








Respuesta a la antiagregación plaquetaria en pacientes con cardiopatía isquémica atendidos en el Hospital General Docente “Abel Santamaría Cuadrado”

Response to platelet antiaggregating in patients with ischemic heart disease treated at the "Abel Santamaría Cuadrado" General Teaching Hospital

Eduardo Enrique Cecilia-Paredes¹  , Angel Echevarría-Cruz¹ , Elizabeth Cecilia-Paredes¹ ,
Raúl Enrique Lagar-Alvarez¹ , José Alejandro Lagar-Álvarez¹ , Dunia Echevarría-Padrón¹ 

¹Universidad de Ciencias Médicas de Pinar del Río. Facultad de Ciencias Médicas “Dr. Ernesto Che Guevara de la Serna”. Pinar del Río, Cuba.

Recibido: 04 de enero de 2022 | Aceptado: 09 de febrero de 2022 | Publicado: 30 de abril de 2022

Citar como: Cecilia-Paredes EE, Echevarría-Cruz A, Cecilia-Paredes E, Lagar-Alvarez RE; Lagar-Álvarez JA; Echevarría-Padrón D. Respuesta a la agregación plaquetaria en pacientes con cardiopatía isquémica atendidos en el Hospital General Docente “Abel Santamaría Cuadrado”. Univ Méd Pinareña [Internet]. 2022 [citado: fecha de acceso]; 18(1):e842. Disponible en: <http://revgaleno.sld.cu/index.php/ump/article/view/842>

RESUMEN

Introducción: la antiagregación plaquetaria forma parte del tratamiento de los pacientes con cardiopatía isquémica.

Objetivo: caracterizar la respuesta de la antiagregación plaquetaria en pacientes con cardiopatía isquémica.

Métodos: estudio observacional, descriptivo y transversal en pacientes con cardiopatía isquémica atendidos en el Hospital General Docente “Abel Santamaría Cuadrado” entre enero 2018 y noviembre de 2019. La muestra estuvo constituida por los 146 pacientes que recibían dosis estándar de ASA (tableta 125 mg). Los pacientes fueron distribuidos de forma aleatoria en dos grupos: grupos ASA (n= 73) y grupo El grupo ASA + clopidogrel (n= 73).

Resultados: predominó el sexo masculino (60,9 %) y la dislipidemia como factor de riesgo (74,6 %). Se encontró un mayor número de pacientes sin respuesta a la agregación en los pacientes del grupo ASA (10,3 % vs 6,8 %). Los no respondedores presentaron como principales factores de riesgo la obesidad (ASA: 70,6 % vs ASA + clopidogrel: 75 %) y la diabetes mellitus (ASA: 70,6 % vs ASA + clopidogrel: 87,5 %). El mayor número de los pacientes no respondedores presentó una FEVI < 30 % (10,3 % de los pacientes).

Conclusiones: las terapéuticas con ASA y ASA + clopidogrel logran una antiagregación plaquetaria adecuada en los pacientes con cardiopatía isquémica. Los pacientes que reciben solo ASA tienden a presentar en mayor cuantía una respuesta nula a la antiagregación. Los no respondedores la antiagregación fueron en su mayoría diabéticos y obesos, con antecedentes de síndrome coronario agudo y una fracción de eyección del ventrículo izquierdo reducida.

Palabras clave: Isquemia Miocárdica; Enfermedad Coronaria; Cardiopatías; Inhibidores de Agregación Plaquetaria; Clopidogrel; Aspirina.

ABSTRACT

Introduction: platelet antiaggregant are part of the treatment of patients with ischemic heart disease.

Objective: to characterize the response of platelet antiaggregant in patients with ischemic heart disease.

Methods: observational, descriptive and cross-sectional study in patients with ischemic heart disease treated at the "Abel Santamaría Cuadrado" General Teaching Hospital between January 2018 and November 2019. The sample consisted of 146 patients receiving standard doses of ASA (tablet 125 mg). The patients were randomly distributed into two groups: ASA groups (n= 73) and the ASA + clopidogrel group (n= 73).

Results: male sex (60,9 %) and dyslipidemia as a risk factor (74,6 %) predominated. A greater number of patients without response to aggregation was found in the patients of the ASA group (10,3 % vs 6,8 %). The main risk factors for non-responders were obesity (ASA: 70,6 % vs ASA + clopidogrel: 75 %) and diabetes mellitus (ASA: 70,6 % vs ASA + clopidogrel: 87,5 %). The largest number of non-responders had an LVEF < 30 % (10,3 % of patients).

