



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

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UMAE HOSPITAL DE CARDIOLOGÍA CENTRO MÉDICO NACIONAL
SIGLO XXI

**“RESPUESTA A LA TERAPIA DUAL CON ÁCIDO
ACETILSALICÍLICO Y CLOPIDOGREL, EN PACIENTES QUE
CURSAN CON UN SÍNDROME ISQUÉMICO CORONARIO
AGUDO, EVALUADO A TRAVÉS DEL MÉTODO RÁPIDO
VERIFYNOW P2Y12 Y ASA”**

TESIS

PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN

PATOLOGÍA CLÍNICA

PRESENTA:

DRA. CECILIA GUADALUPE ESPINOZA HINOJOSA

TUTORES DE TESIS

DR. JESÚS SALVADOR VALENCIA SÁNCHEZ

DR. SURID VIRGEN DÍAZ



México, D.F, Agosto de 2013



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

DR MOISES CALDERON ABBO

Director General
Profesor Titular del Curso de Cardiología
Unidad Médica de Alta Especialidad
Hospital de Cardiología, CMN SIGLO XXI

DR. JESUS SALVADOR VALENCIA SANCHEZ

Director de Educación e Investigación en Salud
Unidad Médica de Alta Especialidad
Hospital de Cardiología, CMN SIGLO XXI

DR. SURID VIRGEN DÍAZ

Médico Patólogo Clínico.
Unidad Médica de Alta Especialidad
Hospital de Cardiología, CMN SIGLO XXI

CECILIA GUADALUPE ESPINOZA HINOJOSA

Residente de Tercer Año de Patología Clínica
Unidad Médica de Alta Especialidad
Hospital de Cardiología, CMN SIGLO XXI

AGRADECIMIENTOS

A Dios, a quien a pesar de no acordarme mucho de Él, nunca me abandonó en mis momentos más difíciles.

A mi familia, que ante las eventualidades siempre me brindaron su apoyo y comprensión aún a pesar de la distancia.

A mis maestros, por sus consejos y enseñanzas.

A mis compañeros residentes, que a pesar de nuestras diferencias supimos mantenernos unidos y sin cuya ayuda no hubiera podido realizar este proyecto.

A ti Esteban, por estar a mi lado en las buenas y en las malas, por no perder la fe en mí, incluso después de haberla perdido yo. Gracias por quererme, apoyarme y sobre todo aceptarme con todos mis defectos, esto es solo el principio.

INDICE

I.	Resumen	5
II.	Antecedentes	7
III.	Justificación	14
IV.	Planteamiento del Problema	15
V.	Objetivos	16
VI.	Material y Métodos	17
	1. Diseño del estudio	17
	2. Lugar del estudio	17
	3. Periodo del estudio	17
	4. Tipo de muestreo	17
	5. Criterios de selección	17
	6. Variables de estudio	18
	7. Tamaño de muestra	19
	8. Procedimiento	20
	9. Análisis estadístico	21
VII.	Aspectos éticos	22
VIII.	Recursos, financiamiento y factibilidad	23
IX.	Resultados	24
X.	Discusión	32
XI.	Conclusiones	34
XII.	Referencias bibliográficas	35
XIII.	Anexos	40

RESUMEN

Respuesta a la terapia dual con ácido acetilsalicílico y clopidogrel, en pacientes que cursan con un síndrome isquémico coronario agudo, evaluado a través del método rápido Verifynow P2Y12 y ASA. Espinoza Hinojosa CG, Valencia Sánchez JS, Virgen Díaz S.

Antecedentes: La terapia dual antiplaquetario con aspirina y clopidogrel, constituye la piedra angular del tratamiento de pacientes con enfermedad arterial coronaria sometidos a una intervención coronaria percutánea. En los últimos años, varios estudios han demostrado el fenómeno de resistencia a la acción de aspirina o clopidogrel en pacientes con enfermedad cardiovascular o enfermedad vascular cerebral. En pacientes con una respuesta disminuida al clopidogrel, y por consiguiente con una elevada reactividad plaquetaria, puede resultar en el incremento de las complicaciones tromboembólicas y eventos isquémicos tales como infarto del miocardio, trombosis del stent, especialmente dentro de los siguientes 6 meses. La incidencia de eventos cardiovasculares en pacientes con resistencia laboratorial a la aspirina es de 40% comparado con 4.4% de pacientes que responden al medicamento. Ciertos estudios reportan una prevalencia de resistencia a la aspirina en pacientes con enfermedad cardiovascular de hasta 33%. Y la incidencia de resistencia al clopidogrel varía hasta de 4 a 44%, debido a la diferencia de métodos de laboratorio utilizados. El sistema VerifyNow es un instrumento para evaluar la función plaquetaria utilizando una fuente luz para detectar la cantidad de agregación plaquetaria.

Objetivo: Determinar el grado de respuesta y/o resistencia a la terapia dual con aspirina y clopidogrel utilizando el sistema PCO VerifyNow, en pacientes que cursan con un síndrome isquémico coronario agudo, atendidos en la UMAE Hospital de Cardiología del CMN Siglo XXI del Instituto Mexicano del Seguro Social.

Material y Métodos: Estudio prospectivo, observacional, transversal, de casos y controles. Los pacientes se seleccionaron de aquellos admitidos a la unidad de cuidados intensivos coronarios (UCIC) del Hospital de Cardiología del CMN SXXI.

Las muestras sanguíneas fueron obtenidas de sangre periférica . El ensayo se realizó con un periodo de espera de 5 días para pacientes con dosis de mantenimiento de clopidogrel de 75 mg/día y aspirina con dosis de 150 mg/día.

Las características basales se analizaron con medidas de tendencia central y dispersión, en el caso de variables cualitativas en número absoluto y porcentaje.

Resultados: Se evaluaron un total de 111 pacientes admitidos en la Unidad de Cuidados Intensivos Cardiovasculares, que cumplieran con los criterios de inclusión. 102 pacientes estaban recibiendo terapia dual con aspirina y clopidogrel con dosis de mantenimiento, de estos se perdieron 3 muestras por problemas inherentes al equipo de medición, por lo que de 99 evaluaciones, 60 (61%) se encontraron por debajo del punto de corte establecido ($PRU < 208$), mientras que sólo el 8.7% de los controles sanos presentaron ese mismo valor ($p < 0.01$) y 91.3% presentó $PRU > 208$. En el caso de la Aspirina, de 111 pacientes evaluados, 5 casos fueron eliminados por problemas inherentes al equipo, con un análisis final de 106 casos; 101 (95.3%) presentó un ARU de menos de 550, y por su parte solo 4.5% (1 caso) de los controles sanos presentó un ARU de menos de 550 ($p < 0.01$).

Conclusiones: La frecuencia de respuesta subóptima al clopidogrel es elevada en la población estudiada. El grado de respuesta a la aspirina es mucho mejor que la del clopidogrel, lo que justifica su empleo rutinario en todos los pacientes que cursan con un Síndrome Isquémico Coronario Agudo. Por el contrario el grado de respuesta al clopidogrel demuestra una elevada resistencia al fármaco lo que conlleva un mayor riesgo para eventos adversos cardiovasculares.

