



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE SAN LUIS POTOSÍ

FACULTAD DE MEDICINA

HOSPITAL CENTRAL “DR. IGNACIO MORONES PRIETO”

TESIS PARA OBTENER EL DIPLOMA EN LA SUBESPECIALIDAD DE
CARDIOLOGÍA CLÍNICA

**“COMPARACIÓN DE LA REACTIVIDAD PLAQUETARIA EN PACIENTES
CON SINDROME ISQUÉMICO CORONARIO AGUDO QUE RECIBEN
CLOPIDOGREL GENÉRICO VERSUS CLOPIDOGREL DE PATENTE:
ECCA. ESTUDIO PILOTO”**

DRA. LUZ ELENA RIVERA LÓPEZ

DIRECTOR CLÍNICO
DR. JORGE CARRILLO CALVILLO
SUBESPECIALISTA EN CARDIOLOGÍA CLÍNICA
ALTA ESPECIALIDAD EN CARDIOLOGÍA INTERVENCIONISTA

DIRECTOR METODOLÓGICO
DR. ANTONIO AUGUSTO GORDILLO MOSCOSO
DOCTOR EN CIENCIAS
CARDIOLOGÍA CLÍNICA

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE SAN LUIS POTOSÍ
FACULTAD DE MEDICINA
ESPECIALIDAD EN MEDICINA INTERNA

TÍTULO DE TESIS

“COMPARACIÓN DE LA REACTIVIDAD PLAQUETARIA EN PACIENTES
CON SINDROME ISQUÉMICO CORONARIO AGUDO QUE RECIBEN
CLOPIDOGREL GENÉRICO VERSUS CLOPIDOGREL DE PATENTE: ECCA.
ESTUDIO PILOTO”

PRESENTA
DRA. LUZ ELENA RIVERA LÓPEZ

Firmas

Director Clínico Dr. Jorge Carrillo Calvillo Cardiólogo con alta especialidad en Cardiología intervencionista	
Director Metodológico Antonio Augusto Gordillo Moscoso Doctor en Ciencias Cardiología Clínica	
Asesor clínico y metodológico M.C. Juan Manuel López Quijano Maestría en Ciencias Cardiólogo con alta especialidad en ecocardiografía	
Asesor clínico y metodológico Dr. Carlos Escobedo Uribe Maestría en Ciencias Cardiólogo con alta especialidad en Imagen Cardiovascular	

Sinodales	
Dr. José Luis Leiva Pons Cardiólogo con alta especialidad en Cardiología intervencionista	
Dr. Ricardo Allende Carrera Cardiólogo con alta especialidad en Cardiología intervencionista	
Dr. Gildardo Vidal Morales Cardiólogo con alta especialidad en ecocardiografía	

Dra. Ma. del Pilar Fonseca Leal Jefe del Posgrado Clínico de la Facultad de Medicina	
Dr. Jorge Carrillo Calvillo Profesor Titular de la Subespecialidad de Cardiología Clínica	



RESUMEN

INTRODUCCIÓN

La cardiopatía isquémica es la principal causa de muerte y discapacidad en países desarrollados y es responsable de un tercio de las muertes en mayores de 35 años. La presentación más grave de la cardiopatía isquémica es la muerte súbita y los síndromes isquémicos coronarios agudos con (SICA CEST) y sin elevación de ST (SICA SEST).

Está demostrado que el tratamiento oportuno de los SICA disminuye su mortalidad y, dentro del tratamiento óptimo que deben recibir estos pacientes, además de la reperfusión mecánica y/o farmacológica, se encuentra la terapia de antiagregación plaquetaria, la cual consiste en aspirina más un inhibidor de P2Y12, estos dos fármacos en conjunto, han demostrado disminuir mortalidad de manera contundente. En nuestro medio, el inhibidor de P2Y12 más accesible y más utilizado es el clopidogrel, sin embargo, se ha demostrado que tiene una amplia variabilidad de respuesta y ésta variabilidad está influenciada por diferentes factores genéticos, ambientales y de metabolismo del fármaco.

Se ha comprobado además que los niveles de reactividad plaquetaria (nivel agregación plaquetaria) medidos por agregometría en los pacientes tratados con clopidogrel, tienen relación con presentación de eventos cardiovasculares mayores.

OBJETIVO

Comparar la reactividad plaquetaria en pacientes con síndrome isquémico coronario agudo que reciben clopidogrel genérico versus clopidogrel de patente.

DISEÑO DEL ESTUDIO

Ensayo Clínico Aleatorizado, doble ciego



MATERIAL Y MÉTODOS

Se diseñó un modelo de regresión lineal múltiple con: $\text{React3} \sim \text{React0} + \text{Tx}$, el modelo cuenta con 2 grados de libertad, requiriendo un mínimo de 20 a 40 repeticiones. Se realizó aleatorización por bloques utilizando el programa "R" y el paquete "blockrand", asignando a cada paciente nuevo un número secuencial conforme fueron ingresando, así como un grupo de tratamiento. Se utilizó estadística descriptiva para todas las variables. A los pacientes incluidos en el estudio se les realizó medición de reactividad plaquetaria con VerifyNow al ingreso y al tercer día poscarga de tratamiento con clopidogrel.

RESULTADOS

Se incluyeron 27 pacientes (14 de patente y 13 genérico). La edad media fue de 60.9 (+-13.2), 17 hombres (62.9%), 62.9% pacientes con HAS y DM2 en el 48%, el 40% de los pacientes se presentó durante un IMEST, la media de los niveles de reactividad plaquetaria en unidades PRU pretratamiento fueron 205.81+-54.07 y postratamiento 190.48+-73.30. Se hizo comparación entre los niveles de reactividad postratamiento en el grupo clopidogrel genérico (184.0±74.89) y de patente (197.46±71.74), sin encontrar diferencias significativas entre ambos grupos (P=0.63).

CONCLUSIONES

En los pacientes con síndromes isquémicos coronarios agudos que reciben antiagregación plaquetaria con clopidogrel genérico, comparado con clopidogrel de patente, no se encontró diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos de tratamiento. Así mismo no hubo diferencia significativa en el porcentaje de cambio de reactividad plaquetaria.



DEDICATORIAS

A mis papas, que me educaron siempre con el ejemplo y me enseñaron el valor de la disciplina, la responsabilidad y la perseverancia.

A mi hermano, que me ha sido mi mejor maestro a lo largo de estos 14 años de formación profesional.

A mi hermana, que aunque se encuentra lejos físicamente, siempre me ha mostrado su apoyo incondicional.

A Chepo, por acompañarme desde el comienzo de mi carrera y compartir conmigo los buenos y malos momentos.

A mis hijos: José Manuel y María Fernanda, que me motivan a ser cada día mejor y me dan la fuerza para superar los obstáculos en el camino.

A mis maestros de subespecialidad, por enseñarme con el mejor ejemplo y estar siempre dispuestos a ayudarme y apoyarme durante mi formación como cardióloga.

