

## Clopidogrel en el Tratamiento de Trastornos Trombóticos

Silvina LICCIARDI <sup>1</sup>, María Laura TORSELLI <sup>2</sup>, Pablo BETTI <sup>2</sup>, Sebastián BELLUCCI <sup>2</sup>, Gisela VECCHIO <sup>2</sup>, María Celia STANELONI <sup>2</sup>, Elizabeth FRUTOS <sup>2</sup> y Ester FILINGER <sup>1\*</sup>

<sup>1</sup> Cátedra de Farmacia Clínica, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad de Buenos Aires, Junín 956, 1113, Buenos Aires, Argentina.

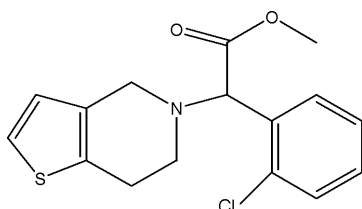
<sup>2</sup> Residencia de Farmacia Clínica en el Hospital de Clínicas "José de San Martín" de la Universidad de Buenos Aires

**RESUMEN.** El clopidogrel es un nuevo antiagregante plaquetario utilizado en la prevención de complicaciones trombóticas y en la reducción de eventos isquémicos. Este fármaco actúa inhibiendo selectivamente la unión de adenosina difosfato (ADP) a sus receptores plaquetarios y la subsiguiente activación del complejo glicoproteico (Gp.) IIb/IIIa, produciéndose así la inhibición de la agregación plaquetaria. El clopidogrel también es capaz de inhibir la agregación plaquetaria producida por otros antagonistas. Estudios comparativos con drogas de igual actividad farmacológica demostraron que el clopidogrel tiene una eficacia similar a la ticlopidina y es más eficaz que la aspirina. Asimismo, el clopidogrel es la droga con mejor tolerabilidad y menor incidencia de efectos adversos y por lo tanto puede ser utilizada como una alternativa con muy buen perfil de seguridad.

**SUMMARY.** "Clopidogrel in the treatment of thrombotic events". Clopidogrel is a new antiplatelet agent that is used to prevent thrombotic complications and decrease the ischaemic events. This drug selectively inhibits the binding of adenosine diphosphate (ADP) to its platelet receptors and the subsequent activation of the glycoprotein (Gp.) IIb/IIIa complex, producing the inhibition of the platelet aggregation. Comparative studies among drugs with the same pharmacological activity showed that clopidogrel has a similar efficacy to ticlopidine and is more effective than aspirine. Moreover, clopidogrel is the best tolerated drug and it has a lower incidence of adverse effects, and then it can be used as an alternative antiplatelet agent with an excellent safety profile.

### INTRODUCCIÓN

El clopidogrel es un antiagregante plaquetario de estructura tienopiridínica que recibió la aprobación de la FDA en noviembre de 1997. Los estudios experimentales revelaron su potencial antitrombótico y antiagregante plaquetario y posteriormente varios estudios clínicos multicéntricos demostraron su efectividad como tal <sup>1</sup>. Se trata del (S)- $\alpha$ -(2-clorofenil)-6,7-dihidrotieno[3,2-c]piridino-5 (4H) ácido acético metil éster, cuya estructura se muestra a continuación.



**PALABRAS CLAVE:** Clopidogrel, Antiagregante plaquetario, Trombosis.

**KEY WORDS:** Clopidogrel, Antiplatelet agent, Thrombosis.

\* Autora a quien dirigir la correspondencia. E-mail: efilin@ffyb.uba.ar

El clopidogrel como monoterapia o combinado con aspirina ha sido aceptado como droga de primera línea en el tratamiento y la prevención de eventos ateroscleróticos como infarto de miocardio, trombosis y muerte vascular <sup>1-3</sup>.

El objetivo de este trabajo es analizar el uso del clopidogrel en el tratamiento de trastornos trombóticos, teniendo en cuenta su farmacocinética, eficacia y efectos adversos.

