

Eficacia comparativa de dos presentaciones de clopidogrel en la inhibición de la agregación plaquetaria

Mercedes Mijares*, María Gómez**, Ariadna Quijada**, Rafael Borges***, Arlette Ruiz-Sáez****

*Hematóloga, **Bionalistas, ****Jefa Departamento de Investigaciones, Banco Metropolitano de Sangre. ***Epidemiólogo, Instituto de Biomedicina. Caracas.

Correspondencia: Dra. Mercedes Mijares, mercedesmijares@hotmail.com.

Financiamiento: Laboratorios Galeno y Banco Metropolitano de Sangre.

Recibido: 07/05/2008

Aceptado: 14/05/2008

Resumen

Propósito: Comparar la eficacia de dos presentaciones de clopidogrel en la Inhibición de la Agregación Plaquetaria (IAP). **Métodos:** Estudio prospectivo, secuencial, en 22 voluntarios sanos, 8 mujeres y 14 hombres, con edades entre 21 y 55 años, mediana 30 años. Se les realizó agregación plaquetaria (AP), con ADP 4 μ M y 10 μ M, para excluir patología plaquetaria. Todos recibieron clopidogrel (Circrel[®]), 75 mg diarios por 15 días y se les realizó AP. Posteriormente a los 30 días, recibieron clopidogrel (Plavix[®]) por 15 días y se les realizó AP para comparar los efectos. **Resultados:** Los promedios de AP basales fueron: 66,45 \pm 7.00% y 66,45 \pm 7.88%, respectivamente para cada concentración utilizada. Los promedios de IAP fueron: con clopidogrel (Circrel[®]), 30,21 \pm 19.51% y 28,96 \pm 21.75%, y con clopidogrel (Plavix[®]) 35,64 \pm 24.84% y 30,91 \pm 27.4% (p=0.45 y 0.81), respectivamente para cada concentración de ADP. **Conclusiones:** No hubo diferencias significativas, por lo que podemos concluir que estas dos presentaciones de clopidogrel son equivalentes.

Palabras Claves: Clopidogrel, Agregación Plaquetaria

Summary

Objective: To compare the efficacy of two presentations of clopidogrel in the Inhibition of Platelet Aggregation (IPA). **Methods:** Prospective study, sequential, in 22 healthy volunteers, 8 women and 14 men, aged between 21 and 55 years, median 30 years. We tested Platelet Aggregation (PA), with ADP 4 μ M and 10 μ M, to exclude platelet disease. All received clopidogrel (Circrel[®]), 75 mg daily for 15 days and PA was tested. After 30 days, they received clopidogrel (Plavix[®]) for 15 days and PA was tested to compare the effects. **Results:** Means PA baseline were 66.45 \pm 7.00% and 66.45 \pm 7.88% respectively for each concentration. The averages of IPA with clopidogrel (Circrel[®]), were 30.21 \pm 19.51% and 28.96 \pm 21.75%, and clopidogrel (Plavix[®]) 35.64 \pm 24.84% and 30.91 \pm 27.4% (p = 0.45 and 0.81) respectively for each concentration of ADP. **Conclusion:** There were no significant differences, so that we can conclude that these two clopidogrel presentations are equivalents.

Keyword: Clopidogrel, platelet aggregation

Introducción

Las enfermedades cardiovasculares constituyen la primera causa de mortalidad en Venezuela. Los antiagregantes plaquetarios tienen un papel fundamental en la prevención secundaria de enfermedades cardio y cerebrovasculares. Distintos autores recomiendan su uso en prevención primaria en grupos de alto riesgo cardiovascular^{1,2}.

El adenosín difosfato (ADP) es un importante activador de la Agregación Plaquetaria (AP), induce la agregación de las plaquetas al activar el receptor específico P2Y₁₂ situado en la superficie externa de la membrana, lo que genera cambios en la concentración intracelular de calcio y en la expresión y ensamblaje de los receptores de fibrinógeno en la superficie de la plaqueta. El más importante de estos receptores es el complejo glicoproteico IIb/IIIa, y es la vía final común utilizada por todos los mecanismos que inducen la AP^{3,4}.

