DEL TIEMPO CERO

Se define el tiempo cero el momento en que cada uno los pacientes ingresaron al hospital con un evento de síndrome isquémico coronario agudo, recibieron terapia dual con clopidogrel y ácido acetilsalicílico y se les realizó un procedimiento intervencionista con colocación de stent ya sea liberador de fármaco o convencional.

VARIABLES DE ESTUDIO:

DEFINICIÓN DE VARIABLES:



1.-VARIABLE INDEPENDIENTE

✓ **Polimorfismo P-450 (CYP3A4 Y CYP3A5)**

-Definición conceptual: variación en la secuencia del DNA en el gen que codifica la isoenzima CYP3A5 del citocromo P-450 (CYP) que consiste en la expresión del alelo que se expresa denominado (*1) y el alelo que no se expresa denominado (*3).

-Definición operacional: es la presencia de la variación en la secuencia del DNA, en el gen que codifica

-Tipo variable: Cualitativa:

-Escala de medición: Nominal, dicotómica

-Unidades de Medición: si/no

2.-VARIABLES DEPENDIENTES

✓ **Infarto agudo del miocardio**

-Definición conceptual: es la necrosis del miocardio secundaria a un riesgo sanguíneo insuficiente producido por una obstrucción de una arteria coronaria, frecuentemente por ruptura de una placa de ateroma vulnerable

-Definición operacional: Se tomaran en cuenta todos los pacientes con:

a. -Dolor torácico mayor de 20 minutos acompañando o no de disnea, diaforesis, nauseas.

b.- Electrocardiográficamente: Ascenso del segmento ST en al menos dos derivaciones contiguas de 0,1 mV en derivaciones del plano frontal y 0,2 mV en derivaciones precordiales V1-V3 y 0.1 mV en el resto de las derivaciones o nuevo bloqueo de rama izquierda.

c.- Incremento de Biomarcadores positivos de necrosis miocárdica (Creatinfosfoquinasa fracción MB o troponina), con al menos un valor por encima del percentil 99^a del límite de referencia o por encima del límite de referencia.

-Tipo de variable: Cualitativa

-Escala de medición: Presente o Ausente

-Unidades de medición: si/no

✓ **Reinfarto**

-Definición conceptual: Ausencia o disminución del flujo sanguíneo al miocardio originado por la formación de un trombo en una arteria coronaria.

-Definición operacional: Presencia de síntomas de isquemia recurrente con cambios electrocardiográficos del segmento > 0.1 mV en 2 derivaciones relacionadas o la aparición de nuevas ondas “Q” acompañadas de elevación de creatinfosfoquinasa al doble de la basal o más del 50% del valor previo obtenido en la hospitalización. Se evaluará durante la hospitalización, a los 30 días y a los 3 meses posterior al evento coronario inicial.

-Tipo de variable: Cualitativa

-Escala de Medición: nominal dicotómica

-Unidades de medición: si/no

✓ **Trombosis.**

-Definición conceptual: oclusión aguda o sub-aguda del stent en cualquier tiempo durante el seguimiento en el cual se observe pérdida del flujo anterógrado durante el procedimiento con la imagen que sugiera trombo.

-Definición operacional: evidencia angiografía de oclusión con imagen sugestiva de trombo defectos de llenado.

-Tipo de variable: cuantitativa

-Escala de medición: Intervalar

-Unidades de medición: %

✓ Muerte

-Definición conceptual: Es la finalización de las actividades vitales del organismo, con cesación de toda actividad en el encéfalo.

-Definición operacional: muerte intrahospitalaria y a los 30 días del evento.

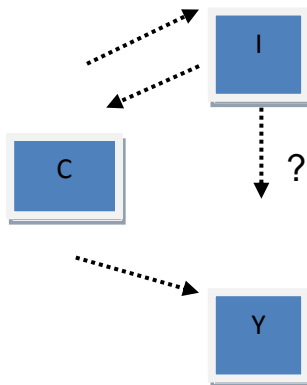
-Tipo de variable: Cualitativa

-Escala de medición: cualitativa, nominal dicotómica

-Unidades de medición: si/no

3.- Variables potencialmente confusoras

Según la definición de confusión y también tomando en cuenta la importancia técnica y teórica que tienen algunas variables, se tomarán en cuenta las siguientes:



✓ Empleo de azoles

-Definición conceptual: Agentes antifúngicos utilizados en el tratamiento de las micosis sistémicas y superficiales y que interfieren con la síntesis de ergosterol, al inhibir la C14-alfa-desmetilasa, una enzima acoplada al citocromo P-450, y que transforma lanosterol en ergosterol,

-Definición operacional: Es la toma de azoles en los últimos 30 días.

-Tipo de variable: Cualitativa

-Escala de medición: cualitativa, nominal dicotómica

-Unidades de medición: si/no

✓ Empleo de macrólidos

-Definición conceptual: Antibióticos, naturales semisintéticos y sintéticos, que actúan inhibiendo la síntesis proteica de los microorganismos sensibles, al unirse reversiblemente a la subunidad 50S del ribosoma bacteriano. Y los cuales interactúan con el citocromo P450 isoforma 3A4.

-Definición operacional: Es la toma de macrólidos en los últimos 30 días.