Conclusions: therapeutics with ASA and ASA + clopidogrel achieve adequate platelet antiaggregation in patients with ischemic heart disease. Patients who receive only ASA tend to present a null response to antiaggregant therapy to a greater extent. Non-responders to antiaggregant therapy were mostly diabetic and obese, with a history of acute coronary syndrome and a reduced left ventricular ejection fraction.

Keywords: Myocardial Ischemia; Coronary Disease; Heart Diseases; Platelet Aggregation Inhibitors; Clopidogrel; Aspirin.

INTRODUCCIÓN

La cardiopatía isquémica como definición, engloba un conjunto de alteraciones cardíacas que ocurren por un desequilibrio entre el flujo sanguíneo coronario y el requerimiento de oxígeno del músculo cardíaco.⁽¹⁾

El Ácido Acetilsalicílico (ASA) es sintetizado en el año 1897, y se introduce en el mercado bajo la marca Aspirina en 1899. Durante 70 años constituyó la piedra angular del tratamiento farmacológico analgésico y antiinflamatorio, sirviendo de patrón para la síntesis de nuevos fármacos antiinflamatorios no esteroideos.^(2,3,4)

El ASA produce la acetilación irreversible de la ciclooxigenasa (COX) de las plaquetas (isoforma COX-1) y por ello reduce la síntesis de tromboxano A2 (TXA2). Las plaquetas son anucleadas, por tanto, no pueden llevar a cabo la síntesis proteica y no reponen la actividad enzimática, ya que la inhibición plaquetaria se prolonga durante toda la vida de la plaqueta (7-10 días).⁽⁵⁾

La eficacia de la ASA en la prevención de enfermedades isquémicas (cardiovasculares, cerebrovasculares y arteriales periféricas) con pacientes de alto riesgo ha sido ampliamente estudiada.⁽⁶⁾ La ASA se ha convertido en el antiagregante plaquetario (AAP) de referencia, su administración debe iniciarse tan pronto como sea posible, después de la aparición de un evento agudo y continuarse indefinidamente, salvo que esté contraindicado por alergia, complicaciones gastrointestinales o hemorrágicas.⁽⁷⁾ Se describen en la actualidad la aparición cada vez más frecuente de resistencia a la ASA obliga a profundizar en una mejor comprensión de sus efectos y, a su vez, desarrollar nuevas alternativas terapéuticas.⁽⁸⁾

En Cuba las enfermedades cardiovasculares constituyen desde hace más de cuatro décadas la principal causa de muerte, seguida de los tumores malignos y las enfermedades cerebrovasculares. La mortalidad por CI aumenta de forma exponencial con la edad y se evidencia una elevada prevalencia de la enfermedad en la población adulta, lo cual reviste gran importancia, si se tiene en cuenta, que asistimos a un marcado proceso de envejecimiento poblacional.⁽⁹⁾

En Cuba durante el año 2018 las enfermedades del corazón alcanzaron la cifra de 25 766 muertes⁽¹⁰⁾. De igual forma en la provincia de Pinar del Río las enfermedades del corazón representaron la principal causa de muerte con 1 317 fallecidos.

Por lo anterior expuesto, el objetivo de este artículo es caracterizar la respuesta a la agregación plaquetaria en pacientes con diagnóstico de cardiopatía isquémica atendidos en consulta externa de Cardiología del Hospital General Docente “Abel Santamaría Cuadrado”, enero 2018 - noviembre 2019.

MÉTODO

Se realizó un estudio observacional, descriptivo y transversal en pacientes con diagnóstico de cardiopatía isquémica atendidos en consulta externa de Cardiología del Hospital General Docente “Abel Santamaría Cuadrado” de Pinar del Río en el período comprendido de enero 2018 y noviembre de 2019.

El universo estuvo constituido por los 315 pacientes que acudieron a consulta de cardiología, con diagnóstico de cardiopatía isquémica estable y que recibían dosis estándar de ASA (tableta 125 mg). La muestra estuvo integrada por 146 pacientes seleccionados mediante un muestreo aleatorio simple.

Se incluyeron aquellos pacientes con CI demostrada (antecedentes clínicos, pruebas de detención de isquemia miocárdica positivas), uso regular de AAP al menos 14 días previos al estudio y que mostraron disposición para participar en el estudio. Se excluyeron aquellos pacientes con tratamiento con fármacos antiinflamatorios al momento del estudio, con antecedentes de coagulopatía o trombopatías y aquellos donde se encontraba contraindicada el ASA.

