



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

**SECRETARÍA DE SALUD DEL DISTRITO FEDERAL
DIRECCIÓN DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN
SUBDIRECCIÓN DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN**

**CURSO UNIVERSITARIO DE ESPECIALIZACIÓN EN:
MEDICINA INTERNA**

**“FRECUENCIA DE EVENTOS TROMBÓTICOS RECURRENTES Y SU RELACIÓN CON
LA BAJA RESPUESTA A TIENOPIRIDINAS EN PACIENTES SOMETIDOS A
CORONARIOGRAFÍA”**

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA

**PRESENTADO POR:
DRA. PAOLA DENISE ELIZALDE HERNÁNDEZ**

**PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN
MEDICINA INTERNA**

DIRECTORES DE TESIS:

**DRA. AURORA DE LA PEÑA DÍAZ
M. EN C. BEATRÍZ CALDERÓN CRUZ
DR. JOSÉ JUAN LOZANO NUEVO**

MÉXICO., D.F. 2014



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.

***“FRECUENCIA DE EVENTOS TROMBÓTICOS
RECURRENTES Y SU RELACIÓN CON LA BAJA
RESPUESTA A TIENOPIRIDINAS EN PACIENTES
SOMETIDOS A CORONARIOGRAFÍA”***

Autora: Dra. Paola Denise Elizalde Hernández

Vo. Bo.

Dr. José Juan Lozano Nuevo
Profesor Titular del Curso de Especialización en Medicina
Interna

Vo. Bo.

Dr. Antonio Fraga Mouret
Director de Educación e Investigación

***“FRECUENCIA DE EVENTOS TROMBÓTICOS
RECURRENTE Y SU RELACIÓN CON LA BAJA
RESPUESTA A TIENOPIRIDINAS EN PACIENTES
SOMETIDOS A CORONARIOGRAFIA”***

Autora: Dra. Paola Denise Elizalde Hernández

ASESORES:

Dra. Aurora de la Peña Díaz

Titular del Laboratorio de Trombosis y Fibrinólisis del
Departamento de Biología Molecular en el Instituto Nacional
de Cardiología “Ignacio Chávez”

M. en C. Beatriz Calderón Cruz

Estudiante de Doctorado en Ciencias Biomédicas, Laboratorio
de Trombosis y Fibrinólisis del Departamento de Biología
Molecular en el Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio
Chávez”

Dr. José Juan Lozano Nuevo

Titular del Curso de Medicina Interna Hospital General de
Ticomán

AGRADECIMIENTOS

“No sean ambiciosos en tener dinero; sean ambiciosos en aprender y conocer...”

Mi abue Toñita Q.E.P.D.

Así inicio mis agradecimientos con la admiración y respeto a los cimientos de mi vida personal y profesional:

Mis abuelitos Paco Q.E.P.D. y Toñita Q.E.P.D. que siempre estarán en mis recuerdos y corazón; mi abuelito Aris Q.E.P.D. por sus enseñanzas, sus bromas, su sentido de responsabilidad. Y como siempre la mención especial para mi Chayito: mi vida y mi guía.

A mis padres: mi estabilidad en muchos sentidos y el soporte más importante que tengo en la existencia, pero sobre todo siempre un ejemplo de superación y amor. Son mi orgullo y siempre deseo ser el de ustedes. Soy lo que soy por ti mamita y por ti papi, ¡Los amo!! ¡Un logro más!

Mis hermanos Ale, Charly y Dany.... Siempre dándole el sabor a todo lo que hago, gracias por aguantarme en mis ratos de desesperación ¡pero sobre todo por lograr que un día gris cambie de color! disculpen por el R1...

En algún momento me preguntaron que si pudiera ayudar solo a 3 personas a quien sería; solo contesté que tengo muchos tesoros: ¡Mis tíos y primos! Las fiestas que me he perdido y el descuido de momentos importantes... pero ustedes siempre con una broma y una sonrisa que me devolvía el entusiasmo ¡gracias por estar siempre!

A mis amigos. Los que desde la prepa conozco, que siguieron mi formación en pregrado y que continúan aquí, diciéndome que ya deje de estudiar para salir jeje. Las parejas que se fueron y las que aparecieron siempre para dejarme algo nuevo. A los amigos que estuvieron en la carrera y los que aparecieron en la residencia: mis hermanitos.

Y porque un regañito es educativo y no punitivo... Es la primera vez que escribo algo así, por tanto los maestros a lo largo de mi formación académica son numerosos, con infinita admiración y respeto: ¡gracias!

A los pacientes por ser nuestra fuente de conocimiento, por permitirnos conocerlos y ayudarlos, gracias y, de nada.

Agradezco de manera especial a quienes confiaron en mí para realizar esta tesis. La Dra. Aurora de la Peña y la Dra. Beatriz Calderón, gracias por tolerar mi proceso de tesis y por mostrarme la otra cara de la clínica, ¡las quiero!

¿Y por qué no? Gracias por ser tú y por continuar sonriendo. ¡Un logro más! Otro reto superado y los que vienen... delicadísima para mí:

Dra. Paola Denise Elizalde Hernández.

Agradecimiento especial:



UNAM

Facultad de Medicina



Proyecto apoyado por la Dirección General de Asuntos del Personal Académico y el Programa de Apoyo a Proyectos de Investigación e Innovación Tecnológica, Universidad Nacional Autónoma de México.

DGAPA PAPIIT 221112

INDICE

I. PORTADA	
II. INDICE DE CONTENIDO	
III. AGRADECIMIENTOS.....	4
1. INTRODUCCIÓN.....	7
2. ANTECEDENTES.....	9
2.1 ESTADO DE LA ENFERMEDAD A NIVEL MUNDIAL Y NACIONAL.....	9
2.2 LA FUNCIÓN DEL ENDOTELIO VASCULAR Y SU RELACIÓN CON LOS FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR.....	11
2.3 FISIOPATOLOGIA DEL EVENTO TROMBÓTICO.....	13
2.4 SINDROME CORONARIO AGUDO.....	14
2.5 TRATAMIENTO INTERVENCIONISTA PARA IAMEST E IAMSEST.....	15
2.6 STENTS: REESTENOSIS Y TROMBOSIS.....	17
2.7 TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE LOS SINDROMES CORONARIOS AGUDOS.....	20
2.8 DEFINICION DE BAJA RESPUESTA A TIENOPIRIDINAS.....	24
2.9 MECANISMOS DE BAJA RESPUESTA A TIENOPIRIDINAS.....	24
2.10 CONSECUENCIAS DE LA BAJA RESPUESTA A TIENOPIRIDINAS.....	26
3. JUSTIFICACIÓN.....	28
4. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....	29
5. HIPÓTESIS.....	30
6. OBJETIVOS.....	31
7. DISEÑO DEL ESTUDIO.....	32
8. VARIABLES.....	33
9. TAMAÑO DE MUESTRA.....	38
10. MATERIAL, METODOS Y PROCEDIMIENTOS.....	39
10.1 DESCRIPCION OPERATIVA.....	39
10.2 POBLACIÓN.....	39
10.3 CRITERIOS DE INCLUSIÓN, NO INCLUSIÓN Y ELIMINACIÓN.....	40
11. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	41
12. CONSIDERACIONES ÉTICAS.....	42
13. RESULTADOS.....	43
14. DISCUSIÓN.....	51
15. CONCLUSIONES.....	53
16. ANEXOS.....	54
17. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	55

1. INTRODUCCIÓN

Los trastornos trombóticos son la principal causa de muerte en todo el mundo. En México la enfermedad cardiovascular ocupa el primer lugar como causa de muerte en adultos. Por otro lado, la segunda causa de muerte en nuestro país es la diabetes mellitus, la cual es un importante factor de riesgo cardiovascular al igual que la obesidad, cuya prevalencia se encuentra por encima del 60% de la población.

Los factores de riesgo así como las opciones de diagnóstico son diversos. Debido a la incidencia y prevalencia de las patologías cardiovasculares en el país, la prevención secundaria y el tratamiento oportuno son primordiales. Sin embargo, la situación epidemiológica actual sugiere una mejoría en la prevención primaria de estas patologías.

El tratamiento de elección para la isquemia coronaria es el intervencionismo coronario y la terapia antiagregante dual de aspirina y clopidogrel. Las guías de manejo internacionales establecen el tratamiento a seguir por un año para pacientes sometidos a ICP (Intervencionismo Coronario Percutáneo). Sin embargo, debido a la variedad de factores de riesgo interindividuales, no se ha consensado un adecuado manejo en la vigilancia de los pacientes posterior al año de tratamiento que las guías establecen. Algunos pacientes que están bajo tratamiento con tienopiridinas presentan el fenómeno de “baja respuesta” o “resistencia”, la cual se ha definido como una insuficiente respuesta inhibitoria de la agregación plaquetaria después de la administración del medicamento.

Se ha demostrado en estudios previos que La frecuencia de este fenómeno en la población mexicana se estima entre 10% y 13% por lo que el estudio cobra importancia

para considerar la pertinencia del empleo del fármaco en individuos resistentes en el tratamiento de los síndromes coronarios agudos.

Bajo esta premisa, se realizó una revisión de expediente clínico de pacientes sometidos a ICP en tratamiento con tienopiridinas (previo estudio de resistencia a las mismas) con seguimiento durante 3 años (2010-2013) teniendo como objetivo principal identificar eventos trombóticos recurrentes y su asociación con la resistencia a tienopiridinas.

Del total de nuestra población 299 pacientes, 39 (13%) presentaron nuevo evento trombótico (IAM, muerte, Isquemia silente, trombosis del stent, EVC isquémico). Se tomaron en cuenta múltiples variables asociadas a daño endotelial indicadas como factores de riesgo cardiovascular, encontrando asociación estadísticamente significativa con la resistencia a clopidogrel. Por otro lado se realizó una regresión de Cox que demostró asociación significativa de resistencia a clopidogrel, HAS y el número de vasos dañados con eventos trombóticos recurrentes

2. ANTECEDENTES

2.1 ESTADO DE LA ENFERMEDAD A NIVEL MUNDIAL Y NACIONAL

La dinámica poblacional a nivel mundial ha logrado cambios desde hace más de 70 años dejando de lado las enfermedades infecciosas como primeras causas de muerte. En México desde el año 1960 la inversión de la pirámide poblacional llevó a las enfermedades crónicas a los principales sitios¹. Las enfermedades cardiovasculares continúan ocupando los primeros lugares de morbimortalidad². Más de 7 millones de personas mueren en todo el mundo a consecuencia de cardiopatía isquémica³. La World Health Organization (WHO) determina como primera causa de muerte a las enfermedades isquémicas del corazón (11.2%) y en segundo lugar los eventos vasculares cerebrales (10.6%) para la década de 2000-2011⁴.

