

Inhibición del receptor plaquetario P2Y₁₂ de adenosina difosfato plaquetario: efectos beneficiosos y limitaciones de las estrategias terapéuticas actuales y perspectivas futuras

Dominick J. Angiolillo y José Luis Ferreiro

Universidad de Florida. Facultad de Medicina-Jacksonville. Jacksonville. Florida. Estados Unidos.

La inhibición del receptor plaquetario P2Y₁₂ con el empleo de clopidogrel ha representado un importante avance en el tratamiento farmacológico de los pacientes con enfermedad aterotrombótica, especialmente en los síndromes coronarios agudos y en el intervencionismo coronario percutáneo. A pesar de los efectos beneficiosos asociados al tratamiento con clopidogrel en estos contextos de alto riesgo, las experiencias clínicas y de laboratorio ha permitido identificar algunas de sus limitaciones, la más relevante de las cuales es la amplia variabilidad existente en la respuesta inhibitoria plaquetaria. En esta variabilidad de la respuesta al clopidogrel se han involucrado diferentes factores clínicos, genéticos y celulares. Es importante señalar que los hallazgos farmacodinámicos han demostrado tener repercusiones pronósticas, lo cual subraya la necesidad de mejores estrategias de tratamiento antiagregante plaquetario. El objetivo de este artículo es aportar una visión general del estado actual y las perspectivas futuras sobre el antagonismo del receptor P2Y₁₂, con especial referencia a la variabilidad interindividual en la respuesta a clopidogrel y a las estrategias destinadas a mejorar la inhibición del receptor P2Y₁₂, incluidos los fármacos antiagregantes plaquetarios más recientes.

Palabras clave: Receptores plaquetarios. Trombosis. Síndrome coronario agudo. Clopidogrel.

Platelet Adenosine Diphosphate P2Y₁₂ Receptor Antagonism: Benefits and Limitations of Current Treatment Strategies and Future Directions

Platelet P2Y₁₂ receptor antagonism with clopidogrel has represented a major advancement in the pharmacological management of patients with atherothrombotic disease,

in particular those with acute coronary syndromes and undergoing percutaneous coronary interventions. Despite the benefit associated with clopidogrel therapy in these high risk settings, laboratory and clinical experience have led to identify some of its caveats, among which its wide range of platelet inhibitory response is the most relevant. Genetic, cellular and clinical factors are implied in variability in response to clopidogrel. Importantly, pharmacodynamic findings have shown to have important prognostic implications, underscoring the need for more optimal antiplatelet treatment strategies. The aim of this manuscript is to provide an overview on the current status and future directions in P2Y₁₂ receptor antagonism, with particular emphasis on interindividual variability in response to clopidogrel and strategies, including novel antiplatelet agents, to improve platelet P2Y₁₂ inhibition.

Key words: Platelet receptors. Thrombosis. Acute coronary syndrome. Clopidogrel.

Full English text available from: www.revespcardiol.org

INTRODUCCIÓN

La aterosclerosis es la principal causa subyacente de la enfermedad coronaria, y las plaquetas desempeñan un papel clave en las complicaciones aterotrombóticas que se producen en los pacientes con síndrome coronario agudo (SCA) y en los tratados con intervencionismo coronario percutáneo (ICP)¹⁻³. Tras la rotura de una placa aterosclerótica, se inician los mecanismos que dan lugar a trombosis, en la que intervienen las plaquetas, a través de un proceso que consta de tres pasos: adhesión, activación y agregación. Cada una de estas fases constituye una posible diana para el desarrollo de fármacos antiplaquetarios. Los inhibidores de la adhesión plaquetaria están todavía en fase de investigación y no han sido autorizados para uso clínico. Los inhibidores de la agregación plaquetaria (es decir, los inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa intravenosos) se reservan tan sólo para el tratamiento de la fase aguda en los pacientes con SCA de alto riesgo a los que se practica una ICP. Los inhibidores de los procesos de activación plaquetaria constituyen la piedra angular del tratamiento para la preven-

Declaración de conflictos de intereses de Dominick J. Angiolillo: Honorarios/conferencias: Bristol-Myers-Squibb; Sanofi-Aventis; Eli Lilly & Co.; Daiichi Sankyo, Inc. Honorarios/consejo asesor: Bristol-Myers-Squibb; Sanofi-Aventis; Eli Lilly & Co.; Daiichi Sankyo, Inc.; Astra Zeneca; The Medicines Company; Portola Pharmaceuticals; Novartis; Arena Pharmaceuticals. Subvenciones de investigación: GlaxoSmithKline; Otsuka; Accumetrics; Eli Lilly & Co.; Daiichi Sankyo, Inc.; The Medicines Company; Astra Zeneca; Eisai; Portola Pharmaceutical; Schering-Plough; Johnson & Johnson.

Correspondencia: Dr. D.J. Angiolillo.
University of Florida College of Medicine-Jacksonville.
655 West 8th Street. Jacksonville. Florida 32209. Estados Unidos.
Correo electrónico: dominick.angiolillo@jax.ufl.edu

ción a corto y largo plazo de la recurrencia de episodios isquémicos en los pacientes con SCA e ICP.

Existen en la actualidad dos grupos de inhibidores de la activación plaquetaria autorizados en la práctica clínica para la prevención de la recurrencia de episodios isquémicos en pacientes con SCA/ICP. Se trata del ácido acetilsalicílico y las tienopiridinas. El ácido acetilsalicílico inhibe la activación plaquetaria a través de un bloqueo irreversible de la ciclooxigenasa (COX) 1, lo que a su vez impide la producción de tromboxano A₂. El efecto beneficioso del tratamiento con ácido acetilsalicílico para la prevención secundaria a corto y a largo plazo de los episodios trombóticos está ampliamente demostrado^{4,5}. Sin embargo, la elevada tasa de recurrencia de episodios isquémicos, en especial en un contexto de alto riesgo, ha sido el estímulo que ha impulsado el desarrollo de fármacos antiagregantes plaquetarios dirigidos a otras vías de señalización cruciales, como aquellas en las que interviene el adenosindifosfato (ADP). Las tienopiridinas son una clase de antiagregantes plaquetarios que inhiben el subtipo P2Y₁₂ de los receptores de ADP y constituyen en la actualidad la piedra angular del tratamiento, asociados al ácido acetilsalicílico, en pacientes con SCA/ICP. En la actualidad, el clopidogrel es la tienopiridina de elección. A pesar de los efectos clínicos beneficiosos observados con el tratamiento adyuvante de clopidogrel, se han identificado también algunos inconvenientes de este fármaco^{6,7}. En este artículo se presenta una visión general del estado actual y las perspectivas futuras respecto al antagonismo del receptor P2Y₁₂, haciendo especial referencia en la variabilidad interindividual en la respuesta a clopidogrel y en las estrategias destinadas a mejorar la inhibición del P2Y₁₂ plaquetario, incluidos los fármacos antiagregantes plaquetarios desarrollados más recientemente.

RECEPTORES PURINÉRGICOS PLAQUETARIOS

Los receptores purinérgicos expresados en las plaquetas son los siguientes: P2X₁, P2Y₁ y P2Y₁₂. El ATP es el agonista fisiológico de P2X₁. El P2X₁ es un canal catiónico operado por ligando que interviene en el cambio de la forma plaquetaria a través de un flujo de entrada de calcio extracelular y facilita una amplificación de las respuestas plaquetarias mediadas por otros agonistas⁸. El ADP es el agonista fisiológico y, por lo tanto, ejerce su acción sobre las plaquetas a través de los receptores purinérgicos de siete dominios transmembranarios acoplados a proteína G, P2Y₁ y a través del P2Y₁₂^{9,10}. La activación del receptor P2Y₁ produce un cambio transitorio de la forma de las plaquetas, movilización del calcio intracelular y liberación de gránulos

de otros mediadores para finalmente, iniciar una fase transitoria y débil de agregación plaquetaria^{8,9}. Aunque son necesarios ambos receptores P2Y para producir una agregación completa¹¹, los efectos estimulados por el ADP en las plaquetas se producen predominantemente a través de la vía de señalización del receptor P2Y₁₂ acoplado a G_i. La activación de los receptores P2Y₁₂ causa una serie de procesos intracelulares que conducen a movilización del calcio, liberación del contenido de los gránulos, generación de tromboxano A₂ y activación del receptor de la glucoproteína (GP) IIb/IIIa, lo que da lugar a una amplificación de la agregación plaquetaria y la estabilización del agregado plaquetario¹⁰⁻¹². En consecuencia, el bloqueo del receptor P2Y₁₂ plaquetario es crucial para inhibir la activación y la agregación plaquetarias e impedir, por lo tanto, la formación del trombo plaquetario (fig. 1).

Antagonismo del receptor P2Y₁₂

Las tienopiridinas son inhibidores no directos e irreversibles del receptor P2Y₁₂ y son los únicos bloqueadores del P2Y₁₂ actualmente autorizados para uso clínico. La ticlopidina, una tienopiridina de primera generación, en combinación con ácido acetilsalicílico mostró ser superior al ácido acetilsalicílico solo y a la anticoagulación en combinación con ácido acetilsalicílico en el contexto de ICP¹³⁻¹⁶. La preocupación existente por los problemas de seguridad, principalmente por las tasas elevadas de neutropenia, hizo que pronto la ticlopidina fuera reemplazada ampliamente por clopidogrel, una tienopiridina de segunda generación con una eficacia similar y mejor perfil de seguridad¹⁷. Además, el clopidogrel alcanza sus efectos de manera más rápida que la ticlopidina mediante la administración de una dosis de carga¹⁸. Posteriormente, el reinado del clopidogrel en los contextos clínicos de la ICP y el SCA, incluidos la angina inestable, el síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST (SCASEST) y el infarto de miocardio con elevación del segmento ST (IAMCEST), ha sido indiscutible hasta ahora, dado que varios ensayos clínicos a gran escala han puesto de manifiesto un claro efecto beneficioso en cuanto a la prevención de recurrencias de episodios isquémicos, como trombosis del *stent*, al combinar el clopidogrel con ácido acetilsalicílico¹⁹⁻²³. De hecho, las directrices terapéuticas actuales aceptan el tratamiento antiagregante plaquetario combinado con ácido acetilsalicílico y clopidogrel como el tratamiento antiagregante plaquetario de elección para pacientes en todo el espectro del SCA, incluidos los que presentan angina inestable, SCASEST^{24,25} o IAMCEST^{26,27}, así como para aquellos a los que se practica ICP^{28,29}. A pesar de

