

# Resistencia y variabilidad en la respuesta a antiagregantes plaquetarios: diagnóstico, relevancia clínica y opciones terapéuticas

V. VICENTE, M.L. LOZANO, V. ROLDÁN, J. RIVERA

Servicio de Hematología y Oncología Médica. Hospital Universitario Morales Meseguer.  
Centro Regional de Hemodonación. Murcia.

Desde hace años se ha involucrado a las plaquetas como parte activa e importante en la génesis de la patología vascular arterial. Es por ello que la terapia antiagregante plaquetaria constituye una herramienta principal en la prevención de nuevos eventos vasculares en los pacientes que sufren esta patología, siendo el ácido acetilsalicílico –aspirina– y las tienopiridinas –en la actualidad el clopidogrel– los dos fármacos más utilizados<sup>1,2</sup>. Aunque en términos generales la eficacia de la terapia con aspirina y clopidogrel está bien demostrada, también es conocido desde hace años que un número importante de pacientes desarrollan nuevos eventos oclusivos vasculares durante el tratamiento farmacológico. Éste fenómeno fue observado en pacientes tratados con aspirina hace ya casi 20 años<sup>1</sup> y se definió como “resistencia” a la aspirina. Más recientemente se ha observado también en los pacientes tratados con clopidogrel, siendo definido como “resistencia” a clopidogrel<sup>3</sup>.

La hipótesis de una posible “resistencia” a los antiagregantes plaquetarios generó una gran presión a los laboratorios de hemostasia, e instó a la búsqueda de pruebas *in vitro* que identificaran precozmente a los pacientes “resistentes”; asimismo, se vio la necesidad de establecer indicadores que asegurasen la eficacia de la terapia antitrombótica. A diferencia de la terapia anticoagulante oral, que requiere un control periódico para que sea segura y eficaz, este control no se ha contemplado para los antiagregantes plaquetarios. Como veremos, el fundamento del control rutinario de la terapia antiagregante con la metodología disponible en los laboratorios hospitalarios es muy discutible, sobre todo considerando que el término *resistencia* engloba aspectos diversos como la variabilidad interindividual en el cumplimiento de los tratamientos, en la biodisponibilidad y farmacodinámica, así como la escasa estandarización y la variabilidad inherente a los diferentes métodos de laboratorio actualmente en uso<sup>4,5</sup>. Esos hechos, junto a los que mencionamos a continuación, deberían ser elementos básicos para poder plantear decisiones terapéuticas adecuadas para la prevención de nuevos episodios vasculares en los pacientes antiagregados.

La considerable desorientación alcanzada en este campo durante la última década se va regulando con la experiencia clínica y de laboratorio adquirida en los

últimos años, y el concepto de “resistencia” a la aspirina y a clopidogrel está siendo redefinido como “respuesta clínica inadecuada” al tratamiento con cada tipo de antiagregante<sup>1,6,7</sup>. Hay que tener presente que para utilizar correctamente el término *resistencia* a un fármaco debe cumplirse alguno de los siguientes requisitos: a) incapacidad del fármaco para alcanzar su diana farmacológica (como consecuencia de una biodisponibilidad subóptima, inactivación *in vivo* o interacción con otras sustancias que impiden su función); b) modificación de la diana farmacológica que se hace insensible al fármaco.

Dado que los mecanismos de acción antiagregante de la aspirina y del clopidogrel son muy distintos, el concepto de “respuesta inadecuada” a cada uno de ellos debe ser tratado de forma diferente, si bien haremos algunas consideraciones que son comunes a los dos fármacos.

---

## Consideraciones comunes y generales del concepto “resistencia” a los antiagregantes plaquetarios, aspirina o clopidogrel

Como ya hemos comentado, actualmente está sobradamente demostrado el beneficio clínico de los antiagregantes plaquetarios en la prevención secundaria de trombosis arterial<sup>1,2</sup>. Sin embargo, la aparición de oclusiones vasculares en pacientes en tratamiento, con aspirina aislada en un principio y más tarde también con clopidogrel, propició que se planteara la hipótesis de que en el desarrollo de estos nuevos eventos vasculares jugaba un papel relevante el fallo de la terapia antiagregante plaquetaria, y se estableció el término *resistencia al antiagregante*<sup>1,3,8</sup>. Esta idea es desde hace unos años objeto de crítica y revisión sobre la base de nuestro mejor conocimiento de la fisiología plaquetaria y la constatación de la existencia de numerosas vías de activación parcialmente redundantes, por lo que no es de extrañar que la modulación de sólo una de ellas sea insuficiente para asegurar un efecto antiagregante completamente eficaz. Asimismo, también conocemos mejor el complejo y multifactorial proceso de generación de la aterogénesis, paso previo y fundamental en el desarrollo de los episodios oclusivos vasculares.

