

11205

4

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO
Facultad de Medicina
INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGIA IGNACIO CHAVEZ
Dirección de Enseñanza

TESIS PARA OBTENER EL TITULO DE ESPECIALIDAD EN CARDIOLOGÍA

Presentada por:
DR ALEJANDRO ALCOCER CHAUVET

**EFFECTO DE CLOPIDOGREL SOBRE LA AGREGACIÓN PLAQUETARIA Y
LA CONCENTRACION PLASMATICA DE FIBRINOGENO EN PACIENTES
CON ENFERMEDAD ATEROESCLEROSA CORONARIA Y CEREBRAL**



Profesor del curso:
DR JOSE FERNANDO GUADALAJARA BOO

Asesor de Tesis.
DR RAUL IZAGUIRRE AVILA

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**



**SUBDIVISION DE ESPECIALIZACION
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
U. N. A. M.**

México, septiembre 2001



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

INDICE

FISIOLOGIA PLAQUETARIA 1

- a) Generalidades
- b) Glicoproteínas plaquetarias
- c) Otras proteínas plaquetarias
- d) Metabolismo plaquetario
- e) Factores de Coagulación plaquetarios

ANTIPLAQUETARIOS 6

- a) Acido Acetilsalicílico
- b) Clopidogrel y Ticlopidina

JUSTIFICACIÓN 11

OBJETIVO 12

MATERIAL, METODO Y PROCEDIMIENTO 12

RESULTADOS 15

PARAMETROS DE SEGURIDAD 24

DISCUSIÓN 25

BIBLIOGRAFÍA 29

FISIOLOGIA PLAQUETARIA

a) Generalidades.-

Las plaquetas juegan un papel importante en el proceso de hemostasis. Aunque en condiciones fisiológicas son elementos inertes, al producirse daño en la capa endotelial de la pared de un vaso sanguíneo, las proteínas de la matriz subendotelial son expuestas a las plaquetas circulantes y a los factores de coagulación; lo anterior produce adherencia plaquetaria a dichas proteínas produciendo una monocapa protectora plaquetaria mediante la unión del receptor de superficie GP Ib con el Factor de von Willebrand (vWF), colágena, y posiblemente fibronectina o vitronectina en la pared del vaso. Posterior a la formación de la monocapa, agonistas específicos como trombina, colágena, tromboxano A₂ y ADP, producen agregación plaquetaria; actuando todos ellos mediante un vía común: el incremento en el calcio (Ca) intraplaquetario que promueve la fosforilación de las cadenas ligeras de miosina y la activación de la fosfolipasa A₂. La fosforilación de la miosina produce la formación de pseudópodos, así como centralización y exocitosis de los gránulos plaquetarios. La activación de la fosfolipasa A₂ incrementa el ácido araquidónico, que posteriormente es transformado por la ciclooxigenasa en tromboxano A₂, una prostaglandina específica que es un potente activador plaquetario y vasoconstrictor; a su vez la existencia de tromboxano A₂, trombina y colágena provoca la liberación de ADP de los gránulos plaquetarios.

La vía final de la activación plaquetaria por cualquiera de los mencionados agonistas es el cambio conformacional del receptor de superficie plaquetario glicoproteína IIb/IIIa; cada receptor de éstos puede unirse a una o dos de las terminaciones del fibrinógeno, que

mediante enlaces cruzados con otras plaquetas, quede constituida la formación del trombo.¹

b) Glicoproteínas plaquetarias.-

La GP IIb/IIIa es el principal receptor de la membrana plasmática plaquetaria; es un miembro de la familia de las integrinas, las cuales son complejos transmembrana heterodiméricos constituidos por una subunidad alfa que contiene entre 3 y 4 cationes divalentes como sitios de unión y una subunidad beta rica en unión disulfido. El cambio conformacional dependiente de Ca de la GP IIb/IIIa posterior a la estimulación inducida por agonistas, facilita la fuerte unión con el fibrinógeno y el vWF, produciendo la ya mencionada agregación plaquetaria. La GP IIb/IIIa posee un sitio de reconocimiento para la secuencia de aminoácidos RGD (Arg-Gly-Asp) y todos los ligandos conocidos que se unen a GP IIb/IIIa, incluyendo fibrinógeno, fibronectina, vWF, vitronectina y trombospondina, contienen un sitio de reconocimiento. Las plaquetas no estimuladas contienen entre 40,000 y 80,000 de estos receptores en la superficie y entre 20,000 y 40,000 receptores distribuidos entre los gránulos alfa y sistemas canaliculares conectados a la superficie, que pueden desplazarse a la superficie después de la activación plaquetaria.

La GP Ib lleva a cabo la interacción entre las plaquetas y el vWF, uniéndose a una secuencia diferente a RGD (que permite la interacción con el GP IIb/IIIa) así como también funciona como sitio de unión a la trombina. La GP Ib se encuentra en la superficie plaquetaria en una relación 1:1 con la GP IX (glicoproteína rica en leucina). La adhesión plaquetaria, para ser estable, requiere de la interacción de GP Ib-IX con vWF; los pacientes con el síndrome de Bernard-Soulier carecen o tienen deficiencias en niveles de GP Ib y GP IX lo que se manifiesta como trastornos hemorrágicos.

Otras glicoproteínas como GP Ia-IIa, GP Ic-IIa y alfa (v)- beta (3) son mediadoras de adhesión plaquetaria a colágena, fibonectina, laminina y vitronectina. La GP V forma un complejo no covalente con la GP Ib-IX en la membrana plaquetaria. La PECAM-1 se une a moléculas parecidas a la heparina, lo que hace suponer que esto puede contribuir a las interacciones entre plaquetas y heparina, así como entre plaquetas y otras células. La P-selectina es el mediador entre la adhesión tanto de neutrófilos como de monocitos a las plaquetas activadas y células endoteliales, sirviendo como localizador de los sitios donde se ha producido daño celular.

c) Otras proteínas plaquetarias.-

Las plaquetas tienen mínima habilidad para sintetizar proteínas, ya que contienen solo pequeñas cantidades de RNA y carecen de núcleo. La composición en peso seco de las plaquetas es de 60% de proteínas, 15% de lípidos y 8% de carbohidratos. Existen algunas proteínas que son únicas de las plaquetas. El factor plaquetario 4 se une a la heparina con gran afinidad y neutraliza su actividad anticoagulante además que parece ser un potenciador de la agregación plaquetaria. La beta-tromboglobulina-F es quimiotáctica para neutrófilos e induce la exocitosis de dichas células. La trombospondina es una glicoproteína de unión a Ca que contiene la secuencia RGD y se une a la GP IIb/IIIa, al receptor de vitronectina y a la GP V en la membrana plaquetaria y actúa como un importante estabilizador de la agregación plaquetaria. El factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF) está presente en los gránulos alfa, es un mitógeno para las células de músculo liso y juega un aparente papel en la progresión tumoral, fibrosis y aterosclerosis.

d) Metabolismo plaquetario.-

La mayor fuente de energía de las plaquetas es la glucosa. La vía glicolítica, el ciclo de Krebs, el sistema NAD-NADH y pentosa-fosfato, son todos sistemas activos en las plaquetas, además de que poseen enzimas para la fosforilación y oxidación de ácidos grasos. La glicólisis es capaz de compensar completamente la producción reducida de ATP cuando la fosforilación oxidativa se encuentra inhibida. La activación plaquetaria por agentes estimulantes está asociada con un incremento marcado en la actividad metabólica que comprende la glicogenólisis, así como la glicólisis y oxidación en varios grados. La energía en ATP es utilizada por las plaquetas no estimuladas para mantener la homeostasis de H, K, Na y Ca.

En cuanto al metabolismo del ácido araquidónico (AA), éste es liberado de los fosfolípidos de la membrana plaquetaria después de la estimulación por varios agonistas mediante la acción enzimática de la fosfolipasa A2 o de la combinación de la fosfolipasa C y la lipasa de diglicérido. Posterior a su liberación, el AA puede ser afectado tanto por la lipooxigenasa con la producción de ácidos grasos, como por la ciclooxigenasa, que resulta en la producción de tromboxanos, prostaglandinas o malondialdehído y ácido hidroxihexadecatrienóico, constituyendo muchos de estos productos potentes agentes liberadores y agregantes plaquetarios.

e) Factores de coagulación plaquetarios.-

La membrana plasmática plaquetaria participa en el proceso de coagulación al proveer una superficie para la activación y aceleración del factor X y del factor II, además de la generación de trombina y fibrinógeno. Muchos de los factores de coagulación plasmáticos se asocian a plaquetas, como son el factor vW, los inhibidores de la coagulación y el factor

XIII; además, las plaquetas estimuladas pueden activar los factores XI y XII, así como producir micropartículas parecidas a factor Va. La unión de los factores de la coagulación activados a la membrana plaquetaria facilita importantemente la rápida liberación de dichos factores en sitios de daño a vasos sanguíneos y los protege aparentemente de los inhibidores plaquetarios y plasmáticos. El factor plaquetario 3 es requerido en la interacción de los factores IXa y VIIIa que resultan en la activación del factor X, así como también en la interacción entre los factores Xa y Va en la formación de protrombinasa.²

Existen, además, factores de coagulación asociados al fibrinógeno plaquetario como son: Factor V, vWF, factor XI y XIII, inhibidores de proteasas y la proteína S. El fibrinógeno, aunque no es sintetizado en las plaquetas, constituye hasta el 10% de las proteínas plaquetarias y se considera al fibrinógeno superficial como esencial en la agregación plaquetaria inducida por ADP. La actividad del factor V asociado con plaquetas (entre el 18 y 25% del total del factor V en sangre) se encuentra localizado en los gránulos alfa, el Factor Va (forma activada por trombina) es la mayor fosfoproteína secretora plaquetaria. Las plaquetas contienen el 2.5% de la proteína S total; ésta, es un factor de coagulación dependiente de vitamina K que participa en la regulación de la actividad de la proteína C, es almacenada en los gránulos alfa y liberada tras la estimulación por trombina. Se cree que la unión de la proteína S a la membrana plaquetaria localiza la proteína C activada en la superficie plaquetaria y ambas promueven la rápida inactivación de los factores Va y VIIIa en la membrana; aunque recientemente se ha demostrado actividad de proteína S independiente de proteína C mediante unión directa al factor VIIIa e inhibición intrínseca de la activación del factor Xa. Además, la proteína S es capaz de regular la generación de trombina mediante su efecto inhibitor sobre el complejo de protrombinasa en las plaquetas y células endoteliales.