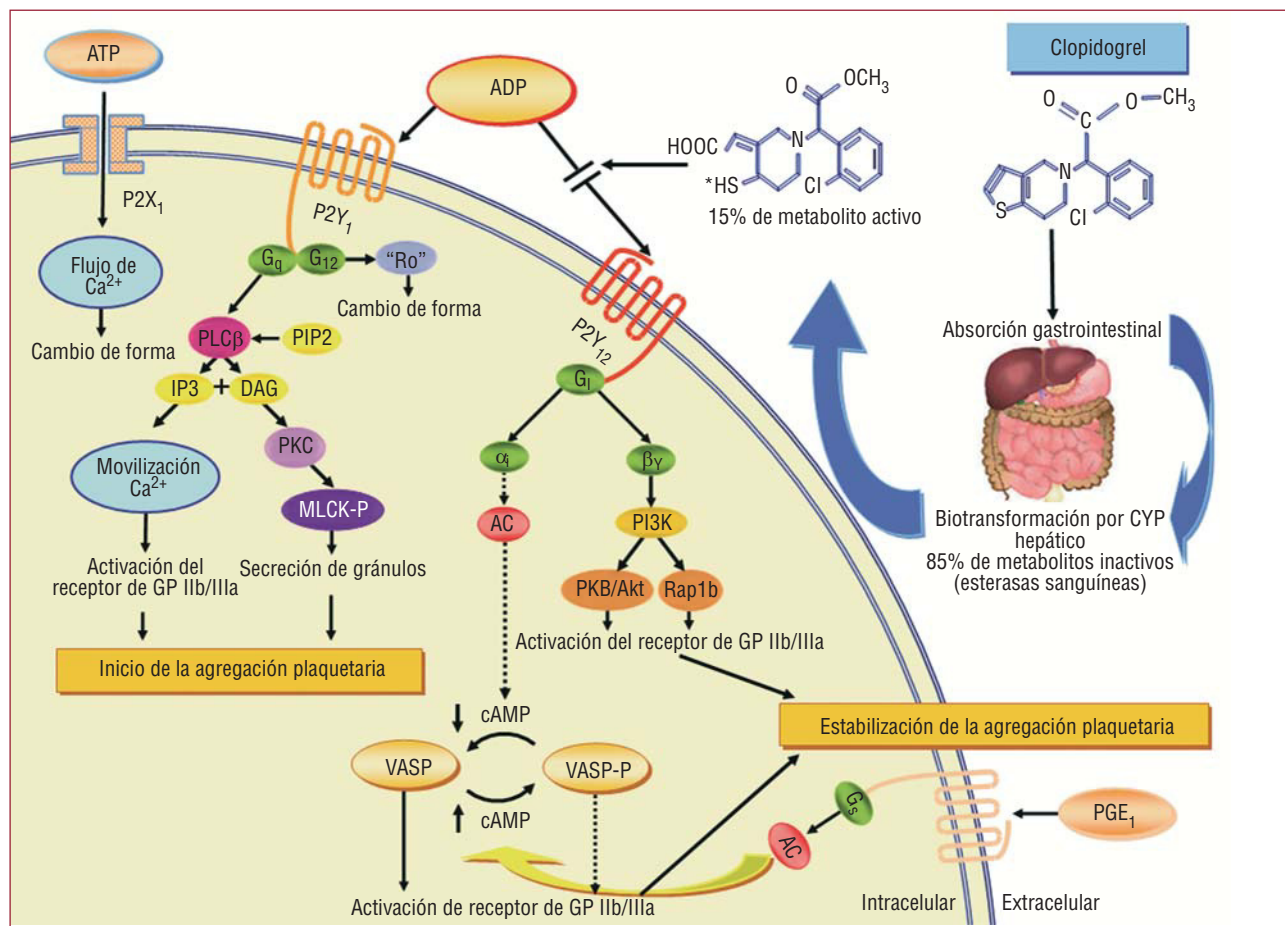


Fig. 1. Receptores purinérgicos y mecanismo de acción del clopidogrel. El clopidogrel es un profármaco que se hidroliza en aproximadamente un 85% por esterasas de la sangre, para dar lugar a metabolitos inactivos, mientras que tan sólo un 15% se metaboliza por el sistema del citocromo P450 (CYP) en el hígado y da lugar a un metabolito activo. Dicho metabolito activo inhibe de manera irreversible el receptor P2Y₁₂ del adenosindifosfato (ADP). El receptor P2X₁, que utiliza adenosintrifosfato (ATP) como agonista, interviene en el cambio de la forma plaquetaria a través del flujo de entrada de calcio extracelular y facilita la amplificación de las respuestas plaquetarias que se producen a través de otros agonistas. La activación del receptor P2Y₁ causa una modificación en la forma de las plaquetas e inicia una fase débil y transitoria de agregación plaquetaria. La unión del ADP al receptor P2Y₁ acoplado a G_q activa la fosfolipasa C (PLC), que genera diacilglicerol (DAG) e inositol trifosfato (IP3) a partir de fosfatidilinositol bifosfato (PIP2). El diacilglicerol activa la proteína cinasa C (PKC) y da lugar a una fosforilación de la cinasa de cadena ligera de miosina (MLCK-P) y el IP3 induce una movilización del calcio intracelular. El receptor P2Y₁ se acopla a otra proteína G, la G₁₂, que activa la proteína «Ro» y da lugar al cambio de forma de la plaqueta. La unión de ADP al receptor P2Y₁₂ acoplado a G_i libera las subunidades α_i y β_γ de la proteína G_i y da lugar a la estabilización de la agregación plaquetaria. La subunidad α_i inhibe la adenililciclase (AC) y, por lo tanto, reduce las concentraciones de adenosinmonofosfato cíclico (AMPc), lo cual reduce la fosforilación de la fosfoproteína estimulada por vasodilatador (VASP-P) a través de la acción del AMPc. El estado de la VASP-P modula la activación del receptor de glucoproteína (GP) IIb/IIIa. La subunidad β_γ activa la fosfatidilinositol-3 cinasa (PI3K), lo que da lugar a la activación del receptor de GPIIb/IIIa a través de la activación de una serina-treonina proteinquinasa B (PKB/Akt) y de las proteínas de unión de GTP Rap1b. La prostaglandina E₁ (PGE₁) activa la AC, que aumenta las concentraciones de AMPc y el estado de la VASP-P. Las flechas continuas indican activación; las flechas punteadas indican inhibición. Reproducido con permiso de Angiolillo et al⁶.

estos efectos clínicos beneficiosos, un número considerable de pacientes pueden continuar presentando episodios cardiovasculares recurrentes. Cada vez son más las observaciones de que la variabilidad de los perfiles individuales de respuesta al clopidogrel es uno de los mecanismos que explican esta eficacia limitada^{6,7}. Esto ha llevado a realizar diferentes estudios para intentar identificar los mecanismos asociados a la variabilidad de la respuesta al clopidogrel, así como estrategias útiles para superar las limitaciones que presentan las pautas de tratamiento actuales^{30,31}.

CLOPIDOGREL: VARIABILIDAD INTERINDIVIDUAL DE RESPUESTA

El clopidogrel, como todas las tienopiridinas, es un profármaco que debe sufrir una biotransformación hepática para convertirse en su metabolito activo que se une de manera irreversible al receptor plaquetario P2Y₁₂ y lo bloquea. Aproximadamente un 85% del clopidogrel absorbido en el torrente circulatorio a partir del intestino es hidrolizado por esterasas e inactivado, mientras que el 15% restante se metaboliza en el hígado por un doble proceso de

TABLA 1. Respuesta insuficiente a clopidogrel y resultados clínicos

	Pacientes, n	Contexto clínico	Prueba	Resultados
Episodios periintervención				
Gurbel et al ³⁵	120	ICP electiva	LTA	Mionecrosis/inflamación
Lev et al ³⁶	120	ICP electiva	LTA	Mionecrosis
Cuisset et al ³⁷	190	SCASEST tratados con ICP	LTA	IM periintervención
Marcucci et al ³⁸	367	IM tratados con ICP	LTA	Mionecrosis
Resultados a corto plazo (≤ 30 días)				
Cuisset et al ³⁹	106	SCA tratados con ICP	LTA	Episodios isquémicos (30 días)
Hochholzer et al ⁴⁰	802	ICP electiva	LTA	Episodios isquémicos (30 días)
Frere et al ⁴¹	195	SCASEST tratados con ICP	VASP LTA	Episodios isquémicos (30 días)
Patti et al ⁴²	160	ICP (no primaria)	VN	MACE (30 días)
Resultados a largo plazo (> 30 días)				
Matetzky et al ⁴³	60	IAMCEST (ICP primaria)	LTA	Episodios isquémicos (6 meses)
Gurbel et al ⁴⁴	192	ICP no urgente	LTA	Episodios isquémicos (6 meses)
Geisler et al ⁴⁵	379	Angina estable o inestable tratados con ICP	LTA	MACE (3 meses)
Bliden et al ⁴⁶	100	ICP no urgente (tratamiento crónico con clopidogrel)	LTA	Episodios isquémicos (12 meses)
Bonello et al ⁴⁷	144	Angina estable y SCASEST de bajo riesgo tratados con ICP	VASP	MACE (6 meses)
Angiolillo et al ⁴⁸	173	Pacientes con DM y EC en tratamiento crónico con clopidogrel	LTA	MACE (2 años)
Price et al ⁴⁹	380	ICP con SLF	VN	MACE y TS (6 meses)
Marcucci et al ⁵⁰	683	SCA tratados con ICP	VN	MACE (12 meses)
De Miguel et al ⁵¹	179	SCASEST a los que se practica angiografía coronaria)	VN	MACE (12 meses)
Trombosis del <i>stent</i>				
Barragan et al ⁵²	46	Trombosis subaguda de <i>stent</i>	VASP	TS
Ajzenberg et al ⁵³	49	Trombosis subaguda de <i>stent</i>	SIVA	TS
Gurbel et al ⁵⁴	120	Trombosis subaguda de <i>stent</i>	VASP	TS
Blindt et al ⁵⁵	99	ICP con riesgo elevado de trombosis de <i>stent</i>	VASP	TS
Buonamici et al ⁵⁶	804	ICP con SLF	LTA	TS
Sibbing et al ⁵⁷	1.608	ICP electiva con SLF	MEA	TS

IAMCEST: infarto de miocardio con elevación del ST; ICP: intervención coronaria percutánea; IM: infarto de miocardio; LTA: agregometría de transmitancia lumínica; MACE: eventos cardiovasculares adversos mayores; MEA: agregometría plaquetaria de electrodos múltiples; SCA: síndrome coronario agudo; SCASEST: síndrome coronario agudo sin elevación del ST; SIVA: agregación plaquetaria inducida por fuerzas tangenciales; SLF: *stents* liberadores de fármacos; TS: trombosis del *stent*; VASP: ensayo de fosforilación de fosfoproteína estimulada por vasodilatador; VN: sistema VerifyNow.

oxidación en el que intervienen varias isoformas del citocromo P450 (CYP), para convertirse en un metabolito activo^{6,7}. Dado el bloqueo irreversible del receptor P2Y₁₂ por su metabolito activo, los efectos del clopidogrel persisten durante todo el periodo de vida de la plaqueta (7-10 días).

El inicio tardío de la acción del clopidogrel es una de sus limitaciones y exige el empleo de una dosis de carga para reducir el tiempo necesario para el inicio de acción cuando se requiere una inhibición rápida, como ocurre en el contexto de SCA o ICP¹⁸. Actualmente, las dosis autorizadas por las autoridades reguladoras son de 300 mg como dosis de carga y 75 mg como dosis de mantenimiento. Dado que hay cada vez más evidencia de que el efecto es más rápido y potente y, siendo además mayor el efecto clínico con la dosis de carga de 600 mg, esta pauta de administración se ha convertido ya en estándar en la práctica clínica y también está avalada por las guías de práctica

clínica^{28,32-34}. El principal problema existente con el clopidogrel es su amplia variabilidad de respuesta en los individuos tratados, de tal manera que hay un porcentaje relativamente elevado de pacientes que muestran unos efectos subóptimos, lo que ha hecho que se acuñaran para ellos los términos «pobres respondedores» o «resistentes». Éstos son entre el 5 y el 40% de los pacientes, según las características de la población, así como el tipo de función plaquetaria analizado y los valores de corte empleados^{6,7}. La variabilidad en la respuesta al clopidogrel es un fenómeno bien conocido cuya trascendencia se pone de relieve en el hecho de que multitud de estudios han observado una asociación entre la baja respuesta y eventos cardiovasculares adversos^{6,7}. Estos estudios se han realizado principalmente en pacientes sometidos a ICP (tabla 1), en los que el uso de clopidogrel es obligado, pero también en pacientes en tratamiento crónico con clopidogrel³⁵⁻⁵⁷.

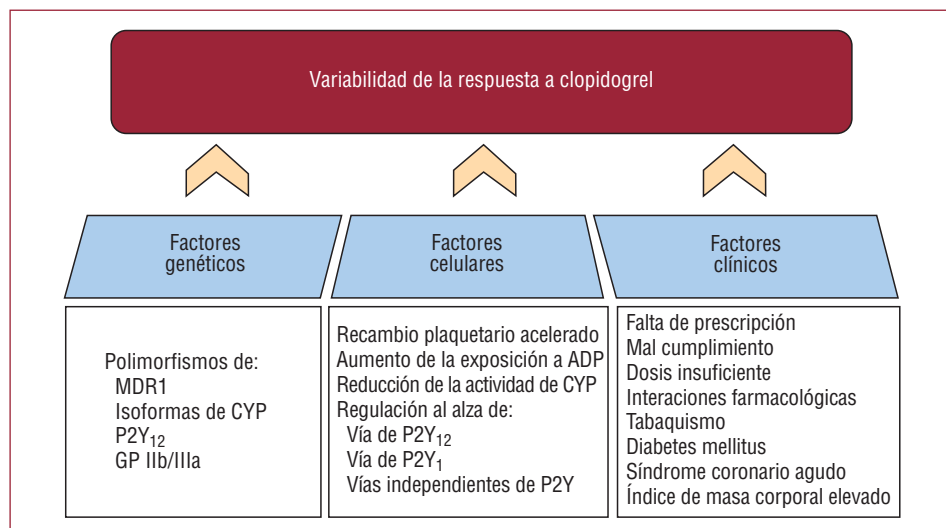


Fig. 2. Mecanismos involucrados en la variabilidad de la respuesta a clopidogrel. Hay múltiples mecanismos involucrados en la variabilidad de la respuesta a clopidogrel, y pueden agruparse en tres categorías: factores genéticos, celulares y clínicos. ADP: adenosindifosfato; CYP: citocromo P450; GP: glucoproteína; MDR: transportador de resistencia a múltiples fármacos.

MECANISMOS QUE INTERVIENEN EN LA VARIABILIDAD DE LA RESPUESTA AL CLOPIDOGREL

Se han identificado múltiples mecanismos que influyen en la variabilidad de respuesta al clopidogrel. Pueden resumirse en tres grandes categorías: factores genéticos, celulares y clínicos (fig. 2).

