

**PREVALENCIA DE RESISTENCIA PLAQUETARIA AL CLOPIDOGREL EN
PACIENTES SOMETIDOS A INTERVENCION CORONARIA PERCUTANEA**



Investigadores

MARTIN DE LA OSSA

JAIME CABRALES

DARÍO ECHEVERRI

MAURICIO PINEDA

ORLANDO CORZO

Asesor metodológico:

JUAN CARLOS VILLAR

JOHNNY BELTRÁN.

Asesor temático:

JAIME CABRALES

UNIVERSIDAD DEL ROSARIO

FACULTA DE MEDICINA

BOGOTA, 09 DE FEBRERO DE 2011

CONTENIDO

RESUMEN.....	4
OBJETIVOS	4
MÉTODOS	4
RESULTADOS.....	4
CONCLUSIONES	5
INTRODUCCION	6
JUSTIFICACION	8
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	10
HIPÓTESIS.....	11
PREGUNTA DE INVESTIGACION:.....	11
OBJETIVO GENERAL:.....	11
OBJETIVOS ESPECÍFICOS:.....	11
MARCO TEÓRICO	12
VARIABILIDAD INTERINDIVIDUAL DE LOS AGENTES ANTIPLAQUETARIOS.....	13
EVALUACION DE LA RESPUESTA.....	15
FACTORES QUE CONTRIBUYEN A LA RESPUESTA ANTIPLAQUETARIA HETEROGENEA	15
ESTUDIOS CLINICOS DE RESPUESTA A LA TERAPIA ANTIPLAQUETARIA.....	16
DEFINICION DE RESISTENCIA	17
EVALUACION DE LA RESPUESTA A CLOPIDOGREL.....	18
FARMACODINAMIA DE LA RESITENCIA A CLOPIDOGREL.....	19
FARMACOCINETICA DE LA RESISTENCIA A CLOPIDOGREL.....	19
EXTENSION DEL FENOMENO DE RESISTENCIA.....	20
IMPLICACIONES CLINICAS DE LA VARIABILIDAD EN LA RESPUESTA A CLOPIDOGREL.....	21
VALORACION DE RESISTENCIA.....	23
POSIBLES ABORDAJES PARA MANEJO DE RESISTENCIA.....	23

METODOLOGIA	25
TIPO Y DISEÑO GENERAL DEL ESTUDIO	25
ASPECTOS ÉTICOS.....	25
POBLACION DE REFERENCIA Y MUESTRA	26
CRITERIOS DE INCLUSION Y DE EXCLUSION.....	26
ESTIMACION DE TAMAÑO DE MUESTRA.....	27
PROCEDIMIENTO	27
EXTRACCION DE LA MUESTRA	27
TRANSPORTE DE LA MUESTRA	28
PROCESAMIENTO DE LA MUESTRA.....	28
DEFINICIONES Y RESULTADOS CLINICOS	29
VARIABLES	30
ANALISIS DE LOS DATOS	32
TECNICAS Y PROCEDIMIENTOS PARA LA RECOLECCION DE INFORMACIÓN	32
INSTRUMENTOS A UTILIZAR.....	33
METODOS PARA EL CONTROL DE CALIDAD DE LOS DATOS.....	33
CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES.....	34
PRESUPUESTO	35
RESULTADOS.....	36
DISCUSION	44
REFERENCIAS.....	48
ANEXO 1.....	54
ANEXO 2.....	56
CONSENTIMIENTO INFORMADO	59

RESUMEN

Los agentes antiplaquetarios son el principal tratamiento para pacientes con síndromes coronarios agudos, han demostrado reducción en el riesgo de muerte, infarto del miocardio, y necesidad de revascularización urgente. Algunos pacientes presentan eventos cardíacos mayores a pesar de recibir estos medicamentos. El impacto de la resistencia a los medicamentos ha sido material de múltiples estudios. En Colombia no existen estadísticas sobre la resistencia al Clopidogrel

OBJETIVOS

Determinar la frecuencia de resistencia a Clopidogrel medida por agregometria por transferencia de luz (LTA) en los pacientes sometidos a intervención coronaria percutánea (PCI) en nuestro medio

MÉTODOS

Se trata de un estudio descriptivo sobre la frecuencia de resistencia a Clopidogrel, para lo cual se incluyeron 150 pacientes sometidos a PCI, en los cuales se tomó muestras sanguíneas para la realización de agregaciones plaquetarias con ADP. Se evaluará la presencia de resistencia al Clopidogrel, a partir de los resultados de laboratorio.

RESULTADOS

Se encontró un porcentaje de resistencia al Clopidogrel a las 24 horas de 36,8% (n=38) y de 70,2% (n=47) a los 7 días. Sólo 22 pacientes tuvieron muestras en los dos momentos. Entre estos se encontró un coeficiente de concordancia Kappa bajo (-0,92, sig.=0,59) para la resistencia al Clopidogrel. Los promedios de agregometría fueron significativamente mayores en los 7 días para pacientes dislipidemicos y diabéticos.

CONCLUSIONES

La prevalencia de resistencia a Clopidogrel por el método de agregometría plaquetaria por transferencia de luz con muestras tomadas entre el día 7 y el 10 post angioplastia, está por encima del promedio internacional en nuestra población, lo que amerita la realización de nuevos estudios por las implicaciones pronósticas que pudieran tener en términos de eventos cardiovasculares adversos.

INTRODUCCION

La aterotrombosis es la fisiopatología responsable del síndrome coronario agudo, estudios angiograficos permiten documentar la presencia de coágulos en la circulación coronaria del 90% de los pacientes con Infarto Agudo de miocardio con Elevación del segmento ST (IAM con ST) y entre el 25 y 70% de los pacientes con infarto sin elevación del segmento ST (IAM sin ST) (1). Las plaquetas son las principales responsables del fenómeno aterotrombotico, dando inicio a la formación del coagulo, la exposición de la matriz de colágeno subendotelial es el estímulo inicial del fenómeno trombóticos. Las plaquetas requieren ser activadas para expresar en su superficie la glicoproteína Ib. /V/IX que es responsable del proceso de adhesión a la matriz subendotelial (2). La mayoría de los antiagregantes disponibles en la actualidad bloquea la función plaquetaria inhibiendo el proceso de activación para prevenir la formación del coagulo en el sitio de ruptura de la placa.

La terapia antiplaquetaria, incluyendo el Clopidogrel, se ha documentado que contribuye a una reducción del riesgo absoluto del 2.5% en eventos cardiovasculares mayores a nivel de prevención primaria (3). El Clopidogrel es un antagonista del receptor de ADP, que se une irreversiblemente a la proteína G acoplada al receptor P2Y₁₂, inhibiendo la agregación plaquetaria, y a la respuesta a estímulos como el TxA₂ y la trombina (4). La evidencia que avala el uso de Clopidogrel en prevención secundaria de eventos cardiovasculares es abundante, incluyendo estudios renombrados como el COMMIT (5), el CLARITY (6), CURE (7), PCI-CURE (8), CREDO (9). La realización de intervenciones coronarias percutáneas, generan la exposición del subendotelio secundario el fenómeno de barotrauma producido por los diferentes dispositivos utilizados para dilatar la arteria (Balones, Stent), razón por lo cual mantener un estado de inhibición de la función plaquetaria con la

administración de antiagregantes plaquetarios fundamental para obtener un buen resultado y evitar la aparición de fenómenos trombóticos posteriores a la intervención.

Con la evolución del intervencionismo y la aparición de pruebas diagnósticas que nos permiten cuantificar la agregación plaquetaria, hemos encontrado la asociación que existen entre la respuesta a los antiagregantes plaquetarios y la aparición de eventos clínicos mayores durante el seguimiento de los pacientes (10). La asociación entre la trombosis del stent luego del retiro temprano de la terapia dual, son el fundamento de la terapia prolongada con esta medicación (11). El Clopidogrel tiene unas características farmacodinámicas muy especiales y complejas, que incluyen un primer paso hepático, variaciones sustanciales en la absorción, interacción con otros medicamentos y polimorfismo en las enzimas metabólicas, que generan una respuesta individual e impredecible a la terapia, favoreciendo la aparición de fracasos terapéuticos que hacen de esta una terapia imperfecta, se estima que esta tasa de resistencia puede variar entre el 4 al 30% en múltiples estudios (12,13); en nuestro medio no existen estudios que permitan cuantificar la presencia de resistencia a la terapia antiagregante con tienopiridinas o su impacto en la práctica clínica

JUSTIFICACION

La terapia antiplaquetaria previene la agregación plaquetaria en el sitio de ruptura de la placa y por lo tanto provee una intervención efectiva en el manejo agudo y la prevención secundaria de complicaciones isquémicas en la enfermedad vascular aterosclerótica (14) El Clopidogrel un agente antiplaquetario del grupo de las tienopiridinas, ha sido utilizado solo o en combinación con aspirina en la prevención de las complicaciones cardiovasculares de los pacientes con fenómenos atrotromboticos o posterior a intervenciones coronarias percutáneas. Se estima que alrededor de 40 millones de pacientes en el mundo toman Clopidogrel como prevención primaria o secundaria(15), sin embargo, existen reportes que sugieren la presencia de alteraciones genéticas, que codifican el metabolismo del Clopidogrel hasta en el 30% de la población blanca, lo cual puede ser responsable en gran parte en la respuesta tan variable que se observa con la anti agregación plaquetaria y su impacto en la recurrencia de eventos cardiovasculares mayores dentro de los cuales se encuentra la trombosis del stent (16,17). En otros estudios poblacionales se ha encontrado el polimorfismo del gen CYP2C19 hasta en el 40% de la población negra y en más del 50% de asiáticos (18) Estos estudios han sido realizados en poblaciones diferentes a los latinoamericanos, sin existir información sobre la prevalencia de alteraciones en la respuesta a la antiagregación plaquetaria con Clopidogrel en poblaciones como la nuestra, y por lo tanto ausencia de correlación entre estos hallazgos y desenlaces clínicos.

El soporte para la realización de tamizaje de la función plaquetaria, estaría dado por la demostración que una pobre respuesta a la antiagregación como factor de riesgo para la aparición de eventos cardiovasculares (19,20), sustentado en la plausibilidad biología, una fuerte y consistente asociación entre los estudios, secuencia temporal, y evidencia de

correlación dosis respuesta. Con respecto a esto, es biológicamente plausible que la ausencia de respuesta a los antiagregantes o la persistencia de agregación plaquetaria a pesar de su utilización, está asociada con eventos isquémicos (21). Estudios previos han demostrado relación con el grado de respuesta a Clopidogrel o reactividad plaquetaria residual por agregometría de transferencia de luz y la presencia de eventos isquémicos a corto y largo plazo en pacientes tratados con PCI para enfermedad coronaria estable y síndromes coronarios agudos (22-27)

En términos generales los eventos vasculares recurrentes a pesar de terapia antiagregante no deberían sorprendernos teniendo en cuenta la naturaleza multifactorial de la fisiopatología de la aterotrombosis, y la inherente variabilidad de los pacientes. Con los datos disponibles a la fecha no se pueden establecer recomendaciones precisas, que nos permitan recomendar la medición de agregabilidad plaquetaria en la población general o en poblaciones especiales que cursen con SCA o sean sometidos a PCI (28). Por otro lado no existen recomendaciones precisas en el manejo de pacientes con hiporespondedores a la anti agregación plaquetaria (29,30). Es necesario responder estos cuestionamientos para establecer modificaciones a la terapia antiagregante, por ejemplo el uso de mayores cargas de Clopidogrel, o de mantenimiento, para reducir la incidencia eventos cardiovasculares. Además estos interrogantes debe ser respondidos en nuestras poblaciones, teniendo en cuenta que siendo una de las hipótesis para la pobre respuesta la base genética, no sería adecuado extrapolar los resultados encontrados en población blanca, a las nuestras producto del mestizaje. Por lo anterior existe la necesidad apremiante de adelantar estudios de resistencia a Clopidogrel en nuestra población con el propósito de manejar unas estadísticas que nos permitan dimensionar el problema en nuestros pacientes y de esta forma poder plantear estrategias de tamizaje y terapéutica adecuadas. Por otro lado la mayoría de estudios publicados establecen tasas de resistencia en las primeras 24 horas del bolo del medicamento, dejando a un lado lo que sucede con la terapia de mantenimiento; nosotros proponemos realizar la medición de la resistencia entre el 7° al 10° día donde es más escasa la evidencia actual.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La plaqueta es un mediador esencial de varios eventos trombóticos e inflamatorios dentro del proceso de aterotrombosis. Las tienopiridinas y su principal exponente el Clopidogrel, son agentes antiplaquetarios que inhiben el receptor plaquetario P2Y₁₂, que media la agregación plaquetaria por ADP, teniendo utilidad clínica en el manejo de síndromes coronarios agudos, y en la inestabilidad de la placa ateromatosa generada por medio de la angioplastia más stent. Pese a su eficacia clínica comprobada, aun se siguen describiendo complicaciones tromboembolias con el uso de este medicamento, lo que ha despertado el interés en estudiar su farmacocinética; permitiendo describir resistencia en ciertos individuos a la inhibición de la agregación plaquetaria, y plantear una correlación de eventos clínicos adversos con esta (31). Sin embargo no existe un consenso al respecto dado por la limitada información que se tiene hasta el momento. Se ha planteado que esta ausencia de respuesta, que algunos denominan resistencia al efecto del Clopidogrel, estaría mediada por alteración su metabolismo, teniendo en cuenta que es una prodroga y que por lo tanto necesita una vía enzimática para generar su compuesto activo, a su vez esta alteración metabólica estaría determinada por una mutación en los genes del citocromo P450, habiendo descrito mutaciones hasta en el 30% de la población general, con las implicaciones que esto tiene en la susceptibilidad en la medicación (32). En Colombia a la fecha no existe ningún estudio publicado sobre la tasa de resistencia a Clopidogrel medida por agregometria plaquetaria de Transmisión de luz y mucho menos sobre su correlación clínica. Este estudio pretende contribuir a sentar las bases epidemiológicas sobre este problema y motivar nuevas investigaciones al respecto.

