

11205



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGIA
"IGNACIO CHAVEZ"

DIRECCION DE ENSEÑANZA

RESISTENCIA AL EFECTO ANTIPLAQUETARIO DEL
CLOPIDOGREL EN PACIENTES CON CARDIOPATIA
ISQUEMICA Y EVENTO VASCULAR CEREBRAL

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
ESPECIALISTA EN
CARDIOLOGIA
PRESENTA
DR. RICARDO ELIAS ROMO ESCAMILLA



ASESOR DE TESIS: DR. RAUL IZAGUIRRE AVILA

MEXICO, D. F., SEPTIEMBRE 2004



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Dr. Fause Attie Curi
Director General



Dr. José Fernando Guadalajara Boo
Director de Enseñanza



Dr. Raúl Izaguirre Avila.
Asesor de Tesis



Dr. Ricardo Elías Romo Escamilla
Residente en Cardiología



A ti Moni por que con tu sonrisa cambiaste mi vida.

A mi Madre por su ejemplo de esfuerzo y trabajo.

Dr. Izaguirre por su paciencia, tiempo, enseñanza y amistad... eternamente agradecido.

Al departamento de Hematología del Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez por su arduo trabajo, especialmente a la QFB Evelyn Cortina De La Rosa.

A todos aquellos que hicieron posible esta fabulosa experiencia.

ÍNDICE

Introducción

Medicamentos antiplaquetarios.

1. Aspirina
2. Tienopiridinas
3. Dipyridamol
4. Triflusal
5. Indobufeno

Evaluación de la función plaquetaria.

- a. Volumen plaquetar medio
- b. Tiempo de hemorragia
- c. Agregometría
- d. Luminoagregometría
- e. PFA 100

Resistencia al efecto antiplaquetario.

Justificación

Objetivo

Hipótesis Nula e Hipótesis Alternativa

Material, método y procedimiento

Resultados

Parámetros de seguridad

Discusión

Conclusiones

Bibliografía

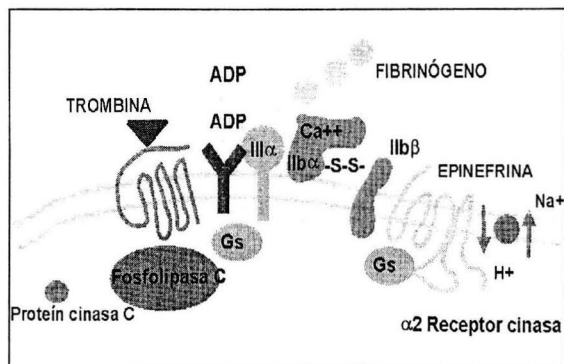
Introducción.

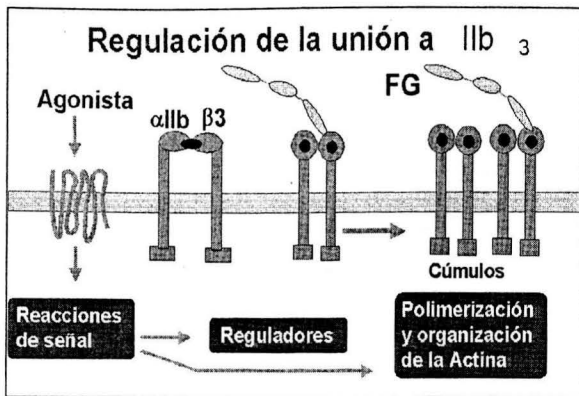
Las plaquetas son células especializadas, con forma de disco, localizadas en el torrente sanguíneo y son las responsables de la formación de coágulos. Juegan un papel importante en el infarto del miocardio, eventos vasculares cerebrales y en la enfermedad vascular periférica. La causa principal de mortalidad en el mundo occidental, son las enfermedades cardiovasculares. Las oclusiones trombóticas o tromboembólicas de los vasos sanguíneos aterosclerosos son la principal causa de eventos isquémicos. Desde que se observó que los trombos que ocluían las arterias coronarias tenían un alto contenido en plaquetas, los agentes antiplaquetarios han sido extensamente estudiados y desarrollados como terapia potencial en la prevención y tratamiento de la trombosis arterial. La activación y agregación plaquetaria juega un papel primordial en la producción de trombosis arterial.

Los síndromes coronarios agudos forman un espectro de enfermedades. Están causados por el desarrollo de un trombo en una placa aterosclerosa rota. Esta placa está formada por un núcleo de lípidos y colágeno cubierto por una capa de tejido conectivo. En el núcleo también se encuentran macrófagos rellenos de colesterol (células espumosas), derivados de monocitos que cruzaron el endotelio procedentes de la luz arterial. Estas células producen grandes cantidades de factor tisular protrombotico junto con varios mediadores inflamatorios celulares como el factor de necrosis tumoral- α y varias interleucinas.

El proceso de trombosis se inicia cuando la placa aterosclerosa se rompe y expone el núcleo rico en lípidos a la sangre en la luz arterial. La adherencia de las plaquetas al subendotelio y colágeno expuestos resulta en la activación plaquetaria y la liberación y acumulo de agonistas

plaquetarios como lo son trombina, adenosin difosfato, serotonina y tromboxano A_2 . Esto a su vez causa mas agregación plaquetaria, vasoconstricción de la arteria coronaria y una consecuente reducción en el flujo sanguíneo coronario. En la superficie de las plaquetas activadas el receptor de





la glucoproteína IIb/IIIa ($\alpha_{IIb}\beta_3$), una integrina, realiza un cambio conformacional, permitiendo que las plaquetas se unan al fibrinógeno fuertemente. El fibrinógeno actúa como un ligando bivalente y permite la formación de agregados plaquetarios estables a través de uniones cruzadas entre los

receptores IIb/IIIa. De esta forma la glucoproteína IIb/IIIa es mediadora de la llamada "vía común" de la agregación plaquetaria. Hay que recordar que las plaquetas no solo promueven trombosis si no que también impiden la fibrinólisis por la secreción de factores como el inhibidor del activador tisular del plasminógeno tipo 1 (PAI 1).

Las plaquetas como principal mediador de la trombosis arterial son entonces objetivos en la prevención y tratamiento de las enfermedades cardiovasculares.¹

Medicamentos antiplaquetarios

Aspirina

Bayer Co, patentó al ácido acetilsalicílico en 1899 bajo el nombre comercial de Aspirina (*a* por acetil y *spir* por sypirasaure, palabra alemana para salicílico). Fue inicialmente utilizada como analgésico y antipirético, sin embargo, sus efectos en la hemostasia fueron reconocidos desde 1945. El efecto antitrombótico de la aspirina depende de la inhibición irreversible de la ciclooxigenasa en las plaquetas, reduciendo la cantidad de tromboxano A_2 que ocurre tras la activación de fosfolipasa A_2 y la liberación de ácido araquidónico. El tromboxano A_2 es un potente agonista plaquetario y un efectivo inductor de la secreción de los gránulos plaquetarios así como de la agregación plaquetaria. Sin embargo, la activación por la fosfolipasa A_2 y la liberación de ácido araquidónico parecen jugar un papel menor en la acción de muchos agonistas plaquetarios con la notable excepción del colágeno así que los efectos antiplaquetarios de la aspirina son limitados y la aspirina en general se considera un agente antiplaquetario relativamente débil.⁸

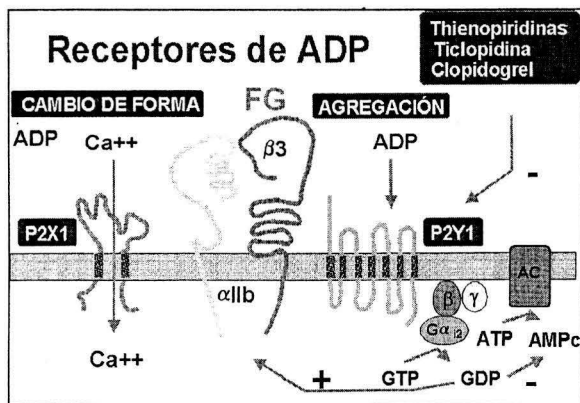
El metanálisis del grupo Antithrombotic Trialists' Collaboration en 135,000 pacientes comparó la terapia antiplaquetaria entre enfermos e individuos sanos y mostró que entre los pacientes de riesgo alto (aquellos con enfermedad vascular aguda o previa u otras condiciones predisponentes), la terapia antitrombótica redujo el resultado combinado de cualquier evento vascular grave en un 25%. El infarto del miocardio no fatal fue reducido 35%, el evento vascular cerebral no fatal 31% y la mortalidad por causas vasculares 18%. Esta evidencia sugiere una dosis diaria de aspirina entre 75 a 150 mg por largo plazo para la prevención de eventos vasculares graves en pacientes de alto riesgo. ⁹

Tienopiridinas (ticlopidina-clopidogrel)

Los derivados de las tienopiridinas, la ticlopidina y el clopidogrel, inhiben la activación plaquetaria inducida por el ADP. La combinación de aspirina y clopidogrel o ticlopidina produce un efecto sinérgico ya que bloquean vías complementarias de agregación plaquetaria sin bloquear la agregación mediada por trombina. En contraste los inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa, bloquean la agregación mediada por todos los agonistas, previniendo la formación de puentes cruzados de fibrinógeno.