Para el año 2009 en Estados Unidos se reportaron 683,000 casos con diagnóstico síndrome coronario agudo, de ellos el 25% correspondió a infarto con elevación del segmento ST (IAMEST) y de estos últimos el 23% fueron pacientes con Diabetes mellitus (DM)⁵.

En México, el Instituto Nacional de Estadística y Geografía (INEGI) reporta en el último censo nacional 2011 a las enfermedades del corazón como primera causa de muerte (105,710 defunciones), de ellas el 61.23% (71,072 defunciones) corresponden a cardiopatía isquémica. De acuerdo al INEGI, la segunda causa de muerte es la Diabetes mellitus (DM)⁶ que corresponde a uno de los principales factores de riesgo cardiovascular

a nivel mundial, se estima que cerca del 60% de la población con diagnóstico de DM desarrollará enfermedad cardiovascular⁷.

Con respecto a los principales factores de riesgo cardiovascular, la ENSANUT_2012 (Encuesta Nacional de Salud y Nutrición)⁸ reporta en adultos una prevalencia de tabaquismo de 11.8%, para diabetes mellitus (DM) desde 19.1% hasta 27.4% dependiendo del grupo de edad. El Tabaquismo es la causa de casi 6 millones de muertes anuales en todo el mundo y contribuye como parte de los factores de riesgo cardiovascular para la enfermedad coronaria⁹. Por otro lado, la diabetes es causa de 3.4 millones de muertes anuales y se espera que sea la séptima causa de muerte a nivel mundial para el año 2030¹⁰, las más importantes repercusiones son de tipo microvascular y macrovascular que incluye eventos isquémicos miocárdicos y cerebrales.

Existe una prevalencia de 16.6% de hipertensión arterial sistémica (HAS), la cual se ha incrementado en el grupo de pacientes entre 20-29 años. Por otro lado, la incidencia para hipercolesterolemia es 3.6% al 24.7%⁸.

Del año 1988 al 2006 se observó un incremento en la prevalencia de 41.2% para el sobrepeso y de 270.5% en obesidad. La prevalencia de sobrepeso y obesidad en 2012 es de 34.4% para niños entre 5-11 años. En adultos es de 73% para mujeres (grupo de edad entre 50-59 años) y 69.4% para hombres mostrando mayor frecuencia en el grupo de edad de 40-49 años.⁸

2.2 LA FUNCIÓN DEL ENDOTELIO VASCULAR Y SU RELACIÓN CON LOS FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR.

El endotelio vascular se ha considerado parte del sistema neuroendocrino difuso y se encarga de la homeostasis vascular. La pérdida de su adecuado funcionamiento conduce a la disfunción endotelial que consiste en la inflamación, vasoconstricción e incremento de la permeabilidad vascular desarrollando aterosclerosis, agregación plaquetaria y trombosis. Existen diversos factores que pueden alterar el equilibrio del sistema hemostático tales son el colesterol unido a proteínas de baja densidad (LDL), tabaquismo, diabetes mellitus, hipertensión, obesidad, hiperinsulinismo, radicales libres, homocisteína, infecciones y el déficit estrogénico¹¹

La pérdida de la función endotelial altera la permeabilidad vascular por un proceso mediado por calcio y desorganización del citoesqueleto celular, permitiendo el depósito de mayor cantidad de moléculas circulantes como LDL (valores mayores de 160mg/dL favorecen la expresión de moléculas de adhesión) y fibrinógeno. La disfunción endotelial también disminuye la producción de prostaglandina PGI₂, un potente inhibidor de la agregación plaquetaria¹¹.

Durante el proceso inflamatorio, en el endotelio se observa el incremento de moléculas de adhesión ICAM-1 (Molecular de Adhesión intercelular-1) y VCAM-1 (Molécula de Adhesión Celular Vascular-1), las cuales favorecen la unión de monocitos. Estas moléculas de adhesión no se encuentran en el endotelio en condiciones normales y se correlacionan con patologías como cardiopatía isquémica, hipertrigliceridemia, arteriosclerosis cerebral y periférica.

Otro factor asociado con enfermedades cardiovasculares y el endotelio vascular es la privación en la producción de óxido nítrico (NO). El NO funciona como vasodilatador, inhibe la activación, secreción y la agregación plaquetaria; bloquea la formación de células musculares lisas, es un antioxidante y además es un inhibidor de moléculas de adhesión y de monocitos. Es bien sabido que patologías como la DM disminuyen la producción de NO como consecuencia de la resistencia a la insulina (la insulina favorece la producción de NO y la resistencia la disminuye) y mediante la enzima MAPK (Mitogen Activated Protein Kinases) que colabora con la proliferación de la capa muscular lisa del endotelio, y con la disminución de la cistationina-b-sintetasa que interviene en la degradación de homocisteína⁹

Ante el incremento de las enfermedades crónico-degenerativas y la mortalidad asociada a estas, diversas asociaciones mundiales se han encargado de investigar y crear nuevas formas de evitar y modificar los diversos factores de riesgo.

-En noviembre 2013 se publicó por parte de la ACC/AHA (American College of Cardiology/American Heart Association) la guía de riesgo cardiovascular, destacando como principales factores de riesgo cardiovascular la obesidad, la dislipidemia y la hipertensión, con la intención de estimar la posibilidad de evento cardiovascular a 10 años para pacientes de 40 -75 años que previamente no habían presentado un evento. Adicionalmente, en esta guía se recomienda a partir de los 20 años como prevención primaria la valoración de los factores de riesgo clásicos cada 4 a 6 años. Sin embargo, la gran limitante de estas recomendaciones es que no son aplicables para pacientes hispanos¹².

2.3 FISIOPATOLOGIA DEL EVENTO TROMBÓTICO

La regulación de la hemostasia, tanto por los mecanismos pro y anticoagulantes naturales permiten el equilibrio del sistema, lo que asegura que las fases de activación, adhesión y agregación de las plaquetas, guarden una adecuada función fisiológica^{13,14}.

Las plaquetas son células anucleadas que provienen de los megacariocitos, estas carecen de DNA, pero contienen mRNA derivado del megacariocito, además cuentan con la maquinaria de traducción necesaria para la síntesis de proteínas¹⁵

Cuando existe una lesión en los vasos sanguíneos, las plaquetas rápidamente se adhieren a estos sitios y se agregan para formar un parche hemostático que se estabiliza con la presencia de fibrina; para tal acción, es necesario que intervengan proteínas adhesivas que reconocen a receptores específicos (glicoproteínas) presentes en la membrana de las plaquetas¹⁵.

Se reconocen por lo tanto dos fases, descritas como la adhesión (interacción de las plaquetas con el endotelio vascular) y la agregación plaquetaria primaria, consecuente con la activación del glicorreceptor IIb/IIIa (entre otros procesos) y la unión entre las plaquetas. Posteriormente, se liberan diferentes compuestos del interior de los gránulos de las plaquetas que permiten la agregación secundaria amplificando el evento, atrayendo nuevas plaquetas y magnificando el proceso, incluyendo la consolidación y la formación de un coágulo sobre el cual se deposita el polímero de la fibrina. Simultáneamente, los mecanismos que amplifican la respuesta inician la regulación y freno del proceso evitando que se propague o crezca de manera desorganizada¹³.

Las plaquetas tienen un papel importante en el desarrollo de los síndromes coronarios agudos y participan en el proceso de formación de la placa aterosclerótica. Durante el proceso de la aterosclerosis se forma un depósito gradual y crónico de colesterol y otros

componentes de la placa que, súbitamente puede perder estabilidad y romperse, dando origen a un sitio de lesión en donde se inicia el proceso hemostático que no siempre es regulado apropiadamente y puede bloquear la luz de un vaso sanguíneo¹⁶.

2.4 SINDROME CORONARIO AGUDO

El síndrome coronario agudo consiste en un grupo de patologías a consecuencia de la disminución del flujo coronario. Estas patologías incluyen el infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST (IAMEST), Infarto agudo de miocardio sin elevación del segmento ST (IAMSEST) y la angina estable e inestable. Para su diagnóstico es necesaria la evaluación clínica del dolor precordial, su tiempo de evolución y las características típicas, además estudios de laboratorio y gabinete como son electrocardiograma de 12 derivaciones de manera inicial, troponina T o I (elevación entre 3-4 horas con un pico máximo a las 8-12 hrs y permaneciendo elevadas hasta por 14 días para el diagnóstico de IAM) creatinfosfokinasa (CPK) o su isoenzima MB (CKMB), esta se eleva a las 4-6 horas disminuyendo su sensibilidad y especificidad para diagnosticar un infarto antes de las 6 horas de evolución.¹⁷

El término infarto agudo de miocardio se refiere a la evidencia de necrosis miocárdica y al incremento de biomarcadores biológicos. Los valores de troponina por arriba del percentil 99 son una de las principales características del infarto, pero para un diagnóstico certero adicionalmente se debe identificar alguno de los siguientes criterios¹⁸:

- Síntomas de isquemia
- Elevación del segmento ST o bloqueo de la rama izquierda del haz de His
- Ondas Q patológicas

-Estudio de imagen con pérdida de miocardio viable

-Identificación de trombo coronario identificado por angiografía o autopsia

El infarto agudo de miocardio se clasifica en 5 tipos. El infarto tipo I se presenta por la ruptura de la placa de ateroma, ulceración o fisura de ésta, llevando a la disminución del flujo sanguíneo a través de las arterias coronarias y produciendo necrosis. Tipo II se presenta cuando existe otra causa diferente de enfermedad coronaria, la cual provoca una alteración en el suministro de oxígeno o cuando existe un incremento en la demanda del tejido miocárdico por cuestiones tóxicas, quirúrgicas o por un vasoespasmo. Tipo III se presenta en los individuos fallecen con características clínicas o electrocardiográficas de infarto antes de la obtención de biomarcadores para su diagnóstico pre-mortem. Tipo IVa se presenta durante el procedimiento de colocación de stent con valores de troponina cardíaca (Tnc) >5 x percentilo 99 del URL (upper reference limit) que se produce dentro de las primeras 48 del procedimiento o un incremento de 20% del basal de troponina cardíaca además de la presencia de cambios electrocardiográficos y clínicos. Tipo IVb está asociado a trombosis del stent, la cual es evidenciada por angiografía o autopsia. Tipo V se presenta durante la realización de cirugía de revascularización (colocación de Bypass) con valores de cTn >10 del percentil 99, así como cambios electrocardiográficos y clínicos¹⁸

