



EDITOR INVITADO

**ACTUALIDAD EN TERAPIA ANTIPLAQUETARIA 2008:
DURACIÓN, MONITOREO Y COSTOS**
*CURRENT EVENTS IN ANTI-PLATELET THERAPY 2008:
DURATION, MONITORING AND COSTS*

Introducción

En los últimos dos años se acumuló una serie de controversias en terapia antiplaquetaria. En septiembre de 2006, los resultados mostrados por Camenzind en el World Congress of Cardiology (WCC por sus siglas en Inglés), generaron una alerta universal sobre los riesgos que implica el uso de stents medicados ya que sugería un aumento en la trombosis tardía (1). A estos resultados se sumaron los de Nordmann y colaboradores (2-4) y los del BASKET LATE trial (3), los cuales produjeron una rápida disminución en el número de intervenciones coronarias y stents medicados implantados.

La respuesta a estos resultados no se hizo esperar, y fue así como en octubre del mismo año, en el congreso Transcatheter Cardiovascular Therapeutics (TCT), Leon y Stone (5, 6) presentaron sus resultados luego de reanalizar los datos proporcionados en forma directa por la industria que financió los estudios clínicos. En éstos demuestran que no hay un incremento en el riesgo de trombosis al comparar stents convencionales y stents medicados. Con la aparición de estos resultados aumentó la incertidumbre mundial y la Administración de Drogas y Alimentos citó de manera prioritaria un panel de expertos con el fin de evaluar la situación y generar un pronunciamiento oficial (7), el cual, lejos de aclarar la situación, aumentó la incertidumbre y motivó una avalancha de publicaciones en la literatura médica. Es así como los stents medicados y la terapia anti-trombótica en pacientes sometidos a intervención coronaria percutánea, han estado en el «ojo de huracán» durante el último año, y generaron gran cantidad de editoriales en las principales revistas científicas y portales médicos (8-10).

Con esta información contradictoria y con mensajes poco claros, se elevaron las inquietudes tanto en los clínicos (médicos generales, internistas, cardiólogos, etc.) como en los intervencionistas. Por esta razón se deseó revisar la evidencia en algunos puntos de controversia tales como:

- Duración de la terapia dual antiplaquetaria luego del implante de stents.
- Monitoreo de la terapia antiplaquetaria.
- Costo económico de la terapia antiplaquetaria.
- Uso de medicamentos genéricos.
- Estado actual de los inhibidores de glicoproteína IIb/IIIa.

1. Duración de la terapia dual antiplaquetaria: ¿Si la trombosis tardía de los stent medicados es igual a la de los stents convencionales, también deberían estos últimos recibir terapia antiagregante dual al menos por un año? Inicialmente, deben revisarse los conceptos actuales sobre trombosis tardía en los stents medicados y en los convencionales.

Es indiscutible que los stents medicados reducen la re-estenosis en comparación con los convencionales. Sin embargo, existe una creciente preocupación sobre el mayor riesgo de trombosis, en especial de forma tardía, la cual es una complicación rara pero potencialmente catastrófica. Aunque la información sobre el

riesgo de trombosis no es definitiva, es clara la asociación con alta morbilidad y mortalidad. Ocurre tanto en stents medicados como en convencionales. Los estudios aleatorizados de los stents medicados aprobados, muestran casos adicionales de trombosis tardía del stent en stents medicados, pero no una diferencia significativa en incidencias acumuladas de muerte por causa cardíaca o infarto del miocardio en el seguimiento a cuatro años.

Si bien la etiología de trombosis tardía del stent es multifactorial, se pudo reconocer cómo la suspensión prematura de la terapia antiplaquetaria dual con ácido acetil salicílico y clopidogrel, aparece como el factor de riesgo más importante (11).

Los estudios que sugieren un aumento en el riesgo de trombosis, están limitados por el tamaño de la muestra, el uso de controles históricos, la duración del seguimiento y la falta de acceso a las bases de datos originales. Discutamos la siguiente revisión de cuatro estudios doble-ciego, que utilizaron las bases de datos originales de 1.748 pacientes aleatorizados a stents medicados con sirolimus y 3.513 a stents medicados con paclitaxel. A cuatro años de seguimiento, la tasa de trombosis tardía del stent fue 1,2% en stents medicados liberadores de sirolimus versus 0,6% en stents convencionales ($p=0,20$) y de 1,3% en stents medicados liberadores de paclitaxel versus 0,9% stents convencionales ($p=0,30$). Las tasas de muerte o infarto no fueron significativamente diferentes (12).