La plaquetas son también almacenadoras de proteasas inhibidoras entre las que destacan el inhibidor del activador del plasminógeno 1, alfa 1 proteasa, alfa 2- macroglobulina, inhibidor de C1, alfa 2- antiplasmina y las nexinas I y II².

ANTIPLAQUETARIOS

a) Acido Acetilsalicílico.-

La Aspirina (ácido acetilsalicílico) continua siendo el agente antiplaquetario mas conocido y utilizado, debido principalmente a su bajo costo y relativa baja toxicidad³, la aspirina inhibe la producción de Tromboxano A2, acetilando de forma irreversible el residuo serina de la sintetasa de prostaglandina H2. La acción principal de la aspirina es sobre COX-1, dejando prácticamente intacta a la COX-2, lo que explica la persistencia de producción de tromboxano a pesar del uso de aspirina.⁴ La Aspirina ha demostrado su efectividad de manera concluyente en la fase aguda del infarto al miocárdio, por lo que debe ser administrada a todos los paciente en el transcurso de éste. El estudio ISIS II demostró beneficio en reducción de mortalidad en conjunto con trombolisis con estreptoquinasa (20 vidas salvadas por cada 1000 pacientes tratados) siendo la combinación de ambos agentes el doble de efectiva que si se aplicara cada agente solo⁵. El papel de la aspirina también ha sido demostrado en el contexto de la angina inestable y el infarto sin elevación del ST. El estudio RISC demostró que aspirina reduce la incidencia de muerte e infarto no fatal⁶; en otro estudio se demostró una reducción en la incidencia de muerte o infarto no fatal de 16.1% a 5.8% a 30 días.⁷ La Aspirina ha demostrado ser efectiva en la prevención de eventos vasculares cerebrales así como en pacientes que ya lo han padecido, con un beneficio de 10 vidas salvadas por cada 1000 pacientes tratados.⁸

La plaquetas son también almacenadoras de proteasas inhibidoras entre las que destacan el inhibidor del activador del plasminógeno 1, alfa 1 proteasa, alfa 2- macroglobulina, inhibidor de C1, alfa 2- antiplasmina y las nexinas I y II².

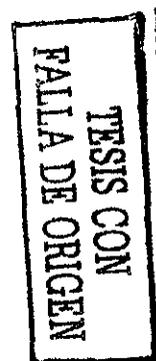
ANTIPLAQUETARIOS

a) Acido Acetilsalicílico.-

La Aspirina (ácido acetilsalicílico) continua siendo el agente antiplaquetario mas conocido y utilizado, debido principalmente a su bajo costo y relativa baja toxicidad³, la aspirina inhibe la producción de Tromboxano A2, acetilando de forma irreversible el residuo serina de la sintetasa de prostaglandina H2. La acción principal de la aspirina es sobre COX-1, dejando prácticamente intacta a la COX-2, lo que explica la persistencia de producción de tromboxano a pesar del uso de aspirina.⁴ La Aspirina ha demostrado su efectividad de manera concluyente en la fase aguda del infarto al miocárdio, por lo que debe ser administrada a todos los paciente en el transcurso de éste. El estudio ISIS II demostró beneficio en reducción de mortalidad en conjunto con trombolisis con estreptoquinasa (20 vidas salvadas por cada 1000 pacientes tratados) siendo la combinación de ambos agentes el doble de efectiva que si se aplicara cada agente solo⁵. El papel de la aspirina también ha sido demostrado en el contexto de la angina inestable y el infarto sin elevación del ST. El estudio RISC demostró que aspirina reduce la incidencia de muerte e infarto no fatal⁶; en otro estudio se demostró una reducción en la incidencia de muerte o infarto no fatal de 16.1% a 5.8% a 30 días.⁷ La Aspirina ha demostrado ser efectiva en la prevención de eventos vasculares cerebrales así como en pacientes que ya lo han padecido, con un beneficio de 10 vidas salvadas por cada 1000 pacientes tratados.⁸

b) Clopidogrel y Ticlopidina.-

Clopidogrel y Ticlopidina son tienopiridinas que previenen la activación plaquetaria bloqueando la agregación inducida por ADP y además inhibiendo la agregación en respuesta a colágena, trombina y estrés de rozamiento; ambos tienen un efecto sinérgico cuando se combinan con aspirina, ya que no poseen efecto sobre la ciclooxigenasa. Ambos agentes pueden reducir la formación de trombos, tanto arteriales como venosos, mediados por metabolitos aún no identificados. Su mecanismo de acción es el irreversible bloqueo de la unión de adenosin 5'-difosfato (ADP) con su receptor en la superficie plaquetaria. Estos agentes aparentemente interactúan con los receptores purinérgicos tipo 2 que tienen una baja afinidad por el ADP; estos receptores se unen con proteína G, que cuando es activada promueve la movilización de las reservas internas de Ca de la plaqueta, acción que lleva a la activación del proceso de unión del fibrinógeno con el receptor GP IIb/IIIa y a la consiguiente agregación plaquetaria. El bloqueo de estos receptores purinérgicos de baja afinidad del ADP inhiben la unión de fibrinógeno al GP IIb/IIIa con la disminución esperada en la agregación plaquetaria y la disminución en la formación de trombo. El efecto de estos agentes sobre la agregación plaquetaria se considera moderado (inhibición plaquetaria de 20 a 30%) cuando se compara con el efecto de los inhibidores directos de la GP IIb/IIIa (inhibición de 80 a 90%). La inhibición de la agregación inducida por ADP es significativa al segundo día de tratamiento en sujetos sanos que recibieron clopidogrel (50, 75 o 100mg/día) o ticlopidina (500mg/día) con estabilización de la inhibición entre 3 y 7 días. Tanto clopidogrel como ticlopidina a las dosis mencionadas prolongan el tiempo de sangrado entre 1.5 y 1.7 veces el basal; esta prolongación aparece casi inmediatamente, sin embargo alcanza su mayor rango entre 5 y 6 días de iniciado el tratamiento. El intervalo para la normalización del tiempo de sangrado es aproximadamente de 10 días después de la



suspensión del medicamento, lo que corresponde a la vida plaquetaria. En un estudio de Khatereh⁹ et al se comparó el efecto inhibitorio de la combinación de aspirina y clopidogrel contra monoterapias de dichos agentes, sobre la agregación y activación plaquetaria inducidas por la estimulación de varios agonistas, en pacientes posterior a infarto al miocardio; la agregación dependiente de ADP se encontró significativamente disminuida en pacientes tratados con clopidogrel solo y en los tratados con la combinación clopidogrel-aspirina, comparados con el grupo de aspirina sola. Cabe mencionar que la potenciación de la inhibición no fue dosis dependiente de la cantidad de aspirina utilizada; en contraste, los niveles medios de agregación plaquetaria dosis dependiente inducida por colágena a 1.5, 4.0 y 40 mcg/ml, fueron significativamente mayores en pacientes tratados con clopidogrel solo, cuando se comparó contra aspirina sola; sin embargo, el uso de ambos medicamentos en combinación potenció fuertemente los efectos antiagregantes de las monoterapias a cualquier concentración de colágena, haciendo nuevamente referencia a que los resultados no fueron afectados por la dosis utilizada de aspirina. La agregación inducida por el péptido agonista del receptor de trombina (TRAP) no fue significativamente distinta cuando se utilizó la concentración menor del agonista (8 μ Mol /L) entre todos los grupos de tratamiento; sin embargo a concentración de 10 μ Mol /L de TRAP la agregación mostró tendencia a ser menor en el grupo combinado; siendo que a concentración mayor de 15 μ Mol /L si se encontró diferencia significativa en el grado de inhibición de la agregación en el grupo de terapia combinada. La aspirina sola o en combinación con clopidogrel inhibió completamente la agregación inducida por ácido araquidónico, mientras que clopidogrel solo no logró dicho efecto.

En cuanto a los efectos adversos de ambos agentes, la incidencia de sangrado en varios estudios ha demostrado no ser significativamente diferente a la provocada con el uso de aspirina. Existe cierto temor con el uso de ticlopidina, ya que se ha demostrado asociación con neutropenia; en el estudio TASS ocurrió neutropenia grave pero reversible en menos de 1% de los pacientes, generalmente en los primeros meses del tratamiento. Por su parte, clopidogrel, en el estudio CAPRIE¹⁰ mostró una incidencia de 0.1% de neutropenia, la cual es similar a la existente con aspirina. Por otro lado, ticlopidina, se ha asociado a presentación de púrpura trombocitopénica trombótica con al menos 60 casos reportados en 1997, aunque un reporte reciente ha alertado acerca de la presentación de PTT con el uso de clopidogrel (incidencia de 12 casos por un millón vs ticlopidina 1 caso por 4000 tratados)^{11, 12}. Algunos otros efectos adversos observados son: molestias gastrointestinales, urticaria, prurito, trombocitopenia, anemia aplásica, colestasis, hepatitis y nefritis intersticial éstas se presentan con menor frecuencia con el uso de clopidogrel.