2.5 TRATAMIENTO INTERVENCIONISTA PARA IAMEST E IAMSEST

Una vez diagnosticado el IAMEST, el tratamiento de primera elección es la intervención coronaria percutánea (ICP), sin embargo si el centro de atención no cuenta con el personal y el equipo para realizarlo, se procede con la trombolisis y se programa una ICP para realizarse en las siguientes 12 h en una institución especializada. La trombolisis se

lleva a cabo únicamente si no existen contraindicaciones (disección aortica, evento vascular cerebral hemorrágico, cirugía o trauma severo reciente, sangrado gastrointestinal en el último mes, problema conocido de sangrado³. Se ha demostrado que en las primeras 3 horas del evento no existe diferencia entre la trombolisis y la ICP primaria (aquella que se realiza antes de las 12 hrs del inicio de los síntomas sin uso de terapia trombolítica previa), sin embargo fuera de este tiempo, la ICP facilitada (antes de las 12 hrs con uso previo de trombolíticos) es más efectiva previniendo eventos posteriores (incluyendo EVC) y disminuyendo la extensión del infarto. La ICP de rescate es la que se realiza al permanecer con elevación del ST o persistencia del dolor torácico posterior a los 45-60 minutos de la trombolisis. La ICP de urgencia se realizara ante la presencia de choque cardiogénico (presión sistólica de $<90\text{mmHg}$, presión de enclavamiento capilar $>20\text{mmHg}$ o índice cardiaco de $< 1.8 \text{ L/min/m}^2$)^{20,19}. La terapia de reperfusión tardía consiste en la ICP después de las 12 hrs del inicio de los síntomas y sus ventajas son totalmente hemodinámicas, principalmente en la función de ventrículo Izquierdo, ante nulos efectos de la terapia farmacológica para ese momento²⁰.

De acuerdo a la guía de práctica clínica sobre intervencionismo coronario percutáneo, existen indicaciones precisas para llevar a cabo la ICP. Los pacientes sometidos a ICP deben cumplir con alguno de los siguientes criterios: Isquemia importante documentada (grado de recomendación y nivel de evidencia I A), oclusión total crónica (IIa C), cirugía de alto riesgo con una FEVI $<35\%$ (IIa B), enfermedad multivaso/diabetes (IIb C), enfermedad de tronco común Izquierdo no protegida en ausencia de otras opciones de revascularización (IIb C), implantación rutinaria de stents en lesiones de novo en arterias coronarias nativas (I A), implantación rutinaria de stents en lesiones de novo en injertos venosos (I A).²⁰.

En el caso de los pacientes con IAMSEST, se recomienda llevar a cabo la estratificación de riesgo para tomar en cuenta la realización de ICP antes de las 48 h. En la estratificación de riesgo se consideran los siguientes aspectos: angina recurrente en reposo, cambios dinámicos del segmento ST (depresión \geq de 0.1mV o elevación transitoria por más de 30 minutos del segmento ST), elevación de los valores de troponina I, Troponina T o CKMB, inestabilidad hemodinámica durante el periodo de observación (Insuficiencia cardíaca congestiva, edema pulmonar), arritmias importantes (Taquicardia ventricular o fibrilación ventricular) angina inestable temprana postinfarto, diabetes mellitus. La PCR o IL6 elevadas, así como BNP o proBNP, insuficiencia renal, cardiopatía isquémica previa y edad mayor de 65-70 años²⁰

2.6 STENTS: REESTENOSIS Y TROMBOSIS

Son diversos los tipos de stent que existen actualmente. En un principio solo se ocupaban stent no recubiertos o metálicos desnudos que obligaban terapia por 3 a 4 semanas para clopidogrel y de manera indefinida para aspirina, en los pacientes con IAMSEST. Actualmente se cuenta con stent recubiertos (con fármacos como everolimus, zatoralimus, paclitaxel, etc.) que obligan terapia dual de aspirina y clopidogrel por 6-12 meses para evitar trombosis tardía del vaso.

A pesar de que la ICP con colocación de stent disminuyó los eventos recurrentes de isquemia miocárdica, aún se encuentra una incidencia de estenosis del 10% a 30%²¹.

La *trombosis del stent* se define como una lesión esférica ovoide o irregular no calcificada detectada por un defecto del paso de medio de contraste observada en múltiples proyecciones, requerirá confirmación angiográfica⁴⁷. La *reestenosis intra-coronaria del*

stent, (que puede ocurrir en los primeros 6 a 12 meses luego del procedimiento) se define como una estrechez nueva o recurrente que aparece luego del implante del dispositivo²².

Se desconoce parte de la fisiopatología de la reestenosis. Se cree que una de las causas de la reestenosis podría ser la mala adaptación ante la colocación del *stent*, lo cual puede conllevar a inflamación, proliferación celular y a la producción de la matriz extracelular, contribuyendo así a la disminución del lumen aproximadamente a los 6 meses posteriores a la colocación del *stent*²¹.

Se pueden distinguir 3 estadios en la reestenosis.

- A) *Pérdida de la elasticidad*. Esta ocurre inmediatamente después de la angioplastia, llevando a la disminución del lumen del vaso (incluso a los 15 minutos del procedimiento). El *stent* tiene la misión de disminuir este proceso sin embargo en el transcurso del tiempo el lumen también disminuirá en 60%.
- B) *Hiperplasia de la neointima*. La fractura de la placa aterosclerótica expone agentes trombogénicos que conllevan a la adhesión y agregación plaquetaria. Esto acarrea la migración de leucocitos y liberación de citocinas mitogénicas que alteran las células de músculo liso y favorecen la inclusión de células espumosas dañando la matriz extracelular.
- C) *Remodelamiento vascular*. Aunque este mecanismo es bien sabido en la aterosclerosis, difiere de la reestenosis del *stent* ya que en este último existe una hiperplasia de la íntima y una compresión concéntrica de la capa externa

del vaso, quizá a consecuencia del remplazo del ácido hialurónico por colágeno en la matriz extracelular²¹.

De este modo se han estudiado los casos de reestenosis y la respuesta ante stents medicados con fármacos antiproliferativos e inmunosupresores. La primera generación de stents medicados (sirolimus y paclitaxel) dio excelentes resultados en el componente de la reestenosis (principalmente en la proliferación de la íntima, factor condicionado por stents metálicos desnudos) encontrando únicamente el efecto contrario en pacientes que discontinuaron de manera temprana los antiagregantes plaquetarios²³. El beneficio que se encontró desde las primeras generaciones de stents medicados fue a nivel del remodelamiento del stent y del bloqueo en la disminución de su elasticidad¹⁶

La segunda generación de stents medicados (everolimus, zotarolimus) comenzó con buena expectativa en cuanto a su eficacia sobre los de primera generación como lo describe en el estudio SPIRIT III teniendo como valoración muerte por causa cardíaca a los 2 años, y nuevo infarto de miocardio en el sitio de colocación del stent encontrando superioridad de los stents premedicados con everolimus (2da generación) respecto a los que tenían paclitaxel (primera generación)²⁴. De este modo se concluye que si existe diferencia entre el uso de stent liberadores de fármaco y los metálicos desnudos en la presencia de infarto o muerte por causa cardíaca^{23,24}, sin embargo los disímiles resultados entre los estudios de acuerdo a sus puntos a evaluar (muerte cardíaca, infarto o estenosis del stent) depende del tipo de población que se evalúa y las características del paciente como es la presencia de DM²⁵

2.7 TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE LOS SINDROMES CORONARIOS

AGUDOS.

Los antiagregantes plaquetarios son la piedra angular en el tratamiento farmacológico , sin embargo existen diversos fármacos necesarios para estabilizar la placa de ateroma y para mejorar los resultados durante los procedimientos intervencionistas

En el 2011 se realizó un estudio para valorar los cambios dinámicos de la placa de ateroma en pacientes con DM2²⁶. La placa de ateroma está determinada por el tamaño, núcleo lipídico, grosor de la capa fibrosa, inflamación y la reparación en el interior de la misma. A los 9 meses la placa tiene cambios significativos en sus características, los cuales están relacionados con el mal control de la glucemia, por lo que en los pacientes bajo tratamiento con estatinas e inhibidores de la glicoproteína IIb/IIIa no se observan estos cambios. Las placas blandas de ateroma (mayor contenido de lípidos) son más propensas de presentar estenosis intrastent.

El aspecto inflamatorio se presenta por cambios en el flujo o incluso por el mismo procedimiento de ICP²¹ que activan la llegada de leucocitos y la producción de citocinas proinflamatorias como el interferón gamma quimiotáctico de macrófagos (productores de gelatinasas y elastasas) que digieren la capa de la placa. Por otro lado las citocinas liberadas pueden llevar a la apoptosis de las células musculares lisas (consecuencia de la misma inflamación) y a la elevación de la proteína C reactiva (PCR)²⁷.

Los efectos pleiotrópicos de las estatinas denotan su importancia en el manejo de los síndromes coronarios. Su efecto antiinflamatorio disminuye los niveles de PCR, y de CD40 (molécula de señalización que se activa ante el estímulo de la angiotensina II sobre

el receptor AT1 plaquetario) así como de factor tisular. Las estatinas reducen la disfunción endotelial al incrementar la producción de óxido nítrico y estabilizan la placa de ateroma al reducir el nivel de metaloproteasas para mantener el grosor de la placa.

Las heparinas no fraccionadas, se ocupan para evitar la trombosis instrumental y minimizar la formación de trombos. La dosis de heparina varía en base al tiempo de coagulación activada, si se usa en terapia dual con un inhibidor de glicoproteína IIb/IIIa, la dosis es de 50-60 U/Kg y si se usa en monoterapia la dosis es de 100 U/Kg^{3,20}.