### Control biológico de la antiagregación plaquetaria

La evaluación de la función plaquetaria en los pacientes en terapia antiagregante que desarrollaron un nuevo evento arterial, y el hallazgo de resultados no coincidentes con los esperados, sustentó la hipótesis de “resistencia” al fármaco antiagregante. La observación llevó a extender el estudio de la función plaquetaria a pacientes en tratamiento antiagregante, aun sin sufrir episodios oclusivos, encontrándose en algunos de ellos un resultado “inadecuado”, que generó intranquilidad acerca de si estos pacientes estaban o no correctamente antiagregados. La forma de intentar aclarar esta situación fue realizar estudios de función plaquetaria en pacientes ya tratados con antiagregantes, y ver si los resultados ayudaban a establecer criterios de riesgo de aparición de las oclusiones vasculares<sup>9,10</sup>.

La estrategia, que podía ser adecuada en un planteamiento inicial, presenta la limitación crítica de que la metodología aplicada es débil, inconsistente, con escasa especificidad y sensibilidad, y cuyos resultados pueden estar influenciados de forma determinante por mecanismos biológicos no relacionados. En nuestra opinión, durante los últimos años se han estado aplicando aproximaciones metodológicas dispares para definir la “resistencia” biológica a los antiagregantes plaquetarios, empleando técnicas en absoluto equivalentes<sup>11</sup>, como el tiempo de hemorragia, la agregación plaquetaria en plasma rico en plaquetas (PRP) con diferentes agonistas, la agregación plaquetaria en sangre total por método de impedancia, la medida de niveles séricos o en orina de productos de la vía metabólica del ácido araquidónico, métodos de citometría de flujo para la valoración del estatus de activación plaquetaria y diferentes tipos de equipos semiautomáticos de hemostasia primaria/función plaquetaria, como el PFA-100, VerifyNow®, o los nuevos tromboelastógrafos<sup>1,6,7</sup>.

Buena parte de esta metodología presenta cierta complejidad técnica y falta de estandarización, y sobre todo no tiene una definición específica y consensuada de la “ventana de respuesta terapéutica adecuada” a alcanzar en cada técnica para los antiagregantes utilizados<sup>11</sup>. Así, la calificación de “resistencia” se ha establecido generalmente de forma arbitraria ante resultados de laboratorio, que se consideraban inesperados según la experiencia particular del grupo investigador, lo cual ha contribuido a generar una importante confusión en este campo<sup>11-15</sup>.

### Estudios clínicos

En los últimos cinco años numerosos estudios clínicos han evaluado el valor predictor de cada método

utilizado para evaluar la “resistencia” o “respuesta inadecuada” al agente antiagregante<sup>1,3,6,8,9</sup>. En general, los estudios son retrospectivos, han incluido un número reducido de pacientes e interpretan un único valor de laboratorio como la expresión de un “fenotipo estable”, sin tener en cuenta otros factores relevantes para la correcta valoración de los resultados, como son los que mencionamos más adelante. De todas formas, un buen número de los estudios, pese a aplicar metodología muy diferente, ha revelado que los pacientes calificados como “resistentes” presentan un mayor riesgo de nuevos eventos oclusivos vasculares<sup>3,9</sup>. Si esto es una consecuencia de una verdadera resistencia al fármaco antiagregante, o tan sólo el reflejo de un estado basal de hiperreactividad plaquetaria, es una cuestión de controversia<sup>1,16-18</sup>.

### Causas de resistencia

Tanto en el caso de la aspirina como del clopidogrel, las causas de “resistencia” o “respuesta inadecuada” pueden ser diversas y de efecto no generalizable. Una de ellas, posiblemente mucho más habitual de lo generalmente considerado, es una mala o irregular adherencia al tratamiento<sup>19</sup>. Otra es la ingesta con otros fármacos, como antiinflamatorios no esteroideos, analgésicos, inhibidores de la bomba de protones, o el uso de preparaciones “entéricas”, que podrían interferir en la farmacodinámica de los antiagregantes y modificar el resultado de las pruebas de función plaquetaria utilizadas para la definición de “resistencia” biológica a los antiagregantes plaquetarios<sup>1,6,8,19-21</sup>. Adicionalmente, cada vez es más evidente que comorbilidades como la diabetes, obesidad, ser fumador, etc., también puede incidir de forma relevante en la interpretación de los resultados<sup>1,7,26</sup>. Finalmente, en los últimos años hemos conocido que la respuesta biológica de los pacientes a la aspirina y al clopidogrel puede estar influenciada de forma significativa por determinantes genéticos de los receptores plaquetarios y/o de las enzimas implicadas en el metabolismo de los antiagregantes<sup>22-25,27,28</sup>.