Clopidogrel se administra una vez al día y su tolerabilidad es similar a la de aspirina. El estudio multicéntrico CAPRIE, incluyó 19,185 pacientes con enfermedad vascular conocida (enfermedad cerebrovascular, infarto al miocardio y enfermedad vascular periférica) aleatorizados para recibir clopidogrel 75mg/día vs aspirina 325mg/día; después de un seguimiento de 1.9 años, los pacientes tratados con clopidogrel tuvieron un número significativamente menor de eventos cardiovasculares, eventos cerebrales o muerte vascular, que los pacientes tratados con aspirina (5.8% vs 5.3% con una reducción de riesgo relativo de 8.7%), demostrando mayor efecto en pacientes con enfermedad vascular periférica y menor en pacientes con infarto al miocardio. Actualmente es común el cambio de ticlopidina a clopidogrel como agente terapéutico, debido a los efectos potencialmente letales de la ticlopidina; son varios los estudios que han demostrado similar eficacia de

clopidogrel y ticlopidina en la prevención de trombosis del stent cuando son utilizados posterior a la angioplastia con uso de stent. El estudio CLASSICS¹³ aleatorizó a pacientes posterior a la colocación de stent intracoronario a recibir aspirina mas ticlopidina o aspirina mas clopidogrel con dosis de carga (300 mg seguidos de 75mg/día) o sin ella, durante un mes, sin encontrar diferencias significativas en muerte, infarto o revascularización repetida en ambos grupos de medicamentos, pero con disminución significativa de los efectos adversos colaterales en el grupo de clopidogrel (4.6 vs 9.1%); además demostró que la dosis baja habitual de clopidogrel presentó mayor índice de eventos que el grupo con dosis de carga (6.3% vs 29%). Berger et al¹⁴ realizó un estudio con controles históricos en pacientes posterior a colocación de stent; encontró que la combinación de clopidogrel y aspirina mostró menor incidencia de eventos cardiacos (0.8% vs 1.3% para ticlopidina-aspirina p=ns) y trombosis subaguda del stent (0.2% vs 0.7% con p=ns).

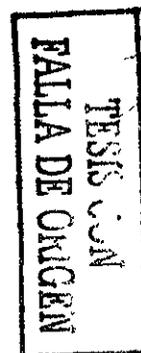
En cuanto al uso de clopidogrel en pacientes con angina inestable el estudio CREDO (clopidogrel for reduction of events during observation) ha aleatorizado a 2000 en espera de intervención coronaria percutánea a recibir aspirina con clopidogrel o placebo, sin embargo no se cuenta con resultados actuales.¹⁵

El estudio CURE (clopidogrel in unstable angina to prevent recurrent ischemic events) aleatorizó a 12,562 pacientes con síndromes coronarios agudos sin elevación del segmento ST a recibir aspirina mas clopidogrel (dosis de carga de 300 mg, continuando con 75mg/día) o placebo mas aspirina por 12 meses; sus resultados recientemente publicados muestran menor porcentaje en las tasas de muerte cardiovascular, infarto al miocardio y evento vascular cerebral en el grupo con clopidogrel (9.3%) contra el grupo placebo (11.4%) (riesgo relativo de 0.80, p<0.001), isquemia refractaria ocurrió en 16.5% en el grupo clopidogrel contra 18.8% del placebo (riesgo relativo 0.86, p<0.001). Los

porcentajes de pacientes hospitalizados con isquemia refractaria grave, insuficiencia cardiaca, revascularización y necesidad de trombolítico, también se encontraron significativamente reducidos en el grupo con clopidogrel. Se encontró además, que los pacientes que recibían clopidogrel tuvieron mayor incidencia de hemorragia (3.7% vs 2.7%) que el grupo placebo (riesgo relativo 1.38, $p < 0.001$), sin embargo no hubo diferencia significativa en los casos de hemorragia que comprometieran la vida del paciente o de eventos cerebrales hemorrágicos. Con todo esto se concluyó que el clopidogrel como agente antiagregante plaquetario tiene efectos benéficos probados en caso de síndromes agudos coronarios sin elevación del segmento ST²⁴.

JUSTIFICACIÓN

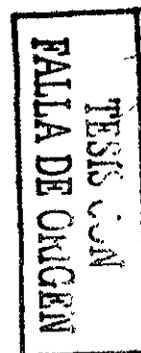
La oclusión coronaria y los eventos vasculares cerebrales (EVC) debidos a aterosclerosis representan una de las causas principales de muerte en muchos países^{16 17}. La enfermedad cardiovascular ocupa el primer lugar en mortalidad en 31 de 35 países de América. En México, ocurren 65,603 muertes debidas a coronariopatía y 24,344 debidas a EVC en 1996¹⁸. La plaquetas tienen un papel bien definido en la etiopatogenia de dichas enfermedades, tanto en la fase crónica de la formación de la lesión vascular como en la fase aguda de la aterotrombosis¹⁹. En el metanálisis realizado por el “Antiplatelet Trialist’s Collaboration” en 145 estudios, en el cual fueron incluidos 100,000 pacientes, se llegó a la conclusión que las drogas antiagregantes plaquetarias son eficaces en la prevención de infartos cerebrales, infartos miocárdicos y muertes secundarias a patología vascular; así como también se demostró que existía una reducción en el riesgo relativo (RR) de infarto cerebral no fatal (31%), infarto agudo al miocardio no fatal (35%) así como en la mortalidad de causas vasculares (18%)²⁰. Las conclusiones del análisis son: aspirina por sí



porcentajes de pacientes hospitalizados con isquemia refractaria grave, insuficiencia cardiaca, revascularización y necesidad de trombolítico, también se encontraron significativamente reducidos en el grupo con clopidogrel. Se encontró además, que los pacientes que recibían clopidogrel tuvieron mayor incidencia de hemorragia (3.7% vs 2.7%) que el grupo placebo (riesgo relativo 1.38, $p < 0.001$), sin embargo no hubo diferencia significativa en los casos de hemorragia que comprometieran la vida del paciente o de eventos cerebrales hemorrágicos. Con todo esto se concluyó que el clopidogrel como agente antiagregante plaquetario tiene efectos benéficos probados en caso de síndromes agudos coronarios sin elevación del segmento ST²⁴.

JUSTIFICACIÓN

La oclusión coronaria y los eventos vasculares cerebrales (EVC) debidos a aterosclerosis representan una de las causas principales de muerte en muchos países^{16 17}. La enfermedad cardiovascular ocupa el primer lugar en mortalidad en 31 de 35 países de América. En México, ocurren 65,603 muertes debidas a coronariopatía y 24,344 debidas a EVC en 1996¹⁸. La plaquetas tienen un papel bien definido en la etiopatogenia de dichas enfermedades, tanto en la fase crónica de la formación de la lesión vascular como en la fase aguda de la aterotrombosis¹⁹. En el metanálisis realizado por el “Antiplatelet Trialist’s Collaboration” en 145 estudios, en el cual fueron incluidos 100,000 pacientes, se llegó a la conclusión que las drogas antiagregantes plaquetarias son eficaces en la prevención de infartos cerebrales, infartos miocárdicos y muertes secundarias a patología vascular; así como también se demostró que existía una reducción en el riesgo relativo (RR) de infarto cerebral no fatal (31%), infarto agudo al miocardio no fatal (35%) así como en la mortalidad de causas vasculares (18%)²⁰. Las conclusiones del análisis son: aspirina por sí



sola tiene clara utilidad. La combinación de aspirina y dipiridamol no es superior a aspirina sola. La sulpinpirazona es menos eficaz. Otros estudios han demostrado que la ticlopidina es mas efectiva que la aspirina^{21 22}. Existe entonces, suficiente evidencia de que aspirina y ticlopidina son útiles en sujetos con enfermedad aterosclerosa y ambos medicamentos parecían ser mas eficaces que otros compuestos estudiados hasta ese momento. Es hasta el año de 1996 en que el clopidogrel en el estudio CAPRIE demuestra su efectividad con reducción del 8.7% en el riesgo relativo de presentación de cualquier evento vascular.

OBJETIVO

Definir el efecto del clopidogrel sobre la agregación plaquetaria inducida por ADP y colágena, el tiempo de sangrado (Ivy-Mielke) y los niveles de fibrinógeno, así como la tolerabilidad y seguridad a corto plazo, en pacientes en los cuales el uso de antiagregantes plaquetarios esta indicado en el contexto de riesgo de eventos atero-trombóticos.

MATERIAL, METODOS Y PROCEDIMIENTO

Llevamos a cabo un estudio que incluyó a 90 pacientes: 41 con historia de evento vascular coronario (CHD) (ej. Infarto agudo al miocardio, angina estable e inestable) y 49 pacientes con EVC de origen trombótico, todos candidatos a recibir tratamiento antiagregante plaquetario, sin haber recibido ningún compuesto de esta clase por 7 días previos a la inclusión en este estudio. El diagnóstico de Cardiopatía isquémica se basó en estudios clínicos y electrocardiográficos así como en angiografía coronaria. El diagnóstico de EVC en síntomas clínicos de evento vascular cerebral transitorio o infarto cerebral, así como en estudios de Doppler y Tomografía Computada. Se requirió de consentimiento escrito de todos los pacientes.

sola tiene clara utilidad. La combinación de aspirina y dipiridamol no es superior a aspirina sola. La sulpinpirazona es menos eficaz. Otros estudios han demostrado que la ticlopidina es mas efectiva que la aspirina^{21 22}. Existe entonces, suficiente evidencia de que aspirina y ticlopidina son útiles en sujetos con enfermedad aterosclerosa y ambos medicamentos parecían ser mas eficaces que otros compuestos estudiados hasta ese momento. Es hasta el año de 1996 en que el clopidogrel en el estudio CAPRIE demuestra su efectividad con reducción del 8.7% en el riesgo relativo de presentación de cualquier evento vascular.

OBJETIVO

Definir el efecto del clopidogrel sobre la agregación plaquetaria inducida por ADP y colágena, el tiempo de sangrado (Ivy-Mielke) y los niveles de fibrinógeno, así como la tolerabilidad y seguridad a corto plazo, en pacientes en los cuales el uso de antiagregantes plaquetarios esta indicado en el contexto de riesgo de eventos atero-trombóticos.

