

Resistencia a los inhibidores del receptor plaquetario P2Y₁₂: después de la aspirina, llegó el momento de detectarla y de optar por un manejo personalizado

Resistance to inhibitors of the platelet receptor P2Y₁₂: after aspirin, it was time to detect it and opt for a personalized management

«Ni tanto que queme al santo, ni tan poco que no lo alumbre» Refrán popular

Los enfoques para la reducción del riesgo cardiovascular, tanto en la prevención primaria como en la secundaria, han incluido, tradicionalmente, cambios del comportamiento, por ejemplo, en la dieta [1], la actividad física [2] y dejar de fumar [3], al igual que mejoras en la gestión de los factores de riesgo, por ejemplo, mediante el control de la diabetes [4], de la hipertensión arterial [5] y de los lípidos [6]. No obstante lo anterior, las enfermedades cardiovasculares en general, incluidas las afecciones del corazón, del cerebro y de los vasos sanguíneos, representan la principal causa de muerte a nivel mundial que, de acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS), corresponden a más de 17.500.000 de muertes cada año, entre ellas, 7.400.000 por ataques cardíacos y 6.700.000 por ictus isquémico [7].

Además de estas medidas convencionales para la prevención primaria y secundaria de las enfermedades cardiovasculares, se ha utilizado la antiagregación plaquetaria con aspirina, en el primer caso [8], y con terapia dual, compuesta por aspirina combinada con un inhibidor del receptor plaquetario P2Y₁₂, en el segundo [9-14].

Como sucede con frecuencia, cuando se encuentra una solución que funciona frente a un problema, como lo son las enfermedades cardiovasculares y sus desenlaces tromboembólicos, aparece un nuevo inconveniente que, en el caso de los antiagregantes plaquetarios, se expresa como resistencia a los medicamentos utilizados y lleva al paciente a quedar expuesto a desenlaces aterotrombóticos, en muchos casos fatales. Es así como la resistencia a la aspirina, descrita en 1990 [15], presenta una prevalencia que oscila entre el 0,4% [16] y el 56,8% [17], la cual es explicable, en gran parte, en función de los criterios que la definen, los métodos utilizados, la población estudiada y las comorbilidades de los pacientes analizados, entre otras circunstancias. Del otro lado, la resistencia a los inhibidores del receptor plaquetario P2Y₁₂, en particular al clopidogrel, el medicamento más utilizado de este grupo, fue descrita en 2002 [18] y presenta una prevalencia que oscila entre el 6% [19] y el 44% [20], que es explicable, en gran parte, por las mismas circunstancias antes citadas para la aspirina.

Con el desarrollo tecnológico en las dos últimas décadas, relacionado con la actividad plaquetaria, en particular la agregación plaquetaria [21], y las pruebas sucedáneas como la agregometría de impedancia, el PFA-100 (del inglés, *Platelet Function Analyzer-100*; Siemens Healthcare Diagnostics, Inc., Deerfield, Illinois, Estados Unidos) y el VerifyNow®, además de otras como la citometría de flujo y la tromboelastografía, hoy es posible seguir mediante pruebas de laboratorio la antiagregación plaquetaria tanto con aspirina como con los inhibidores del receptor plaquetario P2Y₁₂.

En este orden de ideas, desde el punto de vista del laboratorio clínico, las pruebas disponibles en el medio y con mejor desempeño para la evaluación de la antiagregación plaquetaria con aspirina son la agregometría óptica con ácido araquidónico y el PFA-100, utilizando cartuchos de colágeno/epinefrina y de colágeno/ADP [22], y para la antiagregación plaquetaria con inhibidores del receptor plaquetario P2Y₁₂ son la agregometría óptica con ADP y el PFA-100/200 Innovance® (Siemens Healthcare Diagnostics, Inc., Deerfield, Illinois, Estados Unidos), utilizando cartuchos de P2Y* [23], como se analizará en el módulo «La Clínica y el Laboratorio» del presente número de **MEDICINA & LABORATORIO**.

Mediante el uso adecuado de las pruebas de función plaquetaria es posible no solo ajustar la antiagregación a las condiciones personales de cada paciente, sino detectar oportunamente la resistencia a alguno de los medicamentos utilizados, en el caso de que se presente, y de forma segura, antes de que se manifieste como una complicación tromboembólica con sus nefastas consecuencias.

