

Inhibidores del receptor plaquetario P2Y₁₂. Parte 2 de 2: etiología, diagnóstico y manejo de la resistencia

Platelet P2Y₁₂ receptor inhibitors. Part 2 of 2:
Etiology, diagnosis and management of resistance

Germán Campuzano-Maya MD¹

Resumen: las enfermedades cardiovasculares, que comprenden las afecciones del corazón, del cerebro y de los vasos sanguíneos en general, representan la primera causa de muerte a nivel mundial con diecisiete millones y medio de muertes cada año, de los cuales una tercera parte se debe a eventos trombóticos. La antiagregación plaquetaria con diferentes agentes, incluidos los inhibidores del receptor plaquetario P2Y₁₂, se ha convertido en la piedra angular de la prevención primaria y secundaria y del tratamiento de las enfermedades cardiovasculares, entre ellas el infarto agudo de miocardio, la apoplejía y las enfermedades trombóticas. Sin embargo, varios estudios de investigación han demostrado que algunos individuos presentan disminución en la respuesta in vivo a estas sustancias, la cual se expresa como resistencia. En el primer módulo se abordó el papel de las plaquetas en la enfermedad aterotrombótica y se describieron los seis inhibidores del receptor plaquetario P2Y₁₂ disponibles para su uso clínico actual o a futuro: la ticlopidina, el clopidogrel, el prasugrel, el ticagrelor, el cangrelor y el elinogrel. En este segundo módulo se tratará el concepto de la resistencia a los inhibidores del receptor plaquetario P2Y₁₂ en particular al clopidogrel, la etiología de la resistencia y el monitoreo de la antiagregación con inhibidores del receptor plaquetario P2Y₁₂ mediante pruebas de función plaquetaria, como una manera de hacer una antiagregación personalizada; finalmente, se darán las pautas básicas para el manejo de la resistencia a los inhibidores del receptor plaquetario P2Y₁₂.

Palabras clave: antagonistas del receptor purinérgico P2Y, inhibidores de agregación plaquetaria, resistencia a medicamentos.

Campuzano-Maya G. Inhibidores del receptor plaquetario P2Y₁₂. Parte 2 de 2: etiología, diagnóstico y manejo de la resistencia. *Medicina & Laboratorio* 2017; 23: 113-148.

¹ Médico, especialista en Hematología y Patología Clínica. Docente Ad Honorem, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia. Médico Director, Laboratorio Clínico Hematológico. Grupo de Investigación en Patología Clínica. Medellín, Colombia.

Correo electrónico: gcm@lch.co

Conflicto de intereses: el autor declara que no tiene conflicto de intereses
Medicina & Laboratorio 2017; 23: 113-148

Módulo 1 (La Clínica y el Laboratorio), número 121. Editora Médica Colombiana S.A. 2017®
Recibido el 14 de marzo de 2017; aceptado el 17 de abril de 2017

Las enfermedades cardiovasculares, incluidas las afecciones del corazón, del cerebro y de los vasos sanguíneos en general, representan la principal causa de muerte a nivel mundial con 17.500.000 personas que pierden la vida por esta causa, según lo reportado por la Organización Mundial de la Salud (OMS) y otros órganos afines [1]. Alrededor del 50% de los eventos cardiovascular o cerebrovascular se presentan en pacientes con enfermedad vascular preexistente [2,3], los cuales se pudieron haber prevenido con medidas tan simples como la antiagregación plaquetaria. De esta manera, la antiagregación plaquetaria se convierte en la piedra angular en la prevención primaria de las enfermedades cardiovasculares, mediante el uso de la aspirina a pequeñas dosis [4], y en la prevención secundaria a través de la terapia combinada, usualmente dual con un inhibidor del receptor plaquetario P2Y₁₂ (p. ej. clopidogrel), orientada a prevenir o reducir los eventos isquémicos a futuro como el infarto agudo de miocardio, la trombosis de las endoprótesis vasculares, más conocidas como estents, y de los puentes coronarios, al igual que la enfermedad trombotica cerebrovascular [5-7].

El grave problema de los antiagregantes plaquetarios, como se ha observado en los últimos años, radica en que a pesar de que puedan estar bien indicados y que el paciente tenga una buena adherencia a ellos, no siempre son suficientes para controlar los eventos adversos de origen trombotico, o presentan una respuesta variable entre los individuos, lo que se ha denominado «resistencia» o «no respuesta» a los antiagregantes plaquetarios. Esta situación ha llevado a la necesidad de que se establezca un consenso basado en la evidencia sobre la antiagregación plaquetaria y su evaluación periódica con base en las pruebas de laboratorio

de función plaquetaria, en el contexto del riesgo de hemorragia o de trombosis, y apoyadas en la genética para la identificación de los mecanismos de resistencia, de forma que se brinde al paciente un «tratamiento personalizado» exitoso, como se ha venido proponiendo insistentemente y desde múltiples escenarios en los últimos diez años en la comunidad científica [8-29], y como ya lo establecen algunas guías de manejo [30-34] y textos especializados de hematología [35].

El objetivo de este segundo módulo es complementar uno anterior de **MEDICINA & LABORATORIO**, en donde se abordó la «resistencia a la aspirina» [36], y una primera parte del presente módulo en donde se analizaron aspectos relevantes para entender el papel de los inhibidores del receptor plaquetario P2Y₁₂ como el papel de las plaquetas en la trombosis, que abarca la fisiología de la adhesión y agregación plaquetaria y los mecanismos para la formación del trombo, y los diferentes inhibidores del receptor plaquetario P2Y₁₂ disponibles actualmente para uso clínico y en desarrollo como antiagregantes plaquetarios, donde se expusieron sus mecanismos de acción, la farmacodinámica y farmacocinética, su aplicación clínica, toxicidad y presentación comercial disponible a la fecha [37]. En el presente módulo se analizará la resistencia a los inhibidores del receptor plaquetario P2Y₁₂, desde su definición y prevalencia hasta su etiología; además, el manejo clínico de la antiagregación plaquetaria con estos inhibidores y las pruebas de función plaquetarias para el seguimiento de los pacientes bajo esta terapia y la detección de la resistencia a los antiagregantes. Finalmente, se presentarán algunas pautas para el manejo personalizado de la antiagregación plaquetaria y de los inhibidores del receptor plaquetario P2Y₁₂, en particular el clopidogrel.

Definición de la resistencia a los inhibidores del receptor plaquetario P2Y₁₂

Como en el caso de la resistencia a la aspirina [36,38], la resistencia a los inhibidores del receptor plaquetario P2Y₁₂, como el clopidogrel, bajo los términos «resistencia a...», «no respondedores» o «falta de respuesta a...» utilizados indistintamente, aún no tiene una definición universalmente aceptada. De igual manera, y similar a lo que se presenta con la resistencia a la aspirina [36,38], desde el punto de vista práctico, la resistencia a los inhibidores del receptor plaquetario P2Y₁₂ se puede definir de acuerdo con dos criterios:

1. Resistencia a uno de estos medicamentos *in vivo*, entendida como la incapacidad del medicamento para evitar eventos clínicos aterotrombóticos, a pesar de que el paciente lo esté tomando regularmente y en la dosis indicada.
2. Resistencia a uno de estos medicamentos *in vitro*, entendida como la incapacidad del medicamento para bloquear apropiadamente la reactividad plaquetaria, demostrado por pruebas de laboratorio, en un individuo que lo esté tomando regularmente y en la dosis indicada [39-44], como se analizará en el curso de este módulo.

Es importante aclarar que, además del concepto de resistencia existe el de «pseudoresistencia», en donde el primero tiene que ver con los aspectos íntimos de la farmacodinámica y su relación con el individuo, y el segundo a una falsa resistencia explicable por la no adherencia al tratamiento o a la mala calidad del medicamento, como se ha demostrado en el caso de la aspirina [45] y

que, por extensión, también se puede aplicar a los inhibidores del receptor plaquetario P2Y₁₂ [46].

Específicamente, la resistencia al clopidogrel fue reportada por vez primera en 2002 [47] y, a partir de este informe, en la literatura médica mundial se ha anunciado sistemáticamente esta situación [47-59]. La resistencia al prasugrel [46,60] y a la ticlopidina [61] también ha sido descrita, pero en el caso del ticagrelor, el cangrelor y el elinogrel hasta el momento no se han registrado, lo cual no necesariamente significa que no exista.

Prevalencia de la resistencia a los inhibidores del receptor plaquetario P2Y₁₂

La prevalencia de la resistencia a los inhibidores del receptor plaquetario P2Y₁₂, en particular al clopidogrel, el medicamento más representativo de este grupo, diagnosticada por métodos de laboratorio, de manera similar a como sucede con la resistencia a la aspirina [36,38], tiene un amplio rango que varía desde un porcentaje tan bajo como del 6% [58] a tan alto como del 44% [53], lo cual es explicable, en gran parte, en función de la población de pacientes estudiados, incluidas sus comorbilidades, la definición de resistencia y los métodos utilizados para establecerla, entre otras circunstancias. Para mayor información, en la **tabla 1** se muestra una selección de publicaciones que analizan la prevalencia de la resistencia al clopidogrel de acuerdo con las complicaciones cardiovasculares y las comorbilidades de los pacientes, las dosis de carga y de mantenimiento administradas y los criterios de laboratorio utilizados para definir la resistencia [47-59].

Tabla 1. Prevalencia de la resistencia a clopidogrel

Autor(es) y bibliografía	Año	N.º de pacientes	Tipo de pacientes	Dosis de clopidogrel (mg) carga/diaria	Definición de la resistencia al clopidogrel	Tiempo al cual se hace el análisis	Incidencia (%)
Jaremo y colaboradores [47]	2002	18	ICP	300/75	<40% del nivel basal en unión al fibrinógeno inducido por ADP	24 h	28
Gurbel y colaboradores [48]	2003	92	ICP	300/75	Cambio absoluto <10% en ADP-ATL	24 h	31–35
Müller y colaboradores [49]	2003	119	ICP	600/75	5 µM y 20 µM en agregación inducida por ADP, cambio relativo <10%	4 h	5–11
Mobley y colaboradores [50]	2004	50	ICP	300/75	1 µM en agregación inducida por ADP, tromboelastografía e ICHOR/Plateletworks, inhibición absoluta <10%	Pre and pos	30
Lepantalo y colaboradores [51]	2004	50	ICP	300/75	5 µM en agregación inducida por ADP y PFA-100, 10% de inhibición y 170 seg	2,5 h	40
Matetzky y colaboradores [52]	2004	60	ICP	300/75	5 µM en agregación inducida por ADP y ACP, cuarto cuartil de inhibición	Diario por 5 días	25
Angiolillo y colaboradores [53]	2005	48	ICP	300/75	6 µM en agregación inducida por ADP, inhibición relativa <40%	10 min, 4h, 24h	44
Angiolillo y colaboradores [54]	2005	52	Diabéticos-No diabéticos/EAC ICP	300	Inhibición relativa <10%	24 h	38/8
Gurbel y colaboradores [55]	2005	190	ICP	300 o 600/75	5 µM y 20 µM en agregación inducida por ADP, inhibición absoluta <10%	24 h	28–32/8
Dziewierz y colaboradores [56]	2005	31	EAC	300	20 µM en agregación inducida por ADP, cambio absoluto <10%	24 h	23
Lev y colaboradores [57]	2006	150	ICP	300	5 µM en agregación inducida por ADP, cambio absoluto <10%	20–24 h	24
Geisler y colaboradores [58]	2006	379	ICP	600	20 µM en agregación inducida por ADP, inhibición absoluta <30%	6 h	6
Buonamici y colaboradores [59]	2007	804	ICP	600/75	10 µM en agregación inducida por ADP, >70% de agregación postratamiento	12–18 h	13

ACP = analizador de cono y plaquetas, ADP = adenosín difosfato, ATL = agregometría de transmisión de luz, EAC = enfermedad de las arterias coronarias, ICP = intervención coronaria percutánea, PFA-100 = analizador de función plaquetaria 100, TEG = tromboelastografía

En relación con los demás inhibidores del receptor plaquetario P2Y₁₂ los trabajos, hasta el momento, son muy limitados; sin embargo, se ha informado una prevalencia de resistencia del 7,5% para el prasugrel [60] y hasta del 19% con la ticlopidina [61], aunque en la práctica clínica este último se encuentra en desuso; además, no se conoce la prevalencia de la resistencia al ticagrelor, el cangrelor y el elinogrel, lo cual no excluye la posibilidad de que exista; habrá que esperar.

Etiología de la resistencia a los inhibidores del receptor plaquetario P2Y₁₂

Igual a como sucede con la resistencia a la aspirina [36,38], la causa íntima de la resistencia a los inhibidores del receptor plaquetario P2Y₁₂ no está lo suficientemente aclarada. Son muchos los factores que pueden explicar la resistencia a los inhibidores del receptor plaquetario P2Y₁₂, entre los cuales se incluyen factores demográficos, factores genéticos relacionados con polimorfismos, factores celulares relacionados con estados de hiperactividad plaquetaria, interferencia medicamentosa e interferencia metabólica, relacionada con la conversión a su forma activa; además de las comorbilidades que pueda presentar el paciente.

Factores demográficos

Entre los factores demográficos se ha informado que con la edad aumenta la resistencia al clopidogrel [62], posiblemente relacionado con procesos inflamatorios crónicos propios de la edad avanzada, ya sea por comorbilidades o por progresión de la aterosclerosis. Igualmente, algunos estudios farmacodinámicos han demostrado que la edad avanzada (mayor o igual a 75 años de edad) se asocia, de forma indepen-

diente, con una mayor activación plaquetaria en los sujetos tratados con clopidogrel, que puede contribuir a la baja respuesta al tratamiento [63,64]. En cuanto al género, aunque se ha demostrado que las mujeres son a menudo más hiporespondedoras al clopidogrel en comparación con los hombres [65], un metaanálisis reciente (2015) ha evidenciado un beneficio antitrombótico y un riesgo hemorrágico similar entre ambos sexos [66].

De igual manera, la mala adherencia al tratamiento es uno de los principales factores implicados en los eventos cardiovasculares recurrentes y el desarrollo de resistencia en los pacientes ambulatorios [67]. Además de lo anterior, antes de clasificar a un paciente como resistente, en todos los casos en donde no se obtiene la respuesta terapéutica esperada, se debe considerar la pseudoresistencia, que como ya se mencionó está asociada al consumo de medicamentos falsificados o con problemas de biodisponibilidad o bioequivalencia, relacionadas con la calidad farmacéutica, como lo ha denunciado la comunidad científica [68], los organismos de salud como la Organización Mundial de la Salud [69,70] y los medios de comunicación nacionales [71,72] e internacionales [73], tanto con la aspirina como con el clopidogrel.

Factores genéticos relacionados con polimorfismos

Desde este punto de vista, son múltiples los mecanismos genéticos que pueden llevar a que uno de los inhibidores del receptor plaquetario P2Y₁₂, como el clopidogrel, no alcance, total o parcialmente, su objetivo como antiagregante plaquetario. Mediante estudios de farmacogenética se han evaluado diferentes genes involucrados en los efectos farmacocinéticos y farmacodinámi-

cos del clopidogrel [74]. Entre todos ellos se incluyen genes que codifican para proteínas y enzimas que participan en la absorción y el metabolismo hepático del clopidogrel, así como genes que codifican para receptores de la membrana plaquetaria, como se analizará en los siguientes subtítulos.

Factores asociados con proteínas y enzimas que participan en la absorción

El gen *ABCB1* (del inglés, *ATP binding cassette subfamily B member 1*), que codifica para la glicoproteína-P intestinal, también denominada transportador de resistencia a múltiples fármacos (MDR1; del inglés, *Multidrug Resistance Transporter*), limita la absorción del clopidogrel mediante un mecanismo de eflujo. Es así como los pacientes homocigotos para la variante alélica 3435C→T del *ABCB1* pueden presentar una reducción de la absorción y, por lo tanto, de la generación del metabolito activo, tras la administración de una dosis de clopidogrel, y dar como resultado una pobre antiagregación plaquetaria [75]. En consecuencia, se ha observado que los pacientes con esta variante alélica del *ABCB1* presentan una tasa más alta de riesgo de episodios cardiovasculares, incluidos la muerte por cualquier causa, el infarto agudo de miocardio y los accidentes cerebrovasculares, a pesar de estar recibiendo clopidogrel en la dosis indicada [76].

Factores asociados con proteínas y enzimas que participan en el metabolismo hepático

En los pasos metabólicos en los que el hígado convierte el clopidogrel en su metabolito activo intervienen diferentes isoenzimas de la familia del citocromo P450 (CYP), las isoenzimas CYP3A4, CYP3A5, CYP2C9 y CYP1A2 intervienen en uno de los dos pasos oxidativos, mientras que las isoenzimas

CYP2B6 y CYP2C19 participan en ambos. En diferentes estudios se ha descrito que los polimorfismos de las enzimas CYP3A4 [77], CYP3A5 [78] y CYP2C9 [79] están asociados con la capacidad de respuesta al clopidogrel; no obstante, los estudios de farmacogenética a gran escala no han podido observar asociación alguna entre estos polimorfismos y los eventos clínicos que se presentan en estos pacientes [76,80].