MATERIAL, METODOS Y PROCEDIMIENTO

Llevamos a cabo un estudio que incluyó a 90 pacientes: 41 con historia de evento vascular coronario (CHD) (ej. Infarto agudo al miocardio, angina estable e inestable) y 49 pacientes con EVC de origen trombótico, todos candidatos a recibir tratamiento antiagregante plaquetario, sin haber recibido ningún compuesto de esta clase por 7 días previos a la inclusión en este estudio. El diagnóstico de Cardiopatía isquémica se basó en estudios clínicos y electrocardiográficos así como en angiografía coronaria. El diagnóstico de EVC en síntomas clínicos de evento vascular cerebral transitorio o infarto cerebral, así como en estudios de Doppler y Tomografía Computada. Se requirió de consentimiento escrito de todos los pacientes.

sola tiene clara utilidad. La combinación de aspirina y dipiridamol no es superior a aspirina sola. La sulpinpirazona es menos eficaz. Otros estudios han demostrado que la ticlopidina es mas efectiva que la aspirina^{21 22}. Existe entonces, suficiente evidencia de que aspirina y ticlopidina son útiles en sujetos con enfermedad aterosclerosa y ambos medicamentos parecían ser mas eficaces que otros compuestos estudiados hasta ese momento. Es hasta el año de 1996 en que el clopidogrel en el estudio CAPRIE demuestra su efectividad con reducción del 8.7% en el riesgo relativo de presentación de cualquier evento vascular.

OBJETIVO

Definir el efecto del clopidogrel sobre la agregación plaquetaria inducida por ADP y colágena, el tiempo de sangrado (Ivy-Mielke) y los niveles de fibrinógeno, así como la tolerabilidad y seguridad a corto plazo, en pacientes en los cuales el uso de antiagregantes plaquetarios esta indicado en el contexto de riesgo de eventos atero-trombóticos.

MATERIAL, METODOS Y PROCEDIMIENTO

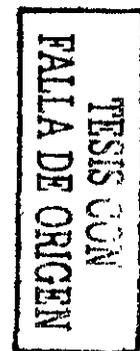
Llevamos a cabo un estudio que incluyó a 90 pacientes: 41 con historia de evento vascular coronario (CHD) (ej. Infarto agudo al miocardio, angina estable e inestable) y 49 pacientes con EVC de origen trombótico, todos candidatos a recibir tratamiento antiagregante plaquetario, sin haber recibido ningún compuesto de esta clase por 7 días previos a la inclusión en este estudio. El diagnóstico de Cardiopatía isquémica se basó en estudios clínicos y electrocardiográficos así como en angiografía coronaria. El diagnóstico de EVC en síntomas clínicos de evento vascular cerebral transitorio o infarto cerebral, así como en estudios de Doppler y Tomografía Computada. Se requirió de consentimiento escrito de todos los pacientes.

Criterios de exclusión. Déficit neurológico grave con postración permanente o demencia, eventos cerebrovasculares de origen cardiaco o posteriores a endarterectomía coronaria o angiografía carotídea, hipertensión arterial descontrolada, falla hepática grave, antecedentes de coagulopatía, uso de anticoagulantes, antecedentes de hemorragia sistémica, neutropenia (< 1200 neutrofilos/mm³) o trombocitopenia ($<100,000$ plaquetas/mm³), alergia a la ticlopidina, así como el uso de drogas trombolíticas dentro de las 48 horas previas a ser incluidos en el estudio.

Tratamiento Administrado. Cada paciente recibió 75 mg de clopidogrel una vez al día, después del desayuno, por 12 semanas, como único tratamiento antiplaquetario. Se realizó una revisión médica antes de iniciar el tratamiento y a las 6 y 12 semanas, seguidas de una evaluación vía telefónica a las 16 semanas. Se tomó en consideración cada efecto adverso y cualquier otro medicamento empleado concomitantemente. Si se llegó a requerir, se administraron analgésicos como paracetamol o cualquier otro agente sin actividad sobre la agregación plaquetaria.

Evaluación de la función plaquetaria. Para evaluar el efecto del clopidogrel en la función plaquetaria, las siguientes pruebas fueron realizadas, tanto antes del inicio del tratamiento (basal) como en cada una de las revisiones médicas (semanas 6 y 12).

- a) Agregación plaquetaria. Fue determinada por el método estándar: Para cada prueba se obtuvo muestra sanguínea por venopunción y fue colectada en tubos de polipropileno (Nalgene) conteniendo 3.8% de citrato de sodio en una proporción 9:1. Se preparó plasma rico en plaquetas (PRP) mediante centrifugación a 140xg/4 min a temperatura ambiente; de la restante sangre se obtuvo plasma pobre en plaquetas (PPP) mediante centrifugación a 1000xg/15 min. La concentración de plaquetas se ajustó a 200,000/ μ l. Las pruebas fueron llevadas a cabo dentro de las 2



horas posteriores a la extracción sanguínea mediante un Lumino-agregómetro (Chronolog) a 37° C²³. La agregación plaquetaria fue inducida con 5μM de adenosin difosfato o con 20 μ/ml de colágena (Sigma Chemicals). El equipo Chronolog fue conectado a una PC que calculó los resultados como porcentajes de agregación. Para evitar variabilidad, la agregación plaquetaria fue determinada en una mezcla de PRP de cuatro donadores sanos, tomados como 100% de agregación, contra lo cual se compararon los resultados de cada paciente.

- b) Tiempo de sangrado. Fue medido de acuerdo a la prueba de Ivy ^{33,34}, utilizando lancetas desechables (Simplate, Organon Técnica) que producen incisiones de 1mm de profundidad y 5 mm de longitud. Las incisiones fueron realizadas en el lado ventral del tercio superior del antebrazo, después de aplicar una presión de 40mmHg mediante un brazalete y un baumanómetro. El tiempo de sangrado fue medido con cronómetro. El tiempo de referencia para sujetos voluntarios sanos fue entre 3 y 7 minutos.
- c) Concentración de fibrinógeno en plasma. Fueron medidas mediante la técnica descrita por Clauss.
- d) Exámenes de Laboratorio. En conjunto con las pruebas de función plaquetaria, fueron realizadas las siguientes pruebas a cada paciente: biometría hemática, química sanguínea, bilirrubina total, fosfatasa alcalina, transaminasas, lactato deshidrogenasa y proteínas plasmáticas.
- e) Criterios de evaluación. Se consideraron las variaciones porcentuales entre los valores basales de agregación plaquetaria, el tiempo de sangrado en minutos y los

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

niveles de fibrinógeno en plasma y aquellos observados durante el seguimiento (semanas 6 y 12). La significancia estadística se consideró con valores de $p < 0.05$.

RESULTADOS

Características de la población estudiada. Fueron incluidos y evaluados 90 pacientes (41 con CHD y 49 con EVC). La tabla 1 muestra las características demográficas.

Tabla 1
Características de la población

Variable	CHD	EVC	Total
Pacientes	41	49	90
Edad (años)			
Media	57.73	63.59	60.92
Desviación Estándar	11.07	10.31	11.00
Mínima	36.00	28.00	28.00
Mediana	56.00	66.00	62.00
Máxima	77.00	85.00	85.00
Evolución (años)			
Media	4.60	1.91	3.14
Variación Estándar	5.27	2.31	4.15
Mínima	0.00	0.00	0.00
Mediana	3.00	1.00	2.00
Máxima	24.00	10.00	24.00
Peso Corporal (kg)			
Media	73.46	67.51	70.15
Desviación Estándar	11.39	12.10	12.10
Mínima	49.00	40.50	40.50
Mediana	73.00	67.00	69.00
Máxima	99.50	90.00	99.50
Estatura (cm)			
Media	164.00	159.14	161.29
Desviación Estándar	8.34	8.65	8.80
Mínima	145.00	139.00	139.00
Mediana	164.00	160.00	162.00
Máxima	182.00	176.00	182.00

niveles de fibrinógeno en plasma y aquellos observados durante el seguimiento (semanas 6 y 12). La significancia estadística se consideró con valores de $p < 0.05$.

RESULTADOS

Características de la población estudiada. Fueron incluidos y evaluados 90 pacientes (41 con CHD y 49 con EVC). La tabla 1 muestra las características demográficas.

Tabla 1
Características de la población

Variable	CHD	EVC	Total
Pacientes	41	49	90
Edad (años)			
Media	57.73	63.59	60.92
Desviación Estándar	11.07	10.31	11.00
Mínima	36.00	28.00	28.00
Mediana	56.00	66.00	62.00
Máxima	77.00	85.00	85.00
Evolución (años)			
Media	4.60	1.91	3.14
Variación Estándar	5.27	2.31	4.15
Mínima	0.00	0.00	0.00
Mediana	3.00	1.00	2.00
Máxima	24.00	10.00	24.00
Peso Corporal (kg)			
Media	73.46	67.51	70.15
Desviación Estándar	11.39	12.10	12.10
Mínima	49.00	40.50	40.50
Mediana	73.00	67.00	69.00
Máxima	99.50	90.00	99.50
Estatura (cm)			
Media	164.00	159.14	161.29
Desviación Estándar	8.34	8.65	8.80
Mínima	145.00	139.00	139.00
Mediana	164.00	160.00	162.00
Máxima	182.00	176.00	182.00

Es importante hacer notar que existe una diferencia de edad de aproximadamente 5 años entre la población con CHD y EVC, así como una predominancia del género masculino en el total de la población estudiada (77%). La tabla 2 muestra el perfil patológico de la población estudiada.

