

472 EFICACIA DEL CLOPIDOGREL COMO INHIBIDOR DE LA AGREGACIÓN PLAQUETARIA DEPENDIENTE DE ADP. UN ESTUDIO EN INDIVIDUOS CON ENFERMEDAD ARTERIAL CORONARIA.

Raúl Izaguirre Ávila, * Aurora de la Peña, * Héctor González Pacheco, ** Álvaro Ramírez Gutiérrez, * Héctor González Valdez, Alejandro Quiroz, *** Evelyn Cortina, * Margarita Huerta, * Eulo Lupi**

RESUMEN

El ácido acetil-salicílico, al inhibir la producción de tromboxano A2, reduce entre 20 y 25% el riesgo de eventos oclusivos arteriales. La ticlopidina inhibe la agregación plaquetaria dependiente de adenosín-difosfato, y reduce el mismo riesgo en 30 a 35%, pero tiene efectos indeseables. Su derivado, el clopidogrel, tiene el mismo mecanismo de acción y disminuye indirectamente la expresión del receptor de fibrinógeno en las plaquetas. Conserva la eficacia clínica de la ticlopidina, con menor frecuencia de efectos adversos. En este estudio, evaluamos la acción de 75 mg diarios de clopidogrel sobre la función plaquetaria de 33 individuos con enfermedad arterial coronaria; se les practicó agregometría plaquetaria inducida con adenosín-difosfato 5 mM y colágena 20 mg/mL, tiempo de hemorragia y fibrinógeno, antes del tratamiento y a las semanas 6 y 12. La agregación plaquetaria inducida con adenosín-difosfato fue de 90.7% ± 13.2, 54.6% ± 23.2 y 49.2% ± 23.7 en las muestras basal y a las semanas 6 y 12, lo que representó una reducción significativa de 38.6% y 44.4%. La agregación plaquetaria inducida con colágena no disminuyó significativamente. El tiempo de hemorragia se prolongó de 4.1 ± 1.6 a 15.43 ± 13.1 y 14.6 ± 14.4 minutos (3.7-3.5 veces). No se observaron modificaciones en la concentración de fibrinógeno. No se presentaron complicaciones hemorrágicas. Ocurrieron molestias digestivas con una frecuencia menor al 3%. Se concluye que el clopidogrel reduce eficazmente la agregación plaquetaria dependiente de adenosin-difosfato, y prolonga el tiempo de hemorragia. El perfil de seguridad clínico y de laboratorio son adecuados.

SUMMARY

EFFICACY OF CLOPIDOGREL AS INHIBITOR OF ADP-INDUCED PLATELET AGGREGATION. A STUDY IN PATIENTS WITH CORONARY ARTERY DISEASE

Acetyl-salicylic acid inhibits thromboxane A2 production and reduces the risk of vascular occlusive events by 20 to 25%. Ticlopidine inhibits ADP-dependent platelet aggregation and reduces the same risk by 30 to 35%, but produces some adverse effects. Clopidogrel is a ticlopidin-derived antiplatelet-drug, with the same mechanism of action; reduces the expression of the glycoprotein IIb/IIIa, the fibrinogen receptor on the platelet surface. Clopidogrel has the same clinical efficacy of ticlopidin and lowers the incidence of adverse effects. In this study, we evaluated the effects of one daily dose of 75 mg of clopidogrel on platelet function in 33 subjects with coronary artery disease. Before treatment and after the 6th and 12th week, the following parameters were evaluated: 5 μM-ADP and 20 mg/mL collagen-induced platelet aggregation, bleeding time and fibrinogen concentration. In basal and in the 6th and 12th week samples, ADP-induced platelet aggregation was 90.7% ± 13.2, 54.6% ± 23.2 and 49.2% ± 23.7 respectively, that represents a significant reduction of 38.6% and 44.4%. Reduction of collagen-induced platelet aggregation was not significative. Plasmatic fibrinogen did not suffer variation during treatment. Bleeding time was significant prolonged from 4.1 minutes to 15.4 and 14.6 minutes (3.7-3.5 times compared with the test before treatment). There were no haemorrhagic complications, only digestive discomfort in fewer than 3% of patients. We concluded that clopidogrel is a safe and efficacious drug for patients, it efficiently reduces ADP-induced platelet aggregation and prolongs bleeding time.

Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio Chávez”. (INCICH Juan Badiano No. 1, Col. Sección XVI, 14080, México, D. F)

* Departamento de Hematología y Banco de Sangre.

** Unidad Coronaria

*** Consulta Externa

Aceptado: 29 de junio del 2000.