Por su parte, varios estudios recientes a gran escala han mostrado una fuerte asociación entre las variantes alélicas de pérdida de la función de la enzima CYP2C19, principalmente la CYP2C19*2, y una peor evolución clínica en los pacientes tratados con clopidogrel [76,80-84]. Lo anterior concuerda con lo indicado en numerosos estudios en los que muestran una relación entre los alelos de reducción de la función de la CYP2C19 y una menor formación de su metabolito activo (R-130964), lo que da como resultado una inhibición disminuida de la agregación plaquetaria y, en consecuencia, el empeoramiento de los resultados clínicos en estos pacientes [79,85-87]. Esta asociación no se encontró con el prasugrel [79,85].

En el mismo sentido, el estudio denominado TRITON-TIMI 38 (del inglés, *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 la función de la CYP2C19 presentan una tasa de episodios cardiovasculares adversos superior respecto a los no portadores cuando son tratados con clopidogrel [80]. De forma adicional, se ha observado cómo la variante CYP2C19*2 es un predictor pronóstico independiente de episodios cardiovasculares en los pacientes tratados con clopidogrel tras sufrir un

infarto de miocardio [82], o a quienes se le practica la intervención coronaria percutánea [81]; además, se asocia de manera significativa a un aumento del riesgo de trombosis del estent tras su implantación en los pacientes coronarios [82-84].

Factores asociados con genes que codifican para los receptores de la membrana plaquetaria

Por otro lado, en los estudios de farmacogenética, en donde se han evaluado los polimorfismos de los genes que codifican para los receptores de la membrana plaquetaria, entre ellos el *P2RY₁₂* (del inglés, *purinergic receptor P2Y₁₂*) que codifica para el receptor purinérgico P2Y₁₂ (receptor plaquetario del ADP), el *ITGB3* (del inglés, *integrin subunit beta-3*) que codifica para la glicoproteína (GP) IIIa (la subunidad beta del complejo del receptor plaquetario de fibrinógeno GPIIb/IIIa), el *ITGA2* (del inglés, *integrin subunit alpha-2*) que codifica para la glicoproteína (GP) Ia (receptor plaquetario del colágeno) y el *PAR-1* (del inglés, *protease-activated receptor-1*) que codifica para el receptor activado por proteasa-1 (receptor de trombina), se ha observado cómo algunas variantes de estos genes influyen en la variabilidad de la respuesta al clopidogrel [88-91]; mientras que otros estudios no han podido confirmar esta asociación [92-94].

Factores celulares relacionados con estados de hiperactividad plaquetaria

Son varios los factores celulares que pueden intervenir en la antiagregación plaquetaria con clopidogrel. Entre ellos se incluye el intercambio plaquetario acelerado [95], el cual puede ser expresado en la práctica clínica como un aumento de las plaquetas reticuladas (valor de referencia: 0,8% a 6,3%), también denominadas plaquetas inmaduras.

Este parámetro se encuentra integrado en los hemogramas de última generación, denominados por la Sociedad Colombiana de Patología Clínica como hemograma tipo VI [96]. Las plaquetas reticuladas se correlacionan con una mayor reactividad plaquetaria inducida por el ADP y, por lo tanto, son indicativas de una baja respuesta al clopidogrel u otro de los inhibidores del receptor plaquetario P2Y₁₂ [97-99]. A su vez, el volumen plaquetario medio (VPM), considerado igualmente un indicador de la reactividad plaquetaria, es mayor en los pacientes no respondedores a clopidogrel o a la terapia dual con aspirina [100,101].

La asociación entre el aumento de las plaquetas reticuladas y una menor respuesta al clopidogrel se ha observado en pacientes con enfermedad coronaria, tanto de alto riesgo [95] como estables [101]. Además de la hiperactividad plaquetaria la generación del metabolito activo se podría ver afectada por factores celulares como el diferente grado de actividad metabólica basal del sistema del CYP [102]. Igualmente, se ha propuesto que la regulación positiva de las vías de señalización plaquetaria purinérgicas, tanto las dependientes de P2Y₁₂ y P2Y₁ como las independientes de P2Y, puede estar involucrada en la reducción de la respuesta al clopidogrel, sobre todo en los pacientes con comorbilidades como la diabetes mellitus, que pueden presentar un aumento en la reactividad plaquetaria respecto a los individuos no diabéticos [54,103].

Asimismo, estudios han demostrado que la resistencia al clopidogrel, que se presenta como resultado de hiperreactividad plaquetaria, especialmente en pacientes sometidos a revascularización percutánea (estent), conduce al aumento de los eventos trombóticos incluyendo la trombosis del estent [52,57-59,104-112].

Factores relacionados con interferencias medicamentosas

Al momento de prescribir polifarmacia, como usualmente sucede en los pacientes con enfermedades cardiovasculares, se puede evidenciar una pérdida de la potencia terapéutica de este tipo de antiagregantes, en particular el clopidogrel, debido principalmente a la reducción de la biodisponibilidad, la quelación de los compuestos, las alteraciones en los sitios de unión de los medicamentos y las alteraciones de la actividad enzimática del citocromo P450 [113,114], entre otras causas que finalmente se traducen en una alteración en el efecto antiagregante y, por tanto, un aumento del riesgo de nuevas complicaciones aterotrombóticas. Son muchas las interferencias e interacciones medicamentosas que pueden estar asociadas con una mayor resistencia a los inhibidores del receptor plaquetario P2Y₁₂, entre las que se incluyen las descritas a continuación.

Inhibidores de la bomba de protones

Un número muy importante de pacientes con enfermedades cardiovasculares que reciben inhibidores del receptor plaquetario P2Y₁₂, en particular el clopidogrel, también ingieren inhibidores de la bomba de protones para evitar las complicaciones gastrointestinales superiores, incluyendo úlceras y sangrado, que son relativamente comunes durante el tratamiento antiplaquetario [115]. Estos agentes reductores de la cantidad de ácido gástrico, al ser metabolizados por las isoformas del citocromo P450, principalmente las enzimas CYP2C19 y la CYP3A4, pueden competir con el clopidogrel u otros antiagregantes similares para su metabolismo hepático a la forma activa [116-122], lo que podría explicar los resultados adversos tan altos, los

cuales se han registrado hasta en el 25% de los pacientes que reciben clopidogrel concomitante con inhibidores de la bomba de protones [120].

Por lo anterior, de acuerdo con las autoridades regulatorias de América y Europa, los inhibidores de la bomba de protones solo se podrían utilizar en pacientes que reciben clopidogrel «cuando sea absolutamente necesario» [123,124], por ejemplo, en los pacientes con alto riesgo de complicaciones gastrointestinales [125-127]. Entre los inhibidores de la bomba de protones que puede inhibir el efecto antiagregante de los inhibidores del receptor P2Y₁₂ se encuentran el omeprazol, el esomeprazol y el lansoprazol, y, en menor proporción, el rabeprazol y el pantoprazol [115,117,119,128,129].

Hipolipemiantes

El clopidogrel y las estatinas se administran con frecuencia en pacientes con cardiopatía isquémica u otras manifestaciones aterotrombóticas. Como se ha observado en el caso de la resistencia a la aspirina [36], la respuesta terapéutica esperada de las tienopirimidinas se puede ver alterada por estos fármacos hipolipemiantes al interferir con el metabolismo hepático del antiagregante, como sucede con las estatinas lipófilas, incluyendo la simvastatina, la lovastatina y la atorvastatina, que al ser metabolizadas por las isoenzimas CYP, principalmente la CYP3A4, compiten con el clopidogrel [130,131].

Bloqueadores de los canales de calcio

Los bloqueadores de los canales de calcio como el diltiazem y las dihidropiridinas (p. ej. amlodipina, nimodipina y verapamilo) son comúnmente usados de forma concomitante

con el clopidogrel. No obstante, se ha demostrado que los pacientes que reciben ambos medicamentos presentan hiperreactividad plaquetaria, disminución del efecto inhibitorio del clopidogrel y mayor agregación plaquetaria inducida por el ADP respecto a aquellos que reciben solo clopidogrel [132,133].

Lo anterior se atribuye a que los bloqueadores de los canales de calcio son metabolizados por la enzima CYP3A4, la cual también participa en el metabolismo del clopidogrel, por lo que pueden alterar la biotransformación de este a su forma activa por dicha enzima [134,135]. Otra forma de explicar esta interferencia puede ser debido al aumento en la expresión de la P-selectina y del receptor GPIIb/IIIa en la superficie plaquetaria en respuesta al ADP en los pacientes tratados concomitantemente con bloqueadores de los canales de calcio y clopidogrel [136].

Debido a que el uso concomitante de bloqueadores de los canales de calcio y clopidogrel se asocia con un resultado clínico adverso en pacientes con síndrome coronario agudo [133,137], se recomienda el uso de bloqueadores del receptor de angiotensina-2 para controlar la presión arterial después de la interrupción de los bloqueadores de los canales de calcio, ya que hasta el momento no se conocen efectos de estos sobre el metabolismo del clopidogrel [132].

Antimicrobianos

Los antibióticos como la eritromicina y la troleandomicina, al igual que el agente antimicótico ketoconazol, son inhibidores de la enzima CYP3A4, por lo que disminuyen la actividad antiagregante del clopidogrel [102] y favorecen la no respuesta al tratamiento.

Otros medicamentos

Curiosamente, la comedición de morfina en la enfermedad coronaria aguda es un

fuerte predictor de hiperreactividad plaquetaria y resistencia al antiagregante en pacientes tratados con clopidogrel, prasugrel y ticagrelor. Este efecto podría ser parcialmente explicable por la absorción deteriorada o retrasada de los fármacos debido a la gastroparesia producida por los opiáceos [138-140].

Factores relacionados con comorbilidades

Son muchas las comorbilidades asociadas con aumento de la hiperreactividad plaquetaria y, como consecuencia, una menor respuesta a los antiagregantes utilizados. De estas, las más importantes son el síndrome coronario agudo [141,142], la diabetes mellitus [54,103,143,144], la disfunción renal [145,146] y la obesidad [147,148], entre otras; situación que puede explicar el aumento de los episodios aterotrombóticos que presentan estos pacientes.

Síndrome coronario agudo

El síndrome coronario agudo hace referencia al grupo de síntomas atribuidos a la obstrucción de las arterias coronarias, el cual comprende principalmente la angina inestable y el infarto agudo de miocardio. Específicamente, en los pacientes con angina inestable se ha encontrado una pobre inhibición de la agregación plaquetaria cuando reciben una dosis de carga de 450 mg de clopidogrel, lo cual es indicativo de una posible resistencia al tratamiento en este tipo de pacientes [141]. También se ha reportado que los pacientes con síndrome coronario agudo continúan exhibiendo un incremento de la activación plaquetaria (expresión en superficie de la P-selectina y la GPIIb/IIIa), a pesar de administrarse una dosis de carga de 600 mg de clopidogrel [142].

Diabetes mellitus

Entre todos los factores de riesgo clínico que representan la hiperreactividad plaquetaria, la diabetes mellitus tiene una posición única. La diabetes mellitus es un fuerte predictor independiente de corto plazo y a largo plazo de eventos isquémicos recurrentes y de la mortalidad asociada con el infarto agudo de miocardio [149,150], relacionado con la activación de la agregación plaquetaria. Además, existen informes en la literatura que indican que la terapia con insulina está asociada con disfunción plaquetaria en los pacientes diabéticos cardiovasculares [103].

Por su parte, se conoce que entre los sujetos diabéticos existe un número importante de no respondedores al clopidogrel. Particularmente, se ha encontrado que los pacientes diabéticos poseen un aumento de la reactividad plaquetaria en comparación con los sujetos no diabéticos respecto al tratamiento con clopidogrel solo o combinado con aspirina [54,144]. Igualmente, se ha demostrado que los individuos diabéticos con síndrome coronario agudo muestran una menor respuesta a una dosis de carga de 600 mg de clopidogrel hasta por más de 6 horas después de administrada, tiempo para el cual se espera la máxima inhibición plaquetaria, por lo que podrían estar en mayor riesgo de eventos aterotrombóticos recurrentes [143]. De ahí la importancia de manejar una adecuada antiagregación, idealmente personalizada y seguida con pruebas de función plaquetaria, como las que se analizarán más adelante en este módulo.

Disfunción renal

La enfermedad renal crónica está asociada a un mayor riesgo de enfermedades cardiovasculares [151-155] y peores resultados clínicos en pacientes que son sometidos a intervenciones coronarias percutáneas

[146,156-158]. Esto, debido a que a pesar del tratamiento con clopidogrel los pacientes con enfermedad renal presentan un aumento de la reactividad plaquetaria [145,146,159], con mayor frecuencia en aquellos con trasplante renal [160,161], lo que conduce a la baja respuesta y, por tanto, al aumento de la tasa de complicaciones arterotrombóticas, incluyendo la muerte [145,146,158,159]. De acuerdo con lo anterior, los pacientes con enfermedad renal crónica que reciben antiagregación con inhibidores del receptor plaquetario P2Y₁₂, especialmente clopidogrel, son candidatos al seguimiento personalizado, apoyado en las pruebas de función plaquetaria [159].

Obesidad y síndrome metabólico

El síndrome metabólico *per se* está asociado con estados de hipercoagulabilidad [162,163] y con desenlaces de enfermedades tromboticas [164]. La inhibición de la agregación plaquetaria con los inhibidores del receptor plaquetario P2Y₁₂, en particular con el clopidogrel, es significativamente menor en pacientes con síndrome metabólico [165]. Múltiples estudios muestran que la resistencia en estos pacientes está asociada con la hiperglicemia [54,165-167], la hiperuricemia [165,168] y los niveles de leptina [169], entre otros biomarcadores del síndrome metabólico, en donde la diabetes mellitus y la obesidad son muy frecuentes como parte integral del síndrome.

Ventana terapéutica en el manejo de la antiagregación plaquetaria con inhibidores del receptor plaquetario P2Y₁₂

Si bien el concepto de «ventana terapéutica» es nuevo en la antiagregación pla-

Tabla 2. Valores de corte de la reactividad plaquetaria asociados a los eventos isquémicos y hemorrágicos (ventana terapéutica) de los inhibidores del receptor plaquetario P2Y₁₂

Método	Valor de corte asociado con aparición de eventos hemorrágicos	Valor de corte asociado con aparición de eventos isquémicos
VerifyNow PRU (PRU)	< 85 [184]	>208 [184, 189]
Analizador multiplaca de agregación inducida por ADP (UA/min)	< 19 [181]	> 46 [181]
Análisis de mapa plaquetario de tromboelastografía: magnitud del coagulo de fibrina plaquetaria inducido por ADP (mm)	< 31 [172]	> 47 [172]
VASP-PRI	< 16 [187]	> 50 [187]
Agregación plaquetaria (óptica)	30 [171]	64,5 [207]

ADP= adenosín difosfato; PRU= unidades de reacción de P2Y₁₂; UA= unidades de agregación; VASP-PRI= fosfoproteína estimulada por vasodilatadores-índice de reactividad plaquetaria

quetaria, es un concepto viejo de la farmacología clínica, de gran utilidad cuando se prescriben medicamentos con rangos terapéuticos muy estrechos, con los que los extremos no son deseables clínicamente, como ocurre con el manejo del litio, en donde no mantenerlo dentro de una ventana terapéutica o rango terapéutico es más peligroso que no tomarlo [170]. En el caso de los antiagregantes plaquetarios la «ventana terapéutica» se define como el nivel óptimo de inhibición plaquetaria para suprimir las complicaciones isquémicas sin causar sangrado excesivo, en otras palabras, corresponde al rango en donde la reactividad plaquetaria es lo suficientemente baja como para prevenir eventos trombóticos, pero no tanto como para predisponer al sangrado [171-174].

Desde el año 2010 se ha introducido este concepto en la antiagregación plaquetaria, en donde los pacientes subagregados, incluidos aquellos que presentan resistencia a los antiagregantes independiente de la causa con la cual está asociada, están sujetos a un mayor riesgo de una complicación trombótica [21,23,83,84,150,172-198] y los sobreantiagregados están sujetos a

un mayor riesgo de una complicación hemorrágica [19,172,181,184,187,189,199-202]. Como resultado de lo anterior, el concepto de antiagregación personalizada con base en pruebas de laboratorio [11,12,16,18,21,23,25,26,203-206] se ha abierto paso en los últimos años. Estos conceptos serán analizados en los siguientes subtítulos. En la **figura 1** se esquematiza el concepto de la ventana terapéutica en la antiagregación plaquetaria y en la **tabla 2** se presentan los diferentes rangos terapéuticos para los inhibidores del receptor plaquetario P2Y₁₂, de acuerdo con los métodos utilizados [172,181,184,187,189].