ÍNDICE

RESUMEN	I
DEDICATORIAS	III
ANTECEDENTES	2
JUSTIFICACIÓN.	7
OBJETIVOS.	8
SUJETOS Y MÉTODOS.	9
ANÁLISIS ESTADÍSTICO.	12
ÉTICA.....	13
RESULTADOS.	16
DISCUSIÓN.	23
LIMITACIONES Y PERSPECTIVAS DE INVETIGACIÓN.....	25
CONCLUSIONES.....	26
BIBLIOGRAFIA	27
ANEXO I.....	32
ANEXO II.....	33

ÍNDICE DE CUADROS

Cuadro 1 Pacientes incluidos en el estudio.....	16
Cuadro 2 Características basales de la población	18
Cuadro 3 Características basales de la población	18
Cuadro 4 Características basales de ambos grupos de tratamiento	20
Cuadro 5 Comparación entre tratamiento genérico y tratamiento de patente	22

ÍNDICE DE GRÁFICAS

Gráfica 1 Distribución por sexo de pacientes con diagnóstico de SICA	17
Gráfica 2 Distribución por diagnóstico de pacientes con diagnóstico de SICA.....	19
Gráfica 3 Distribución por diagnóstico de pacientes con SICA, comparación de tratamiento genérico contra clopidogrel de patente.....	21

LISTA DE ABREVIATURAS Y SÍMBOLOS

ADP: Adenosin difosfato

ARP: Alto nivel de reactividad plaquetaria

ASA: Ácido acetil salicílico

DM2: Diabetes Mellitus 2

ECCA: Ensayo Clínico Controlado Aleatorizado

EVC: Evento vascular cerebral

ERC: Enfermedad renal crónica

FDA: Food and Drug Administration

HAS: Hipertensión arterial sistémica

ICP: Intervención coronaria percutánea

IM: Infarto del miocardio

IMC: Índice de masa corporal

PRU: Unidades de reactividad plaquetaria

SICA: Síndrome isquémico coronario agudo

SICA EST: Síndrome isquémico coronario agudo con elevación de ST

SICA SEST: Síndrome isquémico coronario agudo sin elevación de ST

STDA: Sangrado de tubo digestivo alto

LISTA DE DEFINICIONES

Edad: Resultado obtenido de la resta de la fecha del diagnóstico del síndrome isquémico coronario agudo menos la fecha de nacimiento dividida entre 365 y expresada en años completos.

Sexo: Sexo de asignación fenotípico, se expresa en masculino o femenino.

Diagnóstico: Diagnóstico y clasificación del tipo de síndrome coronario agudo que presentó el paciente al ingreso al estudio, de acuerdo con cuadro clínico, nivel de enzimas cardíacas y cambios electrocardiográficos: Síndrome isquémico coronario agudo con elevación de ST, Síndrome coronario agudo sin elevación de ST y angina inestable.

Reactividad plaquetaria basal: Reactividad plaquetaria al ingreso, previo al inicio de tratamiento con clopidogrel, medida con agregometría (VerifyNow) y expresada en unidades PRU.

Reactividad plaquetaria al día 3: Reactividad plaquetaria medida al día 3 de tratamiento con clopidogrel, mediante agregometría (VerifyNow) y expresadas en unidades PRU

Tratamiento: Tipo de tratamiento al que fue aleatorizado el participante (clopidogrel genérico o de patente).

Concentración plasmática de clopidogrel: Concentración máxima del metabolito inactivo de clopidogrel, expresado en ng/ml

Polimorfismo CYP2C19*2: Presencia del polimorfismo CYP2C19*2 en la variedad homocigoto o heterocigoto, que participa en la activación metabólica del clopidogrel.

Polimorfismo ABCB1: Presencia de la variante alélica de modulación de la absorción de clopidogrel (TT).

ANTECEDENTES

La cardiopatía isquémica es la principal causa de muerte y discapacidad en los países desarrollados, a pesar de que los índices de mortalidad han disminuido en las últimas décadas, aún es la responsable de un tercio o más de las muertes en personas mayores de 35 años¹⁻³. En México, se estimaba una mortalidad de 130.3 por 100 000 habitantes en 2012 a diferencia del año 2000 en donde se documentaron 156 muertes por 100 000 habitantes, a consecuencia de enfermedades cardiovasculares.

Las presentaciones más graves de cardiopatía isquémica son la muerte súbita y los síndromes isquémicos coronarios agudos con (SICA CEST) y sin elevación del ST (SICA SEST), los cuales se originan generalmente posterior a la ruptura de una placa aterosclerótica, produciendo en dicho sitio una oclusión trombótica parcial o total dando lugar al infarto de miocardio (IM) o angina inestable (AI).

Una vez hecho el diagnóstico de SICA con o sin EST, todos los pacientes deben recibir ácido acetil salicílico (ASA) y un inhibidor de P2Y12 tan pronto como sea posible.

El beneficio de la terapia antiplaquetaria dual fue establecido en el estudio CURE⁴ en el que se aleatorizaron 12 562 pacientes quienes se presentaron en las siguientes 24hrs posterior a SICA SEST, a recibir aspirina sola vs aspirina con clopidogrel (carga de 300mg y dosis diaria de 75mg), se encontró una reducción significativa del punto final primario de muerte cardiovascular, IM no fatal, EVC (9.3 vs 11.4%), con un incremento significativo de sangrado (3.7 vs 2.7) pero no de EVC hemorrágico o sangrado que ponga en riesgo la vida. Con efecto similar tanto en aquellos sometidos a revascularización o tratamiento médico, así como pacientes de bajo, mediano y alto riesgo.

Para decidir el inhibidor de receptor de P2Y₁₂ a elegir hay que tener en consideración varios factores, principalmente la edad del paciente, comorbilidades, riesgo de sangrado, estrategia de reperfusión y disponibilidad.

El clopiogrel es uno de los inhibidores de P2Y₁₂ más utilizados en nuestro medio, debido a su bajo costo respecto a otros antiplaquetarios, su disponibilidad, y su menor riesgo en pacientes mayores de 75 años, con comorbilidades que aumentan el riesgo de sangrado y en aquellos que se someten a terapia de reperfusión con fibrinólisis^{5, 6}.

A pesar del tratamiento antiplaquetario recomendado, se ha observado la ocurrencia de eventos adversos cardiovasculares, y esto se ha atribuido en parte a la eficacia farmacodinámica variable de los antiagregantes. Se han realizado estudios en pacientes en tratamiento con inhibidores de P2Y₁₂ y se concluye que los pacientes con alto nivel de reactividad plaquetaria (ARP) a pesar de tratamiento antiagregante, tienen mayor riesgo de eventos isquémicos, particularmente aquellos con niveles mayores de 208 PRU^{7 - 9}. Se ha observado que entre el 16 y 50% tienen ARP durante el tratamiento con clopidogrel, dependiendo de la población estudiada y el punto de corte utilizado¹⁰. Se les ha llamado no respondedores a los pacientes que tienen un cambio <10% en la reactividad plaquetaria entre el inicio y el día 5 de tratamiento con clopidogrel¹¹. La prevalencia de pacientes resistentes a los 5 días fue de 31% y al día 30 fue de 15%.

La variabilidad de respuesta al clopidogrel se ha atribuido a la variabilidad en la generación de metabolitos, la cual es causada por:

1) Absorción variable, influenciada por la variante alélica de modulación en la absorción del clopidogrel: gen ABCB1, que su variedad TT a diferencia del tipo silvestre (CC), se ha asociado con mayores eventos cardiovasculares a un año (15.5% vs 10.7%, HR 1.72, IC 95% 1.20 – 2.47)^{7 - 12}.

2) Variabilidad funcional en la actividad de la isoenzima CYP, la cual es influenciada por polimorfismos de un solo nucleótido, en particular CYP2C19*2, *3, *4, *5, La presencia de al menos una de ellas se ha asociado con defectos en la activación metabólica del clopidogrel que se asocian con presentación de eventos cardiovasculares del 21.5% comparado con el 13.3% de los pacientes no portadores, con HR 1.98 (IC 95% 1.10 – 3.58)¹².

3) Interacciones medicamentosas. El clopidogrel es una prodroga que requiere conversión a metabolito biológicamente activo. Aproximadamente el 85% del clopidogrel absorbido es hidrolizado por carboxilesterasa-1 en el metabolito inactivo de ácido carboxílico, y 15% se metaboliza a metabolito activo por CYP 450. La biotransformación hepática involucra un proceso oxidativo de 2 pasos¹³. De los polimorfismos identificados del CYP2C19, las dos variantes más frecuentes involucradas con pérdida de la función son CYP2C19*2 y CYP2C19*3¹⁴⁻¹⁷.

De las interacciones medicamentosas, el metabolismo del clopidogrel puede estar potencialmente influenciado por la administración concomitante de inhibidores de bomba de protones, bloqueadores de canales de calcio o warfarina, los cuales inhiben o mejoran la actividad del CYP o compiten con clopidogrel en el metabolismo mediado por CYP450¹⁸. A pesar de la influencia demostrada a nivel farmacocinético y farmacodinámico de estas drogas con clopidogrel, no hay ningún estudio prospectivo que haya demostrado significado clínico asociado al uso de estos fármacos en conjunto con clopidogrel.