### Aspirina

#### Mecanismo de acción

El ácido acetilsalicílico ejerce su acción antiagregante acetilando irreversiblemente el residuo serina en posición 529 de la enzima ciclooxigenasa (COX)-1, lo que impide su acción enzimática sobre el ácido araquidónico (AA) conducente a la síntesis de tromboxano A<sub>2</sub> (TxA<sub>2</sub>). Este prostanoides es un agonista plaquetario que actúa, junto con el ADP, potenciando considera-

blemente la activación y agregación plaquetaria inducida por otros agonistas. La inhibición de la generación de  $\text{TxA}_2$  es la consecuencia farmacológica de la aspirina y la base de su efecto antitrombótico<sup>1</sup>.

### **Métodos de control biológico de la acción antiagregante de la aspirina**

Para evaluar el efecto antiplaquetario de la aspirina se están empleando diferentes métodos, que podemos clasificar en directos e indirectos:

#### *Métodos directos*

Una forma utilizada clásicamente para observar el efecto de la aspirina es la cuantificación de la inhibición de la agregación plaquetaria en respuesta a AA, pero posiblemente la forma más adecuada y directa de medir su efecto farmacológico sea la cuantificación de la generación de  $\text{TxA}_2$ . Por métodos de ELISA o radioinmunoensayo se miden, respectivamente, los niveles en orina de 11-dehidro- $\text{TxB}_2$ , y los niveles de  $\text{TxB}_2$  en suero o en el sobrenadante de plaquetas activadas con AA. Estas pruebas, en particular la medición de  $\text{TxB}_2$  en suero, es considerada el estándar de oro para evaluar el efecto farmacológico de la aspirina, y generalmente son las pruebas que identifican un porcentaje más bajo de pacientes con “resistencia” o “respuesta inadecuada” a la aspirina<sup>1,11,15</sup>.

#### *Métodos indirectos*

Junto a los métodos biológicos mencionados, que como hemos indicado están más relacionados con el efecto biológico directo de la aspirina sobre el funcionamiento plaquetario, se han venido utilizando otros que pretenden medir de forma indirecta el potencial residual agregante de las plaquetas de pacientes que toman aspirina. Por una parte, se han utilizado diferentes agentes inductores de la agregación plaquetaria, como el ADP, epinefrina o colágeno, menos específicos y sensibles que el ácido araquidónico para cuantificar la administración de acetilsalicílico. Alternativamente, la agregabilidad residual se puede valorar en sangre total por métodos clásicos de impedancia eléctrica, o con equipos automáticos como VerifyNow® Aspirin que evalúa agregación sobre microesferas recubiertas de fibrinógeno. Otros sistemas semiautomáticos empleados para valorar indirectamente el efecto antiagregante de la aspirina son el PFA-100, que mide tiempo de oclusión del flujo a través de un poro en una membrana recubierta de colágeno y ADP o epinefrina, o los modernos tromboelastógrafos<sup>1,4,6,9-11,13,15,19</sup>.

Genéricamente se suponía que todos estos métodos proporcionarían un patrón de respuesta equivalente o similar en los pacientes tratados con acetilsalicílico. Sin embargo, se ha demostrado que esto no es así, y los distintos estudios comparativos han mostrado resultados muy discordantes, incluso en sujetos sanos que se prestaron voluntariamente para investigar la variabilidad del efecto de la aspirina<sup>13,15</sup>. Las discrepancias entre los resultados no debe llamar mucho la atención, pues en general sabemos que muchas de las pruebas clásicamente aplicadas, como la agregación plaquetaria, adolecen de falta de estandarización, tienen una amplia variabilidad y su resultado puede variar con el tiempo, incluso en el mismo paciente<sup>13,15</sup>.

