



Evaluación de la agregación plaquetaria en la resistencia a la aspirina y al clopidogrel

Se conoce que la respuesta antiagregante a la aspirina y al clopidogrel varía individualmente de acuerdo a una serie de factores tales como genéticos, interacción con drogas y padecimientos como la diabetes mellitus. La incapacidad de la aspirina o el clopidogrel para inhibir la agregación plaquetaria medida en el laboratorio se conoce como resistencia a la aspirina o al clopidogrel.

El estándar de oro para evaluar la capacidad de respuesta de plaquetas es la agregometría por transmisión de la luz (¹).

La aspirina acetila irreversiblemente ciclooxigenasa-1 (COX-1) de la plaqueta, por lo que previene la formación de tromboxano A₂. Aunque no existe una definición de consenso, el concepto clínico de la resistencia a la aspirina se refiere a la ocurrencia de eventos cardiovasculares en pacientes durante el tratamiento con aspirina, esta tiene una prevalencia de 5% a 45% (²), mientras que la resistencia identificada por pruebas de laboratorio en pacientes que reciben aspirina de manera regular, tiene una prevalencia de 5% a 60% (³).

Los sujetos con resistencia a la aspirina tienen un mayor riesgo de accidente cerebrovascular, e infarto de miocardio (⁴). Entre las definiciones que se han empleado para la resistencia a la aspirina esta la de Gump y col., ellos proponen que a la concentración de 10 mM de ADP la agregación debe de ser $\geq 70\%$, o una agregación $\geq 20\%$ con 0.5 mg/ml de ácido araquidónico (⁴). Aunque los resultados son variables se ha mostrado una tendencia a la asociación de la resistencia a la aspirina con mujeres, a mayor edad, y con niveles de hemoglobina bajos.

Un metabolito activo de clopidogrel inhibe irreversiblemente la activación y agregación de plaquetas por bloqueo de P2Y₁₂ del ADP, esto reduce la incidencia de eventos isquémicos recurrentes en pacientes con síndrome coronario agudo. Sin embargo, un número significativo de eventos cardiovasculares continúan ocurriendo por resistencia al clopidogrel (⁵).

El clopidogrel es un profármaco que se metaboliza en el citocromo P450 a un metabolito activo, irreversiblemente inhibe la unión de ADP al receptor P2Y₁₂ en plaquetas (⁶). Para evaluar la resistencia al clopidogrel, se emplea el ADP como agonista a una concentración de 5 mmol/L. Aunque también como la aspirina no hay consenso, y hay variabilidad de la respuesta, la agregación plaquetaria $\geq 43\%$ se considera como resistente (^{7, 8}). La prevalencia para la resistencia a clopidogrel varía

de 21 a 38% ⁽⁸⁾. Se ha reportado una asociación entre la resistencia al clopidogrel y el índice de masa corporal, los niveles de HbA1c, de péptido C y factor Von Willebrand ⁽⁹⁾. Aunque hay estudios en contrario, se ha reportado que la atorvastatina promueve la resistencia al clopidogrel ⁽¹⁰⁾.

Por lo anterior se hace necesario monitorizar al paciente con riesgo coronario, o con alguna intervención cardiovascular al cual que se le están administrando estos medicamentos.

14/04/2013

Referencias

- ¹ Ferguson AD, Dokainish H, Lakkis N. Aspirin and clopidogrel response variability: review of the published literature. *Tex Heart Inst J.* 2008;35(3):313-20.
- ² Akay OM, Canturk Z, Akin E, Bal C, Gulbas Z. Aspirin-resistance frequency: a prospective study in 280 healthy Turkish volunteers. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2009; 15 (1): 98-102.
- ³ Shenkman B, Matetsky S, Feper P, Hod H, Einav Y, Lubestky A, et al. Variable responsiveness to clopidogrel and aspirin among patients with acute coronary syndrome as assessed by platelet functions tests. *Thromb Res.* 2008; 122: 336-45.
- ⁴ Gum PA, Kottke-Marchant K, Welsh PA, White J, Topol EJ. A prospective, blinded determination of the natural history of aspirin resistance among stable patients with cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol.* 2003;41(6):961-5.
- ⁵ Tran H, Mehta SR, Eikelboom JW. Clinical update on the therapeutic use of clopidogrel: treatment of acute ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI). *Vasc Health Risk Manag.* 2006;2(4):379-87.
- ⁶ Labarthe B, Theroux P, Angioi M, Ghitescu M. Matching the evaluation of the clinical efficacy of clopidogrel to platelet function tests relevant to the biological properties of the drug. *J Am Coll Cardiol.* 2005;46(4):638-45.
- ⁷ BreetNJ, vanWerkumJW, BoumanHJ, KelderJC, RuvenHJ, Bal ET et al. Comparison of platelet function tests in predicting clinical outcome in patients undergoing coronary stent implantation. *JAMA.* 2010;303(8):754-62.
- ⁸ Silva FB, Almeida Junior GL, Neno A, Kezen J, Spelta M, Godomiczer A, Villela R, Hellmuth B, Xavier SS, Lins RH. Resistance to clopidogrel: prevalence and associate variables. *Arq Bras Cardiol.* 2012;99(6):1135-41.
- ⁹ Lepantalo A, Virtanen KS, Heikkila J, Wartiovaara U, Lassila R. Limited early antiplatelet effect of 300 mg clopidogrel in patients with aspirin therapy undergoing percutaneous coronary interventions. *Eur Heart J.* 2004;25(6):476-83.
- ¹⁰ Lau WC, Waskell LA, Watkins PB, Neer CJ, Horowitz K, Hopp AS, et al. Atorvastatin reduces the ability of clopidogrel to inhibit platelet aggregation: a new drug-drug interaction. *Circulation.* 2003;107(1):32-7.