RESUME

EFFICACITE DU CLOPIDOGREL POUR INHIBER L'AGREGATION DES PLAQUETTES DUE A L'ADP

L'acide acetyl-salicylique en inhibant la production de thromboxane A₂, réduit entre 20 et 25% le risque d'épisodes d'occlusion artérielle. La ticlopidine inhibe l'agrégation des plaquettes dépendante d'adénosine-diphosphate et réduit ce risque en 30 à 35%, mais celle-ci a des effets indésirables. Son dérivé, le clopidogrel, a le même mécanisme d'action et amoindrit l'expression des récepteurs du fibrinogène dans les plaquettes. Il garde l'efficacité clinique de la ticlopidine, mais cause moins d'effets défavorables. Dans cette étude, nous avons évalué l'action de 75 mg de clopidogrel par jour sur la fonction des plaquettes chez 33 sujets atteints d'une coronaropathie. Chez ceux-ci on effectua une agéométrie des plaquettes, causée par adénosine-diphosphate 5 mM et collagène 20 mg/mL, le temps d'hémorragie et la détermination du fibrinogène avant le traitement et aux semaines 6 et 12. L'agrégation des plaquettes, produite par l'adénosine-disphosphate, fut de 90.7 ± 13.2, 54.6% ± 13.2 et 49.2 % ± 23.7 dans des prélèvements de base et aux semaines 6 et 12, ce qui représente une chute significative de 38.6% et 44.4%. Le temps d'hémorragie se prolongea de façon significative de 4.1 ± 1.6 à 15.43 ± 13.1 et 14.6 ± 14.4 min (3.7-3.5 fois). On n'observa pas de complications hémorragiques. Il y eut des troubles digestifs avec fréquence moindre de 3%. On peut conclure que le clopidogrel réduit de façon efficace l'agrégation des plaquettes dépendante d'adénosine-diphosphate et prolonge le temps d'hémorragie. Les profils de sécurité clinique et de laboratoire sont satisfaisants.

Palabras clave: Antiagregantes plaquetarios. Enfermedad arterial coronaria. Plaquetas.

Key words: Antiplatelet drugs. Coronary artery disease. Platelets.

INTRODUCCIÓN

Los eventos oclusivos coronarios por aterosclerosis representan una de las principales causas de muerte en numerosos países.^{1,2} Las enfermedades cardiovasculares ocupan el primer lugar de mortalidad en 31 de 35 países de América. En México, ocurrieron 65,603 defunciones por enfermedad arterial coronaria (EAC) en 1996.³ Las plaquetas tienen un papel bien definido en la etiopatogenia de esta enfermedad, tanto en la fase crónica de desarrollo de lesión arterial,⁴ como en la etapa aguda de aterotrombosis.⁵

Está bien demostrada la utilidad de los antiagregantes plaquetarios en la prevención secundaria de los síndromes coronarios. El meta-análisis hecho por el grupo "Antiplatelet Trialist's Collaboration" en 145 estudios clínicos, en los que se incluyeron 100,000 enfermos, concluyó que los medicamentos antiagregantes plaquetarios son eficaces en la prevención secundaria del infarto miocárdico, así como en otras manifestaciones de aterosclerosis, como la enfermedad vascular cerebral; se demostró una reducción del riesgo relativo (RR) en el infarto cerebral no fatal (31%), infarto agudo del miocardio (IAM) no fatal

(35%), así como en la mortalidad por causas vasculares (18%).⁶ Las conclusiones del análisis son: el ácido acetilsalicílico (AAS) por si sólo tiene una clara utilidad. La combinación de AAS y dipiridamol no es superior al AAS sólo. Otros estudios han demostrado que la ticlopidina es más eficaz que el AAS en la enfermedad vascular cerebral,^{7,8} y más eficaz que la terapéutica convencional en angina inestable para disminuir el riesgo de infarto agudo del miocardio y las muertes por causa vascular.⁹ Existe entonces, suficiente evidencia de que el AAS y la ticlopidina son útiles en sujetos con enfermedad aterosclerosa, y de que ambos medicamentos parecen ser más eficaces que cualquier otro medicamento probado hasta el momento; sin embargo, ambos agentes pueden producir efectos adversos importantes.

El clopidogrel es un antiagregante plaquetario de reciente aparición, perteneciente a la familia de las tienopiridinas, con una estructura molecular derivada de la ticlopidina. El estudio CAPRIE (Clopidogrel vs Aspirin in the Prevention of Recurrent Ischemic Events),¹⁰ reclutó 19,185 pacientes en 384 centros: 9,599 fueron tratados con clopidogrel⁶ y 9,586 con AAS. Se siguieron por 1.83 años promedio. El clopidogrel redujo el RR

para cualquiera de los eventos vasculares finales 8.7% más que el AAS ($p = 0.043$, IC 95% = 0.3-16.5). La tasa de eventos considerados como desenlace, fue de 5.32 por 100 pacientes para clopidogrel y de 5.83 por 100 pacientes por año para el AAS; los pacientes con intolerancia al AAS no fueron incluidos en el estudio. En diversos estudios clínicos que han evaluado el clopidogrel, no se han efectuado pruebas de agregación plaquetaria para documentar el efecto del fármaco sobre la función plaquetaria, aunque existe información obtenida de individuos sanos voluntarios y en modelos animales.¹¹

OBJETIVOS

Definir el efecto de clopidogrel sobre la función plaquetaria, explorada mediante pruebas de agregación plaquetaria inducida con adenosín-difosfato (ADP) y colágena, y mediante el tiempo de hemorragia (Ivy). En forma secundaria, investigar la acción de este fármaco sobre la concentración plasmática de fibrinógeno, así como la tolerabilidad y el perfil de seguridad a corto plazo, en pacientes con indicación de uso de antiagregantes plaquetarios por el riesgo de eventos coronarios recurrentes.