-Tipo de variable: Cualitativa

-Escala de medición: cualitativa, nominal dicotómica

-Unidades de medición: si/no

✓ Empleo de estatinas

-Definición conceptual: Grupo de fármacos usados para disminuir el colesterol, además de acción antiinflamatoria, antioxidante e inhibición de la proliferación del músculo liso. Son inhibidores de la HMG-CoA reductasa, se metabolizan exclusivamente por el citocromo P450. E interactúan en el metabolismo de las isoenzimas.

-Definición operacional: Es la toma de estatinas en los últimos 30 días.

-Tipo de variable: Cualitativa

-Escala de medición: cualitativa, nominal dicotómica

-Unidades de medición: si/no

✓ Empleo de benzodiazepinas

-Definición conceptual: Son medicamentos psicotrópicos que actúan sobre el sistema nervioso central, con efectos sedantes, hipnóticos, ansiolíticos y anticonvulsivos, amnésicos y miorelajantes. Potencian la acción inhibitoria mediada por el complejo ácido gamma-aminobutírico y que también interactúan en el metabolismo del citocromo P450.

-Definición operacional: Es la toma de benzodiazepinas en los últimos 30 días.

-Tipo de variable: Cualitativa

-Escala de medición: cualitativa, nominal dicotómica

-Unidades de medición: si/no

✓ Empleo de nifedipino

-Definición conceptual: Agente que actúa bloqueando el movimiento del ion calcio dentro de la célula. Actúa como antianginoso y antihipertensivo, e interactúa con el metabolismo el citocromo P450.

-Definición operacional: Es la toma de nifedipino en los últimos 30 días.

-Tipo de variable: Cualitativa

-Escala de medición: cualitativa, nominal dicotómica

-Unidades de medición: si/no

ANÁLISIS ESTADÍSTICO:

Las características basales se analizarán 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 para grupos independientes cuando los datos se distribuyan de manera semejante a lo normal, de lo contrario se empleará prueba U de Mann-Whitney. El análisis de las variables dicotómicas mediante se realizará mediante prueba de chi cuadrada o la prueba exacta de Fisher.

La significación estadística se aceptara con $p \leq 0.05$.

COSTOS DIRECTOS:

- Método de Costeo: Costo-Promedio.
- Identificación y cuantificación de recursos
- Perspectiva: prestado de servicios médicos: Costos médicos directos

-Identificación:

- Consultas médicas
- Hospitalización (Urgencias, Sala de hemodinámica, Terapia intensiva, hospitalización)
- Exámenes de laboratorio
- Exámenes de gabinete
- Medicamentos
- Antiagregantes plaquetarios

-Precios unitarios de los recursos identificados.

-Fuentes de información: Aviso al Diario Oficial de la Federación (Marzo 2004), pagina web del IMSS para la compra de medicamentos (portal de transparencia).

<http://transparencia.imss.gob.mx/html/imss%20va%20a%20comprar%20imss%20compro.htm>.

-Otras fuentes de información:

Departamento de hemodinámica de la cual se obtendrá la información necesaria para llevar a cabo la identificación de todos los recursos utilizados dentro de la función de utilización de recursos de cada uno de los diferentes procedimientos realizados dentro del área, así como de los registros de las principales características de las intervenciones que se realizan en dicha área (tipo, número, etc.).

Para la obtención del costo del día cama, se utilizará el costo reportado para tercer nivel de atención por la institución en el reporte de costos unitarios de atención de la institución en el Diario Oficial de la Federación, con fecha 10 de Enero de 2007.

La información correspondiente a los costos de los equipos e instrumental médico del área de hemodinámica, la información correspondiente a los gastos generales del Hospital serán proporcionadas por la dirección y el área de finanzas del Hospital.

Análisis estadístico para costos:

Se asume que no tiene una distribución normal.

■ Valuación de recursos utilizados

$$Cr = \sum Ri \cdot PRi$$

Costo del recurso = Sumatoria de Recurso por precio unitario del recurso.

▪ Análisis de los costos

- Promedio e intervalos de confianza al 95%, desviación estándar y medianas
- Para identificar diferencias en los costos se utilizará U de Mann Whitney

Análisis costo-efectividad:

-Razón de costo efectividad promedio para cada alternativa e intervalos de confianza al 95%.

-Razón costo efectividad incremental e intervalos de confianza al 95% del stent liberador de fármaco.

$$RCEI = \frac{Costos_A - Costos_B}{Efect._A - Efect._B}$$

Análisis de sensibilidad

Se realizaran dos tipos de análisis de sensibilidad.

-Cualitativo

Univariado

-Probabilística

Simulación de Montecarlo

Análisis de componentes

Curvas de aceptabilidad

ASPECTOS ÉTICOS

El presente protocolo será sometido a autorización del comité local de investigación y cumple todos los requisitos éticos para llevar a cabo investigaciones en salud requeridos por la ley general de salud en materia de investigación para la salud y de la declaración de Helsinki vigente.

De acuerdo a la Ley General de Salud es un estudio de riesgo mínimo y no se requiere de consentimiento informado. En este estudio no existe ningún riesgo para el paciente ya que los procedimientos realizados forman parte del abordaje terapéutico habitual de los Síndromes Isquémicos Coronarios Agudos

Riesgo-beneficio: no existe ningún riesgo para el paciente, los beneficios son para a los tomadores de decisiones a distintos niveles de información que actualmente se encuentra no disponible o no sistematizada para el análisis de los tratamientos a los pacientes incluidos en este estudio. Adicionalmente se tendrá el beneficio para los médicos e investigadores participantes de utilizar la base de datos para el análisis para publicaciones que permitan apoyar el desarrollo profesional de los mismos. Esta investigación también apoyará en la captura y síntesis de información relevante para mejorar los tratamientos médicos y mejorar la utilización de los recursos asignados a la atención en la salud; además de facilitar a través de la publicación de los resultados a el apoyo de posteriores investigadores y tomadores de decisiones que deseen realizar proyectos sobre el tema y avances en la materia.