Los pacientes fueron distribuidos de forma aleatoria en dos grupos. El grupo A (n= 73) quedó constituido por los pacientes a los cuales se les indicó una tableta de ácido salicílico (ASA) (tableta de 125 mg) todos los días en la mañana. El grupo B (n= 73) quedó formado por aquellos pacientes a los cuales se les indicó la terapia combinada de ASA (tableta de 125 mg) y clopidogrel (tableta de 75 mg) en las mañanas.

Se estudiaron las variables edad, factores de riesgo, respuesta a la agregación plaquetaria, fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) y antecedentes de síndrome coronario agudo.

A cada paciente se le extrajeron 10 ml de sangre venosa, depositándola en un tubo de coagulograma con 1 ml de solución anticoagulante de citrato de sodio. La muestra se separó en dos suspensiones plasmáticas, una rica en plaquetas obtenida a bajas revoluciones y otra pobre en plaquetas centrifugada a altas revoluciones. Al plasma rico en plaquetas se le adicionaron agregantes plaquetarios como el ADP, epinefrina, colágeno y ristocetina para determinar el estado de agregación plaquetaria.

Se realizó el estudio de la agregación plaquetaria; para ello se empleó agregómetro óptico CLOT 2 S y el método de transmisión de la luz. Se determinaron los valores de glicemia, lipidograma, creatinina y ácido úrico.

La evaluación de la respuesta de los sujetos a los fármacos AAP se realizó teniendo en cuenta los porcentajes de agregación plaquetaria:

Óptima: valores $\leq 20\%$

Respuesta moderada: valores $>$ de 20 y $\leq 40\%$

Respuesta leve: valores >40 y $\leq 60\%$

No respuesta o resistencia: valores $> 60\%$

Se realizó ecocardiograma con en el equipo iE33 de la firma Philips con transductor multibanda. Las imágenes se obtuvieron utilizando armónicos generales o de penetración con previa optimización de los controles de ganancia. Se examinó el corazón a partir de las vistas estándar paraesternal de ejes largos y cortos, además de las apicales de 4 y 5 cámaras. Las mediciones de los parámetros fueron realizadas por un investigador de experiencia (nivel de entrenamiento III de la Sociedad Americana de Ecocardiografía). Los diámetros del ventrículo izquierdo se midieron a partir del eje largo paraesternal, utilizando las herramientas 2D y MM. Los volúmenes y la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) se obtuvieron a partir de las vistas apicales, utilizando el método de área-longitud.

Para la obtención de la información se empleó un formulario de recolección de datos. Se emplearon las historias clínicas de los pacientes como fuente para la obtención de los datos. Con los datos obtenidos se creó una base de datos al efecto. Para el análisis de los datos se empleó estadística descriptiva mediante el cálculo de frecuencias absolutas y relativas porcentuales

El estudio recibió la aprobación por el Consejo Científico y Comité de Ética del Hospital General Docente “Abel Santamaría Cuadrado”. Se mantuvo como premisa respetar los principios bioéticos de los estudios con seres humanos, establecidos en la II Declaración de Helsinki y en las normas éticas cubanas.

RESULTADOS

Se encontró predominio de pacientes del sexo masculino (60,9 %), así como de pacientes con dislipidemia como factor de riesgo (74,6 %) (tabla 1).

Tabla 1. Distribución según sexo y factores de riesgo de los pacientes con diagnóstico de cardiopatía isquémica atendidos en consulta externa de Cardiología del Hospital General Docente “Abel Santamaría Cuadrado”, enero 2018 y noviembre de 2019

Características clínicas	ASA (n=73)		ASA + clopidogrel (n=73)		Total (n=146)	
	No	%	No	%	No	%
Sexo masculino	38	26	51	34,9	89	60,9
Sexo femenino	35	23,9	22	15,1	57	39
Factores de riesgo						
Hipertensión arterial	54	36,9	18	12,4	72	49,3
Diabetes mellitus	36	24,6	28	19,2	64	43,8

Obesidad	42	28,7	21	14,4	63	43,1
Dislipidemia	66	45,2	43	29,4	109	74,6
Tabaquismo	24	16,4	18	12,3	42	28,7
Revascularización quirúrgica	10	6,8	6	4,1	16	10,9
Angioplastia	0	0	36	24,6	36	24,6
Insuficiencia renal crónica	13	8,9	19	13	32	21,9

Se encontró predominio de pacientes con respuesta moderada (42,4 %) y óptima (30,1 %). Se encontró un mayor número de pacientes sin respuesta a la agregación en los pacientes del grupo ASA (10,3 % vs 6,8 %) (tabla 2).