Tabla 2
Historia Personal Patológica

Variable	CHD*		EVC*		Total	
	N	%	N	%	N	%
Diabetes mellitus	11	26.83	19	38.78	30	33.33
Enfermedad Arterial Periférica	1	2.44			1	1.11
Hiperlipidemia	22	53.66	23	46.94	45	50.00
Hipertensión Arterial Esencial	17	41.46	31	63.27	48	53.33
Hipertensión Arterial Secundaria			1	2.04	1	1.11
Infarto agudo al miocárdio	5	12.20	1	2.04	6	6.67
Insuficiencia Cardíaca	2	4.88	1	2.04	3	3.33
Angina	28	84.84	4	8.16	32	38.09
Nefropatía crónica	2	4.88	1	2.04	3	3.33

* El porcentaje es tomado del grupo total de sujetos por cada grupo

Destaca la Diabetes mellitus tipo II (26.8% en CHD y 38.7% en EVC) hiperlipidemia (aproximadamente 50%), hipertensión arterial esencial (41.4 % en CHD y 63.2% en EVC) y angina (84.8% en CHD y 8.1% en EVC). Como parte de la evaluación de seguridad se midió la presión sistólica y diastólica, mismas que no mostraron cambios durante el seguimiento del estudio.

Historia familiar. La enfermedad mas frecuente fue la Diabetes mellitus, hipertensión arterial, cardiopatía isquémica e isquemia cerebral arterial previa. La incidencia de Diabetes



se reportó entre 50 y 55% de los familiares de sujetos tanto en el grupo de CHD como en el de EVC. Cardiopatía isquémica se encontró en 46.3% entre los familiares del grupo de CHD y en 26.5% del grupo de EVC. (ver Tabla 3).

Tabla 3
Historia Familiar

Variable	CHD*		EVC*		Total*	
	N	%	N	%	N	%
Coronariopatía	19	46.34	13	26.53	32	35.56
Coagulopatía						
Diabetes Mellitus	22	53.66	27	50.10	49	54.44
Dislipidemia	4	9.76	8	16.33	12	13.33
Enfermedad Arterial Periférica	2	4.88	5	10.20	7	7.78
EVC previo	10	24.39	14	28.57	24	26.67
Enfermedad de la Colágena						
Hipertensión Arterial	16	39.2	24	48.98	40	44.44
Neoplasia hematológica	1	2.44			1	1.11

* El porcentaje es tomado del grupo total de sujetos por cada grupo

Respecto al hábito tabáquico, su baja frecuencia fue de llamar la atención; se encontró en 7.78%. El uso de agentes antiagregantes plaquetarios fue suspendido una semana antes del inicio del estudio. Todos los sujetos en el estudio habían recibido previamente tratamiento con aspirina. En el grupo de CHD, 4 sujetos no habían recibido ningún agente antiagregante (sólo naproxen), 24 habían recibido aspirina, 17 ticlopidina y uno la combinación aspirina-ticlopidina, otro aspirina-acenocumarina y 2 sujetos no habían recibido terapia alguna.

Medicación concomitante Mas de 75% de los pacientes de ambos grupos requirieron de medicación concomitante. Lo más frecuentemente administrado fueron diuréticos,

antihipertensivos, hipoglicemiantes, hipolipemiantes y drogas antiangina. El tratamiento fue instituido para las enfermedades asociadas en ambos grupos de pacientes (hipertensión arterial, diabetes mellitus e hiperlipidemia).

RESULTADO DE LOS ESTUDIOS DE FUNCIÓN PLAQUETARIA Y FIBRINOGENO.

Evaluación de la acción del clopidogrel por medio de agregometría plaquetaria. Existió una progresiva disminución en la agregación plaquetaria inducida por ADP durante las 12 semanas de tratamiento. El efecto fue significativo $p < 0.001$ a las 6 y 12 semanas al compararlo con los valores basales para ambos grupos (Figura 1 y 2).

Agregación Plaquetaria inducida por ADP (5 μM)

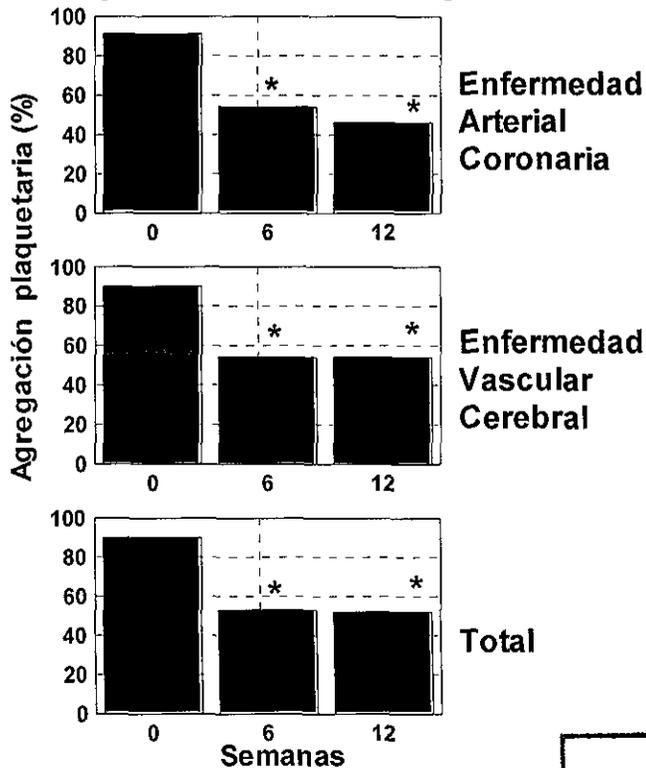


Figura 1

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Agregación plaquetaria inducida con ADP 5 μ M

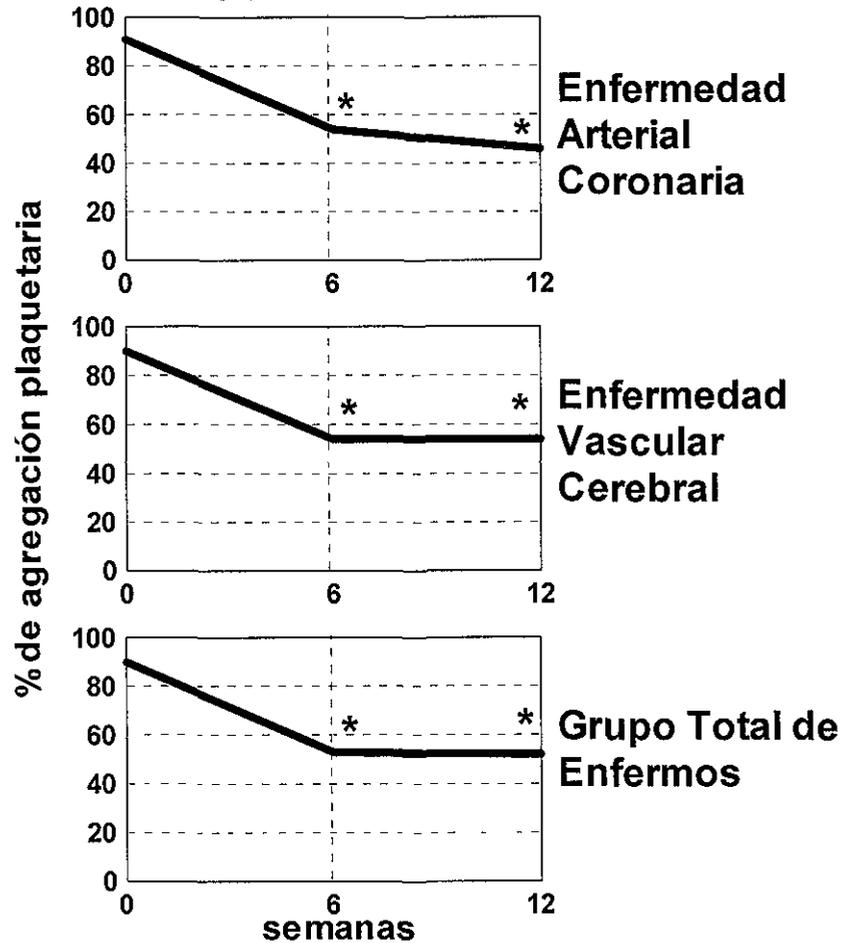


Figura 2

El porcentaje de reducción de la agregación plaquetaria dependiente de ADP, después de la administración de la droga, se muestra en la Tabla 4 y confirma que existió disminución significativa entre 33 y 41%.

TESIS CON
FOLIO DE AGEN

Tabla 4
Porcentaje de disminución en la agregación plaquetaria dependiente de ADP

Variable	CHD		EVC		Total	
	Media(%)	DE	Media(%)	DE	Media(%)	DE
Diferencia semana 0-6	-38.60	27.31	-35.59	41.51	-36.38	36.17
Diferencia visita 0-12	-44.43	29.55	-29.14	59.2	-35.33	49.72

Existió disminución en la agregación plaquetaria inducida por colágena durante el tratamiento en ambos grupos en estudio, sin embargo esta disminución no alcanzó valores significativos (10% a las 12 semanas de tratamiento) Figura 3 y 4.