Aún no se sabe cuál es la duración ideal de la terapia con clopidogrel; las guías norteamericanas de intervencionismo coronario percutáneo y de tratamiento en infarto agudo del miocardio sin supradesnivel del ST, recomiendan su consumo durante 12 meses. Es posible que la duración deba ser mayor. La base de datos de la Universidad de Duke muestra diferencias de trombosis tardía del stent en stents medicados aún a 18 meses de seguimiento. Se requieren más datos (estudios clínicos) antes de concluir de forma definitiva esta controversia. Mientras tanto ha de individualizarse el riesgo del paciente antes de definir el tiempo adecuado de la terapia con stents medicados o convencionales.

Al considerar la fisiopatología de eventos aterotrombóticos, es importante reconocer la importancia de administrar ácido acetil salicílico y clopidogrel por largo tiempo. El estudio CHARISMA en el análisis de pacientes de alto riesgo, mostró disminución en el riesgo de eventos, mas esto no se aplica si el riesgo es bajo o como medida de prevención primaria. Si se evalúa el beneficio en intervención coronaria percutánea con stents convencionales, el estudio CREDO demostró en 2.116 pacientes, que la administración de clopidogrel 300 mg dosis de carga (por lo menos 3 a 24 horas antes de intervencionismo coronario percutáneo) seguido de 75 mg por 12 meses más ácido acetil salicílico, es superior a la administración por solo un mes. En el seguimiento a un año hubo una reducción del riesgo relativo de 26,9% en el punto combinado de muerte, infarto o evento cerebrovascular (intervalo de confianza [IC] 95%, 3,9% a 44,4%; $p=0,02$; reducción absoluta del riesgo en 3%). Cabe considerar qué tan segura es esta estrategia. Si bien el riesgo de sangrado mayor aumenta durante el primer año, este incremento no es significativo (8,8% clopidogrel versus 6,7% placebo; $p=0,07$) (13).

Por ende, sería ideal que los pacientes recibieran clopidogrel por un año luego de intervencionismo coronario percutáneo e intervención con stents convencionales. Sin embargo, esta recomendación no es tan rígida como en el caso de los stents medicados, donde la administración de clopidogrel debe hacerse de forma continuada sin interrupción. Si las condiciones clínicas así lo ameritan (ejemplo: necesidad de cirugía) en casos de stents convencionales, se podría suspender luego de cuatro semanas (como mínimo).

2. Monitoreo de la terapia antiplaquetaria: ¿Se deben instaurar métodos rutinarios para cuantificar el efecto antiagregante del ácido acetil salicílico y el clopidogrel en pacientes que reciben stents medicados y/o convencionales? Es importante destacar que las mediciones de la función plaquetaria y la respuesta a fármacos, son un fenómeno complejo y confuso; para comenzar no hay estandarización en las definiciones y métodos a usar, y en su correlación con eventos clínicos. Hasta el momento no se cuenta con estudios prospectivos que evalúen función plaquetaria, terapias y eventos clínicos en casos de intervencionismo coronario percutáneo con stents medicados o con convencionales.

Durante los últimos años aumentaron los estudios que evalúan la respuesta de pacientes a terapias antiplaquetarias, en particular al ácido acetil salicílico y al clopidogrel. Sin embargo, se desconoce la relación

sólida de estudios ex-vivo de función plaquetaria y eventos clínicos adversos. También se ignora la relación entre niveles de agregación inducida por ADP y sangrado. La mayoría de estudios disponibles en la actualidad, valoran en forma aislada la función plaquetaria. No consideran interacciones entre plaqueta y fibrina, cinética de formación de trombina y fortaleza del complejo plaqueta-fibrina, elementos importantes en la génesis de los eventos isquémicos.