HIPÓTESIS

La respuesta al Clopidogrel en nuestro medio es menor a la reportada en la literatura, dando como resultado un mayor porcentaje de pacientes resistente a los antiagregantes plaquetarios (Clopidogrel)

PREGUNTA DE INVESTIGACION:

Cuál es la frecuencia de resistencia al Clopidogrel medida por agregometria de transferencia de luz (LTA), en los pacientes sometidos a intervenciones coronarias percutáneas.

OBJETIVO GENERAL:

Determinar la frecuencia de resistencia a Clopidogrel medida por agregometria por transferencia de luz (LTA) en los pacientes sometidos a intervención coronaria percutánea (PCI) en nuestro medio.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

1. Determinar el porcentaje de pacientes sometidos a PCI en nuestro medio con resistencia al Clopidogrel entre el 7° a la 10° día de la intervención coronaria.
2. Describir las características clínicas y epidemiológicas de los pacientes con resistencia al Clopidogrel sometidos a PCI.
3. Explorar factores asociados a la resistencia al Clopidogrel a las 24 horas y a los 7 días de la intervención coronaria.

MARCO TEÓRICO

El objetivo molecular del Clopidogrel es el receptor plaquetario P2Y₁₂. La unión de este receptor con su agonista el ADP, activa el sistema inhibidor de segundo mensajero de la proteína G, a través de una serie de complejos eventos, interviene en la amplificación de la respuesta agregante. Las tienopiridinas son prodrogas, que por medio de dos procesos metabólicos mediados por el citocromo P-450, se transforman en metabolitos activos (32). La actividad antiagregante esta mediada por la unión irreversible al receptor P2Y₁₂ por toda la vida de la plaqueta. Este efecto antiagregante puede ser medido ex vivo por la agregometria de transferencia de luz. La primera aplicación de este método fue realizada en 1962 por Born, exponiendo un plasma rico en plaquetas a un agonista como el ADP. El efecto antiagregante puede ser descrito en forma absoluta o relativa, en el cambio de la agregación plaquetaria antes y después de la exposición a tienopiridinas, o por la actividad plaquetaria residual o durante el tratamiento. (33)

Las drogas antiplaquetaria en prevención secundaria disminuyen el riesgo de infarto del miocardio en un 25%, y muerte en un 20%. A pesar del uso de estos medicamentos existe una tasa de hospitalización del 15%, en pacientes con diagnóstico de enfermedad isquémica, debido a empeoramiento de la enfermedad o infarto agudo de miocardio, enfermedad cerebrovascular y muerte cardiovascular. Este porcentaje de eventos alcanza el 27% al año si hay compromiso aterosclerótico de los tres vasos (34). Se discute si los eventos ateroscleróticos aumentan debido a una insuficiente inhibición plaquetaria o a una progresión de la enfermedad.

No se debe olvidar que la aterosclerosis es un proceso complejo, y que la función plaquetaria es solo uno de los factores implicados, y que por lo tanto su inhibición no puede explicar todo el proceso. Teniendo en cuenta esta premisa no se puede esperar que los medicamentos antiplaquetarios, indicados según la guías puedan evitar todas las

complicaciones. El mismo concepto aplica para los medicamentos antihipertensivos y los utilizados en el manejo de las deslipidemias (35).

VARIABILIDAD INTERINDIVIDUAL DE LOS AGENTES ANTIPLAQUETARIOS

Los principales inconvenientes de la terapia con Clopidogrel son su gran variabilidad interindividual en la respuesta, su relativo largo inicio de acción, el riesgo de sangrado. La variabilidad en la respuesta en el caso del Clopidogrel no es un fenómeno del todo o nada como en el caso de la aspirina. Una más potente inhibición del receptor P2Y12 gira la curva a la derecha con un incremento en los respondedores pero con un aumento en el riesgo de sangrado, con una disminución el riesgo de eventos isquémicos (36). Sin embargo la ausencia de respuesta también puede ser probable a una no adherencia al tratamiento, a una dosis inadecuada, a interacción medicamentosa, variabilidad en el metabolismo, polimorfismo en el receptor P2Y12, o en los citocromos entre otros.

La dosis de carga y de mantenimiento de Clopidogrel ha sido estudiada extensamente. Con la dosis estándar de mantenimiento de 75 mg día, toma entre 3 a 7 días lograr la inhibición plaquetaria máxima (37). Por lo tanto se requiere una dosis de carga para conseguir una respuesta más rápida, esta dosis ha sido fijada en 300 mg. Sin embargo datos más recientes sugieren que una dosis de carga de 600 mg en el contexto de PCI puede resultar igual de segura con mejores resultados a 30 días en términos de eventos cardiovasculares. (38,39).

Una mayor dosis de carga de Clopidogrel de 300 mg a 600 mg o a 900 mg induce una inhibición de la agregación plaquetaria más rápida, y una mayor inhibición, lo cual fue demostrado en pacientes con IAM sin ST en el estudio ALBION (Assessment of the Best Loading Dose of Clopidogrel to Blunt Platelet Activation, Inflammation and Ongoing Necrosis) (36), sin diferencias en las complicaciones por sangrado. Un incremento en la inhibición plaquetaria con dosis de 600 mg también fue descrito en el estudio ISAR-CHOICE (Intracoronary Stenting and Antithrombotic Regimen: Choose Between 3 High Oral Doses for Immediate Clopidogrel Effect) (39). Aunque no se demostró mayor

beneficio con la carga de 900 mg en comparación con la de 600 mg. Llamando la atención que las concentraciones séricas de la prodroga y de los metabolitos activos no cambiaron con la dosis de carga de 600 mg vs 900 mg, sugiriendo por primera vez que la absorción más que el metabolismo pueden influir en la ausencia de mayor poder antiagregante con dosis mayores. (39).

Existe acuerdo general en que la dosis de carga debe darse a pacientes antes de la PCI, donde hay incertidumbre es en el punto sobre en qué momento se logra el mejor efecto. La evidencia del estudio CREDO (9) sugiere que una dosis de carga de 300 mg 6 horas antes del procedimiento como mínimo. La dosis de 600 mg 2 horas puede ser suficiente aunque la inhibición plaquetaria máxima no puede ser conseguida hasta 3 a 4 horas (40).

En relación a la dosis de mantenimiento, una dosis de 150 mg día ha demostrado una mayor antiagregación plaquetaria que la dosis actual de 75 mg día en varios estudios (41,42). El estudio ISAR-CHOICE (41) demostró que una dosis de mantenimiento de 150 mg día inducía mayor antiagregación plaquetaria que una dosis de 75 mg día en un régimen de 30 días después de una PCI de bajo riesgo. El estudio OPTIMUS (Optimizing anti-Platelet Therapy In diabetes MellitUS) (42) estudio selectivamente pacientes diabéticos con alta reactividad plaquetaria postratamiento, en su fase crónica de tratamiento, en estos pacientes aunque una dosis de mantenimiento de 150 mg, resulto en una pronunciada inhibición plaquetaria un considerable número de pacientes permanecieron por encima del umbral de reactividad plaquetaria postratamiento. Actualmente dosis de mantenimiento mayores deberían ser recomendadas en pacientes con alto riesgo de trombosis subaguda del stent en quienes se demuestra una agregación >50%. (43)

EVALUACION DE LA RESPUESTA

Varios métodos de laboratorio han sido propuestos para evaluar la resistencia plaquetaria al tratamiento, sin embargo todos los métodos tienen sus ventajas y limitaciones intrínsecas.

FACTORES QUE CONTRIBUYEN A LA RESPUESTA ANTIPLAQUETARIA HETEROGENEA

Se pueden contar múltiples mecanismos para una respuesta heterogénea. Una particular atención debería ser puesta a la dosis y adherencia a la terapia antiplaquetaria.

El metabolito thiol activo del Clopidogrel el cual inhibe el receptor P2Y₁₂ del Clopidogrel el cual inhibe el receptor P2Y₁₂, es generado en dos pasos del metabolismo hepático, por lo tanto la variabilidad en la respuesta puede darse a nivel de alteraciones en el metabolismo hepático o en objetivos intermedios del metabolito activo como el receptor P2Y₁₂ o la GP IIb/IIIa. La actividad metabólica de las enzimas P450 varía ampliamente entre individuos. Polimorfismo genético de las isoenzimas del citocromo P450 tales como CYP3A4*1 (rs2740574), CYP3A5*3 (rs776746) and CYP2C19*2 (rs4244285) han sido implicados en modular la respuesta a Clopidogrel. Sin embargo únicamente la asociación entre el polimorfismo del CYP2C19*2 (SNP rs4244285, AA genotype) ha sido implicado en modular la respuesta individual a clopidogrel en individuos sanos y en pacientes con síndrome coronario (44).

ESTUDIOS CLINICOS DE RESPUESTA A LA TERAPIA ANTIPLAQUETARIA

El estudio CREST (Clopidogrel Effect on Platelet Reactivity in Patients With Stent Thrombosis) (45) subrayo la asociación entre la ausencia de respuesta a Clopidogrel y la presencia de trombosis subaguda y tardía de stent.

También han sido descritos resultados adversos en pacientes con síndrome coronarios agudos que fueron sometidos a terapias de intervención coronaria percutáneas, y cuyos cuartiles de agregación estuvieron elevados (46).

El papel pronóstico del tratamiento con Clopidogrel en no respondedores en relación a angioplastia fue evaluado en el estudio EXCELSIOR, el cual permanece como el más grande estudio prospectivo que evalúa este punto, encontrando que la mayor agregación plaquetaria inducida por ADP después de una dosis de carga de 600 mg se convierte en un predictor independiente de eventos adversos. (47)

En el estudio PREPARE Post-Stenting (Platelet Reactivity in Patients and Recurrent Events Post-Stenting) se evaluó el pronóstico de la alta agregabilidad plaquetaria postratamiento con angioplastia en pacientes intervenidos programados, con un seguimiento de 6 meses, comprobando la mayor agregación plaquetaria estuvo asociada con eventos isquémicos aun en pacientes con terapia crónica con Clopidogrel (48).

DEFINICION DE RESISTENCIA

El principal problema con la resistencia es la carencia de una definición clara debido a la ausencia de un método estandarizado de monitoreo de la función plaquetaria y de un valor de corte y a la vez clasificar los pacientes como respondedores y no respondedores

La resistencia puede ser clasificada en dos típico de laboratorio y clínica (35)

Resistencia clínica puede ser definida cuando un evento cardiovascular ocurre en un individuo que está recibiendo medicación antiplaquetaria

Resistencia de laboratorio, es definida cuando la reactividad plaquetaria invitro no es apropiadamente bloqueada en un individuo que recibe medicamentos antiplaquetarios.

En el concepto del grupo de trabajo de la sociedad europea de cardiología la resistencia a antiagregante plaquetario las definiciones de resistencia clínica o de falla en el tratamiento son formas imprecisas de llamar a eventos aterotromboticos cardiovasculares que ocurren en el contexto de una posible inadecuada respuesta a los medicamentos antiplaquetarios.
(35)

EVALUACION DE LA RESPUESTA A CLOIPIDOGREL

La prueba propuesta funcional para Clopidogrel es la agregación plaquetaria inducida por ADP. Esta puede ser realizada con plasma rico en plaquetas, con el uso de agregometria por transferencia de luz, o en sangre con el uso de agregometria por impedancia, o por tromboelastografia, o con el sistema VerifyNow. (35)

Existe evidencia que el riesgo de eventos isquémicos aumenta con agregación >50%, inducida por 20 microMol de ADP en plasma rico en plaquetas, o más del 50% en casos de emplear 5 microMol de ADP. (45)

En otros estudios una agregación >50% inducida por 20 microMol de ADP en pacientes con PCI, o una agregación residual inducida por 5 microMol de ADP, se ha asociado con eventos cardiovasculares mayores. En pacientes posterior al implante de un stent medicado, la agregación inducida por 10 microMol de ADP mayor del 60% fue asociado con mayor riesgo de trombosis de stent a 6 meses. (45)

Un método para evaluar el efecto bioquímico de Clopidogrel es el análisis cartométrico de flujo de fosfoproteína inducida por vasodilatador (VASP), este es método complejo y costoso, pero que valora directamente la vía de estimulación plaquetaria, a través del receptor P2Y12 inhibido por Clopidogrel, y por lo tanto es más específico para el efecto de este medicamento. El valor de corte hallado en un estudio es un índice de reactividad plaquetaria >53, >50, >54 dependiendo del estudio consultado. (49)

FARMACODINAMIA DE LA RESISTENCIA A CLOPIDOGREL

La resistencia a Clopidogrel puede teóricamente ocurrir a cambios en el receptor P2Y₁₂ debido al polimorfismo genético.