El clopidogrel es un antiagregante plaquetario, derivado de la tienopiridina, su mecanismo de acción se basa en una inhibi-

ción selectiva e irreversible de la AP por ADP al bloquear su receptor P2Y₁₂^{5,12}. El clopidogrel también inhibe la AP inducida por agonistas diferentes al ADP, por bloquear la amplificación de la activación plaquetaria por la liberación del ADP. El clopidogrel no inhibe la actividad de la fosfodiesterasa¹³.

Desde un punto de vista farmacocinético, clopidogrel se absorbe rápidamente (aproximadamente en un 50%), alcanzándose la concentración máxima del metabolito principal, su derivado carboxílico, que es inactivo, al cabo de una hora. La concentración máxima es lineal en un rango de dosis de clopidogrel de 50 a 150 mg.¹⁴

Tanto el compuesto original como el metabolito circulante principal se unen fuertemente a proteínas plasmáticas (98% y 94% respectivamente). Tras la administración de una dosis única de 75 mg/día, la Inhibición de la Agregación Plaquetaria (IAP) tiene lugar al cabo de dos horas, mientras que tras dosis repetidas, el estado de equilibrio se alcanza entre los días

tres y siete. Para que el medicamento ejerza su actividad es necesario que se biotransforme en un metabolito activo. Su biotransformación ocurre a nivel hepático, hidrolizándose vía citocromo P4501A a su derivado carboxilado, por acción de esterasas hepáticas. La semivida de eliminación del metabolito principal es de ocho horas, ya que se elimina por glucuronconjugación¹⁴, excretándose un 50% a través de la orina y un 46% en las heces¹⁵.

Clopidogrel ha sido aprobado por la FDA para reducir la incidencia de trastornos ateroscleróticos recurrentes como el infarto de miocardio, ictus o muerte vascular en pacientes con manifestaciones clínicas de aterosclerosis, por ictus o infartos del miocardio recientes o enfermedad arterial periférica establecida¹⁵.

La eficacia antiagregante del clopidogrel se ha puesto de manifiesto, principalmente, en un ensayo clínico comparativo a doble ciego (estudio CAPRIE) en el que participaron 19.185 pacientes con vasculopatía aterosclerótica: arteriopatía periférica sintomática, ictus isquémico o IM recientes. En dicho estudio se comparó la eficacia relativa de clopidogrel -75 mg/día- frente al ácido acetilsalicílico (AAS) -325 mg/día- para reducir el riesgo de aparición de nuevos eventos isquémicos (ictus isquémico, IM o muerte de origen vascular) durante un periodo de tiempo de 1 a 3 años. El riesgo anual de presentar nuevos eventos isquémicos fue de 5.32% y de 5.83% en los pacientes tratados con clopidogrel y AAS, respectivamente. Estos datos representan una reducción del riesgo relativo del 8.7% a favor del clopidogrel, estadísticamente significativa¹⁶.

El perfil global de efectos adversos de clopidogrel, es similar al de AAS^{5,8,10}. Los efectos adversos más descritos de clopidogrel son gastrointestinales (indigestión, náuseas, diarrea), trastornos hemorrágicos, erupción cutánea y prurito¹¹. La incidencia de reacciones adversas es mayor con AAS (17.5%) que con clopidogrel (15%)⁵; si bien, la diarrea y la erupción cutánea se presentan con mayor frecuencia con clopidogrel, el malestar y la hemorragia gastrointestinal son más frecuentes con AAS^{11,12}. Los efectos adversos hematológicos (neutropenia grave, anemia aplásica, trombocitopenia y púrpura trombocitopénica trombótica) han sido descritos raramente con clopidogrel, siendo la incidencia de neutropenia grave originada por clopidogrel similar a la de AAS, e inferior a la de ticlopidina^{5,7,9}. A altas concentraciones in vitro, el clopidogrel inhibe el citocromo P450 2C9 y puede interferir con el metabolismo de algunas drogas como: fenitoína, tamoxifeno, tolbutamida, warfarina, furosemida, fluvastatina y AINEs, pero aunque no hay datos que puedan predecir la magnitud de estas interacciones, se debe tener precaución cuando cualquiera de estos medicamentos se administre conjuntamente con clopidogrel¹⁵.