Factores genéticos

Los estudios de farmacogenética han evaluado los polimorfismos de diferentes genes involucrados en los efectos farmacocinéticos y farmacodinámicos del clopidogrel⁵⁸. Entre ellos se incluyen genes que codifican proteínas y enzimas que participan en la absorción y el metabolismo hepático del clopidogrel, así como genes que codifican receptores de la membrana plaquetaria.

El gen *ABCB1* codifica la glucoproteína P intestinal denominada MDR1 (transportador de resistencia a múltiples fármacos o *multidrug resistance transporter*), que interviene en la absorción del clopidogrel. Los pacientes portadores de dos variantes alélicas del *ABCB1* pueden presentar una reducción de la generación del metabolito activo tras la administración de una dosis de carga de clopidogrel⁵⁹. Simon et al⁶⁰ observaron que la presencia de estas variantes alélicas se asociaba a una tasa más alta de episodios cardiovasculares (muerte por cualquier causa, ictus no fatal e infarto de miocardio) tras 1 año de seguimiento en una población de 2.208 pacientes con infarto agudo de miocardio a los que se administró tratamiento con clopidogrel. Sin embargo, no se observó que ese mismo polimorfismo de *ABCB1* se asociara con los valores agregación plaquetaria estimulada por ADP después de 1 semana de tratamiento con clopidogrel, en un estudio⁶¹ de

asociación genómica recientemente publicado, que se realizó en una población homogénea (Amish) de individuos sanos⁶¹.

En los pasos de oxidación hepática que convierten el clopidogrel en su metabolito activo, intervienen diversas isoenzimas del CYP. En concreto, las isoenzimas CYP3A4, CYP3A5, CYP2C9 y CYP1A2 intervienen en uno de los pasos, mientras que las isoenzimas CYP2B6 y CYP2C19 participan en ambos. En diferentes estudios se ha descrito que los polimorfismos de CYP3A4⁶², CYP3A5⁶³ y CYP2C9⁶⁴ se asocian con la capacidad de respuesta al clopidogrel, aunque los estudios de farmacogenética a gran escala no han podido observar asociación alguna entre estos polimorfismos y los eventos clínicos^{60,65}. Sin embargo, varios estudios recientes a gran escala han mostrado una intensa asociación entre las variantes alélicas de pérdida de función de CYP2C19 (principalmente la CYP2C19*2) y una peor evolución clínica^{60-61,65-68}. Esto concuerda con lo indicado por numerosos estudios que muestran una relación entre los alelos de reducción de función de CYP2C19 y la menor formación del metabolito activo, la menor inhibición plaquetaria y el empeoramiento de los resultados clínicos^{64,69-71}. En el estudio de Simon et al⁶⁰, pacientes con infarto agudo de miocardio portadores de dos cualesquiera de los alelos de pérdida de función de CYP2C19 (*2, *3, *4 o *5), sobre todo aquellos sometidos a ICP, presentaban una tasa más elevada de episodios cardiovasculares tras 1 año de seguimiento. En consonancia con estos datos, un subestudio del ensayo TRITON-TIMI 38 (Trial to Assess Improvement in Therapeutic Outcomes by Optimizing Platelet Inhibition with Prasugrel-Thrombolysis in Myocardial Infarction) puso de manifiesto que los portadores de al menos un alelo de pérdida de función de CYP2C19 presentaban una tasa de

episodios cardiovasculares superior en el grupo de pacientes tratados con clopidogrel ($n = 1.477$)⁶⁵. Además, se ha observado que la variante CYP2C19*2 es un predictor independiente de episodios cardiovasculares en los pacientes tratados crónicamente con clopidogrel tras un infarto de miocardio⁶⁶ o en aquellos en los que se practica ICP⁶¹, y que además se asocia de manera significativa a un aumento del riesgo de trombosis del *stent* tras la implantación de *stents* coronarios^{67,68}.

En los estudios de farmacogenética se han evaluado también polimorfismos de genes que codifican receptores de la membrana plaquetaria, entre ellos: P2Y₁₂ (receptor P2Y₁₂ de ADP), ITGB3 (receptor GPIIb/IIIa de fibrinógeno plaquetario), ITGA2 (receptor GPIa de colágeno plaquetario) y PAR-1 (receptor activado por proteasa 1, un receptor de trombina). Se ha señalado que algunas variantes de estos genes influyen en la variabilidad de respuesta al clopidogrel, aunque los resultados obtenidos hasta la fecha han sido poco consistentes⁷²⁻⁷⁸.

Factores celulares

Los efectos antiagregantes plaquetarios inducidos por el clopidogrel pueden verse afectados también por varios factores celulares. Por ejemplo, se ha indicado que un recambio plaquetario acelerado reduce la capacidad de respuesta al clopidogrel⁷⁹. El recambio plaquetario está representado por la presencia de plaquetas reticuladas (inmaduras), que podrían tener una mayor reactividad y, por lo tanto, empeorar la respuesta al clopidogrel. La asociación entre un mayor porcentaje de plaquetas reticuladas circulantes y una menor respuesta al clopidogrel se ha observado en pacientes con enfermedad coronaria, tanto de alto riesgo⁷⁹ como estables⁸⁰. La generación del metabolito activo podría verse afectada por factores celulares como el diferente grado de actividad metabólica basal del sistema del CYP⁸¹. Además, se ha propuesto también que la regulación al alza tanto de las vías de señalización plaquetarias purinérgicas (P2Y₁₂ y P2Y₁) como de las independientes de P2Y puede estar involucrada en la variabilidad de la respuesta al clopidogrel, sobre todo en los pacientes con diabetes mellitus, que pueden presentar uno o varios de estos trastornos celulares⁸²⁻⁸⁴.

Factores clínicos

Múltiples factores asociados a una respuesta insuficiente al clopidogrel corresponden a esta categoría. Entre ellos, el cumplimiento terapéutico es el más importante^{6,7}. La posología de clopidogrel puede participar también y más adelante

será comentado si las dosis de carga y de mantenimiento actualmente aprobadas son o no las óptimas. Algunas características clínicas afectan también a la reactividad plaquetaria basal y a la respuesta al clopidogrel. Concretamente la presencia de un SCA^{85,86}, diabetes mellitus^{82,83,87,88} o la obesidad^{89,90} se han asociado a un efecto inferior del clopidogrel, y ello puede contribuir también a las tasas más elevadas de episodios ateroscleróticos que presentan estos pacientes.

El sistema del CYP activa y metaboliza innumerables fármacos y sustancias que podrían interferir, por lo tanto, en la formación hepática del metabolito activo del clopidogrel. Se ha señalado que algunos fármacos de uso frecuente en la terapéutica cardiovascular deterioran los efectos antiagregantes plaquetarios inducidos por el clopidogrel; entre estos fármacos se encuentran las estatinas lipófilas, los antagonistas del calcio (AC) y los inhibidores de la bomba de protones (IBP).

Inicialmente, en estudios mecanísticos se observó una relación entre el uso de estatinas lipófilas (p. ej., simvastatina, lovastatina y atorvastatina), que son metabolizadas por isoenzimas del CYP (principalmente la CYP3A4), y una disminución de los efectos inhibidores producidos por el clopidogrel^{91,92}. Sin embargo, esos resultados no fueron corroborados en otros estudios funcionales y, lo que es más importante, análisis *post-hoc* de ensayos clínicos o registros de gran tamaño no mostraron asociación alguna con una evolución clínica adversa⁹³⁻⁹⁶. Con los AC (metabolizados por el CYP3A4), principalmente las dihidropiridinas, se ha descrito también una reducción de los efectos inhibidores del clopidogrel en las plaquetas, así como un empeoramiento de la evolución clínica al combinar ambos fármacos^{97,98}.

Recientemente se ha descrito una interacción farmacológica entre los IBP y el clopidogrel que ha motivado una importante preocupación a causa de la frecuencia con que se combinan ambos tipos de fármacos. Los diferentes IBP comercializados son metabolizados por isoformas del CYP (principalmente CYP2C19 y CYP3A4), pero con diferentes especificidades⁹⁹. Los resultados más consistentes obtenidos hasta la fecha en los estudios funcionales han sido con omeprazol, que es metabolizado principalmente por la isoenzima CYP2C19^{100,101}. En un estudio a doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo, el omeprazol redujo significativamente los efectos antiagregantes plaquetarios del clopidogrel en los pacientes ($n = 124$) tratados con doble terapia antiagregante plaquetaria a los que se implantó un *stent* coronario¹⁰⁰. Otros IBP se han evaluado también en estudios funcionales, sin que se haya demostrado efecto alguno del pantoprazol o del esomeprazol en la capacidad de respuesta al

clopidogrel¹⁰², mientras que con lansoprazol se ha descrito una reducción de los efectos antiagregantes plaquetarios tras el empleo de una dosis de carga de clopidogrel de 300 mg tan sólo en los individuos con la respuesta más alta (tercil superior), y no en los pacientes a los que se administró una dosis de carga de prasugrel¹⁰³. Los análisis de datos de estudios clínicos a gran escala, principalmente registros y análisis *post-hoc* de ensayos clínicos aleatorizados, han aportado resultados contradictorios al evaluar el efecto en los resultados clínicos del tratamiento concomitante con IBP y clopidogrel. Ho et al¹⁰⁴ observaron que el tratamiento simultáneo con IBP y clopidogrel se asociaba de manera significativa a un aumento relativo del 25% en los resultados clínicos adversos a largo plazo (combinación de muerte y reingreso hospitalario por SCA) en una cohorte de 8.205 pacientes tratados con clopidogrel tras el alta por un SCA. Otros IBP distintos de omeprazol se utilizaron con muy poca frecuencia, por lo que el estudio no tuvo potencia suficiente para determinar sus efectos. El uso general de IBP fue un factor predictivo de reinfarto en un estudio de casos y controles de base poblacional (n = 2.791) después del alta tras el tratamiento de un infarto de miocardio. Al evaluar por separado los diversos IBP, el pantoprazol (metabolizado principalmente por el citocromo CYP2C9) no se asoció a un mayor riesgo de reinfarto¹⁰⁵. En cambio, los resultados del estudio Clopidogrel Medco Outcomes presentados en las 2009 Annual Scientific Sessions de la Society for Cardiovascular Angiography and Interventions (SCAI) (Las Vegas, Nevada, Estados Unidos) indicaron un efecto de clase. En ese amplio registro (n = 16.690), los IBP se asociaron a un aumento del riesgo (razón de riesgos [HR] = 1,51) de episodios cardiovasculares a los 12 meses de seguimiento en los pacientes tratados con clopidogrel tras la implantación de *stents* coronarios. Cada uno de los IBP (omeprazol, esomeprazol, pantoprazol y lansoprazol) se asociaba a un riesgo superior (39%-61%) de episodios cardiovasculares que el uso de clopidogrel solo. Sin embargo, un análisis *post-hoc* del ensayo TRITON-TIMI 38 no ha podido demostrar asociación alguna entre el empleo de IBP y los parámetros de evolución clínica en los pacientes tratados con clopidogrel ni en los tratados con prasugrel, a pesar de que un análisis *post-hoc* del estudio PRINCIPLE-TIMI 44 (Prasugrel in Comparison to Clopidogrel for Inhibition of Platelet Activation and Aggregation-Thrombolysis in Myocardial Infarction 44) observó que la agregación plaquetaria 6 h después de una dosis de carga de 600 mg de clopidogrel era inferior en los pacientes tratados con un IBP. Sin embargo, no se observó una diferencia significativa tras el empleo de una dosis de

carga de 60 mg de prasugrel¹⁰⁶. Estos resultados clínicos concuerdan con los del ensayo COGENT-1 (Clopidogrel and the Optimization of Gastrointestinal Events), que fue presentado recientemente en el congreso de TCT de 2009 (San Francisco, California, Estados Unidos) y es el único ensayo prospectivo, aleatorizado, a doble ciego y controlado con placebo realizado hasta la fecha para comparar un IBP (omeprazol) con placebo en pacientes tratados con clopidogrel. En este estudio participaron 3.627 pacientes en los que se preveía la necesidad de un tratamiento concomitante con clopidogrel y ácido acetilsalicílico durante un mínimo de 12 meses. No se observaron diferencias en cuanto al riesgo de episodios cardiovasculares o infartos de miocardio (HR = 1,02; intervalo de confianza [IC] del 95%, 0,70-1,51) tras una mediana de seguimiento de 133 días, mientras que sí hubo un efecto beneficioso en cuanto a reducción de los efectos gastrointestinales, que era la variable de valoración principal del estudio, en los pacientes tratados con IBP (HR = 0,55; p < 0,007).