Al comparar la habilidad de mediciones por tromboelastograma (fortaleza máxima del complejo plaqueta-fibrina y tiempo inicial de formación) versus reactividad plaquetaria al ADP usando agregometría por transmisión de luz, hay asociación entre la respuesta al ADP y la presencia de eventos en los seis meses posteriores a la intervención percutánea. En 193 pacientes, en quienes se evaluó la agregación plaquetaria con agregometría por transmisión de luz y tromboelastografía, se documentó 32% de eventos isquémicos en el grupo con agregación alta en respuesta al ADP mientras que en el de baja agregación con ADP los eventos isquémicos fueron de 10% ($p=0,02$). Cuando se estratificó por fortaleza del complejo plaqueta-fibrina mediante tromboelastografía, los pacientes con resultados mayores presentaron 58% de eventos isquémicos versus 2% en el grupo de baja estabilidad ($p<0,001$) (14).

Es evidente que hay recurrencia de eventos isquémicos en pacientes que están siendo tratados con terapia antiplaquetaria con uno o más fármacos. Surge el concepto de resistencia plaquetaria o de variabilidad en la respuesta a los fármacos. Aunque no se tienen definiciones uniformes o métodos estandarizados, se ha aprendido, de manera gradual, que la baja respuesta a los fármacos antiplaquetarios en el laboratorio (resistencia o variabilidad) puede asociarse con eventos clínicos adversos. Esto aún requiere estudios prospectivos con el fin de aclarar la terapéutica más adecuada de estos pacientes (15).

El estándar de oro utilizado (agregación óptica) tiene limitaciones en su aplicación práctica, pues se trata de un examen técnicamente dispendioso que requiere un volumen significativo de sangre además de un equipo técnico y humano especializado para su elaboración. Otros métodos como PFA-100, o el VerifyNow pueden ser más prácticos pero no se correlacionan entre sí. Bajo todas estas condiciones, el monitoreo de terapia antiplaquetaria en el laboratorio de cateterismo, está limitado por la necesidad de un consenso sobre las definiciones, los valores de referencia y el tipo de prueba a usar, de la misma manera que es importante demostrar el significado de estos resultados y sus implicaciones en el desarrollo de eventos clínicos y la forma de adaptar la terapéutica a estas condiciones (16).

Por el momento, no puede recomendarse la evaluación rutinaria. En el Texas Heart Institute/Baylor College of Medicine (Houston, Texas) y la Fundación Cardioinfantil (Bogotá, Colombia), en forma individual, se ha monitoreado la respuesta antiplaquetaria en pacientes con alto riesgo dado por obesidad, diabetes, eventos trombóticos aún con terapia dual de ácido acetil salicílico y clopidogrel e intervención multivascular con stents medicados, y se han hallado pacientes con niveles subóptimos de antiagregación en quienes se aumentó la dosis de mantenimiento a 150 mg de clopidogrel al día (en dos dosis) a fin de optimizar la inhibición plaquetaria. En quienes requieren cirugía con riesgo de sangrado, se propone suspender el clopidogrel por lo menos tres días antes y evaluar el nivel de agregación de tal manera que se proceda a realizar la cirugía si la agregación con ADP es mayor o igual a 50%. En casos de cirugía de urgencia o sangrado, se recomienda la transfusión plaquetas.

Es posible que en el futuro se disponga de métodos rutinarios para evaluar la antiagregación y la compleja red de interacciones, que puedan llegar a ser útiles como predictores de eventos. Recientemente, se documentó un método basado en el índice de reactividad plaquetaria (34). Éste compara la fosforilación máxima de VASP con la fosforilación presente luego de estimular la plaqueta con ADP. Cuando el receptor de ADP-P2Y12 se bloquea (por ejemplo: con clopidogrel) el índice de reactividad plaquetaria disminuye. Este novedoso método demostró beneficios en un estudio clínico de intervención coronaria y permitió titular la dosis de clopidogrel según respuesta (hasta tres dosis de carga de 600 mg) con una reducción de eventos isquémicos frente a la terapia tradicional (una sola dosis de carga) de 0% versus 10%; $p=0,007$ sin aumentar el sangrado (5% versus 4%; $p=1$). Aún se requieren más estudios antes de adoptar este método, pero esto sugiere que en el futuro se debe realizar un mejor monitoreo de esta respuesta plaquetaria a fin de mejorar los resultados clínicos.