ANTECEDENTES

La terapia dual antiplaquetario con aspirina y clopidogrel, constituye la piedra angular del tratamiento de pacientes con enfermedad arterial coronaria sometidos a una intervención coronaria percutánea (ICP). (1,2)

Varios estudios han documentado la eficacia de aspirina y clopidogrel en el tratamiento de pacientes con enfermedad arterial coronaria, al disminuir significativamente el riesgo de recurrencia de eventos cardiovasculares adversos.(3,4,5)

La administración de aspirina a dosis bajas es recomendada para la prevención a largo plazo de eventos cardiovasculares en pacientes con riesgo alto, tales como aquellos con enfermedad ateromatosa documentada y historia de enfermedad coronaria o vascular, o portadores de diabetes mellitus.(3) En pacientes de riesgo alto tratados con aspirina se ha observado una reducción hasta del 34% en infartos al miocardio no fatales, una reducción del 25% en eventos vasculares cerebrales no isquémicos y del 18% en mortalidad general. (6)

El uso de aspirina para prevención primaria ha demostrado una reducción del total de eventos cardiovasculares, observándose una reducción de infarto agudo en población masculina y una reducción en enfermedad vascular cerebral de origen isquémico en población femenina.(3)

En la última década, el empleo del Clopidogrel en diversos reportes ha demostrado la reducción de eventos trombóticos en forma efectiva en pacientes con enfermedad vascular aterosclerótica, por lo que las guías de manejo han establecido el uso de clopidogrel como monoterapia en el tratamiento de pacientes con enfermedad arterial coronaria, así como la terapia estándar en combinación con aspirina en el tratamiento de síndromes isquémicos coronarios agudos; así como, su empleo posterior a la implantación de stents coronarios. (3,7)

En los últimos años, varios estudios han demostrado el fenómeno de resistencia a la acción de aspirina o clopidogrel en pacientes con enfermedad cardiovascular o enfermedad vascular cerebral. (8) El término %resistencia+ a un medicamento debe ser usado cuando este no es capaz de alcanzar su objetivo farmacológico, como consecuencia de su inhabilidad de alcanzarlo o por alteraciones en el objetivo. En este contexto, la resistencia %laboratorial+ a la aspirina es definida como la falla para inhibir la producción de tromboxano A2 por las plaquetas o de inhibir la activación de plaquetas dependiente de la producción de tromboxano A2. En este sentido, la resistencia clínica a la aspirina se define como la falla para prevenir la ocurrencia de episodios isquémicos aterotrombóticos en pacientes a los que se les administró el medicamento. (3,9). La resistencia a la aspirina por laboratorio no necesariamente conlleva eventos isquémicos, pero por otro lado, el presentar un evento isquémico mientras el paciente se encuentra en tratamiento con medicación antiplaquetaria no necesariamente se ve acompañada por hallazgos de resistencia por laboratorio; aunque existe un porcentaje variable de pacientes en los que los dos fenómenos se presentan. (10)

En pacientes con enfermedad cardiovascular se ha observado entre el 5-9% de resistencia clínica a la aspirina, mientras que resistencia parcial al medicamento se ha observado hasta en 23%. También se ha demostrado que 35% de pacientes con enfermedad cerebrovascular presenta resistencia a la aspirina por laboratorio. Además, la incidencia de eventos cardiovasculares en pacientes con resistencia laboratorial a la aspirina es de 40% comparado con 4.4% de pacientes que responden al medicamento.(3) Otros estudios reportan una prevalencia de resistencia a la aspirina en pacientes con enfermedad cardiovascular de hasta 33%; por lo que la respuesta 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.(11,12,13)

La resistencia a clopidogrel está relacionada con el grado de inhibición de la activación plaquetaria por ADP in vitro, en pacientes a los que se les administra

dicho medicamento. La respuesta a clopidogrel muestra una amplia variación entre diferentes individuos, mostrando una distribución normal, con un promedio de inhibición de 40-50%. Por lo anterior algunos autores definen la resistencia a clopidogrel como la variabilidad de su acción. (1,3,11).

Existe reportes de variabilidad inter-racial en especial en pacientes portadores de polimorfismos del citocromo P-450 con pérdida de la función de los alelos del CYP2C19, que incluye al CYP2C19*2 y CYPc2C19*3 que poseen altos niveles de PRU y mal pronóstico en el seguimiento de los eventos adversos. (14)

La respuesta al clopidogrel varía considerablemente, debido a varios mecanismos, incluyendo su absorción, conversión hepática a su metabolito activo. Por lo que la incidencia de resistencia varía de 16.8-21% en algunos estudios, mientras que se ha reportado hasta de 4 a 44%, debido a la diferencia de métodos de laboratorio utilizados, y a los criterios para definir resistencia, así como a la dosis, y estadio de enfermedad. (3,12,13,15).

En pacientes con una respuesta disminuida al clopidogrel, y por consiguiente con una elevada reactividad plaquetaria, puede resultar en el incremento de las complicaciones tromboembólicas y eventos isquémicos tales como infarto del miocardio, trombosis del stent, especialmente dentro de los siguientes 6 meses y por otro lado los pacientes con incremento en la respuesta al clopidogrel, una baja reactividad plaquetaria resulta en un incremento en el riesgo de complicaciones hemorrágicas. (15,16)

La respuesta plaquetaria a clopidogrel es estudiada a través de la determinación de la diferencia en la agregación plaquetaria con ADP antes y después de que el medicamento es administrado. Una reducción en la agregación plaquetaria a través de la estimulación con ADP <10% tras la administración de clopidogrel, es considerado como ausencia de acción antiplaquetaria y estos pacientes son considerados como resistentes a clopidogrel.(3,17)

Existen diferentes métodos para evaluar la función plaquetaria, mismos que varían en su complejidad metodológica. La mayoría de estos consisten en la medición de

la agregación plaquetaria, la reactividad plaquetaria, la expresión de receptores plaquetarios, la medición de factores liberados durante la activación plaquetaria. (18)

Para evaluar la respuesta plaquetaria a los fármacos antes mencionados el método de referencia es la agregometría por transmitancia de luz (LTA), la cual tiene el inconveniente de ser un método relativamente costoso, consume mucho tiempo y requerirá de un laboratorio especializado. La citometría de flujo, tiene la ventaja de proveer análisis de los marcadores de superficie de la plaqueta, pero tiene el inconveniente también de consumir mucho tiempo. (1,4,12).

Se considera que la prueba ideal para evaluar la medicación antiplaquetaria debería ser fácil de realizar por el personal médico, dar resultados rápidos, tener una alta sensibilidad y ser asequible(12). La disponibilidad de pruebas rápidas, como el sistema VerifyNow que determina los valores de respuesta a través de unidades de reacción (PRU) después de un estímulo con ADP correlaciona con los encontrados con la agregometría tradicional (19).

Estos sistemas Point of Care (POC) son menos laboriosos y más eficiente en el tiempo; existen varios entre ellos se cuenta con el sistema PFA-100, que emplea cartuchos con epinefrina o ADP para mimetizar un estado de turbulencia y evaluar la función plaquetaria, este sistema es adecuado para monitorear la terapia con aspirina pero ha fallado para identificar la respuesta al clopidogrel (20). El RP-FA-ASA mide la actividad plaquetaria por transmisión de luz con el uso de perlas cubiertas de fibrinógeno. El CPA simula la turbulencia para medir la agregación y adhesión plaquetaria con un viscometro de cono y placa. (4)

El sistema VerifyNow es un instrumento para evaluar la función plaquetaria utilizando una fuente luz para detectar la cantidad de agregación plaquetaria. Las plaquetas se adhieren a perlas cubiertas de fibrinógeno, se agregan y son retiradas de la solución, cambiando el grado y velocidad de la transmitancia de luz. La transmitancia de luz es inversamente proporcional a la cantidad de agregación plaquetaria. Existen 3 tipos de ensayos disponibles: el ensayo de aspirina utiliza

ácido araquidónico como agonista para evaluar el efecto antiplaquetario de la aspirina; similarmente el ensayo P2Y12 utiliza ADP como agonista y el ensayo Ilb IIIa utiliza un péptido activador del receptor de trombina. (1,12)

El sistema Verify Now es uno de los estudios Point of Care que no requiere preparación de la muestra ya que utiliza sangre total y que está fuertemente correlacionado con la agregometría por transmitancia de luz. (18,21). No todos los estudios Point of Care muestran la misma eficacia que el método de referencia. Estudios que comparan los sistemas VerifyNow, PFA-100, VASP y LTA, demostraron que VerifyNow, VASP y LTA presentaban una correlación significativa, mientras que PFA-100 no tuvo relación con ninguno de los otros sistemas. (4)

El método VerifyNow P2Y12 es un ensayo POC que utiliza sangre total para medir la respuesta a los fármacos antagonistas a P2Y12. El cartucho consiste de 2 canales; uno que contiene perlas de poliestireno recubiertas de fibrinógeno, 20 uM ADP y 22 nM de prostaglandina E1; la señal óptica de este canal se reporta como unidades de reacción P2Y12 (PRU). El segundo canal contiene perlas recubiertas de fibrinógeno, 3.4 uM de péptido activador del receptor de iso-trombina (iso-TRAP) y péptido activador de PAR-4. Este canal estima la función plaquetaria máxima independiente del bloqueo del receptor P2Y12 (BASE). (2,22)