MATERIAL, MÉTODOS Y PROCEDIMIENTOS

Grupo de estudio: Se estudiaron 33 enfermos con antecedente de enfermedad arterial coronaria (EAC): infarto agudo del miocardio (IAM), angina estable (AE) o inestable (AI), todos ellos candidatos a recibir tratamiento antiagregante plaquetario, y que no hubieran recibido ningún fármaco de este tipo 7 días antes de su ingreso al estudio. El diagnóstico de cardiopatía isquémica estuvo fundamentado en el cuadro clínico y electrocardiográfico, así como por arteriografía coronaria; a cada enfermo se le pidió su consentimiento por escrito para participar en el estudio.

Criterios de exclusión: Se excluyó a los enfermos que tuvieran los siguientes criterios: eventos cerebrovasculares de origen cardíaco, o posterior a una endarterectomía o angiografía carotídea; hipertensión arterial no controlada; insuficiencia hepática grave; antecedente de coagulopatía; empleo de anticoagulantes orales; antecedentes de hemorragia sistémica; neutropenia ($< 1,200$ neutrófilos/ mm^3)

o trombocitopenia ($< 100,000$ plaquetas/ mm^3); alergia a la ticlopidina, así como el empleo de medicamentos trombolíticos en las 48 horas previas a la inclusión al estudio.

Tratamiento administrado: Cada paciente recibió una tableta de clopidogrel de 75 mg una vez al día, después del desayuno, durante doce semanas, como único tratamiento antiplaquetario. Se hizo una evaluación clínica antes de iniciar el tratamiento y a las 6 y 12 semanas, y una evaluación vía telefónica el día 112. Se registraron las reacciones adversas y los medicamentos administrados concomitantemente. En caso de necesidad de analgésicos, se permitió el empleo de paracetamol u otros analgésicos sin efecto antiagregante plaquetario.

Evaluación de la función plaquetaria: Para evaluar la acción del clopidogrel sobre la función plaquetaria, se practicaron las siguientes pruebas antes de iniciar el tratamiento (muestra basal) y en cada una de las consultas de seguimiento (semanas 6 y 12):

1. *Agregación plaquetaria:* En cada determinación se colectó sangre por venopunción, que se colocó en tubos de polipropileno (® Nalgene) que contenían citrato de sodio al 3.8% como anticoagulante, en proporción 9:1. El plasma rico en plaquetas (PRP) se preparó por centrifugación a 140 x g/4 minutos a temperatura ambiente; con el remanente se preparó el plasma pobre en plaquetas (PPP) centrifugando a 1,000 x g/15 minutos. La cuenta de plaquetas se ajustó a 200,000/uL.

Las determinaciones se hicieron dentro de las siguientes 2 horas a la toma de la muestra de sangre, en un Luminoagregómetro (® Chronolog), a 37°C. La agregación plaquetaria se indujo con ADP 5 mM, y colágena 20 mg/mL (® Sigma Chemicals). El equipo Chronolog está acoplado a una computadora PC que calcula el resultado en porcentaje de agregación. Con la finalidad de evitar la variabilidad, se determinó la agregación plaquetaria a una mezcla de PRP de 4 individuos sanos cuyo resultado se consideró como el 100% de agregación y contra el que se comparó el resultado de cada paciente.

2. *Tiempo de hemorragia:* Se realizó mediante la técnica de Ivy, empleando lancetas desechables (® Simplate, Organon Teknica) que hacen una incisión de 1 mm de profundidad y 5 mm de longitud en la piel de la cara ventral del tercio superior

del antebrazo, ajustando la presión a 40 mm de Hg con un manguito de baumanómetro; con un cronómetro se contaron los minutos que duró la hemorragia. Los valores de referencia en individuos sanos voluntarios son de 3 a 7 minutos.

Además, se determinó la concentración de fibrinógeno plasmático por la técnica de Clauss (®Behring) en las mismas consultas clínicas.

Otros exámenes de laboratorio: A cada enfermo se le practicó biometría hemática completa en un contador de células Coulter Counter modelo S-Plus; química sanguínea, bilirrubinas totales, fosfatasa alcalina, transaminasas oxalacética y pirúvica, deshidrogenasa láctica y proteínas plasmáticas en el mismo momento de las pruebas de función plaquetaria.

Criterios de evaluación: Se consideró la variación porcentual en los valores de agregación plaquetaria,¹² en el tiempo de hemorragia expresado en minutos, y en la cifra de fibrinógeno plasmático, entre el valor basal y cada uno de los valores durante el seguimiento (semanas 6 y 12).

RESULTADOS

Características de la población estudiada: Se incluyeron 41 sujetos con enfermedad arterial coronaria (EAC), de los cuales, 33 llegaron al final del estudio y fueron evaluables. La *Tabla I* muestra las características demográficas del grupo de enfermos; destacan un predominio (87.8%) del sexo masculino. El tiempo de evolución de la enfermedad fue de 4.6 ± 5.2 años. La *Tabla II* muestra los antecedentes personales patológicos de la pobla-

Tabla I.
Características demográficas.