FARMACOCINETICA DE LA RESISTENCIA A CLOPIDOGREL

La resistencia a Clopidogrel puede ser inducida por insuficiente dosis, cambios en la absorción del medicamento, deterioro en la conversión de la prodrogas al medicamento activo. (50,51) Recientemente se ha descrito polimorfismo en el gen que codifica la enzima 2C19, la cual está asociada a ausencia de respuesta a Clopidogrel. (52)

Es importante mencionar que una de las posibles causas de bloqueo plaquetario incompleto con Clopidogrel es la no adherencia por parte del paciente. Lo anterior ha sido descrito hasta en el 15% de los casos. (53)

La variabilidad en la respuesta plaquetaria se refiere a la variabilidad en la respuesta intersujeto, teniendo en cuenta la respuesta farmacodinamia a Clopidogrel, como por ejemplo con el grado de inhibición de la función plaquetaria o la diferencia en la actividad plaquetaria pre y post tratamiento. La inhibición de la agregación plaquetaria es generalmente medida, como porcentaje de reducción en la agregación plaquetaria inducida por ADP, post inicio del tratamiento antiplaquetario comparado con la base. (54)

El estudio de la función plaquetaria fue inicialmente desarrollado para estudiar la fisiología plaquetaria en pacientes con alteraciones hemorrágicas. El uso de la inhibición de la agregación plaquetaria para medir la respuesta farmacodinamia de los agentes antiplaquetarios es una aplicación más reciente de esta técnica. (54)

Varios estudios han examinado la variabilidad la respuesta plaquetaria con Clopidogrel, como con la aspirina estos estudios son limitados por la carencia de una definición de consenso y una metodología estandarizada y uso de varios umbrales para definir la no

respuesta; haciendo difícil establecer conclusiones generales. Sin embargo la evidencia ha demostrado notable variabilidad interindividual en la respuesta a Clopidogrel.

Varios estudios han demostrado variabilidad en la respuesta a Clopidogrel interindividual, en pacientes que reciben dosis de carga de 300 o 600 mg, seguido por el régimen estándar. En un estudio de 160 pacientes sometidos a PCI se demostró que una dosis de carga de 600 mg de Clopidogrel, reducía la incidencia de no respuesta, y conseguía una agregación plaquetaria mayor postratamiento, más que una dosis de 300 mg. Por lo tanto cuando se comparó la dosis de 300 mg, con 600 mg y 900 mg, se demostró que prevenía mayor inhibición de la agregación plaquetaria a la hora, y que fue mantenida por más de 24 horas. (25)

En estudios que usan inhibición de la agregación plaquetaria (IPA), la prevalencia de no respondedores (IPA <10%), varía incluyendo 5% a las 4 horas, 31% a las 24 horas, 22% a los 5 días, y 35% a los 7 días.

EXTENSION DEL FENOMENO DE RESISTENCIA

La frecuencia de resistencia a Clopidogrel evaluada principalmente por medio del método de transferencia de luz, varía entre 5 a 44% según los datos disponibles (55,56). De acuerdo a un metaanálisis reciente la inhibición incompleta de plaquetas a Clopidogrel por pruebas de laboratorio está presente en el 21% de los pacientes, lo que sería uno de cada 5 pacientes sometidos a PCI (57).

La extremadamente gran variabilidad reportada en las tasas de resistencia, es debida a la ausencia de una definición unificada con las actuales pruebas de laboratorio, a la heterogeneidad en los diferentes grupos de estudio y a los diferentes protocolos.

En relación a la indicación de monitoreo de la función plaquetaria las actuales guías solo recomiendan con un nivel IIB en pacientes, en aquellos en que la trombosis del stent pueda traer consecuencias devastadoras, en estos pacientes se recomienda duplicar la dosis, en caso de tener un porcentaje de antiagregación menor del 50% (33).

IMPLICACIONES CLINICAS DE LA VARIABILIDAD EN LA RESPUESTA A CLOPIDOGREL

Como con la aspirina, la variabilidad en la respuesta a Clopidogrel se relaciona con eventos clínicos adversos, entre los pacientes con PCI aquellos con mayor reactividad a la agregación inducida por ADP posttratamiento o menor inhibición de la agregación plaquetaria inducida por ADP, tienen una mayor incidencia de eventos cardiovasculares pos procedimiento (52).

Un estudio demostró la relación entre la agregación plaquetaria inducida por ADP y resultados clínicos, 60 pacientes con IAM con elevación del ST sometido a PCI mas stent, fueron estratificados en 4 cuartiles de acuerdo a la agregación plaquetaria inducida por ADP, siendo los pacientes en el primer cuartil lo que tenían menor respuesta a Clopidogrel. Durante los 6 meses de seguimiento hubo 8 eventos cardiovasculares mayores (incidencia de 13%); 40% en el primer cuartil vs 6.7% en el segundo cuartil presentaron un evento cardiovascular, y ninguno en el tercero y cuarto cuartil (p 0.007) (19).

En otro estudio prospectivo Cuisset fue el primero en demostrar en una serie de pacientes con IAM sin ST sometidos a PCI más stent que recibían terapia dual, un umbral de >70 % de inhibición plaquetaria, identifica no solamente a los bajos respondedores a Clopidogrel si no, a aspirina y es un predictor de eventos cardiovasculares mayores. A un mes el riesgo de eventos cardiovasculares recurrentes, fue significativamente asociado con el cuartil de pacientes que demostraron más baja respuesta plaquetaria (mayor agregación) con Clopidogrel vs los cuartiles de menor agregación plaquetaria máxima inducida por ADP. Notablemente una respuesta baja a aspirina se asoció con una baja respuesta a Clopidogrel (p 0.003), pero no tuvo una contribución significativa a los resultados cardiovasculares (24).

En un análisis similar de 196 pacientes post PCI (100% con aspirina, 84% con Clopidogrel), se demostró que el riesgo de eventos isquémicos fue más alto en los pacientes con mayor grado de agregación inducida por ADP (32%) y que los pacientes con

mayor incidencia de eventos isquémicos mostraron un mayor promedio de agregación postramiento (25).

El más grande estudio hasta la fecha (n=802 pacientes), investigo resultados clínicos post-PCI, los niveles de agregación plaquetaria inducido por ADP, inmediatamente antes de PCI, en pacientes tratados pretratamiento con una carga de 600 mg de Clopidogrel, correlacionado con la incidencia de eventos cardiacos mayores a 30 días. La incidencia incremento significativamente de 0.5% en los dos cuartiles de menor agregabilidad plaquetaria (<14%) a 3.1-3.5% en los 2 cuartiles de más alta agregación plaquetaria. Un incremento de 10% en la agregación plaquetaria antes del procedimiento se asoció con un OR de 1.32 para eventos cardiovasculares mayores a 30 días (47).

En un estudio retrospectivo pacientes con implante de stent, que recibieron Clopidogrel en el estudio Clopidogrel effect on platelet Reactivity in patients with Stent Thrombosis (CREST), el riesgo de trombosis tardía del stent, fue asociado con mayor agregación plaquetaria (agregometrias óptica usando 5 o 20 micromol LADP), mayor actividad del receptor GPIIb/IIIa, y mayor reactividad del receptor P2Y12, comparada con pacientes que no experimentaban trombosis del stent (45).

VALORACION DE RESISTENCIA

El metabolito tiol del Clopidogrel, el cual inhibe el receptor plaquetario P2Y12, es generado por dos pasos metabólicos hepáticos, por lo tanto la variabilidad en la respuesta a Clopidogrel puede ser debida a cambios en el metabolismo hepático, o en el receptor P2Y12.

La actividad metabólica de las enzimas del grupo P450 tienen notable variación interindividual, CYP3A4*1B (rs2740574), CYP3A5*3 (rs776746) y CYP2C19*2 (rs4244285), las cuales han sido limitadas en modular la respuesta a Clopidogrel. Sin embargo únicamente la asociación entre el polimorfismo CYP2C19*2 (SNP rs4244285, AA genotipo), y la respuesta a Clopidogrel ha sido validado en individuos sanos y con síndromes coronarios agudos. Los medicamentos que interactúan o que son metabolizados por la vía del citocromo P450, pueden influir en la biodisponibilidad del Clopidogrel (52).

POSIBLES ABORDAJES PARA MANEJO DE RESISTENCIA

Uno de ellos sería el aumento en la dosis como ya ha venido planeándose en este escrito, sin embargo otra opción promisoría serían los nuevos antiagregantes plaquetarios, uno irreversible (Prasugrel) y dos reversibles (ticagrelor y cangrelor), han pasado estudios de fase III (58).

Prasugrel es una prodroga que necesita un solo paso hepático para generar su metabolito activo. Por lo tanto el metabolito activo del prasugrel es generado más fácil, y en mayores cantidades que el de Clopidogrel, resultando en una mayor inhibición de la agregación plaquetario y en una menor tasa de no respondedores (58).

Prasugrel ha sido comparado con Clopidogrel en el JUMBO-TIMI 26 (Joint Utilization of Medications to Block platelets optimally – Thrombosis in Myocardial Infarction 26). Este estudio de fase II comparo tres regímenes diferentes de dosis de Prasugrel, con la dosis estándar de Clopidogrel en 904 pacientes sometidos a PCI con un seguimiento de 30 días.

No hubo diferencias entre grupos en términos de sangrado y no hubo diferencia entre las tres dosis de Prasugrel estudiadas (59).

El estudio TRITON-TIMI 38 (Trial to Assess Improvement in Therapeutic Outcomes by Optimizing Platelet Inhibition with Prasugrel– Thrombolysis in Myocardial Infarction) es el más grande estudio que compara cabeza a cabeza prasugrel con Clopidogrel, que demostró una disminución significativa en la tasa de eventos cardiovasculares en el grupo de Prasugrel. El punto final de eventos cardiovasculares ocurrió en el 12.1% de los pacientes que recibieron Clopidogrel y el 9.9% de los que recibieron Prasugrel (60).

El más reciente estudio sobre antiagregantes plaquetarios es el estudio PLATO (The Study of Platelet Inhibition and Patient Outcomes) evaluó ticagrelor vs Clopidogrel en la prevención de eventos cardiovasculares en 18624 pacientes con síndromes coronarios agudos, con un seguimiento de 12 meses, encontrando que el punto final primario que fue un compuesto de muerte de causa cardiovascular, IAM y eventos cerebrovasculares ocurrió en el 9.8% en los pacientes que recibieron ticagrelor vs 11.7% en los que recibieron Clopidogrel, además un hubo una reducción significativa en la tasa de muerte de origen cardiovascular (4.0 vs 5.1%) (61).

Algunos investigadores han propuesto el uso de inhibidores de la IIb/IIIa (61), otros han considerado aumentar la dosis de mantenimiento a 150 mg (34,37), y un último grupo adicional un tercer medicamento antiagregante como el cilostazol (63).

Actualmente se desarrollan estudios para reevaluar la dosis de Clopidogrel como el CURRENT/OASIS 7, con el propósito de mejorar los resultados clínicos (64). El estudio GRAVITAS estudia la dosis de 150 mg de Clopidogrel en paciente con resistencia a Clopidogrel posterior a implante de stent medicados (65).

METODOLOGIA

TIPO Y DISEÑO GENERAL DEL ESTUDIO

Se trata de un estudio descriptivo sobre la frecuencia de resistencia a Clopidogrel por el método de agregometria por transferencia de luz en una muestra de pacientes sometidos a intervención coronaria percutánea en el servicio de hemodinamia de la Fundación cardiointantil.

ASPECTOS ÉTICOS

El diseño del estudio se presentara a consideración de los comités de ética clínica y de investigación de la Fundación Cardiointantil-Instituto de cardiología, y de la facultad de medicina de la Universidad del Rosario, todos los pacientes incluidos deberán firmar un consentimiento informado. Se considera una investigación de riesgo mínimo según el artículo 11 título II capítulo 1 de la resolución 008430 de 1993 que reglamenta las normas científicas, técnicas y administrativas de la investigación en salud en Colombia. Los datos recolectados durante el estudio serán usados para propósitos exclusivos de investigación y se maneja la información conservando la confidencialidad de los datos.

La participación en el estudio es voluntaria y el hecho de no participar no implica ningún cambio en las conductas terapéuticas por parte del servicio de Hemodinamia, las muestras de sangre son utilizadas únicamente con el fin de evaluar la agregación plaquetaria, ningún otro tipo de análisis es realizado a las muestras. Finalmente, los pacientes están en libertad de rehusarse a continuar en el estudio en cualquier momento después de haber dado su consentimiento.

