

## Pruebas de función plaquetaria en la práctica clínica: ¿estamos preparados para que pasen a la primera línea?

Dominick J. Angiolillo

Division of Cardiology. University of Florida College of Medicine. Jacksonville. Florida. Estados Unidos.

Las plaquetas desempeñan un papel clave en la aparición de las complicaciones trombóticas en pacientes con síndromes coronarios agudos (SCA) o en los tratados con intervenciones coronarias percutáneas (ICP)<sup>1</sup>. En consecuencia, el cumplimiento del tratamiento antiagregante plaquetario, en especial el de los antiagregantes plaquetarios orales ácido acetilsalicílico y clopidogrel, constituye una medida de prevención secundaria fundamental en esos pacientes<sup>1</sup>. Sin embargo, en los últimos años se han acumulado datos que indican que un número considerable de pacientes continúa presentando complicaciones trombóticas<sup>2</sup> a pesar de cumplir el tratamiento antiagregante plaquetario combinado de ácido acetilsalicílico y clopidogrel. Este fenómeno se ha atribuido en parte a una inhibición insuficiente de una o ambas dianas de los antiagregantes plaquetarios orales, la enzima COX-1 en el caso de ácido acetilsalicílico y el receptor P2Y12 del ADP en el caso de clopidogrel, y que se ha denominado «resistencia» a los fármacos antiagregantes plaquetarios<sup>2</sup>. Aunque actualmente hay controversia respecto a la prueba más adecuada y al valor de corte óptimo para definir a un individuo como resistente a un antiagregante plaquetario específico<sup>3</sup>, la evidencia sobre sus implicaciones pronósticas aumenta continuamente, lo que indica que este fenómeno es algo más que una simple curiosidad de laboratorio<sup>2</sup>. El estudio de De Miguel Castro et al<sup>4</sup> que se presenta en este número de REVISTA ESPAÑOLA DE CARDIOLOGÍA ciertamente respalda esta nueva entidad clínica. Evalúan las repercusiones de la respuesta individual al tratamiento con clopidogrel en la evolución clínica observada al año de seguimiento en 179 pacientes con SCA sin elevación del segmen-

to ST (SCASEST). Se obtuvo un seguimiento completo en el 90% de los pacientes y se registró una tasa de eventos adversos cardíacos mayores (MACE) del 11%. La función plaquetaria se valoró mediante un dispositivo para uso en el lugar de asistencia (VerifyNow P2Y12), que mostró que tanto el grado de inhibición plaquetaria como la reactividad de las plaquetas después del tratamiento se asociaban a un aumento del riesgo de MACE. Sin embargo, tan sólo la reactividad plaquetaria después del tratamiento predecía los MACE de manera independiente. Los autores identificaron también un valor de corte de 175 URP (unidades de reactividad de P2Y12) como el que mejor predecía la aparición de MACE en su población, con una *odds ratio* de 3,9.

Hay que felicitar a De Miguel Castro et al<sup>4</sup> por este estudio, que no sólo confirma el valor pronóstico de las pruebas de función plaquetaria, en especial las de la reactividad plaquetaria después del tratamiento, sino que también aporta una perspectiva novedosa e importante en este campo. Hasta la fecha, la mayoría de los estudios que han evaluado las pruebas de función plaquetaria y la evolución clínica se han basado en técnicas como la agregometría por transmisión de luz o la citometría de flujo, que no están disponibles de manera universal, son laboriosas y requieren la intervención de personal cualificado, con el consiguiente aumento de los costes totales<sup>2,3</sup>. Estos factores han limitado de manera importante el uso de las pruebas de función plaquetaria en la práctica clínica diaria. En este estudio se utilizó el sistema VerifyNow P2Y12, un método novedoso de análisis en el lugar de asistencia, que valora específicamente los efectos inducidos por el clopidogrel. Aunque este método muestra una buena correlación con la agregometría por transmisión de luz, son pocos los estudios que han corroborado su valor pronóstico en el ámbito clínico (tabla 1)<sup>4-8</sup>. Así pues, los resultados de este estudio constituyen un avance prometedor hacia nuestros objetivos futuros de conseguir pautas de tratamiento antitrombótico individualizadas que requieren un sistema de valoración sencillo y fácil de implementar en la práctica clínica diaria<sup>9</sup>. Cabe argumentar que el valor de corte identificado en el

VÉASE ARTÍCULO EN PÁGS. 126-35

Correspondencia: D. J. Angiolillo, MD, PhD.  
Division of Cardiology. University of Florida College of Medicine-Jacksonville. 655 West 8th Street. Jacksonville, FL – 32209. Estados Unidos.  
Correo electrónico: dominick.angiolillo@jax.ufl.edu

Full English text available from: [www.revespcardiol.org](http://www.revespcardiol.org)