Variable	Enfermos
Sexo	
Masculino	33 (87.8%)
Femenino	5 (12.2)
Edad (años)	
Promedio	57.7 ± 111.07
Mínimo	36
Máximo	77
Tiempo de evolución (años)	4.6 ± 5.27
Peso corporal (kg)	77.46 ± 11.39
Talla (cm)	164 ± 11.3

Tabla II.
Antecedentes personales patológicos.

Variable	N	%
Diabetes mellitus tipo II	11	26.83
Enfermedad arterial periférica	1	2.44
Hiperlipidemia	22	53.66
Hipertensión arterial esencial	17	41.46
Insuficiencia cardíaca congestiva	2	4.88
Insuficiencia venosa periférica	4	9.76
Retinopatía	2	4.88

Tabla III.
Antecedentes heredofamiliares.

Variable	N	%
Cardiopatía coronaria	19	46.34
Diabetes mellitus	22	53.66
Dislipidemia	4	9.76
Enfermedad arterial periférica	2	4.88
Enfermedad vascular cerebral	10	24.39
Hipertensión arterial	16	39.02
Neoplasias hematológicas	1	2.44

ción estudiada. Los que se reportaron con mayor frecuencia fueron: diabetes mellitus tipo II (26.8%), hiperlipidemia (53.6%) e hipertensión arterial esencial (41.4%).

La presencia de síntomas asociados a la patología de fondo se reportó en alrededor del 40% de los sujetos. Durante el periodo de tratamiento activo no se observaron cambios en la frecuencia de los síntomas reportados. Como parte de los procedimientos de evaluación de seguridad, se realizó el registro de la presión arterial sistólica y diastólica, que no sufrieron modificaciones durante el transcurso del estudio.

Antecedentes heredofamiliares (Tabla III): Los más frecuentes fueron: diabetes mellitus, cardiopatía coronaria, hipertensión arterial y enfermedad vascular cerebral. El antecedente de diabetes se reportó entre el 53.6% de los familiares de los enfermos. El de cardiopatía coronaria se encontró en un 46.3%. El antecedente de dislipidemia se encontró en el 9.7%. En cuanto a los antecedentes de tabaquismo, destacan la baja frecuencia de fumadores en el momento de la inclusión al estudio (2.4%). Entre los fumadores y exfumadores (73.1%), se observó una duración del hábito pro-

Tabla IV.
Antecedentes de tabaquismo.

Variable	
Hábito positivo (n/%)	
No fumadores	10 (24.39)
Ex fumadores	29 (70.73)
Fumadores	1 (2.44)
Duración del hábito (n/%)	
2-5 años	11 (26.83)
> 5 años	29 (70.73)
Nº veces/semana (n/%)	
1-3	2 (4.88)
4-2	2 (4.88)
> 5	26 (63.41)
Cantidad diaria (n/%)	
1-3	5 (12.20)
4-10	7 (17.07)
>10	18 (43.90)

Tabla V.
Reducción porcentual de la agregación plaquetaria dependiente de ADP 5 μM.

Variable	Promedio ± DE
Diferencia semana 0 - 6	-38.6 ± 27.31
Diferencia semana 0 - 12	-44.43 ± 29.55

Tabla VI.
Fibrinógeno plasmático (g/L).

Semana	Promedio ± DE
0 (basal)	2.99 ± 0.56
6	2.7 ± 0.33
12	2.71 ± 0.48

longada, y un alto consumo de cigarrillos (> 5 veces/semana con >10 cigarrillos al día) (*Tabla IV*).

Uso de antiagregantes plaquetarios hasta una semana antes del inicio del estudio: Todos los enfermos habían recibido tratamiento previo con AAS, que se suspendió de 7 a 10 días antes de la administración de clopidogrel. Los enfermos se encontraban en una fase crónica de la enfermedad y se incluyó a los que se consideró que podían tolerar una semana sin tratamiento con antiagregantes plaquetarios. Durante ese periodo en espera del cambio de medicamento, no se presentó ningún evento coronario agudo.

Medicación concomitante: Más del 75% de los pacientes requirió la utilización de medicamentos concomitantes al clopidogrel. Los que se administraron con más frecuencia fueron diuréticos, antihipertensivos, hipoglucemiantes, hipolipemiantes, y antianginosos. La indicación fue dada por las enfermedades asociadas en este grupo de pacientes (hipertensión arterial, diabetes mellitus e hiperlipidemia).

RESULTADOS DE LOS ESTUDIOS DE FUNCIÓN PLAQUETARIA Y FIBRINÓGENO

Evaluación de la acción del clopidogrel mediante agregometría plaquetaria: Se observó una disminución progresiva de la agregación plaquetaria inducida con ADP 5 mM durante las doce semanas de vigilancia: la agregación fue de 90.7% ± 13.2 antes de iniciar el clopidogrel, y de 54.6% ± 23.2 y 49.2% ± 23.7 a la 6ta y 12da semana del tratamiento, respectivamente (*Figura 1*). El porcentaje de reducción de la agregación plaquetaria a partir de la administración del fármaco, se observa en la *Tabla V* y confirma una disminución significativa de 38.6 y 44.4% a las 6 y 12 semanas respectivamente, en relación al valor basal. Se observó una disminución en la agregación plaquetaria inducida con colágena durante el mismo periodo, que no fue significativa (10% y 18% a la 6ta y 12da semanas, respectivamente) (*Figura 2*).