El resultado es expresado en porcentaje de inhibición para indicar el grado del bloqueo por inhibidores de P2Y12 en pacientes que se encuentran bajo tratamiento con clopidogrel, y que no puede ser suspendido solamente para obtener un nivel basal de actividad plaquetaria. Éste es un valor calculado a partir del valor BASE: % de inhibición = $[(BASE - PRU) / BASE] \times 100$. (15,22)

Se han realizado varios estudios para determinar el valor de corte para reactividad plaquetaria posterior al tratamiento utilizando marcadores de activación plaquetaria medidos por citometría de flujo sumado a la evaluación de curvas ROC, para definir no respondedores (o respondedores bajos) (17,23). En el caso de clopidogrel Price et al. establecieron un punto de corte de >235 PRU para alta

reactividad posterior al tratamiento; Patti et al. reportan un punto de corte de >240 y finalmente Godino et al. establecen un punto de corte de PRU >213 y porcentaje de inhibición de $<15\%$ para clasificar como no respondedores. (24,25,26)

De acuerdo a lo anterior, el empleo del método VerifyNow P2Y12 se ha empleado en diferentes poblaciones y se ha encontrado que una reactividad plaquetaria por arriba de 240 unidades de reacción (PRU) se asocia con el incremento a corto y largo plazo de eventos isquémicos adversos, mientras que PRU ≤ 189 se asocian con un elevado riesgo de complicaciones de sangrado o complicaciones en el sitio de la intervención coronaria percutánea. (27,28)

De esta manera se ha estimado que los óptimos niveles evaluados en unidades de reacción PRU se encuentran entre 230 y 240 UI de P2Y12. Una elevada reactividad plaquetaria posterior a tratamiento (ARPT) es definida como ≥ 240 PRU. (29)

El método VerifyNow Aspirina se reporta en unidades ARU (unidades de reacción a aspirina) siendo el valor de corte mayor o igual a 550 para considerar como resistencia al fármaco. (18)

Es necesario contar con un método práctico que permita monitorizar la función plaquetaria y poder establecer regímenes de manejo acordes a la respuesta individual de cada paciente. (30)

La agregometria a través de transmisión de luz, continua siendo la prueba método estándar para evaluar la función plaquetaria; sin embargo su pobre reproducibilidad y falta de especificidad para evaluar la respuesta sobre el receptor P2Y12 hace que su uso rutinario sea limitado. La citometria de flujo a través del estímulo vasodilatador de la fosforilación de fosfoproteína (VASP) ha sido introducido como un método específico para evaluar la respuesta del clopidogrel a través de la vía del receptor P2Y12. El índice de reactividad plaquetaria VASP ha sido asociado con la presencia de eventos isquémicos recurrente después de una intervención coronaria percutánea. Sin embargo ambos métodos requieren de equipo de laboratorio y personal especializado (31). Recientemente el sistema

rápido Point of Care Verify Now P2Y12 permite evaluar la respuesta al clopidogrel con significativa relevancia clínica. Permite medir el efecto de fármacos que actúan sobre el receptor P2 Y12, lo evalúa usando la prostaglandina E1 en adición al ADP para incrementar la vía del AMP cíclico intraplaquetario. Los resultados son expresados en unidades de reacción (PRU) y % de inhibición P2Y12.

JUSTIFICACIÓN

La terapia dual antiplaquetaria con aspirina y clopidogrel, constituye la piedra angular en el tratamiento de pacientes con enfermedad arterial coronaria sometidos a una intervención coronaria percutánea y colocación de stents convencionales y liberadores de fármaco.

El clopidogrel ha demostrado ser efectivo en reducir la reactividad plaquetaria y por consiguiente el desarrollo de eventos isquémicos; sin embargo, se ha reportado en la literatura una amplia variabilidad interindividual en la respuesta a la inhibición plaquetaria. Existen estudios que han evaluado la variabilidad inter-racial, en especial en pacientes portadores de polimorfismos del citocromo P-450 de la familia /subfamilia CYP2C19, en este tipo de polimorfismos se ha encontrado un elevado porcentaje de pacientes que poseen altos niveles de reactividad plaquetaria en respuesta al clopidogrel y por consiguiente un pronóstico malo en el seguimiento corto y mediano plazo. En los últimos años existe un creciente número de reportes en la literatura que han demostrado la posible asociación entre actividad plaquetaria residual y el seguimiento clínico, lo que plantea la posibilidad de que la resistencia a los medicamentos antiplaquetarios orales pueda ser la explicación de muchos de los eventos clínicos adversos.

En relación con los pacientes resistentes a la aspirina, también se ha reportado un mayor riesgo de eventos cardiovasculares adversos. Los pacientes son clasificados como resistentes a la aspirina con un mayor riesgo de eventos vasculares, cardiovasculares y cerebrovasculares fatales y no fatales, en una proporción de cuatro veces mayor que en aquellos pacientes respondedores a la aspirina.

El método estándar es a través de la agregometría por transmitancia de luz (LTA); sin embargo, este tipo de método se encuentra fuera del alcance de la práctica clínica cotidiana por la dificultad de su uso e implementación, así como la necesidad de entrenamiento especial. En base a lo anterior y sustentado en la

necesidad de identificar de forma oportuna a los pacientes con baja respuesta al tratamiento y poder realizar ajustes al mismo, es necesario contar con un sistema de medición que provea resultados confiables y de fácil uso con un costo aceptable. El método rápido Point of Care+ constituye una alternativa viable y recomendada para valorar la resistencia a aspirina y/o clopidogrel en pacientes bajo tratamiento antiagregante que cursan con un síndrome isquémico coronario agudo. El sistema VerifyNow en particular ha demostrado buena correlación con el método de referencia (LTA), para la evaluación de reactividad plaquetaria en pacientes que reciben antagonistas de los receptores plaquetarios P2Y12.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿Cuál es el tipo de respuesta y grado de resistencia a la terapia dual con ácido acetilsalicílico y clopidogrel, evaluados a través del sistema PCO VerifyNow, en pacientes que cursan con un síndrome isquémico coronario agudo, atendidos en la UMAE Hospital de Cardiología del CMN Siglo XXI del Instituto Mexicano del Seguro Social.

OBJETIVOS

1.- Objetivo general

Determinar el grado de respuesta y/o resistencia a la terapia dual con aspirina y clopidogrel utilizando el sistema PCO VerifyNow, en pacientes que cursan con un síndrome isquémico coronario agudo, atendidos en la UMAE Hospital de Cardiología del CMN Siglo XXI del Instituto Mexicano del Seguro Social.

2.- Objetivos específicos

1. Identificar mediante el sistema PCO VerifyNow, los pacientes no respondedores a la terapia dual con aspirina.
2. Identificar mediante el sistema PCO VerifyNow, los pacientes no respondedores a la terapia dual con clopidogrel.
3. Determinar la distribución de la respuesta a la terapia dual con aspirina y clopidogrel en pacientes que cursan con un síndrome isquémico coronario agudo.

MATERIAL Y MÉTODOS

1.- Diseño del estudio

Estudio de casos y controles

2.- Lugar del estudio

Laboratorio Clínico. UMAE Hospital de Cardiología del CMN Siglo XXI del IMSS

3.- Periodo del estudio

Se incluyeron los pacientes bajo tratamiento con aspirina y/o clopidogrel que sean atendidos en la UMAE Hospital de Cardiología del CMN Siglo XXI del IMSS y que estén cursando con un síndrome isquémico coronario agudo en el periodo comprendido de enero a julio de 2013.

4.- Tipo de muestreo

No probabilístico de casos consecutivos

5.- Criterios de selección

Criterios de inclusión:

- Edad mayor a 18 años
- Con diagnóstico de síndrome Isquémico Coronario Agudo que estén bajo tratamiento con aspirina, clopidogrel o ambos
- Que firmen el consentimiento informado

Criterios de exclusión:

- Edad mayor de 80 años
- Insuficiencia renal severa (niveles de creatinina > 2.5 mg/dL)
- Sangrado activo.
- Intolerancia conocida a la aspirina o clopidogrel.
- Necesidad de anticoagulación oral.
- Uso de GP IIb IIIa previo al tamizaje.
- Trombocitopenia < 80,000/ μ L.
- Anemia < 8.0 g/dL.
- Empleo de algún fármaco en investigación en los 2 meses previos al tamizaje.