### **Interpretación de las pruebas de función plaquetaria y de la “respuesta inadecuada” a la aspirina**

La gran heterogeneidad en la interpretación de los estudios de monitorización de la acción de la aspirina ha llevado a una gran confusión en este campo. En gran medida ello se debe a la ausencia de una definición clara del concepto de “respuesta biológica adecuada a la aspirina” para cada una de las técnicas aplicadas. Hay indefinición en el punto de corte universal para medir la respuesta de agregación o los niveles séricos o en orina de  $\text{TxA}_2$  ( $\text{TxB}_2$  u 11-d $\text{TxB}_2$ ), e igualmente falta de consenso de los agonistas y concentraciones válidas a utilizar en los estudios de agregación plaquetaria<sup>1,8,9</sup>, lo que ha aumentado la dispersión de los resultados y ha servido para añadir más sombras que luces en este asunto<sup>1,10</sup>.

El efecto antitrombótico global de la aspirina es dependiente de un amplio abanico de factores, biológicos o no. El recambio plaquetario acelerado puede contribuir a la heterogeneidad en los niveles de  $\text{TxA}_2$  detectados en los individuos con los test “directos”<sup>15</sup>, ya que estas plaquetas jóvenes no han estado expuestas a la acción farmacológica de la aspirina sobre COX-1, y además se sabe que tienen un mayor contenido de COX-2, que tiene una distinta sensibilidad al acetilsalicílico<sup>15</sup>. Por otra parte, los monocitos y células endoteliales también pueden generar  $\text{TxA}_2$ , lo que puede contribuir a la variabilidad interindividual en los niveles del prostanoide.

La heterogeneidad en los resultados de los métodos directos e indirectos se hace patente incluso en estudios controlados en sujetos sanos. Es fácil de imaginar que la variabilidad puede ser mucho mayor cuando se estudian pacientes con comorbilidades y terapias concomitantes. Así, se ha demostrado que la respuesta en pacientes diabéticos es especialmente heterogénea, probablemente como consecuencia de una hiperreactividad plaquetaria sistémica variable.

Este fenómeno puede ser extensivo a pacientes obesos, hipercolesterolémicos o fumadores<sup>6,11,14,16,18,19</sup>.

Un factor muy importante en la interpretación crítica de los estudios de monitorización del efecto de la aspirina es la desigual adherencia al tratamiento. Trabajos recientes nos indican que hasta el 25% de los pacientes en profilaxis secundaria con antiagregantes plaquetarios no cumplen con rigor el tratamiento prescrito, con lo cual la supuesta “resistencia” a la aspirina no es más que un inadecuado cumplimiento de tratamiento<sup>1,6,8,19</sup>. Para complicar un poco más la situación, existe un amplio rango de dosis utilizadas en los diferentes estudios clínicos, que oscilan entre 75 y 500 mg de acetilsalicílico. Asimismo, el grado de absorción intestinal de la aspirina puede depender de la presentación del fármaco, especialmente cuando se trata de modalidades “entéricas recubiertas”, cuya absorción puede ser menor. Además, muchos de los estudios realizados no han tenido en cuenta la toma de fármacos que interactúan o bloquean la acción antiagregante del acetilsalicílico, como pueden ser los antiinflamatorios no esteroideos, analgésicos, etc.<sup>1,6</sup>.

Los estudios farmacogenéticos realizados hasta la fecha, buscando polimorfismos que justifiquen diferencias interindividuales en el comportamiento frente a la aspirina, no han sido fructíferos. Solamente hay indicios que sugieren una asociación genética entre el polimorfismo HPA-1 (PIA1/PIA2) y la respuesta de agregación plaquetaria en sujetos sanos que han tomado aspirina. Curiosamente, la respuesta es menor en pacientes con enfermedad cardiovascular<sup>27</sup>.

Finalmente, hay que indicar que la gran mayoría de los estudios realizados están basados en los resultados obtenidos en una única determinación biológica, cuando hay datos que nos muestran falta de consistencia de un mismo parámetro en el mismo individuo.

### **Consideraciones finales relacionadas con la respuesta biológica a la aspirina**

Lo que venimos comentando cuestiona el uso del término *resistencia a la aspirina*, siendo probablemente más adecuado usar el de *respuesta inadecuada a la aspirina*. Dependiendo de la técnica biológica utilizada, podemos encontrar entre el 0,4 y el 83,3% de los enfermos con esta “respuesta inadecuada”<sup>1,6,8</sup>. Esos datos justifican a su vez la enorme precaución en el uso y extrapolación de los resultados biológicos para definir el riesgo de padecer nuevos episodios oclusivos vasculares en pacientes que toman aspirina<sup>(29)</sup>.