Las heparinas de bajo peso molecular actúan uniéndose a la antitrombina III, acelerando el efecto inhibidor de la trombina e inhibiendo al factor Xa (en mayor proporción). Dadas sus propiedades farmacocinéticas se opta por este anticoagulante ya que no requiere monitorización analítica. Las heparinas de bajo peso molecular son el fármaco de elección para pacientes con IAMSEST de bajo riesgo manejados con terapia conservadora y también para pacientes que son referidos para una posterior ICP. En el caso de los pacientes con IAMSEST, es el anticoagulante estándar para los que serán sometidos a ICP primaria^{3,20}

La Bivalirudina es un inhibidor directo de trombina, se propone como tratamiento sustitutivo de la heparina no fraccionada o de bajo peso molecular para pacientes con trombocitopenia inducida por heparina³.

En estas circunstancias el empleo de fármacos tanto con actividad anticoagulante como antiagregante plaquetaria, es indispensable para conservar la vida del paciente. Los

fármacos antiagregantes plaquetarios más usados en la actualidad pertenecen a alguno de los siguientes grupos²⁸:

1. Inhibidores de la enzima cicloxigenasa-1 (COX-1)
2. Antagonistas del receptor de adenosindifosfato (ADP)
3. Antagonistas del receptor GPIIb/IIIa
4. Inhibidores de la síntesis de tromboxano A2

Tanto en la prevención como en el tratamiento de las enfermedades aterotrombóticas, la aspirina es el medicamento de elección por su perfil costo-efectividad, sin embargo la protección que ofrece es relativamente moderada. En las guías de manejo de IAMEST la administración de la aspirina es recomendación IB¹⁵.

La terapia dual de aspirina (100-325mg/día) y clopidogrel (75mg/día) alcanza un efecto antiagregante plaquetario satisfactorio sin incrementar los efectos adversos en la mayoría de los casos, lo anterior comprobado en el 2003 a través del estudio CURE por sus siglas en inglés "clopidogrel in unstable angina to prevent recurrent events"²⁸, por lo cual se considera el tratamiento de elección para los síndromes coronarios agudos, en especial las enfermedades trombóticas tratadas con intervención coronaria percutánea²⁹. Aunque en casos necesarios, en los pacientes con alto riesgo de trombosis, algunos autores sugieren que aumentar la dosis de clopidogrel en la terapia dual con aspirina mejoraría la eficacia del tratamiento. El utilizar dosis altas de este fármaco aumenta el riesgo de hemorragias, por lo que el manejo de este tipo de opciones es muy delicado.

Con respecto al uso de inhibidores del receptor de ADP los más eficientes son el prasugrel con dosis de carga de 60mg y de mantenimiento de 10m y el ticagrelor con dosis de carga de 180mg y de mantenimiento de 90mg dos veces al día. Sin embargo en nuestro medio la disponibilidad de estos fármacos para el paciente desde el punto de vista económico e institucional es limitado, es por ello que el fármaco más utilizado en México continua siendo el clopidogrel con dosis de carga de 300 ó 600mg y de mantenimiento de 150mg por una semana y posterior reducción a 75 mg/día según las guías españolas para tratamiento del SICAEST3.

La eficacia de la terapia dual aspirina y clopidogrel para el tratamiento de enfermedades aterotrombóticas, se debe a que disminuye la actividad de las plaquetas por dos mecanismos independientes. El ácido acetilsalicílico (aspirina) inhibe a la enzima ciclooxigenasa, previniendo de esta manera la formación de tromboxano A2 y por consiguiente la agregación plaquetaria. Por otro lado, el clopidogrel es un pro-fármaco que se absorbe en el intestino y se metaboliza en el hígado a través de algunas isoenzimas específicas del citocromo P450, el metabolito activo bloquea la actividad del ADP sobre el receptor P2Y12, de manera que el efecto dependiente de la dosis requiere de un periodo de latencia de cuando menos 6 horas²⁹.

Hasta la fecha no existe un tratamiento óptimo, todos cursan con efectos adversos y en el peor de los casos la resistencia a los fármacos antiagregantes plaquetarios permite que se presenten eventos trombóticos, tales como trombosis de stent, reestenosis, infarto al miocardio y eventos cerebrovasculares que ponen en riesgo la vida de los enfermos³⁰.

2.8 DEFINICION DE BAJA RESPUESTA A TIENOPIRIDINAS

La resistencia a tienopiridinas, se define como “una insuficiente respuesta inhibitoria de la agregación plaquetaria (hiperactividad plaquetaria) después de la administración del medicamento”³¹.

Para identificar la baja respuesta *in vitro* a las tienopiridinas la técnica de agregación plaquetaria por el método óptico es la más utilizada, ya que determina la respuesta antiagregante plaquetaria del fármaco en pocos minutos, a través del porcentaje de agregación de las plaquetas, usando como agente agonista el adenosindifosfato (ADP). Se sugiere la medición de este parámetro a las 24 horas después de una dosis de carga pre ICP de 300 mg o 600 mg de clopidogrel, tiempo en el cual el efecto máximo permanece³².

Se reporta un incremento de los eventos trombóticos en pacientes con agregación plaquetaria del más de 50% 24 hrs después de la administración de una dosis de carga de 600mg de clopidogrel con una dosis de 20 μ M de ADP y de 60% con 10 μ M³³.

2.9 MECANISMOS DE BAJA RESPUESTA A TIENOPIRIDINAS

Los mecanismos que conducen a la resistencia al clopidogrel no se han elucidado por completo, en la actualidad se postula que este evento es multifactorial³⁴.

Recientemente se publicaron resultados que muestran interacción farmacológica entre medicamentos inhibidores de la bomba de protones (como el omeprazol) y la resistencia al clopidogrel. Dicha interacción se establece debido a que tanto el clopidogrel como los

inhibidores de la bomba de protones se metabolizan a través de las enzimas CYP2C19 del citocromo P450, por lo que la competencia por el sitio concluye en una disminuida generación del metabolito activo de clopidogrel, teniendo como consecuencia una respuesta insatisfactoria al medicamento³⁵.

Se ha reportado que los pacientes con edad ≥ 75 años tienen una mayor frecuencia de hiperactividad plaquetaria, medida a través de agregación usando el ADP como agente inductor³⁶. Esta observación se basa en diferentes estudios que muestran una marcada disminución en el metabolismo de diferentes sustratos del citocromo P450 en personas de edad avanzada³⁷. Al ocurrir la disminución de la función hepática, disminuye también la cantidad de metabolito activo del clopidogrel.

Por otro lado, los pacientes con un índice de masa corporal de $28.1 \pm 3.26 \text{ kg/m}^2$ se han asociado frecuentemente con la resistencia al clopidogrel, ya que estos individuos al tener más tejido graso, tienen mayor volumen de distribución con respecto al fármaco y se requieren dosis mayores para alcanzar un efecto favorable³⁸.

Otro de los posibles mecanismos de baja respuesta a las tienopiridinas son los polimorfismos tanto de las proteínas de absorción intestinal como del citocromo P450^{31,32,34}.

Es posible que exista un incremento en la actividad plaquetaria que dé origen a los síndromes coronarios y que a su vez ejerza un mecanismo fisiopatológico que no sea sensible como blanco terapéutico a los antiagregantes plaquetarios conocidos, un ejemplo de este punto es la hiperactividad plaquetaria que exhiben los individuos diabéticos en los que el incremento de la salida del contenido de los gránulos de las plaquetas y la síntesis

de TXA2 es reflejo de la falta de insulina y la consecuente incapacidad para bloquear la proteína G_i interfiriendo con la liberación de Ca²⁺ y la supresión de cAMP³⁹.

Es también conocido que los individuos con trombofilia por la presencia de factores de riesgo trombótico, ya sea congénitos o adquiridos manifiestan un estado protrombótico, estado que también ha sido denominado “sangre vulnerable” en el que las plaquetas pueden participar de manera determinante.

2.10 CONSECUENCIAS DE LA BAJA RESPUESTA A TIENOPIRIDINAS

La ticlopidina fue la primera tienopiridina que se empleó pero el clopidogrel la desplazó ya que carece de los efectos adversos que se presentaban con su uso. El clopidogrel se emplea en la prevención secundaria para los eventos trombóticos recurrentes con disminución de estos en un 20 a 25%, sin embargo se observó que a pesar de ello existían pacientes con recurrencia de hospitalizaciones por eventos isquémicos⁴⁰. Hecho que motivó estudios que investigaban la causa encontrando factores genéticos que explican la resistencia al efecto antiagregante plaquetario del fármaco. La resistencia puede medirse en un laboratorio haciendo pruebas de la agregación plaquetaria y pueden ser la consecuencia de una pobre absorción, biotransformación en base componentes del citocromo P450 y que alteran la disponibilidad del metabolito activo. La resistencia clínica puede explicarse por una poca adherencia al tratamiento y comorbilidades como la diabetes mellitus que condicionan a un estado de hiperagregación plaquetaria⁴¹

El estudio CREST encontró una mayor actividad del receptor P2Y₁₂ en pacientes que presentaban un evento agudo comparada con los que no presentaban trombosis del stent³³. EL estudio EXCELSIOR reportó una relación directa entre los pacientes que

contaban con eventos agudos y los que presentaban mayor agregación plaquetaria posterior a la dosis de carga de clopidogrel⁴².

A partir de ello se comenzaron estudios de prevalencia e incidencia de pacientes con diagnóstico de resistencia a clopidogrel encontrando frecuencias de 5 - 44% la variabilidad de estos resultados es debido a que no se ha llegado a un consenso en cuanto a la determinación de resistencia a clopidogrel por variaciones en la técnica de medición de agregación plaquetaria⁴³. Respecto a lo que sucede en México, Calderón y colaboradores reportaron en el 2010 una incidencia de 16% en el Instituto Nacional de Cardiología.

En cuanto al tiempo de evolución a partir del evento trombótico agudo, se han llegado a presentar eventos trombóticos recurrentes hasta en un 13% a los 6 meses⁴⁴.

Ante el incremento de los eventos trombóticos recurrentes, se iniciaron estudios que comparan nuevas tienopiridinas con clopidogrel encontrando diferencias significativas que superan al uso de clopidogrel para evitar muerte por causa cardíaca, trombosis del stent y eventos cerebrovasculares, tal es el estudio PLATO (compara ticagrelor Vs clopidogrel)⁴⁵ y TRITON-TIMI (compara prasugrel Vs clopidogrel)⁴⁶.