Además, las variables demográficas como edad, falla renal, diabetes e IMC también tienen influencia en la respuesta plaquetaria a difosfato de adenosina (ADP) afectando directamente la función plaquetaria o el metabolismo del clopidogrel¹⁸. Por último, los pacientes con Diabetes Mellitus tienen mayor activación plaquetaria¹⁹⁻²¹, y mayor cantidad de plaquetas inmaduras circulantes, lo cual, en teoría, podría contrarrestar el efecto de los antiplaquetarios²²⁻²⁶.

MEDICIÓN DE LA REACTIVIDAD PLAQUETARIA

Desde marzo del 2010 a consecuencia de una advertencia de la FDA se incrementó el interés científico en estudios que pudieran determinar la falta de respuesta de los individuos al clopidogrel²⁸.

El monitoreo de la reactividad plaquetaria durante el tratamiento con clopidogrel por medio de ensayos estimuladores del ADP plaquetario es más específico y con mayor correlación en la predicción de eventos trombóticos. La evidencia actual muestra que los estudios más recomendados para el monitoreo de la inhibición plaquetaria durante el tratamiento con inhibidores del receptor P2Y12 son el VerifyNow P2Y12, el kit ADP dispositivo multiplate y el VASP (vasodilator stimulated phosphoprotein phosphorylation). Aunque el valor límite para definir el riesgo no es estándar; la evidencia sugiere que 208 PRU (Unidades de reactividad plaquetaria) con VerifyNow son de alto riesgo para eventos trombóticos²⁹⁻³².

En un metaanálisis publicado en 2015, en el que se incluyeron 20839 pacientes de 7 estudios con seguimiento a 8.5 meses, se observó que el 41% de los pacientes presentaba alta reactividad plaquetaria (>208PRU) a pesar de tratamiento con clopidogrel, lo cual se asoció con aumento de riesgo de trombosis del stent (RR 2.73 IC 95% 2.03 – 3.69, P < 0.00001) y aumento en mortalidad (HR 1.54, IC 95% 1.04 – 2.02, P 0.03)³².

El VerifyNow es un estudio rápido, e donde se adiciona ADP, que sirve como estimulante de agregación plaquetaria, además de PGE1, el cual inhibe la agregación plaquetaria por la activación del receptor P2Y1. La reactividad plaquetaria se informa en Unidades de Reacción a P2Y12 (PRU) o % de inhibición $[100 - (\text{TEST}/\text{BASE} \times 100)]$ o $[(\text{BASE} - \text{TEST})/\text{BASE} \times 100]$.

En un estudio donde se comparó el sistema VerifyNow contra citometría de flujo (estándar de oro), se observó que el primero tiene una adecuada sensibilidad y especificidad para ser utilizado en la medición de la reactividad plaquetaria en pacientes tratados con clopidogrel; con un área bajo la curva para títulos



expresados en % de inhibición (<15%) fue: 0.94 (95% IC, 0.84-0.98; $p < 0.0001$), S 100%, E 89.1%, y para títulos expresados en PRU (unidades de reactividad plaquetaria) fue: 0.85 (95% IC, 0.72-0.93; $p < 0.005$), con valor de corte > 213 (S 83.3%, E 84.4%)³⁰.

GENÉRICO CONTRA PATENTE

Las marcas de patente de Clopidogrel (Iscover® y Plavix®) han demostrado en los estudios anteriormente mencionados su eficacia, los medicamentos genéricos de clopidogrel tendrían que contar con estudios de bioequivalencia en población sana, donde se documente que tienen un comportamiento similar en este grupo de pacientes²⁷, sin embargo, muchos de ellos no se encuentran disponibles y no se encontraron en nuestra búsqueda bibliográfica.

Nuestro estudio no pretende ser un estudio de bioequivalencia, sino que trata de comparar la respuesta clínica (medida por reactividad plaquetaria) de los pacientes tratados con clopidogrel genérico versus clopidogrel de patente cuando se presentan con un SICA en sala de urgencias.



JUSTIFICACIÓN.

Se ha observado que existe una amplia variabilidad de respuesta a tratamiento con clopidogrel, la cual se ha atribuido a alteraciones en la generación de metabolitos por diferentes mecanismos: 1) Absorción variable, influenciada por el polimorfismo del gen ABCB1 2) Variabilidad funcional en la actividad de la isoenzima CYP, la cual es influenciada por polimorfismos de un solo nucleótido y 3) Interacciones medicamentosas.

En nuestro medio, el clopidogrel es una piedra angular en el tratamiento de los pacientes con SICA y la utilización de genéricos es cada vez mayor en estos pacientes.

No hay estudios en nuestra población que comparen la actividad plaquetaria basal y después de la administración de clopidogrel genérico versus de patente.



OBJETIVOS.

OBJETIVO GENERAL

Analizar la diferencia en los niveles de agregación plaquetaria después de dosis de carga y mantenimiento de clopidogrel comparando fármaco genérico y de patente.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Medir los niveles de reactividad plaquetaria en todos los pacientes con SICA antes de la administración de 300mg de clopidogrel genérico y 72hrs después de la administración de dosis de carga y mantenimiento de 75mg cada 24 hrs.
- Medir los niveles de reactividad plaquetaria en todos los pacientes con SICA antes de la administración de 300mg de clopidogrel de patente y 72hrs después de la administración de dosis de carga y mantenimiento de 75mg cada 24 hrs.

OBJETIVOS SECUNDARIOS

- Medición de los niveles del metabolito inactivo de clopidogrel.
- Evaluar la presencia de variantes genéticas de CYP2C19*2 y ABCB1 en todos los pacientes.
- Evaluar la relación entre el tipo de tratamiento y la presencia de variantes genéticas con el grado de reactividad plaquetaria.

SUJETOS Y MÉTODOS.

Se realizó un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, el cual fue registrado en ClinicalTrials.gov NCT02628587.

Se incluyeron pacientes mayores a 18 años con síndrome isquémico coronario agudo atendidos en la sala de urgencias del Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto” en la ciudad de San Luis Potosí, SLP, México, que cumplieran con los siguientes criterios de selección:

- Inclusión:
 - Mayores de 18 años
 - Diagnóstico de Síndrome Isquémico coronario agudo con y sin elevación de ST
 - Pacientes que reciban carga de 300mg de Clopidogrel y una dosis fija diaria de 75mg
 - Firma de consentimiento informado

- Exclusión
 - Sangrado activo o contraindicación absoluta para uso de antiagregación plaquetaria
 - Daño renal crónico con depuración de Cr <30ml/min
 - Historia o evidencia clínica de insuficiencia hepática
 - Terapia establecida con antagonistas de la proteína IIb/IIIa u otros antiplaquetarios, con excepción de aspirina.

- Eliminación
 - Retiro de consentimiento del paciente o su cuidador
 - Traslado del paciente a otra institución durante el estudio
 - Terapia establecida con antagonistas de la glucoproteína IIb/IIIa u otros antiplaquetarios, con excepción de aspirina.

Se realizó un cálculo de tamaño de muestra para un modelo de regresión lineal múltiple con las variables: $React3 \sim Reac0 + Tx$, dicho modelo cuenta con 2 grados de libertad, de manera que se requerían un mínimo de 20-40 pacientes.

Se efectuó una aleatorización por bloques utilizando el programa R y paquete “blockrand”; se asignó a cada paciente un número secuencial del 1 al 27 conforme fueron ingresando al estudio, y de acuerdo a los números aleatorios y bloques generados por el programa se asignaron a cada grupo.

Se realizaron kits con número de paciente, 2 tubos con citrato de potasio, uno para la muestra basal y otro para la muestra posterior a tratamiento con clopidogrel (3er día), medicamento asignado (Clopidogrel genérico o clopidogrel de patente) el cual se encontraba en contenedores con características similares, así como consentimiento informado.