La dosis de clopidogrel es de 75 mg una vez al día con o sin las comidas. No es necesario realizar ajustes de dosis en pacientes ancianos o con enfermedad renal¹⁵.

Existen diferentes pruebas para evaluar la función plaquetaria y la acción de los antiagregantes, como: tiempo de sangría, citometría de flujo, agregometría por transmisión de luz, tromboelastografía. De todas ellas la medida fotométrica de la agregación mediante el estudio de agregometría por transmisión de luz constituye la prueba de elección para la evaluación de la función plaquetaria y de la terapia antiplaquetaria¹⁷.

En Venezuela existen dos presentaciones comerciales de clopidogrel: Cirkrel® y Plavix®, ambas en tabletas de 75

mg. y contienen la misma molécula pero la síntesis del clopidogrel, Cirkrel®¹⁸ se obtiene por una ruta diferente a la del Plavix®, por lo que estamos interesados en comparar su eficacia en la IAP.

Métodos

Se realizó un estudio prospectivo, secuencial, en 22 individuos voluntarios aparentemente sanos, 8 mujeres y 14 hombres, con edades comprendidas entre 21 y 55 años, mediana 30 años, sin evidencia de patología, quienes no recibían medicamentos o sustancias que pudieran afectar la AP. Todos firmaron un consentimiento informado, donde se les daba a conocer la información sobre el estudio y el riesgo de sangrado que pudieran tener.

A todos se les realizó AP basal, con el fin de excluir patología plaquetaria desconocida por los individuos. Luego de esta evaluación inicial se excluyó un individuo por presentar curva de AP patológica y al reinterrogarlo manifestó que recibía medicina natural no precisada.

Todos recibieron inicialmente clopidogrel, Cirkrel®, 75 mg vía oral diarios por 15 días, luego de los cuales se les realizó de nuevo AP para evaluar los efectos del medicamento recibido. Una participante fue excluida del estudio debido a que manifestó cefalea intensa la cual asoció con la ingesta del clopidogrel, Cirkrel®.

Posteriormente entraron en un período de lavado de 30 días al cabo de los cuales se les repitió la AP y comenzaron a recibir clopidogrel, Plavix®, por un período de 15 días y se les realizó de nuevo AP.

La AP se determinó por el método de Born (Agregometría) que consiste en la medida fotométrica del Plasma Rico en Plaquetas (PRP) a medida que se efectúa la AP. El aparato tiene temperatura constante, agitación permanente y lectura directa o registro en papel. Normalmente hay dos ondas de agregación. La primera onda de agregación depende del número de plaquetas que se activan y se adhieren, y la segunda fase representa la liberación de los gránulos y la agregación secundaria e irreversible⁷. Se usó un Agregómetro Chronolog Corporation, Modelo 400. Se extrajo sangre venosa y se dispensó en un tubo cónico de plástico que contenía citrato de sodio al 3,8 % en una relación de 9 partes de sangre por una de citrato. Se centrifugó la muestra en centrifuga no refrigerada a 800rpm por 15 minutos para obtener PRP, el cual se separó con pipetas plásticas o automáticas con puntas plásticas y se transfirió a un tubo de plástico. El resto de la sangre se centrifugó nuevamente a 3000 rpm por 15 minutos para obtener Plasma Pobre en Plaquetas (PPP). Se realizó un recuento plaquetario del PRP tanto a los controles como a los individuos en Coulter Gen S System 2. Si los resultados daban mayor a 300.000 plaquetas se diluyó con PPP para tener todas las muestras con recuento plaquetario por debajo de 300.000 plaquetas. Luego se calibró el Agregómetro, se ajustó al 100% de densidad óptica con PPP y el 0% con PRP, correspondientes con ambos extremos del papel gráfico que debe correr a 1 cm. por minuto. El papel del graficador tiene 10 centímetros de longitud y las gráficas de los controles deben medir como mínimo 8 centímetros es decir 80 milímetros, los cuales equivalen al 100%. Para obtener el porcentaje correspondiente a cada individuo se hace una regla de tres. Se utilizó ADP como agonista, en concentraciones de 4 μ M y 10 μ M.