6.- Variables de estudio

Variable Independiente: Síndrome Isquémico Coronario Agudo

Definición conceptual: Expresión clínica de la isquemia miocárdica donde se pierde el equilibrio entre el aporte y la demanda miocárdica de oxígeno, secundario a la inestabilidad y rotura de una placa de ateroma vulnerable y a la formación de un trombo intracoronario, otras cuatro causas pueden coexistir en la obstrucción y son: espasmo focal segmentario, obstrucción mecánica evolutiva secundario a un procedimiento intervencionista, por inflamación secundario a un proceso infeccioso o de forma secundaria al lecho coronario.

Definición operacional: Signos y síntomas que resultan de isquemia miocárdica con o sin infarto del miocardio, establecido por cuadro clínico, enzimático y electrocardiográfico

Tipo de variable: Cualitativa

Escala de Medición: Nominal, dicotómica: Presente o ausente

Variable dependiente: tipo de respuesta al ácido acetilsalicílico

Definición Conceptual: grado de respuesta para inhibir la producción de Tromboxano A2 por las plaquetas o capacidad de inhibir la activación de plaquetas dependiente de la producción de Tromboxano A2

Definición Operacional: resultado igual o mayor de 550 ARU (Aspirin Reaction Units), en el sistema VerifyNow-Aspirina

Tipo de variable: Cuantitativa

Escala de Medición: Intervalar

Variable dependiente: tipo de respuesta al clopidogrel

Definición Conceptual: Grado de respuesta en la agregación plaquetaria determinado por ADP posterior a la administración de clopidogrel

Definición operacional: Resultado igual o mayor de 208 PRU (P2Y12 Reaction Units), en el sistema VerifyNow-P2Y2.

Tipo de variable: Cuantitativa

Escala de Medición: Intervalar

7.- Tamaño de la muestra

El tamaño de la muestra total se calculó con fórmula para estudios de casos y controles.

Bases:

- a. Fenómeno (grado de respuesta a la terapia dual con aspirina y clopidogrel) de distribución asimétrica.
- b. Población con síndrome isquémico coronario agudo.

Fórmula para casos y controles

$$n = (Pa Qa + Pb Qb) (Z 1-alfa + Z 1-beta)^2 / (Pb-Pa)^2$$

$$Pa = 34.6\%$$

$$Pb = 27.8\%$$

Z 1-alfa = para dos colas al 5% es 1.96

Z 1-beta = para 80% de potencia es 0.84

Sustituyendo:

$$n = [(0.346)(0.654)+(0.278)(0.722)] (1.96 + 0.84) / (0.346-0.278)$$

n = 80 individuos

8.- Procedimientos

Los pacientes se seleccionaron de aquellos admitidos a la unidad de cuidados intensivos coronarios (UCIC) del Hospital de Cardiología del CMN SXXI, que cumplían los criterios de selección arriba mencionados.

Las muestras sanguíneas fueron obtenidas de sangre periférica de las venas del brazo y colectadas en tubos al vacío con citrato de sodio al 3.2% inmediatamente antes del realizar en ensayo al volumen requerido de acuerdo a las especificaciones del proveedor.

El ensayo se realizó con un periodo de espera de 5 días para pacientes con dosis de mantenimiento de clopidogrel de 75 mg/día y aspirina con dosis de 150 mg/día.

Prueba de función plaquetaria: Sistema VerifyNow es un método de detección óptico basado en la transmisión de luz que mide los cambios en la señal óptica causada por la agregación plaquetaria en cartuchos que contienen perlas cubiertas de fibrinógeno. Los resultados son expresados en términos de unidades de reacción a la aspirina (ARU), unidades de reacción P2Y12 (PRU), % de inhibición de P2Y12.

La resistencia a la aspirina se consideró cuando el resultado del ensayo indica \geq 550 PRU y una buena respuesta o alta inhibición cuando el resultado es de $<$ 550 ARU. La resistencia al clopidogrel fue establecida cuando el resultado indica \geq 208 PRU y una respuesta adecuada o de alta inhibición plaquetaria cuando el resultado indica $<$ 208 PRU.

9.- Análisis estadístico

Las características basales se analizaron con medidas de tendencia central y dispersión, en el caso de variables cualitativas en número absoluto y porcentaje.

La distribución de los datos cuantitativos continuos se verificó con el método de los momentos y se realizó 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 empleó la prueba U de Mann-Whitney. El análisis de las variables dicotómicas se realizó mediante prueba de chi cuadrada o la prueba exacta de Fisher.

ASPECTOS ÉTICOS

El presente protocolo fue 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.

El investigador médico obtuvo de cada participante una sola firma de carta de consentimiento para participar en el proyecto general cuyo título es el que aparece en el documento citado y del cual forma parte del presente protocolo.

Los individuos seleccionados fueron informados verbalmente de la toma de una muestra de sangre total por vena periférica de extremidades superiores, en un volumen no mayor a 4 ml por paciente, lo cual constituye una maniobra de riesgo mínimo para el paciente. No se interfirió de ninguna manera en la terapéutica que se estuviera empleando al momento de la intervención.

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.

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 3er año de Patología Clínica y médicos colaboradores adscritos al servicio de laboratorio clínico del Hospital de Cardiología del Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS. Los participantes cuentan con amplia experiencia en la evaluación de respuesta plaquetaria.

Los recursos materiales: Equipo Verify Now, consumibles cartuchos ASA y P2Y12, consumibles necesarios para obtención de muestra: tubo de plástico con anticoagulante citrato de sodio al 3.2%, agujas, jeringas, ligadura

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

RESULTADOS

Se evaluaron un total de 111 pacientes admitidos en la Unidad de Cuidados Intensivos Cardiovasculares, que cumplieran con los criterios de inclusión (tabla I). Del total de pacientes 82 (72.9%) pertenecen al sexo masculino (fig. 1), con una mediana de edad de 64 años (Rango entre 39 . 79 años). 89 (80.2%) pacientes cursaron con Infarto Agudo del Miocardio con elevación del segmento ST (IAMCEST), 15 (13.5%) pacientes con Infarto Agudo del Miocardio sin elevación del segmento ST (IAMSEST) y 7 (6.3%) con Angina Inestable (fig. 2).

Entre los factores de riesgo a destacar (fig. 3): 47 (42.3%) con Diabetes Mellitus tipo 2, 67 (60.4%) Hipertensión Arterial Sistémica, 54 (48.6%) Dislipidemia y 63 (56.8%) tenían antecedente de tabaquismo.

Respecto al tratamiento médico coadyuvante administrado (fig. 4): 109 (98.2%) recibieron estatinas, 64 (57.7%) inhibidores de la bomba de protones (omeprazol), 71 (64.0%) betabloqueadores y 26 (23.4%) calcioantagonistas. Ninguno de los pacientes se encontraba bajo tratamiento con cilostazol.

En relación a las intervenciones realizadas, 42 (37.8%) recibieron terapia con trombolisis, 62 (55.9%) fueron sometidos a una Intervención Coronaria Percutánea (ICP) y colocación de stent y 11 (10%) sometidos a revascularización miocárdica.

Del total de pacientes evaluados, 69 (65.8%) recibieron carga de clopidogrel, de estos 3 (4.3%) recibieron sólo una dosis de 150 mg, 57 (82.6%) recibieron 300 mg y 9 (13%) recibieron 600 mg.

En cuanto a la administración de aspirina 73 pacientes (65.8%) recibieron una carga de 300 mg.

102 pacientes estaban recibiendo terapia dual con aspirina y clopidogrel con dosis de mantenimiento, el resto no recibió tratamiento de sostén por suspensión del medicamento. De estos 102 pacientes, se perdieron 3 muestras por problemas

inherentes al equipo de medición, por lo que se concluyó la revisión de 99 pacientes para evaluar el efecto sobre los receptores P2Y12.

De estas 99 evaluaciones (tabla II), 60 (61%) se encontraron por debajo del punto de corte establecido (PRU < 208), mientras que sólo el 8.7% de los controles sanos presentaron ese mismo valor ($p < 0.01$) y 91.3% presentó PRU >208 (fig. 5 y 6).

En el caso de la Aspirina (fig. 7 y 8), de 111 pacientes evaluados, 5 casos fueron eliminados por problemas inherentes al equipo, con un análisis final de 106 casos; 101 (95.3%) presentó un ARU de menos de 550, y por su parte solo 4.5% (1 caso) de los controles sanos presentó un ARU de menos de 550 ($p < 0.01$).