A los pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión, se les explicó e invitó a participar en el estudio y en caso de aceptación se les solicitó la firma del consentimiento informado, posteriormente se asignaron, según el número secuencial de llegada, a recibir clopidogrel genérico, y otro grupo a recibir clopidogrel de patente, el personal encargado de administrar el medicamento, así como el encargado de realizar la prueba de reactividad plaquetaria con VerifyNow no conocían el grupo de tratamiento asignado.

Se les tomaron muestras basales, previo a la toma de clopidogrel (durante la toma de muestra para exámenes de rutina), para medición de reactividad plaquetaria con VerifyNow, posteriormente se administró carga de 300mg de clopidogrel (genérico o de patente, según el grupo de aleatorización) y el resto de tratamiento antiisquémico requerido según el diagnóstico. Se recabó información del expediente incluyendo variables demográficas, comorbilidades, diagnóstico.



Posterior a la carga de clopidogrel, se indicaron 75mg de clopidogrel cada 24hrs y a la tercer dosis se tomaron muestras de sangre para la determinación de la reactividad plaquetaria postratamiento, niveles de metabolito inactivo de clopidogrel y polimorfismos genéticos asociados a resistencia. Se realizó una base de datos con los niveles de agregación plaquetaria basales, poscarga, edad, sexo, diagnóstico, grupo de tratamiento asignado.



ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

Para el análisis de las variables se utilizaron los programas R y R commander.

Se utilizó estadística descriptiva para todas las variables aplicando medidas de tendencia central y dispersión, o frecuencia y porcentaje según correspondía.

Se realizó prueba de Kolmogorov para las variables continuas con la finalidad de conocer su distribución, y la prueba de Shapiro-Wilks para la homogeneidad de varianzas. Los datos con distribución normal se analizaron con prueba paramétrica de t-student, y los no normales con la prueba no paramétrica de Wilcoxon.

Las variables dicotómicas se analizaron en tablas de 2X2 con la prueba de χ^2 o la prueba exacta de Fisher para conocer la razón de momios de cada variable. Se consideraron diferencias de grupo significativas aquellas cuyo valor de p sea menor de 0.05.

Se utilizó un modelo de regresión lineal múltiple como se describió previamente.



ÉTICA

Investigación sin riesgo.

Investigación con riesgo mínimo. XXX

Investigación con riesgo mayor al mínimo.

Dado que el uso de medicamentos que inhiben la agregación plaquetaria es una indicación clase I en pacientes con síndrome coronario agudo, no se plantea compromiso ético en la realización del estudio, los estudios que se solicitaron fueron los de rutina y se procuró la toma de la primera muestra al mismo tiempo de los estudios solicitados por el médico tratante, la punción para la toma de segunda muestra confiere muy baja tasa de complicaciones asociadas, por lo tanto se considera un estudio de riesgo mínimo, sin embargo, se solicitó consentimiento informado a los participantes, previa información del procedimiento a realizar.

Declaración de conflicto de intereses: Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Consideraciones éticas generales con relación al ensayo

Este ensayo se realizó en correspondencia con las regulaciones establecidas en la última versión de la Declaración de Helsinki (Fortaleza, Brasil, Octubre de 2013).

Los pacientes recibieron el cuidado médico habitual, no se presentaron eventos adversos asociados a los procedimientos del estudio, por lo que no hubo necesidad de tomar alguna medida en particular ni realizar informe el Formato Oficial para el reporte de Sospecha de Efectos Adversos a medicamentos de la Secretaría de Salud.

Información a los sujetos

- Se informó a los sujetos las características del estudio, y estos confirmaron voluntariamente, por escrito, su disposición para participar en el ensayo mediante la Carta de Consentimiento Informado el cual fue firmada y fechada por cada uno de ellos y por el Investigador Responsable de la investigación.
- En la información oral y escrita no se empleó un lenguaje que pudiera causar al sujeto la renuncia o que fuera sugestiva de que renunciara a cualquier derecho legal, o que liberara o pareciera liberar al investigador, o a la institución, de sus obligaciones por negligencia.
- No se empleó lenguaje técnico sino práctico y comprensible para el sujeto
- Se le explicó a cada paciente que la información relacionada con su identidad sería tratada de manera confidencial.
- El investigador no coaccionó ni influenció al sujeto para participar o continuar participando en el estudio en caso que este hubiera decida abandonarlo
- Se dio al sujeto el tiempo necesario para pensar y que aceptara o no participar en el estudio, de igual forma se aclararon todas las dudas que presentó para que pudiera decidir su participación o no en la investigación, la cual fue un estudio en donde se utilizaron procedimientos diagnósticos de rutina y la realización de dichos estudios generó un impacto leve y pasajero en el estado de salud y/o confort de los participantes, por lo que se consideró una investigación con riesgo mínimo.
- El estudio no viola los derechos de los pacientes, los exámenes realizados fueron los considerados por el médico tratante y los estudios extra que fueron requeridos fueron cubiertos por los investigadores y los recursos obtenidos, bajo ninguna circunstancia por el participante del estudio.

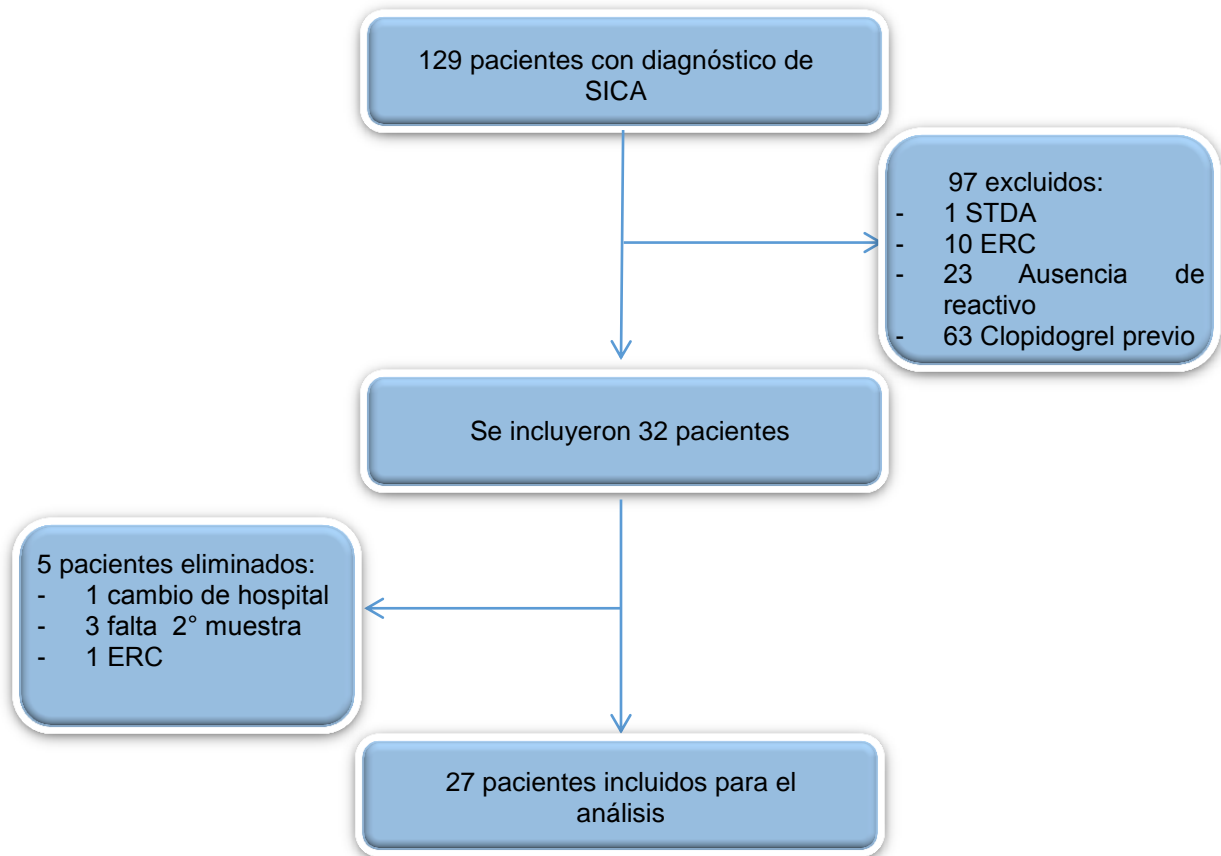


Siguiendo las recomendaciones de la Ley General de Salud de los Estados Unidos Mexicanos, en el Reglamento de la Ley en Materia de Investigación para la Salud, Capítulo Único, Título Segundo, Artículos 13, 14, 16, 17, 20, 21 y 22; se sometió el protocolo para revisión por parte del Comité de Investigación y Ética del Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto”.