Tabla 2. Distribución de pacientes según respuesta a la agregación plaquetaria

Respuesta	ASA (n=73)		ASA + clopidogrel (n=73)		Total (n=146)	
	No	%	No	%	No	%
Óptima	19	13	25	17,1	44	30,1
Moderada	33	22,6	29	19,8	62	42,4
Ligera	6	4,1	9	6,3	15	10,4
No respuesta	15	10,3	10	6,8	25	17,1
Total	73	50	73	50	146	100

En el grupo ASA, los no respondedores presentaron como principales factores de riesgo la obesidad (70,6 %) y la diabetes mellitus (70,6 %), al igual que en el grupo ASA + clopidogrel (diabetes mellitus: 87,5 % y obesidad: 75 %) (tabla 3).

Tabla 3. Distribución de pacientes según respuesta a la agregación y factores de riesgo

Factores de riesgo	ASA (n=73)				ASA + clopidogrel (n=73)			
	Respondedores (n= 58)		No respondedores (n= 15)		Respondedores (n= 63)		No respondedores (n= 10)	
	No	%	No	%	No	%	No	%
Obesidad	30	43,5	12	70,6	15	28,3	6	75
Hábito de fumar	13	18,8	11	64,7	15	28,3	3	37,5
HTA	45	65,2	9	52,9	16	30,2	2	25
Dislipidemia	56	81,2	10	58,8	39	73,6	4	50
Sedentarismo	45	65,2	7	41,2	15	28,3	4	50
IRC	5	7,24	8	47,1	13	24,5	3	37,5
DM	24	34,7	12	70,6	21	39,6	7	87,5

HTA: hipertensión arterial; IRC: insuficiencia renal crónica; DM: Diabetes mellitus.

El antecedente de síndrome coronario agudo se presentó en el 80 % de los no respondedores del grupo ASA y en el 70 % de los no respondedores del grupo ASA + clopidogrel. El mayor número de los pacientes no respondedores presentó una FEVI < 30 % (10,3 % de los pacientes) (tabla 4).

Tabla 4. Distribución de pacientes según respuesta a la agregación y FEVI

FEVI %	Respondedores		No respondedores	
	No	%	No	%
> 50	65	44,5	2	1,3
40 - 49	38	26	1	0,7
30 - 39	13	8,9	7	4,8
< 30	5	3,4	15	10,3
Total	121	82,8	25	17,1

DISCUSIÓN

Manchuelle y col.⁽¹¹⁾ refieren en su estudio que lograron la antiagregación plaquetaria óptima en el 26,3 % y en el 12,6 % no se consiguió lograr la antiagregación. Aunque ambos valores resultan inferiores a los de la presente, son resultados similares.

El grupo de pacientes sin respuesta a la agregación resulta de gran interés, al poseer mayor posibilidad de ocurrencia de complicaciones del orden del reinfarcto y la muerte. En estos pacientes son deficitarios los mecanismos de AAP, considerada la piedra angular del tratamiento de las coronariopatías.⁽¹²⁾

La vía del tromboxano A2 es uno de los mecanismos de activación plaquetaria, de ahí que algunos pacientes continúan experimentando episodios trombóticos, a pesar del tratamiento con ASA, a la cual también se asocia el fenómeno de resistencia al fármaco. Por ello, el uso de la terapia combinada ASA + clopidogrel u otro fármaco de su familia es común en los protocolos actuales. La doble AAP reduce el riesgo de trombosis intra stent, reinfarcto y mortalidad cardiovascular.⁽¹²⁾

Dash y col.⁽¹³⁾ describieron la asociación entre la edad y la no respuesta al clopidogrel. Esto se asoció a una mayor expresión de P-selectina así como una mayor formación de agregados monocitos - plaquetas en pacientes de mayor edad, favorecido por la expresión de receptores en ambas superficies celulares. La P-selectina se acumula en los gránulos alfa de las plaquetas y se trasloca a su superficie durante la activación.⁽¹⁴⁾ Tanto la P selectina como los agregados monocitos - plaquetas se elevan en las enfermedades cardiovasculares y son considerados parámetros tempranos de activación plaquetaria.⁽¹⁵⁾

Una posible explicación de la elevación de la respuesta al ADP, por las plaquetas de los pacientes de mayor edad, tratados con clopidogrel puede ser la reducción de la conversión del este a sus metabolitos activos. Esto se debe a que con la edad disminuye la absorción intestinal, la función del hígado y por ende el metabolismo de drogas como el clopidogrel y prasugrel a sus metabolitos activos.⁽¹⁶⁾