### MECANISMO ANTIAGREGANTE PLAQUETARIO

Se ha demostrado que una gran variedad de fármacos que inhiben la función plaquetaria disminuyen los eventos mórbidos en individuos con afección cardiovascular aterosclerótica evidenciada por: accidente cerebrovascular isquémico, infarto de miocardio, angina inestable y

necesidad de *bypass* o angioplastia. Esto indica que las plaquetas participan en estos eventos, y al inhibir su agregación se puede reducir la tasa de los mismos <sup>1,4</sup>.

Las plaquetas juegan un rol central en la trombosis arterial al adherirse a las estructuras endoteliales expuestas en los vasos dañados. La subsiguiente activación plaquetaria desencadena la adhesión de más plaquetas y la expresión y ensamblaje de receptores para fibrinógeno sobre su superficie. Este receptor es una glicoproteína plaquetaria (Gp) IIb/IIIa que se une a las moléculas de fibrinógeno para formar agregados de plaquetas <sup>4</sup>.

Las plaquetas pueden ser activadas por varias sustancias, entre las cuales el difosfato de adenosina (ADP) tiene una función importante, ya que está presente en altas concentraciones dentro de los gránulos plaquetarios y al ser liberado puede iniciar o reforzar la agregación plaquetaria. En la superficie de las plaquetas existen purinoreceptores P2Y1 específicos para el ADP, que al activarse producen un cambio en la forma de las plaquetas, un aumento del calcio intracelular y el ensamblaje del receptor Gp IIb/IIIa junto con la expresión de la P-selectina, una glicoproteína de membrana que facilita la interacción entre las plaquetas y otras células. La P-selectina se utiliza como indicador de la agregación plaquetaria y su concentración disminuye en el tratamiento con clopidogrel <sup>4,5</sup>.

El clopidogrel bloquea la agregación plaquetaria inducida por el ADP modificando al receptor plaquetario de ADP P2Y1 en forma reversible y selectiva. De este modo el clopidogrel previene la secuencia de eventos que producen la agregación plaquetaria: *down regulation* de adenilato ciclasa -inducida por ADP-, fosforilación de tirosina y la unión al fibrinógeno sin modificar al complejo Gp IIb/IIIa <sup>5</sup>.

La actividad antiagregante plaquetaria del clopidogrel se debe a un metabolito de corta duración producido por la activación hepática del citocromo P450. Cabe señalar que el tratamiento con clopidogrel atenúa también la agregación plaquetaria inducida por trombina y colágeno <sup>4</sup>.

## FARMACOCINÉTICA

Estudios experimentales sugieren que el Clopidogrel tiene más rápido comienzo de acción que la ticlopidina <sup>5</sup>. Su absorción es rápida y su unión a proteínas plasmáticas es del 98%. Se elimina un 50 % por orina y un 46% por heces

dentro de las cinco horas posteriores a su administración oral.

El clopidogrel debe ser activado en el hígado por el citocromo P450 dando origen a un metabolito de corta vida media. Su efecto antiagregante se obtiene en dos horas y alcanza el estado estacionario siete días después de iniciado el tratamiento.

## Dosis de ataque

El uso de dosis de ataque hasta 375 mg por día son bien toleradas y aceleran el comienzo de acción. Asimismo reducen significativamente el tiempo requerido para alcanzar la máxima agregación plaquetaria. Las dosis de ataque de clopidogrel pueden aumentar la eficacia anti-trombótica sin aumentar los efectos adversos.

En voluntarios sanos que recibieron dosis de carga de 300 mg en el primer día de tratamiento, el efecto antitrombótico fue evidente dentro de los noventa minutos, y a las seis horas el efecto fue igual al obtenido después de diez días de tratamiento con 75 mg por día <sup>4</sup>.