El tabaquismo es un importante factor de riesgo de procesos cardiovasculares aterotrombóticos, y se considera que dejar de fumar es una recomendación de clase I para la prevención secundaria de episodios isquémicos en pacientes con enfermedad coronaria²⁴⁻²⁹. El consumo de cigarrillos es también un potente inductor de la isoforma CYP1A2¹⁰⁷; por lo tanto, puede aumentar la biotransformación del clopidogrel. Algunos estudios recientes han indicado que un hábito tabáquico intenso potencia los efectos inhibidores inducidos por el clopidogrel en las plaquetas¹⁰⁸⁻¹⁰⁹ y mejora los resultados clínicos en los pacientes tratados con clopidogrel¹¹⁰⁻¹¹¹. Sin embargo, un estudio mecanístico observó una asociación entre consumo de cigarrillos y una menor producción de uno de los metabolitos del clopidogrel¹¹². Así pues, el papel del tabaquismo en relación con los efectos del clopidogrel deberá ser investigado con mayor detalle en nuevos estudios.

PERSPECTIVAS FUTURAS

Las implicaciones pronósticas de la variabilidad de los efectos inducidos por el clopidogrel han llevado inevitablemente a la cuestión de cómo abordar y superar este fenómeno. Tras asegurar que el paciente cumpla el tratamiento antiagregante plaquetario y descartar posibles interacciones farmacológicas en el paciente polimedicado, se proponen tres posibles estrategias para superar la variabilidad de respuesta al clopidogrel^{6,7}: a) aumentar la dosis de clopidogrel; b) tratamiento antiagregante plaquetario triple, y c) nuevos antagonistas del receptor P2Y₁₂.

Aumentar la dosis de clopidogrel

En la actualidad, las dosis de carga y de mantenimiento estándar de clopidogrel son de 300 mg y 75 mg/día, respectivamente, aunque en la práctica clínica es frecuente el empleo de una dosis de carga de 600 mg, sobre todo en los pacientes a los que se practica ICP. Se alcanza una inhibición más rápida y mayor con una dosis de carga de clopidogrel elevada, de 600 mg, en comparación con lo que se obtiene con una dosis de carga estándar de 300 mg^{32,113,114}, mientras que la dosis de carga de 900 mg tan sólo aporta un aumento marginal de la inhibición plaquetaria en comparación con la dosis de 600 mg^{113,114}. Esta mayor inhibición plaquetaria con dosis de carga elevadas se ha traducido en una mejor evolución clínica de los pacientes tratados con ICP^{33,34,115}.

En el contexto de ICP, las experiencias aleatorizadas existentes han observado un efecto beneficioso de una pauta de mantenimiento a dosis altas (150 mg/día) de clopidogrel en cuanto a potenciación de la inhibición plaquetaria en comparación con la dosis estándar¹¹⁶⁻¹¹⁹. En un estudio observacional realizado en una cohorte de pacientes no seleccionados (n = 2.954) a los que se practicó ICP con implantación de *stents* coronarios, Lemesle et al¹²⁰ compararon el efecto de una dosis de carga elevada seguida de una dosis de mantenimiento elevada (600 mg y 150 mg/día, respectivamente) de clopidogrel con el uso de dosis estándar durante los primeros 15 días siguientes a la ICP. En ese registro, la pauta de dosis alta se asoció de manera significativa a una disminución de la variable de valoración combinada formada por muerte, infarto de miocardio y trombosis del *stent* (HR = 0,694) a los 2 meses, sin que hubiera un aumento significativo de las complicaciones hemorrágicas. Estos resultados concuerdan con los del estudio CURRENT/OASIS-7 (Clopidogrel optimal loading dose Usage to Reduce recurrent Events/Optimal Antiplatelet Strategy for InterventionS; Congreso de 2009 de la European Society of Cardiology, Barcelona, España). En este estudio multicéntrico, aleatorizado y de grupos paralelos, se incluyó a 25.087 pacientes con SCA en los que se había programado una angiografía en las 72 h siguientes a la llegada al hospital. Se les asignó aleatoriamente una dosis alta (600 mg de clopidogrel el primer día, seguidos de 150 mg una vez al día durante 7 días, seguidos de 75 mg diarios durante el resto del mes) o una dosis estándar de clopidogrel durante 1 mes. En ese estudio se utilizó un diseño factorial 2 × 2 y se asignó también aleatoriamente a los pacientes la administración de dosis altas (300-325 mg diarios) o bajas (75-100 mg diarios) de ácido acetilsalicílico. Aunque el estudio no identificó una diferencia significativa

para la variable de valoración principal (combinación de muerte cardiovascular, infarto de miocardio e ictus a los 30 días) en el conjunto de la población en estudio, la pauta de dosis altas de clopidogrel redujo el riesgo de trombosis en el *stent* en un 30% y el riesgo de infarto de miocardio en un 22% en el subgrupo de pacientes tratados con ICP (n = 17.232), mientras que no se observó efecto beneficioso alguno en los pacientes que no fueron tratados con ICP. Sin embargo, el efecto beneficioso observado en el subgrupo de ICP se vio limitado por un aumento de las hemorragias mayores en el grupo de dosis altas, aunque esto no fue significativo para las hemorragias intracerebrales o mortales. No hubo diferencias significativas de eficacia ni de sangrados entre dosis altas y bajas de ácido acetilsalicílico, aunque sí se observó una tendencia a una tasa más elevada de hemorragias digestivas en el grupo de dosis alta (el 0,38 frente al 0,24%; p = 0,051).

Ha surgido también un gran interés por el aumento de la dosis de clopidogrel en función del grado de respuesta de un determinado paciente, en lo que se ha definido como un tratamiento «a medida» o «individualizado». Bonello et al^{121,122} observaron que las dosis de carga adicionales de 600 mg de clopidogrel (hasta un máximo de 2.400 mg) administradas a pacientes con respuesta pobre (tratamiento «a medida») reducen las tasas de episodios adversos, incluida la trombosis del *stent*, en comparación con los pacientes tratados de forma convencional, sin que con ello aumente el riesgo de sangrado. La eficacia y la seguridad del tratamiento individualizado con una dosis de mantenimiento alta de clopidogrel en los pacientes con una respuesta baja a la dosis estándar de este fármaco se están evaluando actualmente en varios ensayos clínicos en curso, entre ellos: GRAVITAS (Gauging Responsiveness With a VerifyNow Assay: Impact on Thrombosis and Safety; NCT00645918)¹²³, ARCTIC (Double Randomization of a Monitoring Adjusted Antiplatelet Treatment Versus a Common Antiplatelet Treatment for DES Implantation, and Interruption Versus Continuation of Double Antiplatelet Therapy; NCT00827411) y DANTE (Dual Antiplatelet Therapy Tailored on the Extent of Platelet Inhibition, NCT00774475).

Tratamiento antiagregante plaquetario triple

La adición de un tercer fármaco antiagregante plaquetario es una opción que se puede considerar tanto en la fase aguda de tratamiento como en la fase de mantenimiento. Los inhibidores de la GPIIb/IIIa pueden usarse en la fase aguda, puesto que aumentan notablemente la inhibición plaquetaria cuando se añaden al uso de clopidogrel⁴⁴. Los estudios en los que se ha evaluado el tratamiento

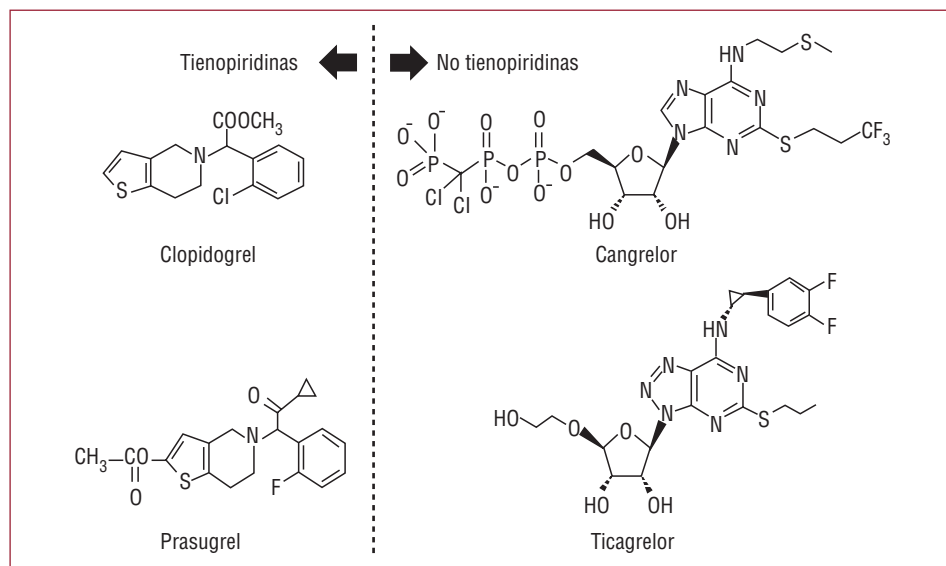


Fig. 3. Estructura química de los antagonistas de los receptores P2Y₁₂.

individualizado en función del grado de respuesta en comparación con el tratamiento antiagregante plaquetario estándar han obtenido resultados prometedores. En una cohorte de pacientes con pobre respuesta al clopidogrel ($n = 149$) que fueron remitidos para ICP electivo y fueron asignados aleatoriamente a un «grupo convencional» (tratamiento antiagregante plaquetario doble estándar) o a un «grupo activo» (adición de abciximab al tratamiento antiagregante plaquetario doble), Cuisset et al¹²⁴ observaron que los pacientes del grupo activo presentaban una tasa de episodios cardiovasculares a 1 mes significativamente inferior (*odds ratio* [OR] = 2,8). En el ensayo 3T/2R (Tailoring Treatment With Tirofiban in Patients Showing Resistance to Aspirin and/or Resistance to Clopidogrel), recientemente publicado, se incluyó a pacientes con angina estable o inestable de bajo riesgo a los que se practicaba un ICP electivo y respondían mal ($n = 263$) al ácido acetilsalicílico o al clopidogrel. Se los asignó aleatoriamente a la adición de tirofiban ($n = 132$) o placebo ($n = 131$) sobre la pauta estándar de ácido acetilsalicílico y clopidogrel. La tasa de eventos cardiovasculares adversos mayores en un plazo de 30 días se redujo en el grupo de tirofiban (el 3,8 frente al 10,7%), sin que hubiera aumento alguno del riesgo de sangrado¹²⁵.

En la fase de mantenimiento del tratamiento, se ha observado que el empleo adyuvante de cilostazol añadido al doble tratamiento antiagregante plaquetario estándar aumenta el grado de inhibición plaquetaria¹²⁶. El aumento de la inhibición plaquetaria obtenido con este tratamiento triple puede contribuir a la mejor evolución clínica observada en los pacientes a los que se practica ICP, incluyendo las tasas de trombosis del *stent*¹²⁷⁻¹²⁹. Es de destacar que este efecto beneficioso no parece verse limitado por

un aumento de los episodios de sangrado¹²⁷. Sin embargo, el uso de cilostazol se ve dificultado por la elevada frecuencia de efectos secundarios, principalmente cefaleas, palpitaciones y alteraciones gastrointestinales¹²⁶.

Nuevos antagonistas del receptor P2Y₁₂

Los efectos beneficiosos alcanzados con el bloqueo de la cascada de señales iniciada en el P2Y₁₂ en los pacientes con enfermedad coronaria, en cuanto a la prevención de nuevos episodios recurrentes, son indiscutibles. Así pues, está justificada la búsqueda de nuevos fármacos con mayores efectos inhibidores y una menor variabilidad que la del clopidogrel (fig. 3). En la actualidad, hay varios nuevos inhibidores de P2Y₁₂ que se encuentran en diferentes fases de desarrollo clínico^{130,131} (tabla 2). En este apartado se presenta una visión general de estos nuevos fármacos.

Prasugrel

El prasugrel, una tienopiridina de tercera generación, es un profármaco que se administra por vía oral y debe sufrir una biotransformación hepática para convertirse en su metabolito activo antes de ejercer su efecto de bloqueo irreversible del receptor P2Y₁₂¹³². La principal diferencia farmacocinética respecto al clopidogrel es que el prasugrel se convierte en su metabolito activo de manera más efectiva, a través de un proceso que comporta una hidrólisis producida por carboxiesterasas, principalmente en el intestino, seguido de un único paso dependiente del CYP hepático. Dado que los metabolitos activos del clopidogrel y del prasugrel son equipotentes en cuanto a la inhibición plaquetaria,

TABLA 2. Inhibidores de P2Y₁₂ plaquetarios

	Clopidogrel	Prasugrel	Cangrelor	Ticagrelor	Elinogrel
Grupo	Tienopiridina	Tienopiridina	Análogo de ATP	Ciclopentiltiazolopirimidina	Quinazolinodiona
Estado de desarrollo	Aprobado en 1997	Aprobado en 2009	Fase III completada en 2009	Fase III completada en 2009	Fase II en curso
Administración	Oral	Oral	Parenteral	Oral	Oral y parenteral
Biodisponibilidad	Profármaco	Profármaco	Acción directa	Acción directa	Acción directa
Inhibición de receptores	Irreversible	Irreversible	Reversible	Reversible	Reversible
Frecuencia	Diaria	Diaria	Bolo e infusión	Dos veces al día	Dos veces al día

ATP: adenosintrifosfato.

la mayor producción de metabolito activo que se obtiene con prasugrel proporciona una inhibición plaquetaria superior¹³². Además, el prasugrel tiene un inicio de acción más rápido y una menor variabilidad interindividual de respuesta que el clopidogrel, incluso cuando éste último se administra en pautas de dosis altas^{132,133}.