El adenosin difosfato (ADP) es liberado de las plaquetas activadas, eritrocitos y células endoteliales e induce una adhesión y agregación plaquetaria. El ADP activa a las plaquetas por la unión a dos receptores unidos a la superficie de la plaqueta, llamados receptores P2. Las plaquetas humanas tienen dos principales tipos de receptores unidos a proteínas G para ADP, el P2Y1 y el P2Y12 y un tercer receptor inotrópico, el P2X1. El receptor P2Y1 activa la fosfolipasa

C para formar el inositol trifosfato y causa la liberación del calcio de los depósitos intracelulares. El receptor P2Y1 es necesario para desencadenar una respuesta e inicia la formación de pseudópodos en respuesta a bajas concentraciones de tromboxano A2 o trombina y ocurre una agregación plaquetaria

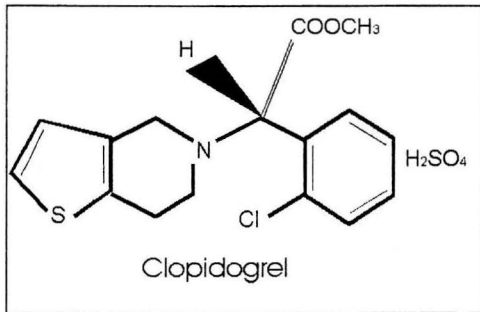


transitoria. Sin embargo la activación del receptor P2Y1 es insuficiente para una

activación plaquetaria completa. El receptor P2Y12 inhibe la adenilciclasa, lo que resulta en una disminución de los niveles de AMPc en respuesta al ADP, activando a los receptores de la glucoproteína IIb/IIIa, que se unen al fibrinógeno, llevando a una estabilización plaquetaria y un incremento en la secreción plaquetaria. El tercer receptor, P2X1 es un canal de iones que permite la entrada rápida de calcio, sin embargo no contribuye a la agregación plaquetaria. Las tienopiridinas son agentes antiplaquetarios que actúan en el receptor P2Y12. Sus estructuras químicas son muy similares solo que el clopidogrel tiene un grupo carboximetil más. Son metabolizadas por el citocromo P 450-1A para formar sus metabolitos activos que inhiben la agregación plaquetaria mediante la unión selectiva e irreversible a los receptores P2Y12.

El clopidogrel es seis veces mas potente que la ticlopidina. Al unirse a su receptor, disminuyen la activación inducida por ADP de los complejos IIb/IIIa. La inhibición máxima de agregación plaquetaria mediada por ADP se obtiene en 2 a 6 hrs. después de una dosis de 375 a 400 mg. Este mismo nivel de inhibición se obtiene después de 3 a 7 días de dosis de 75 mg. al día de clopidogrel. Esta inhibición plaquetaria causa que el tiempo

de hemorragia en humanos se duplique.²³



La función plaquetaria se recupera completamente después de 7 días de suspendido el medicamento. La vida media del fármaco es de 8 horas. En pacientes con falla renal no se prolongan con dosis estándar de clopidogrel. El efecto en la agregación plaquetaria no se afecta por enfermedades hepáticas. Sin

embargo su administración en hepatópatas debe hacerse con cautela por el riesgo aumentado de hemorragia asociada a los trastornos en la coagulación de estos enfermos. No hay información del uso de clopidogrel en mujeres embarazadas o lactando. Por su parte la ticlopidina también es metabolizada por el citocromo P 450-1A. El nivel pico de su metabolito activo ocurre a las 2 hrs. de su administración oral. La vida media de la ticlopidina es de 12.6 hrs. después de una dosis pero se incrementa a 4-5 días después de dosis continuas.

El clopidogrel tiene menos efectos colaterales que la ticlopidina. Los problemas gastrointestinales son los más comunes. El clopidogrel se tolera mejor incluso que la aspirina. La frecuencia de hemorragia es similar entre la aspirina y el clopidogrel. La

incidencia de púrpura trombocitopenica trombótica varia de 1:1600 a 1:5000 pacientes tratados con clopidogrel. La neutropenia es rara y menos frecuente que con la aspirina. Los efectos adversos de la ticlopidina son similares a aquellos del clopidogrel, excepto por la neutropenia. La incidencia de neutropenia asociada a ticlopidina es de 1.3 a 2.1% comparada con 0.10 y 0.17% en pacientes con clopidogrel y aspirina respectivamente. La neutropenia puede ser grave, hasta menos de 450 neutrófilos por ml³ y puede causar la muerte. La neutropenia ocurre dentro de los primeros tres meses de la terapia y revierte cuando el fármaco se suspende. Por su tasa mas baja de neutropenia y un perfil farmacocinético mas favorable, el clopidogrel es el antagonista del receptor ADP de elección.^{7 33.}

Dipiridamol

El dipiridamol es un inhibidor del transporte de nucleósidos, incrementa la liberación de adenosina por el miocardio e incrementa los niveles de adenosina en los fluidos intersticiales, resultado en un efecto vasodilatador que puede disminuir la presión arterial. Se ha estudiado como agente antiplaquetario desde la década de 1960. Los estudios iniciales probaron que su eficacia como agente único comparado con aspirina no fue favorable y los pacientes que tomaron dipiridamol presentaron efectos secundarios con más frecuencia. La biodisponibilidad oral es de un 37 a 66%, con gran unión a las proteínas (99%) y a los lípidos, sin embargo no cruza la barrera hematoencefálica.² Hay un gran numero de estudios en donde se evalúa si la combinación de dipiridamol y aspirina es mas efectiva que la aspirina sola. En un reciente meta-análisis donde se incluyeron 19 842 pacientes no hubo evidencia que el dipiridamol, en presencia o ausencia de otro antiplaquetario, principalmente aspirina, redujera el riesgo de muerte vascular aunque si redujo el riesgo de eventos vasculares, sin embargo este beneficio se encontró sólo en un estudio y sólo en pacientes que se presentaban después de tener isquemia cerebral. No hubo evidencia que el dipiridamol solo fuera mas eficaz que la aspirina.³

Triflusal

Es un antiagregante con estructura química similar a la aspirina, que actúa por varias vías que intervienen en la agregación plaquetaria. Inhibe de manera irreversible la enzima ciclooxigenasa, bloqueando la formación de tromboxano, pero a diferencia de la aspirina, no inhibe la ciclooxigenasa endotelial, respetando la síntesis de prostaciclina.

El triflusal y su metabolito, ácido 2-hidroxi-4-trifluorometilbenzoico, inhibe la fosfodiesterasa *in vitro* e incrementa la concentración de AMPc en plaquetas y endotelio vascular, añadiendo fuerza al efecto antiagregante. No incrementa el tiempo de hemorragia en humanos.⁴ En un estudio donde se comparó la eficacia y tolerabilidad del triflusal (600 mg cada día) con aspirina (300 mg cada día) en pacientes con cardiopatía isquémica, se encontró una capacidad preventiva similar para ambas drogas, con un riesgo mas bajo para evento vascular cerebral hemorrágico cuando el triflusal fue administrado en conjunto con agentes trombolíticos.⁵

En un estudio aleatorizado realizado en Argentina con 429 pacientes comparando la eficacia y seguridad de la aspirina contra triflusal, no encontraron diferencias entre el triflusal y la aspirina en la prevención de complicaciones vasculares, aunque asociaron al uso de triflusal con un riesgo mas bajo de complicaciones hemorrágicas.⁴

Indobufeno

El indobufeno es un inhibidor reversible de la ciclooxigenasa. En dos estudios realizados tanto en Reino Unido como en Italia se demostró que es un agente antiagregante tan efectivo y más seguro que la combinación de aspirina y dipiridamol en 934 pacientes con cirugía de revascularización coronaria con hemoductos de vena safena a los que se les realizó una angiografía de control al año de la cirugía. El análisis demostró una relación de momios de 1.05 (95% IC: 0.85-1.29) sugiriendo que la eficacia de los dos tratamientos es comparable y que el indobufeno tiene menos efectos colaterales que la asociación de aspirina y dipiridamol.⁶

Evaluación de la función plaquetaria

Volumen plaquetar medio

El volumen plaquetar se mide de la misma forma que el de los eritrocitos. El volumen plaquetar medio se ha propuesto como una herramienta clínica útil para el diagnóstico diferencial de trombocitopenias y como factor de riesgo para enfermedades trombóticas. Un volumen plaquetar medio incrementado puede estar relacionado en una forma compleja al estímulo trombopoyético. Se han observado plaquetas grandes frecuentemente en pacientes con hipercoagulabilidad y en pacientes que presentan episodios francos de trombosis. Se ha demostrado que las plaquetas grandes son mas jóvenes y probablemente sean hemostáticamente mas activas. Entonces, en individuos

con padecimientos trombóticos manifestados con incremento en el depósito de fibrina con reclutamiento de plaquetas, se esperaría un consumo de plaquetas, una rápida activación y disminución en la sobrevivida. Así, en esta situación debe haber una mayor cantidad de plaquetas jóvenes (o grandes). En un paciente con un evento trombótico, ya sea subclínico u obvio, hay un incremento en el porcentaje de plaquetas jóvenes en el frotis de sangre periférica. Esta afirmación solo es válida en presencia de una médula ósea normal y ausencia de hiperesplenismo. Hay evidencia además de que el volumen plaquetar medio (más de 11.6 fl) y con enfermedad coronaria documentada por coronariografía, tienen un riesgo significativamente mayor de presentar infarto del miocardio comparado con los que tienen volúmenes plaquetares menores.¹¹

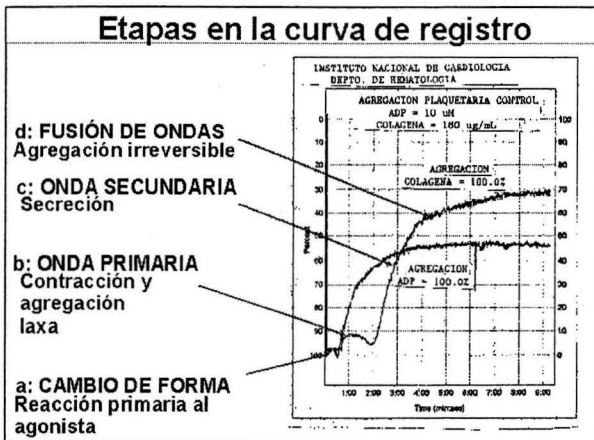
Tiempo de hemorragia.