POBLACION DE REFERENCIA Y MUESTRA

Pacientes sometidos a angioplastia más implante de stent ya sea medicado o convencional que hayan recibido tratamiento previo con al menos 600 mg de Clopidogrel antes del procedimiento, y ácido acetil salicílico 100 mg.

CRITERIOS DE INCLUSION Y DE EXCLUSION

Los criterios de inclusión:

1. Hombres o mujeres mayores de 18 años
2. Sometidos a intervención coronaria percutánea exitosa.
3. PCI indicada por enfermedad crónica estable o síndrome coronario agudo con o sin elevación del ST
4. Pacientes en capacidad de firmar el consentimiento informado.

Los criterios de exclusión incluyeron:

1. Uso de anticoagulación oral crónica
2. Contraindicaciones para el uso de Clopidogrel, ASA, o heparina,
3. Uso periprocedimiento de un inhibidor de la GP IIb/IIIa.
4. Hemodiálisis
5. Inestabilidad hemodinámica,
6. Trombocitopenia (<100.000 plaquetas),
7. Cáncer activo.
8. Hematocrito mayor de 55% o menor de 30%

Antes del cateterismo todos los pacientes recibieron ASA y una carga de Clopidogrel de 600 mg. El cateterismo fue realizado según el protocolo del servicio de hemodinámica. La toma de la muestra se realizara entre el 7° a la 10° día de realizado el procedimiento. También se realizara una toma entre las primeras 18 a 24 horas en 25 pacientes. La

elección del tipo de stent de dejo a criterio del hemodinamista. Todos los pacientes recibieron una dosis intraarterial de heparina entre 100 a 140 U/Kg de heparina.

ESTIMACION DE TAMAÑO DE MUESTRA

Asumiendo una proporción de 20% de resistencia a Clopidogrel, con un poder de 80% y un error alfa del 5% la inclusión de 150 pacientes, puede descartar una prevalencia entre 11.4% y 29.5%.

Para efectos de estudios de exploración de asociación, bajo las mismas asunciones un número absoluto de 30 eventos (20% de 150 pacientes), permitiría identificar un OR al menos de 3.5 en un factor presente en al menos el 30% de la población sin resistencia.

PROCEDIMIENTO

EXTRACCION DE LA MUESTRA

Luego de constatar el cumplimiento de los criterios de inclusión y de exclusión, se procederá a explicar al paciente las características del estudio, haciendo énfasis en su seguridad, en la privacidad de los datos, y el uso exclusivo de la información para fines académicos, en caso de aceptar participar se procede a solicitar la firma del consentimiento (anexo No 2) y posteriormente se realizara la entrevista para llenar el formato de recolección de datos (anexo No 1).

La toma de la muestra se realizara entre el 7° y el 10° día posterior a la intervención. Se tomaran muestras de sangre con método aséptico, con un volumen de 10 ml, el cual se depositara en 2 tubos con citrato de sodio al 3.2%, mezclando por inversión para evitar la hemolisis de la muestra.

TRANSPORTE DE LA MUESTRA

Una vez tomada la muestra cómo se explicó anteriormente, se procederá a rotular los tubos con los datos de los pacientes, y en un lapso no mayor a 30 minutos son transportadas en posición vertical y a temperatura ambiente al laboratorio para ser procesadas.

PROCESAMIENTO DE LA MUESTRA

Al ingresar las muestras al laboratorio se realizara un recuento de plaquetas para asegurar un mínimo de 100.000 plaquetas, teniendo en cuenta que las muestras con un recuento plaquetario menor no tienen validez diagnóstica y es un criterio de exclusión. La prueba de agregación plaquetaria se realizará el mismo día, dentro de las tres (3) horas después de obtenida la muestra.

La agregación plaquetaria se cuantifica utilizando el equipo AGREGÓMETRO PACKS-4 (Platelet Aggregation Chromogenic Kinetic System) de Helena Laboratorios, que es un analizador que mide la agregación de plaquetas humanas por el método de absorbancia usando diferentes agonistas, los cuales son leídos en cuatro canales simultáneamente.

Se obtendrán dos tipos de plasma: Plasma Rico en Plaquetas (PRP) el cual se centrifugará 5 minutos a 1000 revoluciones por minuto (rpm), y un Plasma Pobre en Plaquetas (PPP) centrifugado a 3500 rpm durante 10 minutos.

El PRP simula el 100% de agregabilidad plaquetaria, el PPP representa el 0% de agregabilidad plaquetaria y es proporcional al número de plaquetas. Así, al suministrar el agonista se produce un acumulo plaquetario que disminuye la densidad óptica del PRP. De la diferencia de dichas absorbancia se establece el porcentaje de agregación plaquetaria.

Las sustancias utilizadas como agonistas de la agregación plaquetaria son: ADP 20 μ M; éstas sustancias son utilizadas como reactivo liofilizado. Los reactivos que serán usados provienen de Helena Laboratorios; distribuidos por Cethus Lab Ltda. Los kits, deben

conservarán un mismo lote, durante todo el estudio y se realiza la estandarización inicial de los resultados con plasma rico en plaquetas control.

Los resultados finales se visualizan en una gráfica tiempo vs. Porcentaje de agregación plaquetaria. Los rangos biológicos de referencia son de 0% a 150%.

DEFINICIONES Y RESULTADOS CLINICOS

La resistencia será definida como un porcentaje de agregación plaquetaria mayor del 50% luego de la estimulación con 20 Mmol de ADP. Se tendrán en cuenta las características epidemiológicas de la población como la edad, sexo, presencia de comorbilidades como hipertensión arterial, diabetes mellitus, tabaquismo, obesidad, ingesta de medicamentos como inhibidores de bomba de protones, inhibidores de la receptación de serotonina, benzodiazepinas.

VARIABLES

Definición de las Variables

Cualitativas	
Presentación Clínica	
SCA con elevación del ST	Elevación persistente de al menos 0.1 mV en al menos dos derivaciones continuas, o la presencia de un nuevo bloqueo completo de rama izquierda
SCA sin elevación del ST	Al menos dos de los siguientes 3 criterios : Cambios en el segmento ST que sugieran isquemia, con un biomarcador positivo o múltiples factores de riesgo para eventos coronarios agudo
Hipertensión arterial	Antecedentes de hipertensión arterial
Diabetes mellitus	Antecedentes de diabetes mellitus
Obesidad	IMC mayor o igual a 30 kg/m ²
Dislipidemia	LDL >100, O HDL <40, O TRIGLICERIDOS >150
Enfermedad renal crónica	Creatinina mayor o igual a 2.5
Resistencia	
Resistencia al Clopidogrel	Agregación medida con LTA estimulada con 20 μM de ADP mayor a 50%.
Medicación previa	
Uso Crónico de ASA	Pacientes que ingieren al menos 100 mg de Aspirina por día durante los últimos 30 días.

Tratado con ASA	Todo paciente con uso crónico de Aspirina o que recibió dosis de carga entre 300 mg de Aspirina al menos 6 horas antes de la toma de las muestras seguido por 100 mg día como mantenimiento.
Uso Crónico de Clopidogrel	Pacientes que ingieren al menos 75 mg de Clopidogrel por día durante los últimos 30 días.
Tratado con Clopidogrel	Todo paciente con uso crónico de Clopidogrel o que recibió dosis de carga entre 600 de Clopidogrel al menos 12 horas antes de la toma de muestras y dosis de mantenimiento de 75 mg día
Uso de inhibidores de bomba de protones	Uso en los últimos 7 días de omeprazol, esomeprazol, lanzoprazol
Doble Antigregación	Pacientes que reciben de forma simultánea Aspirina y Clopidogrel, la respuesta se evalúa en relación al agonista específico en LTA, Ac Araquidónico para la Aspirina y ADP para el Clopidogrel
Medicación Concomitante	Se describen los medicamentos más frecuentemente utilizado durante las 24 horas previas a la inclusión dentro del estudio y que puedan tener interacción con la respuesta a los antiagregantes plaquetarios
Cuantitativas	
Edad	Medida en Años cumplidos.
Agregación Plaquetaria	
% de agregación con ADP	Resultado en porcentaje de la agregación con LTA en el suero rico en plaquetas ante la presencia de 20 μ M de ADP.
Recuento de Plaquetas	Numero de plaquetas por mm^3

ANALISIS DE LOS DATOS

Se realizó una descripción de las características generales de la población mediante estadística descriptiva para variables cualitativas con proporciones y para variables cuantitativas mediante promedios con sus correspondientes intervalos de confianza para el 95%. Se compararan las diferencias entre la presencia o no de resistencia a Clopidogrel con los puntos finales mediante la prueba T de Student pareada o Mann- Withney de acuerdo a la distribución de la variable.

TECNICAS Y PROCEDIMIENTOS PARA LA RECOLECCION DE INFORMACIÓN

La recolección completa de la información clínica y los archivos de las Formas de Recolección de Datos serán evaluados por uno de los investigadores quien de forma periódica revisara la base de datos para confirmar la recolección completa de estos, tanto en el laboratorio clínico como en el servicio de Hemodinamia se guardaran copias de los resultados de la agregación plaquetaria de cada paciente. Otro investigador actuara como monitor verificando que los datos recolectados en el formato de recolección coincidan con los datos de los archivos clínicos, que estos estén completos y sean válidos. También se mantendrá un archivo de las visitas del estudio y el cumplimiento de los tiempos establecido para la recolección de datos y de muestras de laboratorio. Todas las muestras serán recolectadas y analizadas por personal entrenado.

Después de completar las formas de recolección del estudio, los datos serán revisados por uno de los investigadores para monitorizar que estén completos, legibles, válidos y tengan consistencia interna. Todos los errores detectados serán reportados y apropiadamente corregidos por la persona quién originalmente recolecto la información. Todas las correcciones en los registros serán anotadas con fecha e iniciales de la persona que las edito.

Inmediatamente después que una forma de recolección de datos sea corregida, esta será incluida en una base de datos computarizada. Antes del análisis final los datos serán comparados en la base electrónica con los datos obtenidos en las forma manuales de los registros. En caso de encontrar discrepancia entre las bases de datos y los archivos impresos, reconfirmará la información con la historia clínica de cada paciente. Los errores en los datos ingresados serán corregidos en ambos archivos y la comparación y proceso de corrección se repetirá hasta que ambas bases de datos fueron idénticas. Estas bases de datos originales del estudio se archivarán en diferentes medios magnéticos con una adecuada identificación y protección para evitar alteraciones o pérdida de la información.

INSTRUMENTOS A UTILIZAR

Se utilizara un formato de entrevista para recolectar los datos generales del paciente y sus datos clínicos como comorbilidades, medicamentos que recibe y hallazgos del cateterismo cardiaco, además previo a este se utilizara un formato de consentimiento informado.

METODOS PARA EL CONTROL DE CALIDAD DE LOS DATOS

Las muestras de laboratorio serán procesadas por el grupo de hematología del laboratorio clínico de la Fundación CardioInfantil cumpliendo los estándares de calidad exigido para la prestación de este servicio por la secretaria de salud y con los controles establecidos en su interior para tal fin se utilizara el mismo método.

Se establecieron los protocolos descritos a continuación para la obtención, transporte y procesamiento de las muestras, al igual que un método de análisis para las muestras.

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

MESES	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
Realización del Protocolo																
Obtener Financiación																
Aprobación por Comités																
Recolección de Pacientes																
Análisis Estadístico																
Realización del Documento Final																

PRESUPUESTO

PERSONAL			
Investigadores			\$0
Análisis Estadístico			\$ 1.000.000
Auxiliar administrativo			\$ 500.000
Total			\$1.500.000

MATERIAL	N	V. Unitario	
Reactivos laboratorio	175	\$31.000	\$5.425.000
Papelería			\$500.000
Total			

Gastos Indirectos			
Administración			-
Comité de ética			-
Imprevistos			\$500.000
TOTAL			\$7.525.000

Los recursos para la financiación de este estudio provendrán de fondos propios del servicio de hemodinámica.

RESULTADOS

Se incluyeron en el estudio un total de 63 pacientes, 78% de los cuales fueron de sexo masculino y con edad promedio de 62,03 años (DE 9,08). Se verificó la distribución normal de las variables a incluir en los análisis.