Ante la problemática de la alta incidencia de eventos isquémicos coronarios, la mortalidad que esto implica a nivel mundial y en México, la existencia de nuevos stents medicados y los eventos trombóticos recurrentes que se observan a pesar del uso de tienopiridinas se decidió realizar este estudio con la finalidad de identificar de manera prematura los posibles efectos coadyuvantes en la presencia de los síndromes coronarios agudos.

3. JUSTIFICACIÓN

La resistencia a la acción de los agentes antiagregantes plaquetarios como las tienopiridinas es un problema clínico de gran impacto e interés científico; de acuerdo a la bibliografía consultada el 40% de los pacientes sometidos a intervención coronaria percutánea, tienen hiperagregabilidad plaquetaria aún después de recibir tratamiento con este fármaco. Lo anterior puede tener consecuencias clínicas lamentables.

Los trastornos tromboticos son la principal causa de muerte en todo el mundo. En México la enfermedad cardiovascular ocupa el primer lugar como causa de muerte en adultos; por otro lado, la segunda causa de muerte en nuestro país es la diabetes mellitus uno de los importantes factores de riesgo cardiovascular así como la obesidad cuya prevalencia en nuestro país se encuentra por encima del 60%.

El tratamiento de elección para la isquemia coronaria es el intervencionismo coronario y la terapia dual aspirina y clopidogrel o prasugrel (tienopiridinas). El oportuno diagnóstico de la baja respuesta a las tienopiridinas, podría disminuir la aparición de eventos tromboticos recurrentes. Al saber que un paciente tiene baja respuesta a alguna tienopiridina, se podría cambiar el esquema de tratamiento, con dosis mayores de la tienopiridina o cambiando el medicamento por otro antiagregante plaquetario.

4. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es la frecuencia de eventos trombóticos recurrentes y su relación con la baja respuesta a tienopiridinas en pacientes sometidos a coronariografía?

5. HIPÓTESIS

HIPOTESIS NULA:

Los eventos trombóticos recurrentes no están relacionados con la baja respuesta a tienopiridinas

HIPOTESIS ALTERNA:

Los eventos trombóticos recurrentes están relacionados con la baja respuesta a tienopiridinas

6. OBJETIVOS

5.1 OBJETIVO GENERAL

- Determinar la frecuencia de eventos trombóticos recurrentes y su relación con la baja respuesta a las tienopiridinas en pacientes sometidos a coronariografía

5.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Determinar la frecuencia de eventos trombóticos recurrentes en pacientes sometidos a coronariografía
- Estimar la frecuencia de baja respuesta a clopidogrel en pacientes sometidos a coronariografía
- Estimar la frecuencia de baja respuesta a prasugrel en pacientes sometidos a coronariografía
- Determinar la relación entre la trombosis recurrente y factores clínicos en pacientes con baja respuesta a tienopiridinas

7. DISEÑO DEL ESTUDIO.

Estudio transversal analítico, observacional, retrospectivo

8. VARIABLES

TABLA 1: VARIABLES DEPENDIENTES

Nombre de la variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable
Infarto agudo de miocardio (IAM)	Determinado a partir de la tercera definición de infarto en base a las características clínicas y de gabinete; Error! arcador no definido.	SI / NO	Categórica
Trombosis del stent	Por medio de la realización de ICP y lo mencionado por Silber ²⁰ en la guía de manejo para intervención percutánea y Cutlip ⁴⁷ en la estandarización de definiciones de ICP	SI / NO	Categórica
Enfermedad Vascular Cerebral (EVC)	La presencia clínica y tomográfica establecidas por las guías de Stroke 2012	SI / NO	Categórica
Isquemia por Imagen o isquemia silente	Considerada como isquemia silente; determinada mediante estudio de imagen (medicina nuclear) que corrobora isquemia moderada o severa en el territorio de colocación del stent a su ingreso al estudio en ausencia de síntomas de acuerdo a lo establecido por Cutlip ⁴⁷	SI / NO	Categórica
Muerte	Se consideró como evento a los casos de fallecimiento por causa cardíaca (arritmias letales, choque cardiogénico) ^{3,24,47} .		

TABLA 2: VARIABLES INDEPENDIENTES:

Nombre de la variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable
Edad	Número de años cumplidos al momento de presentar el primer evento trombótico a su ingreso al estudio	Años	Continua
Género	Establecido con el Sexo biológico del paciente	Masculino Femenino	Categórica
Antiagregante	Es el tipo de antiagregante	Clopidogrel	Categórica

	empleado previo a la realización del intervencionismo coronario percutáneo (ICP) y que continuaron usando durante el periodo de estudio. La variable cambio a prasugrel se refiere a los pacientes que se encontraron en tratamiento con clopidogrel y que cambiaron a prasugrel por cualquier causa.	Prasugrel Cambio a prasugrel	
Resistencia antiagregantes	a Pacientes que posterior a 24 hrs de la administración de la dosis de carga para prasugrel (60mg) o clopidogrel (600mg) presentan una agregación plaquetaria mayor al 30% en estudio de agregación plaquetaria inducida con ADP 10 μ M para prasugrel y de 70% para clopidogrel.	Número de pacientes y porcentaje	Continua
Resistencia por tipo de fármaco	Se clasificaron de acuerdo al punto de corte para cada fármaco en resistentes y no resistentes. La variable cambio a prasugrel se refiere a los pacientes que se encontraron en tratamiento con clopidogrel y que al diagnosticarse la resistencia al mismo tuvieron oportunidad de cambiar a prasugrel durante el periodo de estudio.	-No resistentes -Resistentes a clopidogrel -Resistentes a prasugrel -Resistentes a clopidogrel con cambio a prasugrel	Categórica
Dosis de carga	Se refiere a la dosis indicada previo al intervencionismo coronario percutáneo (por lo menos 6 hrs antes del procedimiento) de acuerdo a las características clínicas del paciente y que difiere dependiendo del fármaco a emplear. ²⁰ 60mg dosis de carga empleada para prasugrel 300mg y 600mg dosis de carga empleada para	-Prasugrel: 60mg SI/NO -Clopidogrel: 300mg SI/NO 600mg SI/NO	Categórica

	clopidogrel.		
Porcentaje (%) de agregación plaquetaria ADP 10µm	Se evalúa el porcentaje de agregación posterior a la administración de 10µm de ADP, ya determinado en el estudio “FRECUENCIA DE RESISTENCIA AL CLOPIDOGREL ASOCIADA A LA PRESENCIA DE VARIANTES ALÉLICAS DE LOS GENES ABCB1 Y CYP2C19 EN PACIENTES DEL INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGÍA”	Porcentaje de agregación	Continua
Stent colocado	De acuerdo a lo reportado en el informe del servicio de hemodinamia se cuantifico el número de stents colocados al momento del procedimiento, dividiendo en subgrupos. Ningún stent colocado: se refiere a la realización de ICP diagnostica o en la que se empleo únicamente dilatación como terapéutica. 1 stent: colocación de 1 stent mediante ICP 2 stents: colocación de 2 stents mediante ICP 3 stents: colocación de 3 stents mediante ICP 4 stents: colocación de 2 stents mediante ICP	SI / NO	Categorica
Glucosa (gluc)	Valores de glucosa sérica medida al ingreso al estudio	mg/dL	Continua
Colesterol (Col)	Valores de colesterol sérico medida al ingreso al estudio	mg/dL	Continua
Triglicéridos (TAG)	Valores de trigliceridos sérico medida al ingreso al estudio	mg/dL	Continua
Lipoproteína de alta densidad (HDL)	Valores de HDL sérica medida al ingreso al estudio	mg/dL	Continua
Lipoproteína de baja densidad (LDL)	Valores de LDL sérica medida al ingreso al estudio	mg/dL	Continua
Presión arterial sistólica (SIST)	Valores de presión arterial sistólica medida al ingreso al estudio	mmHg	Continua
Presión arterial	Valores de presión arterial	mmHg	Continua

diastólica (DIAST)	diastólica medida al ingreso al estudio		
Proteína C reactiva	Valores de PCR sérica medida al ingreso al estudio	mg/dL	Continua
Leucocitos	Valores de leucocitos séricos medidos al ingreso al estudio	U/L	Continua
Diabetes mellitus (DM)	Por medio de expediente clínico se considera diagnóstico de acuerdo a la información de la historia clínica al momento de ingresar al estudio	SI / NO	Categórica
Tabaquismo	Se considera como antecedente presente si en la historia clínica se encuentra afirmado el consumo por el paciente, no se considera tiempo o cantidad de consumo, tampoco si es fumador activo.	SI / NO	Categórica
Alcohol	Se considera como antecedente presente si en la historia clínica se encuentra afirmado el consumo por el paciente, no se considera tiempo o cantidad de consumo, tampoco su uso durante el tratamiento de manera activa.	SI / NO	Categórica
Dislipidemia	Se considera como antecedente presente si en la historia clínica se encuentra afirmado por el paciente al ingreso al estudio.	SI / NO	Categórica
Hipertensión arterial sistémica (HAS)	Se considera como antecedente presente si en la historia clínica se encuentra afirmado por el paciente al ingreso al estudio.	SI / NO	Categórica
Glucosa del evento (GLUCeven)	Valores séricos medidos de glucosa durante el nuevo evento trombótico	mg/dL	Continua
Colesterol del evento (COLeven)	Valores séricos medidos de colesterol durante el nuevo evento trombótico	mg/dL	Continua
Triglicéridos (TAGeven)	Valores séricos medidos de triglicéridos durante el nuevo evento trombótico	mg/dL	Continua
Lipoproteína de alta	Valores séricos medidos de	mg/dL	Continua

densidad (HDL _{even})	lipoproteínas de baja densidad durante el nuevo evento trombótico		
Lipoproteína de baja densidad (LDL _{even})	Valores séricos medidos de glucosa durante el nuevo evento trombótico.	mg/dL	Continua
Presión arterial sistólica (SIST _{even})	Valores medidos de presión arterial durante el nuevo evento trombótico.	mmHg	Continua
Presión arterial diastólica (DIAS _{even})	Valores medidos de presión arterial durante el nuevo evento trombótico.	mmHg	Continua
Leucocitos (LEUC _{even})	Valores séricos medidos durante el nuevo evento trombótico.	U/L	Continua

