

USO TERAPÉUTICO DEL CLOPIDOGREL EN SÍNDROME CORONARIO: UNA REFLEXIÓN

José H. Osorio

MD., DVM., BSc., PSic., MSc., MMB., Mphil., Mtr., Ph.D. Docente titular. Laboratorio de Investigación en Bioquímica Clínica. Universidad de Caldas. Manizales. Colombia, jose.osorio_o@ucaldas.edu.co. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6875-3215>

Yocner E. Quenán C.

MSc, Enfermero. Docente Universidad Nacional Abierta y a Distancia (UNAD), ECISA Dosquebradas. yocner.quenan@unad.edu.co. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8047-0306>

Resumen

El presente artículo tiene por objetivo analizar la información actualizada sobre el clopidogrel, su uso terapéutico en la enfermedad coronaria y reflexionar acerca de las ventajas y desventajas de su administración farmacológica. Para ello se realizó una búsqueda electrónica en las bases de datos de BBSC-LILACS, PubMed, IB-PsycINFO, IB-SSCI, IB-SciELO, Scopus y Science Direct, sin limitar la búsqueda por fecha, en inglés y español. Se incluyeron ensayos clínicos, metaanálisis, revisiones, reportes de casos y artículos clásicos. Se tuvieron en cuenta artículos publicados sobre clopidogrel, síndrome coronario y tratamiento de síndrome coronario con clopidogrel. La búsqueda arrojó 1540 artículos. Se revisaron los resúmenes y se seleccionaron los que trataban sobre los criterios centrales de la revisión: clopidogrel y su uso terapéutico en el síndrome coronario. 61 trabajos cumplieron los criterios de selección, se obtuvo la información pertinente en el presente artículo, por lo cual dividió en dos secciones, a saber: síndrome coronario agudo y clopidogrel. Se concluye que, en la actualidad, el uso de clopidogrel en la enfermedad coronaria presenta varias limitaciones debido a la variabilidad interindividual y farmacogenética de los pacientes, su efecto se puede potenciar con otros antiagregantes plaquetarios, sin embargo, últimamente los estudios se inclinan por recomendar el uso de otros antiagregantes plaquetarios diferentes al clopidogrel.

Palabras clave: coagulación, ateroma, clopidogrel, enfermedad coronaria, hemostasia.

Abstract

This article aims to analyze the current information on clopidogrel and its therapeutic use in coronary heart disease analysing the advantages and disadvantages of this drug

administration. An electronic search databases of BBCs-LILACS, PubMed, PsycINFO IB-IB-FSS, IB-SciELO, Scopus and Science Direct, without limiting the search by date in English or Spanish was made. It were included clinical trials, meta-analyzes, reviews, case reports, classic articles. Published articles on clopidogrel, coronary syndrome, coronary syndrome treatment with clopidogrel were included. The search yielded 1540 articles. Abstracts were reviewed and based on central subject criteria the following topics were selected: clopidogrel and therapeutic use in the coronary syndrome. 61 papers met the selection criteria; relevant information in this article was obtained, whereby it was divided into two sections namely: acute coronary syndrome and clopidogrel. It is concluded that at present, the use of clopidogrel in coronary disease has several limitations due to inter-individual variability and pharmaco-genetics of patients; its effect can be enhanced with other antiplatelet agents, however lately studios recommend the use of other antiplatelet agents different to clopidogrel.

Keywords: coagulation, atheroma, clopidogrel, coronary heart disease, hemostasis.

