

# Clopidogrel - 2010

Dr. Andrés R. Pérez Riera

La anticoagulación de un hombre de edad extremadamente avanzada, por ejemplo de 95 años (en la hoy denominada cuarta edad  $\geq 85$  años) que puede ser portador de una arritmia de elevado poder embolígeno, como la fibrilación auricular, el médico tratante se encuentra en un dilema:

Usar anticoagulantes tipo cumarínicos (ejemplo marevan) o apenas usar antiplaquetarios.

Los cumarínicos tienen como contraindicación relativa la edad muy avanzada, el poder cognitivo comprometido o una condición socio-cultural deficitaria.

Por otra parte un paciente de 95 años con frecuencia tiene historia de accidente cerebrovascular, y siendo diabético puede presentar asociado con elevada frecuencia enfermedad renal y esta es una de las contraindicaciones de la mencionada droga.

Por eso tal vez se decida emplear un antiadhesivo o antiagregante plaquetario.

Más pienso que si es para usar antiagregantes la barata y vieja aspirina disminuye la tasa de eventos en este caso muy próxima al plavix el cual es caro, a pesar de que la evidencia dice que el clopidogrel es más eficaz que la aspirina para prevenir el accidente cerebrovascular isquémico, el infarto de miocardio y la muerte por causa vascular en pacientes con enfermedad aterosclerótica.

El clopidogrel es una tienopiridina estructuralmente relacionada con la ticlopidina que produce inhibición plaquetaria irreversible.

A diferencia de la aspirina y de las drogas relacionadas, el clopidogrel no inhibe la agregación plaquetaria a través de metabolismo del ácido araquidónico, vía la inhibición de la agregación plaquetaria inducida por el ADP.

### *Mecanismo de acción*

El clopidogrel es inactivo *in vitro* e *in vivo*; *ex vivo* su actividad es dependiente de la biotransformación hepática.

El clopidogrel administrado por vía oral e intravenosa inhibe la agregación plaquetaria inducida por plaquetas mucho menos en ratas hepatectomizadas que los controles normales.

Al bloquear el receptor ADP, las tienopiridinas inhiben la unión del fibrinógeno a su receptor plaquetario, la glucoproteína GPIIb-IIIa.

Sin embargo el clopidogrel no modifica directamente este complejo, lo que sugiere que actúa indirectamente reduciendo la unión del fibrinógeno.

En voluntarios sanos, el clopidogrel inhibió la agregación plaquetaria inducida por ADP y trombina. La droga redujo selectivamente el número de receptores ADP funcionales a través de la inhibición de la adenilato ciclasa estimulada.

La inhibición plaquetaria inducida por clopidogrel persiste varios días después de la suspensión de la droga y disminuye proporcionalmente a la renovación plaquetaria. La eficacia del clopidogrel y la aspirina en la prevención de eventos isquémicos ha sido comparada en el estudio CAPRIE, multicéntrico, aleatorizado, a doble ciego, en el que 19 185 pacientes con enfermedad vascular aterosclerótica (accidente cerebrovascular isquémico reciente, infarto de miocardio reciente y enfermedad arterial periférica) recibieron clopidogrel 75 mg/día o aspirina 325 mg/día.

El promedio de seguimiento fue de 1.91 años.

Los resultados primarios de este estudio fueron accidente cerebrovascular isquémico fatal o no fatal, infarto de miocardio o muerte por otra causa vascular. De los 939 eventos en el grupo tratado con clopidogrel y de los 1 021 tratados con aspirina, 32.8% y 31.4%, respectivamente, resultaron fatales.

En general, los pacientes que recibieron clopidogrel (9 599) tuvieron un riesgo anual para presentar un evento isquémico primario del 5.32% en comparación con 5.83% en los pacientes que recibieron aspirina (9 586), lo que equivale a una reducción del riesgo relativo del 8.7% a favor del clopidogrel ( $p = 0.043$ ).