3. Costo económico de la terapia antiplaquetaria: ¿Cuál es el impacto en costos del uso de terapia con clopidogrel en los esquemas que se recomiendan en la actualidad? Hoy se sugiere una terapia de 12 meses con clopidogrel en caso de síndrome coronario agudo e implantación de stents medicados, la cual se debe

acompañar de ácido acetil salicílico en forma indefinida. De acuerdo con la experiencia y los conocimientos acumulados, se ve cómo la terapia dual con ácido acetil salicílico y clopidogrel es superior a la administración de ácido acetil salicílico solo para alcanzar una disminución significativa en el riesgo de eventos aterotrombóticos. En casos de síndrome coronario agudo la evidencia es proporcionada por los estudios CURE (terapia médica) y PCI-CURE (terapia con intervencionismo coronario percutáneo/ stents). En caso de intervencionismo coronario percutáneo con implantación de stents convencionales, el estudio CREDO demostró beneficio, como ya se indicó.

Dado el cambio en las recomendaciones sobre la duración de la terapia dual, al prolongar la administración se tiene efecto sobre el costo diario acumulado. Ha de analizarse desde el punto de vista de costo-efectividad al disminuir eventos aterotrombóticos. Igualmente, el análisis depende de los costos directos e indirectos por región o país que se estudie. Los estudios acumulados en diferentes países (y por ende diferentes sistemas de salud), favorecen el costo-beneficio de la terapia dual con ácido acetil salicílico y clopidogrel. Este beneficio económico también debe ajustarse al riesgo isquémico de la situación clínica a tratar (a mayor riesgo mayor beneficio).

En el análisis global del estudio CURE (28 países) los costos de hospitalización fueron menores en el grupo de clopidogrel a 12 meses y se obtuvo una ganancia en años de vida. Los investigadores concluyen que la administración prolongada de clopidogrel y ácido acetil salicílico por 12 meses, fue tanto efectiva como costo-efectiva (17, 18).

Heeg y colaboradores (19), revisaron las implicaciones económicas de la terapia dual luego de intervencionismo coronario percutáneo (tanto electiva, como por síndrome coronario agudo) en el sistema de salud holandés. Mediante un modelo de Markov se combinaron los datos de CREDO y PCI-CURE en referencia a epidemiología, costos y calidad de vida. Se consideraron costos directos de salud, en euros y tasas vigentes en 2004. Se evaluó la costo-efectividad expresada en costo por año de vida (QALY por sus siglas en inglés). Basados en PCI-CURE, con el pre-tratamiento con 300 mg de clopidogrel y la administración diaria de 75 mg por nueve meses, se ahorrarían 1.119 euros y se ganarían 0,03 años de vida y 0,07 QALY por paciente. Con base en los datos del CREDO, el tratamiento inicial seguido por un año de terapia ininterrumpida, ahorraría 497 euros con una ganancia de 0,10 años de vida y 0,14 QALY por paciente. Los autores concluyen que en el sistema de salud holandés la terapia combinada (prolongada) disminuiría costos y aumentaría la sobrevida (ajustada a calidad) en pacientes con intervencionismo coronario percutáneo (por síndrome coronario agudo o electivo).

En el sistema canadiense la terapia combinada de ácido acetil salicílico y clopidogrel, de acuerdo con los protocolos de administración de los estudios CURE y PCI-CURE, no sólo fue costo-efectiva en comparación con el ácido acetil salicílico solo. Se demostró que en comparación con otras terapias cardiovasculares que se emplean comúnmente en Canadá, también era costo-efectiva (20). Si sólo se analiza la costo-efectividad en casos de intervencionismo coronario percutáneo electivo como en el CREDO, y bajo las condiciones del sistema sueco, la tasa de costo-efectividad ya no es significativa. El modelo pudo predecir una sobrevida media de 12.098 años en el grupo de terapia dual por 12 meses versus 12.026 en el de 28 días. La ganancia incremental es de 0,072 años de vida (21).

Esto puede explicarse porque el riesgo del paciente en intervencionismo coronario percutáneo electivo, es menor a los casos de síndrome coronario agudo. Si se evalúa la costo-efectividad en casos de alto riesgo como infarto del miocardio con elevación del segmento ST, habría beneficio y costo-efectividad documentados. En el análisis de tres países (Suecia, Alemania y Francia), en los estudios CLARITY (Clopidogrel as Adjunctive Reperfusion Therapy) y COMMIT (Clopidogrel and Metoprolol in Myocardial Infarction Trial), el tratamiento con clopidogrel por un año resultaría en una ganancia de 0,144 años de vida y fue una estrategia dominante al encontrar disminución de costo en un rango de 111 a 367 euros. En Alemania esta estrategia daría un incremento en la tasa de costo-efectividad (ICER), 92 euros/año de vida ganado (LYG por sus siglas en inglés) (22).