Agregación Plaquetaria inducida por Colágena (20 µg/mL)

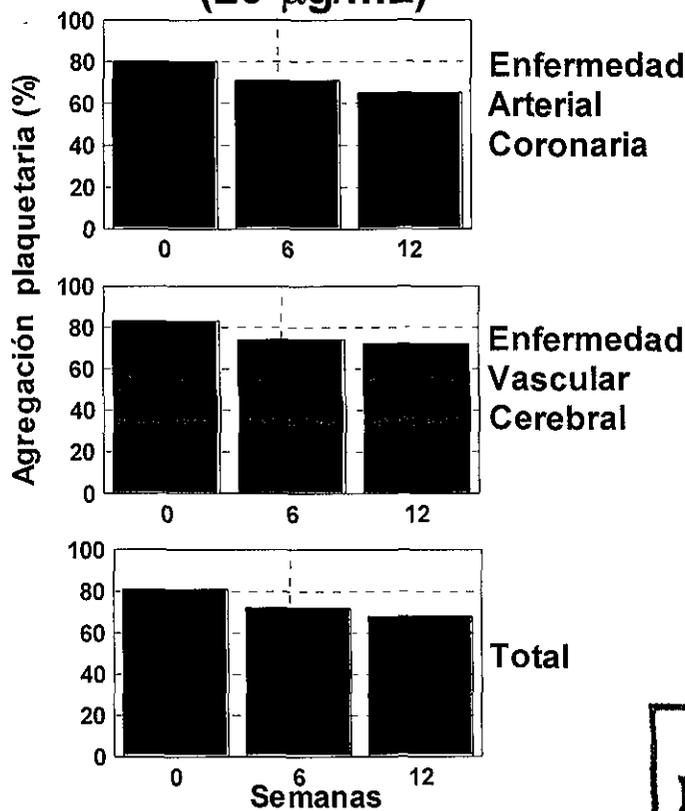


Figura 3

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

Agregación plaquetaria inducida con colágena 20 ug/mL

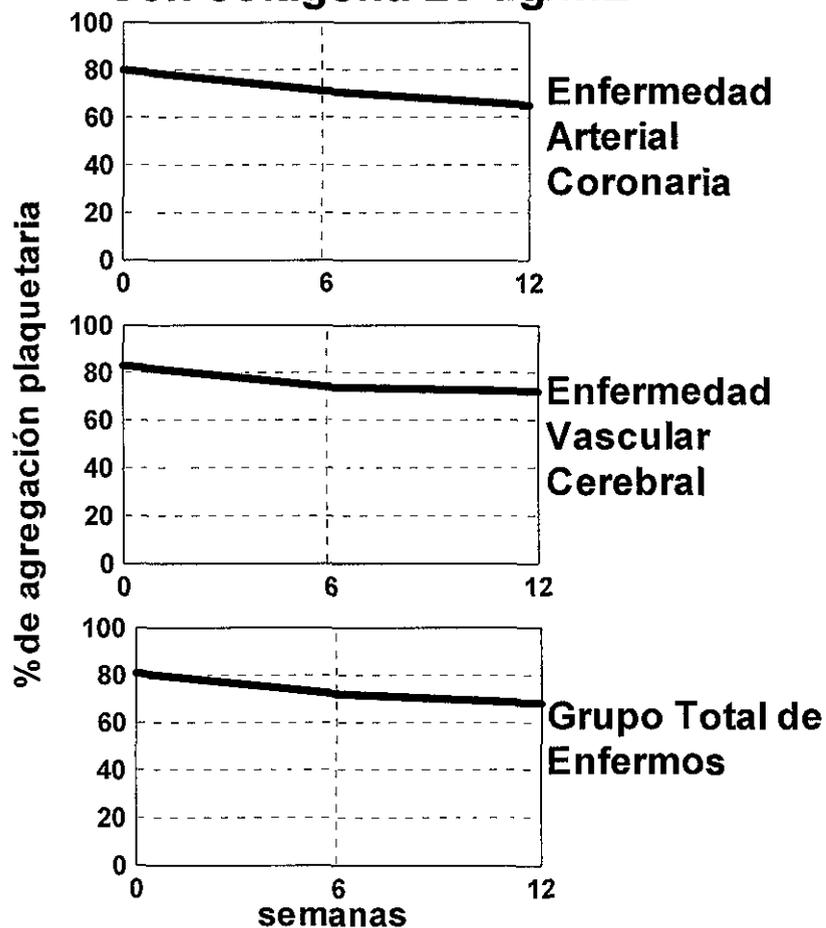


Figura 4

Tiempo de sangrado. Este fue significativamente prolongado de 3.4 +/- 1.5 a 14.3 +/- 14.2, de 5.2 +/- 4.1 a 15.3 +/- 15.4 y de 4.3 +/- 3.2 a 15.1 +/- 15.0 minutos, en los grupos con CHD, con EVC y en el total de la población respectivamente, lo que representó un incremento de 3.3 a 4.2 veces comparado con el valor basal del tiempo. Ver figura 5.

Tiempo de Hemorragia (Ivy-Mielke)

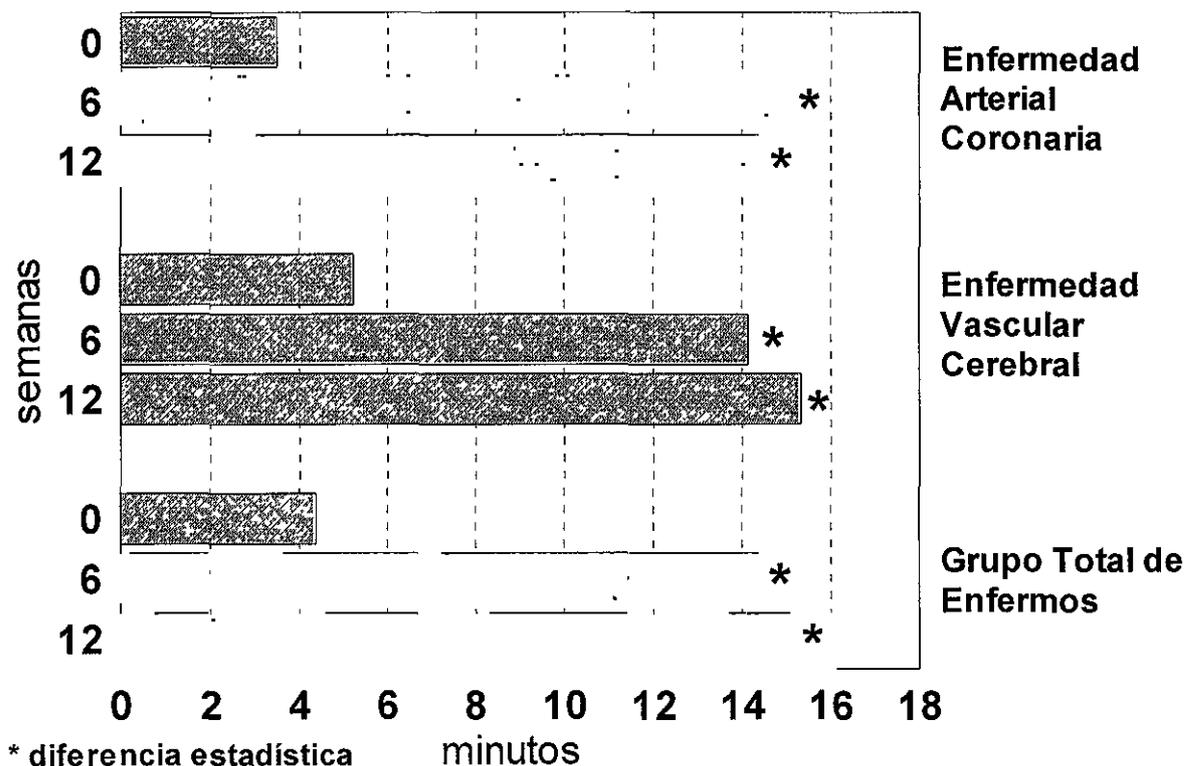


Figura 5

Fibrinógeno plasmático. No existieron modificaciones significativas en el nivel de fibrinógeno durante el tratamiento. Tabla 5 y figuras 6 a 8.

Tabla 5
Fibrinógeno en plasma (g/L)

Semana	CHD		EVC		Total	
	Media	DE	Media	DE	Media	DE
0	2.99	0.56	3.14	0.70	3.07	0.81
6	2.70	0.33	3.09	0.58	2.93	0.53
12	2.71	0.48	2.98	0.59	2.87	0.57