El tiempo de hemorragia valora la habilidad de las plaquetas para funcionar normalmente en el primer paso de la hemostasis. Su utilidad estuvo limitada por las dificultades para estandarizar la prueba. Descrito inicialmente por Duke en 1910, se realizaban incisiones en el lóbulo de la oreja. Ivy y colaboradores incrementaron la sensibilidad de la prueba al hacerla en el antebrazo mientras se aplicaba una presión de 40 mmHg al vaso cortado. Borchgreink y Waller modificaron la técnica de Ivy sustituyendo el corte por una punción pero no fue aceptado por obtener diferentes tiempos de hemorragia por la dificultad en reproducir la profundidad de la punción. Finalmente Mielke en 1969 estandarizó la prueba. A 60 varones sanos se les realizó un tiempo de hemorragia control. Posteriormente de manera doble-ciego se les administró placebo o 1 gr de aspirina y dos horas después un segundo tiempo de hemorragia. En los valores control encontró una media de 5 minutos sin cambio en los que se administró placebo. A los que se les administró aspirina, observó una media de 9 minutos.²⁰

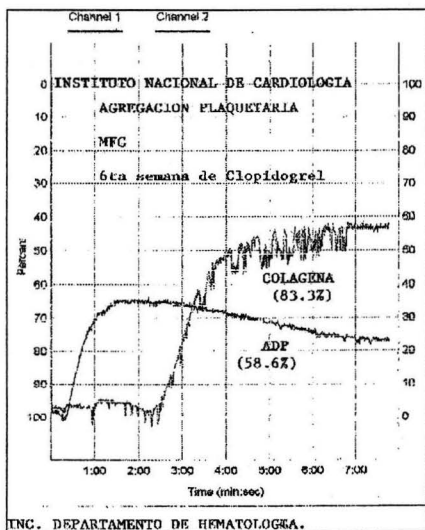
Agregometría

Cuando se produce una lesión y se exponen las fibras subendoteliales de colágeno, las plaquetas se adhieren a la superficie. La unión de más plaquetas a la primera capa de plaquetas se denomina agregación. Al agregarse, las plaquetas liberan calcio, adenosin difosfato y serotonina para reclutar más plaquetas. La medición *in vitro* de la agregación plaquetaria es útil para la evaluación de la disfunción plaquetaria congénita o adquirida. La agregometría se realiza con plasma abundante en plaquetas y plasma escaso en plaquetas. Se toma la muestra y se mezcla con citrato. El plasma

abundante en plaquetas se prepara tomando una porción de la sangre y centrifugándola por 10 minutos a una fuerza centrífuga relativa de 200 g. Se extrae el plasma y se guarda a temperatura ambiente. El remanente se centrifuga por 15 minutos a 1000g, resultando en una suspensión de plasma escaso en plaquetas. La agregometría se realiza con un medidor de agregación que es un fotómetro especializado con agitador, que mantiene el plasma en una suspensión uniforme. El plasma abundante



en plaquetas se ajusta para obtener una muestra que contenga 250,000 plaquetas por microlitro, la muestra se agita a 1200 rpm, manteniendo las plaquetas en suspensión. La muestra se incuba a 37°C y se mantiene a esta temperatura mientras se realiza la



medición. Una luz blanca se dirige a la muestra. La intensidad de la luz transmitida varía en intensidad, en proporción al nivel de agregación en el plasma que es estimulada por un agonista. Los agonistas más utilizados son el adenosin difosfato, epinefrina, colágeno, ácido araquidónico y ristocetina. La agregometría con colágeno es la más parecida a la agregación in vivo. La agregometría con ácido araquidónico se utiliza para valorar la viabilidad de la vía del tromboxano. El adenosin difosfato induce una curva bifásica, la concentración requerida se determina por cada laboratorio, cuando la

concentración de adenosin difosfato es baja, ocurre agregación seguida de desagregación, cuando la concentración de adenosin difosfato es alta la curva es monofásica. Los antiinflamatorios no esteroideos como la aspirina, causan un modelo trombocitopático de agregación seguida de desagregación.¹⁰

Luminoagregometría

Puede ser utilizado para medir simultáneamente la agregación y la secreción. Mide tanto la transmisión de la luz a través de plasma rico en plaquetas y la emisión de luminiscencia generada por adenosin trifosfato. El procedimiento difiere discretamente de la agregometría convencional y simplifica el diagnóstico de disfunción plaquetaria. El adenosin difosfato es el agonista principal y el adenosin trifosfato se libera a una tasa similar así que la medición del adenosin trifosfato sirve para diagnosticar los defectos en la liberación o almacenamiento del adenosin difosfato. En esta prueba el agonista utilizado es la trombina que induce agregación completa. La luminiscencia inducida por la trombina se guarda y posteriormente se compara con la luminiscencia obtenida por otros agonistas.¹⁰

PFA 100

El analizador de la función plaquetaria (Platelet Function Analyzer) evalúa la hemostasia primaria a través de la interacción plaqueta a plaqueta mientras que sangre entera fluye bajo estrés a través de una apertura. El instrumento usa sangre entera citratada que es extraída por medio de vacío a través de un tubo capilar produciendo alta fuerza de tensión y luego a través de una apertura definida con precisión en una membrana que ha sido cubierta ya sea con colágeno y epinefrina o colágeno y ADP. Las plaquetas se adhieren y agregan en la apertura hasta que se ocluye y el resultado se reportan como tiempo de cierre. La prueba tarda aproximadamente 10 minutos.¹⁰

Resistencia al efecto antiplaquetario.

La aspirina inhibe a las plaquetas mediante la unión irreversible con la ciclooxigenasa y bloqueo de la síntesis de tromboxano A₂. Sin embargo, los pacientes tratados con aspirina siguen presentando eventos isquémicos, y la evaluación de la función plaquetaria por laboratorio revela persistencia en la agregación a pesar de la terapia regular con aspirina en un porcentaje significativo de pacientes en alto riesgo de eventos isquémicos.²² Desde la primera mitad de la década de 1990 apareció el concepto de resistencia a la aspirina en pacientes que habían presentado un evento vascular cerebral.¹² Distintos estudios demostraron posteriormente que entre un 8 a 45% de los pacientes no responden a la terapia antiplaquetaria con aspirina. Este porcentaje depende de las pruebas de laboratorio empleadas para evaluar el efecto.¹³

Al definir la resistencia a la aspirina, es importante distinguir la resistencia clínica a la aspirina de la resistencia demostrada por laboratorio de la actividad plaquetaria. La resistencia clínica ocurre en pacientes que presentan eventos aterotrombóticos a pesar del uso de aspirina. La definición por laboratorio de resistencia a la aspirina se refiere a detectar la falla del efecto farmacológico de la aspirina o la falla de la aspirina para inhibir la agregación plaquetaria. La resistencia a la aspirina definida por su acción farmacológica es la producción persistente de tromboxano A₂ a pesar de la terapia, medido por la presencia de metabolitos de tromboxano A₂ en orina o sangre. La agregación plaquetaria persistente a pesar de tratamiento con aspirina define una falla en la inhibición plaquetaria mediada por la aspirina y puede ocurrir por vías de activación plaquetaria no dependientes de tromboxano. El término "sin respuesta a la aspirina" engloba la falla a la aspirina para inhibir la síntesis de tromboxano y reducir la agregación plaquetaria.²²

Hay varias explicaciones para la limitada eficacia de la aspirina. Una dosis inadecuada o falta de cumplimiento al tratamiento pueden contribuir a la falla a la aspirina para inhibir la agregación plaquetaria, otros factores que contribuyen a la resistencia a la aspirina se clasifican en tres grandes grupos.²²