En síntesis, la relación costo-efectividad de la terapia antiplaquetaria prolongada, depende del riesgo inicial en cada paciente, así como del riesgo asociado al tratamiento y los costos derivados dentro del sistema que se estudie. La evidencia acumulada sugiere que la relación costo-efectividad se optimiza al individualizar el tratamiento basado en el nivel de riesgo.

4. Uso de genéricos: efecto de los medicamentos anti-trombóticos «genéricos». Esta es una variable muy importante a considerar. La utilización y disponibilidad de los medicamentos genéricos, tendrían consecuencias directas sobre la efectividad (siempre y cuando demuestren ser iguales en farmacodinamia, farmacocinética y cuantificación del efecto clínico y paraclínico) y sobre costo-efectividad (siempre y cuando tengan un costo directo e indirecto más reducido y repercutan de modo significativo en una disminución de eventos).

No es adecuado ni seguro para el paciente (sistema de salud), considerar que todos los genéricos son iguales a la molécula original, que proporcionan igual beneficio y que ahorran costos. Siempre se deben tener las más altas demostraciones de cuantificación (no sólo de bioequivalencia), efectividad y control de costos.

Además, se debe hacer una clara distinción entre genéricos químicos (ejemplo: captopril, furosemida, ácido acetil-salicílico, clopidogrel) y biosimilares (enoxaparina, abciximab, eritropoyetina, y otras proteínas recombinantes).

Revisemos la evidencia para dar soporte a estos comentarios. Existe una necesidad mundial en disminuir costos en atención de salud a fin de hacerla más accesible al mayor porcentaje de población posible. En países en desarrollo, se han hecho esfuerzos para crear genéricos equivalentes de buena calidad. Pakistán, por ejemplo, desarrolló un clopidogrel genérico equivalente con seguimiento de agregación plaquetaria (23).

En Colombia algunos grupos de investigación evaluaron los niveles de agregación plaquetaria utilizando un clopidogrel genérico de alta calidad sin lograr diferencias significativas. Pero, igualmente en Colombia, se encuentran casos de trombosis tardía del stent cuando, por razones del sistema de salud o cambios de formulación en droguerías (farmacias), los pacientes reciben clopidogrel genérico de inferiores características. Es necesario asegurarse de que las formulaciones de clopidogrel genérico que se utilizan, sean tan seguras y efectivas como el medicamento original.

Algunos métodos validados para evaluar clopidogrel en plasma, incluyen cuantificación por espectrofotometría y cromatografía de masa; ésta permite la determinación de hasta 5 pg/mL con una desviación estándar de 8% (24). Estudios estrictos evalúan la equivalencia entre presentaciones de clopidogrel: AUC_{0-t}, AUC_{0-t}, C_{max}, T_{max} y T (1/2) para las formulaciones. Los intervalos de confianza geométrica han de ser 90% y simétrica entre 96,38% a 106,21% para AUC_{0-inf} y de 96,20% a 106,30% para AUC_{0-ty} para C_{max} 84,07% a 98,41 (25).

En el caso de la ticlopidina la cromatografía permite evaluar bioequivalencia con áreas bajo la curva de 80% a 125% como lo requiere la Administración de Drogas y Alimentos en Estados Unidos (26).

En referencia a biosimilares (ejemplo: proteínas, anticuerpos) sus características los hacen más complejos. La gran heterogeneidad en su elaboración hace que sean de difícil manufactura. La aprobación de genéricos bioequivalentes es más compleja ya que se requiere más que similitud farmacocinética -que usualmente se considera suficiente en otros genéricos-. En estudios aleatorizados debe demostrarse calidad, seguridad y eficacia antes de dar aprobación y deben someterse a seguimiento clínico post-mercadeo. La Agencia Europea de Medicinas es líder en generar guías de estudio pre-clínico para estos agentes (27).