Análisis estadístico

Se realizaron 3 análisis:

1. Una determinación de probabilidad mediante la prueba de t de Student para muestras no independientes, para comparar la respuesta individual ante cada una de las dos presentaciones.
2. Una prueba de las diferencias individuales mediante la t pareada comparando los cambios con cada una de las presentaciones en cada individuo y
3. Una determinación de probabilidad binomial, mediante la prueba de los signos para demostrar si las dos presentaciones tuvieron acción similar.

Resultados

Se evaluaron 20 individuos, 14 hombres y 6 mujeres, mayores de 18 años, aparentemente sanos. Los promedios de AP basales fueron de $66,45 \pm 7,00\%$ y $66,45 \pm 7,88\%$, respectivamente para cada una de las concentraciones utilizadas. Posteriormente cada uno de los 20 individuos restantes recibió clopidogrel (Circrel®), durante 15 días al cabo de los cuales se realizó AP para evaluar su acción en la IAP.

Se define como buena respuesta a los antiagregantes plaquetarios una IAP mayor del 25%¹⁷. El promedio de IAP con clopidogrel (Circrel®), fue de $30,21 \pm 19,51\%$ y $28,96 \pm 21,75\%$, para cada una de las concentraciones de ADP utilizadas, $4\mu\text{M}$ y $10\mu\text{M}$, respectivamente.

Posteriormente los 20 individuos fueron sometidos a un proceso de lavado de 30 días, al cabo de los cuales comenzaron a recibir clopidogrel (Plavix®), por un periodo de 15 días y se les realizó de nuevo AP para observar el efecto del clopidogrel (Plavix®), en la IAP. Una de las participantes fue excluida en esta fase del proyecto por haber recibido un AINES. Los promedios de IAP en los 19 individuos restantes, fueron de $35,64 \pm 24,84\%$ y $30,91 \pm 27,4\%$ respectivamente para cada concentración de ADP utilizada, $4\mu\text{M}$ y $10\mu\text{M}$. Los resultados se muestran en la tabla 1 y tabla 2.

Ninguno de los participantes manifestó alguna reacción adversa grave a alguno los dos medicamentos, que pudiera determinar su suspensión, a excepción de la cefalea intensa manifestada por una de las participantes luego de haber recibido clopidogrel (Circrel®). Dos pacientes manifestaron prurito con la ingesta del clopidogrel (Circrel®). La incidencia de hematomas y equimosis fue la misma con ambas presentaciones 3 casos con cada una.

Análisis estadístico

1. La determinación de probabilidad mediante la prueba de t de Student para muestras no independientes, para comparar la respuesta individual ante cada una de las dos drogas no evidenció diferencias estadísticamente significativas en el efecto de las dos presentaciones (tabla 2).
2. La prueba de las diferencias individuales mediante la t pareada comparando los cambios con cada una de las presentaciones en cada individuo no demostró diferencias intraindividuales significativas en el efecto de los dos presentaciones (tabla 3) y

3. La determinación de probabilidad binomial, mediante la prueba de los signos demostró que las dos drogas tuvieron acción similar, sin diferencias estadísticamente significativas (tabla 4).