Muy similar a lo que rutinariamente se hace con los pacientes que reciben cumarínicos como la warfarina, que deben ser monitoreados periódicamente con un tiempo de protrombina [24], todos los pacientes que reciben antiagregación plaquetaria, ya sea con aspirina sola o en combinación con un inhibidores del receptor plaquetario P2Y₁₂, independiente de la causa por la cual está bajo esta indicación médica, deberían ser monitoreados regularmente, máxime cuando se dispone en el medio de la tecnología para hacerlo, como ya se analizó anteriormente para la aspirina [22] y como se analizará en el módulo de **MEDICINA & LABORATORIO** en mención para los inhibidores del receptor plaquetario P2Y₁₂ [25]. Esto, sobre todo, si se tiene en cuenta la alta prevalencia de la resistencia a la aspirina [17] y a los inhibidores del receptor plaquetario P2Y₁₂ [20], y las nefastas consecuencias que tienen en el paciente [26,27] que se pueden evitar con tan solo la detección oportuna de la resistencia, cuando se presenta.

La resistencia a los antiagregantes plaquetarios, como sucede con la aspirina [22] y con otros antiagregantes utilizados en la terapia dual en combinación con esta, como los inhibidores del receptor plaquetario P2Y₁₂, la cual fue abordada en un módulo anterior de **MEDICINA & LABORATORIO** [28] y que será analizada en la «La Clínica y el Laboratorio» del presente número [23], respectivamente, crea una nueva realidad clínica que los médicos deberán agendar en su actividad diaria y que exige a los laboratorios clínicos incorporar en sus portafolios de servicios las pruebas relacionadas necesarias para establecer su diagnóstico y realizar el seguimiento de los pacientes que la presenten.

Lo anterior, de acuerdo con la medicina centrada en el paciente, como claramente lo establece la Organización Mundial de la Salud [29], en donde es inminente la optimización y la racionalización [30], en un mundo de inequidad y recursos limitados [31], como se editorializó en el pasado [32]. Es el momento de utilizar nuevas herramientas terapéuticas y tecnológicas en el manejo de nuestros pacientes para afrontar la epidemia de las enfermedades cardiovasculares que cobra millones de vidas cada año.

Germán Campuzano Maya, MD

Médico, especialista en Hematología y Patología Clínica
Director, Laboratorio Clínico Hematológico
Editor, Medicina & Laboratorio

Medellín, Colombia, abril 2017

Bibliografía

1. **Srinath Reddy K, Katan MB.** Diet, nutrition and the prevention of hypertension and cardiovascular diseases. *Public Health Nutr* 2004; 7: 167-186.
2. **Thompson PD, Buchner D, Pina IL, Balady GJ, Williams MA, Marcus BH, et al.** Exercise and physical activity in the prevention and treatment of atherosclerotic cardiovascular disease: a statement from the Council on Clinical Cardiology (Subcommittee on Exercise, Rehabilitation, and Prevention) and the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism (Subcommittee on Physical Activity). *Circulation* 2003; 107: 3109-3116.
3. **Rigotti NA, Pasternak RC.** Cigarette smoking and coronary heart disease: risks and management. *Cardiol Clin* 1996; 14: 51-68.
4. **Stratton IM, Adler AI, Neil HA, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, et al.** Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ* 2000; 321: 405-412.
5. **Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL, Jr., et al.** Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension* 2003; 42: 1206-1252.
6. **National Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection E, Treatment of High Blood Cholesterol in A.** Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation* 2002; 106: 3143-3421.
7. **World Health Organization.** Global status report on noncommunicable diseases. Disponible en http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/148114/1/9789241564854_eng.pdf?ua=1. Consultado febrero 2016 2014.
8. **Hayden M, Pignone M, Phillips C, Mulrow C.** Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events: a summary of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2002; 136: 161-172.
9. **Smith SC, Jr., Blair SN, Bonow RO, Brass LM, Cerqueira MD, Dracup K, et al.** AHA/ACC Guidelines for Preventing Heart Attack and Death in Patients With Atherosclerotic Cardiovascular Disease: 2001 update. A statement for healthcare professionals from the American Heart Association and the American College of Cardiology. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38: 1581-1583.
10. **AHA/ACC, National Heart L, Blood I, Smith SC, Jr., Allen J, Blair SN, et al.** AHA/ACC guidelines for secondary prevention for patients with coronary and other atherosclerotic vascular disease: 2006 update endorsed by the National Heart, Lung, and Blood Institute. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 2130-2139.
11. **Sacco RL, Adams R, Albers G, Alberts MJ, Benavente O, Furie K, et al.** Guidelines for prevention of stroke in patients with ischemic stroke or transient ischemic attack: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association Council on Stroke: co-sponsored by the Council on Cardiovascular Radiology and Intervention: the American Academy of Neurology affirms the value of this guideline. *Circulation* 2006; 113: e409-449.
12. **King SB, 3rd, Smith SC, Jr., Hirshfeld JW, Jr., Jacobs AK, Morrison DA, Williams DO, et al.** 2007 focused update of the ACC/AHA/SCAI 2005 guideline update for percutaneous coronary intervention: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51: 172-209.
13. **Patrono C, Baigent C, Hirsh J, Roth G, American College of Chest P.** Antiplatelet drugs: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008; 133: 1995-2335.
14. **Harrington RA, Becker RC, Cannon CP, Gutterman D, Lincoff AM, Popma JJ, et al.** Antithrombotic therapy for non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008; 133: 670S-707S.
15. **Ackerman RH, Newman KL.** Incomplete antiplatelet effect in patients on aspirin compounds *Ann Neurol* 1990; 28: 224.
16. **Tantry US, Bliden KP, Gurbel PA.** Overestimation of platelet aspirin resistance detection by thrombelastograph platelet mapping and validation by conventional aggregometry using arachidonic acid stimulation. *J*