RESULTADOS.

Se realizó tamizaje para inclusión al estudio de todos los pacientes que ingresaron al área de urgencias del Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto” de mayo del 2016 a diciembre del 2016, con el diagnóstico de síndrome isquémico coronario agudo.

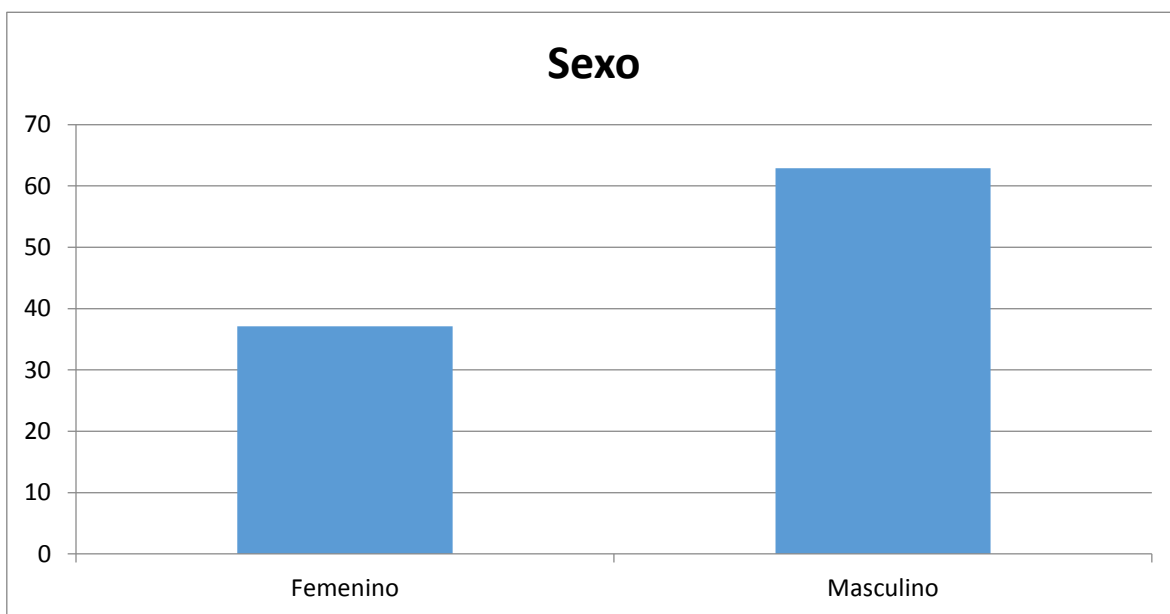
Se atendieron 129 pacientes con diagnóstico de SICA, de los cuales se excluyeron 97 pacientes (1 STDA, 10 ERC, 23 por ausencia de reactivo para realización de prueba de agregación plaquetaria, 63 pacientes porque tomaron previamente clopidogrel). Se incluyeron 32 pacientes, de los cuales se eliminaron 5 pacientes (1 por cambio de hospital durante la realización de pruebas, 1 por enfermedad renal crónica, 3 por falta de 2da muestra de VerifyNow, quedando un total de 27 pacientes para análisis estadístico. (Ver cuadro 1).



Cuadro 1. Pacientes incluidos en el estudio

CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS Y CLÍNICAS

De los 27 pacientes estudiados, 14 se incluyeron en el grupo de clopidogrel de patente y 13 en el grupo de clopidogrel genérico, 17 fueron del sexo masculino (62.9%, gráfica 1) y la media de edad fue 60.96 ± 13.02 años (41 a 85 años). La media de la reactividad plaquetaria pretratamiento fue de 205.81 ± 54.07 y la media de la reactividad plaquetaria postratamiento fue 190.48 ± 72.30 . Se encontró que 17 pacientes (62.9%) tenían diagnóstico de HAS y 13 pacientes padecían DM2 (48.1%), la mediana de concentración máxima del metabolito inactivo de clopidogrel fue de 1302 ng/ml (Cuadro 2). De los pacientes que se incluyeron en el estudio, 11 pacientes se presentaron en el contexto de infarto con elevación de ST (40.74%), 8 pacientes con diagnóstico de infarto sin elevación de ST (29.62%) y 8 pacientes con angina inestable (29.62%, gráfico 2).



Gráfica 1. Distribución por sexo de pacientes con diagnóstico de SICA

Características basales de la población

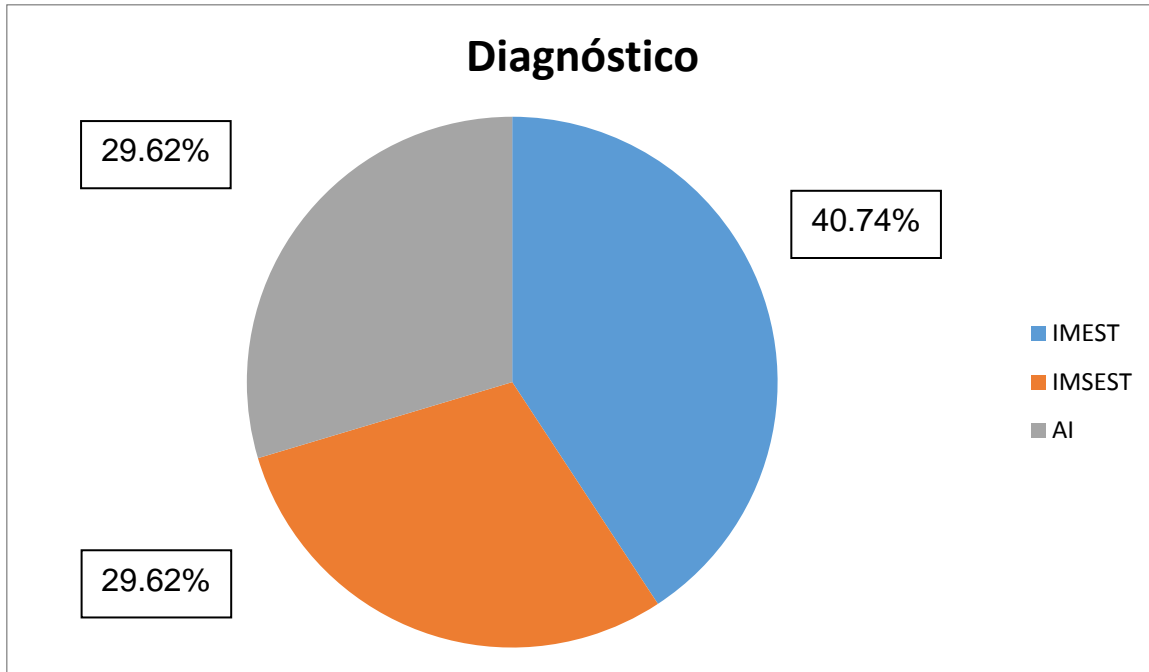
	Media	Mediana	SD	Min	Max
Edad	60.96		13.02	41	85
PRUpre	205.81		54.07	114	327
PRUpost	190.48		72.30	80	318
Cmax	1903	1302	1475	33.69	5248.5

