



Revisión

Antiagregación: resistencia a fármacos tradicionales y papel de los nuevos antiplaquetarios



Hugo del Castillo-Carnevali*, Vivencio Barrios Alonso y José Luis Zamorano Gómez

Servicio de Cardiología, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 23 de mayo de 2013

Aceptado el 26 de septiembre de 2013

On-line el 15 de diciembre de 2013

Palabras clave:

Aspirina
Clopidogrel
Genética
Individualización
Factores de riesgo
Resistencia
Guías
Prasugrel
Ticagrelor

RESUMEN

La agregación plaquetaria desempeña un papel fundamental en la aparición de episodios cardiovasculares mayores (ECM) relacionados con la aterotrombosis, cobrando un mayor protagonismo tras la aparición de la angioplastia con stent. El doble tratamiento antiagregante con aspirina y clopidogrel en pacientes que se han sometido a una intervención coronaria percutánea ha demostrado ampliamente sus efectos beneficiosos en la reducción de ECM en comparación con aspirina sola. Estos beneficios también se han demostrado en el tratamiento a corto y largo plazo en el tratamiento conservador de pacientes con enfermedad arterial coronaria.

Sin embargo, a pesar de la doble antiagregación, un importante número de pacientes tuvieron un nuevo ECM relacionado con una inhibición plaquetaria incompleta. Muchos estudios sugieren una importante variabilidad interindividual en la respuesta a fármacos antiagregantes en probable relación con el uso de distintas técnicas de medición de la agregabilidad. Por otro lado, existen artículos en la literatura médica que relacionan la menor respuesta a antiagregantes con un mayor riesgo de recurrencia de ECM. Es cada vez más evidente que la resistencia al tratamiento antiplaquetario convencional es un tema clínicamente relevante que necesita ser tomado en cuenta para llevar a cabo un tratamiento individualizado. En este sentido, los nuevos fármacos antiagregantes, como prasugrel y ticagrelor, parecen una alternativa razonable a los fármacos tradicionales cuando la respuesta a estos está reducida, cobrando un papel cada vez más relevante en distintos documentos de consenso.

© 2013 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Antiplatelet therapy: Resistance to traditional antiaggregation drugs and role of new antiplatelet agents

ABSTRACT

Platelet aggregation plays a key role in the development of major cardiovascular events (MACE) related to atherothrombosis. Since the appearance of coronary stenting, the importance of measuring and modulating platelet activity has considerably increased in the scientific literature during the last decade. Double antiplatelet therapy with aspirin and clopidogrel administered to stent carriers has widely demonstrated its efficacy in the prevention of MACE compared with aspirin alone. These benefits are also present when a conservatory approach is chosen for acute coronary syndrome management.

However, there are an important number of patients who develop MACE despite optimal dual antiplatelet therapy, most likely related to an incomplete platelet activity inhibition. Many studies suggest an important inter-individual variability in the response to the drugs, maybe related, at least in part, to the use of different assessment techniques of platelet aggregation. Other authors suggest an incomplete platelet inhibition as a possible explanation for the presence of MACE in patients under optimal antiplatelet therapy. Resistance to usual drugs has become a clinically relevant issue that requires an individual approach where new antiplatelet agents, such as prasugrel or ticagrelor, could play an important role as stated in current consensus documents.

© 2013 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Keywords:

Aspirin
Clopidogrel
Genetics
Individualization
Risk factors
Resistance
Guidelines
Prasugrel
Ticagrelor

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: hugocar84@hotmail.com (H. del Castillo-Carnevali).

Introducción

La agregación plaquetaria cumple un papel crucial en la aparición de episodios cardiovasculares mayores (ECM) relacionados con eventos aterotrombóticos, adquiriendo cada vez mayor relevancia en la era actual en la que angioplastia con stent es habitual en la práctica diaria. La doble antiagregación con ácido acetilsalicílico y clopidogrel en pacientes que se han sometido a una intervención coronaria percutánea (ICP) ha demostrado ampliamente sus efectos beneficiosos a la hora de reducir de ECM en comparación con ácido acetilsalicílico en monoterapia. Estos beneficios también se han demostrado en el tratamiento a corto y largo plazo en el tratamiento conservador de pacientes con enfermedad coronaria.

Sin embargo, a pesar de la doble antiagregación, un importante porcentaje de pacientes presentaron un nuevo ECM relacionado con una inhibición plaquetaria inadecuada. Muchos estudios sugieren una importante variabilidad interindividual en la respuesta a fármacos antiagregantes, probablemente relacionada con el uso de distintas técnicas de medición de la agregabilidad plaquetaria. Por otro lado, existen artículos en la literatura médica que relacionan la menor respuesta a antiagregantes con un mayor riesgo de recurrencia de ECM¹. Es cada vez más evidente que la resistencia a antiplaquetarios convencionales es un tema clínicamente relevante que necesita ser tomado en cuenta para llevar a cabo un tratamiento individualizado. En este sentido, los nuevos fármacos antiagregantes, como prasugrel y ticagrelor, parecen una alternativa razonable a los fármacos tradicionales cuando la respuesta a éstos está reducida, cobrando un papel cada vez más relevante en distintos documentos de consenso²⁻⁵.