Confidencialidad. Se garantiza la total confidencialidad de la información sobre pacientes y aquella provista por los médicos al utilizar de manera anónima con códigos de identificación alfanuméricos de los registros de cada expediente y de cada observación en el estudio y que todos serán anónimos; para ello las hojas de recolección de datos serán identificadas con un folio numérico consecutivo que corresponderá con los datos confidenciales del paciente. La información obtenida será registrada en una base de datos que será resguardada por el investigador principal y solo ellos tendrán acceso a la misma. Por ser un estudio retrospectivo, toda la información se encuentra resguardada en los expedientes clínicos y los investigadores se comprometen a que dicha información será empleada exclusivamente para los fines de la investigación y no se establecerá ningún contacto con los sujetos de estudio por otra causa.

Consentimiento informado. No se requiere para esta investigación

RECURSOS, FINANCIAMIENTO Y FACTIBILIDAD

No se requiere de recursos económicos. Este estudio es factible dado que es un procedimiento aceptado al cual se añade una nueva visión, no en la decisión sino en el análisis; los pacientes son los elegidos con base al tratamiento habitual de la enfermedad y el criterio establecido por el médico cardiólogo en relación a la disponibilidad de recursos.

Los pacientes fueron seleccionados en base a los criterios de inclusión y en forma consecutiva de acuerdo a los criterios de manejo de los pacientes que cursan con un Síndrome Isquémico Coronario Agudo.

Los recursos humanos: médico residente de cardiología y médicos colaboradores adscritos al servicio de hemodinámica del Hospital de Cardiología del Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS. Los participantes cuentan con amplia experiencia en la evaluación de razón costo-efectividad de los diferentes tratamientos y sus implicaciones económicas en los sistemas de salud.

Los recursos materiales: del departamento de hemodinámica se obtendrá la información necesaria para llevar a cabo la identificación de todos los recursos utilizados dentro de la función de utilización de recursos de cada uno de los diferentes procedimientos realizados, así como de los registros de las principales características de las intervenciones (tipo, número, etc.). Para la obtención del costo del día cama, se utilizará el costo reportado para tercer nivel de atención por la institución en el reporte de costos unitarios de atención de la institución en el Diario Oficial de la Federación, con fecha 10 de Enero de 2007. La información correspondiente a los costos de los equipos e instrumental médico del área de hemodinámica, la información correspondiente a los gastos generales del Hospital serán proporcionadas por la dirección y el área de finanzas del Hospital.

Por lo anterior consideramos es factible la realización del presente proyecto.

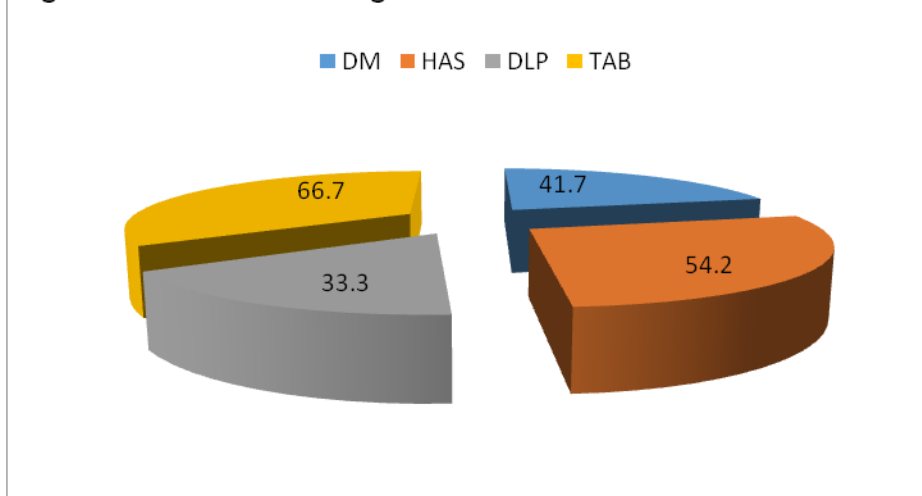
RESULTADOS

La edad promedio de los pacientes fue de 62.71 ± 12.4 años, 79.2%, del género masculino. Los factores de riesgo cardiovascular asociados al diagnóstico de Síndrome Isquémico Coronario Agudo fueron: Diabetes mellitus tipo 2 (41.7%), hipertensión arterial sistémica (54.2%), dislipidemia (33.3%), tabaquismo (66.7%) (Tabla I y figura 1). El 25% de los pacientes contaba con antecedente de infarto del miocardio. Respecto al manejo inicial, el 58.3% de los pacientes recibió terapia fibrinolítica en el evento agudo, 70.8% le fue realizada una Intervención Coronaria Percutánea primaria (ICPP), en 29.2% pacientes la ICP fue de rescate; del total de procedimientos llevados a cabo, en el 83% de los casos la ICP exitosa y en el 16.7% fue fallida (Tabla II). El promedio de estancia en el hospital fue de 11.6 ± 9.4 días.