Primero, está bien descrito que las plaquetas pueden ser activadas por vías que no son bloqueadas por la aspirina. Segundo, se ha sugerido que se necesitan dosis más altas de aspirina en algunos pacientes para alcanzar el efecto antitrombótico, sin embargo, las dosis bajas de aspirina, bloquean hasta el 95% de la actividad de la ciclo-oxigenasa y no hay evidencia convincente que los efectos antitrombóticos de la aspirina sean dosis-dependientes. Tercero, hay algunos pacientes que son capaces de generar tromboxano A₂ a pesar de las dosis terapéuticas de aspirina y así, no obtienen un beneficio antitrombótico. A su vez, se han propuesto varios mecanismos por los que ocurre la supresión incompleta de generación de tromboxano.²⁵ Primero, hay polimorfismos o mutaciones en el gen de la ciclo-oxigenasa-1 que la hacen relativamente resistente a la inhibición por aspirina, sin embargo esas mutaciones no han sido identificadas. Segundo, las células nucleadas como los monocitos o las células endoteliales vasculares, proveen de prostaglandinas H₂ que son transportadas a las plaquetas para la producción de tromboxano A₂ sin necesitar de la ciclooxigenasa-1.^{26 27} Tercero, la conversión de araquidonato a prostaglandina H₂ se cataliza por la ciclooxigenasa-1 o -2. Mientras que las dosis de aspirina de 80 a 325 mg bloquean completa y permanentemente a la ciclooxigenasa-1, la inhibición de la ciclooxigenasa-2

necesita de hasta 500 mg. al día.²⁵ Un incremento en la dosis de aspirina de 325 a 1300 mg/día ha demostrado disminuir la tasa de resistencia a la aspirina de 25 a 8%.²² Una dosis más alta de aspirina puede inhibir tanto la ciclooxigenasa-1 y la ciclooxigenasa-2 inhibiendo las dos posibles fuentes de tromboxano A₂. En algunas circunstancias, una dosis de aspirina mayor a la recomendada puede ser apropiada en base a una evidencia de resistencia a la aspirina por medio de laboratorio, pero dada la morbilidad de dosis mayores de 325 mg al día, es mejor considerar una terapia antiplaquetaria alternativa.²² A diferencia de la ciclooxigenasa-1 que se sintetiza constantemente, la expresión de la ciclooxigenasa-2 se incrementa de 10 a 20 veces por estímulos inflamatorios. El incremento en la ciclooxigenasa-2 puede contribuir a la resistencia en pacientes con cardiopatía isquémica ya que la aterosclerosis es una enfermedad inflamatoria.^{28 29 30} En un brazo del estudio HOPE, los pacientes con resistencia a la aspirina se encontraban con un riesgo alto de recurrencia en eventos trombóticos.^{13, 14} Kurth y colaboradores dieron seguimiento por 5 años a 22 071 médicos. Se registró un total de 378 infartos del miocardio con una disminución de riesgo de 44% en el grupo que utilizó aspirina. Sin embargo en el grupo donde se documentó el uso de AINES por más de 60 días previos al infarto, se observó que el uso de aspirina no brindó ninguna protección cardiovascular y fue atribuido a inhibición competitiva de la enzima ciclooxigenasa-1.¹⁷

De manera similar a la aspirina, ha surgido el concepto de resistencia al clopidogrel. La variación interindividual de la inhibición del efecto antiplaquetario y su resistencia se ha comenzado a evaluar recientemente.

Aun no hay una definición clara y aceptada de resistencia al clopidogrel.³¹ Varios estudios demostraron variabilidad de la respuesta tanto en la dosis como en el tiempo medida por agregometría óptica en respuesta al adenosin difosfato.^{15 19}

Hay varios mecanismos por los que es posible la resistencia al clopidogrel. Los mecanismos extrínsecos incluyen una dosificación inadecuada, interacciones con otros fármacos, incluyendo una posible interacción entre clopidogrel y atorvastatina¹⁶. Hay correlación entre la respuesta al clopidogrel y la actividad del citocromo hepático P450 C3A4, sugiriendo que un mecanismo importante puede ser la conversión variable al metabolito activo.³²

En el estudio CAPRIE, el clopidogrel se comparó directamente con la aspirina en un amplio rango de pacientes con enfermedad aterosclerótica para prevención secundaria. Los pacientes en el lado del clopidogrel no recibieron aspirina. Comparado con la aspirina a un seguimiento de 1.9 años, se encontró que el clopidogrel redujo la

muerte de origen vascular, infarto del miocardio o evento vascular cerebral en un 8.7% (95% de IC, 0.3 a 16.5%), demostrando mayor efecto en pacientes con enfermedad vascular periférica y menor en pacientes con infarto del miocardio.²⁴ El tratamiento dual de aspirina y clopidogrel ha disminuido la tasa de trombosis en pacientes a los que se les coloca stent posterior a una intervención coronaria percutánea. Sin embargo, a pesar de este tratamiento intensificado, hasta el 4.7% de los pacientes presentan oclusión trombótica del stent, lo que sugiere una inhibición plaquetaria incompleta. Muller evaluó el porcentaje de enfermos que no responden al clopidogrel en 105 pacientes con enfermedad coronaria a los que se les realizó angioplastia y colocación de stent. Midiendo la inhibición de la agregación plaquetaria por ADP, encontró que de un 5 a 11% no mostraban efecto del fármaco y de 9 a 26% respondían parcialmente, y concluyó que este fenómeno puede corresponder a la presencia de complicaciones trombo-isquémicas.¹⁵ Mobleby por su parte, incluyó a 50 pacientes programados para intervención coronaria que tomaban previamente aspirina. De los 50 pacientes, 15 (30%) no mostraron inhibición a la agregación plaquetaria.¹⁸ Gurbel analizó a 63 pacientes a los que dio seguimiento los días 1, 5 y 30 posterior a la angioplastia coronaria y administración de 75 mg de clopidogrel. De ellos, 37% no presentaron efecto del fármaco; encontró además que la respuesta para un paciente en particular parece estable a lo largo del seguimiento de 30 días. Aquellos que respondieron al día 5, permanecieron así por los siguientes 30 días.¹⁹

Justificación

La enfermedad cardiovascular es la causa más común de muerte en el mundo actual. De estas muertes cardiovasculares, casi la mitad resultan directamente de la enfermedad arterial coronaria y otro 20% de evento vascular cerebral trombótico. Ocupa el primer lugar de mortalidad en 31 de 35 países de América. En México ocurrieron 65,603 muertes debidas a enfermedad arterial coronaria y 24,344 por evento vascular cerebral en 1996.²¹ Desde que se observó que el trombo que ocluye a las arterias coronarias es rico en plaquetas, los agentes antiplaquetarios han sido estudiados ampliamente como terapia en la prevención y tratamiento de la trombosis arterial. La terapia antiplaquetaria reduce los resultados combinados de cualquier evento vascular importante en un 25%, el infarto del miocardio no fatal en un 35%, el evento vascular cerebral no fatal en un 31% y la mortalidad vascular en un 18% sin efectos adversos en otras causas de muerte.⁹ La aspirina ha demostrado ser efectiva en la prevención primaria y secundaria de eventos vasculares adversos. Comparada con placebo, el tratamiento con aspirina reduce el riesgo del primer infarto del miocardio en 44% en un periodo de 5 años, y también reduce la mortalidad en pacientes con infarto del miocardio en 23%, usada en conjunto con terapia trombolítica.²² La resistencia al efecto antiagregante de la aspirina en la literatura mundial varía entre un 8 a 45%, dependiendo del método de evaluación. Información no publicada aún en nuestro Instituto la ubica alrededor del 20%.³⁴ Otros medicamentos antiplaquetarios han demostrado una reducción de eventos recurrentes comparados con aspirina. El clopidogrel demostró una disminución de riesgo relativo de 7-8% en evento vascular cerebral, infarto del miocardio o muerte vascular comparado con aspirina tomada como terapia única. La resistencia al efecto antiagregante del clopidogrel es un concepto nuevo y que también se encuentra alrededor de 5 a 47% a nivel global, pero aun no evaluado en nuestra población.

Objetivo

Evaluar la resistencia al efecto antiplaquetario del clopidogrel por agregación plaquetaria, el tiempo de hemorragia y los niveles de fibrinógeno en pacientes con indicaciones de antiagregantes plaquetarios en el contexto de riesgo de eventos aterotromboticos.

Hipótesis nula

En la población estudiada no se observa la resistencia al efecto antiagregante del clopidogrel.

Hipótesis alterna.

En la población estudiada se observa la resistencia al efecto antiagregante del clopidogrel.

Material, métodos y procedimiento.

Se llevó a cabo un estudio que incluyó a 83 pacientes: 51 con historia de cardiopatía isquémica (Infarto agudo al miocardio, angina estable e inestable) y 32 pacientes con evento vascular cerebral (EVC) de origen tromبótico, todos candidatos a recibir tratamiento antiagregante plaquetario, sin haber recibido ningún compuesto de esta clase por 7 días previos a la inclusión en este estudio. El diagnóstico de cardiopatía isquémica se basó en estudios clínicos y electrocardiográficos así como en angiografía coronaria. El diagnóstico de EVC se basó en síntomas clínicos de evento vascular cerebral transitorio o infarto cerebral, así como en estudios de Doppler y Tomografía Computada. Se requirió de consentimiento escrito de todos los pacientes.

Criterios de exclusión.

Déficit neurológico grave con postración permanente o demencia, eventos cerebrovasculares de origen cardiaco o posteriores a endarterectomía coronaria o angiografía carotídea, hipertensión arterial descontrolada, falla hepática grave, antecedentes de coagulopatía, uso de anticoagulantes, antecedentes de hemorragia sistémica, neutropenia (<1200 neutrofilos/mm³) o trombocitopenia ($<100,000$ plaquetas/mm³), alergia a la ticlopidina, así como el uso de drogas trombolíticas dentro de las 48 horas previas a ser incluidos en el estudio.

Tratamiento Administrado.

Cada paciente recibió 75 mg de clopidogrel una vez al día, después del desayuno, por 12 semanas, como único tratamiento antiplaquetario. Se realizó una revisión médica antes de iniciar el tratamiento a las 6 y 12 semanas, seguidas de una evaluación vía telefónica a las 16 semanas. Se tomó en consideración cada efecto adverso y cualquier otro medicamento empleado concomitantemente. Si se llegó a requerir, se administraron analgésicos como paracetamol o cualquier otro agente sin actividad sobre la agregación plaquetaria.