Hiperagregabilidad en pacientes con antiagregación plaquetaria con inhibidores del receptor plaquetario P2Y₁₂

Está claramente demostrado que como resultado de la resistencia a los inhibidores del receptor plaquetario P2Y₁₂, en particular al clopidogrel, la cual es expresada como una hiperagregabilidad plaquetaria independiente de la causa que se invoque, por ejemplo, la pseudoresistencia, los pacientes se exponen a un mayor riesgo de

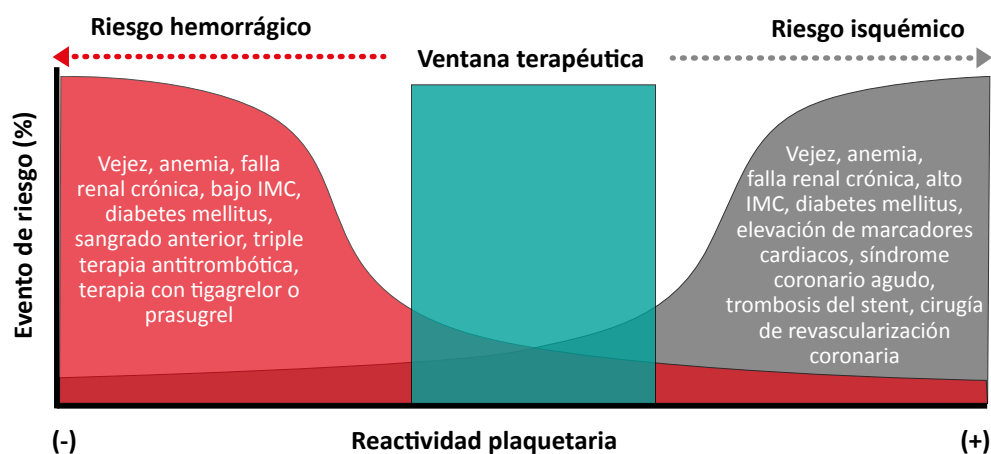


Figura 1. Ventana terapéutica del tratamiento con antiagregantes plaquetarios y el riesgo de eventos isquémicos y hemorrágicos.

recaída de eventos trombóticos, incluidos nuevos infartos de miocardio, estenosis y trombosis de los estents y de los puentes coronarios, con consecuencias fatales en muchos casos [21,83,84,172,175-181,183-185,187-190,193].

Además de los estados de hiperagregabilidad plaquetaria derivada de los antiagregantes plaquetarios, en particular de la resistencia y las comorbilidades, que está recibiendo el paciente hay otros factores de riesgo trombótico que deben ser analizados con cuidado al momento de indicar un programa de antiagregación plaquetaria. En la **tabla 3** se presentan factores de riesgo relacionados con el paciente y con el tipo de enfermedad vascular y su manejo, especialmente en relación con la reestenosis del estent a pesar de estar con terapia antiplaquetaria, como prevención secundaria, usualmente tipo dual: aspirina y un inhibidor del receptor plaquetario P2Y₁₂ de ADP plaquetario (particularmente con clopidogrel) [21,175,176,179,180,190,193].

Hipoagregabilidad en pacientes con antiagregación plaquetaria con inhibidores del receptor plaquetario P2Y₁₂

La hipoagregabilidad, la contraparte de la hiperagregabilidad, es una potencial complicación de la antiagregación plaquetaria que puede llegar a ser tan grave como la resistencia o no recibir tratamiento alguno. De ahí la importancia de tenerla muy presente y tomar las medidas necesarias para que el riesgo se minimice al momento de indicar estos medicamentos. Además del efecto fisiológico de los antiagregantes plaquetarios, que se expresa como una trombocitopatía adquirida [208,209], los pacientes que reciben antiagregación plaquetaria deben ser evaluados detenidamente en una serie de circunstancias, por cierto muy poco conocidas o difundidas aún en la comunidad médica, que pueden potenciar el efecto de los medicamentos indicados e inducir manifestaciones hemorrágicas, que pueden llegar a ser fatales, como se analizará a continuación.

Tabla 3. Factores de riesgo para la trombosis del “estent” en pacientes que reciben antiagregación plaquetaria como prevención secundaria [21, 175, 176, 179, 180, 190, 193]

Factores relacionados con el paciente
Suspender prematuramente la terapia antiplaquetaria
Síndrome coronario agudo, especialmente en infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST
Hiperreactividad plaquetaria
Disminución de la fracción del ventrículo por debajo de 30%
Historia de infarto agudo de miocardio e intervención coronaria percutánea
Malignidad
Falla renal
Uso concomitante de inhibidores de la bomba de protones
Diabetes mellitus, especialmente si es dependiente de insulina
Metabolismo pobre mediado por CYP2C19
Edad superior a 75 años
Trombocitosis
Tabaquismo
Factores relacionados con la lesión o el procedimiento
Lesiones ubicadas en una bifurcación
Número y longitud de los estents utilizados (> 2,5 mm)
Diámetros de estent reducidos (<2,5 mm)
Diámetro reducido de la arteria coronaria
Trombólisis en infarto de miocardio (TIMI) flujo de grado 0 o 1 antes de la .intervención coronaria percutanea
Trombólisis en infarto de miocardio (TIMI) flujo de grado menor que 3 luego de la .intervención coronaria percutanea
Lesiones ulceradas
Estenosis residual
Cobertura de la lesión incompleta
Estent subdimensionado
Mala posición del estent
Diseción de los bordes

Las manifestaciones hemorrágicas relacionadas con la trombocitopatía asociada con los antiagregantes plaquetarios se puede evidenciar como epistaxis, hemoptisis, hemorragia gastrointestinal, hematemesis, hemorragia por úlcera gastrointestinal, hemorragia hemorroidal, hemorragia intracraneal, hemorragias del tracto urinario, metrorragia en las mujeres, hemorragia retroperitoneal, hemartrosis, hemorragias subcutáneas, hematomas, hemorragia ocular (intraocular, conjuntival o retinal),

hemorragia gingival, hemorragia del oído, hemorragia después de procedimientos quirúrgicos u odontológicos y hemorragia traumática, y cuando esto sucede usualmente se asocia a un exceso en la antiagregación, ya sea por el antiagregante propiamente o por otros factores que potencian la actividad antiagregante de los medicamentos, como ya se anticipó.

Además de los estados de hipogregabilidad plaquetaria, derivada de los antiagre-

gantes plaquetarios que está recibiendo el paciente, hay otros factores de riesgo hemorrágico que deben ser analizados con cuidado al momento de indicar un programa de antiagregación plaquetaria. En la **tabla 4** se relacionan los más importantes predictores de riesgo de sangrar en pacientes que reciben terapia antiplaquetaria [19,172,181,184,187,189,199-202], en donde los estudios de función plaquetaria podrían ser de gran utilidad para evaluar y hacer seguimiento al riesgo, además de detectar la resistencia a los antiagregantes que dejan a merced de riesgo de nuevos eventos trombóticos a pacientes sometidos por indicaciones médicas a este tipo de tratamiento.

Etiología de las complicaciones hemorrágicas debido al tratamiento con inhibidores del receptor plaquetario P2Y₁₂

Al momento de evaluar un paciente que bajo terapia con antiagregantes presenta complicaciones hemorrágicas se debe recordar que, además de la acción antiagregante del medicamento que está recibiendo el paciente, hay circunstancias que pueden aumentar la antiagregación e incluso poner en peligro la vida del paciente, tales como el tabaquismo, la presencia de alelos del citocromo P450 hipermetabolizadores (p. ej. el CYP2C19*17), el consumo concomitante de algunas medicinas herbales y la infección por *Helicobacter pylori*, como se analizará a continuación.

Tabaquismo

Hay suficiente evidencia de que el tabaquismo está íntimamente relacionado con

eventos cardiovasculares, incluyendo el infarto de miocardio, el accidente cerebrovascular, la enfermedad vascular periférica, la agravación de la angina de pecho estable, la angina vasoespástica, la retrombosis, la reestenosis después de una angioplastia e incluso la muerte súbita, al igual que neoplasias malignas [210,211]. Se considera que dejar de fumar es una recomendación de primer orden para la prevención secundaria de episodios isquémicos en pacientes con enfermedad coronaria [212-214].

Algunos estudios recientes han indicado que un hábito tabáquico intenso potencia los efectos inhibidores inducidos por el clopidogrel en las plaquetas [215,216] y mejora los resultados clínicos en los pacientes tratados con este medicamento, con reducción de los eventos trombóticos [217,218]. Se estima que el efecto del tabaquismo sobre el metabolismo de los inhibidores del receptor plaquetario P2Y₁₂, cuando este se produce, desaparece a partir del cuarto día después de dejar de fumar [219].

Paradójicamente, el tabaco es un potente inductor de la actividad de la isoforma CYP1A2 [219], por lo que puede aumentar la biotransformación del clopidogrel y, en consecuencia, incrementar la inhibición de la agregación plaquetaria, lo que conduce a una mayor posibilidad de tener complicaciones hemorrágicas [102,220]. Por su parte, contrario a lo descrito previamente para la eritromicina y la troleandomicina, la rifampicina puede influir significativamente en el metabolismo del clopidogrel [[221], [110,117,119,128,129,135,222-224] induciendo la enzima CYP3A4, lo que incrementa la formación del metabolito activo del clopidogrel y, en consecuencia, su actividad antiagregante [102], lo que favorece los eventos hemorrágicos.

Tabla 4. Predictores de riesgo de sangrar en pacientes que reciben tratamientos antiplaquetarios [19, 172, 181, 184, 187, 189, 199-202]

Edad avanzada, especialmente en mayores de 75 años
Género femenino
Bajo peso corporal
Nefropatía o hepatopatía crónica
Infección por <i>Helicobacter pylori</i>
Historia de sangrado gastrointestinal
Enfermedad gastrointestinal conocida, especialmente relacionada con enfermedad ácido-péptica
Malignidad
Respuesta mejorada a la terapia antiplaquetaria
Historia de sangrado previo diferente al de origen gastrointestinal
Historia reciente de cirugía o trauma mayor
Uso concomitante de algunos medicamentos, p. ej. antiinflamatorios no esteroideos, antiplaquetarios y otros fármacos antitrombóticos
Alcoholismo crónico
Falla cardíaca
Hipertensión arterial no controlada
Enfermedades hematológicas p. ej. anemia, trombocitopenia, hemofilia y enfermedad de von Willebrand
Accidente cerebrovascular
Polimorfismos genéticos p. ej. CYP2C19*17

Alelos del citocromo P450 e inhibidores del receptor plaquetario P2Y₁₂

Además de los polimorfismos ya descritos de las enzimas de la familia del citocromo P450 asociados con un metabolismo reducido y baja respuesta al clopidogrel (CYP2C19*2 y CYP2C19*3), se ha identificado que, contrariamente, el polimorfismo CYP2C19*17 resulta en fenotipos de metabolizadores rápidos (variante heterocigota causada por un alelo CYP2C19*17 y un alelo funcional) y metabolizadores ultrarrápidos (variante homocigota causada por dos alelos CYP2C19*17) de todos los sustratos de la enzima CYP2C19, incluyendo el clopidogrel [225,226]. Este polimorfismo, que se presenta entre el 10,9% y el 42,0% de los individuos según el tipo de etnia y la localización

geográfica [225], hace que sean propensos a metabolizar mayor cantidad de la prodroga administrada y que, en consecuencia, presenten una mayor respuesta en la inhibición plaquetaria tras el consumo de una dosis de carga de clopidogrel [226,227].

Esta situación, a su vez, puede representar un mayor riesgo de sangrado respecto al resto de la población que no porta el gen alterado [227]; incluso ser portador del alelo CYP2C19*17 es, por sí solo, un factor independiente de riesgo hemorrágico [202,227]. Debido a lo anterior, se está abriendo paso, como una medida costo-efectiva, al estudio genético del citocromo P450 en todos los pacientes que requieran terapia antiagregante, en particular con clopidogrel, además de las pruebas de función plaquetaria [228].

Productos naturales e inhibidores del receptor plaquetario P2Y₁₂

Ante el auge del consumo de productos «naturales» es importante referenciar la interferencia que se ha informado en la literatura médica universal con los inhibidores del receptor plaquetario P2Y₁₂, en particular en relación con el consumo concomitante del *Ginkgo biloba* [229,230], el tanaceto (*Tanacetum parthenium*) [231-234], el castaño de las Indias (*Aesculus hippocastanum*) [235] y el té verde (*Camellia sinensis*) [236,237], entre otros de estos productos de venta libre. Se ha demostrado con estos compuestos naturales algún grado de efecto antiagregante que puede, por tanto, aumentar el riesgo hemorrágico en los pacientes que toman antiagregantes plaquetarios como la aspirina y los inhibidores del receptor plaquetario P2Y₁₂.

Mención especial merece la cafeína, la cual, al incrementar los niveles de adenosín monofosfato cíclico (AMPC), mejora la inhibición plaquetaria por el clopidogrel [238], por lo que puede desplazar la antiagregación al campo de los estados plaquetarios de hipoa-gregabilidad y, de esta manera, aumentar el riesgo hemorrágico. Otras metilxantinas (p. ej. la teofilina) y algunos inhibidores de la fosfodiesterasa (p. ej. cilostazol) también aumentan los niveles de AMPC en las plaquetas [239], produciendo el efecto ya mencionado.

Helicobacter pylori y antiagregación plaquetaria

Mención especial merece la infección por *Helicobacter pylori* en la antiagregación plaquetaria. Para esto es importante recordar que los inhibidores del receptor plaquetario P2Y₁₂ usualmente se administran en terapia dual, en donde la aspirina representa el componente fijo que, aún en

pequeñas dosis, es un gastroerosivo que cuando el paciente está infectado por *Helicobacter pylori* y, en consecuencia, presenta una gastritis crónica o complicaciones en la mucosa gástrica relacionadas con la infección, puede tener un mayor riesgo de complicaciones hemorrágicas en comparación con los individuos libres de la infección [240-242].

Los consensos de manejo de la infección por *Helicobacter pylori* incluyen, como indicación de la erradicación de la bacteria, evitar el consumo de antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), incluida la aspirina a bajas dosis, como antiagregantes plaquetarios. Es así como para la antiagregación plaquetaria, hoy por hoy, es recomendable asegurarse de que el paciente no está infectado por *Helicobacter pylori* mediante una prueba de aliento con ¹³C-urea y, en caso de estarlo, proceder primero a su erradicación [243,244].

Razones para indicar una antiagregación plaquetaria personalizada

A manera de resumen, la justificación para un manejo personalizado de la antiagregación plaquetaria con inhibidores del receptor plaquetario P2Y₁₂, especialmente con el clopidogrel, con base en las pruebas de función plaquetaria, se fundamenta, entre otros muchos argumentos, en los siguientes:

- Las altas tasas de resistencia a los inhibidores del receptor plaquetario P2Y₁₂, en particular al clopidogrel, con un rango que varía entre el 6% [58] y el 44% [53].
- La amplia variabilidad en la respuesta a los inhibidores del receptor plaquetario

P2Y₁₂, en donde un paciente fácilmente queda subantiagregado, con riesgo trombótico [21,23,83,84,150,172-198], o sobreantiagregado, con riesgo hemorrágico [19,172,181,184,187,189,199-202].

- El uso cada vez más frecuente de medicinas «naturales» con efecto antiagregante como el *Ginkgo biloba* [229,230], el tanacetos (*Tanacetum parthenium*) [231-234], el castaño de las Indias (*Aesculus hippocastanum*) [235] y el té verde (*Camellia sinensis*) [236,237].
- La posibilidad de estar usando medicamentos falsos o con problemas de biodisponibilidad o bioequivalencia relacionados con la calidad farmacéutica, como lo ha denunciado insistentemente la comunidad científica [68], los organismos de salud, como la Organización Mundial de la Salud [69,70], y los medios de comunicación nacionales [71,72] e internacionales [73] con la aspirina y el clopidogrel.
- Quizás la más importante, que la hiperagregabilidad, usualmente expresada como resistencia al antiagregante que se está utilizando, puede ser la causa de nuevos eventos aterotrombóticos [21,23,83,84,150,172-198], así como la hipoagregabilidad puede ser la causa de eventos hemorrágicos [19,172,181,184,187,189,199-202].

La única manera de detectar y controlar estos eventos adversos es mediante el adecuado uso de las pruebas para medir la función plaquetaria bajo el efecto de estos medicamentos, que sean confiables y bien estandarizadas como las que se analizarán más adelante en este módulo.

El laboratorio en la evaluación de la antiagregación plaquetaria con inhibidores del receptor plaquetario P2Y₁₂

La mayoría de los estudios que soportan el control de la antiagregación plaquetaria en los pacientes que reciben tratamiento con inhibidores del receptor plaquetario P2Y₁₂ se encuentran relacionados con el clopidogrel. No obstante, los conceptos aquí expresados, excepto en los casos puntuales en los que se aclarará cuando sea oportuno, son aplicables a todos los medicamentos de este grupo debido a que, finalmente, se inhibe, bien sea de manera reversible o irreversible, el receptor plaquetario P2Y₁₂ y, por tanto, los eventos de señalización mediados por el ADP que conducen a la agregación plaquetaria. Para lograr el objetivo de controlar la antiagregación y detectar la resistencia a los medicamentos indicados, desde el punto de vista del laboratorio, se dispone de diversas pruebas que evalúan la función plaquetaria, entre las que se encuentran la agregometría plaquetaria, que incluye la agregometría óptica y la agregometría de impedancia, los sistemas de análisis como el PFA-100/200, la citometría de flujo y el mapeo de plaquetas por tromboelastografía, entre muchos otros. En esta sección solo serán analizados en detalle las pruebas disponibles en el medio como son la agregometría plaquetaria y el PFA100/200, y se dará referencia de las demás pruebas, de tal manera que el lector, de acuerdo con sus necesidades e intereses, pueda consultar las fuentes citadas cuando así lo requiera.