Tabla I. Características demográficas basales, factores de riesgo cardiovascular y estancia hospitalaria

Variables	n= 24
Edad	62.71 ± 1.24
Genero	Masculino 19 (79.2%) Femenino 5 (20.8%)
Historia Cardiovascular Previa	IAM 6 (25%)
Factores de riesgo cardiovascular	
Diabetes mellitus tipo 2 (DM)	41.7%
Hipertensión arterial sistémica (HAS)	54.2%
Dislipidemia (DLP)	33.3%
Tabaquismo (TAB)	66.7%
Tiempo promedio de Estancia Intrahospitalaria	11.6 ± 9.4 días

Figura 1. Factores de riesgo cardiovascular



*Datos expresados en porcentajes

Tabla II. Tipo de ICP realizada y resultado final

	ÉXITO	FRACASO
TOTAL	20 (83.3%)	4 (16.7%)
PRIMARIA	13 (76.4%)	4 (23.5%)
RESCATE	7 (100%)	0

En la Tabla III, se describen las intervenciones efectuadas sobre los vasos coronarios, en el 45.8% de los pacientes el vaso intervenido fue la descendente anterior, seguida por la arteria coronaria derecha y en menor proporción la intervención de dos vasos o más. La mediana de stents colocados en este grupo de pacientes fue de 2.

Tabla III. Vasos tratados mediante ICP

Descendente anterior	11 (45.8%)
Coronaria derecha	8 (33.3%)
Circunfleja	1 (4.2%)
Marginal obtusa	1 (4.2%)
Tronco coronario izquierdo, circunfleja y descendente posterior	1 (4.2%)
Fallida	1 (4.2%)

En la tabla IV, se especifica el tipo de stent implantado, ya sea stent desnudo o stent liberador de fármaco, siendo este último el de mayor empleo en el 79.2% de los pacientes.

Tabla IV. Tipo de stents implantados y complicaciones en ICP

TIPO DE STENTS	FRECUENCIA	PORCENTAJE
Stent desnudo	4	16.7%
Stent medicado	19	79.2%

Complicaciones en ICP	Frecuencia	%
Bradicardia	2	8.3
Choque Cardiogénico	1	4.2
No Reflow	4	12.5
Disección	1	4.2

La tabla V, se describen los eventos cardiovasculares presentados durante el seguimiento a 12 meses, se documento la muerte en dos pacientes.

Tabla V. Eventos adversos cardiacos y cerebrovasculares en el seguimiento a 12 meses	
n=24	
Angina	3 (12.5%)
Reinfarto	3 (12.5%)
Prueba de Esfuerzo Positiva	3 (12.5%)
Reestenosis	2 (8.3%)
Trombosis	1 (4.2%)
Cirugía de revascularización miocárdica	1 (4.2%)
Muerte origen cardiovascular	2 (8.3%)

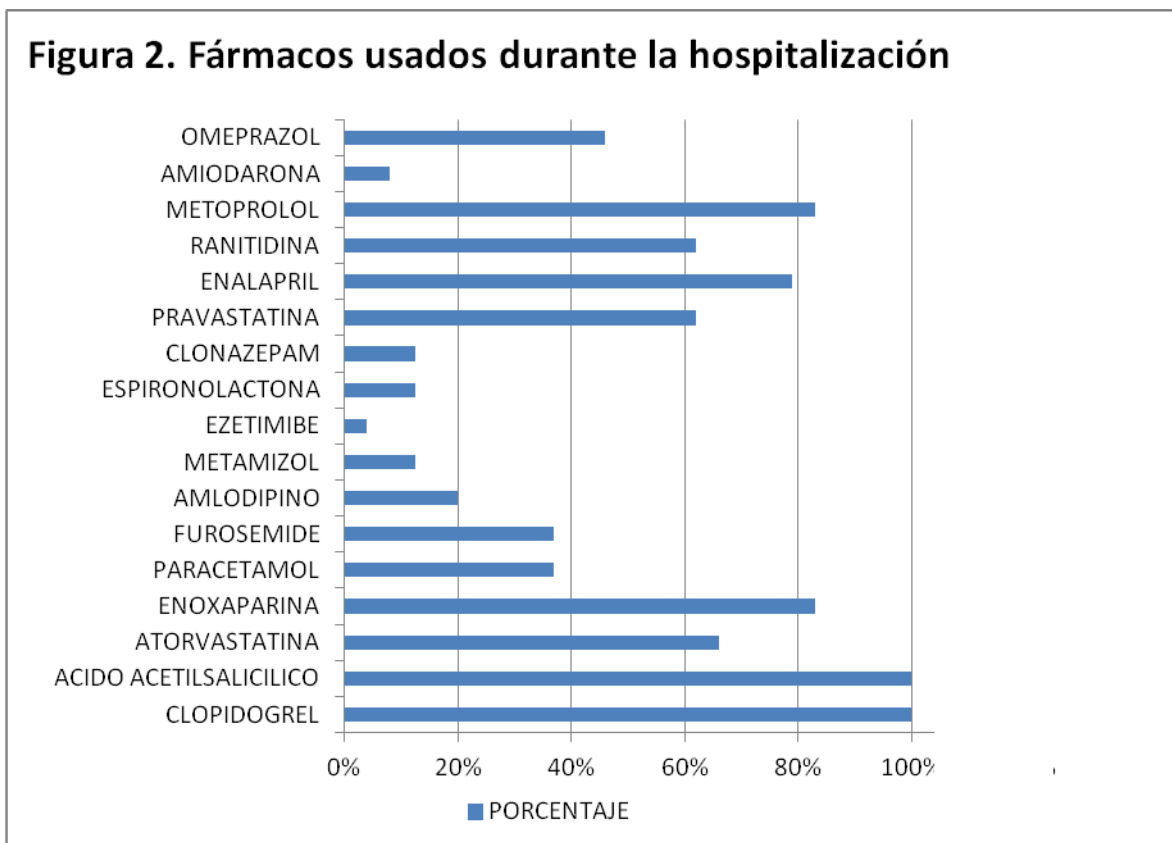
Se realizo un análisis de costo-efectividad en esta cohorte de pacientes isquémicos con indicación de ICP (Intervención Coronaria Percutánea). La medida de efectividad fue la tasa de éxitos clínicos sin eventos adversos cardiovasculares en pacientes con o sin polimorfismos del citocromo P-450 (CYP3A4 Y CYP3A5), asociados con la terapia dual con clopidogrel-aspirina