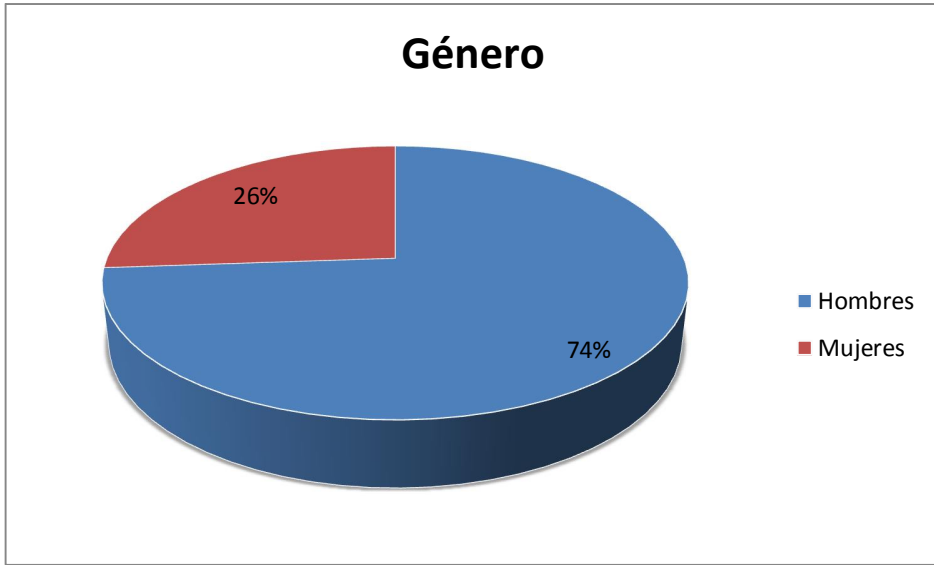
Tabla I. Datos Demográficos de los pacientes con diagnóstico de SICA que recibieron terapia dual con aspirina y clopidogrel.

CARACTERÍSTICAS		N	%
Masculino		82	73.9
Femenino		29	26.1
Edad		64*	(39-79)**
Peso		73*	(52-106)**
IMC		26.9*	(20.3-39.1)**
Diagnóstico	IAM CEST	89	80.2
	IAM SEST	15	13.5
	Angina Inestable	7	6.3
Factores de Riesgo	DM2	47	42.3
	HAS	67	60.4
	Dislipidemia	54	48.6
	Tabaquismo	63	56.8
Medicamentos	Estatinas	109	98.2
	IBP	64	57.7
	B-bloqueadores	71	64.0
	Calcioantagonistas	26	23.4
	Cilostazol	0	0
Intervención Terapéutica	Trombolisis	42	37.8
	ICP/Stent	62	55.9
	Revascularización	11	10.0
Administración de carga	Clopidogrel	69	65.8
	150 mg	3	4.3
	300 mg	57	82.6
	600 mg	9	13.0
	Aspirina		
	300 mg	73	65.8
SICA: Síndrome Isquémico Coronario Agudo			
IAM CEST: Infarto agudo del miocardio con elevación del segmento ST			
IAM SEST: Infarto agudo del miocardio sin elevación del segmento ST			
*Mediana			
**Mínimos y máximos			

Tabla II. Resultados de la respuesta al Clopidogrel y Aspirina en pacientes con SICA.

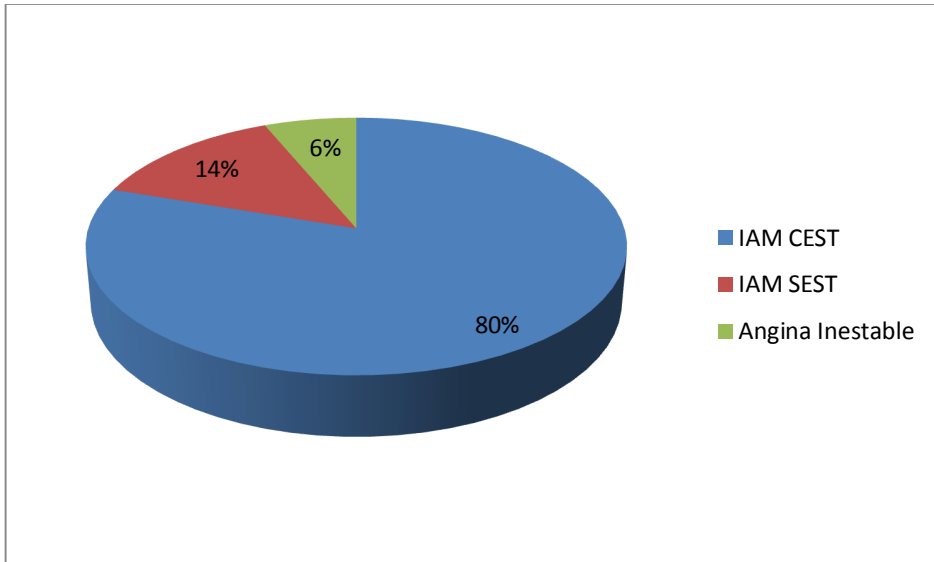
		N	%
Clopidogrel	PRU <208	60	60.6
	PRU >208	39	39.4
% de inhibición	< 15%	37	37.4
	>15%	62	62.6
Aspirina	ARU <550	101	95.3
	ARU >550	5	4.7
Controles	PRU <208	2	8.7
Clopidogrel	PRU >208	21	91.3
Controles	ARU <550	1	4.5
Aspirina	ARU >550	21	95.5
SICA: Síndrome Isquémico Coronario Agudo			
PRU: P2Y12 Reaction Units (unidades de reacción al P2Y12)			
ARU: Aspirin Reaction Units (unidades de reacción a la Aspirina)			

Fig. 1. Distribución del género



*Datos expresados en porcentajes.

Fig. 2. Diagnóstico de ingreso al hospital



*Datos expresados en porcentajes.

Fig. 3. Factores de riesgo asociados.

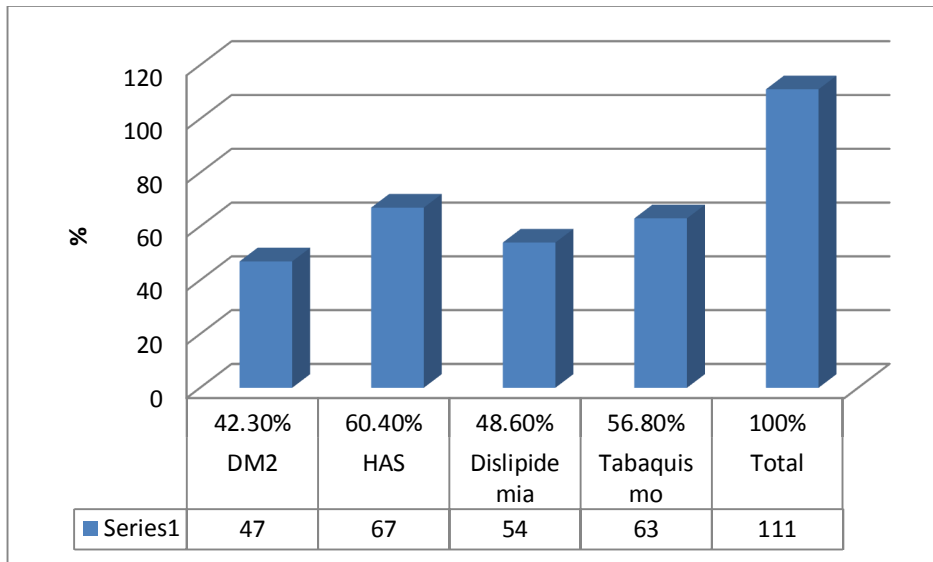


Fig. 4. Tratamiento coadyuvante.