Tiempo de hemorragia: Se prolongó significativamente de 4.1 ± 1.6 a 15.4 ± 13.1 y 14.6 ± 14.4 minutos a la 6ta y 12da semanas respectivamente, lo que representó un incremento de 3.7 a 3.5 veces en relación al valor basal (*Figura 3*).

Fibrinógeno plasmático: Se determinó mediante la técnica coagulométrica de Clauss. No se ob-

Tabla VII.
Efectos adversos.

Evento	N	%
Consulta 2		
Náusea	1	2.4
Pirosis	1	2.4
Prurito en la pierna	1	2.4
Mareo	1	2.4

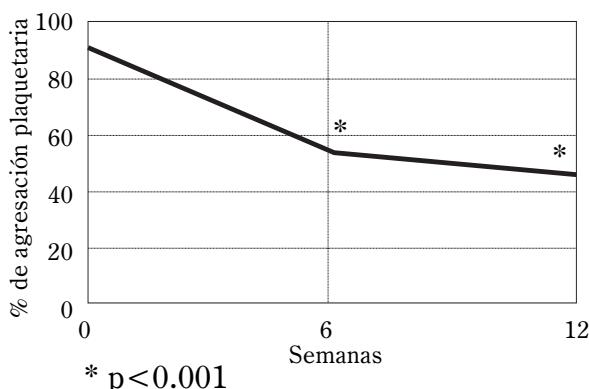


FIG. 1. Agregación plaquetaria inducida con ADP 5 mM, antes y después del tratamiento con clopidogrel. Se observa un descenso estadísticamente significativo a las semanas 6 y 12.

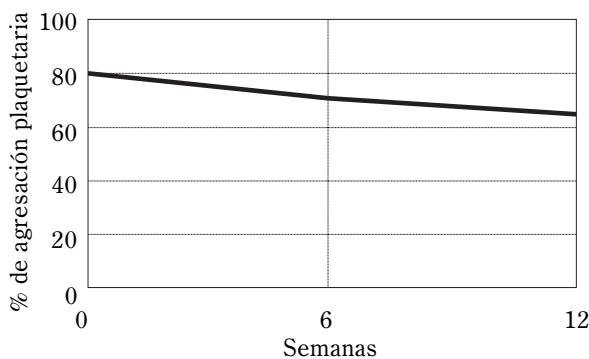


FIG. 2. Agregación plaquetaria inducida con colágena 20 mg/mL antes y después del tratamiento con clopidogrel. Se observa una tendencia a disminuir a las semanas 6 y 12, que no es significativa.

servaron modificaciones significativas durante el tratamiento (*Tabla VI*), lo que indica que su funcionalidad no se afecta bajo la acción del clopidogrel.

Resultados de las pruebas de laboratorio:

Entre los enfermos estudiados, se registró un caso de leucopenia (2.4%) y un caso de trombocitopenia (2.4%) a la 12da semana de tratamiento, que no tuvieron manifestaciones clínicas.

Los enfermos estaban tomando otros medicamentos aparte del clopidogrel.

Evolución clínica de los enfermos:

Pacientes retirados del estudio: en total, 4 sujetos (9.7%) tuvieron que ser retirados antes del

término del estudio. Los eventos que motivaron la suspensión fueron náusea, sensación de acidez gástrica, prurito, angina en reposo, crisis hipertensiva, cefalea y mareo. Otro enfermo había recibido anticoagulantes orales (criterio de exclusión) y 3 abandonaron el tratamiento.

Eventos adversos: Los eventos adversos que se consideraron posible, probable o definitivamente relacionados con el medicamento en estudio se muestran en la *Tabla VII*. Debe destacarse que ninguno de los eventos reportados tuvo una frecuencia superior al 3%.

DISCUSIÓN

El presente trabajo investigó el efecto inhibitorio del clopidogrel sobre la función de las plaquetas, estudiada mediante la agregación plaquetaria inducida con ADP y colágena, y mediante el tiempo de hemorragia, en una población de pacientes con ateroesclerosis que se había manifestado por eventos arteriales coronarios. Estos pacientes tienen un alto riesgo de sufrir episodios atero-trombóticos recurrentes.

En la EAC, los episodios vasculares ocurren por la presencia de una placa aterosclerosa complicada, cuya ruptura conduce a la formación rápida de un trombo oclusivo, a través de una serie de eventos fisiopatológicos complejos en los que la reactividad plaquetaria juega un papel determinante.