Agregometría plaquetaria

La introducción de la agregometría plaquetaria para el estudio de las trombocito-

patías primarias, como la trombostenia de Glanzmann [245], o secundarias, como las producidas por la antiagregación plaquetaria [246,247], ha marcado un hito en la hematología y en el laboratorio, ya que gracias a esta tecnología hoy es posible tener herramientas que permitan evaluar la respuesta terapéutica a la mayoría de los antiagregantes plaquetarios y detectar, oportunamente, la resistencia a los mismos, cuando esta se presenta. No obstante, la agregometría plaquetaria requiere instrumentos especializados, personal muy bien entrenado y tiempo suficiente para realizar la prueba [248,249], por lo que solo está disponible en los laboratorios especializados.

Así como la agregometría plaquetaria (óptica) con ácido araquidónico es el estándar de referencia para evaluar la antiagregación con aspirina [250-258], como se analizó ampliamente en un módulo anterior de **MEDICINA & LABORATORIO** [36], en el caso de la antiagregación con inhibidores del receptor plaquetario P2Y₁₂, el estándar de referencia es la agregometría plaquetaria (óptica) con ADP a una concentración de 20 µM, de acuerdo con el protocolo preestablecido [259,260]. Para lograr una mejor comprensión de la agregometría plaquetaria en el manejo de la antiagregación con inhibidores del receptor plaquetario P2Y₁₂, en la **figura 2** se muestra una agregometría plaquetaria con ADP a una concentración de 20 µM en un individuo que no está recibiendo ningún tipo de antiagregante, en donde se presenta una respuesta en la agregación plaquetaria por encima de 80 µM, lo que se considera como un valor «normal»; y en las **figuras 3 a 5** se muestran diferentes situaciones clínicas de pacientes bajo tratamiento con inhibidores del receptor plaquetario P2Y₁₂ que el autor ha tenido la oportunidad de estudiar.

En el caso del control de los inhibidores del receptor plaquetario P2Y₁₂, la agregometría plaquetaria con ADP a diferentes concentraciones, usualmente a 5 µM y a 20 µM, permite evaluar el grado de inhibición alcanzado con cada uno de los medicamentos de este grupo [261]. En nuestro medio se ha estandarizado esta prueba utilizando como agonista ADP a 20 µM, cuyo valor de referencia para la antiagregación plaquetaria es del 30% [171] al 64,5% [207]. Los valores inferiores al 30% se interpretan como una sobreinhibición de la agregación plaquetaria y, en consecuencia, como un mayor riesgo de sangrado [171], en tanto que los valores superiores a 64,5% se interpretan como una subinhibición (insuficiencia) o resistencia y, en consecuencia, como un mayor riesgo de eventos trombóticos [207].

La agregación plaquetaria inducida por ADP se utiliza ampliamente para medir el efecto del clopidogrel, pero puede no ser la prueba más adecuada. Aunque el clopidogrel impide que el ADP promueva la agregación plaquetaria a través del receptor P2Y₁₂, el ADP puede inducir una agregación plaquetaria transitoria a través del receptor plaquetario P2Y₁ [262]. Además, la extensión de la agregación plaquetaria dependiente de P2Y₁ puede variar ampliamente entre los pacientes que toman clopidogrel. Una forma más específica de evaluar el efecto antiagregante del clopidogrel es medir el grado de inhibición de la adenilato ciclasa, cuya acción está mediada únicamente por el receptor P2Y₁₂ [252]. Además, las concentraciones de ADP utilizadas para inducir la agregación plaquetaria influyen en la tasa detectada de resistentes, que se incrementará con concentraciones mayores de ADP [49]. Finalmente, el uso de una baja concentración de ADP (por ejemplo 1 µM) solo puede provocar la fase primaria,

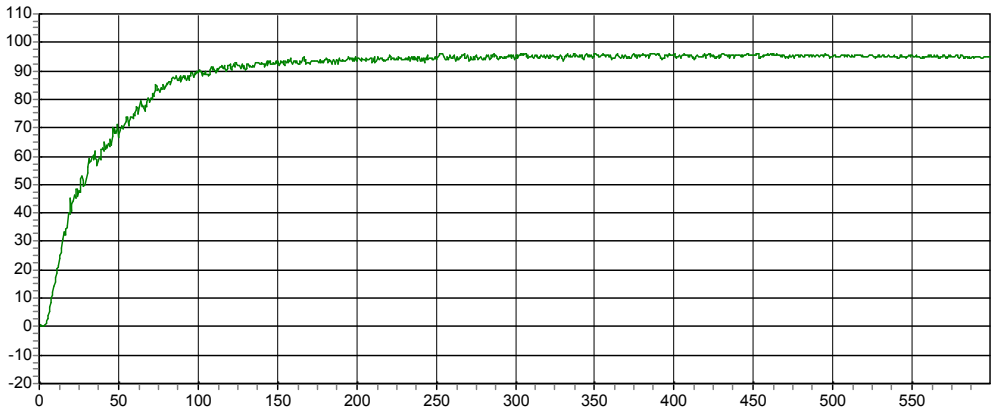


Figura 2. Agregación plaquetaria con ADP a una concentración de 20 µM. Se observa que a los 5 minutos (600 segundos) la agregación plaquetaria está en el 89,2%. Cortesía del Laboratorio Clínico Hematológico, Medellín, Colombia.

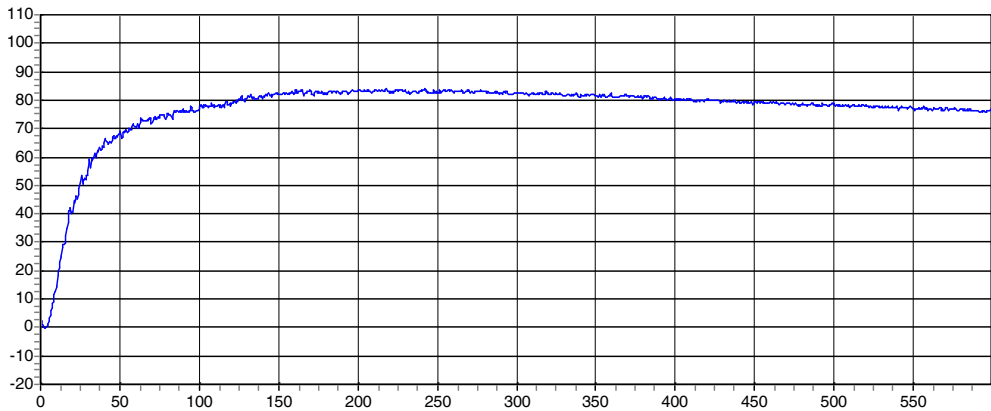


Figura 3. Agregación plaquetaria con ADP a una concentración de 20 µM en un paciente que recibe terapia antiagregante con clopidogrel (75 mg/día). Se observa una agregación plaquetaria a los 5 minutos del 87%, lo que corresponde a una resistencia al clopidogrel. Cortesía del Laboratorio Clínico Hematológico, Medellín, Colombia.

rápida reversible, de la agregación plaquetaria, la cual es fácilmente inhibida, pero que no es clínicamente significativa [47,50,263].

Para el monitoreo de la antiagregación con inhibidores del receptor plaquetario P2Y₁₂ mediante agregación plaquetaria el médico deberá solicitar al laboratorio clínico la

prueba como «agregación plaquetaria con ADP para inhibidores del receptor plaquetario P2Y₁₂» o simplemente como «agregación plaquetaria para clopidogrel» o el medicamento que está recibiendo, asegurándose que el paciente tome la última dosis antes de presentarse al laboratorio, ya que de no hacerlo así se reflejará en la prueba la actividad íntegra de las plaque-

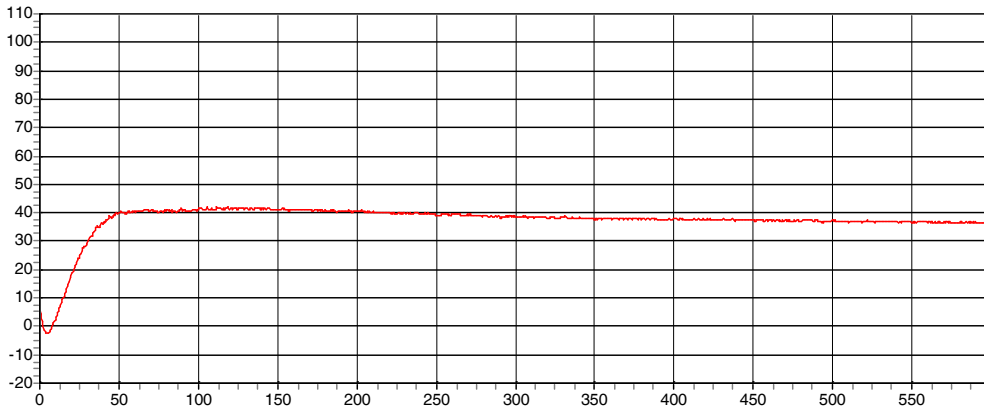


Figura 4. Agregación plaquetaria con ADP a una concentración de 20 μM en un paciente que recibe terapia antiagregante con clopidogrel (75 mg/día). Se observa una agregación plaquetaria a los 5 minutos del 42%, lo que corresponde al efecto deseado dentro del rango terapéutico de la antiagregación con inhibidores del receptor plaquetario P2Y₁₂ (clopidogrel). Cortesía del Laboratorio Clínico Hematológico, Medellín, Colombia.

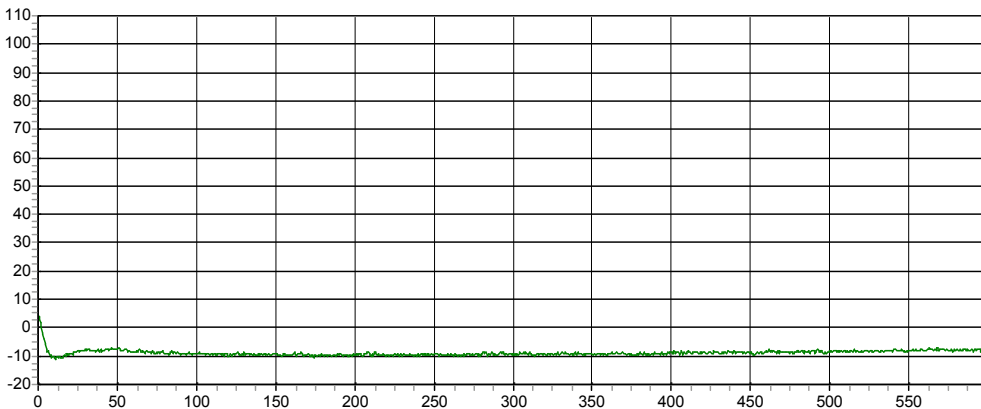


Figura 5. Agregación plaquetaria con ADP, a una concentración de 20 μM , en un paciente que recibe terapia antiagregante con ticagrelor (90 mg/dos veces al día). Se observa una agregación plaquetaria a los 5 minutos de 4,6%, que corresponde un valor por debajo del rango terapéutico de la antiagregación con inhibidores del receptor plaquetario P2Y₁₂ (ticagrelor), lo que en la clínica se considera un paciente sobreantiagregado, situación que conlleva alto riesgo hemorrágico. Cortesía Laboratorio Clínico Hematológico, Medellín, Colombia.

tas no antiagregadas que se han formado *de novo* en el lapso transcurrido entre la última dosis y el momento de la toma de la muestra, lo que puede dar origen a un resultado inapropiado, incluida la posibili-

dad de presentar una pseudoresistencia al medicamento que se está evaluando.

Además, no se debe olvidar que en caso de que el paciente esté recibiendo terapia

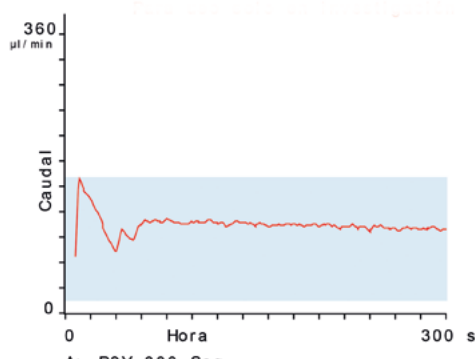


Figura 6. PFA-100 P2Y como control de la antiagregación con un inhibidor del receptor plaquetario P2Y₁₂ (clopidogrel 75 mg/día), en donde se logra el efecto de la droga. Hombre de 58 años a quien se le solicita un PFA-100 P2Y® para evidenciar la antiagregación con clopidogrel. PFA-100 P2Y > 300 segundos (valor de referencia < 106 segundos). El estudio evidencia la eficacia del clopidogrel para inhibir la agregación plaquetaria. Cortesía del Laboratorio Clínico Hematológico, Medellín, Colombia [264].

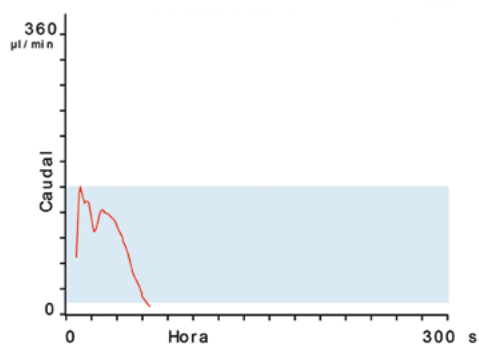


Figura 7. PFA-100 P2Y como control de la antiagregación con un inhibidor del receptor plaquetario P2Y₁₂ (clopidogrel 75 mg/día), en donde no se logra el efecto de la droga. Caso correspondiente a un hombre de 82 años con tiempo de cierre PFA-P2Y: 67 segundos (valor de referencia < 106 segundos). El estudio evidencia la ineficacia del clopidogrel para inhibir la agregación plaquetaria, constituyéndose en un caso de "resistencia al clopidogrel". Cortesía del Laboratorio Clínico Hematológico, Medellín, Colombia [264].

dual se debe solicitar concomitantemente el control de la antiagregación con aspirina, en donde la agregación plaquetaria con ácido araquidónico y el PFA-100 (aspirina) serían las pruebas indicadas [36], las cuales están disponibles en el medio.

PFA-100/200

El PFA-100® (Siemens Healthcare Diagnostics, Inc., Deerfield, Illinois, Estados Unidos) consiste en un instrumento y unos cartuchos de reactivos con los cuales se simula la hemostasia primaria, relacionada con la función plaquetaria [264]. Desde el punto de vista comercial, el PFA-100 ofrece tres tipos de cartuchos de reactivos: el colágeno/epinefrina (COL/EPI), el colágeno/ADP (COL/ADP) y el P2Y* Innovance®. Los dos primeros, como fue analizado ampliamente en un módulo anterior de **MEDICINA & LABORATORIO** [264], reemplazan el tiempo de sangría y son de utilidad clínica como prueba de

tamizaje para la enfermedad de von Willebrand [265,266] y en la evaluación y seguimiento de la antiagregación plaquetaria con aspirina, en particular mediante el uso del cartucho COL/EPI [36,267,268].

El cartucho denominado P2Y* Innovance® tiene una membrana impregnada de ADP, calcio iónico y prostaglandina E1 como activador de la adenilato ciclasa, y se utiliza en la clínica para evaluar la respuesta a los inhibidores de los receptores plaquetarios del ADP tipo P2Y₁₂ (p. ej. el clopidogrel), como se muestra en las **figuras 6 y 7** [264] con un paciente debidamente antiagregado con clopidogrel y un paciente resistente a clopidogrel, respectivamente.

Otras pruebas de laboratorio no disponibles en el medio

De estas, las más importantes son la agregometría de impedancia, el VerifyNow®, la citome-

tría de flujo y la tromboelastografía, las cuales se describen brevemente a continuación.

- **Agregometría de impedancia:** la agregometría de impedancia mide la disminución en el paso de la corriente cuando las plaquetas activadas se depositan sobre dos electrodos recubiertos de plata, posicionados a una distancia determinada entre ellos, utilizando sangre total anticoagulada sin procesar. De esta manera, al disminuir la intensidad de la corriente, la impedancia eléctrica aumenta y es registrada por el equipo en Ohms [269,270].
- **VerifyNow®:** el VerifyNow® (Accumetrics Inc., Nueva York, Estados Unidos) mide la capacidad de las plaquetas para aglutinar esferas recubiertas de fibrinógeno, en muestras de sangre total, cuando se estimulan con agonistas específicos de la función plaquetaria [271]. Desde el punto de vista del laboratorio esta prueba es muy similar al sistema PFA-100 P2Y* [272,273], previamente analizado y disponible en el medio.
- **Citometría de flujo:** con esta metodología es posible evaluar el efecto como antiagregante plaquetario de la aspirina, los inhibidores del receptor plaquetario P2Y₁₂ y de los receptores de la GP IIb/IIIa. Para el estudio del efecto de los inhibidores del receptor plaquetario P2Y₁₂ por citometría de flujo se usa el ADP como agonista, en presencia de prostaglandina E1, y se evalúa la fosforilación de la proteína intracelular VASP (del inglés, *Vasodilator-Stimulated Phosphoprotein*) [274]. En estas condiciones, la fosforilación de VASP (que se identifica con un anticuerpo monoclonal para la forma fosforilada) en plaquetas permeabilizadas, es directamente proporcional al grado de inhibición del receptor P2Y₁₂. Esta prueba se considera como una de las

más específicas para conocer el efecto de las tienopiridinas sobre las plaquetas. Actualmente, existe un estuche comercial (BioCytex, Marsella, Francia) que facilita esta medida [274] y se ha desarrollado un método que permite la medida de VASP por inmunoanálisis enzimático [275].