Cuadro 2. Características basales de la población

Características basales de la población

	Número (%)
Sexo Masculino	17 (62.9%)
Tratamiento Patente	14 (51.8%)
HAS	17 (62.9%)
DM2	13 (48.1%)
IMEST	11 (40.7%)
IMSEST	8 (29.6%)
AI	8 (29.6%)

Cuadro 3. Características basales de la población



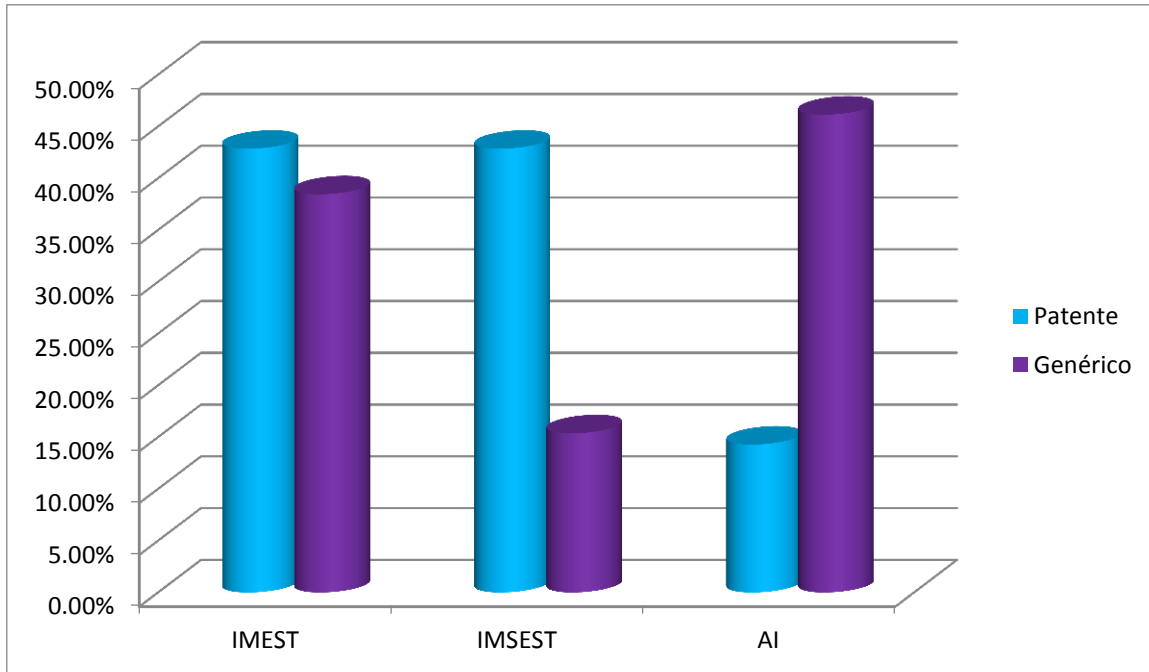
Gráfica 2 Distribución por diagnóstico de pacientes con SICA

Se asignaron 14 pacientes a tratamiento con clopidogrel de patente y 13 pacientes para tratamiento con clopidogrel de patente. Los grupos obtenidos se encuentran adecuadamente balanceados, no hay diferencia estadísticamente significativa en las variables estudiadas. En el análisis por grupos se encontró una edad promedio de 58.4 ± 13.28 años para el grupo de clopidogrel de patente y de 63.69 ± 12.69 para el grupo de clopidogrel genérico, la reactividad plaquetaria pretratamiento para el grupo de patente fue de 194.5 ± 55.8 PRU y para el grupo de genérico fue de 218.0 ± 51.5 PRU, la reactividad plaquetaria posterior a tratamiento fue de 184.0 ± 74.89 PRU para el grupo de clopidogrel de patente y 197.4 ± 71.4 PRU para el grupo clopidogrel genérico. La prevalencia de sexo masculino fue 78.5% en el grupo de patente y 46.15% en el grupo de genérico. Se encontró que el 35.7% de los pacientes del grupo clopidogrel de patente padecían DM2 a diferencia del 61.5% encontrado en el grupo de genérico. El 57.1% padecían HAS en el grupo de clopidogrel de patente y el 69.2% en el grupo de clopidogrel genérico (Cuadro 4).

Los pacientes del grupo de clopidogrel de patente se presentaron en el contexto de IMEST e IMSEST en el 42.8% respectivamente y de AI en el 14.2%, a diferencia del grupo de clopidogrel genérico en el que se presentaron con IMEST el 38.4%, IMSEST 15.3% y AI 46.15%.

Características basales de grupos de tratamiento			
	Patente	Genérico	P
Edad	58.4±13.28	63.69±12.69	0.31
PRUpre	194.5±55.80	218.00±51.50	0.22
PRUpost	184.0±74.89	197.46±71.74	0.63
Sexo Masculino	11 (78.57%)	6 (46.15%)	0.08
HAS	8 (57.14%)	9 (69.23%)	0.53
DM2	5 (35.71%)	8 (61.54%)	0.19
IMEST	6 (42.86%)	5 (38.46%)	-
IMSEST	6 (42.86%)	2 (15.38%)	-
AI	2 (14.29%)	6 (46.15%)	-
Cmax (ng/ml)	1831.45	1982.13	0.79
PRU >208	4(28.57%)	6(46.15%)	0.58

Cuadro 4 Características basales de grupos de tratamiento



Gráfica 3 Distribución por diagnóstico de pacientes con SICA, comparación genérico versus patente

Se realizó comparación de la reactividad plaquetaria pretratamiento entre ambos grupos, sin encontrar diferencia estadísticamente significativa (194 vs 218, $p=0.26$), así mismo, no se encontró diferencia significativa en la reactividad plaquetaria postratamiento (184 vs 197, $p=0.63$) en ambos grupos.

Se analizó además la diferencia del porcentaje de cambio de reactividad plaquetaria en ambos grupos (-0.44 vs -0.10, $p=0.59$), sin encontrar diferencias estadísticamente significativas.

Debido a que se ha encontrado asociación con eventos cardiovasculares mayores la presencia de reactividad plaquetaria mayor a 208 PRU en tratamiento con clopidogrel, se analizó así mismo la diferencia de la prevalencia de niveles superiores a 208 PRU de reactividad plaquetaria en ambos grupos, sin encontrar significancia estadística (Cuadro 5).

Comparación entre tratamiento genérico y tratamiento de patente

	Patente	Genérico	P
PRUpre	194	218	0.26
PRUpost	184	197	0.63
% Cambio de	-0.44	-0.10	0.59
PRU			
PRUpost	4	6	0.58
>208			

Cuadro 5 Comparación entre tratamiento genérico y tratamiento de patente

Se buscó además la presencia de polimorfismos asociados a eventos cardiovasculares adversos, encontrando 3 pacientes (11.1%) homocigotos para la variante alélica de modulación de absorción de clopidogrel ABCB1 (TT), ningún paciente homocigoto con polimorfismo CYP2C19*2, y un paciente (3.7%) homocigoto para polimorfismo CYP219*17.

DISCUSIÓN.

En nuestro estudio se midieron los niveles de reactividad plaquetaria mediante una técnica estandarizada y validada (VerifyNow) en pacientes que se presentaron en un departamento de urgencias con diagnóstico de síndrome coronario agudo, además se comparó dicha reactividad en pacientes que recibieron clopidogrel genérico y clopidogrel de patente, durante la búsqueda de información no se encontraron estudios similares en la literatura.

Se alcanzó el número de pacientes establecido para realización del estudio, sin embargo, se realizó un análisis para valorar el número de pacientes requeridos para demostrar diferencia estadísticamente significativa, en cuyo caso se requerirían 466 pacientes por grupo.

Llama la atención que el 69% de los pacientes que se excluyeron tomaban clopidogrel al ingreso a urgencias, lo que corresponde al 48.8% del total de pacientes recibidos en urgencias por SICA en el periodo de estudio.

En las características basales de la población, los pacientes se encontraban con niveles de antiagregación plaquetaria relativamente bajos, previo a tratamiento con clopidogrel (205PRU).