Para lo anterior se analizó los costos directos en base a lo siguiente:

- Consultas médicas
- Hospitalización (urgencias, sala de hemodinámica, Terapia intensiva, hospitalización)
- Exámenes de laboratorio
- Exámenes de gabinete

- Medicamentos adjuntos
- Antiagregantes plaquetarios

En la figura 2, se analiza los fármacos empleados en los pacientes durante su hospitalización, destacando el uso de betabloqueadores, heparina de bajo peso molecular, inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina, antagonista H2, estatinas (destacando en este rubro Atorvastatina) e inhibidor de la bomba de protones.



En la tabla VI y VII y VIII se describen los costos de cada uno de estos elementos analizados, desde el número de consultas recibidas, días de hospitalización, costos de la sala de hemodinámica estudios de gabinete y medicamentos empleados.

Tabla VI. Costos hospitalarios

Consulta de especialidades	\$1,143.00
Hospitalización	\$4,147.00
Terapia Intensiva	\$24,412.00
Urgencia	\$1,449.00
Sala de Hemodinámica + material	\$31,166.00

Medicamentos	*****
Laboratorio	\$80.00
Gabinete	*****
Otros (Prueba de esfuerzos)	\$88.00

Tabla VII. Costos de fármacos

NOMBRE	DOSIS	PRESENTACION	CODIGO	PRECIO UNITARIO
ACIDO ACETILSALICÍLICO	300 MG	20 TABS	103	\$3.49
ABCIXIMAB	10 MG	1 AMP.	4247	\$4,464.71
AMIODARONA	200 MG	20 TABS	4110	\$9.00
AMLODIPINO	5 MG	10 TABS	2111	\$18.70
ATORVASTATINA	20 MG	10 TABS	5106	\$264.30
CAPTOPRIL	25 MG	30 TABS	574	\$1.42
CLOPIDOGREL	75 MG	28 TABS	4246	\$419.35
CLORTALIDONA	50 MG	20 TABS	561	\$3.49
ENALAPRIL	10MG	30 TABS	2501	\$2.42
ENOXOPARINA	40 MG	2 JGAS/0.4 ML	2154	\$325.96
ENOXOPARINA	60 MG	2 JGAS/0.6 ML	4224	\$461.15
ESPIRONOLACTONA	25 MG	20 TABS	2304	\$6.20
FELODIPINO	5 MG	10 TABS	2114	\$19.95
HEPARINA	5 ML/5000UI	50 FCOS	622	\$1,367.12
ISOSORBIDE	10 MG	20 TABS		\$1.60
METOPROLOL	100 MG	20 TABS	572	\$2.99
PRAVASTATINA	10 MG	30 TABS	657	\$13.41
TIROFIBAN	12.5 MG	1 FCO	4123	\$2,267.85

Tabla VIII. Costos de estudios de gabinete

Estudios de medicina nuclear	\$474.00
Estudios de electrodiagnóstico	\$213.00
Estudios de radiodiagnóstico	\$321.00
Ecocardiograma	\$334.00

La figura 3 y 4, describen los costos unitarios de acuerdo al tipo y número de Stents utilizados.