Concentración de Fibrinógeno Enfermedad Arterial Coronaria

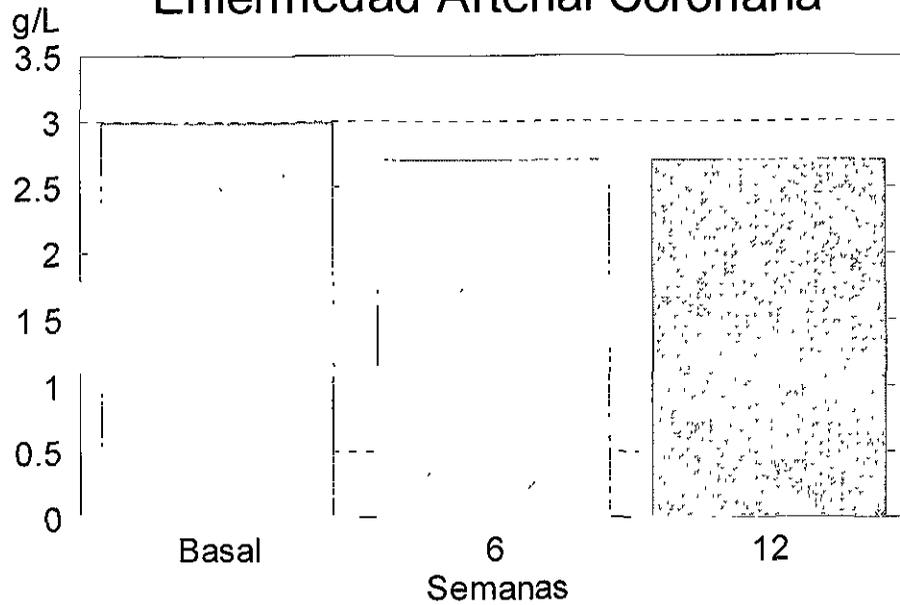


Figura 6

Concentración de Fibrinógeno Enfermedad Vascular Cerebral

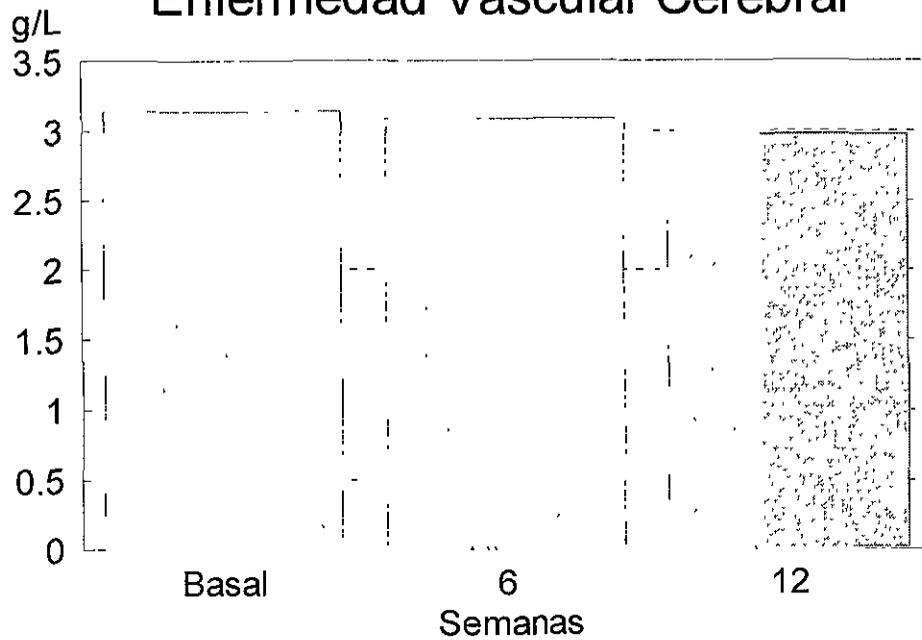


Figura 7

Concentración de Fibrinógeno Grupo Total de Enfermos

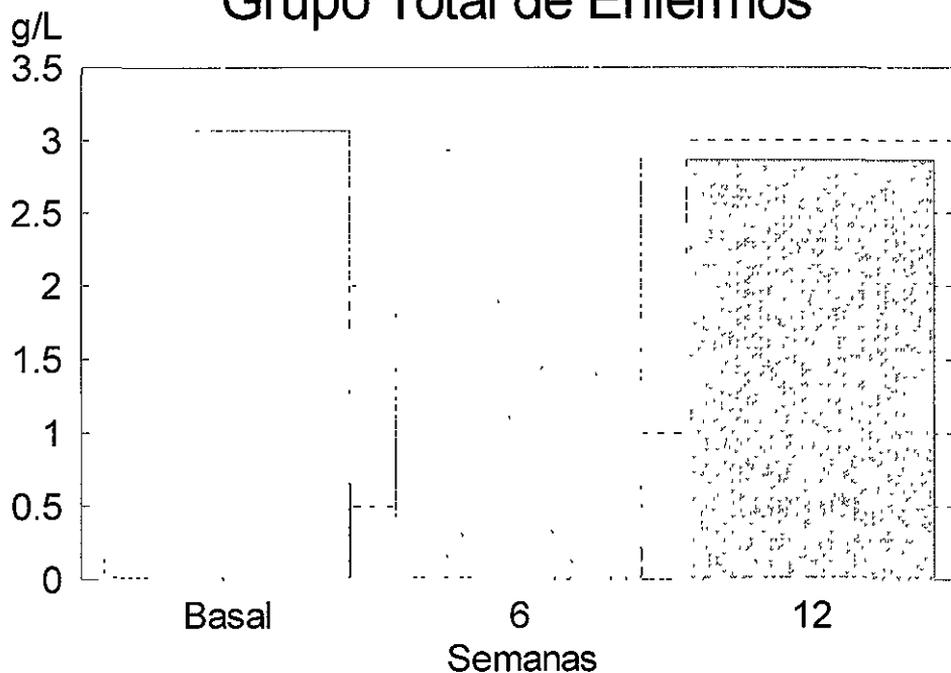


Figura 8

PARAMETROS DE SEGURIDAD

Pacientes retirados del estudio. Seis pacientes (6.6%) tuvieron que ser retirados antes de la conclusión del estudio. En el grupo de CHD el motivo del retiro fue la presencia de náusea, pirosis, prurito, angina en reposo, crisis hipertensiva, cefalea y mareo. En el grupo de EVC el retiro fue debido a hemorragia intracerebral y eritema focal en el muslo.

Eventos adversos. En el grupo con CHD hubo un caso de prurito, náusea, pirosis y mareo. En el grupo con EVC hubo un caso con vómito, distensión abdominal y diarrea. Los eventos adversos que fueron posiblemente asociados al uso de clopidogrel aparecieron solo en 4 sujetos. Cabe hacer notar que ninguno de los eventos reportados tuvo una frecuencia mayor al 3% Ver tabla 6.

Concentración de Fibrinógeno Grupo Total de Enfermos

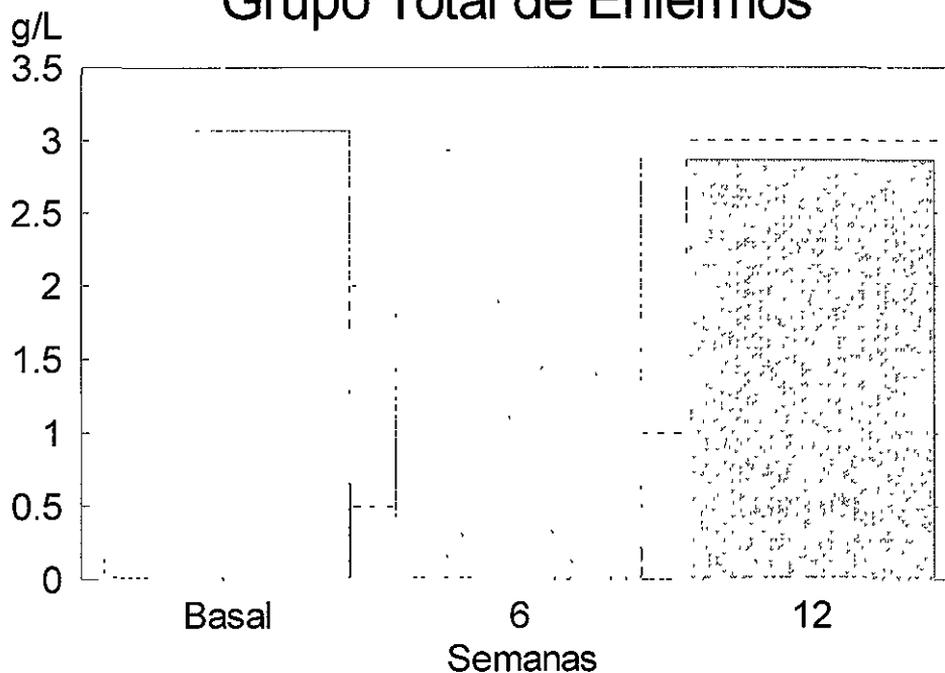


Figura 8

PARAMETROS DE SEGURIDAD

Pacientes retirados del estudio. Seis pacientes (6.6%) tuvieron que ser retirados antes de la conclusión del estudio. En el grupo de CHD el motivo del retiro fue la presencia de náusea, pirosis, prurito, angina en reposo, crisis hipertensiva, cefalea y mareo. En el grupo de EVC el retiro fue debido a hemorragia intracerebral y eritema focal en el muslo.

Eventos adversos. En el grupo con CHD hubo un caso de prurito, náusea, pirosis y mareo. En el grupo con EVC hubo un caso con vómito, distensión abdominal y diarrea. Los eventos adversos que fueron posiblemente asociados al uso de clopidogrel aparecieron solo en 4 sujetos. Cabe hacer notar que ninguno de los eventos reportados tuvo una frecuencia mayor al 3% Ver tabla 6.

Tabla 6
Efectos Adversos

Evento	CHD*		EVC*		Total*	
	N	%	N	%	N	%
Visita 2						
Naúsea	1	2.4	-	-	1	1.11
Pirosis	1	2.4	-	-	1	1.11
Prurito	1	2.4	-	-	1	1.11
Mareo	1	2.4	-	-	1	1.11
Vómito	-	-	1	2.0	1	1.11
Distensión abdominal	-	-	1	2.0	1	1.11
Visita 4						
Diarrea	-	-	1	2.0	1	1.11

* El porcentaje es tomado del grupo total de sujetos por cada grupo como 100%

DISCUSIÓN

En este estudio se investigó el efecto inhibitor inducido por ADP y colágena sobre la agregación plaquetaria del clopidogrel en pacientes con aterosclerosis, con diagnóstico previo de eventos coronarios o vasculares cerebrales y con riesgo alto de eventos aterotrombóticos recurrentes. Fisiopatológicamente, los eventos ocurren debido a la presencia de placas ateroscleróticas complicadas cuya ruptura conduce a la rápida formación de trombo oclusivo. En todo esto se encuentra implicada importantemente la reactividad plaquetaria, siendo este el mecanismo por el cual se producen los síndromes clínicos como angina inestable, infarto agudo al miocardio, muerte súbita, eventos cerebrales isquémicos o infartos cerebrales, así como trombosis periférica. El proceso inicia cuando la placa rota expone el factor tisular y la hemostasis queda activada. Progresivamente las plaquetas son reclutadas y activadas mediante tres mecanismos: secreción de ADP, producción de Tromboxano A2 y generación de trombina; esto conduce a reacciones de amplificación que rápidamente producen la formación de trombo, al cual,

sino se le limita el crecimiento, terminará por ocluir el vaso. Ha sido demostrado que en pacientes con aterosclerosis la administración de aspirina inactiva la producción de tromboxano A2 irreversiblemente, lo que reduce el riesgo de oclusión vascular entre 20 y 25%. La ticlopidina inhibe la agregación mediada por ADP y reduce el riesgo entre 30 y 35%, por lo que varios estudios han demostrado que la Ticlopidina es mas efectiva que aspirina en reducción de eventos cerebrovasculares^{21,22}. En los diferentes estudios clínicos ha sido comprobada la efectividad de clopidogrel, aunque no se han realizado estudios rutinarios de función plaquetaria para documentar la disminución en la agregación plaquetaria mediada por ADP o la prolongación del tiempo de sangrado. Tampoco existen estudios que evalúen el efecto de clopidogrel en la concentración plasmática de fibrinógeno.