Tabla 1

n	Basal 4 μM (%)	Basal 10 μM (%)	Circrel® 4 μM (%)	IAP*	Circrel® 10 μM (%)	IAP*	Plavix® 4 μM (%)	IAP*	Plavix® 10 μM (%)	IAP*
1	62,5	75,0	47,5	-24,0	43,8	-41,6	37,5	-40,0	37,5	-50,0
2	67,5	75,0	26,3	-61,0	26,3	-64,9	31,0	-54,1	31,0	-58,7
3	62,5	57,5	45,0	-28,0	52,5	-8,7	50,0	-20,0	50,0	-13,0
4	68,8	75,0	46,3	-32,7	48,8	-34,9	62,5	-9,2	65,0	-13,3
5	56,3	72,5	36,3	-35,5	37,5	-48,3	43,7	-22,4	43,7	-39,7
6	68,8	65,0	21,3	-69,0	26,3	-59,5	25,0	-63,7	31,0	-52,3
7	81,3	73,8	46,3	-43,1	43,8	-40,7	43,7	-46,2	37,5	-49,2
8	62,5	60,0	50,0	-20,0	56,3	-6,2	68,7	9,9	75,0	25,0
9	75,0	71,3	33,8	-54,9	32,5	-54,4	15,0	-80,0	13,8	-80,6
10	60,0	62,5	45,0	-25,0	41,3	-33,9	33,8	-43,7	45,0	-28,0
11	75,0	73,8	50,0	-33,3	58,8	-20,3	45,0	-40,0	47,5	-35,6
12	72,5	76,3	52,5	-27,6	47,5	-37,7	70,0	-3,4	75,0	-1,7
13	63,8	57,5	53,8	-15,7	52,5	-8,7				
14	57,5	52,5	52,5	-8,7	56,3	7,2	13,8	-76,0	18,8	-64,2
15	77,5	67,5	62,5	-19,4	47,5	-29,6	43,7	-43,6	50,0	-25,9
16	65,0	62,5	78,8	21,2	68,8	10,1	60,0	-7,7	63,8	2,1
17	70,0	68,8	45,0	-35,7	50,0	-27,3	37,5	-46,4	43,7	-36,5
18	62,5	71,3	41,3	-33,9	33,8	-52,6	31,0	-50,4	31,0	-56,5
19	61,3	55,0	36,3	-40,8	46,3	-15,8	56,2	-8,3	56,2	2,2
20	58,8	56,3	48,8	-17,0	50,0	-11,2	40,0	-32,0	50,0	-11,2

Tabla 2. Variación de la agregación plaquetaria en los individuos con las dos presentaciones de Clopidogrel

ADP	clopidogrel (Circrel®)				clopidogrel (Plavix®)			
	X*	varianza	n	p	X*	varianza	n	
4 μM	30.21 %	380.45	20	0.45	35.64 %	617.19	19	
10 μM	28.96 %	472.85	20	0.81	30.91 %	750.43	19	

*promedio de inhibición de agregación plaquetaria

Tabla 3. Diferencia promedio individual entre los valores de agregación plaquetaria de la respuesta a las dos presentaciones de Clopidogrel

Concentración de ADP	X*	Varianza
4 μM	- 4.6680	602.1608
10 μM	- 0.8871	533.8559

*promedio de diferencia intraindividual

Tabla 4. Sentido de la variación individual al comparar los valores de los cambios de agregación plaquetaria entre una y otra presentación de Clopidogrel

ADP 4 μM		p
Diferencia negativa	11	0.50
Sin diferencia	0	
Diferencia positiva	8	
ADP 10 μM		
Diferencia negativa	9	0.50
Sin diferencia	1	
Diferencia positiva	9	

La prevención y tratamiento de las enfermedades cardiovasculares supone importantes repercusiones socioeconómicas.

El tratamiento antitrombótico constituye una de las piedras angulares en la prevención y tratamiento de los accidentes isquémicos. Los antiagregantes plaquetarios tienen un papel fundamental en la prevención secundaria de enfermedades vasculares y periféricas como cardio y cerebrovasculares^{1,2}.

Es bien conocida la variación en la respuesta individual a los antiagregantes, los individuos con pobre respuesta son llamados resistentes, se definen como resistentes o no respondedores a aquellos con una diferencia $\leq 10\%$ en la AP inducida por ADP, pre y post tratamiento con clopidogrel^{17,19,20}. La resistencia al clopidogrel se ha estimado entre 4 y 30% y se ha reportado variación entre individuos en el estudio de agregación. Se define como buena respuesta al clopidogrel una inhibición de la agregación plaquetaria mayor o igual del 25% con una concentración de ADP de 5 μ M o mayor o igual del 20% con una concentración de ADP de 20 μ M¹⁹. Nosotros observamos un individuo que fue resistente a las dos presentaciones y observamos variación entre individuos e intraindividuales pero no fueron significativas.