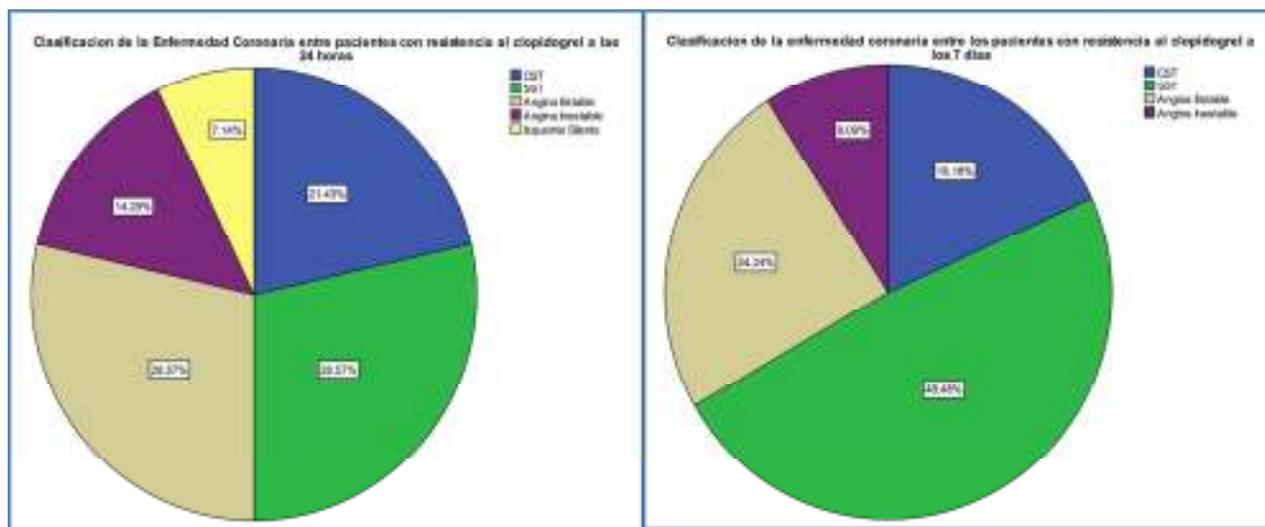
Se encontró que el promedio de los valores de agregometría para las 24 horas fue de 43,66 (DE 16,57) y de 55,24 (DE 15,49) para los 7 días en el grupo total. Estas dos variables tuvieron un comportamiento normal de acuerdo a la prueba de Kolmogorov-Smirnov. No se encontraron correlaciones significativas (Pearson) entre la edad de los pacientes y los valores de agregometría para 24 horas y 7 días, así como tampoco entre los valores de las dos agregometría.

Se encontró un porcentaje de resistencia al Clopidogrel a las 24 horas de 36,8% (n=38) y de 70,2% (n=47) a los 7 días. Sólo 22 pacientes tuvieron muestras en los dos momentos. Entre estos se encontró un coeficiente de concordancia Kappa bajo (-0,92, sig.=0,59) para la resistencia al Clopidogrel.

Tabla 1. Características demográficas de la población según resistencia al clopidogrel a las 24 horas y a los 7 días.

Variable		Características de los pacientes con resistencia al clopidogrel a las 24 horas		Características de los pacientes con resistencia al clopidogrel a los 7 días	
		Frecuencia	Porcentaje	Frecuencia	Porcentaje
Sexo	Hombre	13,00	92,86	23,00	69,70
	Mujer	1,00	7,14	10,00	30,30
HTA		9,00	64,29	23,00	69,70
Dislipidémico		8,00	57,14	21,00	63,64
Diabético		5,00	35,71	6,00	18,18
Enfermedad Coronaria	CST	3,00	21,43	6,00	18,18
	SST	4,00	28,57	16,00	48,48
	Angina Estable	4,00	28,57	8,00	24,24
	Angina Inestable	2,00	14,29	3,00	9,09
	Isquemia Silente	1,00	7,14		
Total		14,00	100,00	33,00	100,00

Figura 1. Presentación de la enfermedad coronaria de la población según resistencia al clopidogrel a las 24 horas y a los 7 días.



Se practicó prueba de ANOVA para determinar la diferencia de promedios de agregometrías según la presentación clínica de la enfermedad (CST, SST, angina estable o inestable, enfermedad silente), sin encontrarse diferencias estadísticamente significativas.

En cuanto al estudio de las variables dicotómicas con relación a los promedios de agregometría a las 24 horas y a los 7 días, los resultados se resumen en la Tabla 2.

Tabla 2. Promedios de agregometrías en las 24 horas y los 7 días de acuerdo a las variables dicotómicas estudiadas.

T-Test							
			N	Promedio	DE	ES de la Media	Sig.
Agregometria a las 24 h	SEXO	Hombre	31	44,90	16,82	3,02	0,63
		Mujer	4	46,85	5,04	2,52	
Agregometria a los 7d	SEXO	Hombre	35	54,55	16,68	2,82	0,99
		Mujer	8	54,49	12,80	4,53	
Agregometria a las 24 h	ASA	No	23	40,47	15,71	3,28	0,15
		Si	15	48,57	17,20	4,44	
Agregometria a los 7d	ASA	No	25	54,22	15,78	3,16	0,64
		Si	22	56,40	15,45	3,29	
Agregometria a las 24 h	CLOPIDOGREL	No	31	43,24	17,24	3,10	0,71
		Si	7	45,59	14,22	5,38	
Agregometria a los 7d	CLOPIDOGREL	No	34	54,39	14,87	2,55	0,58
		Si	13	57,47	17,48	4,85	
Agregometria a las 24 h	HTA	No	20	40,70	14,66	3,28	0,26
		Si	18	46,97	18,33	4,32	
Agregometria a los 7d	HTA	No	16	51,28	15,41	3,85	0,21
		Si	31	57,29	15,39	2,76	
Agregometria a las 24 h	DISLIPIDEMIA	No	18	40,30	15,52	3,66	0,24
		Si	20	46,70	17,30	3,87	
Agregometria a los 7d	DISLIPIDEMIA	No	21	50,60	16,70	3,64	0,07
		Si	26	59,00	13,64	2,67	
Agregometria a las 24 h	DIABETES	No	31	40,89	16,03	2,88	0,03
		Si	7	55,96	13,90	5,26	
Agregometria a los 7d	DIABETES	No	40	54,01	16,14	2,55	0,07
		Si	7	62,30	8,91	3,37	
Agregometria a las 24 h	TABAQUISMO	No	38	43,67	16,58	2,69	
		Si	0(a)	,	,	,	
Agregometria a los 7d	TABAQUISMO	No	47	55,24	15,50	2,26	
		Si	0(a)	,	,	,	
Agregometria a las 24 h	CREATININA MAYOR A 2,5	No	37	44,61	15,75	2,59	
		Si	1	8,90	,	,	
Agregometria a los 7d	CREATININA MAYOR A 2,5	No	46	55,24	15,67	2,31	
		Si	1	55,60	,	,	

Agregometria a las 24 h	IMC MAYOR A 30	No	34	42,25	15,64	2,68	0,31
		Si	4	55,75	21,96	10,98	
Agregometria a los 7d		No	43	56,33	15,06	2,30	0,24
		Si	4	43,58	17,56	8,78	
Agregometria a las 24 h	IECA	No	32	44,94	13,64	2,41	0,73
		Si	5	39,86	30,82	13,78	
Agregometria a los 7d		No	37	55,55	14,75	2,42	0,97
		Si	9	55,24	19,64	6,55	
Agregometria a las 24 h	ARA2	No	30	43,40	18,00	3,29	0,80
		Si	8	44,68	10,40	3,68	
Agregometria a los 7d		No	35	56,81	14,23	2,41	0,32
		Si	12	50,69	18,66	5,39	
Agregometria a las 24 h	BETABLOQUE ADOR	No	26	43,38	18,43	3,61	0,86
		Si	12	44,29	12,33	3,56	
Agregometria a los 7d		No	29	54,20	16,39	3,04	0,55
		Si	18	56,93	14,22	3,35	
Agregometria a las 24 h	ESTATINA	No	28	42,81	18,74	3,54	0,47
		Si	10	46,06	8,24	2,61	
Agregometria a los 7d		No	31	55,69	14,78	2,66	0,80
		Si	16	54,38	17,27	4,32	
Agregometria a las 24 h	NITRATO	No	38	43,67	16,58	2,69	
		Si	0(a)	,	,	,	
Agregometria a los 7d		No	46	55,15	15,65	2,31	
		Si	1	59,50	,	,	
Agregometria a las 24 h	TIAZIDA	No	36	43,45	16,94	2,82	0,66
		Si	2	47,55	9,69	6,85	
Agregometria a los 7d		No	43	56,26	15,42	2,35	0,18
		Si	4	44,38	13,48	6,74	
Agregometria a las 24 h	DIURETICO DE ASA	No	36	43,65	16,49	2,75	
		Si	1	61,90	,	,	
Agregometria a los 7d		No	43	56,13	15,19	2,32	0,69
		Si	3	51,90	15,76	9,10	
Agregometria a las 24 h	ANTICALCICO	No	35	43,85	16,76	2,83	0,79
		Si	2	38,15	22,98	16,25	
Agregometria a los 7d		No	43	54,79	15,81	2,41	0,46
		Si	4	60,13	12,18	6,09	
Agregometria a las 24 h	DA MAYOR A 70%	No	21	44,82	15,80	3,45	0,65
		Si	17	42,25	17,88	4,34	
Agregometria a los 7d		No	25	54,82	16,80	3,36	0,84
		Si	22	55,73	14,25	3,04	
Agregometria a las 24 h	DG MAYOR A 70%	No	37	43,39	16,71	2,75	
		Si	0(a)	,	,	,	
Agregometria a los 7d		No	46	54,97	15,55	2,29	
		Si	0(a)	,	,	,	
Agregometria a las 24 h	CX MAYOR A 70%	No	34	43,98	16,20	2,78	0,81
		Si	4	41,05	22,22	11,11	
Agregometria a los 7d		No	38	56,06	14,61	2,37	0,55
		Si	9	51,79	19,41	6,47	
Agregometria a las 24 h	OM 1 MAYOR	No	29	40,26	16,22	3,01	0,02

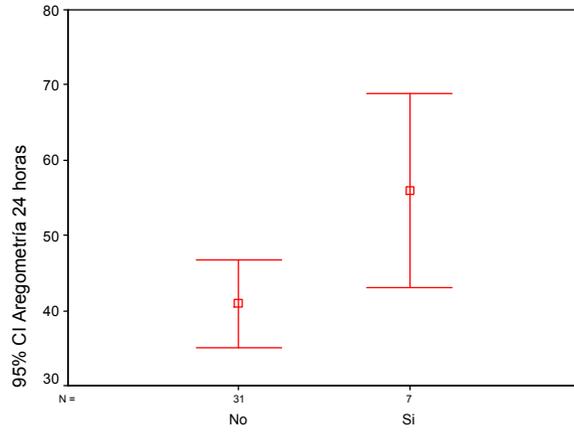
	A 70%	Si	9	54,67	13,12	4,37	
Agregometria a los 7d	A 70%	No	39	54,07	15,77	2,53	0,23
		Si	8	60,99	13,52	4,78	
Agregometria a las 24 h	OM 2 MAYOR A 70%	No	38	43,67	16,58	2,69	
		Si	0(a)	,	,	,	
Agregometria a los 7d	A 70%	No	47	55,24	15,50	2,26	
		Si	0(a)	,	,	,	
Agregometria a las 24 h	CD MAYOR A 70%	No	23	44,77	14,14	2,95	0,64
		Si	15	41,97	20,17	5,21	
Agregometria a los 7d	A 70%	No	27	54,49	17,74	3,41	0,77
		Si	19	55,79	12,35	2,83	
Agregometria a las 24 h	DP MAYOR A 70%	No	37	42,93	16,16	2,66	
		Si	1	71,00	,	,	
Agregometria a los 7d	A 70%	No	47	55,24	15,50	2,26	
		Si	0(a)	,	,	,	
Agregometria a las 24 h	ECTASIAS	No	38	43,67	16,58	2,69	
		Si	0(a)	,	,	,	
Agregometria a los 7d	A 70%	No	47	55,24	15,50	2,26	
		Si	0(a)	,	,	,	
Agregometria a las 24 h	STENTMED	No	27	47,14	15,97	3,07	0,05
		Si	11	35,15	15,54	4,68	
Agregometria a los 7d	A 70%	No	33	53,72	16,73	2,91	0,24
		Si	14	58,83	11,89	3,18	

(a) La ausencia de variabilidad no permitió el cálculo de la significancia.

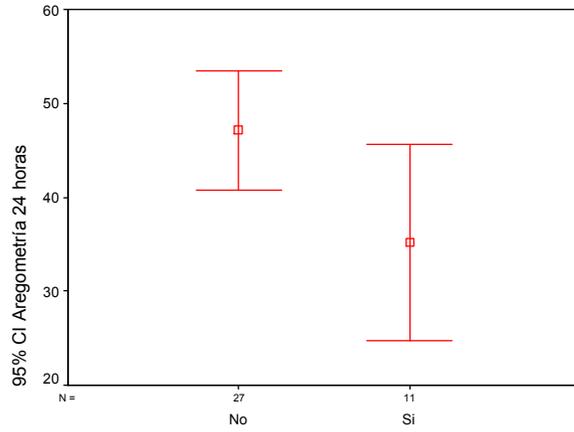
Los promedios de agregometría fueron significativamente mayores en las 24 horas para pacientes diabéticos, así como entre aquellos con lesiones de la arteria obtusa marginal mayores al 70%, pero significativamente menores entre los que recibieron implantación de stents medicados.

Los promedios de agregometría fueron significativamente mayores en los 7 días horas para pacientes dislipidémicos y diabéticos. A los 7 días se pierde la diferencia estadística de los promedios de agregometría con respecto al hecho de haber recibido implantación de un stent medicado.