9. TAMAÑO DE MUESTRA

Tomando en cuenta una prevalencia de resistencia a clopidogrel en el estudio “FRECUENCIA DE RESISTENCIA AL CLOPIDOGREL ASOCIADA A LA PRESENCIA DE VARIANTES ALÉLICAS DE LOS GENES ABCB1 Y CYP2C19 EN PACIENTES DEL INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGÍA” se encontró una prevalencia de 16% para resistencia a clopidogrel.

$$n_t = \frac{Z_{\alpha/2}^2 (p(1-p))}{d^2}$$

n_t = tamaño de muestra

$Z_{\alpha/2}$ = 1.96 cuando el valor de alfa es 0.05

P = prevalencia poblacional

d = precisión

$Z_{\alpha/2}$ = 1.96

P = 0.16

d = 0.045

SUSTITUCIÓN:

$$n_t = \frac{(1.96)^2 (0.16 (1-0.16))}{(0.045)^2}$$

$$n_t = \frac{0.608}{0.002}$$

$$n = 304 + 20\% \text{ de perdidas} = 364$$

10. MATERIAL, METODOS Y PROCEDIMIENTOS

10.1 DESCRIPCION OPERATIVA

Se revisarán expedientes de los pacientes que previamente cuenten con estudio de agregación plaquetaria in vitro y que fueron sometidos a coronariografía como parte de evento agudo o electivo por cardiopatía isquémica incluidos en la base de datos del estudio **“FRECUENCIA DE RESISTENCIA AL CLOPIDOGREL ASOCIADA A LA PRESENCIA DE VARIANTES ALÉLICAS DE LOS GENES ABCB1 Y CYP2C19 EN PACIENTES DEL INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGÍA”**, posteriormente se realizará un seguimiento a los 3, 6, 9, 12 y 24 meses mediante revisión del expediente clínico buscando como punto final la presencia de eventos trombóticos recurrentes (previamente definidos en las variables dependientes).

Como objetivos secundarios se encuentra la asociación de eventos recurrentes y la presencia de factores de riesgo cardiovascular mismas que se evaluarán al ingreso al estudio y durante el nuevo evento trombótico.

10.2 POBLACIÓN

Pacientes de 18 años o más sometidos a coronariografía en el Instituto Nacional de Cardiología, que están incluidos en la base de datos del estudio: **“FRECUENCIA DE RESISTENCIA AL CLOPIDOGREL ASOCIADA A LA PRESENCIA DE VARIANTES ALÉLICAS DE LOS GENES ABCB1 Y CYP2C19 EN PACIENTES DEL INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGÍA”** y que cumplen con los criterios de inclusión.

10.3 CRITERIOS DE INCLUSIÓN, NO INCLUSIÓN Y ELIMINACIÓN

CRITERIOS INCLUSIÓN

- Se incluyeron pacientes de 18 años o más sometidos a coronariografía que recibieron una dosis de carga de clopidogrel 24 horas previas a la toma de muestra sanguínea, de acuerdo a la base de datos existente del proyecto:
“FRECUENCIA DE RESISTENCIA AL CLOPIDOGREL ASOCIADA A LA PRESENCIA DE VARIANTES ALÉLICAS DE LOS GENES ABCB1 Y CYP2C19 EN PACIENTES DEL INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGÍA”

CRITERIOS DE NO INCLUSIÓN

- Pacientes que hayan perdido seguimiento por medio de expediente clínico

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

- Pérdida de expediente
- Pérdida de seguimiento en consulta externa por más de 6 meses.
- Suspensión del la ingesta del fármaco durante el seguimiento
- Reacción adversa al fármaco durante el seguimiento

11. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se trata de un estudio **transversal analítico** en el que se evaluaron como punto primario los factores de riesgo cardiovascular y resistencia a clopidogrel y su relación con los eventos trombóticos. Con uso del **programa SPSS 16.0**, se determinó mediante la prueba de **Kologmorov-Smirnov** la distribución de las variables continuas, posteriormente se realizó la comparación de medias para grupos independientes y distribución normal con **T student y U de Mann Whitney** para aquellas variables independientes con distribución no normal. En el caso de las variables dependientes (que es el caso de los valores determinados “del evento”, se realizó la prueba de **Wilcoxon** para distribución no normal y de T student dependiente para la distribución normal. En el caso de las variables categóricas se realizó el análisis de **Chi cuadrada**.

En cuanto a los datos del evento se ocuparon la prueba de **chi cuadrada o de Fisher** (según se cumplieron más del 25% de las casillas con un valor inferior al permitido por casilla) para obtener el OR y el intervalo de confianza de 95%, teniendo como significancia estadística un nivel de $p < 0.05\%$. De acuerdo al evento significativo, se realizó un análisis multivariado para determinar el efecto de posibles variables confusoras mediante el modelo de **regresión de Cox**.

12. CONSIDERACIONES ÉTICAS

Este proyecto es una investigación con riesgo mínimo.

El estudio no transgrede los principios básicos de la bioética:

Beneficencia, no maleficencia, autonomía y justicia.

El estudio se apega al Código de Nuremberg y a la Declaración de Helsinki.

El estudio corresponde a un subanálisis de los resultados del protocolo Estudio farmacogenómico de la resistencia al clopidogrel, todos los pacientes firmaron consentimiento informado.

13. RESULTADOS

De acuerdo a los antecedentes obtenidos de la base de datos “**FRECUENCIA DE RESISTENCIA AL CLOPIDOGREL ASOCIADA A LA PRESENCIA DE VARIANTES ALÉLICAS DE LOS GENES ABCB1 Y CYP2C19 EN PACIENTES DEL INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGÍA**” se realizó cálculo de la muestra resultando 364 pacientes de esta lista, se revisaron los expedientes correspondientes de 400 pacientes encontrando únicamente 299 que cumplían con los criterios de inclusión para este estudio.

Se determinó la distribución de las variables mediante la prueba de Kologmorov- Smirnov definiendo así las variables continuas en medias y medianas. Se valoraron las frecuencias y porcentajes para las variables categóricas. Se realizó un análisis bivariado (T student independiente y U de Mann Whitney) encontrando la población heterogénea en su mayoría con un diferencia significativa para la presión arterial sistólica ($p= 0.01$), presión arterial diastólica ($p=0.02$) y dislipidemia ($p= 0.05$). **Véase TABLA 3**

TABLA 3: CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LA POBLACIÓN Y DISTRIBUCIÓN DE LAS VARIABLES

Variable	Todos los pacientes 299 (100%)	No evento 260 (87%)	Evento 39 (13%)	P=
Edad	58.8 10.6 min: 22 max: 86	58.6 10.8 min: 22 max: 86	60.4 9.5 min: 35 max:80	0.33
Género n(%)	MUJER: 30 (10) HOMBRE: 269 (90)	MUJER 28 (10.8) HOMBRE 232 (90.2)	MUJER 2 (5) HOMBRE 37 (95)	0.39
Antiagregante n(%)	PRASUGREL: 66 (22.1)	PRASUGREL: 59 (22.8)	PRASUGREL 7 (17.5)	0.45
	CLOPIDOGREL: 233 (77.9)	CLOPIDOGREL: 201 (77.2)	CLOPIDOGREL 32 (82.5)	
Resistencia a antiagregantes n(%)	70 (23.4)	60 (23.2)	10 (25)	0.79
Resistencia por fármaco n(%)	No resistente 229 (76.6)	No resistente 200 (76.8)	No resistente 29 (75.0)	0.74
	Clopidogrel resistente 51 (17.1)	Clopidogrel resistente 43 (16.6)	Clopidogrel resistente 8 (20)	
	Prasugrel resistente 13 (4.3)	Prasugrel resistente 11 (4.2)	Prasugrel resistente 2 (5)	
	Resistente con cambio a prasugrel 6 (2)	Resistente con cambio a prasugrel 2 (2.3)	Resistente con cambio a prasugrel 0 (0)	
Dosis de carga n(%)	60 mg 66 (22.1)	60mg 59 (22.8)	60mg 7 (17.5)	0.29
	300mg 65 (21.7)	300mg 59 (22.8)	300mg 6 (15.0)	
	600:mg 168 (56.2)	600mg 142 (54.4)	600mg 26 (67.5)	
% agregación plaquetaria ADP 10µm mediana	23.0 (13.3)	23.0 (13.4)	23.0 (13.0)	0.45
Ningún stent colocado n(%)	12 (4.0)	11 (4.2)	1 (2.5)	0.71
Colocación 1 stent n(%)	194 (64.9)	168 (64.5)	26 (67.5)	
Colocación 2 stent n(%)	77 (25.8)	68 (26.3)	9 (22.5)	
Colocación 3 stent n(%)	15 (5.0)	12 (4.6)	3 (7.5)	

Colocación 4 stent n(%)	1 (0.3)	1 (0.4)	0 (0)	
Gluc mediana	112.0 (46.1)	110.0 (46.7)	118.0 (43.0)	0.40
Col	165.6 (44.0)	166.1 (4.5)	161.7 (35.5)	0.59
TAG mediana	141.0 (11.9)	137.0 (12.3)	147.0 (80.2)	0.68
HDL	36.0 (9.5)	35.9 (9.1)	36.4 (11.7)	0.82
LDL	98.2 (36.2)	98.1 (37.3)	98.4 (27.7)	0.92
SIST mediana	123.0 (22.1)	125.0 (22.2)	120.0 (20.3)	0.01
DIAST mediana	80.0 (12.2)	80.0 (12.4)	70.5 (9.9)	0.02
PCR mediana	15.3 (52.2)	16.8 (51.3)	7.24 (58.4)	0.31
LEUC mediana	8.0 (2.6)	8.0 (2.6)	7.9 (2.7)	0.94
DM n(%)	121 (40.5)	104 (40.2)	17 (42.5)	0.79
TABACO n(%)	113 (37.8)	97 (37.5)	16 (40.0)	0.75
ALCOHOL n(%)	44 (14.7)	36 (13.9)	8 (20.0)	0.31
DISLIPIDEMIA n(%)	112 (37.5)	92 (35.5)	20 (50.0)	0.058
HAS n(%)	158 (52.8)	136 (52.5)	22 (55.0)	0.76