Resistencia a antiagregantes: generalidades

La definición de este concepto no ha quedado aún establecida, en parte, por la presencia de diversos métodos de medida y distintos puntos de corte, así como por la variabilidad interindividual en cuanto a respuesta a antiagregantes se refiere^{1,6}. En la [tabla 1](#) se resumen las características principales de los distintos métodos de valoración de la agregabilidad plaquetaria.

Es importante tener en cuenta que una prueba de laboratorio aporta diferentes valores en distintas muestras de un mismo paciente, pudiendo justificarse por el carácter dinámico de la agregabilidad, influido por distintas situaciones clínicas como la revascularización coronaria, la insuficiencia cardíaca o la diabetes mellitus^{7,8}. Además, los factores de riesgo cardiovascular y la disfunción endotelial también pueden participar en la variabilidad de la respuesta a antiagregantes. Estos aspectos se discutirán a continuación.

Resistencia a aspirina

La aspirina inhibe la ciclooxigenasa 1 (COX-1) presente en las plaquetas, bloqueando la transformación del ácido araquidónico

en tromboxano A2. Este mecanismo ha sido propuesto como el más importante en la acción antitrombótica de la aspirina⁹.

Aspirina en la prevención cardiovascular

Los beneficios de la aspirina en la prevención secundaria de ECM han sido ampliamente demostrados en muchos estudios relevantes. El Antithrombotic Trialist' Collaboration publicó un metaanálisis incluyendo 65 estudios y más de 29.000 pacientes en el que se evaluó la eficacia del tratamiento con aspirina frente a placebo en prevención secundaria. Se observó que la aspirina redujo ECM en un 80% (muerte cardiovascular, infarto de miocardio no fatal e ictus cerebral no fatal). Sin embargo, también se observó que existe un importante grupo de pacientes que padecen nuevos ECM a pesar del tratamiento con aspirina¹⁰. Otro ejemplo relevante es el Second International Study of Infarction Survival (estudio ISIS-2), en el cual la administración de 162,5 mg de aspirina demostró beneficios durante el infarto de miocardio agudo y tras 35 d de seguimiento postepisodio cardíaco¹¹.

En cuanto al uso de aspirina en prevención primaria, debemos reseñar que sigue siendo objeto de controversia. El Physician's Health Study es un estudio prospectivo que demuestra los beneficios de la aspirina mediante la reducción de la prevalencia del primer episodio de infarto de miocardio en varones de mediana edad que, a su vez, estudia la relación entre la inflamación crónica y la aterotrombosis^{12,13}. Sin embargo, otros estudios recientes han rechazado el uso regular de aspirina en prevención primaria ante un aumento evidente del riesgo de hemorragia. En 2011, Dorresteijn et al.¹⁴ estudiaron los efectos de la aspirina en prevención primaria en mujeres. Su objetivo fue identificar aquellos pacientes que pudieran beneficiarse de la administración de aspirina a dosis de 100 mg en días alternos. Los autores concluyeron que el tratamiento no era beneficioso, sino dañino en la mayoría de los pacientes, en los cuales la edad fue el factor más influyente sobre el efecto del fármaco¹⁴. En 2012, Seshasai et al.¹⁵ publican un metaanálisis incluyendo 9 estudios aleatorizados controlados con placebo, con al menos 1.000 pacientes cada uno. El metaanálisis mostró que la administración de aspirina en prevención primaria reduce los episodios cardiovasculares, pero no tiene un efecto significativo en la mortalidad por causa cardiovascular. Se concluyó que la administración regular de aspirina en la profilaxis de ECM no está justificada por el aumento del riesgo de hemorragias importantes. Es importante destacar que ambos estudios resaltan la necesidad de un tratamiento individualizado para realizar una adecuada prevención cardiovascular evitando efectos adversos. En la [tabla 2](#) aparecen representados los estudios más relevantes en relación con el papel de la aspirina en la prevención cardiovascular.

Tabla 1
Características de las principales formas de medición de agregabilidad plaquetaria

Prueba	Mecanismo de medición	Características relevantes
Agregometría óptica	Respuesta a agonistas: ADP, ácido araquidónico, epinefrina, colágeno	Actualmente es el patrón oro
Analizador de la función plaquetaria 100 (PFA-100)	Reproducción de estrés vascular	Alto coste, lento, necesidad de personal entrenado
Citometría de flujo	Medición de señalización intracelular	Rápido, alto coste
Concentraciones urinarias de 11-dehidrotromboxano B2	Método in vivo que permite valorar actividad de ambos subtipos de ciclooxigenasa	Óptima correlación con patrón oro
Verify-Now	Estimulación COX-1 por activadores plaquetarios	Lento y caro
		Bajo coste, baja especificidad, permite valorar COX-2
		Realizable a pie de cama
		La resistencia a aspirina se mide en unidades ARU
		La resistencia a clopidogrel se mide en unidades PRU

ADP: adenosina trifosfato; ARU: aspirin reacting units; COX: ciclooxigenasa; PRU: P2Y12 reacting units.

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/3798374>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/3798374>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)