Figura 3. Costos de ICP con stents desnudos de acuerdo al número de stents

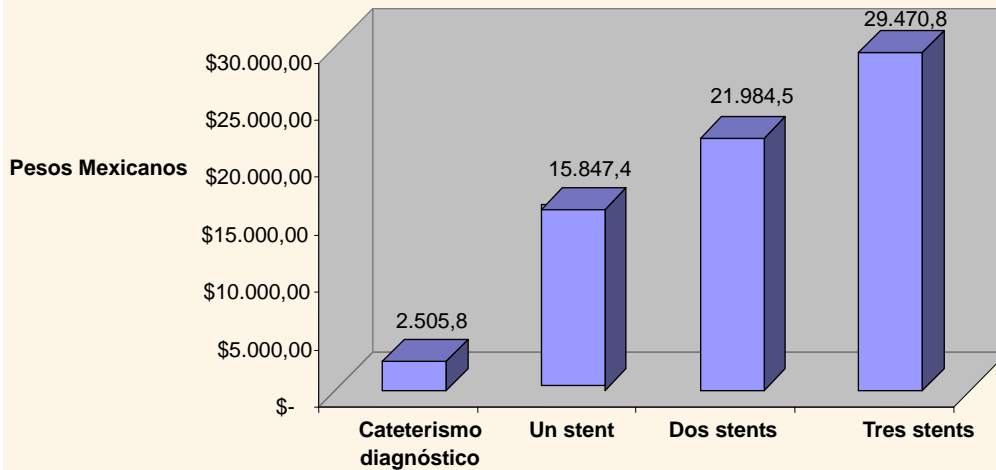
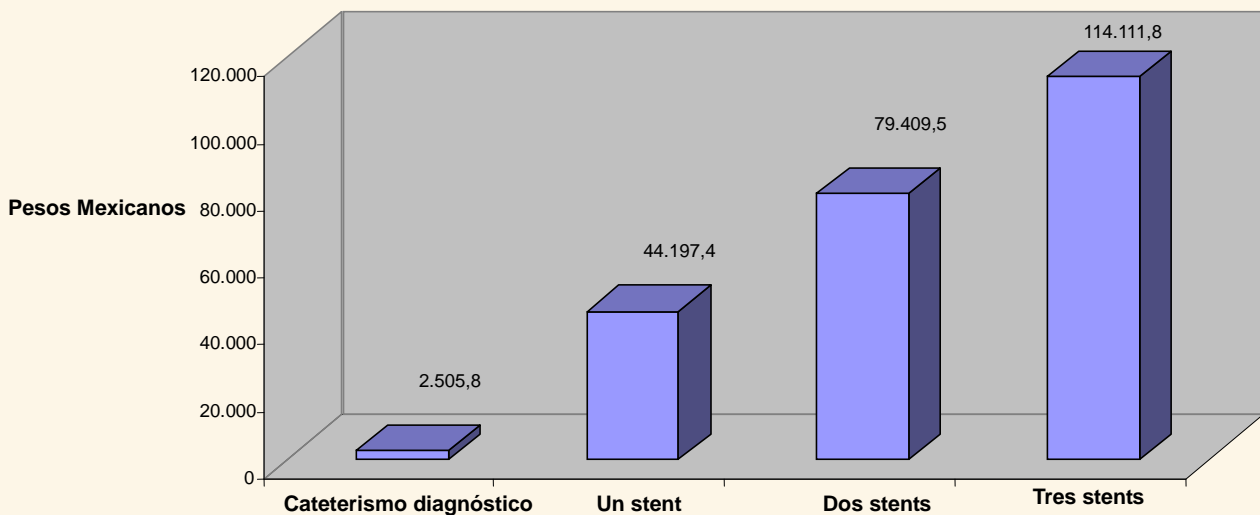


Figura 4. Costos de ICP con stents medicados de acuerdo al número de stents



En el 16.7% de los pacientes de la cohorte se empleó stent desnudo y en el 79.2% stent liberador de fármaco. Como se puede observar el empleo de Stent liberador de fármaco mostró los mayores costos promedio por paciente \$168,746 comparado con stent desnudo \$ 155,657 ($p < 0.001$). Sin embargo, la efectividad de este tipo de stent liberador de fármaco fue mejor, ya que la efectividad fue del 97.44% respecto a los stents desnudos 81.67% ($p < 0.05$). La razón costo efectividad (RCE) fue de \$190,592 pesos en el caso de los stents liberadores de fármaco y de \$172,859 pesos para los stents desnudo. La RCEI fue de \$81,024 pesos. En base a lo anterior se estableció una relación entre el costo efectividad cuando fue colocado un stent, dos stents o tres stents en los pacientes portadores de polimorfismos del citocromo P-450 (CYP3A4 Y CYP3A5), asociados con la terapia dual con clopidogrel-aspirina.

DISCUSIÓN

El clopidogrel es un fármaco ampliamente usado en el manejo de la enfermedad arterial coronaria. Se ha demostrado que el clopidogrel reduce la incidencia de la trombosis del stent intracoronario⁷, además de haber sido aprobado para tanto en el manejo del IAMCEST y IAMSEST.

Diversos estudios han indicado una carencia el efecto inhibitorio de la actividad plaquetaria por el clopidogrel (resistencia al clopidogrel) en algunos pacientes. Se han propuesto diversos mecanismos inhibitorios hacia la actividad farmacológica del clopidogrel, como lo es la interacción del clopidogrel con el receptor del CYP3, o con el polimorfismo T744C en el receptor plaquetario para ADP P2Y12.

Se identificó en este grupo de pacientes una frecuencia 85.0% para el alelo C y un 15% del el alelo T del polimorfismo T744C del receptor plaquetario P2Y12 el cual difiere de otras poblaciones como la encontrada en la población iraní de un (4%), o de forma más importante de los reportados por Angiolillo y cols, los cuales reportaron un porcentaje de 31% a 38% del alelo C en población francesa de un grupo de pacientes tratados con dosis de carga de clopidogrel vs. dosis de mantenimiento de 75 mg /día respectivamente.

Se encontró una respuesta subóptima del 4.5% y 39.4% respectivamente con el empleo de terapia dual con aspirina y clopidogrel. Con respecto a la resistencia a la aspirina es mucho menor que la reportada por otros autores que reportan una prevalencia de resistencia a la aspirina en pacientes con enfermedad cardiovascular de hasta 33%, y que esta puede variar entre un rango de 5-60%, encontrando gran variabilidad dependiendo del método de medición utilizado, la dosis del medicamento y el estadio de la enfermedad. Respecto al clopidogrel concuerda con lo reportado en la literatura con un promedio solo de inhibición entre el 40-50%. La incidencia de resistencia varía entre un 16.8 - 21%, siendo en nuestros pacientes de hasta el 40%; como lo reportado por otros autores (4 - 44%).