En el ensayo TRITON-TIMI 38 se evaluó la eficacia clínica y la seguridad del prasugrel (dosis de carga de 60 mg seguida de una dosis de mantenimiento de 10 mg), en comparación con las pautas de dosis de carga y mantenimiento estándar de clopidogrel, en 13.608 pacientes con un SCA de riesgo moderado a alto tratados con ICP¹³⁴. En este estudio de fase III, aleatorizado, a doble ciego y de grupos paralelos, comparado con el clopidogrel, el prasugrel obtuvo una reducción relativa significativa, del 19% (el 9,9% con prasugrel frente al 12,1% con clopidogrel; HR = 0,81; p < 0,001), en las tasas de la variable de valoración principal (combinación de muerte cardiovascular, infarto de miocardio no mortal e ictus no mortal), así como una reducción significativa de las tasas de trombosis del *stent* (el 9,7 frente al 11,9%; HR = 0,81; p = 0,0001)¹³⁵, durante un periodo de seguimiento de 15 meses. Esto se produjo a costa de un aumento del riesgo de hemorragias mayores según criterios TIMI, no relacionadas con *bypass* coronario (el 2,4 frente al 1,8%; p = 0,03), que se observaron sobre todo en la fase de mantenimiento con prasugrel¹³⁴. Una característica importante de este ensayo es la realización de un análisis de beneficio clínico neto (una combinación de las variables de valoración de eficacia y de hemorragia), en el que el prasugrel continuó siendo superior a pesar del mayor número de sangrados (el 12,2 frente al 13,9%; HR = 0,87; p = 0,004). El efecto clínico beneficioso del prasugrel se debió en gran parte a una notable reducción de los IM no mortales, mientras que no se observaron diferencias en cuanto a la mortalidad y los ictus. Determinados subgrupos parecieron obtener un mayor beneficio con el empleo de prasugrel, como fue el caso de los pacientes con diabetes mellitus¹³⁶ y los pacientes con IAMCEST¹³⁷, en los que

no se observó aumento alguno del riesgo hemorrágico. En cambio, el análisis neto mencionado anteriormente no mostró beneficio en los pacientes de edad avanzada (≥ 75 años) ni en los que tenían un peso < 60 kg, y evidenció un efecto neto negativo en los pacientes con antecedentes de ictus o accidente isquémico cerebral transitorio¹³⁴. Un análisis de marca temporal de ese ensayo puso de manifiesto una reducción significativa de los episodios isquémicos en el grupo de prasugrel al tercer día, que persistía posteriormente durante todo el periodo de seguimiento¹³⁸. Es importante señalar que este análisis indicó un efecto clínico beneficioso y continuo al obtener una mayor inhibición plaquetaria durante la fase de mantenimiento del tratamiento.

Las autoridades reguladoras han aprobado recientemente el prasugrel para uso clínico, pero tan sólo en el contexto de los pacientes con SCA a los que se practica un ICP. La eficacia clínica del prasugrel en pacientes con angina inestable/SCASEST que reciben tratamiento médico está siendo evaluada actualmente en el ensayo TRILOGY-SCA (Targeted Platelet Inhibition to Clarify the Optimal Strategy to Medically Manage Acute Coronary Syndromes) (NCT00699998).

Ticagrelor

El ticagrelor es una ciclopentiltiazolopirimidina de administración oral, que inhibe de manera directa y reversible el receptor P2Y₁₂ plaquetario^{132,139}. Sus propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas son las siguientes: *a*) absorción e inicio de acción rápidas; *b*) inhibición de la agregación plaquetaria superior a la obtenida con clopidogrel, y *c*) desaparición rápida de la acción, puesto que tiene una semivida de 12 h (requiere administración dos veces al día)^{140,141}. En el ensayo PLATO (Platelet Inhibition and Patient Outcomes), recientemente publicado, se evaluó el efecto beneficioso del ticagrelor (dosis de carga de 180 mg seguida de 90 mg dos veces al día) en comparación con clopidogrel (dosis de carga de 300-600 mg seguida de 75 mg

diarios) en la prevención de los episodios cardiovasculares en 18.624 pacientes con SCA, con o sin elevación del segmento ST¹⁴². En este ensayo, el tratamiento con ticagrelor redujo de manera significativa la tasa de episodios de la variable de valoración principal (muerte por causas vasculares, infarto de miocardio o ictus) a los 12 meses (el 12,3 frente al 10,2%; HR = 0,84; $p = 0,0001$) y es de destacar que redujo también la tasa de muertes cardiovasculares (el 4 frente al 5,1%; $p = 0,001$), muertes por cualquier causa (el 4,5 frente al 5,9%; $p < 0,001$) y la frecuencia de trombosis del *stent* definida o probable (el 2,2 frente al 2,9%; $p = 0,02$) en el subgrupo de pacientes tratados con ICP. Aunque no se observó aumento alguno de las hemorragias mayores aplicando la definición establecida en el protocolo (el 11,6 frente al 11,2%; $p = 0,43$), el ticagrelor se asoció a una tasa superior de hemorragias mayores no relacionadas con *bypass* coronario (el 4,5 frente al 3,8%; $p = 0,03$). Al utilizar la definición TIMI de hemorragia mayor no relacionada con *bypass* en el ensayo TRITON, hubo un aumento similar en la tasa de hemorragias con ticagrelor (el 2,8 frente al 2,2%; $p = 0,03$). Además, aparecieron algunos elementos de preocupación en cuanto a la seguridad, no relacionados con las hemorragias. La disnea fue más frecuente en el grupo de ticagrelor (el 13,8 frente al 7,8%; $p < 0,001$), y ello motivó una tasa significativamente superior de abandonos del tratamiento en comparación con clopidogrel (el 0,9 frente al 0,1%; $p < 0,001$). Además, los pacientes en el grupo de ticagrelor presentaron un aumento significativamente superior de los valores de creatinina y ácido úrico respecto a la situación basal, en comparación con lo observado en el grupo de clopidogrel, al cabo de 1 y 12 meses ($p < 0,001$ en ambos casos), así como un porcentaje superior de pausas ventriculares (≥ 3 s) en la primera semana ($p = 0,01$), si bien no hubo diferencias en los episodios de bradicardia. Estos efectos secundarios no hemorrágicos probablemente sean atribuibles a efectos del ticagrelor o sus metabolitos en lugares distintos de su diana terapéutica.

Cangrelor

El cangrelor es un análogo de ATP de administración intravenosa, que inhibe de manera reversible y directa, sin biotransformación, el receptor P2Y₁₂^{132,139}. Las principales propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas de cangrelor son: *a*) inicio de acción rápido, puesto que alcanza las concentraciones estables en unos minutos; *b*) grado elevado de inhibición plaquetaria ($> 90\%$); *c*) efectos dosis-dependientes, y *d*) desaparición rápida de la acción, puesto que tiene una semivida extremadamente breve (2-5 min) a causa de una rápida

desactivación por ectonucleotidasas plasmáticas^{143,144}. Los resultados prometedores obtenidos en estudios de fase II, que demostraron que el cangrelor es un inhibidor plaquetario potente con un perfil relativamente seguro^{143,144}, no se han corroborado en estudios de fase III. El programa CHAMPION (Cangrelor Versus Standard Therapy to Achieve Optimal Management of Platelet Inhibition) incluyó los ensayos CHAMPION ($n = 8.716$) y CHAMPION-PLATFORM ($n = 5.362$). Dichos estudios tuvieron como objetivo evaluar la eficacia del cangrelor en pacientes, la mayoría de ellos con SCA, tratados con ICP. El tratamiento con cangrelor no fue superior a la hora de reducir las tasas de la variable de valoración principal (combinación de muerte por cualquier causa, infarto de miocardio o revascularización guiada por la presencia de isquemia a las 48 horas (comparado con el uso de clopidogrel (el 7,5% frente al 7,1%, OR = 1,05; $p = 0,56$) en el CHAMPION-PCI¹⁴⁵, o comparado con placebo (el 7,0% frente al 8,0%; OR = 0,87; $p = 0,17$) en el CHAMPION-PLATFORM¹⁴⁶. Sin embargo, las propiedades farmacológicas del cangrelor hacen que este fármaco sea prometedor en el contexto de los pacientes que necesitan una intervención quirúrgica que requiere una estrategia antiagregante plaquetaria de puente, lo que está siendo estudiado en el ensayo BRIDGE (NCT 00767507), actualmente en curso.

Elinogrel

El elinogrel es un nuevo inhibidor del P2Y₁₂ de acción directa y reversible, que puede administrarse por vía oral o intravenosa¹⁴⁷. Actualmente se encuentra en las fases preliminares del desarrollo, pero los estudios de fase I han mostrado interesantes propiedades farmacológicas: *a*) inicio de acción rápido (casi inmediato si se administra por vía intravenosa); *b*) grado de inhibición plaquetaria superior a la del clopidogrel, y *c*) desaparición rápida de la acción, pues su semivida es de 50 min o 12 h según se administre por vía intravenosa u oral, respectivamente¹⁴⁷. Recientemente se han presentado los resultados de un estudio farmacodinámico en el Congreso de 2008 de la American Heart Association (New Orleans, Louisiana, Estados Unidos), en el que se puso de manifiesto que una sola dosis oral de elinogrel mejoró la inhibición plaquetaria en pacientes estables con enfermedad coronaria que respondían mal al clopidogrel¹⁴⁸. En la actualidad, el ensayo en curso INNOVATE (a Randomized, Double-Blind, Active-Controlled Trial to Evaluate Intravenous and Oral PRT060128, a Selective and Reversible P2Y₁₂ Inhibitor, vs Clopidogrel, as a Novel Antiplatelet Therapy in Patients Undergoing Non-Urgent PCI) (NCT00751231) está evaluando la eficacia clínica, la actividad biológica, la tolerabilidad y la seguridad

del elinogrel en pacientes tratados con ICP no urgente, mediante el análisis de tres dosis diferentes (oral 50, 100 y 150 mg dos veces al día tras un bolo intravenoso).

CONCLUSIONES

La inhibición del receptor P2Y₁₂ plaquetario con el empleo de clopidogrel ha supuesto un avance importante en el tratamiento de la enfermedad aterotrombótica, en especial en los casos de SCA tratados con ICP. A pesar del claro beneficio clínico asociado al clopidogrel en estos pacientes, experiencias clínicas y de laboratorio ha permitido identificar algunas de sus limitaciones, la más relevante de las cuales es la amplia variedad existente en el perfil de respuesta inhibitoria plaquetaria. Se han involucrado factores genéticos, celulares y clínicos en la variabilidad de respuesta al clopidogrel, que se ha demostrado que se asocia a una evolución clínica adversa. Así pues, está claramente justificada la búsqueda de nuevas estrategias para optimizar la inhibición plaquetaria. De hecho, el desarrollo de nuevos bloqueadores de los receptores P2Y₁₂ con unos perfiles farmacocinéticos y farmacodinámicos más favorables constituye un nuevo e importante paso en este campo. La evaluación de los ensayos a gran escala recientemente presentados y los resultados que aportarán las investigaciones clínicas en curso proporcionarán los fundamentos futuros para el uso de pautas de tratamiento antiagregante plaquetario individualizadas y más específicas.

AGRADECIMIENTOS

Queremos expresar nuestra gratitud a la Dra. Mariana Muñoz por su ayuda en la preparación de las figuras.