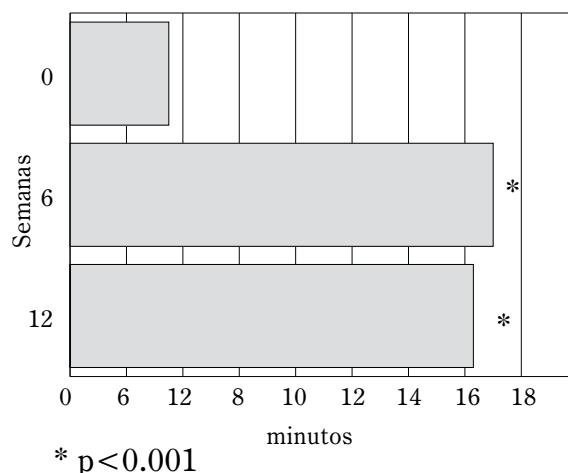


Fig. 3. Tiempo de hemorragia (Ivy) antes y después del tratamiento con clopidogrel. Se observa una prolongación significativa a las semanas 6 y 12.

nante. Así se producen síndromes clínicos como la angina inestable, infarto agudo del miocardio, muerte súbita, isquemia cerebral transitoria o infarto cerebral, además de trombosis en las arterias distales. Los eventos se inician cuando la ruptura de la placa aterosclerosa expone factor tisular y se activa la hemostasia. Progresivamente se reclutan plaquetas, que se activan a través de tres vías: la secreción de ADP, la producción de tromboxano A2 y la generación de trombina, con lo que ocurren reacciones de amplificación para formar rápidamente un trombo que, si no es limitado en su crecimiento, terminará por ocluir el vaso arterial.⁵ En enfermos con atherosclerosis, se ha demostrado que la administración de AAS inactiva la producción de tromboxano A2 en las plaquetas en forma irreversible, lo que reduce el riesgo de eventos vasculares oclusivos en un 20 a 25%. La ticlopidina, al inhibir la agregabilidad plaquetaria dependiente de ADP, reduce el riesgo en un 30 a 35%. Varios estudios han demostrado que la ticlopidina es más eficaz que el ácido acetilsalíclico para reducir los eventos vasculares cerebrales.^{7,8} Sin embargo, este medicamento originó más reacciones adversas, como neutropenia y eritema cutáneo, lo que justificó modificar la molécula para disminuir los efectos indeseables, conservando su mayor eficacia.

El clopidogrel, una molécula derivada de la ticlopidina, también inhibe específicamente la activación plaquetaria dependiente de ADP^{13,14} al actuar sobre uno de los receptores P2Y relacionado con la inhibición de la adenilato-ciclasa, y con la expresión del receptor de fibrinógeno, la glicoproteína IIb/IIIa.¹⁵⁻¹⁷ De esa manera, se inhibe la reacción expansiva de la activación plaquetaria dependiente de ADP, y se evita la interacción plaqueta-fibrina durante la formación de un trombo. Este mecanismo de acción se traduce en una mayor eficacia frente al AAS en reducir el riesgo de eventos oclusivos vasculares. El estudio CAPRIE demostró una reducción en eventos vasculares aterotrombóticos de 8.7% a favor del grupo tratado con clopidogrel, comparado con el grupo tratado con aspirina.¹⁰ En diferentes estudios clínicos se ha corroborado la eficacia clínica del clopidogrel, aunque no se han hecho pruebas de función plaquetaria en forma rutinaria para documentar la disminución de la agregabilidad dependiente de ADP, ni la prolongación del tiempo de hemorragia. Tampoco

existen estudios que hayan evaluado el efecto del fármaco sobre la concentración plasmática de fibrinógeno.

En individuos sanos voluntarios, se ha demostrado que una dosis diaria de 75 mg de clopidogrel, reduce la agregación plaquetaria dependiente de ADP al 52% después del 6to día, y prolonga el tiempo de hemorragia 2.2 veces el valor basal.¹⁸ El efecto sobre la agregación plaquetaria se observa a las 6 horas después de la primera dosis, pero no a un valor significativo; en otro estudio de individuos sanos voluntarios, se encontró una reducción de la agregación plaquetaria entre un 55 a 57% al 7mo día, que no varió con la edad.¹⁹ Este periodo de latencia prolongado, se debe tener en cuenta en algunas situaciones clínicas especiales en las que se desea un efecto precoz.²⁰ Cuando se administra una carga de 300 a 400 mg como dosis inicial, se logra un efecto antiagregante en un tiempo más breve.²¹ Esto significa que en casos en los que se requiere administrar el clopidogrel en forma crónica, basta una dosis diaria de 75 mg, en tanto que se aconseja una dosis mayor cuando se desea un efecto rápido, por ejemplo, después de la colocación de stent intravasculares o injertos aorto-coronarios.