Otra posible explicación, puede ser la elevada presencia de comorbilidades en los pacientes ancianos como DM tipo 2, IRC y la obesidad. Estas entidades afectan la inhibición de las plaquetas por el

clopidogrel. Aunque la evidencia recomienda el empleo de ASA en diabéticos para la prevención vascular, existe controversias acerca de la magnitud del efecto preventivo en este grupo de pacientes; sin embargo, es indudable su beneficio en la prevención secundaria.⁽¹⁴⁾

En el caso de la IRC, se ha demostrado que la ASA puede afectar el transporte tubular renal de la creatinina y el ácido úrico en los ancianos, lo cual puede resultar en una prolongación o perpetuación del daño renal.⁽¹⁰⁾ Dash y col.⁽¹³⁾, evidenciaron una mayor asociación a la respuesta de los AAP y en especial la ASA con la obesidad y el hábito de fumar.

Porrello y col.⁽¹⁴⁾ refirieron una marcada resistencia al clopidogrel entre los pacientes con síndrome metabólico, lo que se traduce en una reducción de la protección cardiovascular en los pacientes con este síndrome. Este efecto puede ser multifactorial: la insulina puede reducir la agregación plaquetaria, inhibiendo la vía del P2Y12 a través de un receptor de insulina. La insulino resistencia y la obesidad podrían sobre expresar el receptor P2Y12, el cual se asocia con la resistencia al clopidogrel. En pacientes la baja respuesta al clopidogrel se ha asociado a mutaciones en el gen que codifica para la enzima CYP2C19, la que participa en sus transformaciones metabólicas, defecto que asocia a una respuesta AAP débil.⁽¹²⁾

CONCLUSIONES

Las terapéuticas con ASA y ASA + clopidogrel logran una antiagregación plaquetaria adecuada en los pacientes con cardiopatía isquémica. Los pacientes que reciben solo ASA tienden a presentar en mayor cuantía una respuesta nula a la antiagregación. Los no respondedores la antiagregación fueron en su mayoría diabéticos y obesos, con antecedentes de síndrome coronario agudo y una fracción de eyección del ventrículo izquierdo reducida.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores no declaran conflictos de intereses

CONTRIBUCIÓN DE AUTORÍA

EECP, AEC y ECP: conceptualización, curación de datos, análisis formal de los datos, investigación, redacción- borrador original y administración del proyecto. RELA y JALA: análisis formal de los datos, investigación, redacción-borrador original. DEP: investigación, redacción-revisión y edición.

FUENTE DE FINANCIACIÓN

Los autores no recibieron financiación para el desarrollo de la presente investigación.

MATERIAL COMPLEMENTARIO

Puede encontrar información complementaria del envío en:
<http://www.revgaleno.sld.cu/index.php/ump/rt/suppFiles/842>