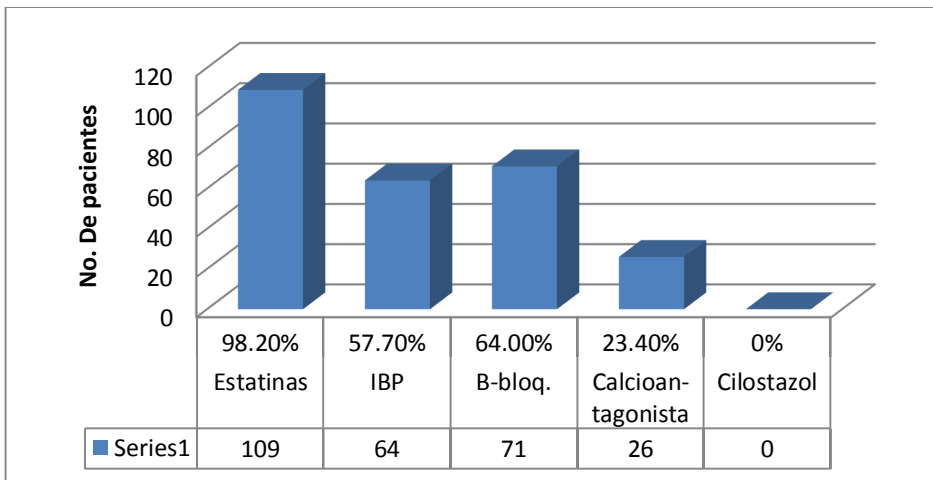


Fig. 5. Distribución del grado de respuesta al clopidogrel

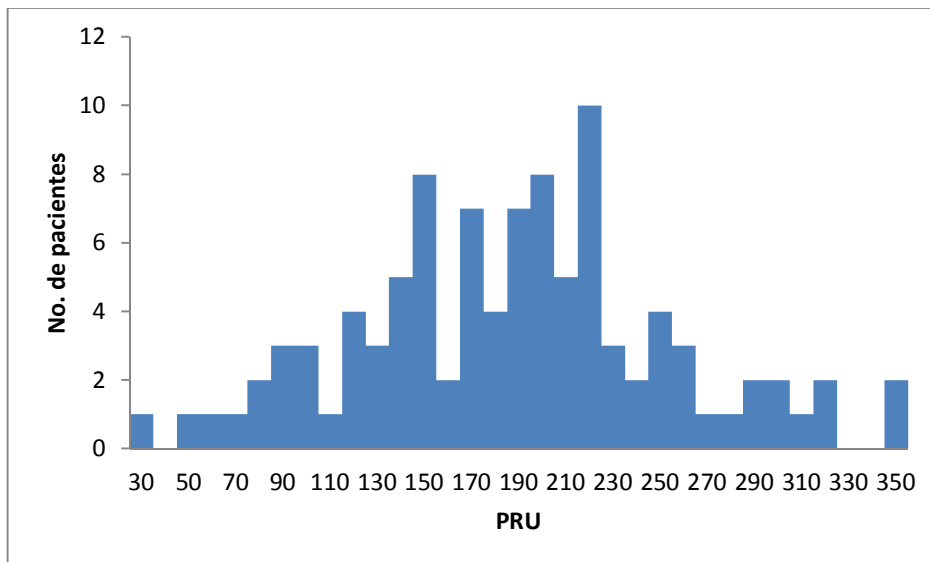


Fig. 6. Distribución de la evaluación de la respuesta plaquetaria en sujetos sanos

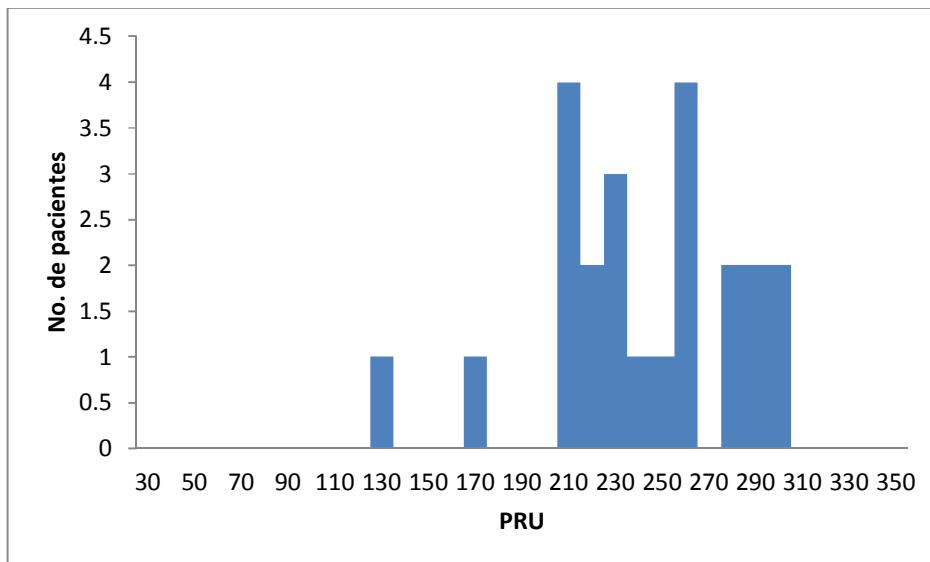


Fig. 7. Distribución del grado de respuesta a la aspirina

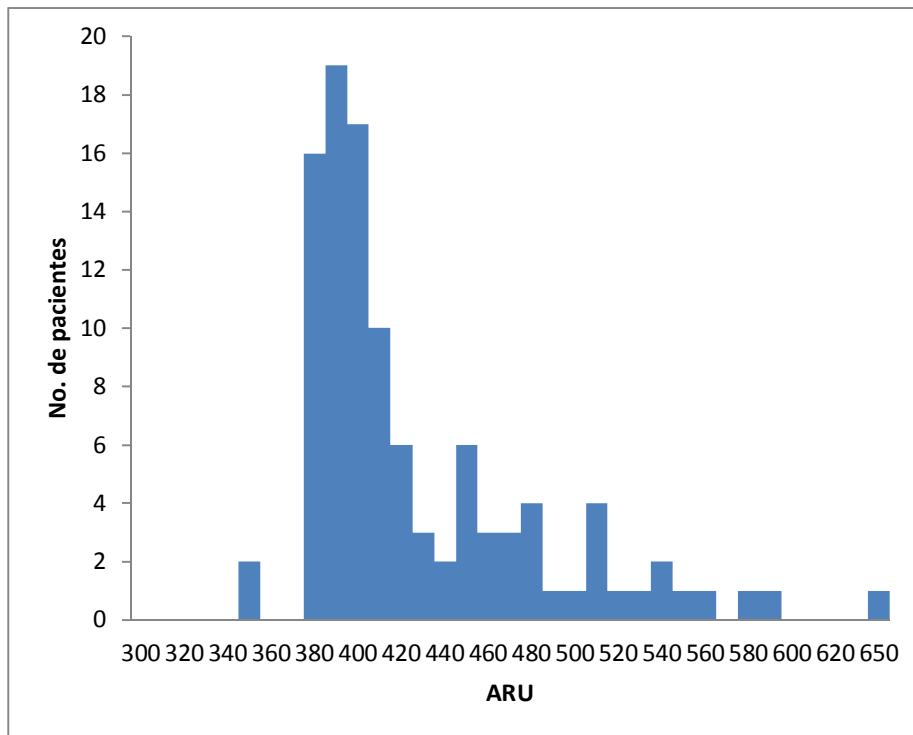
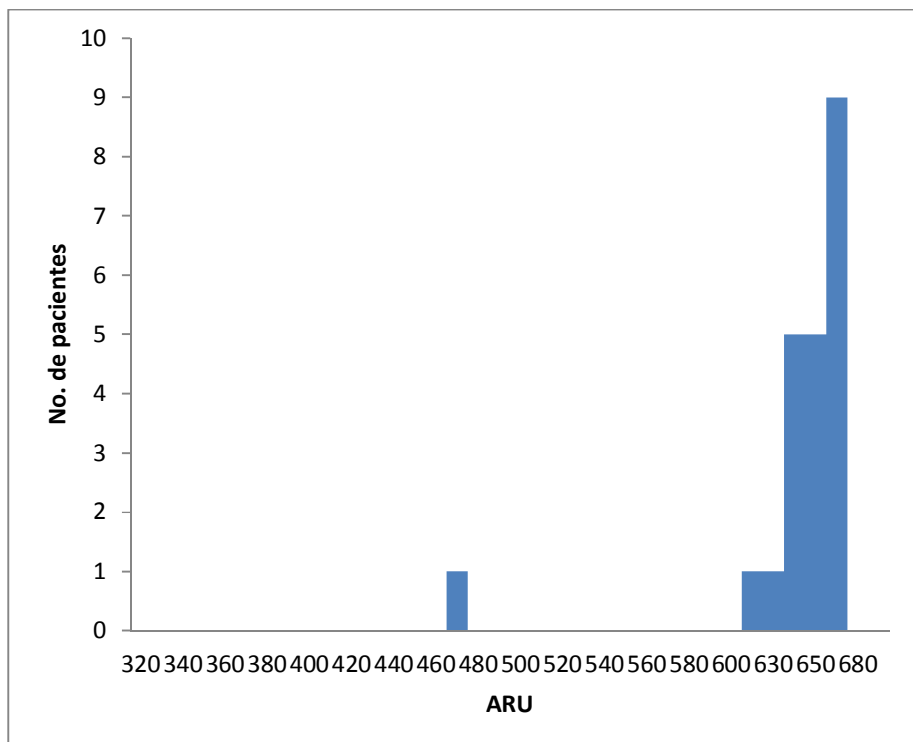