La efectividad del los stent liberador de fármaco fue mejor, la cual fue del 97.44% respecto a los stents desnudos 81.67% ($p < 0.05$).

CONCLUSIONES:

- 1) Los pacientes con diagnóstico de IAMCEST sometidos a ICP y tratados con dosis de carga de 300 mg con clopidogrel, obtienen una inhibición de la agregación plaquetaria promedio del 30%, la cual es muy inferior a la referida en las guías de tratamiento.
- 2) Aproximadamente el 50% de los pacientes que son sometidos a ICP presentan complicaciones posterior a la intervención coronaria.
- 3) La frecuencia de los polimorfismos investigados (*1/*3 y el T744C) en los genes CYP3A5 y del P2Y12 respectivamente, difieren de los reportados en otras poblaciones del mundo, lo que representaría una probable diferencia en la interacción en la inhibición de la actividad del clopidogrel sobre la actividad plaquetaria (agregación).

BIBLIOGRAFÍA

1. Chockaklingam A, Balaguer-Vintro, Achutti A, De Luna Ab, Chalmers J, Farinaro E, et al: the World Heart Federation's white book: impending global pandemic of cardiovascular diseases: challenges and opportunities for the prevention and control of cardiovascular diseases in developing countries and economies in transition. *Can J Cardiol* 2000;16:227-229.
2. Sistema Nacional de Información para la Salud (SINAIS). Principales causas de mortalidad general, 2008 nacional; http://sinais.salud.gob.mx/descargas/xls/m_005.xls.
3. García-Castillo Armando, et al. RENASICA II Registro Mexicano de Síndromes Coronarios Agudos. *Archivos de Cardiología de México*. Vol. 75 Supl. 1/Enero-Marzo 2005:S6-S19.
4. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *European Heart Journal* doi:10.1093/eurheartj/ehs215.
5. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *European Heart Journal* 2011;32:2999–3054 doi:10.1093/eurheartj/ehr236.
6. Fuster V, Badimon L, Badimon JJ, et al. The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 1992;326:242–50.
7. Topol EJ. Toward a new frontier in myocardial reperfusion therapy: emerging platelet preeminence. *Circulation* 1998;97:211–18.
8. Van Langenhove G, Diamantopoulos L, Regar E, et al. Distal embolization: a threat to the coronary artery? *Circulation* 2000;102:E95.
9. Webb JG, Carere RG, Virmani R, et al. Retrieval and analysis of particulate debris after saphenous vein graft intervention. *J Am Coll Cardiol* 1999;34:468–75.
10. Shamir R Mehta, et al. Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI-CURE study. *THE LANCET*, 2001;358:32-43
11. Sabatine MS, Cannon CP, Gibson CM, Lopez-Sendon JL, Montalescot G, Theroux P, et al, the CLARITY-TIMI 28 Investigators. Addition of clopidogrel to aspirin and fibrinolytic therapy for myocardial infarction with ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2005;352:1179-89.
12. Chen Z, Jiang L, Chen Y, Xie J, Pan H, Peto R, et al. Addition of clopidogrel to aspirin in 45,852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2005;366:1607-2.
13. Patti G, Colonna G, Pasceri V, Pepe LL, Montinaro A, DiSciascio G. Randomized trial of high loading dose of clopidogrel for reduction of periprocedural myocardial infarction in patients undergoing

coronary intervention: results from the ARMYDA-2 (Antiplatelet therapy for Reduction of MYocardial Damage during Angioplasty) study. *Circulation* 2005;111:2099-106.

14. Montalescot G, Sideris G, Meuleman C, Pres H, Savion N, Varon D. A randomized comparison of high clopidogrel loading doses in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. The ALBION (Assessment of the Best Loading Dose of Clopidogrel to Blunt Platelet Activation, Inflammation and Ongoing Necrosis) trial. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:931-8.
15. Bonello L, Camoin-jauL, Arques S, Boyer C, Panagides D, Witteberg O, et al. Adjusted clopidogrel loading doses according to vasodilator-stimulated phosphoprotein phosphorylation index decrease rate of mayor adverse cardiovascular events in patients with clopidogrel resistance: a multicenter randomized prospective study. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:1404-11.
16. Sharis PJ, Cannon CP, Loscalzo J. The antiplatelet effects of ticlopidine and clopidogrel. *Ann Int Med.* 1998;129:394-405.
17. Gurbel PA, Bliden KP, Hiatt BL, O'Connor CM. Clopidogrel for coronary stenting: response variability, drug resis- tance, and the effect of pretreatment plate- let reactivity. *Circulation* 2003;107:2908
18. O'Donoghue M, Wiviott SD. Clopidogrel response variability and future therapies: clopidogrel: does one size fit all? *Circulation* 2006;114(22):e600-e606.
19. Angiolillo DJ, Fernandez-Ortiz A, Bernardo E, et al. Variability in individual responsiveness to clopidogrel: clinical im- plications, management, and future per- spectives. *J Am Coll Cardiol* 2007;49: 1505-16.
20. Matetzky S, Shenkman B, Guetta V, et al. Clopidogrel resistance is associated with increased risk of recurrent atherothrombotic events in patients with acute myocardial infarction. *Circulation* 2004;109:3171-5.
21. Hochholzer W, Trenk D, Bestehorn HP, et al. Impact of the degree of peri- interventional platelet inhibition after loading with clopidogrel on early clinical outcome of elective coronary stent place- ment. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:1742-50. 9. Gurbel PA, Bliden KP, Samara W, et al. Clopidogrel effect on platelet reactivity in patients with stent thrombosis: results of the CREST Study. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46:1827-32.
22. Trenk D, Hochholzer W, Fromm MF, et al. Cytochrome P450 2C19 681G>A polymorphism and high on-clopidogrel platelet reactivity associated with adverse 1-year clinical outcome of elective percutaneous coronary intervention with drug- eluting or bare-metal stents. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:1925-34.