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Martínez Sánchez LM, Hernández Martínez A, Arango Martínez A. Trastornos plaquetarios hereditarios poco frecuentes: patología molecular y aspectos diagnósticos. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter [Internet]. 2021 [citado 03/01/2022]; 37(1):e1230. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892021000100014&lng=es.
2. de León Ojeda NE, Castillo González D, Estévez Perera A, García García A, Lavaut Sánchez K, Pérez Mateo MT, *et al*. Estudios de agregación plaquetaria como endofenotipo de las alteraciones hereditarias de la fibra colágena. Rev Cuba Reumatol [Internet]. 2020 Ago [citado 03/01/2022]; 22(2): e782. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1817-59962020000200005&lng=es
3. Álvarez-Fernández C, Romero-Saldaña M, Álvarez-López C, Vaquero-Abellán M. Incidencia de cardiopatía isquémica y accidente cerebrovascular en trabajadores de una administración local del sur de España a lo largo de diez años de seguimiento. Rev. Esp. Salud Publica [Internet]. 2020 [citado 03/01/2022]; 94:202001001. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1135-57272020000100067&lng=es.
4. Alfonso Alfonso Y, Roque Pérez L, de la Cruz Pérez D, Pérez Fierro M, Batista Mestre I, Díaz Águila Héctor R. Caracterización de los factores de riesgo en pacientes con cardiopatía isquémica Hospital "Mártires del 9 de abril", período 2016-2017. Rev.Med.Electrón. [Internet]. 2019 [citado 03/01/2022]; 41(4):862-878. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1684-18242019000400862&lng=es.
5. Frutos Andreu NI, Díaz Batista AL, García Mesa M, Sánchez de León T. Respuesta de los sujetos con hipertensión arterial a los fármacos antiagregantes plaquetarios. Rev haban cienc méd [Internet]. 2020 [citado 03/01/2022]; 19(3):e2928. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1729-519X2020000300003&lng=es.
6. Bornhausen A, Giacchini K, Rúbia M, Gasperin Simone I. Calidad subjetiva del sueño en cardiopatía isquémica crónica. Insuf. card. [Internet]. 2018 [citado 03/01/2022]; 13(3):118-124. Disponible en: http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1852-38622018000300004&lng=es.
7. Mesa González L, Castañeda Travieso M, Montero López M, Mojena López X, Ricardo Ricardo N, Jiménez Sosa M. Estudio de agregación plaquetaria con diferentes agonistas. Valores de referencia. Rev cubana med [Internet]. 2017 [citado 03/01/2022]; 56(1):39-49. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75232017000100005&lng=es.
8. Martínez Pérez M. Modelo de promoción de salud dirigido a la población con riesgo de cardiopatía isquémica. Rev.Med.Electrón. [Internet]. 2018 [citado 03/01/2022]; 40(4):1070-1082. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1684-18242018000400014&lng=es.
9. Feng A, Peña Y, Wan L. Estudios cubanos sobre la técnica de perfusión miocárdica para la detección de cardiopatía isquémica. CorSalud [Internet]. 2018 [citado 03/01/2022]; 10(2): 138-145. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2078-71702018000200005&lng=es.

10. Radice Duré MR, Bogarín Segovia DE, Ortigoza Barbudez DS, Sosa Corrales PJ, Vargas Romero JC, Radice Duré RP, *et al*. Factores de riesgo en pacientes con cardiopatía isquémica internados en el Hospital de la Fundación Tesãi, Ciudad del Este, Paraguay. Rev. Nac. (Itauguá) [Internet]. 2020 [citado 03/01/2022]; 12(2):61-72. Disponible en: <https://doi.org/10.18004/rdn2020.dic.02.061.072>.
11. Manchuelle A, Delhaye C, Schurtz G, Sudre A, Hurt C, Bonello L, *et al*. Dual antiplatelet therapy in patients with a long coronary artery lesion over 30 mm: Determinants and impact on prognosis. Arch Cardiovasc Dis. [Internet] 2019 [citado 03/01/2022] 108(4):235-43. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1875213615000054>
12. Pérez-Barreda A, Román-Fernández I, Peix-González A, Rodríguez-Navarro ÁY, Alfonso-Montero ÓA, Naranjo-Domínguez A. Estudio de la deformación miocárdica longitudinal en pacientes con cardiopatía isquémica. Arch. Cardiol. Méx. [Internet]. 2020 [citado 03/01/2022]; 90(3):300-308. Disponible en: <https://doi.org/10.24875/acm.20000290>.
13. Dash A, Maiti R, Akantappa Bandakkanavar TK, Bhaskar A, Prakash J, Lal Pandey B. Prophylactic Add-on Antiplatelet Therapy in Chronic Kidney Disease With Type 2 Diabetes Mellitus: Comparison Between Clopidogrel and Low-dose Aspirin. Int J Prev Med [Internet]. 2018 [citado 03/01/2022]; 4(8):902-910. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3775167>
14. Porrello ER, Johnson BA, Aurora AB, Simpson E, Nam Y. miR-15 Family Regulates Postnatal Mitotic Arrest of Cardiomyocytes. Circulation Research [Internet] 2015 [citado 03/01/2022]; 109(6):e670. Disponible en: <http://circres.ahajournals.org/content/109/6/670.full.pdf+html>
15. Cisneros Sánchez LG, Martínez Perú RM, Carrazana Garcés E, Cuní Mendoza RN. Comportamiento de enfermedades cardiovasculares y factores de riesgo coronario en la muerte súbita cardíaca. CorSalud [Internet]. 2020 [citado 03/01/2022]; 12(3):267-274. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2078-717020200003000267&lng=es.
16. Barnés Domínguez JA, Álvarez López A, Cabrera Zamora JL, Arpajón Peña Y. Presencia de enfermedad arterial periférica en pacientes con cardiopatía isquémica. Rev cubana Angiol Cir Vasc [Internet]. 2020 [citado 2022 Ene 03]; 21(3):e191. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1682-00372020000300008&lng=es