Fig. 8. Distribución de la evaluación de la respuesta plaquetaria en sujetos sanos



DISCUSIÓN

La terapia dual antiagregante con aspirina y clopidogrel es parte esencial del manejo del paciente con Síndrome Isquémico Coronario Agudo, en especial en el contexto de una Intervención Coronaria Percutánea (ICP) con colocación de stent. Recientemente se ha demostrado el desarrollo de resistencia a estos fármacos con los consiguientes eventos adversos para el paciente (retrombosis del stent y/o nuevos eventos adversos isquémicos).

El sistema VerifyNow es un instrumento para evaluar la función plaquetaria utilizando una fuente luz para detectar la cantidad de agregación plaquetaria. Las plaquetas se adhieren a perlas cubiertas de fibrinógeno, se agregan y son retiradas de la solución, cambiando el grado y velocidad de la transmitancia de luz. La transmitancia de luz es inversamente proporcional a la cantidad de agregación plaquetaria. Existen 3 tipos de ensayos disponibles: el ensayo de aspirina utiliza ácido araquidónico como agonista para evaluar el efecto antiplaquetario de la aspirina; similarmente el ensayo P2Y12 utiliza ADP como agonista y el ensayo IIb IIIa utiliza un péptido activador del receptor de trombina.

El método VerifyNow P2Y12 se ha empleado en diferentes poblaciones y se ha encontrado que una reactividad plaquetaria por arriba de 240 unidades de reacción (PRU) se asocia con el incremento a corto y largo plazo de eventos isquémicos adversos, mientras que $PRU \leq 189$ se asocian con un elevado riesgo de complicaciones de sangrado o complicaciones en el sitio de la intervención coronaria percutánea.

En este sentido, la resistencia a la aspirina y clopidogrel es muy variable dependiendo del método utilizado, la dosis y estadio de la enfermedad, siendo en algunos estudios reportado hasta del 33% y 44% respectivamente.

En nuestra población y con el método VerifyNow P2Y12, se encontró una respuesta subóptima (ARU >550 y PRU >208) de 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%), dependiendo de los métodos de laboratorio empleados.

De acuerdo a los hallazgos reportados no existió una correlación entre el grado de resistencia al clopidogrel PRU >208 (37.4%) con el porcentaje de inhibición <15%, (kappa 0.5)

En el grupo control de pacientes sanos, se observó una aparente buena respuesta al fármaco en una evaluación con aspirina y en dos con clopidogrel. La explicación a este hallazgo es que los pacientes estaban en tratamiento con fluoxetina y anfopramona.

Finalmente es importante señalar la importancia de la correcta identificación del punto de corte para considerar a un paciente como respondedor o no respondedor al fármaco, ya que en la literatura existe discrepancia respecto a los valores, lo cual puede ser determinante en la clasificación de un paciente dentro de la categoría de resistente o no respondedor y respondedor.

CONCLUSIONES

La frecuencia de respuesta subóptima al clopidogrel es elevada en la población estudiada. El grado de respuesta a la aspirina es mucho mejor que la del clopidogrel, con un porcentaje muy bajo de no respondedores y/o de resistencia al fármaco, lo que justifica su empleo rutinario en todos los pacientes que cursan con un Síndrome Isquémico Coronario Agudo y son sometidos a un procedimiento de Intervención Coronaria Percutánea. Por el contrario el grado de respuesta al clopidogrel demuestra una elevada resistencia al fármaco, que necesita ser evaluada en los pacientes para modificar las dosis o en los casos que no responden emplear nuevos inhibidores de los receptores P2Y12.

El método VerifyNow se puede constituir como una buena alternativa para evaluar en forma rápida la respuesta al clopidogrel, y que los resultados encontrados son equiparables a los reportados en otros centros hospitalarios y con otras metodologías, presentando la ventaja de ser mínimamente invasivo con resultados dentro de los siguientes 10-30 minutos de obtenida la muestra.

Las implicaciones de una pobre respuesta en este grupo de pacientes conllevan un elevado porcentaje de eventos adversos cardiovasculares, situación que requiere de un seguimiento muy estrecho de aquellos pacientes con una respuesta subóptima a clopidogrel y/o aspirina.

Finalmente las interacciones farmacológicas son de primordial importancia en estos pacientes ya que pueden estar interviniendo en el resultado obtenido, ya que en casi el 60% de los pacientes estaban recibiendo terapia con inhibidores de la bomba de protones, 50% bloqueadores de los canales de calcio y cerca del 100% reciben estatinas.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1.- Woo KS, Kim BR, Kim JE, Goh RY, Uy LH, Kim MH, Han JY: Determination of the Prevalence of Aspirin and Clopidogrel Resistances in Patients with Coronary Artery Disease by using Various Platelet-function Tests. Korean J Lab Med 2010; 30: 460-8
- 2.- Breet NJ, Sluman MA, Van Berkel MA, Van Werkum JW, Bouman HJ, Harmsze AM, Kelder JC, Zijlstra F, Hackeng CM, Ten Berg JM: Effect of gender difference on platelet reactivity. Neth Heart J 2011; 19: 451-457
- 3.- Papathanasiou A, Goudevenos J, Tselepis A.: Resistance to Aspirin and Clopidogrel: Possible Mechanisms, Laboratory Investigation, and Clinical Significance. Hellenic J Cardiol 2007; 48: 352-363
- 4.- Ferguson A, Dokainish H, Lakkis N: Aspirin and Clopidogrel Response Variability. Tex Heart Inst J 2008; 35(3):313-20
- 5.- Krasopoulos G, Brister S, Beattie WS, Buchanan M: Aspirin resistance and risk cardiovascular morbidity: systematic review and meta-analysis. BMJ; 1-9
- 6.- Goodman T, Ferro A, Sharma P: Pharmacogenetics of aspirin resistance: a comprehensive systematic review. Br J Clin Pharmacol 2008; 66(2):222-232
- 7.- Kubica A, Kozinski M, Grzesk G, Fabiszak T, Navarese EP, Goch A: Genetic determinants of platelet response to clopidogrel. J Thromb Thrombolysis 2011; 32: 459-466
- 8.- Williams C, Cherala G, Serebruany V: Application of platelet function to the bedside. Thrombosis and Haemostasis 2010; 103: 29-33
- 9.- Cattaneo M: Laboratory detection of aspirin resistance: what test should we use (if any)?. European Heart Journal 2007; 28: 1673-1675
- 10.- Kuliczowski W, Witkowski A, Polonski L, Watala C, Filipiak K, Budaj A, Golanski J, Sitkiewicz D et al: Interindividual variability in the response to oral antiplatelet drugs: a position paper of the Working Group on antiplatelet drugs

resistance appointed by the Section of Cardiovascular Intervention of the Polish Cardiac Society, endorsed by the Working Group on Thrombosis of the European Society of Cardiology. *European Heart Journal* 2009; 30: 426-435

11.- Fitzgerald D, Mearns A: Aspirin and Clopidogrel Resistance. *Hematology* 2007; 114-20

12.- Saraf S, Bensalha I, Gorog DA: Antiplatelet Resistance-Does it Exist and How to Measure it?. *Clinical Medicine: Cardiology* 2009; 3: 77-91

13.- Gasparyan AY: Aspirin and clopidogrel resistance: methodological challenges and opportunities. *Vascular Health and Risk Management* 2010; 6: 109-112

14.- Bauer T, Bouman HJ, van Werkum J, Ford NF, ten Berg JM, Taubert D: Impact of CYP2C19 variant genotypes on clinical efficacy of antiplatelet treatment with clopidogrel: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2011; 343:d4588