**Según estos datos el clopidogrel previene 24 eventos clínicos mayores por año cada 1 000 pacientes en una población de pacientes similar a la del estudio CAPRIE, comparados a los 19/1 000 en los tratados con aspirina. (o sea no muda nada),**

Esto equivale a un 26% de aumento en el número de eventos que se previenen con clopidogrel si se lo compara con aspirina. Sobre cada componente del punto final primario (infarto de miocardio, accidente cerebrovascular y muerte vascular) la droga ejerció efectos favorables, con el mayor beneficio sobre el infarto de miocardio (tasa de eventos de 1.56% vs. 1.90% por año en el grupo clopidogrel y aspirina, respectivamente).

El riesgo global de muerte por cualquier causa fue similar en ambos grupos (3.05% vs. 3.11% por año).

El estudio CAPRIE no tuvo el poder adecuado para analizar subgrupos. Sin embargo el clopidogrel redujo significativamente el riesgo relativo para eventos isquémicos primarios en pacientes con enfermedad arterial periférica (3.71 vs. 4.86%; RR = 23.8%, p = 0.0028), como es el caso de personas de edad elevada aunque esto no se constató para infarto de miocardio y accidente cerebrovascular recientes.

Análisis ulteriores con los datos del estudio CAPRIE mostraron que la aparente heterogeneidad entre estas condiciones pudo deberse al azar. Se mostró que para las tres condiciones la reducción del riesgo relativo a favor del clopidogrel fue del 7.4% y una reducción del 19.2% cuando se analizó solamente el infarto de miocardio (p = 0.008).

El clopidogrel puede provocar efectos secundarios:

- cansancio excesivo
- dolor de cabeza
- mareos
- náuseas
- dolor de estómago
- cansancio excesivo
- diarrea
- sangrado nasal

A lo largo del estudio CAPRIE los efectos adversos más frecuentes fueron los gastrointestinales (indigestión, náuseas y vómitos: 15% de pacientes vs. 17.59% medicados con aspirina;  $p < 0.05$ ), hemorragias (9.3% para cada tratamiento), urticaria (6.0% vs. 4.6%;  $p < 0.05$ ) y diarrea (4.5% vs. 3.4%;  $p < 0.05$ ).

Las alteraciones de la función hepática y la hemorragia gastrointestinal ocurrieron más frecuentemente en los pacientes tratados con aspirina que con clopidogrel.

Menos pacientes de los que recibieron clopidogrel discontinuaron la medicación durante el estudio debido a trastornos gastrointestinales (1.9% y 2.4%, respectivamente) o hemorragia gastrointestinal (0.59% y 0.93%;  $p < 0.05$  en ambos casos) en comparación con aquellos tratados con aspirina.

Más pacientes discontinuaron la medicación debido a urticaria en el grupo medicado con clopidogrel que en el de aspirina (0.9% vs. 0.41%;  $p < 0.05$ ). No hubo alteraciones significativas en las medidas de laboratorio durante el tratamiento con clopidogrel.

Una revisión hematológica enmascarada develó recuentos de plaquetas por debajo de  $100 \times 10^9/l$  en ambos grupos, así como recuentos de neutrófilos menores a  $1.2 \times 10^9/l$  en 0.10% y 0.17% de los pacientes, respectivamente.

Algunos efectos secundarios pueden ser graves:

- urticaria
- sarpullido
- comezón
- dificultad para respirar o tragar
- inflamación de la cara, la garganta, la lengua, los labios, los ojos, las manos, los pies, los tobillos o las pantorrillas
- ronquera
- heces negras y con aspecto de alquitrán
- sangre fresca en las heces
- vómito sanguinolento
- vómito parecido a los posos del café
- sangrado o moretones anormales
- lentitud o dificultad para hablar
- debilidad o entumecimiento del brazo o la pierna

- pérdida de la visión
- fiebre
- falta de aire
- latidos cardíacos rápidos
- palidez
- manchas de color púrpura o sangrado debajo de la piel
- confusión
- coloración amarillenta en la piel o los ojos.

Pienso que esta droga no debería ser suministrada por períodos prolongados