Respecto a marcadores económicos, se argumenta que los genéricos disminuyen costos. Esto puede ser válido siempre y cuando se genere un control estricto de precios. En naciones en desarrollo y con el uso de métodos de la Organización Mundial de la Salud (OMS) y de Health Action International (HAI) se evidencia cómo en las droguerías o farmacias, hay variaciones de precio de hasta 16 veces en productos de marca y de 6,6 veces en genéricos. Una definición de precios por mercado libre no controla precios y por ende no disminuye costos. Por esto se requieren mecanismos de control (28).

Aun en países desarrollados, con modelos gubernamentales de salud como ocurre en Gran Bretaña, existen irregularidades en los precios de genéricos. Un estudio del sistema nacional de salud (UK National Health Service - NHS) encontró que en algunos genéricos el precio pagado por el gobierno era mayor al del mercadeo. El NHS documentó re-embolsos por genéricos tan altos que prácticamente se convertían en subsidios indirectos (29).

5. Otras alternativas terapéuticas: ¿Cuál es el papel actual de los inhibidores de GpIIb/IIIa? Se ha avanzado en la comprensión de cuáles grupos de pacientes realmente se benefician de la utilización de inhibidores de GpIIb/IIIa (I GpIIb/IIIa). A nivel de Estados Unidos se pasó de un uso generalizado durante intervencionismo coronario percutáneo (en bajo, moderado y alto riesgo), a seleccionar casos complejos con alto riesgo. Aún

se recomiendan en el manejo del síndrome coronario agudo. La evidencia apoya su utilización sobre todo en casos llevados a revascularización temprana, disminuyendo un poco su efectividad en casos manejados médicamente. Las guías del ACC/AHA recomiendan moléculas como eptifibatide y tirofiban en el tratamiento del síndrome coronario agudo invasivo y no-invasivo. El abciximab se limita a casos donde se intervenga en forma temprana e invasiva (menos de 24 horas). En general, las guías de 2007 del ACC/AHA, recomiendan el uso de IGpIIb/IIIa en casos de síndrome coronario agudo llevados a intervencionismo coronario percutáneo (Clase I: nivel de evidencia A) (30).

Con base en una revisión exhaustiva de las nuevas guías del ACC/AHA, insistimos que la estratificación de riesgo ayuda a determinar el tipo de tratamiento a recibir. Recomendamos proceder a un tratamiento más intensivo (invasivo y farmacológico) en casos de:

- Marcadores elevados (troponina o MB).
- Edad mayor a 65 años.
- Cambios del segmento ST.
- Riesgo TIMI \geq 5.
- Inestabilidad clínica (31).

Conclusión

Es claro el papel que desempeña la doble antiagregación con ácido acetil salicílico y clopidogrel en disminuir el riesgo de trombosis posterior al implante de cualquier tipo de stent. De la misma manera, no debe olvidarse cómo este riesgo se presenta de forma más tardía en los stents medicados, por lo cual es fundamental seguir las recomendaciones del ACC/AHA en la actualización de las guías de intervencionismo 2007 (32) y el Consenso de stent, recientemente publicado por el Colegio Colombiano de Hemodinamia (33), donde se hace énfasis en la importancia de mantener la antiagregación con ácido acetil salicílico de forma indefinida y administrar 75 mg diarios de clopidogrel durante al menos las cuatro semanas siguientes a la implantación de un stent convencional y por 12 meses después de implantar uno medicado. Sin embargo, debe primar el juicio del clínico y según la evaluación individual del riesgo realizada en cada paciente, se debe considerar el beneficio de continuar la terapia dual por un tiempo más prolongado.

En la actualidad, el uso de medición directa del efecto antiagregante del ácido acetil salicílico y el clopidogrel, es una herramienta muy útil en el seguimiento de una población especial de pacientes, los cuales, por su condición clínica, se consideran de alto riesgo. Es así como el clínico debe recordar que estas mediciones están disponibles y si bien no hay evidencia o una recomendación definitiva para recomendar su uso rutinario, existen nuevas publicaciones que resaltan su importancia en condiciones especiales donde se demuestra su impacto en los cambios de terapéutica y las implicaciones que tienen para evitar fenómenos trombóticos.

Es importante recordar cómo el juicio clínico y la estratificación de riesgo realizada por los cardiólogos intervencionistas y cardiólogos clínicos, es fundamental en la práctica diaria. A este juicio clínico se suman los resultados individuales de los pacientes y el mantener el frágil equilibrio económico del sistema de salud.

José G. Díez, MD.