15.- Malinin A, Pokov A, Spergling M, Defranco A, Shwartz K, Schwartz D, Mahmud E, Atar D, Serebruany V: Monitoring platelet inhibition after clopidogrel with the VerifyNow-P2Y12 rapid analyzer: The VERIfy Thrombosis risk ASsessment (VERITAS) study. *Thrombosis Research* 2007; 119: 277-284

16.- Varenhorst C, Koul S, Erlinge D, Lagerqvist B, Siegbahn A, Wallentin L, James S: Relationship between clopidogrel-induced platelet P2Y12 inhibition and stent thrombosis or myocardial infarction after percutaneous coronary intervention- a case-control study. *Am Heart J* 2011; 162:363-71

17.- Bonello L, Tantry U, Marcucci R, Blindt R, Angiolillo D, et al: Consensus and Future Directions on the Definition of High On-Treatment Platelet Reactivity to Adenosine Diphosphate. *JACC* 2010; 56 (12): 919-33

18.- Sharma RK, Reddy H, Singh V, Sharma R, Voelker D, Bhatt G: Aspirin and clopidogrel hyporesponsiveness and nonresponsiveness in patients with coronary artery stenting. *Vascular Health and Risk Management* 2009; 5: 965-972

- 19.- Marcucci R, Gori AM, Panizza R, Giusti B, Valente S, Giglioli C, Buonamici P, Antonucci D, Abbate R, Gensini GF: Cardiovascular death and nonfatal myocardial infarction in acute coronary syndrome patients receiving coronary stenting are predicted by residual platelet reactivity to ADP detected by a point-of-care assay: a 12-month follow-up. *CIRCULATION* 2009; 119:237-242
- 20.- Velik-Salchner C, Maier S, Innerhofer P, Streif W, Klinger A, Kolbitsch C, Fries D: Point of Care Whole Blood Impedance Aggregometry Versus Classical Light Transmission Aggregometry for Detecting Aspirin and Clopidogrel: The Results of a Pilot Study. *Anesth Analg* 2008; 107(6): 1798-1806
- 21.- Brar S, ten Berg J, Marcucci R, Price M, Valgimigli M, Kim HS, Patti G, Breet N, DiSciascio G, Cuisset T, Dangas G.: Impact of Platelet Reactivity on Clinical Outcomes after Percutaneous Coronary Intervention. *J Am Coll Cardiol* 2011; 58:1945-1954
- 22.- Jeong YH, Bliden KP, Antonino MJ, Park KS, Tantry US, Gurbel PA: Usefulness of the VerifyNow P2Y12 assay to evaluate the antiplatelet effects of ticagrelor and clopidogrel therapies. *Am Heart J* 2012; 164: 35-42
- 23.- Jeong YH, Kim IS, Choi BR, Kwak CH, Hwang JY: The optimal threshold of high post-treatment platelet reactivity could be defined by a point of care VerifyNow P2Y12 assay. *Letters to the editor. Eur Heart J* 2008
- 24.- Godino C, Mendolicchio L, Figini F, Latib A, Sharp A, Cosgrave J, Calori G, Cera M, Chieffo A, Castelli A, Maseri A, Ruggeri Z, Colombo A: Comparison of VerifyNow-P2Y12 test and Flow Cytometry for monitoring individual platelet response to clopidogrel. What is the cut-off value for identifying patients who are low responders to clopidogrel therapy?. *Thrombosis Journal* 2009; 7:4
- 25.- Price MJ, Endemann S, Gollapudi RR, Valencia R, Stinis CT, Levisay JP, Ernst A, Sawhney NS, Schatz RA, Teirstein Ps: Prognostic significance of post-clopidogrel platelet reactivity assessed by a point-of-care assay on thrombotic events after drug-eluting stent implantation. *Eur Heart J* 2008; 29: 992-1000.

- 26.- Patti G, Nusca A, Mangiacapra F, Gatto L, D'Ambrosio A, Di Sciascio G: Point-of-care measurement of clopidogrel responsiveness predicts clinical outcome in patients undergoing percutaneous coronary intervention results of the ARMYDA-PRO (Antiplatelet therapy for Reduction of Myocardial Damage during Angioplasty-Platelet Reactivity predicts Outcome) study. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52: 1128-1133
- 27.- Yang TH, Kim DI, Kim DK, Jang JS, Kim U, Seol SH, Kim DK, Hong GR, Park JS, Shin DG, Kim YJ, Cho YK, Nam CW, Hur SH, Kim KB, Kim DS: Detection of Clopidogrel Hyporesponsiveness Using a Point-of-Care Assay and the Impact of Additional Cilostazol Administration after Coronary Stent Implantation in Diabetic Patients. *Korean J Intern Med* 2011; 26:145-152
- 28.- Mangiacapra F, Patti G, Barbato E, Peace AJ, Ricottini E, Vizzi V, Gatto L, D'Ambrosio A, De Bruyne B, Wijns W, Di Sciascio G: A Therapeutic Window for Platelet Reactivity for Patients Undergoing Elective Percutaneous Coronary Intervention. *JACC INTERV* 2012; 5:281-9
- 29.- Ahn SG, Lee SH, Yoon JH, Kim WT, Lee JW, Youn YJ, Ahn MS, Kim JY, Yoo BS, Yoon J, Choe KH: Different Prognostic Significance of High On-Treatment Platelet Reactivity as Assessed by the VerifyNow P2Y12 Assay After Coronary Stenting in Patients With and Without Acute Myocardial Infarction. *JACC INTERV* 2012; 5:259-67
- 30.- Cuisseta T, Frereb C, Poyeta R, Quilicia J, Gaboritb B, Balia L, Brissya O, Lamberta M, Morangeb PE, Alessib MC, Bonneta JL: Clopidogrel response: Head-to-head comparison of different platelet assays to identify clopidogrel non responder patients after coronary stenting. *Archives of Cardiovascular Disease* 2010; 103: 39-45
- 31.- Lee K, Lee SW, Lee JW, Kim SY, Youn YJ, Ahn MS, Kim JY, Yoo BS, Yoon J, Choe KH: The Significance of Clopidogrel Low-Responsiveness on Stent Thrombosis and Cardiac Death Assessed by the Verifynow P2Y12 Assay in

Patients With Acute Coronary Syndrome Within 6 months After Drug-Eluting Stent Implantation. Korean Circ J 2009; 39: 512-518

ANEXOS

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

	2012		2013						
	N O V	D I C	E N E	F E B	M A R	A B R	M A Y	J U N	J U L
1. Recopilación Bibliográfica	X	X	X	X	X	X	X	X	X
2. Elaboración del Protocolo			X	X	X	X	X		
3. Presentación del protocolo al comité de investigación								X	
4. Presentación del protocolo con correcciones								X	
5. Recopilación de muestras y datos clínicos								X	X
6. Procesamiento de los datos								X	X
7. Análisis de la información								X	X
8. Entrega de tesis									X



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

México, D.F a _____ de _____ de 2013

El Suscrito (paciente o en su caso, familiar, tutor o representante legal) _____, con número de seguridad social (o identificación oficial) _____, en pleno uso de mis facultades mentales y en el ejercicio de mi capacidad legal, declaro lo siguiente:

Autorizo participar en el proyecto de investigación titulado: **Respuesta a la terapia dual con ácido acetilsalicílico y clopidogrel, en pacientes que cursan con un síndrome isquémico coronario agudo, evaluada a través del método rápido Verifynow P2Y12 y Aspirina+**

1. El objetivo de este estudio es contribuir a un mejor conocimiento de la enfermedad.
2. Se me ha explicado que el estudio se realizará a partir de una muestra de sangre, por lo que se me realizará extracción de aproximadamente 4 ml de sangre de las venas del brazo, lo cual constituye un riesgo mínimo, similar a cualquier venopunción.
3. La información que se obtenga se guardará de manera confidencial para garantizar mi privacidad.
4. Que se me ha permitido externar todas las dudas que tengo acerca del estudio, por lo que manifiesto estar totalmente satisfecho.
5. Ante la información proporcionada en forma completa sobre este estudio expreso mi **consentimiento libre, espontáneo y sin presión** alguna para que se realice el mismo

Nombre y firma del paciente, familiar o representante legal

Testigo

Testigo