- **Tromboelastografía:** esta es una técnica conocida desde 1948, que para la época en la que fue descrita [276] era de utilidad en la monitorización del efecto de los fármacos antiplaquetarios sobre la generación de la trombina, en particular en los pacientes que tomaban inhibidores del receptor plaquetario P2Y₁₂ [277-280]. La tromboelastografía proporciona información sobre la formación del coágulo (tiempo de coagulación, velocidad, amplitud máxima) y la lisis del mismo, pero no predice los eventos trombóticos [281]. Esta metodología se desempeña mejor como herramienta de investigación básica que como prueba de laboratorio específica, por ejemplo, en el manejo de la antiagregación en el contexto de las enfermedades cardiovasculares y cerebrovasculares. Como las otras técnicas descritas en este subtítulo, al no estar disponible en el medio no hay ninguna experiencia con ella.

Estudio de los polimorfismos de la CYP2C19

A pesar de no ser un estudio plaquetario, mención especial merece el estudio de los polimorfismos de la enzima CYP2C19, la cual participa en los dos pasos oxidativos para la formación del metabolito activo del clopidogrel, debido a que puede ser de gran importancia al momento de determinar cuáles pacientes se beneficiarán con el tratamiento, los denominados respondedores, y cuales no se beneficiarán, los no respondedores; estos

últimos sujetos deben ser manejados con otros antiagregantes como el ticagrelor. El estudio de los polimorfismos de la CYP2C19 está disponible, por ahora, dentro del portafolio de pruebas de laboratorios especializados para remisión internacional.

Como ya se mencionó el alelo de pérdida de la función de la enzima CYP2C19, el alelo CYP2C19*2, se asocia con un deterioro de la conversión del clopidogrel en su metabolito activo, una mayor reactividad plaquetaria durante el tratamiento con clopidogrel y una mala evolución clínica, en especial por el aumento del riesgo de trombosis del estent, que se traduce en la no respuesta al medicamento [76,80,282]. Por el contrario, el alelo CYP2C19*17 se asocia a una potenciación de la inhibición de la agregación plaquetaria inducida por el clopidogrel [227], por lo que aquellos individuos que porten esta variante polimórfica podrían obtener un mayor beneficio con el tratamiento que los no portadores [283]. Sin embargo, no está clara todavía la trascendencia clínica de los alelos CYP2C19*2 y CYP2C19*17; los análisis recientes de otras series de pacientes han mostrado resultados contradictorios en cuanto a la relación entre la eficacia del clopidogrel y el estado del portador de los alelos [76,80,227,282,283]. Este estudio será objeto de revisión en un futuro módulo de **MEDICINA & LABORATORIO**.

Manejo de la resistencia a los inhibidores P2Y₁₂

Como en el caso de la resistencia a la aspirina [36,38], cuando se detecta la resistencia a uno de los inhibidores del receptor plaquetario P2Y₁₂, el primer paso es descartar una pseudoresistencia por falta de adherencia del paciente al medicamento, antes de diagnosticarlo como resistente,

aun cuando tenga pruebas de laboratorio indicativas de que esto puede estar sucediendo [284,285]. Si el paciente es un buen cumplidor y se descartan otros motivos de falta de respuesta, como las interacciones medicamentosas, se podrían contemplar varias acciones a seguir. Además, es importante asegurar una prescripción adecuada y considerar las posibles interferencias farmacológicas con los inhibidores de la bomba de protones [115,118] y otros fármacos con metabolismo hepático por la vía del citocromo P450 [286], como los ya mencionados; además, la posible presencia de polimorfismos genéticos de la enzima CYP2C19 y la prueba de laboratorio con la cual se estableció la posible resistencia.

La comunidad científica enfatiza, cada vez más, en que la aplicación de un tratamiento personalizado para estos pacientes, en donde se modifiquen las dosis del clopidogrel o de uno de los nuevos inhibidores del receptor plaquetario P2Y₁₂, como el prasugrel y el ticagrelor, apoyado en pruebas de laboratorio como las analizadas en este módulo, podría ser una solución para aquellos pacientes con resistencia [15,23,287,288], lo que asegura, de esta manera, el efecto protector de la antiagregación plaquetaria y disminuye las complicaciones, especialmente las hemorrágicas. Una buena alternativa para el manejo de la resistencia al clopidogrel es el ticagrelor [289], medicamento disponible en el medio [290].

Conclusiones

Las enfermedades cardiovasculares son la primera causa de morbimortalidad en el humano y representan una problemática que está en constante aumento. Las medidas convencionales para su prevención, tales como realizar cambios en la dieta y en la

actividad física, dejar de fumar, controlar la diabetes, la hipertensión arterial, la obesidad, el nivel de lípidos, entre otros, no han sido suficientes para reducir su prevalencia.

Las plaquetas son un componente esencial para la hemostasia primaria y la reparación del endotelio, pero también desempeñan un papel clave en el desarrollo de los eventos cardiovasculares; además, participan en el proceso de formación y extensión de las placas ateroscleróticas y contribuyen a los procesos inflamatorios de los síndromes coronarios agudos. Por tal razón, en los últimos años se ha introducido una nueva herramienta terapéutica: el uso de agentes antiagregantes plaquetarios, los cuales, mediante la inhibición de la función plaquetaria, intervienen positivamente en la reducción de los eventos aterotrombóticos, especialmente los relacionados con la enfermedad coronaria aguda, la enfermedad isquémica cerebrovascular y la enfermedad vascular periférica; además que son indicados, principalmente, en la prevención primaria y secundaria de estos eventos trombóticos cardiovasculares.

En la prevención primaria el medicamento utilizado por excelencia es la aspirina, entre tanto, en la prevención secundaria es la terapia dual constituida por la aspirina y un inhibidor del receptor plaquetario P2Y₁₂, entre los que se incluyen fármacos tienopiridínicos (p. ej. ticlopidina, clopidogrel y prasugrel) y los no tienopiridínicos (p. ej. ticagrelor, cangrelor y elinogrel), descritos en el primero de estos dos módulos. El uso de estos medicamentos ha permitido una expectativa aumentada y mejor calidad de vida en los pacientes; no obstante, presentan una serie de inconvenientes, siendo los más importantes la baja efectividad, conocida como «resistencia» y que lleva a un ma-

yor riesgo trombótico, y la hiperagregación, que conduce a manifestaciones hemorrágicas, los cuales deben ser considerados a la hora de tomar decisiones apropiadas para el manejo del paciente, como el control de la terapia de anticoagulación/antiagregación y el tiempo de cesación y reinicio de la terapia antiagregante, en caso de ser necesaria, especialmente si son sometidos a procedimientos quirúrgicos.

De la misma manera, y en paralelo al desarrollo de estos medicamentos, se han incorporado en la práctica médica pruebas de función plaquetaria que permiten determinar el rango terapéutico de estos medicamentos, hasta el punto de considerar que la terapia con ellos debe ser personalizada de acuerdo con los resultados individuales de dichas pruebas de laboratorio, como las analizadas en este módulo, para que sea posible reducir al máximo la trombosis como problema de salud pública.

Agradecimientos

Agradecimientos especiales a Gloria E. Escobar Gallo, Verónica J. Tangarife Castaño, MB, MSc, y Jeniffer Viscaíno Carruyo, MD, por el apoyo en la consecución del material gráfico, la revisión y adecuación del contenido, así como la disposición y colaboración brindada para el desarrollo y publicación de este manuscrito.

Bibliografía

1. **World Health Organization, World Heart Federation, World Stroke Organization.** Global atlas on cardiovascular disease prevention and control. Policies, strategies and interventions. Geneva: WHO; 2011 [consultado octubre 2016]. Disponible en: http://www.who.int/cardiovascular_diseases/en/. 2011.
2. **Yusuf S, Reddy S, Ounpuu S, Anand S.** Global burden of cardiovascular diseases: part I: general considerations, the

epidemiologic transition, risk factors, and impact of urbanization. *Circulation* 2001; 104: 2746-2753.

3. **Yusuf S, Reddy S, Ounpuu S, Anand S.** Global burden of cardiovascular diseases: Part II: variations in cardiovascular disease by specific ethnic groups and geographic regions and prevention strategies. *Circulation* 2001; 104: 2855-2864.

4. **World Health Organization.** [http://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/EML2015_8-May-15.pdf]. Consultado octubre 2016.

5. **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.

6. **Becker RC, Meade TW, Berger PB, Ezekowitz M, O'Connor CM, Vorchheimer DA, et al.** The primary and secondary prevention of coronary artery disease: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008; 133: 776S-814S.

7. **Gurbel PA, Tantry US.** Combination antithrombotic therapies. *Circulation* 2010; 121: 569-583.

8. **Tantry US, Etherington A, Bliden KP, Gurbel PA.** Antiplatelet therapy: current strategies and future trends. *Future Cardiol* 2006; 2: 343-366.

9. **Gurbel PA, Antonino MJ, Tantry US.** Antiplatelet treatment of cardiovascular disease: a translational research perspective. *Pol Arch Med Wewn* 2008; 118: 289-297.

10. **Gurbel PA, Tantry US.** Selecting optimal antiplatelet therapy based on platelet function monitoring in patients with coronary artery disease. *Curr Treat Options Cardiovasc Med* 2009; 11: 22-32.

11. **Hulot JS, Fuster V.** Antiplatelet therapy: Personalized medicine for clopidogrel resistance? *Nat Rev Cardiol* 2009; 6: 334-336.

12. **Geisler T, Gawaz M, Steinhubl SR, Bhatt DL, Storey RF, Flather M.** Current strategies in antiplatelet therapy--does identification of risk and adjustment of therapy contribute to more effective, personalized medicine in cardiovascular disease? *Pharmacol Ther* 2010; 127: 95-107.

13. **Collet JP, Cayla G, Cuisset T, Elhadad S, Range G, Vicaut E, et al.** Randomized comparison of platelet function monitoring to adjust antiplatelet therapy versus standard of care: rationale and design of the assessment with a double randomization of (1) a fixed dose versus a monitoring-guided dose of aspirin and clopidogrel after DES implantation, and (2) treatment interruption versus continuation, 1 year after stenting (ARCTIC) study. *Am Heart J* 2011; 161: 5-12 e15.

14. **de Labriolle A, Doazan JP, Lemesle G, Bonello L.** Genotypic and phenotypic assessment of platelet function and response to P2Y₁₂ antagonists. *Curr Cardiol Rep* 2011; 13: 439-450.

15. **Lassar TA, Simon DI, Croce K.** Optimizing antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention: cli-

nical pathways for platelet function testing. *Rev Cardiovasc Med* 2011; 12 Suppl 1: S23-33.

16. **Müller KA, Geisler T, Gawaz M.** Elinogrel, an orally and intravenously available ADP-receptor antagonist. How does elinogrel affect a personalized antiplatelet therapy? *Hamostaseologie* 2012; 32: 191-194.

17. **Sambu N, Radhakrishnan A, Dent H, Calver AL, Corbett S, Gray H, et al.** Personalised antiplatelet therapy in stent thrombosis: observations from the Clopidogrel Resistance in Stent Thrombosis (CREST) registry. *Heart* 2012; 98: 706-711.

18. **Uhry S, Bessereau J, Camoin-Jau L, Paganelli F, Bonello L.** Latest evidence in personalized antiplatelet therapy in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention. *Hosp Pract (1995)* 2012; 40: 104-117.

19. **Tantry US, Bonello L, Aradi D, Price MJ, Jeong YH, Angiolillo DJ, et al.** Consensus and update on the definition of on-treatment platelet reactivity to adenosine diphosphate associated with ischemia and bleeding. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62: 2261-2273.

20. **Lenk E, Spannagl M.** Platelet function testing-guided antiplatelet therapy. *EJIFCC* 2013; 24: 90-96.

21. **Xie X, Ma YT, Yang YN, Li XM, Zheng YY, Ma X, et al.** Personalized antiplatelet therapy according to CYP2C19 genotype after percutaneous coronary intervention: a randomized control trial. *Int J Cardiol* 2013; 168: 3736-3740.

22. **Straub N, Beivers A, Lenk E, Aradi D, Sibbing D.** A model-based analysis of the clinical and economic impact of personalising P2Y₁₂-receptor inhibition with platelet function testing in acute coronary syndrome patients. *Thromb Haemostasis* 2014; 111: 290-299.

23. **Malhotra N, Abunassar J, Wells GA, McPherson R, Fu A, Hibbert B, et al.** A pharmacodynamic comparison of a personalized strategy for anti-platelet therapy versus ticagrelor in achieving a therapeutic window. *Int J Cardiol* 2015; 197: 318-325.

24. **Stimpfle F, Geisler T.** Impact of tailored anti-P2Y₁₂ therapies in acute coronary syndromes. *Pharmacogenomics* 2015; 16: 493-499.

25. **Naimo PS, McGiffin D, Konstantinov IE.** Aspirin resistance in the era of personalized medicine: Should we not take it personally? *J Thorac Cardiovasc Surg* 2015; 150: e99-e100.

26. **Winter MP, Kozinski M, Kubica J, Aradi D, Siller-Matula JM.** Personalized antiplatelet therapy with P2Y₁₂ receptor inhibitors: benefits and pitfalls. *Postepy Kardiologii Interwencyjnej* 2015; 11: 259-280.

27. **Sridharan K, Kataria R, Tolani D, Bendkhale S, Gogtay NJ, Thatte UM.** Evaluation of CYP2C19, P2Y₁₂, and ABCB1 polymorphisms and phenotypic response to clopidogrel in healthy Indian adults. *Indian J Pharmacol* 2016; 48: 350-354.

28. **Campuzano-Maya G.** Editorial. Resistencia a la aspirina: llegó el momento de detectarla y de personalizar cada

tratamiento. *Medicina & Laboratorio* 2016; 22: 9-12.

29. **Barilla F, Pelliccia F, Borzi M, Camici P, Cas LD, Di Biase M, et al.** Optimal duration of dual anti-platelet therapy after percutaneous coronary intervention: 2016 consensus position of the Italian Society of Cardiology. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)* 2017; 18: 1-9.

30. **Hamm CW, Bassand JP, Agewall S, Bax J, Boersma E, Bueno H, et al.** ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2011; 32: 2999-3054.

31. **Jneid H, Anderson JL, Wright RS, Adams CD, Bridges CR, Casey DE, Jr., et al.** 2012 ACCF/AHA focused update of the guideline for the management of patients with unstable angina/non-ST-elevation myocardial infarction (updating the 2007 guideline and replacing the 2011 focused update): a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2012; 60: 645-681.

32. **Levine GN, Bates ER, Blankenship JC, Bailey SR, Bittl JA, Cercek B, et al.** 2011 ACCF/AHA/SCAI guideline for percutaneous coronary intervention: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions. *Catheter Cardiovasc Interv* 2013; 82: E266-355.

33. **Levine GN, Bates ER, Blankenship JC, Bailey SR, Bittl JA, Cercek B, et al.** 2015 ACC/AHA/SCAI focused update on primary percutaneous coronary intervention for patients with ST-elevation myocardial infarction: An update of the 2011 ACCF/AHA/SCAI guideline for percutaneous coronary intervention and the 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions. *Circulation* 2016; 133: 1135-1147.

34. **Levine GN, Bates ER, Bittl JA, Brindis RG, Fihn SD, Fleisher LA, et al.** 2016 ACC/AHA guideline focused update on duration of dual antiplatelet therapy in patients with coronary artery disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines: An update of the 2011 ACCF/AHA/SCAI guideline for percutaneous coronary intervention, 2011 ACCF/AHA guideline for coronary artery bypass graft surgery, 2012 ACC/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS guideline for the diagnosis and management of patients with stable ischemic heart disease, 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction, 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes, and 2014 ACC/AHA guideline on perioperative cardiovascular evaluation and management of patients undergoing noncardiac surgery. *Circulation* 2016; 134: e123-155.

35. **Gurbel PA, Tantry US.** Monitoring of antiplatelet thera-

py. En: *Michelson AD, ed. Platelets (ed Third)*. Philadelphia, USA: Academic Press; 2013: 603-634.

36. **Campuzano-Maya G.** Resistencia a la aspirina: un problema letante de alto riesgo. *Medicina & Laboratorio* 2016; 22: 411-448.

37. **Campuzano-Maya G.** Inhibidores del receptor plaquetario P2Y₁₂. Parte 1 de 2: escenario de acción, farmacología, aplicación clínica y limitaciones de su uso. 2017. *Medicina & Laboratorio* 2017; 23: pendiente.

38. **Pamukcu B.** A review of aspirin resistance; definition, possible mechanisms, detection with platelet function tests, and its clinical outcomes. *J Thromb Thrombolysis* 2007; 23: 213-222.

39. **Barsky AA, Arora RR.** Clopidogrel resistance: myth or reality? *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2006; 11: 47-53.

40. **van Werkum JW, Heestermaas AA, Deneer VH, Hackeng CM, Ten Berg JM.** Clopidogrel resistance: fact and fiction. *Future Cardiol* 2006; 2: 215-228.

41. **Oqueli E, Hiscock M, Dick R.** Clopidogrel resistance. *Heart Lung Circ* 2007; 16 Suppl 3: S17-28.

42. **De Miguel A, Ibanez B, Badimon JJ.** Clinical implications of clopidogrel resistance. *Thromb Haemost* 2008; 100: 196-203.