Evaluación de la función Plaquetaria.

Para evaluar el efecto del clopidogrel en la función plaquetaria, se realizaron las siguientes pruebas, tanto antes del inicio del tratamiento (basal) como en cada una de las revisiones médicas (semanas 6 y 12).

a) Agregación Plaquetaria. Fue determinada por el método de Bohr: Para cada prueba se obtuvo una muestra sanguínea por venopunción que fue colectada en tubos de polipropileno (Nalgene) conteniendo citrato de sodio al 3.8% en una proporción 9:1. Se preparó plasma abundante en plaquetas (PAP) mediante centrifugación a 140xg/4 min a temperatura ambiente; de la restante sangre se obtuvo plasma escaso en plaquetas (PEP) mediante centrifugación a 1000xg/15 min. La concentración de plaquetas se ajustó a 250,000/ml. Las pruebas fueron llevadas a cabo dentro de las 2 horas posteriores a la extracción sanguínea mediante un Lumino-agregómetro (Chronolog) a 37° C²³. La agregación plaquetaria fue inducida con 5µM de adenosin difosfato o con 20 µ/ml de colágena (Sigma Chemicals). El equipo Chronolog fue conectado a una computadora que calculó los resultados como porcentajes de agregación. El control de agregación plaquetaria fue determinada en una mezcla de PAP de seis donadores sanos, tomados como 100% de agregación, contra la cual se compararon los resultados de cada paciente.

b) Tiempo de hemorragia. Se determinó de acuerdo a la técnica de Ivy-Mielke,²⁰ utilizando lancetas desechables (Simplate, Organon Técnica) que producen una incisión de 1 mm de profundidad y 5 mm de longitud. La incisión fue realizada en el lado ventral del tercio superior del antebrazo, después de aplicar una presión de 40 mmHg mediante un brazaletes y un baumanómetro. El tiempo de hemorragia se midió con cronómetro. El tiempo de referencia para sujetos voluntarios sanos fue entre 3 y 7 minutos.

c) Concentración de fibrinógeno en plasma. Se determinó mediante la técnica descrita por Clauss.

d) Exámenes de Laboratorio. En conjunto con las pruebas de función plaquetaria, se realizaron las siguientes pruebas a cada paciente: biometría hemática, química sanguínea, bilirrubina total, fosfatasa alcalina, transaminasas, lactato deshidrogenasa y proteínas plasmáticas.

e) Criterios de evaluación. Se consideraron las variaciones porcentuales entre los valores basales de agregación plaquetaria, el tiempo de hemorragia en minutos y los niveles de fibrinógeno en plasma y aquellos observados durante el seguimiento (semanas 6 y 12). La significancia estadística se consideró con valores de $p < 0.05$

f) Resistencia al clopidogrel. Se definió como resistentes a los que tenían agregación plaquetaria mayor al 70% por agregación dependiente de ADP o un tiempo de hemorragia menor o igual a 8 minutos y sensibles a los que presentaban agregación menor al 70% por el método de agregación dependiente de ADP y tiempo de hemorragia mayor a 8 minutos por método de Ivy-Mielke.

Resultados

Características de la población estudiada

Se incluyeron y evaluaron 83 pacientes, 32 con cardiopatía isquémica (CI) y 51 con evento vascular cerebral (EVC). La tabla 1 muestra las características demográficas. La tabla 1 muestra las características demográficas.

Tabla 1 Características de la población.

Variable	CI	EVC	Total
Pacientes	32	51	83
Edad (años)			
Media	57.2	63.0	60.92
Desviación estándar	11.9	10.0	11.00
Evolución (años)			
Media	4.60	1.91	3.14
Variación estándar	5.27	2.31	4.15
Peso corporal (kg)			
Media	72.9	70.2	70.15
Desviación estándar	10.8	10.7	12.10
Estatura (cm)			
Media	164.00	160.0	161.29
Desviación estándar	8.0	10.0	8.80

Es importante hacer notar que existe una diferencia de edad de aproximadamente 5 años entre la población con CI y EVC, así como un predominio del género masculino en el total de la población estudiada (77%). La tabla 2 muestra el perfil patológico de la población estudiada.

Tabla 2 Historia personal patológica.

Variable	CI*		EVC*		Total	
	N	%	N	%	N	%
Diabetes mellitus	11	34.37	19	37.25	30	36.14
Enfermedad arterial periférica	1	3.12			1	1.2
Hiperlipidemia	22	68.75	23	45.09	45	54.21
Hipertensión arterial primaria	17	53.12	31	60.78	48	57.83
Hipertensión arterial secundaria			1	1.96	1	1.2
Infarto agudo del miocardio	5	15.62	1	1.96	6	7.22
Insuficiencia cardiaca	2	6.25	1	1.96	3	3.61
Angina	28	87.5	4	7.84	32	38.55
Nefropatía crónica.	2	6.25	1	1.96	3	3.61

*El porcentaje es tomado del total de sujetos por cada grupo.

Destaca la diabetes mellitus tipo 2 (34.37% en CI y 37.25% en EVC), hiperlipidemia (68.75% en CI y 45.09% en EVC), hipertensión arterial primaria (53.12% en CI y 60.78% en EVC) y angina (87.5% en CI y 7.84% en EVC). Como parte de la evaluación de seguridad se midió la presión arterial sistólica y diastólica, mismas que no mostraron cambios durante el seguimiento del estudio.

Historia familiar

La enfermedad mas frecuente fue la diabetes mellitus, hipertensión arterial, cardiopatía isquémica e isquemia cerebral previa. La incidencia de diabetes se reportó entre 68.75 y 52.94% de los familiares de sujetos tanto en el grupo de CI como en el de EVC. Se encontró cardiopatía isquémica en 59.37% entre los familiares del grupo de CI y 25.49% en el grupo de EVC (ver Tabla 3).

Tabla 3 Historia Familiar

Variable	CI*		EVC*		Total	
	N	%	N	%	N	%
Coronariopatía	19	59.37	13	25.49	32	38.55
Diabetes mellitus	22	68.75	27	52.94	49	59.03
Dislipidemia	4	12.5	8	15.68	12	14.45
Enfermedad arterial periférica	2	6.25	5	9.8	7	8.43
EVC previo	10	31.25	14	27.45	24	28.91
Hipertensión arterial	16	50	24	47.05	40	48.19
Neoplasia hematológica.	1	3.12			1	1.2

*El porcentaje es tomado del total de sujetos por cada grupo.

Respecto al hábito tabáquico, su baja frecuencia fue de llamar la atención; se encontró en 7.78%. El uso de agentes antiagregantes plaquetarios fue suspendido una semana antes del inicio del estudio. Todos los sujetos en el estudio habían recibido previamente el tratamiento con aspirina. En el grupo de CI, 4 sujetos no habían recibido ningún agente antiagregante, solo napoxen, 24 habían recibido aspirina, 17 ticlopidina y uno la combinación aspirina-ticlopidina, otro aspirina-acenocumarina y 2 sujetos no habían recibido terapia alguna.

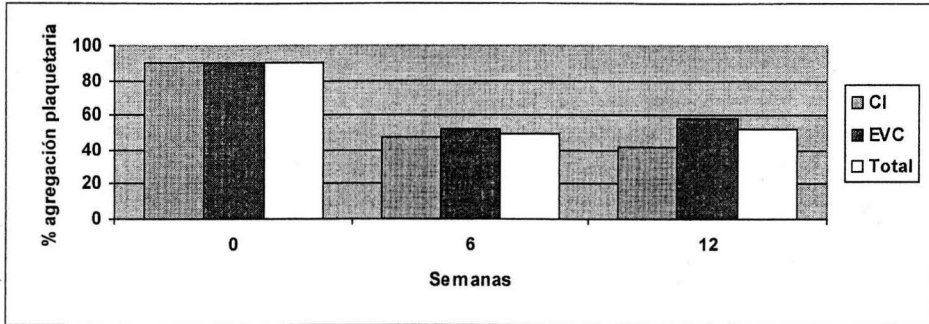
Medicación concomitante

Más del 75% de los pacientes de ambos grupos requirieron de medicación concomitante. Lo más frecuentemente administrado fueron diuréticos, antihipertensivos, hipoglucemiantes, hipolipemiantes y antianginosos. El tratamiento fue instituido para las enfermedades asociadas en ambos grupos de pacientes (hipertensión arterial, diabetes mellitus e hiperlipidemia).

Resultados de los estudios de función plaquetaria y fibrinógeno.

Agregometría plaquetaria: Existió una progresiva disminución en la agregación plaquetaria inducida por ADP durante las 12 semanas del tratamiento. El efecto fue significativo $p < 0.001$ a las 6 y 12 semanas al compararlo con los valores basales para ambos grupos (Figura 1).