La falta de estandarización de buena parte de las técnicas biológicas utilizadas, la ausencia de defini-

ción de criterios de respuesta, el estudio de muestras heterogéneas de pacientes con diferentes comorbilidades, la utilización de dosis diferentes de aspirina, la toma de acetilsalicílico con presentación diferente –formas entéricas recubiertas–, la existencia de medicación concomitante analgésica o antiinflamatoria, datos insuficientes de adherencia al tratamiento, y la no consideración de reactividad plaquetaria “basal”, etc., justifican que tanto la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia como la Sociedad Europea de Cardiología<sup>29</sup> hayan establecido una serie de recomendaciones, que podemos resumir en los siguientes puntos:

a) No se recomienda la evaluación biológica rutinaria de la función plaquetaria en pacientes en tratamiento con aspirina.

b) Algunas pruebas de laboratorio nos pueden indicar el estado actual de reactividad plaquetaria pero no son capaces de mostrarnos qué inhibición hemos podido alcanzar con la aspirina.

c) Las pruebas “directas” que miden inhibición de generación de tromboxano deberían ser preferibles a métodos indirectos de funcionalidad plaquetaria.

d) Actualmente seguimos sin tener evidencia científica que justifique el cambio de aspirina o la adición de otro antiagregante ante datos biológicos de “respuesta inadecuada a la aspirina”. El juicio clínico debe prevalecer en la conducta terapéutica a seguir.

---

## **Clopidogrel**

### **Mecanismo de acción**

El ADP liberado de los gránulos densos es un mediador soluble fundamental en la activación de las plaquetas, interactuando con dos receptores purinérgicos de membrana específicos denominados P2Y<sub>1</sub> y P2Y<sub>12</sub>. Diferentes estudios *in vitro* y con modelos animales, y también algunos con pacientes, han identificado a P2Y<sub>12</sub> como el receptor principal en la amplificación y mantenimiento de la activación de las plaquetas por ADP, si bien P2Y<sub>1</sub> también participa en la iniciación de la respuesta. Ello justifica que la inhibición de P2Y<sub>12</sub> con tienopiridinas sea una estrategia ampliamente usada y de probada eficacia en la prevención de las complicaciones trombóticas arteriales, en particular en pacientes sometidos a implantación de *stents*<sup>3,7</sup>.

El clopidogrel pertenece a la familia de las tienopiridinas. A diferencia de lo que ocurre con la aspirina, el clopidogrel bisulfato, que es el fármaco de uso clínico, es una prodroga inerte que requiere ser absorbida en el intestino y biotransformada en el hígado a su metabolito activo, por acción de isoenzimas citocromo P-450 (CYP)<sup>7</sup>. Se estima que la tasa

de biotransformación no supera el 15% del fármaco ingerido, siendo el resto hidrolizado a una forma no activa por esterasas. En términos generales, con un tratamiento estándar de 75 mg/día la tasa de biotransformación de clopidogrel bisulfato es suficiente para procurar un estado irreversible de antiagregación significativa frente al ADP durante 7-10 días, aunque con una considerable variación interpersonal.

### **Métodos de control biológico de la acción antiagregante del clopidogrel**

Al igual que para la aspirina, en la valoración del efecto antiplaquetario del clopidogrel también se han utilizado diferentes procedimientos, que podemos clasificar en directos e indirectos.

#### *Métodos directos*

El estudio de agregación plaquetaria utilizando como agonista el ADP es el método de cuantificación directa más empleado, ya que la agregación plaquetaria debería reflejar los receptores no ocupados por la tienopiridina. Sin duda, ha sido la técnica más utilizada con el propósito de evaluar la respuesta terapéutica al clopidogrel, y muchos consideran que es la herramienta fundamental para explorar el efecto de la tienopiridina<sup>7,30</sup>. El problema surge al considerar que el ADP también puede activar las plaquetas a través de otro receptor no bloqueable por el clopidogrel, como es el P2Y<sub>1</sub>. La existencia de dos receptores de ADP supone una dificultad importante a la hora de valorar directamente el efecto de drogas que antagonizan la acción activadora de este agonista. Además, hay otras limitaciones genéricas de esta técnica, que surgen durante la extracción y procesamiento de las muestras de sangre.

Recientemente se ha desarrollado un método de citometría de flujo para la evaluación directa del bloqueo de P2Y<sub>12</sub> por clopidogrel, y está basado en la medida de la inhibición por ADP, vía P2Y<sub>12</sub>, de la fosforilación de la proteína del citoesqueleto VASP (*vasodilator-stimulated phosphoprotein*)<sup>7</sup>. Este método directo, que está ya comercializado, ha mostrado en diferentes estudios una asociación significativa con la presencia de episodios trombóticos en pacientes sometidos a angioplastia y colocación de *stents*, y está cada vez más introducido en laboratorios interesados en el campo de la resistencia al fármaco. Sin embargo, se trata de una prueba de relativa complejidad, no fácilmente estandarizable, y requiere tiempo, personal y equipos especializados, por lo que no es sencilla su implantación como prueba de rutina en laboratorios de hematología.