## EFFECTOS ADVERSOS

Entre los pacientes tratados con clopidogrel o aspirina en el estudio CAPRIE (Clopidogrel versus Aspirine in Patients at Risk of Ischaemic Events) la frecuencia general de efectos adversos fue similar, si bien hubo variaciones en la frecuencia de eventos individuales. En los pacientes que recibieron clopidogrel se reportaron menos casos de trastornos gastrointestinales como dolor abdominal, dispepsia, gastritis y constipación (27,1%) en comparación con los pacientes que recibieron aspirina (29,8%) <sup>3</sup>.

Se observó que la incidencia de úlceras pépticas, gástricas o duodenales fue del 0,7% para el clopidogrel y del 1,2% para la aspirina. Por otra parte, se demostró que el 2% de los pacientes tratados con clopidogrel presentaron hemorragia gastrointestinal y sólo el 0,7% fue hospitalizado: mientras que con aspirina se observó que el 2,7% presentó hemorragia gastrointestinal y el 1,1% tuvo que ser hospitalizado.

También se notificaron casos de diarrea en el 4,5% de los pacientes que recibieron clopidogrel y en el 3,4% de los pacientes tratados con aspirina. No obstante estos casos raramente fueron severos.

Además se detectó una incidencia de hemorragia intracraneal que fue del 0,4% para el clopidogrel y del 0,5% para la aspirina <sup>3,4</sup>.

Si bien la frecuencia de rash y prurito fue

más común entre los pacientes tratados con clopidogrel (15,8%) que los que recibieron aspirina (13,1%), la frecuencia de reacciones severas fue similar en ambos grupos, del 0,26 %<sup>2,3</sup>.

La incidencia de neutropenia severa con clopidogrel fue semejante a la de la aspirina y menor que la observada con ticlopidina. No se han reportado casos de púrpura trombocitopénica trombótica asociada al uso de clopidogrel<sup>6,7</sup>.

El porcentaje de pacientes que discontinuó el tratamiento con clopidogrel (11,94%) fue similar al de la aspirina (11,92%). Sin embargo, la incidencia de casos en que se interrumpió el tratamiento debido a reacciones adversas gastrointestinales fue significativamente menor para el clopidogrel (3,2%) que para la aspirina (4%)<sup>3,7</sup>. Cabe señalar que el 1,5% de los pacientes tratados con clopidogrel suspendió el tratamiento debido a reacciones adversas cutáneas, en comparación con el 0,8% de los pacientes que recibieron aspirina.

El clopidogrel es generalmente mejor tolerado que la ticlopidina. En el estudio CLASSICS (Clopidogrel Aspirin Stent International Cooperative Study) se observó que los eventos no cardíacos tales como disturbios gastrointestinales, rash y alergia fueron menos frecuentes con clopidogrel que con ticlopidina<sup>6,8,9</sup>.

### INTERACCIONES

El clopidogrel tiene poca tendencia a interactuar con otras drogas. Los antiácidos no alteran significativamente su absorción. Los perfiles farmacocinéticos en el estado estacionario de digoxina, teofilina y antipirina no se encuentran afectados por la coadministración de clopidogrel. Las propiedades anticoagulantes de la heparina no se modifican por la coadministración de clopidogrel.

### POSOLOGÍA

La *dosis recomendada* es de 75 mg por día, con o sin las comidas. La dosis no necesita ser modificada en ancianos, en enfermedades renales o en falla hepática media.

### INDICACIONES Y USOS

Generalmente, el clopidogrel se lo indica en los siguientes casos:

- \* En pacientes con alto riesgo de eventos isquémicos: *stroke* isquémico, infarto de miocardio y muerte vascular, dado que el clopidogrel en la prevención de eventos vasculares en pacientes de alto riesgo fue significativamente más efectivo que la aspirina<sup>7</sup>.