Figura 1 Promedio de agregación plaquetaria inducida por ADP (5 μ M)
en la población total estudiada



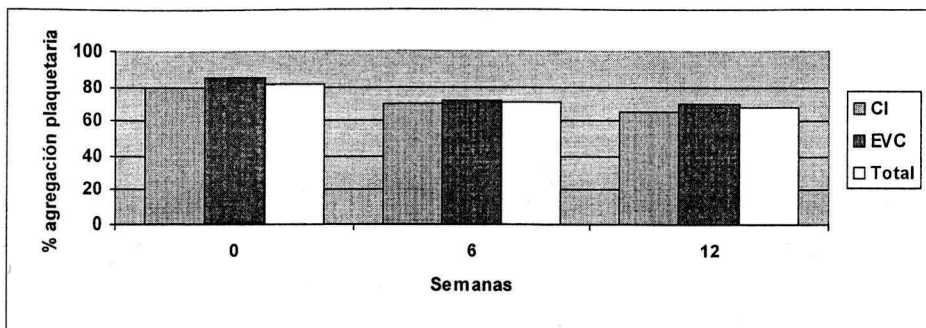
El porcentaje de inhibición de la agregación plaquetaria inducida por ADP, después de la administración de la droga se muestra en la tabla 4. Hubo una reducción de 38.6% +/-27.31% a 6 semanas y 44.43% +/-29.55% a 12 semanas en pacientes con cardiopatía isquémica, 35.59% +/-41.51%, 29.14% +/-59.2% en enfermedad vascular cerebral; y 36.38% +/- 36% y 35.33% +/- 49% en el total del grupo.

Tabla 4 Porcentaje de inhibición en agregación plaquetaria inducida por ADP

Variable	CI		EVC		Total	
	Media (%)	DE	Media (%)	DE	Media (%)	DE%
Semana 6	38.60	27.31	35.59	41.51	36.38	36.17
Semana 2	44.43	29.55	29.14	59.2	35.33	9.72

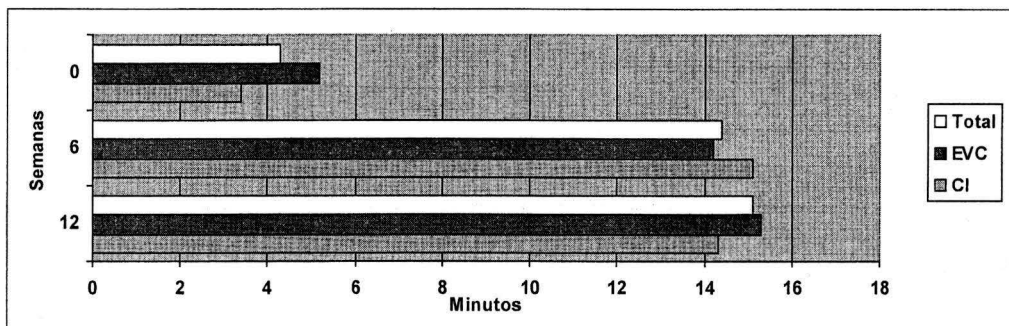
Existió una disminución en la agregación plaquetaria inducida por colágena durante el tratamiento en ambos grupos de estudio, sin embargo esta disminución no alcanzó valores significativos (10% a las 12 semanas de tratamiento) Figura 2

Figura 2 Promedios de agregación plaquetaria inducida por colágena (20 µg/mL) en la población estudiada.



Tiempo de hemorragia: Este se prolongó significativamente de 3.4 +/- 1.5 a 14.3 +/- 14.2 en el grupo de CI; de 5.2 +/- 4.1 a 15.3 +/- 15.4 en grupo de EVC y de 4.3 +/- a 15.1 +/- 15 minutos en el total de los grupos. Figura 3.

Figura 3 Promedios de tiempo de Hemorragia (Ivy-Mielke) en la población estudiada.

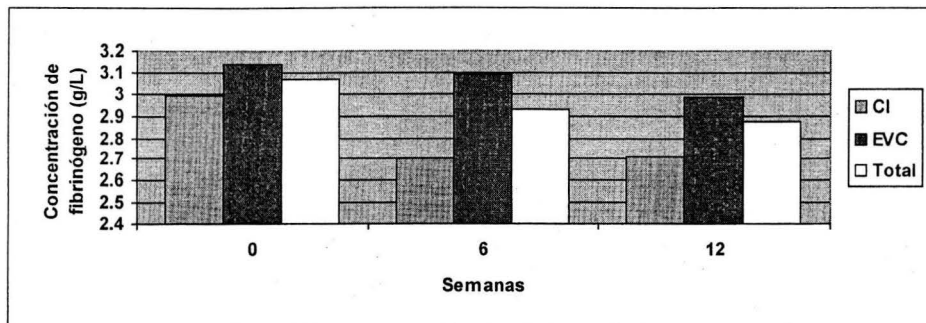


Fibrinógeno plasmático: No existieron modificaciones significativas en el nivel de fibrinógeno durante el tratamiento. Tabla 5.

Tabla 5 Fibrinógeno en plasma (g/L)

Semana	CI		EVC		Total	
	Media	DE	Media	DE	Media	DE
0	2.99	0.56	3.14	0.70	3.07	0.81
6	2.70	0.33	3.09	0.58	2.93	0.53
12	2.71	0.48	2.98	0.59	2.87	0.57

Figura 4 Concentración de fibrinógeno en plasma (g/L)



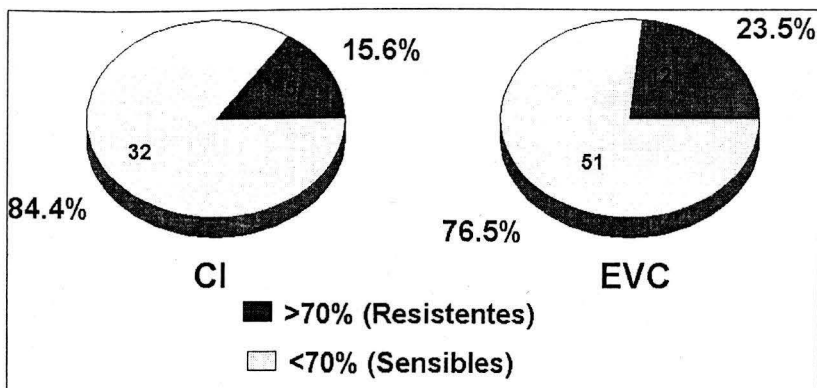
Resistencia al efecto antiagregante del clopidogrel.

Agregación inducida por ADP (5 μ M): En la medición a la semana 12 del tratamiento con clopidogrel, se encontró que el 15.32% de los pacientes en el grupo de CI y 23.5% del grupo de EVC presentó una agregación plaquetaria mediada por ADP mayor al 70% y cumplieron el criterio definido como resistentes al efecto farmacológico. Ver tabla 6 y figura 5

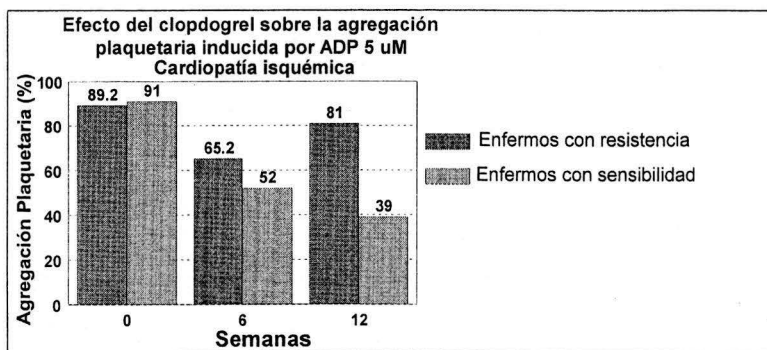
Tabla 6 Resistentes al efecto del Clopidogrel.

	CI		EVC		Total	
	N	%	N	%	N	%
Agregometría plaquetaria	5/32	15.62	12/51	23.52	17/83	20.48
Tiempo de hemorragia.	16/32	50.00	24/51	47.05	40/83	48.19

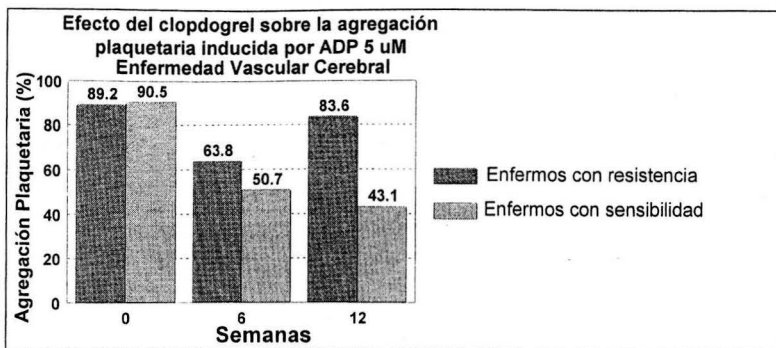
Figura 5 Prevalencia de resistencia al clopidogrel por agregación plaquetaria inducida por ADP (5 μ M)



Durante el tiempo del estudio, el grupo de pacientes con CI sensibles al clopidogrel presentó una disminución en la agregación plaquetaria inducida por ADP de 91% en la medición basal a 39% a la semana 12. El grupo de pacientes resistentes al clopidogrel la disminución no fue significativa, con 89.2% en la medición basal y 81% a las 12 semanas.

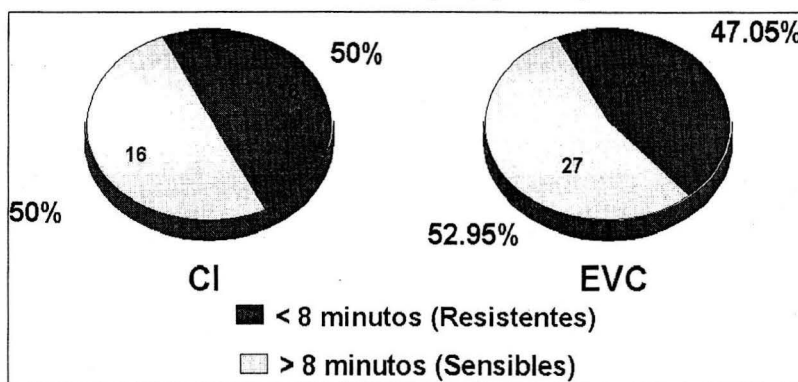


Los pacientes con EVC mostraron una tendencia similar en la agregación plaquetaria inducida por ADP. Los sensibles tuvieron una medición basal de 90.5% y a la semana 12 una disminución hasta 43.1%, mientras los resistentes presentaron una medición a la semana 0 de 89.2% y 83.6% a la semana 12.