**TABLA 1. Reactividad plaquetaria medida con el ensayo VerifyNow P2Y12 y evolución clínica**

Estudio	Pacientes, n	Valor punto de corte del ensayo VerifyNow P2Y12	Población de pacientes	Correlación con los resultados	Variable de valoración
De Miguel Castro et al <sup>4</sup>	179	URP $\geq$ 175	SCASEST	Sí	MACE a 1 año
Price et al <sup>5</sup>	380	URP $\geq$ 235	ICP electiva	Sí	MACE a 6 meses
Patti et al <sup>6</sup>	160	URP $\geq$ 240	ICP no urgente	Sí	MACE a 30 días
Cuisset et al <sup>7</sup>	106	Inhibición $\leq$ 15%	ICP electiva	Sí	IM periintervención
Buch et al <sup>8</sup>	330	N/A	ICP electiva	No	MACE a 6 meses

ICP: intervención coronaria percutánea; IM: infarto de miocardio; MACE: acontecimientos adversos cardíacos mayores (*major adverse cardiac events*); N/A: no aplicable; SCASEST: síndrome coronario agudo sin elevación del ST; URP: índice de reactividad de P2Y12.

estudio de De Miguel Castro et al<sup>4</sup> difiere del de otros estudios (con un valor de URP más bajo) (tabla 1). Sin embargo, las diferencias en el perfil de riesgo de la población estudiada, la definición de los MACE, la duración del seguimiento y la pauta de tratamiento antitrombótico utilizada son factores que pueden influir en estos resultados<sup>9</sup>. Además, este estudio amplía nuestro conocimiento sobre las pruebas de función plaquetaria a un grupo seleccionado de pacientes, los que presentan un SCASEST, independientemente de su tratamiento (ICP, quirúrgico, médico). Hasta la fecha, muchos estudios han investigado la capacidad de respuesta a clopidogrel en poblaciones de pacientes heterogéneas<sup>10</sup> y, excepto en un estudio<sup>11</sup>, siempre en pacientes tratados con ICP<sup>10</sup>. Finalmente, la mayor parte de los estudios actuales han evaluado las repercusiones pronósticas a corto o medio plazo de las pruebas de función plaquetaria, mientras que éste es de los pocos que confirman su utilidad a largo plazo.

El estudio de De Miguel Castro et al<sup>4</sup> tiene varias limitaciones que conviene abordar. La tasa total de episodios adversos fue baja (11%), lo que aumenta la probabilidad de que el azar interviniera en los resultados obtenidos. Hubo un número considerable de pacientes (34%) tratados médicamente. No puede descartarse la posibilidad de que un tratamiento más enérgico de estos pacientes en su fase aguda pudiera haber producido resultados diferentes. Esto último es importante, porque los autores incluyeron la necesidad de revascularización, que se dio en un 28% de los pacientes, entre las variables de valoración. Además, el hecho de que se utilizara una dosis de carga inicial de 300 mg en vez de 600 mg de clopidogrel, que se asocia a una mayor reactividad plaquetaria después del tratamiento, pudiera ser un indicador de infratratamiento. De hecho, la mayor reactividad plaquetaria que se da con una pauta que utiliza una dosis de carga de 300 mg se ha asociado a un aumento del riesgo de infarto de miocardio<sup>10</sup>. Este fenómeno se produjo en un 33% de los pacientes de este estudio. El seguimiento clínico sólo se pudo realizar en el 90% de los pacientes. En consecuencia, intuitivamente parece que los resulta-

dos obtenidos en el 10% de población no disponible para el seguimiento puedan tener importancia y esto podría haber influido en los resultados del estudio.

Llegados a este punto, cabe preguntarse si el uso de las pruebas de función plaquetaria en la práctica clínica ya está preparado para pasar a la primera línea. La dificultad a la hora de abordar esta cuestión está en determinar qué hacer con los resultados obtenidos desde un punto de vista clínico. Hay varias estrategias posibles para superar una respuesta insuficiente a los fármacos antiagregantes plaquetarios; por ejemplo: *a*) aumentar la dosis de carga y de mantenimiento de clopidogrel; *b*) añadir un fármaco antiplaquetario adicional como el inhibidor de la glucoproteína IIb/IIIa o cilostazol (inhibidor específico de la fosfodiesterasa III), o *c*) utilizar un nuevo fármaco antiagregante plaquetario más potente. Las dosis de carga elevadas de clopidogrel ( $\geq$  600 mg) potencian la inhibición plaquetaria<sup>12</sup> y el empleo de dosis de carga repetidas de 600 mg (hasta llegar a 2.400 mg) para conseguir que los pacientes resistentes sean más sensibles al fármaco se ha asociado a una mejora de los resultados en un pequeño estudio piloto<sup>13</sup>. El aumento de la dosis de mantenimiento de clopidogrel en pacientes con una respuesta subóptima al fármaco potencia la inhibición plaquetaria y su valor pronóstico actualmente es objetivo de varios estudios clínicos a gran escala<sup>14</sup>. El uso selectivo de un bolo de tirofiban a dosis altas en pacientes con resistencia a los antiagregantes plaquetarios a los que se practica una ICP electiva ha producido una reducción de las tasas de infarto de miocardio periintervención<sup>15</sup>. El tratamiento adyuvante con cilostazol añadido a ácido acetilsalicílico y clopidogrel aumenta la inhibición de P2Y12 en los pacientes diabéticos, lo que puede contribuir a mejorar su evolución clínica cuando reciben tratamiento con estos tres fármacos antiplaquetarios<sup>16,17</sup>. Sin embargo, el enfoque más prometedor para mejorar la respuesta a la medicación antiplaquetaria será el empleo de nuevos fármacos más potentes que se encuentran actualmente en una fase avanzada de valoración clínica<sup>18</sup>. De entre ellos, el pras-