43. **Celik T, Iyisoy A, Gul H, Isik E.** Clopidogrel resistance: a diagnostic challenge. *Int J Cardiol* 2009; 131: 267-268; author reply 268-269.

44. **Qureshi Z, Hobson AR.** Clopidogrel «resistance»: where are we now? *Cardiovasc Ther* 2013; 31: 3-11.

45. **Grosser T, Fries S, Lawson JA, Kapoor SC, Grant GR, FitzGerald GA.** Drug resistance and pseudoresistance: an unintended consequence of enteric coating aspirin. *Circulation* 2013; 127: 377-385.

46. **Alexopoulos D.** Prasugrel resistance: fact or fiction. *Platelets* 2012; 23: 83-90.

47. **Jaremo P, Lindahl TL, Fransson SG, Richter A.** Individual variations of platelet inhibition after loading doses of clopidogrel. *J Intern Med* 2002; 252: 233-238.

48. **Gurbel PA, Bliden KP, Hiatt BL, O'Connor CM.** Clopidogrel for coronary stenting: response variability, drug resistance, and the effect of pretreatment platelet reactivity. *Circulation* 2003; 107: 2908-2913.

49. **Müller I, Besta F, Schulz C, Massberg S, Schonig A, Gawaz M.** Prevalence of clopidogrel non-responders among patients with stable angina pectoris scheduled for elective coronary stent placement. *Thromb Haemost* 2003; 89: 783-787.

50. **Mobley JE, Bresee SJ, Wortham DC, Craft RM, Snider CC, Carroll RC.** Frequency of nonresponse antiplatelet activity of clopidogrel during pretreatment for cardiac catheterization. *Am J Cardiol* 2004; 93: 456-458.

51. **Lepantalo A, Virtanen KS, Heikkilä J, Wartiovaara U, Lassila R.** Limited early antiplatelet effect of 300 mg clopidogrel in patients with aspirin therapy undergoing percu-

- taneous coronary interventions. *Eur Heart J* 2004; 25: 476-483.
52. **Matetzky S, Shenkman B, Guetta V, Shechter M, Beinart 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: 3171-3175.
53. **Angiolillo DJ, Fernandez-Ortiz A, Bernardo E, Ramirez C, Barrera-Ramirez C, Sabate M, et al.** Identification of low responders to a 300-mg clopidogrel loading dose in patients undergoing coronary stenting. *Thromb Res* 2005; 115: 101-108.
54. **Angiolillo DJ, Fernandez-Ortiz A, Bernardo E, Ramirez C, Sabate M, Jimenez-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: 2430-2435.
55. **Gurbel PA, Bliden KP, Hayes KM, Yoho JA, Herzog WR, Tantry US.** The relation of dosing to clopidogrel responsiveness and the incidence of high post-treatment platelet aggregation in patients undergoing coronary stenting. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 1392-1396.
56. **Dziewierz A, Dudek D, Heba G, Rakowski T, Mielecki W, Dubiel JS.** Inter-individual variability in response to clopidogrel in patients with coronary artery disease. *Kardiologia Pol* 2005; 62: 108-117; discussion 118.
57. **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.
58. **Geisler T, Langer H, Wydimus M, Gohring K, Zurn C, Bigalke B, et al.** Low response to clopidogrel is associated with cardiovascular outcome after coronary stent implantation. *Eur Heart J* 2006; 27: 2420-2425.
59. **Buonamici P, Marcucci R, Migliorini A, Gensini GF, Santini A, Panicia R, et al.** Impact of platelet reactivity after clopidogrel administration on drug-eluting stent thrombosis. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 2312-2317.
60. **Bonello L, Pansieri M, Mancini J, Bonello R, Maillard L, Barnay P, et al.** High on-treatment platelet reactivity after prasugrel loading dose and cardiovascular events after percutaneous coronary intervention in acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol* 2011; 58: 467-473.
61. **Campo G, Valgimigli M, Gemmati D, Percoco G, Ca-tozzi L, Frangione A, et al.** Poor responsiveness to clopidogrel: drug-specific or class-effect mechanism? Evidence from a clopidogrel-to-ticlopidine crossover study. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50: 1132-1137.
62. **Legrand D, Barbato E, Chenu P, Magne J, Vrolix M, Wijns W, et al.** The STIB score: a simple clinical test to predict clopidogrel resistance. *Acta Cardiol* 2015; 70: 516-521.
63. **Breet NJ, van Donkersgoed HE, van Werkum JW, Bouman HJ, Kelder JC, Zijlstra F, et al.** Is platelet inhibition due to thienopyridines increased in elderly patients, in patients with previous stroke and patients with low body weight as a possible explanation of an increased bleeding risk? *Neth Heart J* 2011; 19: 279-284.
64. **Hochholzer W, Trenk D, Fromm MF, Valina CM, Stratz C, Bestehorn HP, et al.** Impact of cytochrome P450 2C19 loss-of-function polymorphism and of major demographic characteristics on residual platelet function after loading and maintenance treatment with clopidogrel in patients undergoing elective coronary stent placement. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55: 2427-2434.
65. **Jochmann N, Stangl K, Garbe E, Baumann G, Stangl V.** Female-specific aspects in the pharmacotherapy of chronic cardiovascular diseases. *Eur Heart J* 2005; 26: 1585-1595.
66. **Zaccardi F, Pitocco D, Willeit P, Laukkanen JA.** Efficacy and safety of P2Y₁₂ inhibitors according to diabetes, age, gender, body mass index and body weight: systematic review and meta-analyses of randomized clinical trials. *Atherosclerosis* 2015; 240: 439-445.
67. **Legrand D, Legrand V.** [Adherence to antiplatelet therapy in patients with coronary artery disease]. *Rev Med Liege* 2010; 65: 304-310.
68. **Wan Po AL.** Too much, too little, or none at all: dealing with substandard and fake drugs. *Lancet* 2001; 357: 1904.
69. **Organización Mundial de la Salud.** La falsificación de medicamentos: una amenaza creciente. Disponible en <http://www.who.int/bulletin/volumes/88/4/10-020410/es/>. Consultado en abril 2017. Boletín de la Organización Mundial de la Salud Volumen 88, abril 2010, 241-320 2010.
70. **Salud OMDI.** Productos médicos de calidad subestándar, espurios, de etiquetado engañoso, falsificados o de imitación (SSFFC). Disponible en <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs275/es/>. Consultado en abril 2017. 2016.
71. **El otro tráfico de drogas.** Revista Semana Bogotá, Colombia Disponible en: <http://www.semanacom/nacion/articulo/el-otro-traffic-drogas/43924-3> Consultado abril 2017 2000.
72. **Alarma en el país por falsificación de medicamentos genéricos.** Revista Dinero Bogotá, Colombia Disponible en <http://www.dinerocom/pais/articulo/falsificacion-medicamentos-colombia/205727> Consultado en abril 2017 2015.
73. **El problema mortal de las drogas falsificadas.** Disponible en <http://www.talkingdrugs.org/es/el-problema-mortal-de-las-drogas-falsificadas>. Consultado en abril 2017. 2015.
74. **Marín F, González-Conejero R, Capranzano P, Bass TA, Roldán V, Angiolillo DJ.** Pharmacogenetics in cardiovascular antithrombotic therapy. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: 1041-1057.
75. **Taubert D, von Beckerath N, Grimberg G, Lazar A, Jung N, Goeser T, et al.** Impact of P-glycoprotein on clopidogrel absorption. *Clin Pharmacol Ther* 2006; 80: 486-501.
76. **Simon T, Verstuyft C, Mary-Krause M, Quteineh L, Drouet E, Meneveau N, et al.** Genetic determinants of re-

sponse to clopidogrel and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2009; 360: 363-375.

77. **Angiolillo DJ, Fernandez-Ortiz A, Bernardo E, Ramirez 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: 1895-1900.

78. **Suh JW, Koo BK, Zhang SY, Park KW, Cho JY, Jang IJ, et al.** Increased risk of atherothrombotic events associated with cytochrome P450 3A5 polymorphism in patients taking clopidogrel. *CMAJ* 2006; 174: 1715-1722.

79. **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: 2429-2436.

80. **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: 354-362.

81. **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: 849-857.

82. **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: 309-317.

83. **Sibbing D, Stegheer J, Latz W, Koch W, Mehilli J, Dorfler K, et al.** Cytochrome P450 2C19 loss-of-function polymorphism and stent thrombosis following percutaneous coronary intervention. *Eur Heart J* 2009; 30: 916-922.

84. **Giusti B, Gori AM, Marcucci R, Saracini C, Sestini I, Panicia 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: 806-811.

85. **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: 1744-1752.

86. **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: 2244-2247.

87. **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: 1925-1934.

88. **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: 989-995.

89. **Angiolillo DJ, Fernandez-Ortiz A, Bernardo E, Ramirez 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 807 C/T polymorphism of the glycoprotein Ia gene. *Am J Cardiol* 2005; 96: 1095-1099.

90. **Angiolillo DJ, Fernandez-Ortiz A, Bernardo E, Alfonso F, Sabate M, Fernandez 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.

91. **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: 340-345.

92. **Angiolillo DJ, Fernandez-Ortiz A, Bernardo E, Ramirez 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: 491-497.

93. **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: 212-217.

94. **Lev EI, Patel RT, Guthikonda S, Lopez D, Bray PF, Kleiman NS.** Genetic polymorphisms of the platelet receptors P2Y(12), P2Y(1) and GP IIIa and response to aspirin and clopidogrel. *Thromb Res* 2007; 119: 355-360.

95. **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: 930-935.

96. **Sociedad Colombiana de Patología Clínica.** Manual de Codificación, Nomenclatura, Nivelación y Valores de Exámenes de laboratorio Clínico. Medellín, Colombia: Edimeco S.A.; 2016.

97. **Kleiman NS.** Are Immature Platelets Growing Up?: Toward a New Marker of Antiplatelet Drug Resistance. *J Am Coll Cardiol* 2016; 68: 294-296.

98. **Stratz C, Bomicke T, Younas I, Kittel A, Amann M, Valina CM, et al.** Comparison of Immature Platelet Count to Established Predictors of Platelet Reactivity During Thienopyridine Therapy. *J Am Coll Cardiol* 2016; 68: 286-293.

99. **Ibrahim H, Nadipalli S, DeLaO T, Guthikonda S, Kleiman NS.** Immature platelet fraction (IPF) determined with an automated method predicts clopidogrel hyporesponsiveness. *J Thromb Thrombolysis* 2012; 33: 137-142.

100. **Asher E, Fefer P, Shechter M, Beigel R, Varon D,**

- Shenkman B, et al.** Increased mean platelet volume is associated with non-responsiveness to clopidogrel. *Thromb Haemost* 2014; 112: 137-141.
101. **Guthikonda S, Alviar CL, Vaduganathan M, Arikan 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: 743-749.
102. **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: 166-171.
103. **Angiolillo DJ, Bernardo E, Ramirez C, Costa MA, Sabate M, Jimenez-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.
104. **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.
105. **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: 1820-1826.
106. **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: 1753-1756.
107. **Gurbel PA, Bliden KP, Samara W, Yoho JA, Hayes K, Fishba MZ, et al.** Clopidogrel effect on platelet reactivity in patients with stent thrombosis: results of the CREST Study. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 1827-1832.
108. **Gurbel PA, Bliden KP, Zaman KA, Yoho JA, Hayes KM, Tantry US.** Clopidogrel loading with eptifibatid to arrest the reactivity of platelets: results of the Clopidogrel Loading With Eptifibatid to Arrest the Reactivity of Platelets (CLEAR PLATELETS) study. *Circulation* 2005; 111: 1153-1159.
109. **Gurbel PA, Bliden KP, Tantry US.** Effect of clopidogrel with and without eptifibatid on tumor necrosis factor-alpha and C-reactive protein release after elective stenting: results from the CLEAR PLATELETS 1b study. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 2186-2191.
110. **Hochholzer W, Trenk D, Bestehorn HP, Fischer B, Valina CM, Ferenc M, et al.** Impact of the degree of periprocedural platelet inhibition after loading with clopidogrel on early clinical outcome of elective coronary stent placement. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 1742-1750.
111. **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: 657-666.
112. **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: 542-549.
113. **Johnell K, Klarin I.** The relationship between number of drugs and potential drug-drug interactions in the elderly: a study of over 600,000 elderly patients from the Swedish Prescribed Drug Register. *Drug Saf* 2007; 30: 911-918.
114. **Wurtz M, Kristensen SD, Hvas AM, Grove EL.** Pharmacogenetics of the antiplatelet effect of aspirin. *Curr Pharm Des* 2012; 18: 5294-5308.
115. **Wurtz M, Grove EL.** Proton Pump Inhibitors in Cardiovascular Disease: Drug Interactions with Antiplatelet Drugs. *Adv Exp Med Biol* 2017; 906: 325-350.
116. **Li XQ, Andersson TB, Ahlstrom 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: 821-827.
117. **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: 256-260.
118. **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: 475-484.
119. **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 e141-145.
120. **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: 937-944.
121. **Juurlink DN, Gomes T, Ko DT, Szmítko PE, Austin PC, Tu JV, et al.** A population-based study of the drug interaction between proton pump inhibitors and clopidogrel. *CMAJ* 2009; 180: 713-718.
122. **O'Donoghue ML, 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: 989-997.
123. **FDA drug safety communication: reduced effectiveness of Plavix (clopidogrel) in patients who are poor metabolizers of the drug.** Food and Drug Administration,

2010. disponible en <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm203888.htm>. consultado 23 enero 2017.
124. **Public statement on possible interaction between clopidogrel and proton pump inhibitors.** http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Public_statement/2009/11/WC500014409.pdf. Consultado 23 enero 2017.
125. **Public statement: interaction between clopidogrel and proton-pump inhibitors CHMP updates warning for clopidogrel-containing medicines.** http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Public_statement/2010/03/WC500076346.pdf. Consultado enero 2017.
126. **Amsterdam EA, Wenger NK, Brindis RG, Casey DE, Jr., Ganiats TG, Holmes DR, Jr., et al.** 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients with Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndromes: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2014; 64: e139-228.
127. **Windecker S, Kolh P, Alfonso F, Collet JP, Cremer J, Falk V, et al.** 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur Heart J* 2014; 35: 2541-2619.
128. **Cuisset T, Frere C, Quilici J, Poyet R, Gaborit B, Bali L, et al.** Comparison of omeprazole and pantoprazole influence on a high 150-mg clopidogrel maintenance dose the PACA (Proton Pump Inhibitors And Clopidogrel Association) prospective randomized study. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: 1149-1153.
129. **Siller-Matula JM, Jilma B, Schror K, Christ G, Huber K.** Effect of proton pump inhibitors on clinical outcome in patients treated with clopidogrel: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost* 2010; 8: 2624-2641.
130. **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: 32-37.
131. **Neubauer H, Gunesdogan B, Hanefeld C, Spiecker M, Mugge A.** Lipophilic statins interfere with the inhibitory effects of clopidogrel on platelet function--a flow cytometry study. *Eur Heart J* 2003; 24: 1744-1749.
132. **Gremmel T, Steiner S, Seidinger D, Koppensteiner R, Panzer S, Kopp CW.** Calcium-channel blockers decrease clopidogrel-mediated platelet inhibition. *Heart* 2010; 96: 186-189.
133. **Siller-Matula JM, Lang I, Christ G, Jilma B.** Calcium-channel blockers reduce the antiplatelet effect of clopidogrel. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52: 1557-1563.
134. **Katoh M, Nakajima M, Shimada N, Yamazaki H, Yokoi T.** Inhibition of human cytochrome P450 enzymes by 1,4-dihydropyridine calcium antagonists: prediction of in vivo drug-drug interactions. *Eur J Clin Pharmacol* 2000; 55: 843-852.
135. **Harmsze AM, Robijns K, van Werkum JW, Breet NJ, Hackeng CM, Ten Berg JM, et al.** The use of amlodipine, but not of P-glycoprotein inhibiting calcium channel blockers is associated with clopidogrel poor-response. *Thromb Haemost* 2010; 103: 920-925.
136. **Gremmel T, Durstberger M, Eichelberger B, Koppensteiner R, Panzer S.** Calcium-Channel Blockers Attenuate the Antiplatelet Effect of Clopidogrel. *Cardiovasc Ther* 2015; 33: 264-269.
137. **Wang CY, Lin ZF, Lee CM, Tsai YW, Huang TY, Shen LJ, et al.** Concomitant use of calcium channel blockers with dual antiplatelet therapy and re-hospitalization for acute coronary syndrome. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2017; 26: 229-238.
138. **Parodi G, Valenti R, Bellandi B, Migliorini A, Maruccci R, Comito V, et al.** Comparison of prasugrel and ticagrelor loading doses in ST-segment elevation myocardial infarction patients: RAPID (Rapid Activity of Platelet Inhibitor Drugs) primary PCI study. *J Am Coll Cardiol* 2013; 61: 1601-1606.
139. **Hobl EL, Reiter B, Schoergenhofer C, Schwameis M, Derhaschnig U, Kubica J, et al.** Morphine decreases ticagrelor concentrations but not its antiplatelet effects: a randomized trial in healthy volunteers. *Eur J Clin Invest* 2016; 46: 7-14.
140. **Kubica J, Adamski P, Ostrowska M, Sikora J, Kubica JM, Sroka WD, et al.** Morphine delays and attenuates ticagrelor exposure and action in patients with myocardial infarction: the randomized, double-blind, placebo-controlled IMPRESSION trial. *Eur Heart J* 2016; 37: 245-252.
141. **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: 21-25.
142. **Sibbing D, von Beckerath O, Schomig A, Kastrati A, von Beckerath N.** Platelet function in clopidogrel-treated patients with acute coronary syndrome. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2007; 18: 335-339.
143. **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: 372-374.
144. **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.
145. **Muller C, Caillard S, Jesel L, El Ghannudi S, Ohlmann P, Sauleau E, et al.** Association of estimated GFR with platelet inhibition in patients treated with clopidogrel. *Am J Kidney Dis* 2012; 59: 777-785.