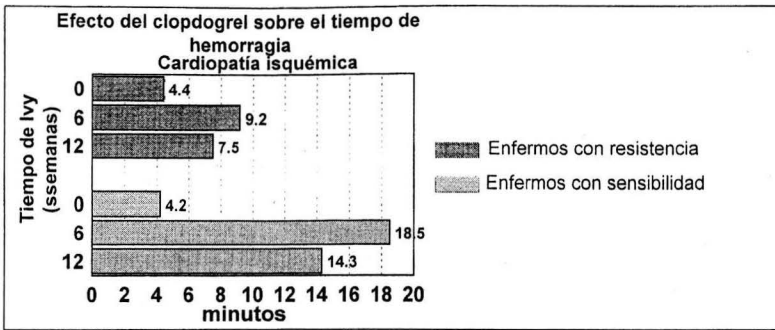


Tiempo de Hemorragia (Ivy-Mielke): Cuando se midió el tiempo de hemorragia el 50% en el grupo de CI y 47.05% del grupo de EVC tuvieron un tiempo menor de 8 minutos y fueron resistentes por este método. Ver tabla 6 y figura 6.

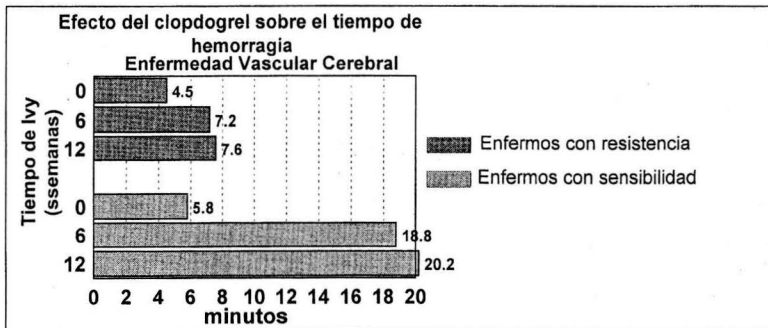
Figura 6 Prevalencia de resistencia al clopidogrel por tiempo de hemorragia (Ivy-Mielke)



En el grupo de pacientes con CI resistentes al clopidogrel, el tiempo de hemorragia a la semana 0 fue de 4.4 minutos y en la medición a la semana 12, se mantuvo en 7.5 minutos a las semana 12. En el grupo de pacientes sensibles al clopidogrel la medición inicial fue de 4.2 minutos y a la semana 12 se alargó de manera significativa a 14.3 minutos.



Los pacientes resistentes con EVC presentaron un comportamiento similar, observando un tiempo de hemorragia de 4.5 minutos en la medición basal y se prolongó a 7.6 minutos en la semana 12. Los pacientes sensibles tuvieron un tiempo de hemorragia basal de 5.8 minutos y a la semana 12 se prolongó hasta 20.2 minutos.



Parámetros de seguridad

Pacientes retirados del estudio

Seis pacientes (7.2%) tuvieron que ser retirados antes de la conclusión del estudio. En el grupo de CI el motivo fue la presencia de náusea, pirosis, prurito, angina de reposo, crisis hipertensiva, cefalea y mareo. En el grupo de EVC el retiro fue debido a hemorragia intracerebral y eritema focal en el muslo.

Eventos adversos:

En el grupo de CI hubo un caso de prurito, náusea, pirosis y mareo, en el grupo de EVC hubo un caso con vómito, distensión abdominal y diarrea. Los eventos adversos que fueron posiblemente asociados al uso de clopidogrel aparecieron solo en 4 sujetos. Cabe notar que ninguno de los eventos reportados tuvo frecuencia mayor a 4%.

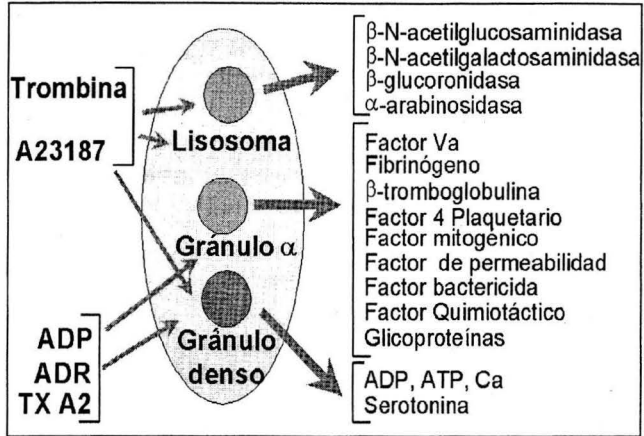
Tabla 6 Efectos adversos.

Evento	CI*		EVC*		Total	
	N	%	N	%	N	%
Visita 2						
Nausea	1	3.12			1	1.2
Pirosis	1	3.12			1	1.2
Prurito	1	3.12			1	1.2
Mareo	1	3.12			1	1.2
Vómito			1	1.96	1	1.2
Distensión abdominal			1	1.96	1	1.2
Visita 4						
Diarrea			1	1.96	1	1.2

*El porcentaje es tomado del total de sujetos por cada grupo.

Discusión.

Este estudio investigó la ausencia de respuesta a la administración de clopidogrel cuando es evaluada por agregación inducida por ADP y colágena en pacientes con cardiopatía isquémica y enfermedad vascular cerebral. Los eventos vasculares oclusivos son un grupo de patologías con una gran morbimortalidad en el mundo moderno. La activación y agregación de las plaquetas juega un papel central en la formación del trombo intracoronario, posterior a la ruptura de la placa aterosclerosa que resulta en fenómenos vasculares oclusivos. Las plaquetas inicialmente se adhieren al colágeno y al factor de Von Willebrand en la zona de ruptura, lo que resulta en una capa de plaquetas. Después de la



activación las plaquetas liberan agonistas como tromboxano A₂ y ADP, que en combinación con la trombina generada por la cascada de la coagulación resulta en la estimulación y reclutamiento de mas plaquetas.

El uso de antiagregantes plaquetarios es la segunda medida, después la suspensión del tabaquismo, mas importante para reducir el riesgo de recurrencia; 20 a 25% para la aspirina mientras las tienopiridinas en un 30 a 35%, por lo que varios estudios han demostrado que son mas efectivas que la aspirina,^{22 33} pero con relación costo-beneficio menor, por lo que la aspirina continúa siendo el principal antiagregante utilizado.

Un porcentaje significativo de los pacientes que tienen eventos vasculares oclusivos vuelven a presentarlos y la evaluación por laboratorio de la función plaquetaria revela una agregación persistente a pesar del tratamiento antiplaquetario. La resistencia al efecto antiagregante de estos fármacos ha dejado de ser una curiosidad de laboratorio y varios estudios han demostrado una tasa de recurrencia mas alta de eventos vasculares oclusivos en pacientes resistentes a los antiagregantes plaquetarios comparados con aquellos sujetos en los que no hay tal fenómeno.^{14 15 22 35.}

Las tienopiridinas inhiben irreversiblemente la unión de ADP al receptor P2Y₁₂ en la superficie plaquetaria. Al bloquear este receptor, interfieren con la activación plaquetaria, degranulación y agregación. Las tienopiridinas actualmente disponibles son la ticlopidina y el clopidogrel. Ambos agentes se absorben rápidamente y se metabolizan a nivel hepático a su forma activa. Tienen efectos plaquetarios similares. Sin embargo, el clopidogrel ha reemplazado a la ticlopidina ya que tiene menos efectos secundarios, principalmente hematológicos como neutropenia y pancitopenia.³¹

El clopidogrel es un fármaco ampliamente utilizado en aquellos pacientes con alguna contraindicación para el uso de aspirina o como terapia combinada con aspirina donde ha demostrado que incrementa la eficacia y reduce el riesgo relativo de trombosis subaguda en los pacientes con stent intracoronario mediante la inhibición de las dos principales vías de amplificación de la agregación plaquetaria. Así aquellos pacientes resistentes al clopidogrel tienen un riesgo aumentado para recurrencia de los eventos vasculares oclusivos y trombosis subaguda de stents al tener un grado de inhibición plaquetaria menor.¹⁵

En este estudio encontramos que existe variabilidad en la respuesta inhibitoria al clopidogrel en pacientes con enfermedad vascular oclusiva. Se confirmó una reducción en la agregación plaquetaria inducida por ADP de 36.17% a la semana 6, pero una reducción a 9.72% a la semana 12. Se demuestra que 15.62% de pacientes portadores de cardiopatía isquémica y 23.52% de pacientes con enfermedad vascular cerebral no responden adecuadamente a dosis habituales de clopidogrel medido por agregación plaquetaria inducida por ADP. El 50% del enfermos con cardiopatía isquémica y 47.02% de los que tienen enfermedad vascular cerebral son resistentes cuando es medido por tiempo de hemorragia. Sin embargo, es posible que este último método no sea el adecuado ya que puede estar mostrando alta tasa de falsos positivos. Además, la agregometría es considerada mejor ya que evalúa directamente la vía mediante la cual el clopidogrel tiene su efecto.