#### *Métodos indirectos*

Al igual que ha sucedido con la aspirina, aunque en menor grado, se han aplicado otros métodos para el estudio del funcionalismo plaquetario residual en pacientes en tratamiento con clopidogrel. Se ha estudiado la agregación plaquetaria en PRP con diferentes agentes inductores distintos al ADP, especialmente el colágeno, y con metodología ya comentada en el apartado dedicado a métodos indirectos aplicados para evaluar la acción antiagregante de la aspirina.

Al igual que se comprobó con la aspirina, no existe un comportamiento similar o concordante entre las pruebas, de ahí que también surgiera el término *resistencia* al clopidogrel utilizando metodología no comparable, lo que también facilitó la confusión<sup>3,7,12</sup>.

### **Interpretación de las pruebas de función plaquetaria y de la "respuesta inadecuada" a clopidogrel**

En analogía con la resistencia a aspirina, en los últimos años hemos asistido a un auténtico crecimiento exponencial en los estudios de valoración de "eficacia" o "resistencia" a clopidogrel, sobre todo en pacientes sometidos a colocación de *stent(s)*. También en similitud con la resistencia a aspirina, la arbitrariedad en el uso de los métodos de evaluación de la respuesta a clopidogrel, la ausencia de consenso en los criterios de definición de respuestas normales o anormales al ADP para cada uno de estos métodos y, muchas veces, la falta de concordancia entre los resultados obtenidos por las distintas técnicas son factores que han exacerbado la confusión respecto al concepto de "resistencia" al clopidogrel. Esta "confusión" se refleja bien en el hecho de que el porcentaje de paciente definidos como resistentes o malos respondedores a clopidogrel varía enormemente<sup>7</sup>.

Las causas de la variabilidad en la respuesta al clopidogrel son, genéricamente, similares a las comentadas para la resistencia a la aspirina, e incluyen falta de adherencia al tratamiento, disparidad en la dosis administrada del fármaco, acelerado *turn-over* plaquetario o la existencia de una hiperreactividad plaquetaria basal, exacerbada en ocasiones por escenarios clínicos asociados, como obesidad o diabetes<sup>3,7,12</sup>.

Además, en este caso, al tratarse de una prodroga que requiere activación, uno de los factores que más podrían influir en la respuesta individual al clopidogrel es la actividad de las enzimas implicadas en su absorción y biotransformación. Los genes que codifican estas enzimas son polimórficos, y se ha mostrado que determinadas variantes genéticas influyen en la bioactividad del clopidogrel. Así, se ha observado que el polimorfismo C3435T del gen ABCB1 que codifica el transportador intestinal P-glicoproteína dis-

minuye significativamente la absorción intestinal de clopidogrel<sup>7</sup>, y se asocia a una tasa más elevada de eventos cardiovasculares durante el primer año después de padecer un infarto de miocardio y comenzar el tratamiento con la tienopiridina<sup>22</sup>. Igualmente, estudios recientes han encontrado que determinados alelos de isoenzimas CYP, como CYP 2C19\*2 que confieren una menor actividad enzimática, se asocian a un riesgo significativamente mayor de sufrir nuevos eventos<sup>22-25</sup>.

Los niveles circulantes del metabolito activo de clopidogrel y su efecto antiagregante final también pueden estar influenciados por fármacos administrados concomitantemente. En concreto, se ha mostrado que ciertos inhibidores de la bomba de protones, como omeprazol, disminuyen significativamente la potencia antiagregante de clopidogrel<sup>21</sup>.

Hay otros fármacos que también pueden modificar la respuesta a los inductores de agregación plaquetaria en presencia de clopidogrel, como es la rifampicina, eritromicina o ketonazol<sup>7</sup>, las estatinas lipofílicas –artovastatina, simvastatina y lovastatina–<sup>21</sup> o los bloqueantes de los canales del calcio, como las dihidropiridinas<sup>7</sup>.

Aunque con aparente menor peso que los factores genéticos y ambientales que afectan al metabolismo del clopidogrel, en algunos estudios se ha mostrado que las variantes genéticas de los receptores plaquetarios de ADP, fibrinógeno o epinefrina también pueden tener algún peso en la variabilidad de la respuesta al clopidogrel<sup>27</sup>.