146. **Htun P, Fateh-Moghadam S, Bischofs C, Banya W, Muller K, Bigalke B, et al.** Low responsiveness to clopidogrel increases risk among CKD patients undergoing coronary intervention. *J Am Soc Nephrol* 2011; 22: 627-633.
147. **Angiolillo DJ, Fernandez-Ortiz A, Bernardo E, Barrera Ramirez C, Sabate 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: 169-174.
148. **Sibbing D, von Beckerath O, Schomig 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: 203-205.
149. **Roffi M, Chew DP, Mukherjee D, Bhatt DL, White JA, Heeschen C, et al.** Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitors reduce mortality in diabetic patients with non-ST-segment-elevation acute coronary syndromes. *Circulation* 2001; 104: 2767-2771.
150. **Gurbel PA, Ohman EM, Jeong YH, Tantry US.** Toward a therapeutic window for antiplatelet therapy in the elderly. *Eur Heart J* 2012; 33: 1187-1189.
151. **Manjunath G, Tighiouart H, Ibrahim H, MacLeod B, Salem DN, Griffith JL, et al.** Level of kidney function as a risk factor for atherosclerotic cardiovascular outcomes in the community. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 47-55.
152. **Weiner DE, Tighiouart H, Amin MG, Stark PC, MacLeod B, Griffith JL, et al.** Chronic kidney disease as a risk factor for cardiovascular disease and all-cause mortality: a pooled analysis of community-based studies. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 1307-1315.
153. **Dumaine R, Collet JP, Tanguy ML, Mansencal N, Dubois-Rande JL, Henry P, et al.** Prognostic significance of renal insufficiency in patients presenting with acute coronary syndrome (the Prospective Multicenter SYCOMORE study). *Am J Cardiol* 2004; 94: 1543-1547.
154. **Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu CY.** Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med* 2004; 351: 1296-1305.
155. **Surana SP, Riella LV, Keithi-Reddy SR, Charytan DM, Singh AK.** Acute coronary syndrome in ESRD patients. *Kidney Int* 2009; 75: 558-562.
156. **Best PJ, Lennon R, Ting HH, Bell MR, Rihal CS, Holmes DR, et al.** The impact of renal insufficiency on clinical outcomes in patients undergoing percutaneous coronary interventions. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 1113-1119.
157. **Naidu SS, Selzer F, Jacobs A, Faxon D, Marks DS, Johnston J, et al.** Renal insufficiency is an independent predictor of mortality after percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol* 2003; 92: 1160-1164.
158. **Morel O, El Ghannudi S, Jesel L, Radulescu B, Meyer N, Wiesel ML, et al.** Cardiovascular mortality in chronic kidney disease patients undergoing percutaneous coronary intervention is mainly related to impaired P2Y₁₂ inhibition by clopidogrel. *J Am Coll Cardiol* 2011; 57: 399-408.
159. **Morel O, Muller C, Jesel L, Moulin B, Hannedouche T.** Impaired platelet P2Y₁₂ inhibition by thienopyridines in chronic kidney disease: mechanisms, clinical relevance and pharmacological options. *Nephrol Dial Transplant* 2013; 28: 1994-2002.
160. **Muller C, Messas N, Perrin P, Olagne J, Gautier-Vargas G, Cognard N, et al.** Impaired P2Y₁₂ inhibition by clopidogrel in kidney transplant recipients: results from a cohort study. *BMC Nephrol* 2016; 17: 58.
161. **Varga A, Sandor B, Nagy KK, Praksch D, Gombos K, Toth A, et al.** Clopidogrel resistance after renal transplantation. *In Vivo* 2015; 29: 301-303.
162. **Nieuwdorp M, Stroes ES, Meijers JC, Buller H.** Hypercoagulability in the metabolic syndrome. *Curr Opin Pharmacol* 2005; 5: 155-159.
163. **Dentali F, Squizzato A, Ageno W.** The metabolic syndrome as a risk factor for venous and arterial thrombosis. *Semin Thromb Hemost* 2009; 35: 451-457.
164. **Daly CA, Hildebrandt P, Bertrand M, Ferrari R, Remme W, Simoons M, et al.** Adverse prognosis associated with the metabolic syndrome in established coronary artery disease: data from the EUROPA trial. *Heart* 2007; 93: 1406-1411.
165. **Wu ZK, Wang JJ, Wang T, Zhu SS, Chen XL, Liu C, et al.** Clopidogrel resistance response in patients with coronary artery disease and metabolic syndrome: the role of hyperglycemia and obesity. *J Geriatr Cardiol* 2015; 12: 378-382.
166. **Ferreiro JL, Angiolillo DJ.** Diabetes and antiplatelet therapy in acute coronary syndrome. *Circulation* 2011; 123: 798-813.
167. **Verdoia M, Pergolini P, Nardin M, Rolla R, Barbieri L, Schaffer A, et al.** Impact of diabetes on immature platelets fraction and its relationship with platelet reactivity in patients receiving dual antiplatelet therapy. *J Thromb Thrombolysis* 2016; 42: 245-253.
168. **Verdoia M, Barbieri L, Schaffer A, Cassetti E, Nardin M, Bellomo G, et al.** Impact of diabetes on uric acid and its relationship with the extent of coronary artery disease and platelet aggregation: a single-centre cohort study. *Metabolism* 2014; 63: 640-646.
169. **Dogan A, Kahraman S, Usta E, Ozdemir E, Gormus U, Ciftci C.** Effect of obesity and serum leptin level on clopidogrel resistance. *Turk Kardiyol Dern Ars* 2016; 44: 548-553.
170. **Timmer RT, Sands JM.** Lithium intoxication. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10: 666-674.
171. **Gurbel PA, Becker RC, Mann KG, Steinhubl SR, Michelson AD.** Platelet function monitoring in patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50: 1822-1834.
172. **Gurbel PA, Bliden KP, Navickas IA, Mahla E, DiChiara J, Suarez TA, et al.** Adenosine diphosphate-induced

platelet-fibrin clot strength: a new thrombelastographic indicator of long-term poststenting ischemic events. *Am Heart J* 2010; 160: 346-354.

173. **Sibbing D, Steinhubl SR, Schulz S, Schomig A, Kasrati A.** Platelet aggregation and its association with stent thrombosis and bleeding in clopidogrel-treated patients: initial evidence of a therapeutic window. *J Am Coll Cardiol* 2010; 56: 317-318.

174. **Mangiacastra F, Patti G, Barbato E, Peace AJ, Riccotti E, Vizzi V, et al.** A therapeutic window for platelet reactivity for patients undergoing elective percutaneous coronary intervention: results of the ARMYDA-PROVE (Antiplatelet therapy for Reduction of MYocardial Damage during Angioplasty-Platelet Reactivity for Outcome Validation Effort) study. *JACC Cardiovasc Interv* 2012; 5: 281-289.

175. **Cutlip DE, Windecker S, Mehran R, Boam A, Cohen DJ, van Es GA, et al.** Clinical end points in coronary stent trials: a case for standardized definitions. *Circulation* 2007; 115: 2344-2351.

176. **Jaffe R, Strauss BH.** Late and very late thrombosis of drug-eluting stents: evolving concepts and perspectives. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50: 119-127.

177. **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: 1128-1133.

178. **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: 237-242.

179. **Motovska Z, Knot J, Widimsky P.** Stent thrombosis--risk assessment and prevention. *Cardiovasc Ther* 2010; 28: e92-100.

180. **Holmes DR, Jr., Kereiakes DJ, Garg S, Serruys PW, Dehmer GJ, Ellis SG, et al.** Stent thrombosis. *J Am Coll Cardiol* 2010; 56: 1357-1365.

181. **Sibbing D, Schulz S, Braun S, Morath T, Stegherr J, Mehilli J, et al.** Antiplatelet effects of clopidogrel and bleeding in patients undergoing coronary stent placement. *J Thromb Haemost* 2010; 8: 250-256.

182. **Steinhubl SR.** Genotyping, clopidogrel metabolism, and the search for the therapeutic window of thienopyridines. *Circulation* 2010; 121: 481-483.

183. **Sofi F, Marcucci R, Gori AM, Giusti B, Abbate R, Gensini GF.** Clopidogrel non-responsiveness and risk of cardiovascular morbidity. An updated meta-analysis. *Thromb Haemost* 2010; 103: 841-848.

184. **Campo G, Parrinello G, Ferraresi P, Lunghi B, Tebaldi M, Miccoli M, et al.** Prospective evaluation of on-clopi-

dogrel platelet reactivity over time in patients treated with percutaneous coronary intervention relationship with gene polymorphisms and clinical outcome. *J Am Coll Cardiol* 2011; 57: 2474-2483.

185. **Parodi G, Marcucci R, Valenti R, Gori AM, Migliorini A, Giusti B, et al.** High residual platelet reactivity after clopidogrel loading and long-term cardiovascular events among patients with acute coronary syndromes undergoing PCI. *JAMA* 2011; 306: 1215-1223.

186. **Tantry US, Jeong YH, Navarese EP, Gurbel PA.** Platelet function measurement in elective percutaneous coronary intervention patients: exploring the concept of a P2Y₁(2) inhibitor therapeutic window. *JACC Cardiovasc Interv* 2012; 5: 290-292.

187. **Bonello L, Mancini J, Pansieri M, Maillard L, Rossi P, Collet F, et al.** Relationship between post-treatment platelet reactivity and ischemic and bleeding events at 1-year follow-up in patients receiving prasugrel. *J Thromb Haemost* 2012; 10: 1999-2005.

188. **Aradi D, Komocsi A, Vorobcsuk A, Serebruany VL.** Impact of clopidogrel and potent P2Y₁₂ -inhibitors on mortality and stroke in patients with acute coronary syndrome or undergoing percutaneous coronary intervention: a systematic review and meta-analysis. *Thromb Haemost* 2013; 109: 93-101.

189. **Stone GW, Witzenbichler B, Weisz G, Rinaldi MJ, Neumann FJ, Metzger DC, et al.** Platelet reactivity and clinical outcomes after coronary artery implantation of drug-eluting stents (ADAPT-DES): a prospective multicentre registry study. *Lancet* 2013; 382: 614-623.

190. **Claessen BE, Henriques JP, Jaffer FA, Mehran R, Piek JJ, Dangas GD.** Stent thrombosis: a clinical perspective. *JACC Cardiovasc Interv* 2014; 7: 1081-1092.

191. **Cuisset T, Quilici J, Bonnet JL, Alessi MC.** Reply: P2Y₁₂-Based platelet function assays should be complemented with cyclooxygenase-dependent testing in framing the therapeutic windows for dual antiplatelet therapy. *JACC Cardiovasc Interv* 2014; 7: 108.

192. **Gasparovic H, Petricevic M.** P2Y₁₂-based platelet function assays should be complemented with cyclooxygenase-dependent testing in framing the therapeutic windows for dual antiplatelet therapy. *JACC Cardiovasc Interv* 2014; 7: 107-108.

193. **Reejhsinghani R, Lotfi AS.** Prevention of stent thrombosis: challenges and solutions. *Vasc Health Risk Manag* 2015; 11: 93-106.

194. **Caroff E, Hubler F, Meyer E, Renneberg D, Gnerre C, Treiber A, et al.** 4-((R)-2-[[6-((S)-3-Methoxypropylidino-1-yl)-2-phenylpyrimidine-4-carbonyl]amino]-3-phosphonopropionyl)piperazine-1-carboxylic Acid Butyl Ester (ACT-246475) and Its Prodrug (ACT-281959), a Novel P2Y₁₂ Receptor Antagonist with a Wider Therapeutic Window in the Rat Than Clopidogrel. *J Med Chem* 2015; 58: 9133-9153.

195. **Storey RF.** More transparency for a therapeutic window in platelet P2Y₁₂ inhibition? *Eur Heart J* 2015; 36:

1714-1717.

196. **Tantry US, Gurbel PA.** A Bigger Look Into the «Therapeutic Window» of Platelet Reactivity to Adenosine Diphosphate. *JACC Cardiovasc Interv* 2015; 8: 1988-1989.

197. **Ayabe K, Goto S.** Is there a 'therapeutic window' for antiplatelet therapy? *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother* 2017; 3: 18-20.

198. **Vries MJ, Bouman HJ, Olie RH, Veenstra LF, Zwaveling S, Verhezen PW, et al.** Determinants of agreement between proposed therapeutic windows of platelet function tests in vulnerable patients. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother* 2017; 3: 11-17.

199. **Alexander KP, Peterson ED.** Minimizing the risks of anticoagulants and platelet inhibitors. *Circulation* 2010; 121: 1960-1970.

200. **Becker RC, Bassand JP, Budaj A, Wojdyla DM, James SK, Cornel JH, et al.** Bleeding complications with the P2Y₁₂ receptor antagonists clopidogrel and ticagrelor in the PLATElet inhibition and patient Outcomes (PLATO) trial. *Eur Heart J* 2011; 32: 2933-2944.

201. **Kwok CS, Khan MA, Rao SV, Kinnaird T, Sperrin M, Buchan I, et al.** Access and non-access site bleeding after percutaneous coronary intervention and risk of subsequent mortality and major adverse cardiovascular events: systematic review and meta-analysis. *Circ Cardiovasc Interv* 2015; 8.

202. **Vries MJ, van der Meijden PE, Henskens YM, ten Cate-Hoek AJ, ten Cate H.** Assessment of bleeding risk in patients with coronary artery disease on dual antiplatelet therapy. A systematic review. *Thromb Haemost* 2016; 115: 7-24.

203. **Ahmad T, Voora D, Becker RC.** The pharmacogenetics of antiplatelet agents: towards personalized therapy? *Nat Rev Cardiol* 2011; 8: 560-571.

204. **Tantry US, Gurbel PA.** The next 10 years in personalized medicine in cardiology. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2013; 11: 933-935.

205. **Gurbel PA, Rafeedheen R, Tantry US.** Update: Acute coronary syndromes (V). Personalized antiplatelet therapy. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)* 2014; 67: 480-487.

206. **Siller-Matula JM, Gruber C, Francesconi M, Dechant C, Jilka B, Delle-Karth G, et al.** The net clinical benefit of personalized antiplatelet therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Clin Sci (Lond)* 2015; 128: 121-130.

207. **Bonello L, Tantry US, Marcucci R, Blindt R, Angiolillo DJ, Becker R, et al.** Consensus and future directions on the definition of high on-treatment platelet reactivity to adenosine diphosphate. *J Am Coll Cardiol* 2010; 56: 919-933.

208. **Vizcaíno G, León M.** Trastornos plaquetarios cualitativos (II) trombocitopatías adquiridas. Revisión. *Invest Clin* 1985; 26: 125-140.

209. **Konkle BA.** Acquired disorders of platelet function.

Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2011; 2011: 391-396.

210. **Kilaru S, Frangos SG, Chen AH, Gortler D, Dhadwal AK, Araim O, et al.** Nicotine: a review of its role in atherosclerosis. *J Am Coll Surg* 2001; 193: 538-546.

211. **Yun AJ, Bazar KA, Lee PY, Gerber A, Daniel SM.** The smoking gun: many conditions associated with tobacco exposure may be attributable to paradoxical compensatory autonomic responses to nicotine. *Med Hypotheses* 2005; 64: 1073-1079.

212. **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-e157.

213. **Canadian Cardiovascular S, American Academy of Family P, American College of C, American Heart A, Antman EM, Hand M, 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: 210-247.

214. **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.

215. **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: 531-533.

216. **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; 124: 588-591.

217. **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: 1273-1278.

218. **Yousef AM, Arafat T, Bulatova NR, Al-Zumyili R.** Smoking behaviour modulates pharmacokinetics of orally administered clopidogrel. *J Clin Pharm Ther* 2008; 33: 439-449.