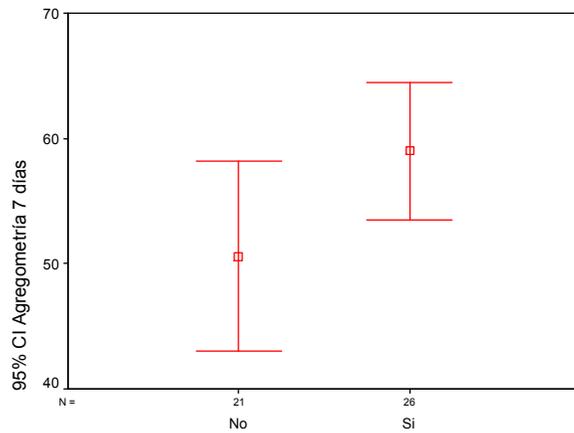
Figuras 2 a la 6. Barras de error estándar según promedios de agregometrías para diabetes, dislipidemia e implantación de stent medicado a las 24 horas y a los 7 días.



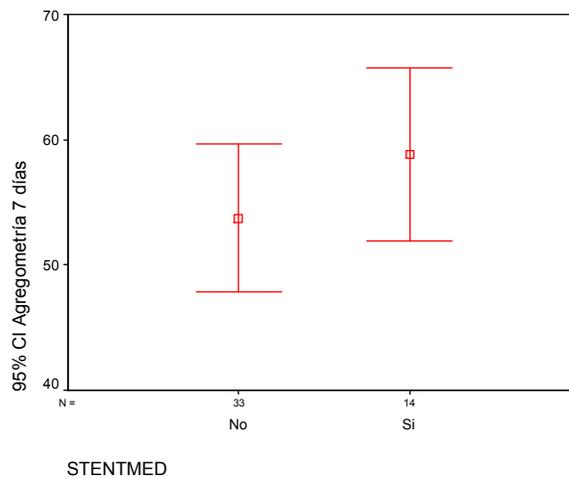
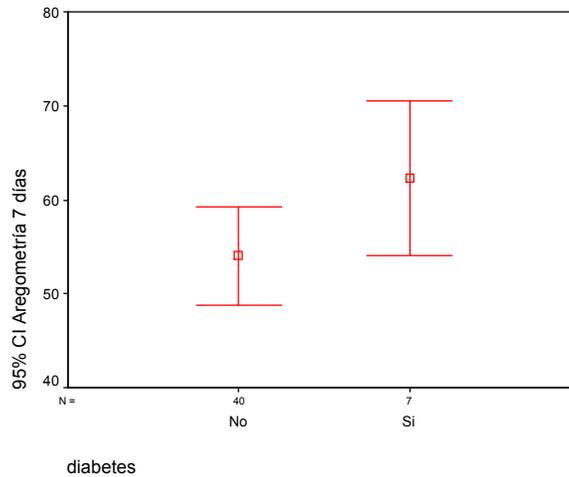
diabetes



STENTMED



dislipidemia



Se re-categorizó la variable promedio en una nueva según el punto de corte del 50% de agregometría según la definición de resistencia al clopidogrel, con el fin de determinar asociaciones y de verificar los hallazgos de las diferencias estadísticamente significativas en la prueba t.

Al determinar si las variables exploradas se asociaban a esta nueva variable, se confirmó la asociación entre resistencia al clopidogrel a las 24 horas y diabetes (OR 6,11, IC95% 0,99-37,49, sig.=0,036) e implantación de stent medicado (OR 0,10, IC95% 0,012-0,962, sig.=0,024).

Al determinar si las variables exploradas se asociaban a esta nueva variable, se confirmó una tendencia a la asociación entre resistencia al clopidogrel a los 7 días y dislipidemia (OR 3,15, IC95% 0,85-11,59, sig.=0,07). La existencia de este punto de corte en 50% de

agregometría para definición de resistencia al clopidogrel anula la asociación con diabetes (sig.=0,3) y con la implantación de stent medicado (sig.=0,41) vista previamente en la comparación de promedios.

DISCUSION

Los agentes antiplaquetarios, especialmente aspirina y Clopidogrel representan actualmente el principal tratamiento de la enfermedad arterial coronaria, no solo en eventos agudos como los síndromas coronarios, sino también en el contexto de la intervención coronaria percutánea (66). Sin embargo el efecto de estos medicamentos no es uniforme en todos los pacientes, de modo que los beneficios son variables. La actividad antiagregante del Clopidogrel ha sido descrita como insatisfactoria hasta en el 20% de los pacientes por diferentes estudios, con un incremento en el riesgo de eventos cardiovasculares mayores de hasta 8 veces (57). Las causas de esta pobre respuesta son múltiples, incluyendo mala adherencia, dosis inadecuada, alteraciones en el metabolismo, interacciones medicamentosas entre otras (67). El término resistencia a Clopidogrel ha sido utilizado para describir la ocurrencia de eventos cardiovasculares adversos a pesar de recibir esta medicación, lo que implica una inhibición parcial del receptor P2Y₁₂. En la literatura abundan la descripción de múltiples parámetros de laboratorio, con parámetros diferentes para categorizar puntos de corte de en la agregometría plaquetaria que ayuden a predecir la ocurrencia de este tipo de eventos.

El presente estudio es el primero en Colombia en demostrar la alta tasa de prevalencia de respuesta insatisfactoria a Clopidogrel presente en una población de individuos sometidos a intervención coronaria percutánea más implante de stent, luego de una dosis en bolo de Clopidogrel de 600 mg, más una dosis de mantenimiento de 75 mg, con una muestra tomada entre el día 7 a 10 luego de la intervención. Nuestros resultados arrojaron una prevalencia de resistencia del 70% bajo las condiciones descritas anteriormente. Este resultado está muy por encima del promedio de estudios realizados en otras latitudes, que muestran prevalencias entre el 30 al 40%. Es importante mencionar que nuestro estudio tomo muestras en un periodo de tiempo por encima del promedio utilizado por la mayoría de los estudios que está en la primeras 24 horas, y utilizo un subgrupo con medición en este periodo como patrón de comparación. Queda claro que la muestra tomada entre el 7 al 10 día por ingesta del bolo de Clopidogrel de 600 mg tiene mayor poder para identificar pacientes potencialmente resistentes, teniendo en cuenta que en este grupo la prevalencia

fue del 70% vs 38% en los pacientes en quienes la muestra fue tomada como patrón de comparación a las 18 a 24 horas del procedimiento.

Hemos podido evidenciar también una baja concordancia entre agregometría mayores a 50% entre las mediciones de las 24 horas y los 7 a 10 días. Solo un 10% de la agregometría iniciales predicen la resistencia medida en una segunda agregometría ($\kappa=-0,092$, significancia =0,59).

Estos resultados son similares a los reportados por un reciente metaanálisis que evaluó la alta reactividad plaquetaria en relación a resultados en pacientes sometidos a intervención coronaria percutánea, en este estudio se evidenció una tasa de resistencia mayor en pacientes con muestras tomadas después de 24 horas en relación a las tomadas entre 12 a 24 horas, 33.7 vs 28.7% (68). Sin embargo la evidencia no es totalmente a favor de estos hallazgos ya que también hay que mencionar estudios que han documentado una disminución de la agregación plaquetaria en el transcurso del tiempo (26% a las 24 horas, 21% a los 5 días y 15% a los 30 días post implante de stent) (69). Todo sin que a la fecha exista claridad al respecto.

Contrario a lo encontrado en otros estudios, la dosis de carga de Clopidogrel a 600 mg, no logro disminuir la prevalencia de resistencia en la muestra tomada a las 18 a 24 horas ni en la tomada a los 7 a 10 días. (70,71)

Nuestras frecuencia está por encima del promedio en los estudios realizados internacionalmente, esto podría deberse a una alteración genética en las enzimas implicada en el metabolismo del Clopidogrel, especialmente a nivel de la pérdida de función del CYP2C19*, por lo que se abriría la posibilidad de realizar estudios de genotipificación para confirmar esta hipótesis. Aunque estudios recientes han demostrado que el análisis de genotipificación para identificar la pérdida de la función del CYP no es muy efectivo en predecir la respuesta a Clopidogrel (72)

No se encontró evidencia de asociación ente los pacientes resistentes en términos de sexo, como si lo habían demostrado otros estudios en relación a la mayor reactividad plaquetaria en pacientes de sexo femenino (73)

Nuestro estudio no encontró evidencia de asociación entre la resistencia a Clopidogrel y la ingesta de ninguna medicación, es importante señalar, que el grupo de medicamentos más asociados a este tipo de intervención son los inhibidores de bomba de protones que fueron poco utilizados por nuestro grupo de pacientes, y que cada vez más queda sin mayor evidencia esta asociación (74).

Con respecto a las asociación de resistencia con otras comorbilidades encontramos mayor probabilidad de resistencia a Clopidogrel en pacientes diabéticos lo que ha sido suficientemente soportado por la literatura que muestran mayor tasa de reactividad plaquetaria en pacientes diabéticos, en un estudio de pacientes sometidos a PCI se encontró mayor reactividad plaquetaria y esta se asoció a mayor tasa de infarto periprocedimiento (11 vs 4%) (75)

Nuestro estudio encontró la deslipidemias como un factor asociado a la Resistencia a Clopidogrel, sin poderse hacer mención de estudios que hayan encontrado esta asociación en la literatura.

Con respecto al significado clínico de nuestros hallazgos, la habilidad de las diferentes pruebas de función plaquetaria para predecir resultados adversos, es materia aun de controversia. En un estudio de 802 pacientes sometidos a PCI electiva luego de un bolo de 600 mg de Clopidogrel, la reactividad plaquetaria mediada por agregometria plaquetaria por transferencia de luz fue un factor predictor de mortalidad , de infarto y de necesidad de reintervención a 30 días, (riesgo relativo 6.7, IC1.5 a 29) (22). Sin embargo un estudio reciente, POPULAR (76) que evaluó en más de 1000 pacientes sometidos a intervenciones coronarias programadas que implicaban el implante de stent , los resultados clínicos en pacientes con ingesta de Clopidogrel con base en resultados de 6 tipos diferentes de pruebas de laboratorio, incluida la utilizada en nuestro estudio (agregometria plaquetaria por transferencia de luz), habiéndose documentado una tasa de eventos más frecuente en los pacientes con alta vs normal reactividad plaquetaria, sin embargo los resultados en términos de sensibilidad y especificidad fueron modestos (55% a 63% y 59 a 64% respectivamente), además de ser incapaces de identificar pacientes con riesgo de sangrado.

Una alternativa de manejo de estos pacientes, fue el aumento en las dosis de mantenimiento de Clopidogrel, guiada por resultados de pruebas de función plaquetaria, sin embargo este abordaje recientemente se demostró que es insatisfactorio, debido al consumo de tiempo, costos, y al ser inefectivo en todos los pacientes (77). Otra alternativa es el inicio de Prasugrel y Ticagrelor que poseen inhibiciones plaquetarias más consistentes y mejores resultados en términos de eventos cardiovasculares adversos como se ha demostrado en estudios como el TRITON TIMI 38 (60) y el PLATO (61) respectivamente.

El presente estudio tiene como una limitación importante el reducido tamaño de la muestra, el cual representa una proporción de la muestra inicialmente propuesta de 150 pacientes. Además el uso de la técnica de agregometría por transferencia de luz, que aunque es una técnica ampliamente estudiada desde hace 50 años, tiene una reproducibilidad baja descrita entre diferentes laboratorios, producto de carencias en la estandarización, en puntos como dosis de ADP, tiempo de análisis, elección del anticoagulante entre otras (78), también ha sido sugerido que la carencia de control de variables preanalíticas puede introducir variabilidad en la respuesta plaquetaria (79). Por último la disponibilidad de pruebas más específicas para el análisis de la función del receptor P2Y₁₂ tales como el análisis cartométrico de flujo de fosfoproteína inducida por vasodilatador (VASP), podrían ser más específicas para evaluar la inhibición plaquetaria inducida por Clopidogrel (80). A pesar de los puntos anteriores la agregometría plaquetaria por transferencia de luz con ADP continúa siendo una de las técnicas más ampliamente utilizada para la evaluación de la función plaquetaria y con la que más experiencia se tiene.

En conclusión la resistencia plaquetaria a la acción del Clopidogrel representa un verdadero problema a la hora de iniciar tratamiento antiagregantes en los pacientes sometidos a intervención coronaria percutánea y a implante de stent, con frecuencias en nuestro medio que estarían por encima del promedio internacional. Lo anterior nos motiva a continuar con el reclutamiento de pacientes en nuestro estudio de modo que con un tamaño de muestra más grande nuestros resultados sean más consistentes.