Como era de esperarse el clopidogrel no modificó la agregación inducida por colágena observando disminución menor del 10%. Además, los niveles de fibrinógeno permanecieron sin cambio durante las 12 semanas del estudio por lo que no se incrementó el riesgo hemorrágico.

Aun falta un consenso para definir la resistencia al clopidogrel.³¹ Mientras Gurbel consideró resistentes aquellos con una reducción menor a 10% en agregación inducida con 5µmol/L de ADP¹⁹, Muller por su lado utilizó concentraciones tanto de 5 como de 20

$\mu\text{mol/L}$ de ADP para inducir la agregación, definiendo resistentes los que tenían reducción menor a 10% y respondedores parciales a los que tenían reducción entre 10 a 29%.¹⁵ Matetzky dividió a su población en cuartiles de acuerdo al grado de inhibición de actividad plaquetaria, siendo el primer cuartil el que tenía menor inhibición.³⁵

Varias preguntas surgen de estas consideraciones. ¿Todos los pacientes con síndrome coronario agudo o aquellos a los que se les practica una angioplastia con stent deben de tener rutinariamente una medición de la función plaquetaria? Si es así, ¿como debe de ser medida? ¿Cual es la definición adecuada para resistencia al clopidogrel? ¿Que maniobras terapéuticas se deben tomar cuando se encuentra un paciente con resistencia al clopidogrel? ¿ Hay acciones que se puedan hacer prospectivamente para evitar el problema de la resistencia?.

Actualmente el control de la terapéutica antiplaquetaria es difícil ya que no existe una prueba ideal que evalúe la función plaquetaria y la resistencia a los medicamentos. Las que tenemos actualmente no se encuentran adecuadamente estandarizadas, los antiagregantes tienen mecanismos de acción diferentes, no hay una prueba capaz de predecir la evolución clínica y no tenemos una prueba que detecte oportunamente el fracaso del tratamiento. Esta prueba deberá de ser fácil de realizar, contar rápidamente con los resultados, accesible a los centros hospitalarios y de consulta, ser reproducible, económica y tener adecuada correlación farmacológica con la clínica.³⁴

Conclusiones

Este estudio demuestra que:

1. La efectividad de la terapia antiplaquetaria con clopidogrel tiene que ser cuestionada en un número importante de pacientes que no responden adecuadamente al tratamiento.
2. El método mas adecuado para la evaluación del efecto farmacológico del clopidogrel en la actividad plaquetaria es la agregación inducida por ADP 5 $\mu\text{mol/L}$ ya que evalúa directamente la vía por la que este fármaco tiene su efecto.
3. El tiempo de hemorragia no es un método adecuado para la evaluación de la agregación plaquetaria ya que tiene mayor tasa de falsos positivos.
4. La agregación inducida por colágena y los niveles de fibrinógeno no se modifican por la administración de clopidogrel.
5. Falta consenso para definir la resistencia al clopidogrel.
6. Falta una prueba que se defina como "estándar de oro" para evaluar la función plaquetaria.

Bibliografia.

1. Behan MW, Storey RF: Antiplatelet therapy in cardiovascular disease. *Postgrad Med J.* 2004;80:155-164.
2. Lenz TL, Wilson AF: Clinical Pharmacokinetics of antiplatelet agents used in the secondary prevention of stroke. *Clin Pharmacokinet* 2003;42 (10): 909-920.
3. De Schryver EL, Algra A: Cochrane Review: Dipyridamole for preventing major vascular events in patients with vascular disease. *Stroke* 2003;34:2072-2080.
4. Culebras A., Rotta-Escalante R et al: Triflusal vs. Aspirin for prevention of cerebral infarction. *Neurology* 2004;62:1073-1080.
5. Cruz-Fernandez JM, Lopez-Bescos L et al: Randomized comparative trial of triflusal and aspirin following acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 2000;21:457-465.
6. Cataldo G., Rajah SM., Indobufen versus ASA + Dipyridamole on coronary artery bypass graft patency: combined analysis of two multicenter trials. *J Am Coll Cardiol* 1995;suppl. feb 920-51.
7. Kam PC, Nethery CM: The thienopyridine derivatives, pharmacology and clinical developments. *Anaesthesia*, 2003;58:28-35.
8. Behan MW, Storey RF: Antiplatelet therapy in cardiovascular disease. *Postgrad Med J.* 2004;80:155-164.
9. Antithrombotic Trialist` Collaboration: Collaborative meta-analysis of randomized trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002;324:71-86
10. Fritsma GA Tests of Platelet number and function en Corriveau DM, Fritsma GA Hemostasis and thrombosis in the clinical laboratory. United States of America. Lippincott Company 1988;278-305.
11. Endler G., Klimesch A.: Mean platelet volume is an independent risk factor for myocardial infarction but not for coronary artery disease. *Br J of Haematology* 2002,117:399-404.
12. Grotenmeyer KH., Scharafinski HW.: Two year follow-up of aspirin responder and aspirin non-responder. A pilot study including 180 post-stroke patients. *Thromb Res* 1993;71:397-403.
13. Chen WH., Lee PY.: Aspirin resistance is associated with a high incidence of myonecrosis after non-urgent percutaneous coronary intervention despite clopidogrel pretreatment. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:1122-6.

14. Eikelboom JW., Hirsh J.: Aspirin resistant thromboxane biosynthesis and the risk of myocardial infarction, stroke, or cardiovascular death in patients at high risk for cardiovascular events. *Circulation* 2002;105:1650-1655.
15. Muller I., Besta F. Prevalence of clopidogrel non-responders among patients with stable angina pectoris scheduled for elective coronary stent placement. *Thromb Haemost* 2003;89:783-7.
16. Lau WC., Gurbel PA.: Contribution of hepatic cytochrome P450 3A4 metabolic activity to the phenomenon of clopidogrel resistance. *Circulation* 2004;109:166-171.
17. Kurth T., Glynn RJ., Walker AM et al: Inhibition of clinical benefits of aspirin on first myocardial infarction by nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Circulation* 2003;108:1191-1195.
18. Mobley JE., Breese ST., Wortham DC., Frequency of non-response antiplatelet activity of clopidogrel during pretreatment for cardiac catheterization. *Am J Cardiol* 2004;93: 456-458.
19. Gurbel PA., Bliden KP., Durability of platelet inhibition by clopidogrel. *Am J Cardiol* 2003;91:1123-25.
20. Mielke CH., Kaneshiro MM., Maher IA. The standardized normal Ivy bleeding time and its prolongation by aspirin *Blood* 1969;34:204-15.
21. Chávez Domínguez R. Factores de riesgo lipídicos. *Epidemiología general de la aterosclerosis en México*. En: Alcocer Díaz-Barreiro L. Ed. *Pautas en Cardiología preventiva*. México: Ediciones de la Sociedad Mexicana de Cardiología. 1999: 1-21.
22. Wong S., Appleberg M., Ward CM., Lewis DR. Aspirin resistance in cardiovascular disease: A Review. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2004;27:456-465.
23. Thebault JJ., Kieffer G, Lowe WS, Cariou R. Repeated dose pharmacodynamics of clopidogrel in healthy subjects. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis* 1999; 25 (suppl. 2): 9-14.
24. The CAPRIE steering committee. A randomized, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events. *Lancet* 1996;348:1329-39.
25. Patrono C, Collier B, Dalen JE, et al Platelet-active drugs: the relationship among dose, effectiveness, and side effects. *Chest*. 2001;119:39s-63s.
26. Marcus AJ, Weksler BB, Jaffe EA et al. Synthesis of prostacyclin from platelet-derived endoperoxides by cultured human endothelial cells. *J Clin Invest* 1980;66:979-986.

27. Schafer AI Crawford DD, Gimbrone MA. Unidirectional transfer of prostaglandin endoperoxidases between platelets and endothelial cells J Clin Invest 1984;73:1105-1112.
28. Cipollone F, Patriagnani P, Greco A, et al. Differential suppression of thromboxane biosynthesis by indobufeno and aspirin in patients with unstable angina. Circulation. 1997;96:1109-1116.
29. Ross R, Atherosclerosis: an inflammatory disease. N Engl J Med. 1999;340:115-126.
30. Cipollone F, Prontera C, Pini B, et al. Over-expression of functionally coupled cyclooxygenase-2 and prostaglandin E synthase in symptomatic atherosclerotic plaques as a basis of prostaglandin E(2)-dependent plaque instability. Circulation 2001;104:921-927.
31. Wiviott SD, Antman EM. Clopidogrel resistance. Circulation 2004;109:3064-3067.
32. Lau WC, Gurbel PA, Watkins PB, et al. Contribution of Hepatic Cytochrome P450 3A4 metabolic activity to the phenomenon of clopidogrel resistance. Circulation 2004;109:166-171.
33. Izaguirre-Avila R. MD, De la Peña-Díaz, A., Barinagarrementeria-Aldatz, F MD et al. Effect of Clopidogrel on Platelet Aggregation and Plasma Concentration of fibrinogen in subjects with cerebral of coronary atherosclerotic disease. Clin and appl thromb and hemos. 2002;8:(2) 169-177.
34. Departamento de hematología. Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez.
35. Matetzky S., Shenkman B., Guetta V., et al. Clopidogrel resistance is associated with increased risk of recurrent atherothrombotic events in patients with acute myocardial infarction. Circulation 2004;109:3171-75.