219. **Faber MS, Fuhr U.** Time response of cytochrome P450 1A2 activity on cessation of heavy smoking. *Clin Phar-*

- macol Ther 2004; 76: 178-184.
220. **Gurbel PA, Biiden KP, Logan DK, Kereiakes DJ, Las-seter KC, White A, et al.** The influence of smoking status on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of clopidogrel and prasugrel: the PARADOX study. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62: 505-512.
221. **Cayla G, Hulot JS, O'Connor SA, Pathak A, Scott SA, Gruel Y, et al.** Clinical, angiographic, and genetic factors associated with early coronary stent thrombosis. *JAMA* 2011; 306: 1765-1774.
222. **Harmsze AM, van Werkum JW, Souverein PC, Breet NJ, Bouman HJ, Hackeng CM, et al.** Combined influence of proton-pump inhibitors, calcium-channel blockers and CYP2C19*2 on on-treatment platelet reactivity and on the occurrence of atherothrombotic events after percutaneous coronary intervention. *J Thromb Haemost* 2011; 9: 1892-1901.
223. **Teng R.** Pharmacokinetic, pharmacodynamic and pharmacogenetic profile of the oral antiplatelet agent ticagrelor. *Clin Pharmacokinet* 2012; 51: 305-318.
224. **Siller-Matula JM, Trenk D, Krahenbuhl S, Michel-son AD, Delle-Karth G.** Clinical implications of drug-drug interactions with P2Y₁₂ receptor inhibitors. *J Thromb Haemost* 2014; 12: 2-13.
225. **Fricke-Galindo I, Cespedes-Garro C, Rodrigues-Soares F, Naranjo ME, Delgado A, de Andres F, et al.** Inter-ethnic variation of CYP2C19 alleles, 'predicted' phenotypes and 'measured' metabolic phenotypes across world populations. *Pharmacogenomics J* 2016; 16: 113-123.
226. **Frere C, Cuisset T, Gaborit B, Alessi MC, Hulot JS.** The CYP2C19*17 allele is associated with better platelet response to clopidogrel in patients admitted for non-ST acute coronary syndrome. *J Thromb Haemost* 2009; 7: 1409-1411.
227. **Sibbing D, Koch W, Gebhard D, Schuster T, Braun S, Stegherr J, et al.** Cytochrome 2C19*17 allelic variant, platelet aggregation, bleeding events, and stent thrombosis in clopidogrel-treated patients with coronary stent placement. *Circulation* 2010; 121: 512-518.
228. **Siller-Matula JM, Trenk D, Schror K, Gawaz M, Kristensen SD, Storey RF, et al.** How to improve the concept of individualised antiplatelet therapy with P2Y₁₂ receptor inhibitors--is an algorithm the answer? *Thromb Haemost* 2015; 113: 37-52.
229. **Aruna D, Naidu MU.** Pharmacodynamic interaction studies of Ginkgo biloba with cilostazol and clopidogrel in healthy human subjects. *Br J Clin Pharmacol* 2007; 63: 333-338.
230. **Deng Y, Mo YF, Chen XM, Zhang LZ, Liao CF, Song Y, et al.** Effect of Ginkgo Biloba Extract on the Pharmacokinetics and Metabolism of Clopidogrel in Rats. *Phytother Res* 2016; 30: 1886-1892.
231. **Biggs MJ, Johnson ES, Persaud NP, Ratcliffe DM.** Platelet aggregation in patients using feverfew for migraine. *Lancet* 1982; 2: 776.
232. **Loesche W, Mazurov AV, Voyno-Yasenetskaya TA, Groenewegen WA, Heptinstall S, Repin VS.** Feverfew--an antithrombotic drug? *Folia Haematol Int Mag Klin Morphol Blutforsch* 1988; 115: 181-184.
233. **Loesche W, Groenewegen WA, Krause S, Spangenberg P, Heptinstall S.** Effects of an extract of feverfew (*Tanacetum parthenium*) on arachidonic acid metabolism in human blood platelets. *Biomed Biochim Acta* 1988; 47: S241-243.
234. **Clemetson KJ.** Platelet receptors and patient responses: The contributions of Professor Stan Heptinstall to platelet research. *Platelets* 2015; 26: 382-385.
235. **Jagroop IA.** Plant extracts inhibit ADP-induced platelet activation in humans: their potential therapeutic role as ADP antagonists. *Purinergic Signal* 2014; 10: 233-239.
236. **Kang WS, Lim IH, Yuk DY, Chung KH, Park JB, Yoo HS, et al.** Antithrombotic activities of green tea catechins and (-)-epigallocatechin gallate. *Thromb Res* 1999; 96: 229-237.
237. **Sumpio BE, Cordova AC, Berke-Schlessel DW, Qin F, Chen QH.** Green tea, the «Asian paradox,» and cardiovascular disease. *J Am Coll Surg* 2006; 202: 813-825.
238. **Lev EI, Arikan ME, Vaduganathan M, Alviar CL, Tellez A, Mathuria N, et al.** Effect of caffeine on platelet inhibition by clopidogrel in healthy subjects and patients with coronary artery disease. *Am Heart J* 2007; 154: 694 e691-697.
239. **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: 2202-2211.
240. **Lanas A, Fuentes J, Benito R, Serrano P, Bajador E, Sainz R.** *Helicobacter pylori* increases the risk of upper gastrointestinal bleeding in patients taking low-dose aspirin. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16: 779-786.
241. **Giral A, Ozdogan O, Celikel CA, Tozun N, Ulusoy NB, Kalayci C.** Effect of *Helicobacter pylori* eradication on anti-thrombotic dose aspirin-induced gastroduodenal mucosal injury. *J Gastroenterol Hepatol* 2004; 19: 773-777.
242. **Fletcher EH, Johnston DE, Fisher CR, Koerner RJ, Newton JL, Gray CS.** Systematic review: *Helicobacter pylori* and the risk of upper gastrointestinal bleeding risk in patients taking aspirin. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 32: 831-839.
243. **Malferteiner P, Megraud F, O'Morain CA, Atherton J, Axon AT, Bazzoli F, et al.** Management of *Helicobacter pylori* infection--the Maastricht IV/Florence Consensus Report. *Gut* 2012; 61: 646-664.
244. **Malferteiner P, Megraud F, O'Morain CA, Gisbert JP, Kuipers EJ, Axon AT, et al.** Management of *Helicobacter pylori* infection-the Maastricht V/Florence Consensus Report. *Gut* 2017; 66: 6-30.

245. **Albanyan A, Al-Musa A, AlNounou R, Al Zahrani H, Nasr R, AlJefri A, et al.** Diagnosis of Glanzmann thrombasthenia by whole blood impedance analyzer (MEA) vs. light transmission aggregometry. *Int J Lab Hematol* 2015; 37: 503-508.
246. **Valenti R, Marcucci R, Capodanno D, De Luca G, Migliorini A, Gori AM, et al.** Residual platelet reactivity to predict long-term clinical outcomes after clopidogrel loading in patients with acute coronary syndromes: comparison of different cutoff values by light transmission aggregometry from the responsiveness to clopidogrel and stent thrombosis 2-acute coronary syndrome (RECLOSE 2-ACS) study. *J Thromb Thrombolysis* 2015; 40: 76-82.
247. **Aoun SG, Welch BG, Pride LG, White J, Novakovic R, Hoes K, et al.** Contribution of whole platelet aggregometry to the endovascular management of unruptured aneurysms: an institutional experience. *J Neurointerv Surg* 2016.
248. **Michelson AD.** Platelet function testing in cardiovascular diseases. *Circulation* 2004; 110: e489-493.
249. **Guevara-Arismendy- NM, Escobar-Gallo GE, Campuzano-Maya G.** Utilidad clínica de la agregometría plaquetaria. *Medicina & Laboratorio* 2012; 18: 311-332.
250. **Harrison P.** Progress in the assessment of platelet function. *Br J Haematol* 2000; 111: 733-744.
251. **Kasotakis G, Pipinos II, Lynch TG.** Current evidence and clinical implications of aspirin resistance. *J Vasc Surg* 2009; 50: 1500-1510.
252. **Cattaneo M.** Aspirin and clopidogrel: efficacy, safety, and the issue of drug resistance. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004; 24: 1980-1987.
253. **Michelson AD, Cattaneo M, Eikelboom JW, Gurbel P, Kottke-Marchant K, Nickl TJ, et al.** Aspirin resistance: position paper of the Working Group on Aspirin Resistance. *J Thromb Haemost* 2005; 3: 1309-1311.
254. **Harrison P, Frelinger AL, 3rd, Furman MI, Michelson AD.** Measuring antiplatelet drug effects in the laboratory. *Thromb Res* 2007; 120: 323-336.
255. **Azam SM, Jozic J.** Variable platelet responsiveness to aspirin and clopidogrel: role of platelet function and genetic polymorphism testing. *Transl Res* 2009; 154: 309-313.
256. **Kuliczowski W, Witkowski A, Polonski L, Watala C, Filipiak K, Budaj A, et al.** Interindividual variability in the response to oral antiplatelet drugs: a position paper of the Working Group on antiplatelet drugs resistance appointed by the Section of Cardiovascular Interventions of the Polish Cardiac Society, endorsed by the Working Group on Thrombosis of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2009; 30: 426-435.
257. **Ben-Dor I, Kleiman NS, Lev E.** Assessment, mechanisms, and clinical implication of variability in platelet response to aspirin and clopidogrel therapy. *Am J Cardiol* 2009; 104: 227-233.
258. **Schwartz KA.** Aspirin resistance: a clinical review focused on the most common cause, noncompliance. *Neurohospitalist* 2011; 1: 94-103.
259. **Harrison P.** Advances in the monitoring of anti-P2Y₁₂ therapy. *Platelets* 2012; 23: 510-525.
260. **Kruger JC, Meves SH, Kara K, Mugga A, Neubauber H.** Monitoring ASA and P2Y₁₂-specific platelet inhibition--comparison of conventional (single) and multiple electrode aggregometry. *Scand J Clin Lab Invest* 2014; 74: 568-574.
261. **Lordkipanidze M, Pharand C, Nguyen TA, Schamper E, Palisaitis DA, Diodati JG.** Comparison of four tests to assess inhibition of platelet function by clopidogrel in stable coronary artery disease patients. *Eur Heart J* 2008; 29: 2877-2885.
262. **Kunapuli SP, Dorsam RT, Kim S, Quinton TM.** Platelet purinergic receptors. *Curr Opin Pharmacol* 2003; 3: 175-180.
263. **Rand ML, Leung R, Packham MA.** Platelet function assays. *Transfus Apher Sci* 2003; 28: 307-317.
264. **Campuzano-Maya G.** PFA-100: una nueva prueba de función plaquetaria sustituta del tiempo de sangría. *Medicina & Laboratorio* 2013; 19 411-448.
265. **Favaloro EJ.** The utility of the PFA-100 in the identification of von Willebrand disease: a concise review. *Semin Thromb Hemost* 2006; 32: 537-545.
266. **Favaloro EJ.** The Platelet Function Analyser (PFA)-100 and von Willebrand disease: a story well over 16 years in the making. *Haemophilia* 2015; 21: 642-645.
267. **Coakley M, Self R, Marchant W, Mackie I, Mallett SV, Mythen M.** Use of the platelet function analyser (PFA-100) to quantify the effect of low dose aspirin in patients with ischaemic heart disease. *Anaesthesia* 2005; 60: 1173-1178.
268. **Paniccia R, Antonucci E, Gori AM, Marcucci R, Poli S, Romano E, et al.** Comparison of different methods to evaluate the effect of aspirin on platelet function in high-risk patients with ischemic heart disease receiving dual antiplatelet treatment. *Am J Clin Pathol* 2007; 128: 143-149.
269. **Dyszkiewicz-Korpanty AM, Frenkel EP, Sarode R.** Approach to the Assessment of Platelet Function: Comparison between Optical-based Platelet-rich Plasma and Impedance-based Whole Blood Platelet Aggregation Methods. *Clin Appl Thrombosis/Hemostasis* 2005; 11: 25-35.
270. **Paniccia R, Priora R, Liotta AA, Abbate R.** Platelet function tests: a comparative review. *Vasc Health Risk Manag* 2015; 11: 133-148.
271. **Malinin A, Pokov A, Swaim L, Kotob M, Serebruanov V.** Validation of a VerifyNow-P2Y₁₂ cartridge for monitoring platelet inhibition with clopidogrel. *Methods Find Exp Clin Pharmacol* 2006; 28: 315-322.
272. **Jang J, Lim J, Chang K, Kim Y, Kim M, Park HI, et al.** A comparison of INNOVANCE(R) PFA P2Y and VerifyNow P2Y₁₂ assay for the assessment of clopidogrel resistance in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *J*

Clin Lab Anal 2012; 26: 262-266.

273. **Kinsella JA, Tobin WO, Cox D, Coughlan T, Collins R, O'Neill D, et al.** Prevalence of ex vivo high on-treatment platelet reactivity on antiplatelet therapy after transient ischemic attack or ischemic stroke on the PFA-100((R)) and VerifyNow((R)). *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2013; 22: e84-92.

274. **Aleil B, Ravanat C, Cazenave JP, Rochoux G, Heitz A, Gachet C.** Flow cytometric analysis of intraplatelet VASP phosphorylation for the detection of clopidogrel resistance in patients with ischemic cardiovascular diseases. *J Thromb Haemost* 2005; 3: 85-92.

275. **Aradi D, Storey RF, Komocsi A, Trenk D, Gulba D, Kiss RG, et al.** Expert position paper on the role of platelet function testing in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Eur Heart J* 2014; 35: 209-215.

276. **Hartert H.** Blutgerinnungstudien mit der thromboelastographic, einen neuen untersuchungsverfahren. *Klin Wochenschr* 1948; 16: 257-260.

277. **Yang H, Li Y, Jiang Y, Lv X.** Thromboelastography for monitoring platelet function in unruptured intracranial aneurysm patients undergoing stent placement. *Interv Neuroradiol* 2015; 21: 61-68.

278. **Olechowski B, Ashby A, Sambu N, Mahmoudi M, Curzen N.** Stent Thrombosis Patients with Hyporesponsiveness to Clopidogrel, Prasugrel, and Ticagrelor: A Case Series Using Short Thromboelastography. *Case Rep Med* 2016; 2016: 2096181.

279. **Hou X, Han W, Gan Q, Liu Y, Fang W.** Relationship between thromboelastography and long-term ischemic events as gauged by the response to clopidogrel in patients undergoing elective percutaneous coronary intervention. *Biosci Trends* 2017.

280. **Kirmani BH, Johnson RI, Agarwal S.** Platelet function testing in cardiac surgery: A comparative study of electrical impedance aggregometry and thromboelastography. *Platelets* 2017: 1-5.

281. **Dai Y, Lee A, Critchley LA, White PF.** Does thromboelastography predict postoperative thromboembolic events? A systematic review of the literature. *Anesth Analg* 2009; 108: 734-742.

282. **Mega JL, Simon T, Collet JP, Anderson JL, Antman EM, Bliden K, et al.** Reduced-function CYP2C19 genotype and risk of adverse clinical outcomes among patients treated with clopidogrel predominantly for PCI: a meta-analysis. *JAMA* 2010; 304: 1821-1830.

283. **Paré G, Mehta SR, Yusuf S, Anand SS, Connolly SJ, Hirsh J, et al.** Effects of CYP2C19 genotype on outcomes of clopidogrel treatment. *N Engl J Med* 2010; 363: 1704-1714.

284. **Schwartz KA.** Aspirin resistance: a review of diagnostic methodology, mechanisms, and clinical utility. *Adv Clin Chem* 2006; 42: 81-110.

285. **Cotter G, Shemesh E, Zehavi M, Dinur I, Rudnick A, Milo O, et al.** Lack of aspirin effect: aspirin resistance or resistance to taking aspirin? *Am Heart J* 2004; 147: 293-300.

286. **Mega JL, Close SL, Wiviott SD, Shen L, Hockett RD, Brandt JT, et al.** Cytochrome P450 genetic polymorphisms and the response to prasugrel: relationship to pharmacokinetic, pharmacodynamic, and clinical outcomes. *Circulation* 2009; 119: 2553-2560.

287. **Esposito G.** Responsiveness to P2Y₁₂ receptor inhibitors. *Curr Opin Cardiol* 2011; 26 Suppl 1: S31-37.

288. **Zhang Y, Zhang S, Ding Z.** Role of P2Y₁₂ receptor in thrombosis. *Adv Exp Med Biol* 2017; 906: 307-324.

289. **Samos M, Fedor M, Kovar F, Duraj L, Stanciakova L, Galajda P, et al.** Ticagrelor: a safe and effective approach for overcoming clopidogrel resistance in patients with stent thrombosis? *Blood Coagul Fibrinolysis* 2016; 27: 117-120.

290. **Mejía A, Senior JM, Ceballos M, Atehotúa S, Toro JM, Saldarriaga C, et al.** Cost-effectiveness analysis of ticagrelor compared to clopidogrel for the treatment of patients with acute coronary syndrome in Colombia. *Biomédica* 2015; 35: 531-540.

Abstract: Cardiovascular diseases, including in general affections of heart, brain, and blood vessels, are the leading worldwide cause of death with seventeen millions of deaths annually and a third part of them are due to thrombotic events. Platelet antiaggregation with different agents, like inhibitors of the platelet receptor P2Y₁₂, has become the cornerstone of primary and secondary prevention and for the treatment of cardiovascular diseases, as acute myocardial infarction, stroke, and thrombotic diseases. However, several research studies have shown a decrease in the in vivo response to these substances in some individuals, which is expressed as resistance. The first module addressed the role of platelets in atherothrombotic disease and described the six P2Y₁₂ platelet receptor inhibitors available for current or future clinical use: ticlopidine, clopidogrel, prasugrel, ticagrelor, cangrelor and elinogrel. In this second module, it will discuss the concept of resistance to P2Y₁₂ platelet receptor inhibitors, particularly clopidogrel, the resistance etiology, and antiplatelet monitoring with inhibitors of P2Y₁₂ platelet receptor by platelet function tests, as a way to make a «personalized antiaggregation». Finally, it will give the basic guidelines for the management of resistance to P2Y₁₂ platelet receptor inhibitors.

Key words: purinergic P2Y receptor antagonists, platelet aggregation inhibitors, drug resistance.