REFERENCIAS

1. Hansson G. Inflammation, Atherosclerosis, and Coronary Artery Disease. *N Engl J Med* 2005; 352:1685-95.
2. David G, Patrono C. Platelet Activation and Atherothrombosis. *N Engl J Med* 2007; 357:2482-94.
3. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative metaanalysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high-risk patients. *BMJ* 2002; 324:71-86.
4. Tousoulis D, Briasoulis A, Dhamrait S, Antoniades C, Stefanadis C. Effective platelet inhibition by aspirin and clopidogrel: where are we now? *Heart* 2009;95:850-858
5. Chen ZM, Jiang LX, Chen YP, et al. Addition of clopidogrel to aspirin in 45,852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2005; 366:1607-21.
6. Sabatine MS, Cannon CP, Gibson CM, et al. Addition of clopidogrel to aspirin and fibrinolytic therapy for myocardial infarction with ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2005; 352:1179-89.
7. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, Chrolavicius S, Tognoni G, Fox KK. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2001; 345:494-502.
8. Steinhubl SR, Berger PB, Mann JT 3rd, Fry ET, DeLago A, Wilmer C, et al. Ear and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 288:2411-20.
9. Mehta SR, Yusuf S, Peters RJ, Bertrand M, Lewis B, Natarajan M, Malmberg K, Rupprecht H, Zhao F, Chrolavicius S, Copland I, Fox K, for the Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events trial (CURE) Investigators. Effects of pretreatment with Clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI-CURE study. *Lancet* 2001; 358:527-533.
10. Geisler T, Schaeffeler E, Dippon J, Winter S, Buse V, Bischofs C, Zuern C, Moerike K, Gawaz M, Schwab M. CYP2C19 and nongenetic factors predict poor responsiveness to clopidogrel loading dose after coronary stent implantation. *Pharmacogenomics* 2008; 9:1251-1259.
11. Wang T, Deepak L, Topol E. Aspirin and clopidogrel resistance: emerging clinical entity *European Heart Journal* (2006) 27, 647-654
12. Jaremo P, Lindahl TL, Fransson SG, Richter A. Individual variations of platelet inhibition after loading doses of clopidogrel. *J Intern Med* 2002; 252:233-8.
13. Gurbel PA, Bliden KP, Hiatt BL, O'Connor CM. Clopidogrel for coronary stenting: response variability, drug resistance, and the effect of pretreatment platelet reactivity. *Circulation* 2003; 107:2908-13.
14. Selwyn AP. Prothrombotic and antithrombotic pathways in acute coronary syndromes. *Am J Cardiol* 2003; 91:3H-11H.

15. Pena Ana, Collet J, Hulot J, Silvain J, Barthélémy O, Beygui F, Funck-Brentano C, Montalescot G. Can We Override Clopidogrel Resistance? *Circulation* 2009;119;2854-2857
16. Simon T, Verstuyft C, Mary-Krause M, Quteineh L, Drouet E, Méneveau N, Steg G, Ferrières J, Danchin N, Becquemont L, for the French Registry of Acute St-Elevation and Non–St-Elevation Myocardial Infarction (FAST-MI) Investigators. Genetic determinants of response to clopidogrel and cardiovascular events. *N Engl J Med.* 2009; 360: 363–375.
17. Mega JL, Close SL, Wiviott SD, Shen L, Hockett RD, Brandt JT, Walker JR, Antman EM, Macias W, Braunwald E, Sabatine MS. Cytochrome P-450 polymorphisms and response to clopidogrel. *N Engl J Med.* 2009; 360:354 – 362.
18. Desta Z, Zhao X, Shin JG, et al. Clinical significance of the cytochrome P450 2C19 genetic polymorphism. *Clin Pharmacokinet.* 2002; 41:913–958.
19. 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.
20. Lev EI, Patel RT, Maresh KJ, et al. Aspirin and clopidogrel drug response in patients undergoing percutaneous coronary intervention the role of dual drug resistance. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47:27–33.
21. Price M. Bedside Evaluation of Thienopyridine Antiplatelet Therapy. *Circulation* 2009;119;2625-2632
22. Hochholzer W, Trenk D, Bestehorn HP, Fischer B, Valina CM, Ferenc M, Gick M, Caputo A, Buttner HJ, Neumann FJ. Impact of the degree of per-interventional platelet inhibition after loading with clopidogrel on early clinical outcome of elective coronary stent placement. *J Am Coll Cardiol.* 2006; 48:1742–1750.
23. Geisler T, Langer H, Wydymus M, Gohring K, Zurn C, Bigalke B, Stellos K, May AE, Gawaz M. Low response to clopidogrel is associated with cardiovascular outcome after coronary stent implantation. *Eur Heart J.* 2006; 27:2420 –2425.
24. Cuisset T, Frere C, Quilici J, Barbou F, Morange PE, Hovasse T, Bonnet JL, Alessi MC. High post-treatment platelet reactivity identified low responders to dual antiplatelet therapy at increased risk of recurrent cardiovascular events after stenting for acute coronary syndrome. *J Thromb Haemost.* 2006;4:542–549
25. Gurbel PA, Bliden KP, Guyer K, Cho PW, Zaman KA, Kreutz RP, Bassi AK, Tantry US. Platelet reactivity in patients and recurrent events poststenting: results of the PREPARE POST-STENTING Study. *J Am Coll Cardiol.* 2005; 46:1820 –1826.
26. Buonamici P, Marcucci R, Migliorini A, Gensini GF, Santini A, Paniccia R, Moschi G, Gori AM, Abbate R, Antoniucci D. Impact of platelet reactivity after clopidogrel administration on drug-eluting stent thrombosis. *J Am Coll Cardiol.* 2007; 49:2312–2317.
27. Bliden KP, DiChiara J, Tantry US, Bassi AK, Chaganti SK, Gurbel PA. Increased risk in patients with high platelet aggregation receiving chronic

- clopidogrel therapy undergoing percutaneous coronary intervention: is the current antiplatelet therapy adequate? *J Am Coll Cardiol*. 2007; 49: 657–666.
28. Serebruany VL, Steinhubl SR, Berger PB, Malinin AI, Bhatt DL, Topol EJ. Variability in platelet responsiveness to clopidogrel among 544 individuals. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45:246–51.
 29. Acikel S, et al, The treatment of clopidogrel resistance: Triple antiplatelet therapy and future directions, *Int J Cardiol* (2009).
 30. Michelson AD, Frelinger AL, Furman MI. Resistance to antiplatelet drugs. *Eur Heart J* 2006; 8 Suppl G: G53–8.
 31. Cattaneo M. Aspirin and clopidogrel: efficacy, safety, and the issue of drug resistance. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004; 24:1980–7.
 32. Kurihara A, Hagihara K, Kazui M, Ishizuka T, Farid NA, Ikeda T. In vivo metabolism of antiplatelet agent clopidogrel: cytochrome P450 isoforms responsible for two oxidation steps involved in active metabolite formation. *Drug Dev Rev* 2005; 37(Suppl. 2):99.
 33. Verstuyft C, et al. Personalized medicine and antiplatelet therapy: ready for prime time? *European Heart Journal* (2009) 30, 1943–196.
 34. Steg PG, Bhatt DL, Wilson PW, D’Agostino R Sr, Ohman EM, Rother J, Liao 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.
 35. W. Kulickowski 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 Interventions 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
 36. Montalescot G, Sideris M, Meuleman C, et al. A randomized comparison of high clopidogrel loading doses in patients with non- ST-segment elevation acute coronary syndromes: the ALBION (Assessment of the Best Loading Dose of Clopidogrel to Blunt Platelet Activation, Inflammation and Ongoing Necrosis) Trial. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48:931–8.
 37. Thebault JJ, Kieffer G, Cariou R. Single-dose pharmacodynamics of clopidogrel. *Semin Thromb Hemost* 1999; 25(Suppl 2):3–8.
 38. Patti G, Colonna G, Pasceri V, et al. Randomized trial of high loading dose of clopidogrel for reduction of periprocedural myocardial infarction in patients undergoing coronary intervention: results from the ARMYDA-2 (Antiplatelet therapy for Reduction of Myocardial Damage During Angioplasty) study. *Circulation* 2005; 111:2099–106.
 39. von Beckerath N, Taubert D, Pogatsa-Murray G, et al. Absorption, metabolization, and antiplatelet effects of 300-, 600-, and 900-mg loading doses of clopidogrel: results of the ISAR CHOICE (Intracoronary Stenting and Antithrombotic Regimen: Choose Between 3 High Oral Doses for Immediate Clopidogrel Effect) Trial. *Circulation* 2005; 112:2946–50.
 40. Bates ER, Lau WC, Bleske BE. Loading, pretreatment, and interindividual variability issues with clopidogrel dosing. *Circulation* 2005; 111:2557–9.

41. Von Beckerath N, Kastrati A, Wieczorek A, et al. A double-blind, randomized study on platelet aggregation in patients treated with a daily dose of 150 or 75 mg of clopidogrel for 30 days. *Eur Heart J* 2007; 28:1814–19.
42. Angiolillo DJ, Shoemaker SB, Desai B, et al. Randomized comparison of a high clopidogrel maintenance dose in patients with diabetes mellitus and coronary artery disease: results of the Optimizing Antiplatelet Therapy in Diabetes Mellitus (OPTIMUS) study. *Circulation* 2007; 115:708–16.
43. Smith SC Jr, Feldman TE, Hirshfeld JW Jr, et al. ACC/AHA/SCAI 2005 guideline update for percutaneous coronary intervention—summary article: a report of the American College of Cardiology/ American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/SCAI Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for Percutaneous Coronary Intervention). *Circulation* 156–75. 2006;113:156-75
44. Frere C, Cuisset T, Moragne PE, et al. Effect of cytochrome P450 polymorphisms on platelet reactivity after treatment with clopidogrel in acute coronary syndrome. *Am J Cardiol* 2008; 101:1088–93.
45. 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.
46. 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; 109:3064–7.
47. Hochholzer W, Trenk D, Besthorn 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 Coll Cardiol* 2006; 48:1742–50.
48. Geisler T, Langer H, Wydymus M, et al. Low response to clopidogrel is associated with cardiovascular outcome after coronary stent implantation. *Eur Heart J* 2006; 27:2420–5.
49. Aleil B, Ravanat C, Cazenave JP, Rochoux G, Heitz A, Gachet C. Flow cytometric analysis of intraplatelet VASP phosphorylation for the detection of Clopidogrel resistance in patients with ischemic cardiovascular diseases. *J Thromb Haemost* 2005; 3:85–92.
50. Kunapuli SP, Ding Z, Dorsam RT, Kim S, Murugappan S, Quinton TM. ADP receptors—targets for developing antithrombotic agents. *Curr Pharm Des* 2003; 9:2303–2316.
51. Angiolillo DJ, Fernandez-Ortiz A, Bernardo E, Ramirez C, Cavallari U, Trabetti E, Sabate M, Hernandez R, Moreno R, Escaned J, Alfonso F, Banuelos C, Costa MA, Bass TA, Pignatti PF, Macaya C. Contribution of gene sequence variations of the hepatic cytochrome P450 3A4 enzyme to variability in individual responsiveness to clopidogrel. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006; 26:1895–1900.
52. Geisler T, Schaeffeler E, Dippon J, Winter S, Buse V, Bischofs C, Zuern C, Moerike K, Gawaz M, Schwab M. CYP2C19 and nongenetic factors predict poor responsiveness to clopidogrel loading dose after coronary stent implantation. *Pharmacogenomics* 2008; 9:1251–1259.

53. Kuchulakanti PK, Chu WW, Torguson R, Ohlmann P, Rha SW, Clavijo LC, Kim SW, Bui A, Gevorkian N, Xue Z, Smith K, Fournadjieva J, Suddath WO, Satler LF, Pichard AD, Kent KM, Waksman R. Correlates and long-term outcomes of angiographically proven stent thrombosis with sirolimus- and paclitaxel-eluting stents. *Circulation* 2006; 113:1108–1113.
54. Jennings L. Variability in Platelet Response to the Antiplatelet Agents Aspirin and Clopidogrel. *Crit Pathways in Cardiol* 2009; 8: 20–28.
55. Angiolillo DJ, Fernandez-Ortiz A, Bernardo E, Ramirez C, Barrera-Ramirez C, Sabate M, Hernandez R, Moreno R, Escaned J, Alfonso F, Banuelos C, Costa MA, Bass TA, Macaya C. Identification of low responders to a 300-mg clopidogrel loading dose in patients undergoing coronary stenting. *Thromb Res* 2005; 115:101–108.
56. Muller I, Besta F, Schulz C, Massberg S, Schonig A, Gawaz M. Prevalence of clopidogrel non-responders among patients with stable angina pectoris scheduled for elective coronary stent placement. *Thromb Haemost* 2003; 89:783–787.
57. Snoep JD, Hovens MM, Eikenboom JC, van der Bom JG, Jukema JW, Huisman MV. Clopidogrel nonresponsiveness in patients undergoing percutaneous coronary intervention with stenting: a systematic review and meta-analysis. *Am Heart J* 2007; 154:221–231.
58. Shalito I, et al. Novel Antiplatelet Agents in Development: Prasugrel Ticagrelor, and Cangrelor and Beyond. *American Journal of Therapeutics* 2009;19: 451–458 (2009)
59. Wiviott SD, Antman EM, Winters KJ, et al. Randomized comparison of prasugrel (CS-747, LY640315), a novel thienopyridine P2Y₁₂ antagonist, with clopidogrel in percutaneous coronary intervention: results of the Joint Utilization of Medications to Block Platelets Optimally (JUMBO)-TIMI 26 trial. *Circulation* 2005;111:3366–73
60. 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.
61. Wallentin L, et al, Ticagrelor versus Clopidogrel in Patients with Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med* 2009; 361.
62. Valgimigli M, et al. Intensifying Platelet Inhibition with Tirofiban in Poor Responders to Aspirin, Clopidogrel, or Both Agents Undergoing Elective Coronary Intervention *Circulation*. 2009; 119:3215-3222.
63. Ham Y, et al. Cilostazol in addition to aspirin and Clopidogrel improves long-term outcomes after percutaneous coronary intervention in patients with acute coronary syndromes: A randomized, controlled study. *Am Heart J* 2009; 157:733-9.
64. Mehta SR et al. Design and rationale of CURRENT-OASIS 7: a randomized, 2 x 2 factorial trial evaluating optimal dosing strategies for clopidogrel and aspirin in patients with ST and non-ST-elevation acute coronary syndromes managed with an early invasive strategy. *Am Heart J* 2008;156:1080-1088.e1.
65. Price M, et al. Evaluation of individualized clopidogrel therapy after drug-eluting stent implantation in patients with high residual platelet reactivity: Design and rationale of the GRAVITAS trial. *Am Heart J* 2009;157:818-824.e1.