- \* En enfermedad vascular periférica.
- \* En la prevención de trombosis después de la colocación de stents arterio-coronarios, ya que disminuye el riesgo de oclusión trombótica y las complicaciones hemorrágicas<sup>1,10</sup>.
- \* En pacientes con historia previa de cirugías cardíacas, con bypass arterio-coronario, diabetes mellitus y en pacientes ambulatorios con enfermedad aterosclerótica sintomática provee una gran reducción del riesgo de eventos isquémicos recurrentes y/o eventos ateroscleróticos<sup>4,11</sup>. Además hay una significativa reducción en la incidencia de rehospitalización.

### EFICACIA CLÍNICA Y ESTUDIOS COMPARATIVOS CON OTRAS DROGAS

La eficacia del clopidogrel ha sido evaluada en un gran número de pacientes con enfermedad cardiovascular. El estudio multicéntrico CAPRIE<sup>2,3</sup>, randomizado y de doble ciego, evalúa la eficacia de clopidogrel 75 mg/día versus aspirina 325 mg/día en la prevención de eventos trombóticos en pacientes con alto riesgo de eventos isquémicos<sup>7,10</sup>. Se observó que el clopidogrel comparado con la aspirina provee una mayor reducción en el riesgo de eventos recurrentes en pacientes con antecedentes de cirugía cardíaca, diabetes mellitus y en aquellos que reciben terapia hipolipemiente; además, su tolerabilidad intestinal es mejor que la de la aspirina<sup>6,11</sup>.

Varios estudios comparan la eficacia de la terapia combinada de aspirina más clopidogrel versus aspirina más ticlopidina para trombo profilaxis en pacientes que van a ser sometidos a la colocación de stents coronarios o carotídeos<sup>6,8</sup>. Si bien la eficacia es similar con ambos regímenes, sin embargo se observan menos efectos adversos y mejor tolerancia para clopidogrel y aspirina.

### CONCLUSIONES

El clopidogrel es un antiagregante plaquetario con un buen perfil de seguridad. Presenta efectividad y tolerabilidad similares a la aspirina en la prevención de eventos vasculares en pacientes con alto riesgo, aunque la incidencia de hemorragia gastrointestinal es menor que con aspirina. De ahí que se recomiende su uso en pacientes con riesgo de eventos aterotrombóticos que no puedan tolerar la aspirina y en aquellos en que ésta no es completamente efectiva.

La terapia combinada con aspirina para la prevención de trombosis después de la coloca-

ción de stents intravasculares se ha extendido ampliamente y los estudios realizados indican que esta combinación es tan efectiva como la de aspirina más ticlopidina, con la ventaja de ocasionar menores efectos adversos.

#### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Tisdale, J. (1998) *Am. J. Health-Syst. Pharm.* **55**: 808-16
2. CAPRIE Steering Committee (1996) *Lancet* **348**: 1329-39
3. Harker, LA., J.P. Boissel, & A.J. Pilgrim (1999) *Drug Saf.* **21**: 325-35
4. Jarvis, B. & K. Simpson (2000) *Drugs* **60**: 1-31
5. Hechler, B., A. Eckly & P. Ohlmann (1998) *Br. J. Haematol.* **103**: 858-66
6. Muller, C., H. Buttner, J. Petersen & H. Roskamm (2000) *Circulation* **101**: 590-3
7. Mikhailidis, D. & J. Jagroop (1998) *Platelets* **9**: 273-8
8. Berger, P., M. Bell, C. Rihal, H. Ting, G. Barsness, K. Garratt, V. Bellot, Mathew, S. Melby, L. Hammes, D. Grill & D. Holmes Jr. (1999) *J. Am. Coll. Cardiol.* **34**: 1891-4
9. Calver, A., L.J. Blows & S. Harmer (1999) *Heart* **81** (suppl. 1): 52-4
10. Mishkel G., F.V. Aguirre, R.W. Ligon, K.J. Rocha-Singh & C.L. Lucore (1999) *J. Am. Coll. Cardiol.* **34**: 1884-90
11. David, J. & R. Limet (1999) *Thromb. Haemost.* **82**: 1417-21