BIBLIOGRAFÍA

- Fuster V, Moreno PR, Fayad ZA, Corti R, Badimon JJ. Atherothrombosis and high-risk plaque: part I: evolving concepts. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46:937-54.
- Davi G, Patrono C. Platelet activation and atherothrombosis. *N Engl J Med*. 2007;357:2482-94.
- Badimón L, Vilahur G. Enfermedad aterotrombótica coronaria: avances en el tratamiento antiplaquetario. *Rev Esp Cardiol*. 2008;61:501-13.
- Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ*. 2002;324:71-86.
- Patrono C, García Rodríguez LA, Landolfi R, Baigent C. Low-dose aspirin for the prevention of atherothrombosis. *N Engl J Med*. 2005;353:2373-83.
- Angiolillo DJ, Fernández-Ortiz A, Bernardo E, Alfonso F, Macaya C, Bass TA, et al. Variability in individual responsiveness to clopidogrel: clinical implications, management, and future perspectives. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49:1505-16.
- Ferreiro JL, Angiolillo DJ. Clopidogrel response variability: current status and future directions. *Thromb Haemost*. 2009;102:7-14.
- Kahner BN, Shankar H, Murugappan S, Prasad GL, Kunapuli SP. Nucleotide receptor signaling in platelets. *J Thromb Haemost*. 2006;4:2317-26.
- Storey RF, Newby LJ, Heptinstall S. Effects of P2Y₁ and P2Y₁₂ receptor antagonists on platelet aggregation induced by different agonists in human whole blood. *Platelets*. 2001;12:443-7.
- Gachet C. ADP receptors of platelets and their inhibition. *Thromb Haemost*. 2001;86:222-32.
- Turner NA, Moake JL, McIntire LV. Blockade of adenosine diphosphate receptors P2Y₁₂ and P2Y₁ is required to inhibit platelet aggregation in whole blood under flow. *Blood*. 2001;98:3340-5.
- Shankar H, Garcia A, Prabhakar J, Kim S, Kunapuli SP. P2Y₁₂ receptor-mediated potentiation of thrombin-induced thromboxane A₂ generation in platelets occurs through regulation of Erk1/2 activation. *J Thromb Haemost*. 2006;4:638-47.
- Schömig A, Neumann FJ, Kastrati A, Schühlen H, Blasini R, Hadamitzky M, et al. A randomized comparison of antiplatelet and anticoagulant therapy after the placement of coronary-artery stents. *N Engl J Med*. 1996;334:1084-9.
- Leon MB, Baim DS, Popma JJ, Gordon PC, Cutlip DE, Ho KK, et al. A clinical trial comparing three antithrombotic-drug regimens after coronary-artery stenting. Stent Anticoagulation Restenosis Study Investigators. *N Engl J Med*. 1998;339:1665-71.
- Bertrand ME, Legrand V, Boland J, Fleck E, Bonnier J, Emmanuelson H, et al. Randomized multicenter comparison of conventional anticoagulation versus antiplatelet therapy in unplanned and elective coronary stenting. The full anticoagulation versus aspirin and ticlopidine (fantastic) study. *Circulation*. 1998;98:1597-603.
- Urban P, Macaya C, Rupprecht HJ, Kiemeneij F, Emanuelsson H, Fontanelli A, et al. Randomized evaluation of anticoagulation versus antiplatelet therapy after coronary stent implantation in high-risk patients: the multicenter aspirin and ticlopidine trial after intracoronary stenting (MATTIS). *Circulation*. 1998;98:2126-32.
- Bertrand ME, Rupprecht HJ, Urban P, Gershlick AH; CLASSICS Investigators. Double-blind study of the safety of clopidogrel with and without a loading dose in combination with aspirin compared with ticlopidine in combination with aspirin after coronary stenting: the clopidogrel aspirin stent international cooperative study (CLASSICS). *Circulation*. 2000;102:624-9.
- Cadroy Y, Bossavy JP, Thalamas C, Sagnard L, Sakariassen K, Boneu B. Early potent antithrombotic effect with combined aspirin and a loading dose of clopidogrel on experimental arterial thrombogenesis in humans. *Circulation*. 2000;101:2823-8.
- Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, Chrolavicius S, Tognoni G, Fox KK; 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.
- Mehta SR, Yusuf S, Peters RJ, Bertrand ME, Lewis BS, Natarajan MK, et al. Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events trial (CURE) Investigators. Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI-CURE study. *Lancet*. 2001;358:527-33.
- Sabatine MS, Cannon CP, Gibson CM, López-Sendón JL, Montalescot G, Theroux P, et al. CLARITY-TIMI 28 Investigators. Addition of clopidogrel to aspirin and fibrinolytic therapy for myocardial infarction with ST-segment elevation. *N Engl J Med*. 2005;352:1179-89.

22. Chen ZM, Jiang LX, Chen YP, Xie JX, Pan HC, Peto R, et al. COMMIT (ClopIdogrel and Metoprolol in Myocardial Infarction Trial) collaborative group: Addition of clopidogrel to aspirin in 45,852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2005;366:1607-21.
23. Steinhubl SR, Berger PB, Mann JT 3rd, Fry ET, DeLago A, Wilmer C, et al. CREDO Investigators. Clopidogrel for the Reduction of Events During Observation. Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2002;288:2411-20.
24. Anderson JL, Adams CD, Antman EM, Bridges CR, Califf RM, Casey DE Jr, et al. ACC/AHA 2007 guidelines for the management of patients with unstable angina/non-ST-Elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2002 Guidelines for the Management of Patients With Unstable Angina/Non-ST-Elevation Myocardial Infarction) developed in collaboration with the American College of Emergency Physicians, the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and the Society of Thoracic Surgeons endorsed by the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation and the Society for Academic Emergency Medicine. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50:e1-157.
25. Bassand JP, Hamm CW, Ardissino D, Boersma E, Budaj A, Fernández-Avilés F, et al. Guía de Práctica Clínica para el diagnóstico y tratamiento del síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST. *Rev Esp Cardiol*. 2007;60:1070.e1-80.
26. Antman EM, Hand M, Armstrong PW, Bates ER, Green LA, Halasyamani LK, et al. 2007 focused update of the ACC/AHA 2004 guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51:210-47.
27. Van de Werf F, Bax J, Betriu A, Blomstrom-Lundqvist C, Crea F, Falk V, et al. Guía de práctica clínica de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC). Manejo del infarto agudo de miocardio en pacientes con elevación persistente del segmento ST. *Rev Esp Cardiol*. 2009;62:e1-47.
28. 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.
29. Silber S, Albertsson P, Fernandez-Avilés F, Camici PG, Colombo A, Hamm C, et al. Guías de Práctica Clínica sobre intervencionismo coronario percutáneo. *Rev Esp Cardiol*. 2005;58:679-728.
30. Angiolillo DJ. Pruebas de función plaquetaria en la práctica clínica: ¿estamos preparados para que pasen a la primera línea? *Rev Esp Cardiol*. 2009;62:113-6.
31. Alfonso F, Angiolillo DJ. Platelet function assessment to predict outcomes after coronary interventions: hype or hope? *J Am Coll Cardiol*. 2006;48:1751-4.
32. Angiolillo DJ, Fernández-Ortiz A, Bernardo E, Ramírez C, Sabaté M, Bañuelos C, et al. High clopidogrel loading dose during coronary stenting: effects on drug response and interindividual variability. *Eur Heart J*. 2004;25:1903-10.
33. Patti G, Colonna G, Pasceri V, Pepe LL, Montinaro A, Di Sciascio G. Randomized trial of high loading dose of clopidogrel for reduction of periprocedural myocardial infarction in patients undergoing coronary intervention: results from the ARMYDA-2 (Antiplatelet therapy for Reduction of MYocardial Damage during Angioplasty) study. *Circulation*. 2005;111:2099-106.
34. Cuisset T, Frere C, Quilici J, Morange PE, Nait-Saidi L, Carvajal J, et al. Benefit of a 600-mg loading dose of clopidogrel on platelet reactivity and clinical outcomes in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome undergoing coronary stenting. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48:1339-45.
35. Gurbel PA, Bliden KP, Zaman KA, Yoho JA, Hayes KM, Tantry US. Clopidogrel loading with eptifibatide to arrest the reactivity of platelets: results of the Clopidogrel Loading With Eptifibatide to Arrest the Reactivity of Platelets (CLEAR PLATELETS) study. *Circulation*. 2005;111:1153-9.
36. Lev EI, Patel RT, Maresh KJ, Guthikonda S, Granada J, DeLao T, et al. Aspirin and clopidogrel drug response in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the role of dual drug resistance. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47:27-33.
37. Cuisset T, Frere C, Quilici J, Morange PE, Nait-Saidi L, Mielot C, et al. High post-treatment platelet reactivity is associated with a high incidence of myonecrosis after stenting for non-ST elevation acute coronary syndromes. *Thromb Haemost*. 2007;97:282-7.
38. Marucci R, Panizza R, Antonucci E, Poli S, Gori AM, Valente S, et al. Residual platelet reactivity is an independent predictor of myocardial injury in acute myocardial infarction patients on antiaggregant therapy. *Thromb Haemost*. 2007;98:844-51.
39. Cuisset T, Frere C, Quilici J, Barbou F, Morange PE, Hovasse T, et al. High post-treatment platelet reactivity identified low-responders to dual antiplatelet therapy at increased risk of recurrent cardiovascular events after stenting for acute coronary syndrome. *J Thromb Haemost*. 2006;4:542-9.
40. Hochholzer W, Trenk D, Bestehorn HP, Fischer B, Valina CM, Ferenc M, et al. Impact of the degree of peri-interventional platelet inhibition after loading with clopidogrel on early clinical outcome of elective coronary stent placement. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48:1742-50.
41. Frere C, Cuisset T, Quilici J, Camoin L, Carvajal J, Morange, et al. ADP-induced platelet aggregation and platelet reactivity index VASP are good predictive markers for clinical outcomes in non-ST elevation acute coronary syndrome. *Thromb Haemost*. 2007;98:838-43.
42. Patti G, Nusca A, Mangiacapra F, Gatto L, D'Ambrosio A, Di Sciascio G. Point-of-care measurement of clopidogrel responsiveness predicts clinical outcome in patients undergoing percutaneous coronary intervention: results of the ARMYDA-PRO (Antiplatelet therapy for Reduction of MYocardial Damage during Angioplasty-Platelet Reactivity Predicts Outcome) study. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52:1128-33.
43. Matetzky S, Shenkman B, Guetta V, Shechter M, Bienart R, Goldenberg I, et al. Clopidogrel resistance is associated with increased risk of recurrent atherothrombotic events in patients with acute myocardial infarction. *Circulation*. 2004;109:3171-5.
44. Gurbel PA, Bliden KP, Guyer K, Cho PW, Zaman KA, Kreutz RP, et al. Platelet reactivity in patients and recurrent events post-stenting: results of the PREPARE POST-STENTING Study. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46:1820-6.
45. Geisler T, Langer H, Wydimus M, Göhring K, Zürn C, Bigalke B, et al. Low response to clopidogrel is associated with cardiovascular outcome after coronary stent implantation. *Eur Heart J*. 2006;27:2420-5.
46. Bliden KP, DiChiara J, Tantry US, Bassi AK, Chaganti SK, Gurbel PA. Increased risk in patients with high platelet aggregation receiving chronic clopidogrel therapy undergoing percutaneous coronary intervention: is the current antiplatelet therapy adequate? *J Am Coll Cardiol*. 2007;49:657-66.
47. Bonello L, Paganelli F, Arpin-Bornet M, Auquier P, Sampol J, Dignat-George F, et al. Vasodilator-stimulated phosphoprotein phosphorylation analysis prior to percutaneous coronary intervention for exclusion of postprocedural major adverse cardiovascular events. *J Thromb Haemost*. 2007;5:1630-6.