66. Fefer P, Hod H, Matetzky S. Clopidogrel resistance—the cardiologist's perspective. *Platelets* 2007;18:175–81
67. Siller-Matula J, Schror K, Wojta J, Huber K. Thienopyridines in cardiovascular disease: focus on clopidogrel resistance. *Thromb Haemost* 2007; 97:385–93.
68. Aradi et al. Prognostic significance of high on-clopidogrel platelet reactivity after percutaneous coronary intervention: Systematic review and meta-analysis. *Am Heart J* 2010; 160:543-51.
69. Gurbel PA, Samara WM, Bliden KP. Failure of clopidogrel to reduce platelet reactivity and activation following standard dosing in elective stenting: implications for thrombotic events and restenosis. *Platelets* 2004; 15:95–9.
70. Cuisset T, Frere C, Quilici J, et al. Predictive values of posttreatment adenosine diphosphate-induced aggregation and vasodilator-stimulated phosphoprotein index for stent thrombosis after acute coronary syndrome in clopidogrel-treated patients. *Am J Cardiol* 2009; 104:1078-82.
71. Migliorini A, Valenti R, Marcucci R, et al. High residual platelet reactivity after clopidogrel loading and long-term clinical outcome after drug-eluting stenting for unprotected left main coronary disease. *Circulation* 2009; 120:2214-21.
72. Aleil B, Le'on C, Cazenave JP, Gachet C. CYP2C19*2 polymorphism is not the sole determinant of the response to clopidogrel: implications for its monitoring. *J Thromb Haemost* 2009; 7:1747–9.
73. Price M, et al. Predictors of Heightened Platelet Reactivity Despite Dual-Antiplatelet Therapy in Patients Undergoing Percutaneous Coronary Intervention. *Am J Cardiol* 2009; 103:1339 –1343.
74. Bhatt, DL, et al. Preliminary unpublished results from the COGENT trial.
75. Mangiacapra, F, Patti, G, Peace, A, et al. Comparison of platelet reactivity and Periprocedural outcomes in patients with versus without diabetes mellitus and treated with clopidogrel and percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol* 2010; 106:619?)
76. Breet, NJ, van Werkum, JW, Bouman, HJ, et al. Comparison of platelet function tests in predicting clinical outcome in patients undergoing coronary stent implantation. *JAMA* 2010; 303:754.
77. Bonello L, Camoin-Jau L, Arques S, Boyer C, Panagides D, Wittenberg O, et al. Adjusted clopidogrel loading doses according to vasodilator-stimulated phosphoprotein phosphorylation index decrease rate of major adverse cardiovascular events in patients with clopidogrel resistance: a multicenter randomized prospective study. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51:1404–11.
78. Cattaneo M. Aspirin and clopidogrel: efficacy, safety, and the issue of drug resistance. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004; 24:1980–7.
79. Breddin HK. Can platelet aggregometry be standardized? *Platelets* 2005; 16:151–8.
80. Bonello L, Camoin-Jau L, Arques S, Boyer C, Panagides D, Wittenberg O, et al. Adjusted clopidogrel loading doses according to vasodilator-stimulated phosphoprotein phosphorylation index decrease rate of major adverse cardiovascular events in patients with clopidogrel resistance: a multicenter randomized prospective study. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51:1404–11.

ANEXO 1

	FORMATO DE RECOLECCIÓN CLÍNICA
---	---------------------------------------

NUMERO: - EDAD: (años)

GENERO: M F

DIAGNOSTICO DE INGRESO

ANGINA ESTABLE

SÍNDROME CORONARIO AGUDO

ANGINA INESTABLE

INFARTO SIN EL. ST

INFARTO CON EL. ST

CONSUMO DE ASPIRINA 8 DIAS PREVIO AL INGRESO: NO SI

DOSIS: mg /día

CONSUMO DE CLOPIDOGREL 8 DIAS PREVIO AL INGRESO: NO SI

DOSIS: mg /día

OTROS MEDICAMENTOS QUE HA RECIBIDO EN LOS ÚLTIMOS 8 DIAS

Nombre	Dosis (mg/día)
--------	----------------

_____	_____
-------	-------

_____	_____
-------	-------

_____	_____
-------	-------

_____	_____
-------	-------

FACTORES DE RIESGO

HIPERTENSIÓN: NO SI

OBESIDAD (IMC > 30) NO SI

HIPERLIPIDEMIA: NO SI

CREATININA >2.5 mg/dl NO SI

DIABETES MELLITU: NO SI

CATETERISMO CARDIACO

FRACCIÓN DE EYECCIÓN: __ __ %

CORONARIAS SANAS: NO SI

ENFERMEDAD CORONARIA: (VASOS CON LESIONES >70%)

DA CX CD DI OM DP

ECTASIAS NO SI

RECUENTO DE PLAQUETAS: __ __ __. __ __ __ /mm

RECUENTO DE PLAQUETAS: __ __ __. __ __ __ /mm

AGREGACIÓN PLAQUETARIA

ADP __ ____, __ %

ANEXO 2

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Titular de la investigación:

RESISTENCIA PLAQUETARIA AL CLOPIDOGREL EN PACIENTES SOMETIDOS A INTERVENCION CORONARIA PERCUTANEA

Investigadores Principales:

Drs. Martin De la Ossa Aguirre, Jaime Cabrales, Darío Echeverri, Orlando Corzo, Mauricio Pineda.

Usted está siendo invitado a participar de forma **voluntaria** en un estudio clínico, donando **una pequeña muestra de sangre**, que servirá para realizar la medición de la forma en que sus plaquetas logran agregarse (formar coágulo) luego del uso de Clopidogrel. El objetivo de este documento es que usted conozca los detalles del estudio, previamente aprobado por el Comité de Ética de Investigación Clínica de la Institución.

Los investigadores, médicos cardiólogos de la **Fundación CardioInfantil Instituto de Cardiología** están interesados en evaluar la frecuencia de resistencia a Clopidogrel en los pacientes sometidos a intervención coronaria percutánea. La muestra de sangre una vez se procese será destruida y no se realizara ningún otro tipo de análisis o estudio.

Una de las debilidades del tratamiento de la enfermedad de las arterias coronarias, es que los fármacos utilizados en el manejo de estas como los son la aspirina y el Clopidogrel tienen una respuesta insuficiente en algunos pacientes, la cual puede llegar al 30% de los casos. Actualmente no existen datos en pacientes de nuestro país, de allí la importancia de adelantar estudios propios que nos permitan conocer la verdadera dimensión de este problema en nuestra población.

Descripción del estudio: El objetivo fundamental del tratamiento médico administrado a los pacientes con enfermedad coronaria es evitar la formación de coágulos dentro de las arterias coronarias. La capacidad para formar coágulos está dada por la actividad de las células sanguíneas denominadas plaquetas. El Clopidogrel es un medicamento imprescindible en la terapia preventiva para la formación de coágulos luego de las intervenciones coronaria tales como la angioplastia y el implante de stent coronario. En algunos pacientes el Clopidogrel no actúa con el potencial esperado, demostrándose por la persistencia de la capacidad de las plaquetas para seguir formando coágulos, esto se conoce como resistencia, existen varios métodos para medir esta, uno de los más utilizados es la agregometria por transferencia de luz, que consiste en tomar una muestra

de sangre de una vena periférica, y medir que tantas plaquetas lograr agregarse después del tratamiento con Clopidogrel. Mediante este trabajo pretendemos medir la resistencia a Clopidogrel en los pacientes que se someten a este tipo de procedimientos.

Riesgos y Beneficios: Se considera una investigación de riesgo mínimo según el artículo 11 título II capítulo 1 de la resolución 008430 de 1993 que reglamenta las normas científicas, técnicas y administrativas de la investigación en salud en Colombia. El volumen total de sangre extraído será de 10 cc, lo cual no implica un riesgo para su vida. En algunos casos la muestra inicial será tomada a través del catéter introducido en la femoral parte rutinaria del procedimiento, para el cual fue referido al Servicio de Hemodinamia. Todos los pacientes asistirán a una nueva toma de muestra entre el 7° al 10° día, la cual se realizara en el laboratorio clínico de la fundación, con la técnica usada para la toma rutinaria de laboratorios de forma ambulatoria (pliegue del brazo). Se realizara un seguimiento a su caso, que implica dos contactos telefónicos uno al mes y otro a los seis meses para seguimiento de su estado de salud.

Usted no recibirá ningún beneficio monetario por las muestras de sangre mencionadas y su participación, y la decisión de no participa en el estudio no influenciará su tratamiento. Los resultados del estudio servirían para identificar pacientes que presenten resistencia al medicamento (Clopidogrel) y puede ayudar a su médico tratante para ajustar la terapia farmacológica. La información obtenida del estudio aumentara el conocimiento medico sobre esta patología y puede beneficiar en un futuro a otros pacientes que como usted presenten esta enfermedad. Además, los investigadores no recibirán ninguna retribución económica por la realización del estudio.

Duración de la participación: Previo a la realización del estudio indicado por su médico tratante, se realizará un interrogatorio dirigido por grupo investigador, con el fin de recolectar información correspondiente a su historia clínica y antecedentes, en el protocolo se contempla una toma de muestra entre el 7 y 10 día del procedimiento y contacto telefónico en el mes 1 y 6.

Tratamientos alternativos: Como alternativa a la participación en el estudio, usted puede elegir no participar y esto no afectará su tratamiento o cambiara el manejo usual que se otorga a los pacientes con su enfermedad.

Privacidad: Durante todo el estudio se respetará su intimidad. Su historia clínica es confidencial. Su nombre y demás datos no serán proporcionados a personas no autorizadas.

Derecho de interrumpir el estudio: La decisión de participar en el estudio es voluntaria, usted es libre de excusarse en participar o aun de retirarse en cualquier momento de la observación sin ningún temor o pérdida de beneficios en el manejo de su enfermedad. Los médicos (Dr Martin de la Ossa, Dr Jaime Cabrales) que toman parte en su realización salvaguardarán en todo momento su bienestar y velarán porque tenga el

mínimo de molestias. Usted es libre de no participar en el estudio. Cualquiera de esas decisiones no afectará adversamente su cuidado médico.

Preguntas: Los médicos responsables del estudio son los doctores Martin De la Ossa y Jaime Cabrales. Si tiene alguna pregunta ellos están capacitados y dispuestos a responderla, al igual que el Comité de Ética de Investigación Clínica de la Institución

Teléfonos: 679 11 92 - 667 2727 extensión 1114

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Título de la investigación:
**RESISTENCIA PLAQUETARIA AL CLOPIDOGREL EN PACIENTES
SOMETIDOS A INTERVENCION CORONARIA PERCUTANEA**

Investigadores Principales: *Drs. Martin De la Ossa, Jaime Cabrales, Darío Echeverri, Orlando Corzo, Mauricio Pineda.*

Leí (o me fue leído), y he entendido la información sobre el estudio: “RESISTENCIA PLAQUETARIA AL CLOPIDOGREL EN PACIENTES SOMETIDOS A INTERVENCION CORONARIA PERCUTANEA” y tuve la oportunidad de hacer preguntas y de recibir respuestas satisfactorias para todas ellas.

Mi participación en este estudio es totalmente voluntaria y puedo abandonarlo en cualquier momento y por cualquier razón, sin que esta decisión afecte mi atención medica futura en esta institución, y se me ha dicho que mi decisión no afectará mi atención médica futura, por tanto:

**DOY MI CONSENTIMIENTO VOLUNTARIO PARA SER PARTE DE
ESTE ESTUDIO CLINICO**

Nombre del paciente: _____

Firma: _____ Fecha: _____

Dirección _____ teléfono _____

CC _____

Nombre del testigo # 1: _____

Firma: _____

CC _____

Nombre del testigo # 2: _____

Firma: _____
CC _____

Nombre del investigador principal:

Firma: _____ Fecha: _____
Dirección _____ teléfono _____
CC _____