A pesar de estas limitaciones añadidas, los datos sobre la relevancia clínica de una “resistencia” o “respuesta inadecuada” al clopidogrel son más amplios y consistentes que para el caso de la resistencia a la aspirina. Un campo de investigación emergente es el análisis del valor de los métodos biológicos aplicados a la evaluación de las respuestas de los pacientes a la nueva generación de tienopiridinas, como prasugrel, con menor dependencia metabólica de CYP450, o los nuevos antagonistas directos de P2Y<sub>12</sub>, como cangrelor<sup>31</sup>.

### **Consideraciones finales relacionadas con la respuesta biológica a clopidogrel**

Al igual que sucede con la aspirina, hay numerosos datos que muestran una importante variabilidad individual de las pruebas funcionales plaquetarias en los pacientes que toman clopidogrel. De forma similar, también se han involucrado desde problemas de la estandarización y definición clara de los criterios de respuesta con las diferentes técnicas empleadas a situaciones de una mala adherencia al tratamiento, comorbilidades existentes o la toma concomitante de fármacos, como inhibidores de la bomba

de protones, estatinas y antimicrobianos, fármacos que en muchas ocasiones son habituales en estos pacientes.

De todas las técnicas funcionales utilizadas, el estudio de la agregación plaquetaria en PRP inducida por ADP y la prueba del VASP parecen ser las más adecuadas para realizar un aproximación funcional plaquetaria.

Los estudios moleculares publicados recientemente de las formas polimórficas del citocromo 450 y de la glicoproteína P intestinal están aportando luz acerca de los posibles mecanismos que explican la variabilidad individual observada en sujetos sanos y en pacientes que toman clopidogrel. Aunque una posibilidad es que la tipificación de los polimorfismos puedan desplazar o complementar a las pruebas funcionales –especialmente al VASP–, son necesarios estudios adicionales que confirmen los datos recientemente conseguidos y ayuden a aclarar si la relación genotipo-fenotipo observada se reproduce en pacientes de edades y etnias diferentes. Aunque se ha avanzado más en el entendimiento de los posibles mecanismos responsables de una “respuesta inadecuada” al clopidogrel que a la aspirina, los datos existentes todavía son insuficientes para dar una recomendación clara de conducta clínica a seguir ante una de estas situaciones. La aparición de nuevos agentes antitrombóticos seguros y eficaces –incluidas las tienopiridinas de tercera generación, cuya absorción intestinal y metabolismo no están sometidos a una regulación genética, como el clopidogrel– podría facilitar la resolución de este problema<sup>31,32</sup>.

### **Bibliografía**

1. Patrono C, Rocca B. Aspirin, 110 years later. *J Thromb Haemost* 2009; 7 (Suppl 1): 258-61.
2. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR et al. Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events Trial Investigators. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2001; 345: 494-502.
3. De Miguel A, Ibáñez B, Badimón JJ. Clinical implications of clopidogrel resistance. *Thromb Haemost* 2008; 100: 196-203.
4. Rivera J, Navarro-Núñez L, Lozano ML, et al. Valor diagnóstico de las pruebas de función plaquetaria. *Haematologica* 2008; 92 (Suppl. 1): 48-62.
5. Hayward CPM, Pai M, Liu KA, et al. Diagnostic utility of light transmission platelet aggregometry: results from a prospective study of individuals referred for bleeding disorder assessments. *J Thromb Haemost* 2009; 7: 676-84.
6. Lev EI. Aspirin resistance. Transient laboratory finding or important clinical entity. *JACC* 2009; 53: 678-80.
7. Ferreira JL, Angiolillo D. Clopidogrel response variability: current status and future directions. *Thromb Haemost* 2009; 102: 7-14.
8. Zimmermann N, Hohfeld T. Clinical implications of aspirin resistance. *Thromb Haemost* 2008; 100: 379-90.