Si bien los hallazgos obtenidos no muestran diferencia significativa en la reactividad plaquetaria observada en ambos grupos, existe tendencia a encontrar mayor número de pacientes con niveles de reactividad plaquetaria > 208 PRU en los pacientes que recibieron clopidogrel genérico versus aquellos que recibieron clopidogrel de patente (46.15 vs 28.57%), lo cual se ha asociado en otra literatura a mayor índice de eventos cardiovasculares mayores.



Sin embargo, de corroborarse la falta de diferencia en los niveles de agregación plaquetaria, niveles de metabolito inactivo de clopidogrel y presentación eventos cardiovasculares mayores en un estudio que incluya mayor número de pacientes, las implicaciones en costos son importantes.

En cuanto a la determinación de polimorfismos asociados a resistencia, se encontró una menor frecuencia que la reportada en la literatura. Para el gen ABCB1 se observó la variante TT asociada a trastorno en la absorción del clopidogrel en el 11.1% de los pacientes estudiados, a diferencia de lo reportado en la literatura, que oscila en 23 – 29%. La presencia de CYP2C19*2 y 17* fue del 0% y 3.7% respectivamente, con menor prevalencia a la encontrada en otros estudios³¹.



LIMITACIONES Y/O NUEVAS PERSPECTIVAS DE INVESTIGACIÓN.

El estudio fue un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, en el que se compararon los niveles de reactividad plaquetaria en dos grupos de tratamiento.

La principal limitación encontrada en el estudio es el número de pacientes analizado, el cual fue muy pequeño, si bien se alcanzó el tamaño de muestra requerida según el cálculo inicial de la misma, se realizó un análisis posterior en base a la diferencia encontrada, en donde se determinó que se requieren aproximadamente 900 pacientes para lograr una diferencia con significancia estadística.

Aunque no fue el objetivo de nuestro estudio, un seguimiento de desenlace clínico y eventos cardiovasculares mayores presentados en ambos grupos sería de gran importancia para enriquecer nuestros estudios.



CONCLUSIONES

El estudio realizado tenía como objetivo fundamental medir la reactividad plaquetaria postratamiento en pacientes con diagnóstico de síndrome coronario agudo y comparar diferencias de la misma en dos grupos de tratamiento (genérico contra patente), sin embargo no se observaron diferencias con significancia estadística en los niveles de reactividad plaquetaria.

Se observó una tendencia a presentar mayor número de pacientes con reactividad plaquetaria mayor a 208PRU en el grupo de clopidogrel genérico.

En la determinación de los polimorfismos asociados a resistencia, se observó una menor prevalencia (comparada con la reportada en la literatura) de los mismos en el grupo de pacientes analizado.

BIBLIOGRAFÍA.

- 1.- Rosamond W, Flegal K, Furie K et al. Heart disease and stroke statistics – 2008 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation* 2008; 117(4): e25 – 146.
- 2.- Lloyd – Jones D, Adams RJ, Brown TM, et al. Executive summary: heart disease and stroke statistics – 2010 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2010; 121(7): 948 - 54.
- 3.- Nichols M, Townsend N, Scarborough P, Rayner M. Cardiovascular disease in Europe 2014: epidemiological update: *Eur Heart J* 2014; 35(42): 2950-9.
- 4.- Mehta SR, Yusuf S, Peters RJ, et al. 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(9281): 527 – 33.
- 5.- De Luca G, Suryapranata H, Stone GW, et al. Abciximab as adjunctive therapy to reperfusion in acute ST-segment elevation myocardial infarction: a meta-analysis of randomized trials. *JAMA* 2005; 293(14): 1759 – 65.
- 6.- Goodman SG, Menon V, Cannon CP, et al. Acute ST – segment elevation myocardial infarction: American College of Chest Physicians Evidence – Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008; 133: 708S – 775S.
- 7.- Gurbel PA, Tantry US. Platelet function testing and genotyping improve outcome in patients treated with antithrombotic agents. *Circulation* 2012; 125: 1276 – 1287.
- 8.- Krishna V, Diamond GA, Kaul S. Do platelet function testing and genotyping improve outcome in patients treated with antithrombotic agents? The role of



platelet reactivity and genotype testing in the prevention of atherothrombotic cardiovascular events remains unproven. *Circulation* 2012; 125(10): 1288 – 303.

9.- Ardi D, Kirtane A, Bonello L, et al. Bleeding and stent thrombosis on P2Y12 – inhibitors: Collaborative analysis on the role of platelet reactivity for risk stratification after percutaneous coronary intervention. *European Heart Journal* (2015) 36, 1762 – 1771.

10.- Mallouk N, Labruyère C, Reny JL, et al. Prevalence of poor biological response to clopidogrel : a systematic review. *Thromb Haemost* 2012; 107(3): 494 – 506.

11.- Gurbel PA, Blideln KP, Hiatt BL, et al. Clopidogrel for coronary stenting: response variability, drug resistance, and the effect of pretreatment platelet reactivity. *Circulation* 2003; 107(23): 2908 – 13.

12.- Simon T, Verstuyft C, Mary – Krause M, et al. Genetic determinants of response to clopidogrel and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2009; 360: 363 – 375.

13.- Hagihara K, Kazui M, Kurihara A, et al. A possible mechanism for the differences in efficiency and variability of active metabolite formation from thienopyridine antiplatelet agents prasugrel and clopidogrel. *Drug Metab Dispos* 2009; 37(11): 2145 – 2152.

14.- Scott SA, Sangkuhl K, Gardner EE, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium guidelines for cytochrome P450-2C19 (CYP2C19) genotype and clopidogrel therapy. *Clin Pharmacol Ther* 2011; 90(2):328 – 32.



- 15.- Hulot JS, Bura A, Villard E, et al. Cytochrome P450 2C19 loss-of-function polymorphism is a major determinant of clopidogrel responsiveness in healthy subjects. *Blood* 2006; 108(7):2244 – 7.
- 16.- Serebruany V, Cherala G, Williams C, et al. Association of platelet responsiveness with clopidogrel metabolism: role of compliance in the assessment of “resistance”. *Am Heart J* 2009; 158:925 – 932.
- 17.- Gurbel PA, Shuldiner AR, Bliden KP, et al. The relation between CYP2C19 genotype and phenotype in stented patients on maintenance dual antiplatelet therapy. *Am Heart J*. 2011;161:598–604.
- 18.- Bonello L, Tantry US, Marcucci R, et al. Consensus and future directions on the definition of high on-treatment platelet reactivity to adenosine diphosphate. *J Am Coll Cardiol* 2010; 56(12): 919 – 33
- 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(25): 3171 – 5.
- 20.- Bouman HJ, van Werkum JW, Hackeng CM, et al. The importance of anticoagulant agents in measuring platelet aggregation in patients treated with clopidogrel and aspirin. *J Thromb Haemost* 2008; 6:1040 – 2.
- 21.- Angiolillo DJ, Bernardo E, Zanoni M, et al. Impact of insulin receptor substrate-1 genotypes on platelet reactivity and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus and coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:30 – 9.
- 22.- Duzenli MA, Ozdemir K, Aygul N, et al. Comparison of increased aspirin dose versus combined aspirin plus clopidogrel therapy in patients with diabetes mellitus



and coronary heart disease and impaired antiplatelet response to low-dose aspirin. *Am J Cardiol* 2008; 102(4):396 – 400.

23.- Michos ED, Ardehali R, Blumenthal RS, et al. Aspirin and clopidogrel resistance. *Mayo Clin Proc* 2006; 81(4):518 – 26.

24.- Buch AN, Singh S, Roy P, et al. Measuring aspirin resistance, clopidogrel responsiveness, and postprocedural markers of myonecrosis in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol* 2007; 99:1518 – 1522.

25.- Price MJ, Nayak KR, Barker CM, et al. Predictors of heightened platelet reactivity despite dual-antiplatelet therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol* 2009; 103:1339 – 43.

26.- Labarthe B, Thérroux P, Angioï M, Ghitescu M. Matching the evaluation of the clinical efficacy of clopidogrel to platelet function tests relevant to the biological properties of the drug. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46(4):638 – 645.