48. Angiolillo DJ, Bernardo E, Sabaté M, Jiménez-Quevedo P, Costa MA, Palazuelos J, et al. Impact of platelet reactivity on cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus and coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50:1541-7.
49. Price MJ, Endemann S, Gollapudi RR, Valencia R, Stinis CT, Levisay JP, et al. Prognostic significance of post-clopidogrel platelet reactivity assessed by a point-of-care assay on thrombotic events after drug-eluting stent implantation. *Eur Heart J*. 2008;29:992-1000.
50. Marcucci R, Gori AM, Paniccia R, Giusti B, Valente S, Giglioli C, et al. Cardiovascular death and nonfatal myocardial infarction in acute coronary syndrome patients receiving coronary stenting are predicted by residual platelet reactivity to ADP detected by a point-of-care assay: a 12-month follow-up. *Circulation*. 2009;119:237-42.
51. De Miguel A, Cuellas C, Diego A, Samaniego B, Alonso D, Fernández F, et al. La reactividad plaquetaria post-tratamiento predice los eventos adversos a largo plazo mejor que la respuesta al clopidogrel en pacientes con síndrome coronario agudo sin elevación del ST. *Rev Esp Cardiol*. 2009;62:126-35.
52. Barragan P, Bouvier JL, Roquebert PO, Macaluso G, Commeau P, Comet B, et al. Resistance to thienopyridines: clinical detection of coronary stent thrombosis by monitoring of vasodilator-stimulated phosphoprotein phosphorylation. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2003;59:295-302.
53. Ajzenberg N, Aubry P, Huisse MG, Cachier A, El Amara W, Feldman LJ, et al. Enhanced shear-induced platelet aggregation in patients who experience subacute stent thrombosis: a case-control study. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45:1753-6.
54. Gurbel PA, Bliden KP, Samara W, Yoho JA, Hayes K, Fish MZ, et al. Clopidogrel effect on platelet reactivity in patients with stent thrombosis: results of the CREST Study. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46:1827-32.
55. Blindt R, Stellbrink K, De Taeye A, Müller R, Kiefer P, Yagmur E, et al. The significance of vasodilator-stimulated phosphoprotein for risk stratification of stent thrombosis. *Thromb Haemost*. 2007;98:1329-34.
56. Buonamici P, Marcucci R, Migliorini A, Gensini GF, Santini A, Paniccia R, et al. Impact of platelet reactivity after clopidogrel administration on drug-eluting stent thrombosis. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49:2312-7.
57. Sibbing D, Braun S, Morath T, Mehilli J, Vogt W, Schömig A, et al. Platelet reactivity after clopidogrel treatment assessed with point-of-care analysis and early drug-eluting stent thrombosis. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53:849-56.
58. Marín F, González-Conejero R, Capranzano P, Bass TA, Roldán V, Angiolillo DJ. Pharmacogenetics in cardiovascular antithrombotic therapy. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54:1041-57.
59. Taubert D, Von Beckerath N, Grimberg G, Lazar A, Jung N, Goesser T, et al. Impact of P-glycoprotein on clopidogrel absorption. *Clin Pharmacol Ther*. 2006;80:486-501.
60. Simon T, Verstuyft C, Mary-Krause M, Quteineh L, Drouet E, Méneveau N, et al. French Registry of Acute ST-Elevation and Non-ST-Elevation Myocardial Infarction (FAST-MI) Investigators. Genetic determinants of response to clopidogrel and cardiovascular events. *N Engl J Med*. 2009;360:363-75.
61. Shuldiner AR, O'Connell JR, Bliden KP, Gandhi A, Ryan K, Horenstein RB, et al. Association of cytochrome P450 2C19 genotype with the antiplatelet effect and clinical efficacy of clopidogrel therapy. *JAMA*. 2009;302:849-57.
62. Angiolillo DJ, Fernandez-Ortiz A, Bernardo E, Ramírez C, Cavallari U, Trabetti E, et al. Contribution of gene sequence variations of the hepatic cytochrome P450 3A4 enzyme to variability in individual responsiveness to clopidogrel. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2006;26:1895-900.
63. Suh JW, Koo BK, Zhang SY, Park KW, Cho JY, Jang JJ, et al. Increased risk of atherothrombotic events associated with cytochrome P450 3A5 polymorphism in patients taking clopidogrel. *CMAJ*. 2006;174:1715-22.
64. Brandt JT, Close SL, Iturria SJ, Payne CD, Farid NA, Ernest CS 2nd, et al. Common polymorphisms of CYP2C19 and CYP2C9 affect the pharmacokinetic and pharmacodynamic response to clopidogrel but not prasugrel. *J Thromb Haemost*. 2007;5:2429-36.
65. Mega JL, Close SL, Wiviott SD, Shen L, Hockett RD, Brandt JT, et al. Cytochrome p-450 polymorphisms and response to clopidogrel. *N Engl J Med*. 2009;360:354-62.
66. Collet JP, Hulot JS, Pena A, Villard E, Esteve JB, Silvain J, et al. Cytochrome P450 2C19 polymorphism in young patients treated with clopidogrel after myocardial infarction: a cohort study. *Lancet*. 2009;373:309-17.
67. Sibbing D, Stegheer J, Latz W, Koch W, Mehilli J, Dörrler K, et al. Cytochrome P450 2C19 loss-of-function polymorphism and stent thrombosis following percutaneous coronary intervention. *Eur Heart J*. 2009;30:916-22.
68. Giusti B, Gori AM, Marcucci R, Saracini C, Sestini I, Paniccia R, et al. Relation of cytochrome P450 2C19 loss-of-function polymorphism to occurrence of drug-eluting coronary stent thrombosis. *Am J Cardiol*. 2009;103:806-11.
69. Varenhorst C, James S, Erlinge D, Brandt JT, Braun OO, Man M, et al. Genetic variation of CYP2C19 affects both pharmacokinetic and pharmacodynamic responses to clopidogrel but not prasugrel in aspirin-treated patients with coronary artery disease. *Eur Heart J*. 2009;30:1744-52.
70. Hulot JS, Bura A, Villard E, Azizi M, Remones V, Goyenvalle C, et al. Cytochrome P450 2C19 loss-of-function polymorphism is a major determinant of clopidogrel responsiveness in healthy subjects. *Blood*. 2006;108:2244-7.
71. Trenk D, Hochholzer W, Fromm MF, Chialda LE, Pahl A, Valina CM, et al. Cytochrome P450 2C19 681G>A polymorphism and high on-clopidogrel platelet reactivity associated with adverse 1-year clinical outcome of elective percutaneous coronary intervention with drug-eluting or bare-metal stents. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51:1925-34.
72. Fontana P, Dupont A, Gandrille S, Bachelot-Loza C, Reny JL, Aiach M, et al. Adenosine diphosphate-induced platelet aggregation is associated with P2Y₁₂ gene sequence variations in healthy subjects. *Circulation*. 2003;108:989-95.
73. Angiolillo DJ, Fernandez-Ortiz A, Bernardo E, Ramírez C, Cavallari U, Trabetti E, et al. Lack of association between the P2Y₁₂ receptor gene polymorphism and platelet response to clopidogrel in patients with coronary artery disease. *Thromb Res*. 2005;116:491-7.
74. Angiolillo DJ, Fernández Ortiz A, Bernardo E, Ramírez C, Cavallari U, Trabetti E, et al. Variability in platelet aggregation following sustained aspirin and clopidogrel treatment in patients with coronary heart disease and influence of the 807C/T polymorphism of the glycoprotein Ia Gene. *Am J Cardiol*. 2005;96:1095-9.
75. Cuisset T, Frere C, Quilici J, Morange PE, Saut N, Romero-Barra M, et al. Lack of association between the 807 C/T polymorphism of glycoprotein Ia gene and post-treatment platelet reactivity after aspirin and clopidogrel in patients with acute coronary syndrome. *Thromb Haemost*. 2007;97:212-7.
76. Angiolillo DJ, Fernandez-Ortiz A, Bernardo E, Alfonso F, Sabaté M, Fernández C, et al. PIA polymorphism and platelet reactivity following clopidogrel loading dose in patients undergoing coronary stent implantation. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2004;15:89-93.
77. Lev EI, Patel RT, Guthikonda S, Lopez D, Bray PF, Kleiman NS. Genetic polymorphisms of the platelet receptors P2Y₁₂ (P2Y₁) and GP IIIa and response to aspirin and clopidogrel. *Thromb Res*. 2007;119:355-60.
78. Smith SM, Judge HM, Peters G, Armstrong M, Dupont A, Gaussem P, et al. PAR-1 genotype influences platelet aggregation and procoagulant responses in patients with

- coronary artery disease prior to and during clopidogrel therapy. *Platelets*. 2005;16:340-5.
79. Cesari F, Marcucci R, Caporale R, Panicia R, Romano E, Gensini GF, et al. Relationship between high platelet turnover and platelet function in high-risk patients with coronary artery disease on dual antiplatelet therapy. *Thromb Haemost*. 2008;99:930-5.
80. Guthikonda S, Alviar CL, Vaduganathan M, Arikian M, Tellez A, DeLao T, et al. Role of reticulated platelets and platelet size heterogeneity on platelet activity after dual antiplatelet therapy with aspirin and clopidogrel in patients with stable coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52:743-9.
81. Lau WC, Gurbel PA, Watkins PB, Neer CJ, Hopp AS, Carville DG, et al. Contribution of hepatic cytochrome P450 3A4 metabolic activity to the phenomenon of clopidogrel resistance. *Circulation*. 2004;109:166-71.
82. Angiolillo DJ, Bernardo E, Ramírez C, Costa MA, Sabaté M, Jiménez-Quevedo P, et al. Insulin therapy is associated with platelet dysfunction in patients with type 2 diabetes mellitus on dual oral antiplatelet treatment. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48:298-304.
83. Angiolillo DJ, Fernández-Ortiz A, Bernardo E, Ramírez C, Sabaté M, Jiménez-Quevedo P, et al. Platelet function profiles in patients with type 2 diabetes and coronary artery disease on combined aspirin and clopidogrel treatment. *Diabetes*. 2005;54:2430-5.
84. Capranzano P, Ferreiro JL, Kodlipet D, Alissa R, Darlington A, Charlton RK, et al. Comparative assessment of platelet P2Y₁₂ signaling in type 2 diabetes mellitus versus non diabetic subjects. *Eur Heart J*. 2009;30 Suppl 1:P1309.
85. Soffer D, Moussa I, Harjai KJ, Boura JA, Dixon SR, Grines CL, et al. Impact of angina class on inhibition of platelet aggregation following clopidogrel loading in patients undergoing coronary intervention: do we need more aggressive dosing regimens in unstable angina? *Catheter Cardiovasc Interv*. 2003;59:21-5.
86. Sibbing D, Von Beckerath O, Schömig A, Kastrati A, Von Beckerath N. Platelet function in clopidogrel-treated patients with acute coronary syndrome. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2007;18:335-9.
87. Geisler T, Anders N, Paterok M, Langer H, Stellos K, Lindemann S, et al. Platelet response to clopidogrel is attenuated in diabetic patients undergoing coronary stent implantation. *Diabetes Care*. 2007;30:372-4.
88. Serebruany V, Pokov I, Kuliczowski W, Chesebro J, Badimon J. Baseline platelet activity and response after clopidogrel in 257 diabetics among 822 patients with coronary artery disease. *Thromb Haemost*. 2008;100:76-82.
89. Angiolillo DJ, Fernández-Ortiz A, Bernardo E, Barrera Ramírez C, Sabaté M, Fernandez C, et al. Platelet aggregation according to body mass index in patients undergoing coronary stenting: should clopidogrel loading-dose be weight adjusted? *J Invasive Cardiol*. 2004;16:169-74.
90. Sibbing D, Von Beckerath O, Schömig A, Kastrati A, Von Beckerath N. Impact of body mass index on platelet aggregation after administration of a high loading dose of 600 mg of clopidogrel before percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol*. 2007;100:203-5.
91. 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;107:32-7.
92. Neubauer H, Günesdogan B, Hanefeld C, Spiecker M, Mügge A. Lipophilic statins interfere with the inhibitory effects of clopidogrel on platelet function —a flow cytometry study. *Eur Heart J*. 2003;24:1744-9.
93. Saw J, Steinhubl SR, Berger PB, Kereiakes DJ, Serebruany VL, Brennan D, et al. Clopidogrel for the Reduction of Events During Observation Investigators. Lack of adverse clopidogrel-atorvastatin clinical interaction from secondary analysis of a randomized, placebo-controlled clopidogrel trial. *Circulation*. 2003;108:921-4.
94. Saw J, Brennan DM, Steinhubl SR, Bhatt DL, Mak KH, Fox K, et al. CHARISMA Investigators. Lack of evidence of a clopidogrel-statin interaction in the CHARISMA trial. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50:291-5.
95. Lim MJ, Spencer FA, Gore JM, Dabbous OH, Agnelli G, Kline-Rogers EM, et al. GRACE Investigators. Impact of combined pharmacologic treatment with clopidogrel and a statin on outcomes of patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: perspectives from a large multinational registry. *Eur Heart J*. 2005;26:1063-9.
96. Angiolillo DJ, Alfonso F. Clopidogrel-statin interaction: myth or reality? *J Am Coll Cardiol*. 2007;50:296-8.
97. Siller-Matula JM, Lang I, Christ G, Jilma B. Calcium-channel blockers reduce the antiplatelet effect of clopidogrel. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52:1557-63.
98. Gremmel T, Steiner S, Seidinger D, Koppensteiner R, Panzer S, Kopp CW. Calcium-channel blockers decrease clopidogrel-mediated platelet inhibition. *Heart*. 2009 Aug 16 [Epub ahead of print].
99. Li XQ, Andersson TB, Ahlström M, Weidolf L. Comparison of inhibitory effects of the proton pump-inhibiting drugs omeprazole, esomeprazole, lansoprazole, pantoprazole, and rabeprazole on human cytochrome P450 activities. *Drug Metab Dispos*. 2004;32:821-7.
100. Gilard M, Arnaud B, Cornily JC, Le Gal G, Lacut K, Le Calvez G, et al. Influence of omeprazole on the antiplatelet action of clopidogrel associated with aspirin: the randomized, double-blind OCLA (Omeprazole CLOpidogrel Aspirin) study. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51:256-60.
101. Sibbing D, Morath T, Stegherr J, Braun S, Vogt W, Hadamitzky M, et al. Impact of proton pump inhibitors on the antiplatelet effects of clopidogrel. *Thromb Haemost*. 2009;101:714-9.
102. Siller-Matula JM, Spiel AO, Lang IM, Kreiner G, Christ G, Jilma B. Effects of pantoprazole and esomeprazole on platelet inhibition by clopidogrel. *Am Heart J*. 2009;157:148.e1-5.
103. Small DS, Farid NA, Payne CD, Weerakkody GJ, Li YG, Brandt JT, et al. Effects of the proton pump inhibitor lansoprazole on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of prasugrel and clopidogrel. *J Clin Pharmacol*. 2008;48:475-84.
104. Ho PM, Maddox TM, Wang L, Fihn SD, Jesse RL, Peterson ED, et al. Risk of adverse outcomes associated with concomitant use of clopidogrel and proton pump inhibitors following acute coronary syndrome. *JAMA*. 2009;301:937-44.
105. Juurlink DN, Gomes T, Ko DT, Szmitko PE, Austin PC, Tu JV, et al. A population-based study of the drug interaction between proton pump inhibitors and clopidogrel. *CMAJ*. 2009;180:713-8.
106. O'Donoghue M, Braunwald E, Antman EM, Murphy SA, Bates ER, Rozenman Y, et al. Pharmacodynamic effect and clinical efficacy of clopidogrel and prasugrel with or without a proton-pump inhibitor: an analysis of two randomised trials. *Lancet*. 2009;374:989-97.
107. Faber MS, Fuhr U. Time response of cytochrome P450 1A2 activity on cessation of heavy smoking. *Clin Pharmacol Ther*. 2004;76:178-84.
108. Bliden KP, Dichiara J, Lawal L, Singla A, Antonino MJ, Baker BA, et al. The association of cigarette smoking with enhanced platelet inhibition by clopidogrel. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52:531-3.
109. Gremmel T, Steiner S, Seidinger D, Koppensteiner R, Panzer S, Kopp CW. Smoking promotes clopidogrel-mediated platelet inhibition in patients receiving dual antiplatelet therapy. *Thromb Res*. 2009 [Epub ahead of print].
110. Desai NR, Mega JL, Jiang S, Cannon CP, Sabatine MS. Interaction between cigarette smoking and clinical benefit of clopidogrel. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53:1273-8.