Del total de nuestra población (100%) que corresponden a 299 pacientes, 39 (13%) presentaron nuevo evento trombótico en el periodo de marzo 2010 a Julio de 2013; de estos, 16 eventos fueron por IAM (41%), 3 por muerte (7.6%) cuyas causas fueron taquiarritmias letales; 8 por Isquemia por imagen (isquemia silente) (20.5%), 9 por trombosis del stent (23%) y 3 de EVC isquémico (7.6%). **Véase TABLA 4**

TABLA 4: EVENTOS TROMBÓTICOS RECURRENTE

	TOTAL DE LA POBLACION n(%)	TOTAL DE EVENTOS TROMBÓTICOS RECURRENTE n(%)
	299 (100%)	39 (100%)
IAM n(%)	16 (5.4)	16 (41.0)
MUERTE n(%)	3 (1.0)	3 (7.6)
EVC ISQUEMICO n(%)	3 (1.0)	3 (7.6)
ISQUEMIA POR IMAGEN n(%)	8 (2.7)	8 (20.5)
TROMB DEL STENT n(%)	9 (3.0)	9 (23)
TOTAL	39 (13%)	39 (100%)

Se evaluaron los cambios que existieron entre los valores iniciales y los del evento trombótico para las variables continuas: glucosa, colesterol, triglicéridos, HDL, LDL, Presión sistólica, presión diastólica, fibrinógeno, VSG, PCR y Leucocitos, mediante la prueba de Wilcoxon y se encontró que existió una diferencia significativa para el colesterol ($p= 0.03$) y LDL ($p= 0.02$) respecto a sus valores iniciales. **Véase TABLA 5**

TABLA 5: COMPARACIÓN DE VARIABLES CONTINUAS BASALES Y DEL EVENTO TROMBÓTICO (COMPARACIÓN DE MEDIAS)

VARIABLES	VALORES BASALES	VALORES DEL EVENTO	P
GLUCOSA	112.0 46.1	141.3 63.8	0.32
COLESTEROL	165.6 44.0	143.2 48.4	0.03*
TRIGLICERIDOS	141.0 119.1	155.5 69.1	0.83
HDL	36.0 9.5	35.7 9.4	0.93
LDL	98.2 36.2	86.5 35.6	0.02*
PRESION SISTÓLICA	123.0 22.1	122.6 18.2	0.93
PRESION DIASTÓLICA	80.0 12.2	73.18 11.6	0.42
FIBRINOGENO event	29.3 22.7	NO DATOS SUFICIENTES	
VSG event	15.3 52.2	NO DATOS SUFICIENTES	
PCR	8.0 2.6	53.5 10.8	0.37
LEUCOCITOS	112.0 46.1	8.6 3.66	0.56

Posteriormente se realizó la prueba de productos cruzados evaluando el valor de Chi cuadrada o de Fisher (en caso de que la muestra no lograra el valor esperado para cada casilla a evaluar) encontrando diferencias significativas en: 1) riesgo de desarrollar un evento cardiovascular a los 6 meses en pacientes **con stent medicado** ($p=0.04$), 2) riesgo de desarrollar un evento cardiovascular (isquemia por imagen o silente) en **pacientes resistentes a clopidogrel** $p=0.03$; 3) riesgo de isquemia por imagen o silente de acuerdo al **número de stent colocados** encontrando $p= 0.05$ para aquellos a los que se les colocaron 3 stent; 4) riesgo de desarrollar **un evento cardiovascular a los 6 meses** de acuerdo a comorbilidades de base encontrando $p= 0.04$ para tabaquismo y $p=0.05$ para hipertensión arterial sistémica; 5) riesgo de desarrollar **evento**

cardiovascular a los 3 meses de acuerdo a su la comorbilidad con $p= 0.02$ para dislipidemia; 6) riesgo de **resistencia a prasugrel** de acuerdo a comorbilidad (diabetes mellitus) con $p= 0.01$ con OR de 0.11 (IC: 0.01-0.89). Véase **TABLAS 6 a 9**

TABLA 6: RIESGO DE DESARROLLAR UN EVENTO CARDIOVASCULAR A LOS 3 y 6 MESES EN PACIENTES CON STENT MEDICADO

	EVENTO EN TIEMPO					
	EVENTO A 3 MESES			EVENTO A 6 MESES		
	OR	IC	P	OR	IC	P
DM	-	-	0.76 ^F	-	-	0.74 ^F
TABAQUISMO	-	-	0.21 ^F	-	-	*0.04 ^F
ALCOHOL	-	-	1 ^F	-	-	0.16 ^F
HAS	-	-	0.9 ^F	-	-	*0.05 ^F
DISLIPIDEMIA	-	-	*0.02 ^F	-	-	0.18 ^F

^F prueba exacta de Fisher

TABLA 7: RIESGO DE TENER EVENTO CARDIOVASCULAR EN PACIENTES RESISTENTES A CLOPIDOGREL

		IAM	MUERTE	EVC	ISQUEMIA POR IMAGEN (SILENTE)	TROMBOSIS DEL STENT
RESISTENCIA A CLOPIDOGREL	OR	-	-	-	-	-
	IC	-	-	-	-	-
	P	1 ^F	0.43 ^F	0.43 ^F	0.03* ^F	0.36 ^F

^F prueba exacta de Fisher

TABLA 8: RIESGO DE ISQUEMIA POR IMAGEN DE ACUERDO AL NÚMERO DE STENTS COLOCADOS

	ISQUEMIA POR IMAGEN (SILENTE)		
	OR	IC	P
SIN STENT	-	-	1 ^F
1 STENT	-	-	0.45 ^F
2 STENT	-	-	1 ^F
3 STENT	-	-	0.05* ^F
4 STENT	-	-	1 ^F

^F prueba exacta de Fisher

TABLA 9: RIESGO DE RESISTENCIA AL PRASUGREL DE ACUERDO A CORMOBILIDAD

Variable	RESISTENCIA A PRASUGREL		
	OR	IC	P
TABAQUISMO	-	-	0.77 ^F
DIABETES	0.11	0.01- 0.89	0.01*
ALCOHOL	-	-	0.41 ^F
DISLIPIDEMIA	-	-	0.14 ^F
HIPERTENSION	0.54	0.17 - 1.7	0.28

^F prueba exacta de Fisher

Ante las múltiples variables confusoras se realizó un modelo de regresión de Cox para valorar factores de **riesgo para eventos trombóticos** recurrentes en un tiempo determinado (**meses**) encontrado significancia estadística para desarrollar un evento en presencia de resistencia a clopidogrel p= 0.02 (OR 11.5 IC 95% 1.37-98), HAS p= 0.01 (OR 35 IC 95% 2.1-564) y número de vasos afectados p= 0.04 (OR 400 IC 95% 1.2-1266)

Véase TABLA 10

TABLA 10: REGRESION DE COX. FACTORES DE RIESGO PARA EVENTOS RECURRENTES EN MESES

Variable	EXP (β)	IC	P
Resistencia a clopidogrel	11.5	1.37 - 98	0.02*
Dislipidemia	6.2	0.98 - 39.11	0.05
Hipertensión	35	2.1 - 564	0.01*
Colesterol	0.97	0.95 - 1.00	0.06
Presión Sistólica	0.95	0.90 - 1.00	0.09
PCR	0.28	0.97 - 1.00	0.28
Edad	0.89	0.78 - 1.01	0.07
Numero de vasos afectados	400	1.2 - 1266	0.04*

14. DISCUSIÓN

Los resultados muestran que el 13 % (39 individuos) de la población estudiada presenta eventos trombóticos recurrentes, diez coincidieron con el empleo concomitante de clopidogrel y 2 de prasugrel, esta tendencia no mostró una diferencia significativa (prueba de chi cuadrada $p=0.79$).

Los resultados del estudio ponen en relevancia que los eventos trombóticos registrados durante el periodo de seguimiento corresponden a trombosis arteriales, dato que corresponde a una mayor actividad plaquetaria y concuerda con una pobre respuesta al tratamiento con clopidogrel.

El árbol vascular conserva mecanismos antitrombóticos generando un microambiente que marcan diferencias cuantitativas entre el territorio arterial y el territorio venoso, desde hace más de una década Rosenberg et al⁴⁸ muestran algunas de estas diferencias que se hacen evidentes en las células endoteliales. Las plaquetas participan en la hemostasia y los mecanismos moleculares que desencadenan su actividad constituyen un enlace entre la inflamación, la trombosis y trastornos infecciosos, por lo que la hiperactividad plaquetaria es un reflejo de alguno de estos procesos⁴⁹. Los antiagregantes plaquetarios en uso no tienen la eficacia suficiente para interrumpir todos los mecanismos que pueden incrementar su actividad aunado a otros factores farmacocinéticos como es la disminución del metabolismo o la adecuada biodisponibilidad.

Otro aspecto que deseamos resaltar es que el tabaquismo y la dislipidemia son factores relevantes en nuestro estudio para el desarrollo de complicaciones trombóticas recurrentes en etapas tempranas a la colocación del stent (6 y 3 meses respectivamente).

Un aspecto que consideramos importante destacar es que la isquemia por imagen y la resistencia a clopidogrel mostraron una correlación importante ($p = 0.03$), motivo por el cual consideramos que este parámetro debería de emplearse para identificar oportunamente a los individuos que pudieran tener un desenlace clínico trombótico con poca respuesta al tratamiento antiplaquetario con clopidogrel.

15. CONCLUSIONES

Con esto concluimos que la resistencia a clopidogrel es un factor importante para la presencia de evento trombóticos recurrentes a pesar del apego del paciente al tratamiento médico. Por otro lado, el tiempo de evolución desde la colocación del stent, los factores de riesgo cardiovascular y su daño endotelial, el número de vasos intervenidos y la presencia o no de stents medicados y el tipo de fármaco empleado; son aspectos a tomar en cuenta para la presencia de un nuevo evento trombótico cardiaco. Consideramos que si bien nuestra muestra es pequeña para lograr resultados significativos en sus intervalos de confianza nuestra perspectiva está en realizar nuevos estudios con muestras más amplias valorando nuevamente la isquemia silente como factor de riesgo para eventos futuros y de profilácticos para eventos trombóticos recurrentes.