Sección de Cardiología, Baylor College of Medicine,
Servicio de Cardiología Intervencionista, Saint Luke's Episcopal Hospital/Texas Heart Institute,
Houston, Texas, Estados Unidos.

Jaime Cabrales, MD.

Servicio de Hemodinamia,
Fundación Cardioinfantil-Instituto de Cardiología,
Bogotá, DC., Colombia.

Darío Echeverri, MD.

Servicio de Hemodinamia,
Fundación Cardioinfantil-Instituto de Cardiología,
Bogotá, DC., Colombia.

Bibliografía

1. Camenzind E, Steg PG, Wijns W. Stent thrombosis late after implantation of first-generation drug-eluting stents. A cause for concern. *Circulation* 2007; 115 (11): 1440-1455.
2. Nordmann AJ, Briel M, Bucher HC. Mortality in randomized controlled trials comparing drug-eluting vs. bare metal stents in coronary artery disease: a meta-analysis. *Eur Heart J* 2006; 27: 2784-814.
3. Pfisterer M, Brunner-La Rocca H, Buser P, et al. for the BASKET LATE Investigators. Late clinical events after clopidogrel discontinuation may limit the benefit of drug-eluting stents: an observational study of drug eluting versus bare-metal stents. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 2584-2591.
4. Joner M, Finn AV, Farb A, et al. Pathology of drug-eluting stents in humans: delayed healing and late thrombotic risk. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 193-202.
5. Leon BM. Independent physician-led patient-level analysis: TAXUS randomized trials. Program and abstracts from the Transcatheter Cardiovascular Therapeutics 18th. Annual Scientific Symposium. Washington, D.C.; october 22-27, 2006.
6. Stone GW. Independent physician-led patient-level analysis: CYPHER randomized trials. Program and abstracts from the Transcatheter Cardiovascular Therapeutics 18th. Annual Scientific Symposium. Washington, D.C.; october 22-27, 2006.
7. Update to FDA Statement on Coronary Drug-Eluting Stents. Disponible en: <http://www.fda.gov/cdrh/news/010407.html>. Consultado: 30 de octubre de 2007.
8. Shuchman M. Trading restenosis for thrombosis? New questions about drug-eluting stents. *N Engl J Med* 2006; 355: 1949-1952.
9. Gruberg L. Drug-eluting stents at a crossroads: stent thrombosis and safety. Disponible en: <http://www.medscape.com/viewarticle/549938>. Consultado: 10 de marzo de 2008.
10. Wood S. Updates from landmark DES trials: A mixed bag of questions and answers. Disponible en: <http://www.theheart.org/article/740087.do>. Consultado: 10 de marzo de 2008.
11. Garg P, Mauri L. The conundrum of late and very late stent thrombosis following drug-eluting stent implantation. *Curr Opin Cardiol* 2007; 22 (6): 565-71.
12. Stone GW, Moses JW, Ellis SG, et al. Safety and efficacy of sirolimus -and paclitaxel- eluting coronary stents. *N Engl J Med* 2007; 356 (10): 998-1008.
13. Steinhilber SR, Berger PB, Mann JT, et al. CREDO Investigators. Clopidogrel for the Reduction of Events During Observation. Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 288 (19): 2411-20.
14. Gurbel PA, Becker RC, Mann KG, Steinhilber SR, Michelson AD. Platelet function monitoring in patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50 (19): 1822-34.
15. Chen WH. Antiplatelet resistance with aspirin and clopidogrel: is it real and does it matter? *Curr Cardiol Rep* 2006; 8 (4): 301-6.
16. Christiaens L, Macchi L. Monitoring of the antiplatelet drugs effect in patients with coronary artery disease: what is the real clinical impact? *Curr Vasc Pharmacol* 2007; 5 (4): 293-301.
17. Weintraub WS, Mahoney EM, Lamy A, et al. CURE Study Investigators. Long-term cost-effectiveness of clopidogrel given for up to one year in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45 (6): 838-45.
18. Schleinitz MD, Heidenreich PA. A cost-effectiveness analysis of combination antiplatelet therapy for high-risk acute coronary syndromes: clopidogrel plus aspirin versus aspirin alone. *Ann Intern Med* 2005; 15: 142 (4): 251-9.
19. Heeg BM, Peters RJ, Botteman M, van Hout BA. Long-term clopidogrel therapy in patients receiving percutaneous coronary intervention. *Pharmacoeconomics* 2007; 25 (9): 769-82.