111. Saraff KY, Steinhubl SR, Hsu AP, Topol EJ. Smoking influences the effectiveness of dual antiplatelet therapy on long-term outcomes following percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47:36B.
112. Yousef AM, Arafat T, Bulatova NR, Al-Zumyly R. Smoking behaviour modulates pharmacokinetics of orally administered clopidogrel. *J Clin Pharm Ther*. 2008;33:439-49.
113. Montalescot G, Sideris G, Meuleman C, Bal-dit-Sollier C, Lellouche N, Steg PG, et al. ALBION Trial Investigators. A randomized comparison of high clopidogrel loading doses in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: the ALBION (Assessment of the Best Loading Dose of Clopidogrel to Blunt Platelet Activation, Inflammation and Ongoing Necrosis) trial. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48:931-8.
114. Von Beckerath N, Taubert D, Pogatsa-Murray G, Schömig E, Kastrati A, Schömig A. Absorption, metabolism, and antiplatelet effects of 300-, 600-, and 900-mg loading doses of clopidogrel: results of the ISAR-CHOICE (Intracoronary Stenting and Antithrombotic Regimen: Choose Between 3 High Oral Doses for Immediate Clopidogrel Effect) Trial. *Circulation*. 2005;112:2946-50.
115. Lotrionte M, Biondi-Zoccai GG, Agostoni P, Abbate A, Angiolillo DJ, Valgimigli M, et al. Meta-analysis appraising high clopidogrel loading in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol*. 2007;100:1199-206.
116. Von Beckerath N, Kastrati A, Wiecek A, Pogatsa-Murray G, Sibbing D, Graf I, et al. A double-blind, randomized study on platelet aggregation in patients treated with a daily dose of 150 or 75 mg of clopidogrel for 30 days. *Eur Heart J*. 2007;28:1814-9.
117. Angiolillo DJ, Shoemaker SB, Desai B, Yuan H, Charlton RK, Bernardo E, et al. Randomized comparison of a high clopidogrel maintenance dose in patients with diabetes mellitus and coronary artery disease: results of the Optimizing Antiplatelet Therapy in Diabetes Mellitus (OPTIMUS) study. *Circulation*. 2007;115:708-16.
118. Angiolillo DJ, Bernardo E, Palazuelos J, Desai B, Weisberg I, Alfonso F, et al. Functional impact of high clopidogrel maintenance dosing in patients undergoing elective percutaneous coronary interventions. Results of a randomized study. *Thromb Haemost*. 2008;99:161-8.
119. Angiolillo DJ, Costa MA, Shoemaker SB, Desai B, Bernardo E, Suzuki Y, et al. Functional effects of high clopidogrel maintenance dosing in patients with inadequate platelet inhibition on standard dose treatment. *Am J Cardiol*. 2008;101:440-5.
120. Lemesle G, Delhay C, Sudre A, Broucqsaule D, Rosey G, Bauters C, et al. Impact of high loading and maintenance dose of clopidogrel within the first 15 days after percutaneous coronary intervention on patient outcome. *Am Heart J*. 2009;157:375-82.
121. Bonello L, Camoin-Jau L, Arques S, Boyer C, Panagides D, Wittenberg O, et al. Adjusted clopidogrel loading doses according to vasodilator-stimulated phosphoprotein phosphorylation index decrease rate of major adverse cardiovascular events in patients with clopidogrel resistance: a multicenter randomized prospective study. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51:1404-11.
122. Bonello L, Camoin-Jau L, Armero S, Com O, Arques S, Burignat-Bonello C, et al. Tailored clopidogrel loading dose according to platelet reactivity monitoring to prevent acute and subacute stent thrombosis. *Am J Cardiol*. 2009;103:5-10.
123. Price MJ, Berger PB, Angiolillo DJ, Teirstein PS, Tanguay JF, Kandzari DE, et al. Evaluation of individualized clopidogrel therapy after drug-eluting stent implantation in patients with high residual platelet reactivity: design and rationale of the GRAVITAS trial. *Am Heart J*. 2009;157:818-24.
124. Cuisset T, Frere C, Quilici J, Morange PE, Mouret JP, Bali L, et al. Glycoprotein IIb/IIIa inhibitors improve outcome after coronary stenting in clopidogrel nonresponders. *JACC Cardiovasc Interv*. 2008;1:649-53.
125. Valgimigli M, Campo G, De Cesare N, Meliga E, Vranckx P, Furgieri A, et al. Tailoring Treatment With Tirofiban in Patients Showing Resistance to Aspirin and/or Resistance to Clopidogrel (3T/2R) Investigators. Intensifying platelet inhibition with tirofiban in poor responders to aspirin, clopidogrel, or both agents undergoing elective coronary intervention: results from the double-blind, prospective, randomized Tailoring Treatment with Tirofiban in Patients Showing Resistance to Aspirin and/or Resistance to Clopidogrel study. *Circulation*. 2009;119:3215-22.
126. Angiolillo DJ, Capranzano P, Goto S, Aslam M, Desai B, Charlton RK, et al. A randomized study assessing the impact of cilostazol on platelet function profiles in patients with diabetes mellitus and coronary artery disease on dual antiplatelet therapy: results of the OPTIMUS-2 study. *Eur Heart J*. 2008;29:2202-11.
127. Douglas JS Jr, Holmes DR Jr, Kereiakes DJ, Grines CL, Block E, Ghazzal ZM, et al. Cilostazol for Restenosis Trial (CREST) Investigators. Coronary stent restenosis in patients treated with cilostazol. *Circulation*. 2005;112:2826-32.
128. Lee SW, Park SW, Hong MK, Kim YH, Lee BK, Song JM, et al. Triple versus dual antiplatelet therapy after coronary stenting: impact on stent thrombosis. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46:1833-7.
129. Biondi-Zoccai GG, Lotrionte M, Anselmino M, Moretti C, Agostoni P, Testa L, et al. Systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials appraising the impact of cilostazol after percutaneous coronary intervention. *Am Heart J*. 2008;155:1081-9.
130. Angiolillo DJ. ADP receptor antagonism: what's in the pipeline? *Am J Cardiovasc Drugs*. 2007;7:423-32.
131. Angiolillo DJ, Bhatt DL, Gurbel PA, Jennings LK. Advances in antiplatelet therapy: agents in clinical development. *Am J Cardiol*. 2009;103 Suppl 1:A40-51.
132. Angiolillo DJ, Capranzano P. Pharmacology of emerging novel platelet inhibitors. *Am Heart J*. 2008;156 Suppl:S10-5.
133. Wiviott SD, Trenk D, Frelinger AL, O'Donoghue M, Neumann FJ, Michelson AD, et al. PRINCIPLE-TIMI 44 Investigators. Prasugrel compared with high loading- and maintenance-dose clopidogrel in patients with planned percutaneous coronary intervention: the Prasugrel in Comparison to Clopidogrel for Inhibition of Platelet Activation and Aggregation-Thrombolysis in Myocardial Infarction 44 trial. *Circulation*. 2007;116:2923-32.
134. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, Montalescot G, Ruzyllo W, Gottlieb S, et al. TRITON-TIMI 38 Investigators. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2007;357:2001-15.
135. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, Horvath I, Keltai M, Herrman JP, et al. TRITON-TIMI 38 Investigators. Intensive oral antiplatelet therapy for reduction of ischemic events including stent thrombosis in patients with acute coronary syndromes treated with percutaneous coronary intervention and stenting in the TRITON-TIMI 38 trial: a subanalysis of a randomized trial. *Lancet*. 2008;371:1353-63.
136. Wiviott SD, Braunwald E, Angiolillo DJ, Meisel S, Dalby AJ, Verheugt FW, et al. TRITON-TIMI 38 Investigators. Greater clinical benefit of more intensive oral antiplatelet therapy with prasugrel in patients with diabetes mellitus in the trial to assess improvement in therapeutic outcomes by optimizing platelet inhibition with prasugrel-Thrombolysis in Myocardial Infarction 38. *Circulation*. 2008;118:1626-36.
137. Montalescot G, Wiviott SD, Braunwald E, Murphy SA, Gibson CM, McCabe CH, et al. TRITON-TIMI 38 investigators. Prasugrel compared with clopidogrel in patients undergoing percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction (TRITON-TIMI 38): double-blind, randomised controlled trial. *Lancet*. 2009;373:723-31.
138. Antman EM, Wiviott SD, Murphy SA, Voitek J, Hasin Y, Widimsky P, et al. Early and late benefits of prasugrel

- in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention: a TRITON-TIMI 38 (TRial to Assess Improvement in Therapeutic Outcomes by Optimizing Platelet Inhibition with Prasugrel-Thrombolysis In Myocardial Infarction) analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51:2028-33.
139. Angiolillo DJ, Guzman LA. Clinical overview of promising nonthienopyridine antiplatelet agents. *Am Heart J*. 2008;156: S23-8.
140. Husted S, Emanuelsson H, Heptinstall S, Sandset PM, Wickens M, Peters G. Pharmacodynamics, pharmacokinetics, and safety of the oral reversible P2Y₁₂ antagonist AZD6140 with aspirin in patients with atherosclerosis: a double-blind comparison to clopidogrel with aspirin. *Eur Heart J*. 2006;27:1038-47.
141. Storey RF, Husted S, Harrington RA, Heptinstall S, Wilcox RG, Peters G, et al. Inhibition of platelet aggregation by AZD6140, a reversible oral P2Y₁₂ receptor antagonist, compared with clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50:1852-6.
142. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, Cannon CP, Emanuelsson H, Held C, et al; for the PLATO Investigators. Ticagrelor versus Clopidogrel in Patients with Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med*. 2009;361:1-13.
143. Storey RF, Oldroyd KG, Wilcox RG. Open multicentre study of the P2T receptor antagonist AR-C69931MX assessing safety, tolerability and activity in patients with acute coronary syndromes. *Thromb Haemost*. 2001;85:401-7.
144. Storey RF, Wilcox RG, Heptinstall S. Comparison of the pharmacodynamic effects of the platelet ADP receptor antagonists clopidogrel and AR-C69931MX in patients with ischaemic heart disease. *Platelets*. 2002;13:407-13.
145. Harrington RA, Stone GW, McNulty S, White HD, Lincoff AM, Gibson CM, et al. Platelet Inhibition with Cangrelor in Patients Undergoing PCI. *N Engl J Med*. 2009 [Epub ahead of print].
146. Bhatt DL, Lincoff AM, Gibson CM, Stone GW, McNulty S, Montalescot G, et al; the CHAMPION PLATFORM Investigators. Intravenous Platelet Blockade with Cangrelor during PCI. *N Engl J Med*. 2009 [Epub ahead of print].
147. Gretler D, Conley P, Andre P, Jurek M, Pandey A, Romanko K, et al. "First In Human" Experience With PRT060128, A New Direct-acting, Reversible, P2Y₁₂ Inhibitor For IV and Oral Use. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49:326A.
148. Gurbel P, Conley P, Andre P, Stephens G, Gretler DD, Jurek M, et al. Oral Dosing of PRT060128, a Novel Direct-acting, Reversible P2Y₁₂ Antagonist Overcomes High Platelet Reactivity in Patients Non-responsive to Clopidogrel Therapy. *Circulation*. 2008;118:S972.