La combinación de clopidogrel y AAS incrementa la eficacia en reducir el riesgo relativo de eventos aterotrombóticos, al inhibir las dos vías más importantes en las reacciones de amplificación de la activación plaquetaria. En primates, se ha demostrado que esa combinación es más eficaz que cada uno de los fármacos administrados en forma individual, tanto para inhibir la activación plaquetaria, como para reducir los depósitos de plaquetas y fibrina.¹¹ Los mismos resultados se han obtenido en estudios efectuados en conejos²² y en estudios clínicos.²³ La seguridad y eficacia de la combinación de AAS y clopidogrel en la prevención de oclusión de stents intracoronarios es similar a la que se observa con AAS y ticlopidina, aunque los efectos secundarios son menores cuando se emplea clopidogrel;²⁴ los eventos de oclusión del stent que se han reportado en las etapas iniciales del tratamiento con clopidogrel, podrían estar relacionados con una falta de dosis de carga.²⁵

En este trabajo, hemos estudiado el efecto del clopidogrel sobre la función plaquetaria en un grupo de enfermos con atherosclerosis coronaria que tenían una indicación de recibir tratamiento

antiplaquetario. En forma similar a lo observado en individuos sanos voluntarios que reciben clopidogrel, hemos corroborado que la administración de 75 mg diarios del fármaco a individuos con ateroesclerosis coronaria, reduce significativamente la agregación plaquetaria dependiente de ADP de $90.7\% \pm 13.2$ a $49.2\% \pm 23.7$, lo que representa una disminución del 38.6 al 44.4% entre la 6ta y 12da semana de tratamiento. En enfermos con ateroesclerosis se ha encontrado que la reactividad plaquetaria puede ser mayor que la de individuos sanos,^{26,27} y que la acción inhibitoria del AAS sobre la agregabilidad plaquetaria puede variar en los diferentes territorios arteriales.²⁸ La mayoría de los estudios que han evaluado la utilidad los antiagregantes plaquetarios, expresan su eficacia en términos de reducción de eventos clínicos, pero no se han hecho estudios a gran escala que permitan correlacionar la eficacia clínica con el grado o frecuencia de inhibición en la función plaquetaria.

Tal como ocurre con otros antiagregantes plaquetarios, el clopidogrel no actúa sobre la agregación inducida por colágeno, dato que hemos corroborado en este estudio. Aunque la reactividad de las plaquetas frente a la colágena representa un mecanismo fisiopatológico crucial en las primeras etapas de respuesta hemostática, el mecanismo dependiente de ADP y tromboxano A2 no es menos importante, ya que de esas vías depende la amplificación de la reacción trombogénica y el reclutamiento rápido de plaquetas para el desarrollo de un trombo vaso-oclusivo. Eso explica la reducción de los eventos coronarios cuando se inhibe

tanto la generación de TX A2 con AAS, como el receptor de ADP con ticlopidina o clopidogrel.

Por otra parte, en este estudio también observamos que el tiempo de hemorragia determinado con la técnica de Ivy, se alargó significativamente hasta 3.7 veces el valor basal, que es mayor al reportado en sujetos voluntarios. Esta prolongación eficaz no incrementó las complicaciones hemorrágicas. Además, el fibrinógeno permaneció sin cambios durante las 12 semanas de tratamiento, lo que permite afirmar que no se suma un efecto hemorragíparo indeseable. La concentración normal del fibrinógeno durante el tratamiento con clopidogrel, contribuye a mantener un parámetro más de seguridad.

En lo que respecta a la seguridad clínica del clopidogrel, los efectos adversos estuvieron limitados a 4 pacientes y fueron molestias digestivas que desaparecieron al suspender el fármaco. No se presentaron casos de eritema cutáneo ni de diarrea, como se ha reportado con la ticlopidina.

CONCLUSIÓN

Podemos concluir que el clopidogrel produce una reducción significativa de la agregación plaquetaria dependiente de ADP en enfermos con EAC clínicamente manifiesta, que guarda relación con la prolongación del tiempo de hemorragia; esto podría explicar la mayor eficacia del fármaco demostrada en los estudios clínicos. A pesar de la disminución en la función plaquetaria y de la prolongación del tiempo de hemorragia, el perfil de seguridad hemostático fue adecuado.