9. Krasopoulos G, Brister SJ, Beattie WS, Buchanan MR. Aspirin "resistance" and risk of cardiovascular morbidity: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2009; 336: 195-8.
10. Crescente M, Di Castelnuovo A, Iacovello L, et al. PFA-100 closure time to predict cardiovascular events in aspirin-treated cardiovascular patients: a meta-analysis of 19 studies comprising 3,303 patients. *Thromb Haemost* 2008; 99: 1129-31.
11. Lordkipanidzé M, Pharand Ch, Schampaert E, et al. A comparison of six major platelet function test to determine the prevalence of aspirin resistance in patients with stable coronary artery disease. *Eur Heart J* 2007; 28: 1702-9.
12. Horowitz JD, Chirlov YY. Identifying clopidogrel resistance during chronic therapy: the case for a biochemical approach. *Thromb Haemost* 2008; 100: 519-20.
13. González-Conejero R, Rivera J, Corral J, et al. Biological assessment of aspirin efficacy on healthy individuals. Heterogeneous response or aspirin failure? *Stroke* 2005; 36: 276-80.
14. Frelinger AL, Li Y, Linden MD, et al. Aspirin "resistance": role of preexistent platelet reactivity and correlation between test. *J Thromb Haemost* 2008; 6: 2035-44.
15. Santilli F, Rocca B, De Cristofaro R, et al. Platelet cyclooxygenase inhibition by low-dose aspirin is not reflected consistently by platelet function assays. *JACC* 2009; 53: 667-77.
16. Guthikonda S, Mangalpally K, Vaduganathan M, et al. Increased platelet sensitivity among individuals with aspirin resistance-platelet aggregation to submaximal concentration of arachidonic acid predicts response to antiplatelet therapy. *Thromb Haemost* 2008; 100: 83-9.
17. Serebruany VS, Pokov I, Kuliczowski W, et al. Baseline platelet activity and response after clopidogrel in 257 diabetics among 822 patients with coronary artery disease. *Thromb Haemost* 2008; 100: 76-82.
18. Biondi-Zoccai G, Lotrione M. Aspirin resistance in cardiovascular disease. Carries a worse prognosis, but may indicate pre-existing higher risk. *BMJ* 2008; 336: 166-7.
19. Pignatelli P, Di Santo S, Barillá F, et al. Multiple anti-atherosclerotic treatments impair aspirin compliance: effects on aspirin resistance. *J Thromb Haemost* 2008; 6: 1832-4.
20. Sibbing D, Morarth T, Stegherr J, et al. Impact of proton pump inhibitors on the antiplatelet effects of clopidogrel. *Thromb Haemost* 2009; 101: 714-9.
21. Serebruany V, Goto S. Clopidogrel and proton pump inhibitors: gastric protection at expenses of vascular benefit? *Thromb Haemost* 2009; 101: 607-9.
22. Simon T, Verstuyft C, Mary-Krause M, et al. Genetic determinants of response to clopidogrel and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2009; 360: 363-75.
23. Collet JP, Hulot JS, Pena A, et al. Cytochrome P450 2C19 polymorphism in young patients treated with clopidogrel after myocardial infarction: a cohort study. *Lancet* 2009; 373: 309-17.
24. Mega JL, Close SL, Wiviott SD, et al. Cytochrome P-450 polymorphisms and response to clopidogrel. *N Engl J Med* 2009; 360: 354-62.
25. Sibbing D, Stegherr J, Latz W, et al. Cytochrome P450 2C19 loss-of-function polymorphism and stent thrombosis following percutaneous coronary intervention. *Eur Heart J* 2009; 20: 916-22.
26. Shantsila E, Lip GYH. Beyond glucose levels in diabetic patients with coronary artery disease: platelet activity and non-responsiveness to antiplatelet therapy. *Thromb Haemost* 2008; 100: 7-8.
27. Marín F, González-Conejero R, Capranzano P, et al. Pharmacogenetics in cardiovascular antithrombotic therapy. *JACC* (en prensa).
28. Goodman T, Ferro A, Sharma P. Pharmacogenetics of aspirin resistance: a comprehensive systematic review. *Br J Clin Pharmacol* 2008; 66: 222-32.
29. Kuliczowski W, Witkowski A, Polonski L, et al. Interindividual variability in the response to oral antiplatelet drugs: a position paper of the Working Group on antiplatelet drugs resistance appointed by the section of cardiovascular interventions of the Polish Cardiac Society, endorsed by the Working Group on thrombosis of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2009; 30: 426-35.
30. Sollier CB, Berge N, Boval B, et al. Functional variability of platelet response to clopidogrel correlates with P2Y<sub>12</sub> receptor occupancy. *Thromb Haemost* 2009; 101: 116-22.
31. Cattaneo M. New P2Y<sub>12</sub> blockers. *J Thromb Haemost* 2009; 7 (Suppl 1): 262-5.
32. Becker RC, Smyth S. The evolution of platelet-directed pharmacotherapy. *J Thromb Haemost* 2009; 7 (Suppl 1): 266-71.