16. ANEXOS

CRONOGRAMA TRIMESTRAL... INICIO JUNIO 2013

ACTIVIDAD	1	2	3	4	5	6
Realización de anteproyecto	X					
Recolección de datos	X	X				
Análisis de resultados			X			
Presentar resultados INC				X		
Redacción de tesis				X	X	
Titulación oportuna						X

17. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ¹Rosas-Peralta M, Attie F. Enfermedad cardiovascular. Primera causa de muerte en adultos de México y el mundo. *Arch CardiolMex* 2007; 77: 91-93
- ²Hochholzer 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 Placement. *J Am CollCardiol* 2006;48:1742–50
- ³ Steg Gabriel, K. James Stefan K. et al. Guía de práctica Clínica de la ESC para el manejo del infarto agudo de miocardio en pacientes con elevación del segmento ST. *Rev Esp Cardiol*. 2013;66(1):53.e1-e46
- ⁴ World Health Organization Fact sheet N° 310. Actualización Julio 2013. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/en/>
- ⁵ O’Gara Patrick, Kushner Frederick, et al. 2013 ACCF/AHA Guideline for the management of ST-elevation Myocardial Infarction: a report of the American College of cardiology foundation/American heart association task force on practice guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2013; 6:e78-140
- ⁶ INEGI: <http://www3.inegi.org.mx>
- ⁷ Ryden Lars, Grant Peter J., Anker Stefan, et al. ESC guidelines on diabetes, prediabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *European Heart Journal August 2013*
- ⁸ Gutierrez JP, Rivera-Dommarco J, et al. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2012. Resultados Nacionales. Cuernavaca, México: Instituto Nacional de Salud Pública (MX), 2012.
- ⁹ World Health Organization Fact sheet N° 339. Actualización Julio 2013. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs339/en/>
- ¹⁰ World Health Organization Fact sheet N° 312. Actualización Octubre 2013. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs312/en/>
- ¹¹ Badimón Lina, Martínez-González José. Disfunción Endotelial. *Rev Esp Cardiol Supl*. 2006;6(A): 21-30.
- ¹² Goff David C., Lloyd-Jones Donald M, Bennett Glen, et al. 2013 ACC/AHA Guideline on the Assessment of Cardiovascular Risk: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2013;00:000–000.
- ¹³ Davi G, Patrono C. Platelet Activation and Atherothrombosis Mechanisms of Disease. *NEJM* 2007; 24: 2482
- ¹⁴ Lichtman MA, Beutler E, Kipps TJ, Williams JW. Manual de hematología. 4a ed. Madrid: marbán, 2005
- ¹⁵ Rand ML, Leung R, Packham MA. Platelet function assays. *TransfusApherSci* 2003; 28: 307–317
- ¹⁶ Soslau G, ClassR, Morgan DA, et al. Unique Pathway of Thrombin-induced Platelet Aggregation Mediated by Glycoprotein Ib. *J. Biol. Chem*. 2001;276: 21173-21183
- ¹⁷ Guía de práctica clínica GPC. Diagnóstico, estratificación y tratamiento hospitalario inicial de pacientes con síndrome coronario agudo sin elevación ST. Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS). <http://www.imss.gob.mx/profesionales/guiasclinicas/Documents/191GRR.pdf>
- ¹⁸ Thygesen Kristian, Alpert Joseph S., Jaffe Allan S, et al. Third Universal definition of myocardial infarction. *European Heart Journal* (2012) 33: 2551-2567
- ¹⁹ Williams DO. Treatment delayed is treatment denied. *Circulation*. 2004;109:1223-5
- ²⁰ Silber Sigmund, Albertson Perm, et al. Guías de práctica clínica sobre intervencionismo coronario percutáneo. *Rev Esp Cardiol*. 2005;58(6):679-728.

-
- ²¹ Weintraub WS. The pathophysiology and burden of restenosis. *Am J Cardiol* 2007;100:3K-9K
- ²² Cutlip DE, Chhabra AG, Baim DS, et al. Beyond restenosis: five-year clinical outcomes from second-generation coronary stent trials. *Circulation* 2004; 110: 1226.
- ²³ Morice MC, Colombo A, Meier B, et al. Sirolimus- vs. paclitaxel eluting stents in de novo coronary artery lesions: the REALITY trial: a randomized controlled trial. *JAMA* 2006;295:895–904.
- ²⁴ Stone GW, Midei M, Newman W, et al. Randomized comparison of everolimus-eluting and paclitaxel-eluting stents: two-year clinical follow-up from the Clinical Evaluation of the Xience V Everolimus Eluting Coronary Stent System in the Treatment of Patients with de novo Native Coronary Artery Lesions (SPIRIT) III trial. *Circulation* 2009;119:680–6.
- ²⁵ Synetos Andreas, Toutouzas Konstantinos, et al. Differences in drug-eluting stent used in coronary artery disease. *American Journal of the Medical Sciences*, 2011;342(5):402-408
- ²⁶ Jimenez Quevedo Pilar, Suzuki Nobuaki, et al. Evaluación de los cambios dinámicos de las placas de coronarias y sus consecuencias clínicas en pacientes con diabetes mellitus tipo 2: un estudio de ecografía intracoronaria seriada. *Rev Esp cardiol*. 2011;64(7): 557-563
- ²⁷ Malpartida Félix, Vivanconos Ricardo, et al. Inflamación y placa inestable. *Archivos de cardiología de México* 2007;77 (4):16-22
- ²⁸ DitSollier CB, Mahé I, Berge N, Simoneau G, Bergmann JF, Drouet L. Reduced thrombus cohesion in an ex vivo human model of arterial thrombosis induced by clopidogrel treatment: kinetics of the effect and influence of single and double loading-dose regimens. *Thromb Res* 2003; 111(1-2):19-27
- ²⁹ Dörffler-Melly J, Koopman MMW, Prins MH, Büller HR. Antiplaquetarios y anticoagulantes para la prevención de la reestenosis/reoclusión posterior al tratamiento endovascular periférico (Revisión Cochrane traducida). En: *La Biblioteca Cochrane Plus*, 2008 Número 2. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de *The Cochrane Library*, 2008 Issue 2. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.)
- ³⁰ Altman R, Scazzioti A, et al. Recombinant factor VIIa reverses the inhibitory effect of aspirin or aspirin plus clopidogrel on in vitro thrombin generation. *J ThrombHaemost* 2006; 4: 2022–7
- ³¹ Baraona F, Guarda E, Ocaranza MP. Polimorfismo del receptor P2Y12 de ADP plaquetario en pacientes con enfermedad coronaria y variabilidad en agregación plaquetaria: Resultados preliminares. *Rev ChilCardiol* 2006;25(1):9-14
- ³² De Miguel Castro A, Cuellas Ramón C, Diego Nieto A, Samaniego Lampón B, Rodríguez DA, Fernández Vázquez F. La reactividad plaquetaria post-tratamiento predice los eventos adversos a largo plazo mejor que la respuesta al clopidogrel en pacientes con síndrome coronario agudo sin elevación del ST. *Rev Esp Cardiol* 2009; 62(2): 126-35
- ³³ 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.
- ³⁴ Trenk D, Hochholzer W, Fromm MF, et al. Cytochrome P450 2C19 681G>APolymorphism 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 CollCardiol*. 2008;51:1925–34
- ³⁵ Gilard M, Arnaud B, Le Gal G, Abgrall JF, Bosch J. Influence of omeprazol on the antiplatelet action of clopidogrel associated to aspirin. *J ThrombHaemost* 2006; 4: 2508–9
- ³⁶ Gremmel T, Steiner S, Seidinger D, Kopensteiner R, Panzer S, Kopp CW. Adenosine diphosphate-inducible platelet reactivity shows a pronounced age dependency in the initial
- ³⁷ Tanaka E. In vivo age-related changes in hepatic drug-oxidizing capacity in humans. *J Clin Pharm Ther* 1998; 23: 247–55.
- ³⁸ Bonello-Palot N, Armero S, Paganelli F, Manzini J, et al. Relation of Body Mass Index to High On-Treatment Platelet Reactivity and of Failed *Clopidogrel* Dose Adjustment According to Platelet Reactivity Monitoring in Patients Undergoing Percutaneous Coronary Intervention. *Am J Cardiol* 2009;104:1511–1515
- ³⁹ Angiolillo DJ & Suryadevara S. Aspirin and clopidogrel: efficacy and resistance in diabetes mellitus. *BestPract Res Clin Endocrinol Metab* 2009; 23: 375–388
- ⁴⁰ Steg PG, Bhatt DL, Wilson PW, D'Agostino R Sr, Ohman EM, Rother J, Liau

CS, Hirsch AT, Mas JL, Ikeda Y, Pencina MJ, Goto S. One-year cardiovascular event rates in outpatients with atherothrombosis. *JAMA* 2007; 297:1197–1206.

⁴¹ De la Ossa Martin, Cabrales Jaime, Echeverri Darío, et al. Prevalencia de resistencia plaquetaria al clopidogrel en pacientes sometidos a intervención coronaria percutánea. Universidad del Rosario. Bogota Abril 2011. <http://hdl.handle.net/10336/2375>

⁴² Hochholzer W, Trenk D, Bestehorn HP, et al. Impact of the degree of periinterventional platelet inhibition after loading with clopidogrel on early clinical outcome of elective coronary stent placement. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:1742–50.

⁴³ Angiolillo DJ, Fernandez-Ortiz A, Bernardo E, Ramirez C, et al. Identification of low responders to a 300-mg clopidogrel loading dose in patients undergoing coronary stenting. *Thromb Res* 2005; 115:101–108.

⁴⁴ 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.

⁴⁵ Wallentin L, et al, Ticagrelor versus Clopidogrel in Patients with Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med* 2009; 361.

⁴⁶ Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2007; 357:2001–15.

⁴⁷ Cutlip Donald E., Windecker Stephan, et al. Clinical end points in coronary stent trials: A case for standardized definitions. *Circulation* 2007;115:2344-2351.

⁴⁸ Rosenberg RD, Aird WC. Vascular -bed--specific haemostasis and hypercoagulable states. *N Engl J Med*. 1999 ;340:1555-64.

⁴⁹ Berndt MC, Metharom P, Andrews RK Primary haemostasis: Newer insights. *Haemophilia*. 2014;20:15-22. doi: 10.1111/hae.12427.