REFERENCIAS

1. MURRAY CJ, LOPEZ AD: *Mortality by cause for eight regions of the world: Global Burden of Disease Study*. Lancet 1997; 1349 (9061): 1269-1276.
2. OLVERA S: *Epidemiología de la ateroesclerosis coronaria*. En Posadas C. Dislipidemias y Ateroesclerosis. México, Interamericana-McGraw-Hill 1995; 29-41.
3. CHÁVEZ-DOMÍNGUEZ R: *Factores de riesgo lipídicos. Epidemiología general de la ateroesclerosis en México*. En Alcoicer-Díaz-Barreiro L. Pautas en Cardiología Preventiva. México, Ediciones de la Sociedad Mexicana de Cardiología. Grupo MIND 1999: 1-21.
4. WARE JA, HEISTAD DD: *Platelet-Endothelium interactions*. New Engl J Med 1993; 328: 628-35.
5. FISCHER A, GUTSTEIN DE, FUSTER V: *Thrombosis and coagulation abnormalities in the acute coronary syndromes*. Cardiol Clin 1999; 17(2): 283-294.
6. ANTIPLATELET TRIALISTS' COLLABORATION. *Colaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy I. Prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients*. British Medical Journal 1994; 308: 81-106.
7. HASS WK, EASTON JD, ADAMS JP JR, PRYSE-PHILIPS W, MOLONY BA, ANDERSON S, ET AL: *A randomized trial comparing ticlopidine hydrochloride with aspirin for the prevention of stroke in high-risk patients*. New Eng J Med 1989; 321: 501-507.
8. GENT M, BLAKELY JA, EASTON JB: *The Canadian American Ticlopidine Study (CATS) in thromboembolic stroke*. Lancet 1989; 1: 1215-1220.
9. BALSANO F, RIZZON P, VIOLI F: *Antiplatelet treatment with ticlopidine in unstable angina: a controlled multicenter clinical trial*. Circulation 1990; 82: 17-26.
10. CAPRIE STEERING COMMITTEE: *A randomised, blinded trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischemic events (Capri)*. Lancet 1996; 348: 1329-1349.
11. HARKER LA, MARZEC UM, KELLY AB, CHRONOS NR, SUNDELL IB, HANSON SR, ET AL: *Clopidogrel inhibition of stent, graft, and vascular thrombogenesis with antithrombotic enhancement by aspirin in nonhuman primates*. Circulation 1998; 22: 2461-2469.
12. MILLER JL: *Platelet function testing: an improved approach utilizing lumi-aggregation and interactive computer system*. Am J Clin Pathol 1984; 81: 471-476.
13. HECHLER B, ECKLY A, OHLMANN P, CAZANEVE JP, GACHET C: *The PSY1 receptor, necessary but no sufficient to support full ADP-induced platelet aggregation, is not the target of the drug clopidogrel*. Br J Hematol 1998; 103: 858-66.
14. WEBER AA, REIMANN S, SCHOR K: *Specific inhibition of ADP-induced platelet aggregation by Clopidogrel in vitro*. Br J Pharmacol 1999; 126: 415-420.
15. MILLS DC, PURI R, HU CJ, MINNITI C, GRANA G, FREEDMAN MD, ET AL: *Clopidogrel inhibits the binding of ADP analogues to the receptor mediating inhibition of platelet adenylylate cyclase*. Arterioscler Thromb 1992; 12: 430-436.
16. TAKAHASHI O: *Characteristics of rat platelets and relative contributions of platelets and blood coagulation to hemostasis*. Food Chem Toxicol 2000; 38: 203-218.
17. SCHWARZ UR, GEIGER J, WALTER U, EIGENTHALER M: *Flow cytometry analysis of intracellular VASP phosphorylation, the assessment of activating and inhibitory signal transduction pathways in human platelets-definition and detection of ticlopidine/clopidogrel effects*. Thromb Haemost 1999; 82: 1145-1152.
18. THEBAULT JJ, KIEFFER G, LOWE GD, NIMMO WS, CARIOU R: *Repeated-dose pharmacodynamics of clopidogrel in healthy subjects*. Semin Thromb Hemost 1999; 25 Suppl 2: 9-14.
19. DENNINGER MH, NECCIARI J, SERRE-LACROIX E, SISSMANN J: *Clopidogrel antiplatelet activity is independent of age and presence of atherosclerosis*. Semin Thromb Hemost 1999; 25 Suppl 2: 41-45.
20. DAVID JL, LIMET R: *Antiplatelet activity of clopidogrel in coronary artery bypass graft surgery patients*. Thromb Haemost 1999; 82: 1417-1421.
21. SAVCIC M, HAUERT J, BACHMANN F, WYLD PJ, GEUDELIN B, CARIOU R: *Clopidogrel loading dose regimens: kinetic profile of pharmacodynamic response in healthy subjects*. Semin Thromb Hemost 1999; 25 Suppl 2: 15-19.
22. HERBERT JM, DOL F, BERNAT A, FALOTICO R, LALQ A, SAVI P: *The antiaggregating and antithrombotic activity of clopidogrel is potentiated by aspirin in several experimental models in the rabbit*. Thromb Haemost 1998; 80: 512-518.
23. BERGER PB, BELL MR, RIHAL CS, TING H, BARSNESS G, GARRATT K, ET AL: *Clopidogrel versus ticlopidine after intracoronary stent placement*. J Am Coll Cardiol 1999; 34: 1891-1894.
24. MÜLLER C, BÜTTNER HJ, PETERSEN J, ROSKAMM H: *A randomized comparison of clopidogrel and aspirin versus ticlopidine and aspirin after the placement of coronary artery stents*. Circulation 2000; 110: 590-593.
25. MISHKEL GJ, AGUIRRE FV, LIGON RW, ROCHA-SINGH KJ, LUCORE CL: *Clopidogrel as adjunctive antiplatelet therapy during coronary stenting*. J Am Coll Cardiol 1999; 34: 1884-1890.
26. UCHIYAMA S, YAMAZAKI M, MARUYAMA S, HANADA M, IKEDA Y, FUKUYAMA M: *Shear-induced platelet aggregation in cerebral ischemia*. Stroke 1994; 25: 1547-1551.
27. WALTERS TK, MITCHELL DC, WOOD RF: *Low-dose aspirin fails to inhibit increased platelet reactivity in patients with peripheral vascular disease*. Br J Surg 1993; 80: 1266-1268.
28. SCHRÖR K: *Aspirin and platelets: the antiplatelet action of aspirin and its role in thrombosis treatment and prophylaxis*. Sem Throm Hemos 1997; 23: 349-356.