En nuestro estudio las dos presentaciones de clopidogrel comportaron de una manera similar, no encontramos diferencias estadísticamente significativas al comparar su acción en la IAP, no observándose tampoco diferencias intraindividuales significativas, por lo que podemos concluir que estas dos presentaciones de Clopidogrel son equivalentes.

Referencias

1. Patrono C, Bachmann F, Baigent C, Bode C, De Caterina R, Charbonnier B y cols. Grupo de Trabajo sobre el uso de agentes antiplaquetarios en pacientes con enfermedad cardiovascular aterosclerótica de la Sociedad Europea de Cardiología. Documento de Consenso de Expertos sobre el uso de agentes antiplaquetarios. Rev Esp Cardiol. 2004; 57:963-80.
2. Tercer grupo de trabajo de las Sociedades Europeas y otras Sociedades sobre Prevención Cardiovascular en la Práctica Clínica. Guía Europea de Prevención Cardiovascular en la Práctica Clínica. Rev Esp Salud Pública. 2004;78:439-56.
3. Jin J, Daniel JL, Kun uli SP. Molecular basis for ADP-induced platelet activation. II. The P2Y1 receptor mediates ADP-induced intracellular calcium mobilization and sh e change in platelets. J Biol Chem 1998; 273:2030-4
4. Messmore H, Jeske W,Wherm cher W, Coyne E. Antiplatelet agents: current drugs and future trends. Hematol Oncol Clin North Am - 01-Feb-2005; 19(1): 87-117.
5. Clopidogrel. New Drug Eval 1998; (26).
6. Ficha Técnica de Plavix®. Laboratorios Sanofi Winthrop.
7. Clopidogrel (Drug Evaluations). In: Gelman CR et al, editors. Drugdex® Information System. Vol. 100. Englewood: Micromedex Inc, 1999.
8. Clopidogrel. Aust Prescr 1999; 22(2): 44-5.
9. Clopidogrel for reduction of atherosclerotic events. Med Lett Drugs Ther 1998; 40(1028): 59-60.

10. Sharis PJ et al. The antiplatelet effects of ticlopidine and clopidogrel. Ann Intern Med 1998; 129 (5): 394-405. 7-
11. Levien T et al. Clopidogrel and grepafloxacin. Hosp Pharm 1998; 33(7): 852-869.
12. Dunn A et al. Clopidogrel: an antiplatelet agent similar to ticlopidine without serious hematologic effects. Formulary 1998; 33(3): 201-207.
13. Kastrup EK, editor. Drug Facts and Comparisons. St Louis: Facts and Comparisons 1998.
14. Clin H, Don t F, Gud C, Necciri J. Pharmacokinetics of clopidogrel. Semin Thromb Hemost 1999; 25(S2): 25-8.
15. Clopidogrel (Drug Evaluation Monographs). En: Gelman CR, Rumack BH and Hess AJ (Eds): DRUGDEX .. System. MICROMEDEX, Inc., Englewood, Colorado 1988.
16. Gent M et al. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). Lancet 1996; 348(9038): 1329-1339.
17. Harrison P, Frelinger III AL, Furman MI, Michelson AD. Measuring antiplatelets drug effects in the laboratory. Thrombosis Research 2007, 120:323-336.
18. Comunicación de la Dirección Médica de la División Galeno, Laboratorios La Santé.
19. Weerakkody GJ, Brandt JT, Payne CD, Jakubowski JA, Naganuma H, Winters KJ. Clopidogrel poor responders: an objective definition based on Bayesian classification. Platelets. 2007 Sep;18(6):428-35.
20. Gurbel PA, Tantry US, Clopidogrel resistance?. Thrombosis Research 2007, 120:311-321.