20. Kolm P, Yuan Y, Veledar E, Mehta SR, O'Brien JA, Weintraub WS. Cost-effectiveness of clopidogrel in acute coronary syndromes in Canada: a long-term analysis based on the CURE trial. *Can J Cardiol* 2007; 23 (13): 1037-42.
21. Ringborg A, Lindgren P, Jönsson B. The cost-effectiveness of dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention: a Swedish analysis of the CREDO trial. *Eur J Health Econ* 2005; 6 (4): 354-6, 358-62.
22. Berg J, Lindgren P, Spiesser J, Parry D, Jönsson B. Cost-effectiveness of clopidogrel in myocardial infarction with ST-segment elevation: a European model based on the CLARITY and COMMIT trials. *Clin Ther* 2007; 29 (6): 1184-202.
23. Ashraf T, Ahmed M, Talpur MS, Kundi A, Faruqi AM, Jaffery AH, Fareed A. Competency profile of locally manufactured clopidogrel Lowplat and foreign manufactured clopidogrel Plavix in patients of suspected ischemic heart disease (CLAP-IHD). *J Pak Med Assoc* 2005; 55 (10): 443-8.
24. Nirogi RV, Kandikere VN, Shukla M, Mudigonda K, Maurya S, Boosi R. Quantification of clopidogrel in human plasma by sensitive liquid chromatography/tandem mass spectrometry. *Rapid Commun Mass Spectrom* 2006; 20 (11): 1695-700.
25. Laine A, Ozalp Y, Wong H, Alpan RS. Bioequivalence study of clopidogrel bisulfate film-coated tablets. *Arzneimittelforschung* 2004; 54 (9A): 600-4.
26. Borges NC, Mendes GD, Borges A, Oliveira SE, Barrientos-Astigarraga RE, Nucci GD. Human plasma by high-performance liquid chromatography coupled to electrospray tandem mass spectrometry. Application to bioequivalence study. *J Mass Spectrom* 2004; 39 (12): 1562-9.
27. Wiecek A, Mikhail A. European regulatory guidelines for biosimilars *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21 (Suppl 5): V17-20.
28. Babar ZU, Ibrahim MI, Singh H, Bukahri NI, Creese A. Evaluating drug prices, availability, affordability, and price components: implications for access to drugs in Malaysia. *PLoS Med* 2007; 4 (3): e82.
29. Kanavos P. Do generics offer significant savings to the UK National Health Service? *Curr Med Res Opin* 2007; 23 (1): 105-16.
30. ACC/AHA 2007 Guidelines for the Management of Patients With Unstable Angina/Non ST-Elevation Myocardial Infarction: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2002 Guidelines for the Management of Patients With Unstable Angina/Non ST-Elevation Myocardial Infarction): Developed in Collaboration with the American College of Emergency Physicians, the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and the Society of Thoracic Surgeons: Endorsed by the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation and the Society for Academic Emergency Medicine. *Circulation* 2007; 116: e148-304.
31. Cohen M, Diez JE, Levine GN, Ferguson JJ, Morrow DA, Rao SV, et al. ACC/AHA. Pharmacoinvasive management of acute coronary syndrome: incorporating the 2007 ACC/AHA guidelines: the CATH (cardiac catheterization and antithrombotic therapy in the hospital) Clinical Consensus Panel Report-III. *J Invasive Cardiol* 2007; 19 (12): 525-38.
32. King SB, Smith SC, Hirshfeld JW, et al. ACC/AHA/SCAI 2007 Focused Update of the 2005 Guideline for Percutaneous Coronary Intervention: American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines 2007 Writing Group to Review New Evidence and Update the ACC/AHA/SCAI 2005 Guideline Update for Percutaneous Coronary Intervention. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51: 172-209.
33. Pineda M, Fernández F, Hernández C, Urina M, et al. Consenso colombiano de stent. Disponible en: <http://www.colegiodehemodinamia.com.co/consensos/consensosstent.pdf>
34. Bonello L, Camoin-Jau L, Arques S, Boyer C. Adjusted clopidogrel loading doses according to vasodilator-stimulated phosphoprotein phosphorylation index decrease rate of major adverse cardiovascular events in patients with clopidogrel resistance. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51 (14): 1404-11.