grel se asocia a una mejor evolución clínica (en comparación con clopidogrel) en pacientes con SCA de alto riesgo tratados con ICP<sup>19</sup>. Los estudios farmacodinámicos han mostrado que se obtiene una mejor inhibición plaquetaria con prasugrel que con clopidogrel, a pesar de que se usen dosis de carga y de mantenimiento elevadas<sup>20</sup>. Los mejores resultados clínicos obtenidos con prasugrel se alcanzan a costa de un aumento de la tasa de hemorragias, en especial en determinados subgrupos<sup>19</sup>. Estos datos subrayan la necesidad de pautas de tratamiento antitrombótico individualizadas no sólo para reducir el riesgo de episodios isquémicos, sino también para reducir al mínimo el riesgo de hemorragia.

En resumen, la evidencia acumulada indica que las pruebas de función plaquetaria son un instrumento válido para definir el pronóstico a corto y largo plazo en pacientes con SCA/ICP. El desarrollo de sistemas de valoración en el lugar de asistencia, capaces de estudiar la función plaquetaria a la cabecera del paciente, permitirá su uso más amplio y, por consiguiente, definirá mejor su valor pronóstico en diversos contextos clínicos. Y lo que es más importante, estos dispositivos facilitarán la realización de ensayos clínicos a gran escala, en los que se apliquen pautas de tratamiento antitrombótico individualizadas. De cualquier modo, sólo cuando dispongamos de los resultados de estos ensayos podremos determinar si la presencia de una reactividad plaquetaria elevada durante el tratamiento con las pautas de antiagregantes plaquetarios recomendadas según las pruebas funcionales constituye simplemente un «marcador» del riesgo o representa un elemento clave en la etiopatogenia de las complicaciones isquémicas de los pacientes con SCA/ICP. Mientras tanto, las pruebas de función plaquetaria deben continuar siendo un instrumento para la investigación.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Badimón L, Vilahur G. Enfermedad aterotrombótica coronaria: avances en el tratamiento antiplaquetario. *Rev Esp Cardiol*. 2008;61:501-13.
2. Angiolillo DJ, Guzmán LA, Bass TA. Current antiplatelet therapies: benefits and limitations. *Am Heart J*. 2008;156(2 Suppl):S3-9.
3. Angiolillo DJ, Alfonso F. Platelet function testing and cardiovascular outcomes: steps forward in identifying the best predictive measure. *Thromb Haemost*. 2007;98:707-9.
4. De Miguel Castro A, Cuellas Ramón C, Diego Nieto A, Samaniego Lampón B, Alonso Rodríguez D, Fernández Vázquez F, et al. La reactividad plaquetaria postoperatoria 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.
5. 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.
6. 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.
7. Cuisset T, Hamilos M, Sarma J, Sarno G, Wyffels E, Vanderheyden M, et al. Relation of low response to clopidogrel assessed with point-of-care assay to periprocedural myonecrosis in patients undergoing elective coronary stenting for stable angina pectoris. *Am J Cardiol*. 2008;101:1700-3.
8. Buch AN, Singh S, Roy P, Javaid A, Smith KA, George CE, et al. Measuring aspirin resistance, clopidogrel responsiveness, and postprocedural markers of myonecrosis in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol*. 2007;99:1518-22.
9. Alfonso F, Angiolillo DJ. Platelet function assessment to predict outcomes after coronary interventions: hype or hope? *J Am Coll Cardiol*. 2006;48:1751-4.
10. 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.
11. 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.
12. 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.
13. 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.
14. 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.
15. Valgimigli M, Campo G, De Cesare N, Vranckx P, Hamon M, Angiolillo DJ, et al. Tailoring treatment with tirofiban in patients showing resistance to aspirin and/or resistance to clopidogrel (3T/2R). Rationale for the study and protocol design. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2008;22:313-20.
16. 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.
17. Lee SW, Park SW, Kim YH, Yun SC, Park DW, Lee CW, et al. Drug-eluting stenting followed by cilostazol treatment reduces late restenosis in patients with diabetes mellitus the DECLARE-DIABETES Trial (A Randomized Comparison of Triple Antiplatelet Therapy with Dual Antiplatelet Therapy After Drug-Eluting Stent Implantation in Diabetic Patients). *J Am Coll Cardiol*. 2008;51:1181-7.
18. Angiolillo DJ, Capranzano P. Pharmacology of emerging novel platelet inhibitors. *Am Heart J*. 2008;156(2 Suppl):S10-5.

19. 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.
20. 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.