En voluntarios sanos, ha sido demostrado que la dosis diaria de 75mg de clopidogrel reduce la agregación plaquetaria en 52% después del sexto día y prolonga el tiempo de sangrado 2.2 veces el valor basal.²⁵ El efecto sobre la agregación plaquetaria es observado después de las 6 horas de administrada la dosis inicial, pero no a un grado importante; en otro estudio en voluntarios sanos una reducción en la agregación plaquetaria entre 55 y 57% se encontró después de 7 días y esto no sufrió variación conforme a la edad del paciente²⁶. Este prolongado periodo de latencia entre la administración y el inicio del efecto deberá de ser tomado en cuenta en las situaciones clínicas en las que se requiera un efecto rápido del compuesto. Cuando se administra una dosis de 300 a 400 mg en efecto antiagregante se logra en menor tiempo²⁷. Esto significa que en aquellos casos en los que el clopidogrel se

administre de forma crónica, una dosis diaria de 75 mg es suficiente, mientras que una dosis mayor es permitida cuando es requerido efecto rápido, por ejemplo cuando se instala un stent intracoronario o se utilizan puentes aorto-coronarios.

La combinación de clopidogrel y aspirina incrementa la eficacia y reduce el riesgo relativo de presentar eventos aterotrombóticos, mediante la inhibición de las dos principales vías en la amplificación de la agregación plaquetaria. En primates ha sido demostrado que dicha combinación es mas eficaz que cada medicamento administrado individualmente, tanto en la inhibición de la activación plaquetas y fibrina²⁸. Los mismos resultados han sido obtenidos en estudios realizados en conejos²⁹ y estudios clínicos³⁰. La seguridad y la eficacia de la combinación de aspirina y clopidogrel en la prevención de la oclusión de stent intracoronario es similar a la observada con el uso de la combinación aspirina y ticlopidina, solo que los efectos secundarios son reducidos cuando se utiliza clopidogrel; los eventos de oclusión del stent que han sido reportados durante las etapas iniciales del tratamiento con clopidogrel pueden estar relacionados con la falta de una dosis de carga inicial^{31 32}.

En este estudio, en pacientes con alto riesgo de eventos aterotrombóticos recurrentes, con una dosis de clopidogrel de 75mg por día, confirmamos una significativa reducción en la agregación plaquetaria inducida por ADP de 90.7 +/- 13.2% a 49.2 +/- 23.7%, de 89.7 +/- 23.3% a 55.1 +/- 26.1% y de 90.2 +/- 19.3% a 52.7 +/- 25.2% en los grupos con CHD, EVC y la población total respectivamente; confirmamos también una reducción de la agregación plaquetaria en el grupo que tenía tanto EVC como CHD hasta 36%. Como

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

ocurre con otros agentes antiagregantes plaquetarios, el clopidogrel no tuvo efecto sobre la agregación inducida por colágena; los niveles medios en la curva de agregación plaquetaria mediada por colágena disminuyeron de 67.2 +/- 39.3% a 60.6 +/- 30.7%, de 76.1 +/- 35.4% a 75.6 +/- 31.8% y de 72.2 +/- 37.2% a 69 +/- 32% en los grupos con CHD, EVC y la población total respectivamente, representando una disminución no significativa aproximada del 10%. También observamos que la prolongación del tiempo de sangrado no incremento las complicaciones hemorrágicas. Por otro lado, observamos que los niveles de fibrinógeno permanecieron sin cambio durante las 12 semanas del tratamiento, lo que nos permite afirmar que esto no aumenta el indeseable efecto hemorrágico.

Podemos concluir a partir de nuestros datos que clopidogrel produce reducción significativa de la agregación plaquetaria dependiente de ADP en pacientes con aterosclerosis comprobada clínicamente, y la consecuente prolongación del tiempo de sangrado; lo que puede explicar la importante eficacia del medicamento demostrada por los estudios clínicos. A pesar de la reducción en la función plaquetaria y de la prolongación del tiempo de sangrado, el perfil hemostático de seguridad es adecuado.

-
- ¹ Calvin, Klein: The use of antiplatelet agents in acute cardiac care. Critical Care Clinics. Vol 17: 2, Abril 2001
- ² Wintrobe's Clinical Hematology, 10 th ed. 1999. Lippincott Williams and Wilkins. Part 3, Section V, Chapter 22, pages 622-627
- ³ Mills JA: Aspirin the ageless remedy? N Engl J Med 325:1303-1304, 1995
- ⁴ Akkerhius KM, Deckers JW: Acute coronary syndromes. London. Martin Dunitz, 2000, pp 269-290
- ⁵ ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative group. Lancet 2:349-360, 1988
- ⁶ RISC group: Risk of myocardial infarction and death during treatment with low dose aspirin and intravenous heparin in men with unstable coronary artery disease. Lancet 336; 827-830, 1990
- ⁷ Theroux P, Ouimet H, et al: Aspirin, Heparin, or both to treat acute unstable angina. N Engl J Med 319:1105-1111, 1988
- ⁸ Mahed Abu, Mazzeo A. The pharmacology of Anticoagulants and antiplatelet agents. Anesthesiology Clinics of North America Vol 17, No 4, Dec 1999.
- ⁹ Khatereh M, Redondo M. Et al: Antiplatelet effects of clopidogrel compared with aspirin after myocardial infarction: Enhanced inhibitory effects of combination therapy. J Am Coll Cardiol 2000;36:699-705

-
- ¹⁰ CAPRIE steering committee: A randomised, blinded trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events. *Lancet* 348: 1329-1339, 1996
- ¹¹ Bennett CL, Rizzon P. et al: Thrombotic thrombocytopenic purpura associated with ticlopidina. *Ann Intern Med* 128: 541-544, 1988.
- ¹² Calvin J, Klein LL. The use of antiplatelet agents in acute cardiac care. *Critical Care Clinics* Vol 17, No 2, April 2001
- ¹³ Bertrand ME, Rupprecht et al: Double blind study of the safety of clopidogrel with or without a loading dose in combination with aspirin compared with ticlopidine in combination with aspirin after coronary stenting: The clopidogrel aspirin stent international cooperative study (CLASSICS). *Circulation* 102:624-629, 2000.
- ¹⁴ Berger PB, Bell MR et al: Clopidogrel versus ticlopidine after intracoronary stent placement. *J Am Coll Cardiol* 34:1891-1894, 1999.
- ¹⁵ Deepak L. Topol E. Antiplatelet and anticoagulant therapy in the secondary prevention of ischemic heart disease. *Cardiology Clinics* Vol 19, No 2, May 2001 pp 253-265.
- ¹⁶ Murray, C,J, López AD. Mortality by cause for eight regions of the world: global Burden of disease study. *Lancet* 1997; 349(9061):1269-1276
- ¹⁷ Olvera S. Epidemiología de la aterosclerosis coronaria. En: posadas C, Ed. *Dislipidemias y Aterosclerosis*. México: Interamericana-McGraw Hill 1995:29-41
- ¹⁸ Chávez Domínguez R. Factores de riesgo lipídicos. *Epidemiología general de la aterosclerosis en México*. EN: Alcocer Diaz-Barreiro L. Ed. *Pautas en Cardiología preventiva*. México: Ediciones de la Sociedad Mexicana de Cardiología. 1999: 1-21.

-
- ¹⁹ Ware JA, Hesitad DD. Platelet-Endothelium interactions. *New Engl J Med* 1993; 328: 628-635
- ²⁰ Antiplatelets Trialist's Collaboration. Colaborative overview of randomized trials of antiplatelet therapy. *British Medical Journal* 1994;308:81-106
- ²¹ Hass WK, Easton JD et al. A randomized trial comparing ticlopidine with aspirin for the preventios of stroke in high-risk patients. *N Engl J Med* 1989;321:501-507
- ²² Gent M, Blakely JA et al. The Canadian American Ticlopidine Study (CATS) in thromboembolic stroke. *Lancet* 1989;1:1215-1220
- ³³²³ Miller JL. Platelet Function testing: an improved approach utilizing lumi-aggregation and interactive computer system. *Am J Clin Pathol* 1984;81:471-476
- ²⁴ The clopidogrel in Unsatble Angina to Prevent Recurrent Events Trial Investigators. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST segment elevation. *N Engl J Med* 345:7; 494-502 August 16,2001
- ²⁵ Thebault JJ, Kieffer G et al. Repeated dose pharmacodynamics of clopidogrel in healthy subjects. *Semin Thromb Hemost* 1999;25 Suppl 2:9-14
- ²⁶ Denninger MH, Necciari et al. Clopidogrel antiplatelet activity is dependant of age and presence of atherosclerosis. *Semin Thromb Hemost* 1999;25 Suppl 2: 41-5
- ²⁷ Savcic M, Hauert J et al. Clopidogrel loading dose regimens: kinetic profile of pharmacodynamic response in healthy subjects. *Semin Throm Hemost* 1999;25 Suppl 2:15-19

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

-
- ²⁸ Harker, LA, Marzec UM et al. Clopidogrel inhibition of stent, graft, and vascular thrombogenesis with antithrombotic enhancement by aspirin in nonhuman primates. *Circulation* 1998;22:2461-2469
- ²⁹ Herbert JM, Dol F et al. The antiaggregating and antithrombotic activity of clopidogrel ins potentiated by aspirin in several experimental models in the rabbit. *Thromb Hemost* 1998;80:512-518
- ³⁰ Berger PB, Bell Mr et al. Clopidogrel versus ticlopidine after intracoronary stent placement *J Am Coll Cardiol* 2000,101:590-3
- ³¹ Müller C, Büttner HJ et al A randomized comparison of clopidogrel and aspirin versus ticlopidine and aspirin after the placement of coronary-artery stents. *Circulation* 2000; 101:590-3
- ³² Mishkel GJ, Aguirre FV et al. Clopidogrel as adjunctive antiplatelet therapy during coronary stenting *J Am Coll Cardiol* 1999;34:1884-90
- ³³ Ivy AC, Nelson D, et al. The standarization of certain factors in the cutaneous “venostasis” bleeding tim technique. *J Lab Clin Med* 1941;26:1812.
- ³⁴ Mielke CH, Kaneshire MM et al. The standarized normal bleeding time and its prolongation by aspirin. *Blood* 1969;34:204)