23. Serebruanu VL, Steinhubl SR, Berger PB, Malinin AI, Bhatt DL, Topol Ej. Variability in platelet responsiveness to clopidogrel among 544 individuals. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:246-51.
24. 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;107:2908-13.
25. Gurbel PA, Bliden KP, Guyer K, Cho PW, Zaman KA, Kreutz RP, et al. Platelet reactivity in patients and recurrent events post-stenting: results of the PREPARE POST-STENTING study. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:1820-6.
26. Gurbel PA, Tantry US. Clopidogrel resistance? *Thromb Res* 2007;120:311-21.
27. Angiolillo Dj, Fernandez-Ortiz A, Bernardo E, Ramirez C, Barrera Ramirez C, Sabate M, et al. Identification of low responders to a 300-mg clopidogrel loading dose in patients undergoing coronary stenting. *Thromb Res* 2005;115:101-8.
28. Ingelman-Sundberg M, Sim SC, Gomez A, Rodriguez-Antona C. Influence of cytochrome P450 polymorphisms on drug therapies: pharmacogenetic, pharmacogenetic and clinical aspects. *Pharmacol Ther* 2007;116:496-526.
29. Farid NA, Payne CD, Small DS, et al. Cytochrome P450 3A inhibition by ketoconazole affects prasugrel and clopidogrel pharmacokinetics and pharmacodynamics differently. *Clin Pharmacol Ther* 2007;81:735-41.
30. Matetzky S, Shenkman B, Guetta V, Shechter M, Bienart R, Goldenberg I, Novikov I, Pres H, Savion N, Varon D, Hod H. Clopidogrel resistance is associated with increased risk of recurrent atherothrombotic events in patients with acute myocardial infarction. *Circulation* 2004 Jun 29;109:3171-3175.
31. 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.
32. Momary KM, Dorsch MP. Factors associated with clopidogrel nonresponsiveness. *Future Cardiol* 2010;6:195-210.
33. Järemo P, Lindhal TL, Fransson SG, Richter A. Individual variations of platelet inhibition after loading doses of clopidogrel. *J Intern Med* 2002;48: 252(48):233-238.
34. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, Chrolavicius S, Tognoni G, Fox KK; Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events Trial Investigators. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med*. 2001;345:494-502.
35. Von Beckerath N, von Beckerath O, Koch W, Eichinger M, Schomig A, Kastrati A. P2Y12 gene H2 haplotype is not associated with increased adenosine diphosphate-induced platelet aggregation after initiation of clopidogrel therapy with a high loading dose. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2005;16:199-204.

36. 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.
37. Lau WC, Gurbel PA, Watkins PB, Neer CJ, Hopp AS, Carville DG, et al. Contribution of hepatic cytochrome P450 3A4 metabolic activity to the phenomenon of clopidogrel resistance. *Circulation* 2004;109:166-171.
38. Patrono C. Aspirin resistance: definition, mechanisms and clinical read-outs. *J Thromb Haemost* 2003;1:1710-1713.
39. Cuisset T, Frere C, Quilici J, Morange PE, Saut N, Lambert M, Camoin L, Vague IJ, Bonnet JL, Alessi MC. Role of the T744C polymorphism of the P2Y₁₂ gene on platelet response to a 600-mg loading dose of clopidogrel in 597 patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome. *Thromb Res*. 2007;120:893-899.
40. Cuisset T, Frere C, Quilici J, Poyet R, Gaborit B, Bali L, Brissy O, Morange PE, Alessi MC, Bonnet JL. Comparison of omeprazole and pantoprazole influence on a high 150-mg clopidogrel maintenance dose the PACA (Proton Pump Inhibitors And Clopidogrel Association) prospective randomized study. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54:1149-1153.
41. Brandt JT, Close SL, Iturria SJ, et al. Common polymorphisms of CYP2C19 and CYP2C9 affect the pharmacokinetic and pharmacodynamic response to clopidogrel but not prasugrel. *J Thromb Haemost* 2007;5:2429-36.
42. Kim KA, Park PW, Hong SJ, Park JY. The effect of CYP2C19 polymorphism on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of clopidogrel: a possible mechanism for clopidogrel resistance. *Clin Pharmacol Ther* 2008;84:236-42.
43. Lee SJ, Usmani KA, Chanas B, et al. Genetic findings and functional studies of human CYP3A5 single nucleotide polymorphisms in different ethnic groups. *Pharmacogenetics* 2003;13:461-472.
44. Kuehl P, Zhang J, Lin Y, Lamba J, Assem M, Schuetz J, and et al. et al. Sequence diversity in CYP3A promoters and characterization of the genetic basis of polymorphic CYP3A5 expression. *Nature genetics* 2001;27:383-391
45. Isordia-Salas I, Olalde-Román MJ, Santiago-Germán D, de la Peña NC, Valencia-Sánchez JS. The impact of CYP3A5*1/*3, PIA1/A2 and T744C polymorphisms on clopidogrel and acetylsalicylic acid response variability in Mexican population. *Thromb Res* 2012;130(3):e67-72.