27.- Müller A, Octavio J, González Y, et al. Ensayo clínico sobre la bioequivalencia clínica de una dosis de Clopidogrel Leti Craivid® (Clop-L) 75mg comprimidos frente a Clopidogrel Sanofi Plavix® (Clop S) 75mg tabletas administradas en una dosis diaria por 7 días en voluntarios sanos. *Archivos Venezolanos de Farmacología y terapéutica* 2010, 29:1.

28.- Padilla F. El rol de las pruebas de función plaquetaria en la actualidad. *Avances Cardiol* 2014; 34(1): 11-14.

29.- Aradi D, Storey RF, Komócsi A, et al. Expert position paper in the rol of platelet function testing in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Eur Heart J*. 2014;35:209 – 15.

30.- Godino C, Mendolicchio L, Figini F, et al. Comparison of VerifyNow-P2Y12 test and Flow Citometry for monitoring individual platelet response to clopidogrel.



What is cut-off value for identifying patients who are low responders to clopidogrel therapy? *Thrombosis Journal* 2009, 7:4

31.- Simon T, Verstuyft C, Mary – Krause M, et al. Genetic Determinants of response to clopidogrel and cardiovascular events. *N Engl J* 2009; 360: 363 – 75.

ANEXOS.

Anexo 1. Tabla de aleatorización

Número de paciente	Grupo
1	Grupo 2
2	Grupo 1
3	Grupo 2
4	Grupo 1
5	Grupo 2
6	Grupo 1
7	Grupo 2
8	Grupo 1
9	Grupo 2
10	Grupo 1
11	Grupo 1
12	Grupo 1
13	Grupo 2
14	Grupo 1
15	Grupo 2
16	Grupo 2
17	Grupo 1
18	Grupo 2
19	Grupo 1
20	Grupo 2
21	Grupo 1
22	Grupo 2
23	Grupo 1
24	Grupo 2
25	Grupo 1
26	Grupo 2
27	Grupo 1

Anexo 2.



HOSPITAL CENTRAL DR. IGNACIO MORONES PRIETO

Carta de consentimiento Informado

“Estudio comparativo de los niveles de reactividad plaquetaria en pacientes con SICA que reciben clopidogrel genérico contra clopidogrel de patente”

Estimado(a) Señor/Señora:

El Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto” está realizando un proyecto de investigación en colaboración con la Facultad de Medicina y la Facultad de Ciencias Químicas. El objetivo del estudio es: Desarrollar un modelo Farmacocinético/Farmacodinámico que permita establecer los posibles factores que afectan la falla terapéutica en pacientes con síndromes isquémicos coronarios agudos tratados con clopidogrel. El estudio se está realizando en las instalaciones del Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto” y las instituciones que colaboran con este.

Procedimientos:

Si Usted acepta participar en el estudio, ocurrirá lo siguiente:

Le haremos algunas preguntas acerca de su estado de salud, medicamentos que usted está tomando, hábitos alimenticios etc., cuestiones generales acerca de donde vive, donde lo podemos localizar, estado civil, etc. La entrevista/cuestionario tendrá una duración aproximada de 15 min. La entrevista y procedimiento de estudio se realizará en las instalaciones del Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto” en el área de urgencias. Se aleatorizará (es decir, se asignará al azar) para recibir clopidogrel genérico o clopidogrel de patente, el cual es un medicamento indicado para la enfermedad con la que cursa actualmente. Este estudio incluye además, la toma de 2 muestras sanguíneas (6 mL totales) que se obtendrán mediante una canalización con catéter en la vena, por lo que solo se realizará una punción, la toma de muestras sanguíneas será realizada por personal capacitado. Los estudios se realizarán durante su internamiento en el hospital y el tratamiento será el habitual para el padecimiento por el cual acudió a este servicio. Los estudios de laboratorio a los que será sometido son aquellos recomendados por sus médicos tratantes, además de las 2 muestras para determinación de niveles de agregación plaquetaria ante y después del tratamiento con clopidogrel. Aunado a esto, se solicitará realizar un enjuague bucal para la determinación de polimorfismos genéticos que está involucrado en el metabolismo del Clopidogrel, esta información nos será de utilidad para determinar si la dosis de medicamento que usted está recibiendo es la adecuada para su tratamiento.

Beneficios: Usted no recibirá un beneficio directo por su participación en el estudio, sin embargo, si usted acepta participar, estará colaborando con el Hospital Central para ayudar a que el tratamiento de los síndromes coronarios agudos se conozca mejor y en un futuro se pueda llevar un mejor tratamiento de los pacientes. Además en caso de encontrar la presencia de algún polimorfismo considerado como metabolizador lento, esta información será enviada directamente a su médico a fin de poder dar un tratamiento adecuado y en la dosis correcta a fin de lograr los mejores resultados de su tratamiento.

Confidencialidad: Toda la información que Usted nos proporcione para el estudio será de carácter estrictamente confidencial, será utilizada únicamente por el equipo de investigación del proyecto y no estará disponible para ningún otro propósito. Usted quedará identificado(a) con un número y no con su nombre. Los resultados de este estudio serán publicados con fines científicos, pero se presentarán de tal manera que no podrá ser identificado(a).

Riesgos Potenciales/Compensación: Los riesgos potenciales que implican su participación en este estudio son mínimos. Si alguna de las preguntas le hicieran sentir un poco incómodo (a), tiene el derecho de no responderla. En cuanto a la toma de muestras sanguíneas se corre el riesgo de que se forme un pequeño moretón, así como un pequeño dolor al momento de realizar la punción, cabe aclarar que todo el material utilizado a lo largo del estudio es nuevo estéril y desechable. En el remoto caso de que ocurriera algún daño como resultado de la investigación, el personal médico del hospital le brindará la atención necesaria para garantizar su seguridad y bienestar. Usted no recibirá ningún pago por participar en el estudio y tampoco implicará algún costo para usted. Durante el estudio usted recibirá Clopidogrel genérico o de patente de manera aleatorizada (al azar), al tomar dicho medicamento, el riesgo de sangrados aumenta, puede presentar



otras reacciones menos frecuentes como son: dolor de cabeza, síntomas de resfriado, dolor en articulaciones, diarrea e infecciones de vías aéreas superiores. Sin embargo, el clopidogrel es el tratamiento de elección para su padecimiento independientemente que participe o no en este estudio.

Participación Voluntaria/Retiro: La participación en este estudio es absolutamente voluntaria. Usted está en plena libertad de negarse a participar o de retirar su participación del mismo en cualquier momento. Su decisión de participar o de no participar no afectará de ninguna manera la forma en cómo le tratan en el Hospital Central "Dr. Ignacio Morones Prieto".

Consentimiento para su participación en el estudio

Su firma indica su aceptación para participar voluntariamente en el presente estudio.

Nombre del participante:

Fecha:

Día / Mes / Año

Firma: _____

Nombre Completo del Testigo 1:

Fecha:

Dirección _____

Firma: _____

Día / Mes / Año

Relación con el participante _____

Nombre Completo del Testigo 2:

Fecha:

Dirección _____

Firma: _____

Día / Mes / Año

Relación con el participante _____

Nombre de la persona que obtiene el consentimiento

Fecha:

Día / Mes / Año



Números a Contactar: Si usted tiene alguna pregunta, comentario o preocupación con respecto al proyecto, por favor comuníquese con el investigador responsable del proyecto: Dra. Luz Elena Rivera López al siguiente número de teléfono (044) 4441 223246 en un horario de 8:00 a 20:00 hrs.

Si usted acepta participar en el estudio, le entregaremos una copia de este documento que le pedimos sea tan amable de firmar.

DATOS DEL PACIENTE

Domicilio

Calle _____

Numero _____ **Int.** _____

Col. _____ **CP.** _____

Teléfono: _____

Cel.: _____

Sexo: Masculino Femenino

Fecha de Nacimiento: _____

Lugar de Nacimiento: _____