- Am Coll Cardiol 2005; 46: 1705-1709.
17. **Sane DC, McKee SA, Malinin AI, Serebruany VL.** Frequency of aspirin resistance in patients with congestive heart failure treated with antecedent aspirin. *Am J Cardiol* 2002; 90: 893-895.
 18. **Jaremo P, Lindahl TL, Fransson SG, Richter A.** Individual variations of platelet inhibition after loading doses of clopidogrel. *J Intern Med* 2002; 252: 233-238.
 19. **Geisler T, Langer H, Wydymus M, Gohring K, Zurn C, Bigalke B, et al.** Low response to clopidogrel is associated with cardiovascular outcome after coronary stent implantation. *Eur Heart J* 2006; 27: 2420-2425.
 20. **Angiolillo DJ, Fernandez-Ortiz A, Bernardo E, Ramirez C, Barrera-Ramirez C, Sabate M, et al.** Identification of low responders to a 300-mg clopidogrel loading dose in patients undergoing coronary stenting. *Thromb Res* 2005; 115: 101-108.
 21. **Born GV, Cross MJ.** The aggregation of blood platelets. *J Physiol* 1963; 168: 178-195.
 22. **Campuzano-Maya G.** Resistencia a la aspirina: un problema letante de alto riesgo. . *Medicina & Laboratorio* 2016; 22: 411-448.
 23. **Campuzano-Maya G.** Inhibidores del receptor plaquetario P2Y₁₂. Parte 2 de 2: etiología, diagnóstico y manejo de la resistencia. *Medicina & Laboratorio* 2017; 23: por definir.
 24. **Hirsh J, Fuster V, Ansell J, Halperin JL, American Heart A, American College of Cardiology F.** American Heart Association/American College of Cardiology Foundation guide to warfarin therapy. *Circulation* 2003; 107: 1692-1711.
 25. **Campuzano-Maya G.** Resistencia a los inhibidores del receptor plaquetario P2Y₁₂: después de la aspirina, llegó el momento de detectarla y de optar por un manejo personalizado. *Medicina & Laboratorio* 2017; 23: 113 -148.
 26. **Snoep JD, Hovens MM, Eikenboom JC, van der Bom JG, Jukema JW, Huisman MV.** Clopidogrel nonresponsiveness in patients undergoing percutaneous coronary intervention with stenting: a systematic review and meta-analysis. *Am Heart J* 2007; 154: 221-231.
 27. **Krasopoulos G, Brister SJ, Beattie WS, Buchanan MR.** Aspirin «resistance» and risk of cardiovascular morbidity: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2008; 336: 195-198.
 28. **Campuzano-Maya G.** Inhibidores del receptor plaquetario P2Y₁₂. Parte 1 de 2: escenario de acción, farmacología, aplicación clínica y limitaciones de su uso. 2017. *Medicina & Laboratorio* 2017; 23: 13-44.
 29. **Eisenberg JM.** The Agency for Healthcare Research and Quality: new challenges, new opportunities. *Health services research* 2000;35:xi-xvi.
 30. **Plebani M, Lippi G.** Improving diagnosis and reducing diagnostic errors: the next frontier of laboratory medicine. *Clin Chem Lab Med* 2016; 54: 1117-1118.
 31. **Lippi G, Plebani M.** Improving accuracy of diagnostic studies in a world with limited resources: a road ahead. *Ann Transl Med* 2016; 4: 43.
 32. **Campuzano-Maya G.** Editorial. Resistencia a la aspirina: llegó el momento de detectarla y de personalizar cada tratamiento. *Medicina & Laboratorio* 2016; 22: 9-12.