Introducción

La aterosclerosis y sus complicaciones son la principal causa de mortalidad y morbilidad en los países desarrollados. En Estados Unidos, 60 millones de adultos padecen enfermedad cardiovascular, que ocasiona el 42 % de todas las muertes cada año (Beltrán et al., 2008). La enfermedad aterosclerótica o formación de placas ateroscleróticas con acumulación de lípidos y otros compuestos en la pared de las arterias, es considerada una respuesta inflamatoria de la pared vascular ante determinadas agresiones o estímulos nocivos (Fernández-Britto, 1998). La hipertensión arterial, hiperlipidemia, diabetes mellitus, consumo de tabaco, obesidad, altos niveles de homocisteína y algunas infecciones, son considerados estímulos proinflamatorios capaces de lesionar el funcionamiento de la pared vascular (Bayod et al., 2013). El reclutamiento de células inflamatorias, proliferación de células musculares lisas y acumulación de colesterol, determinan el crecimiento de la placa aterosclerótica. Las placas responsables del síndrome coronario agudo presentan alta actividad inflamatoria local, placas con fisuras o erosiones en su superficie, trombosis intracoronaria y vasoreactividad aumentada (Diver et al., 1994).

En la enfermedad coronaria principalmente, se debe controlar la inestabilidad de la placa aterosclerótica (PA) complicada con ruptura y trombosis, para lo cual se disponen de varios medicamentos de probada eficacia en la fase aguda, entre los que se destacan los anticoagulantes (heparina regular y las de bajo peso molecular), así como a los antiagregantes plaquetarios, especialmente el clopidogrel. Varios estudios reportan que el tratamiento con este medicamento, debido a sus interacciones, farmacocinética y mecanismo de acción, genera ciertas desventajas que afectan el pronóstico del paciente.

Es por eso que el manejo terapéutico del síndrome coronario tiene otras alternativas, con miras a potenciar el efecto deseado con los antiagregantes plaquetarios.

Metodología

Este trabajo tiene por objetivo revisar el estado actual del conocimiento en torno a la relación que existe entre el uso terapéutico del clopidogrel en el síndrome coronario agudo. Se realizó una búsqueda sistemática en las bases de datos BBCS-LILACS, Pub-Med, IB-PsycINFO, IB-SSCI, IB-SciELO, Scopus y Science Direct, sin limitar la búsqueda por fecha, en inglés y español. Se incluyeron ensayos clínicos, metaanálisis, revisiones, reportes de casos, artículos clásicos y textos de libros. Se incluyeron artículos publicados sobre clopidogrel y su uso terapéutico en el síndrome coronario agudo. Lo anterior, teniendo en cuenta las recomendaciones Prisma; después se organizó otra matriz con los documentos seleccionados y se adicionó el ítem de resumen de cada artículo, para posterior lectura, síntesis y análisis de la información de interés.

Resultados y discusión

La búsqueda arrojó 1540 artículos (tabla 6). Se revisaron los resúmenes y se seleccionaron los que trataban criterios centrales de la revisión. 61 trabajos cumplieron los criterios de selección, se obtuvo la información pertinente en el presente artículo, por lo cual se dividió en dos secciones, a saber: síndrome coronario y clopidogrel.

Tabla 6. Proceso de selección de artículos

BBCS - LILACS	Pub Med	IB- PSYCINFO	IB-SSCI	IB-SciELO	Scopus	Science Direct	Total
121	271	283	133	264	133	335	1540
Duplicados							67
Eliminados por título y contenido							1010
Sin texto completo disponible							402
Artículos seleccionados							
61							
Reportes de caso		Revisiones		Editoriales		Originales publicados	
5		7		3		46	

Nota. En esta tabla se evidencia la aplicación de las recomendaciones de PRISMA.

Síndrome Coronario Agudo (SCA)

La irrigación cardíaca, responsable del aporte de oxígeno y nutrientes al músculo cardíaco, está a cargo de las arterias coronarias. Esta irrigación puede estar disminuida u obstruida por diferentes alteraciones en la luz de las mismas, como en el caso de los espasmos coronarios, la obstrucción por placas ateroscleróticas o trombos (Adams III, 1999). A la reducción del flujo coronario y de la oxigenación miocárdica, se le denomina cardiopatía isquémica, causada por la formación de un trombo sobre la rotura o la erosión de una placa aterosclerótica, y más raramente por la presentación de un espasmo puro de la arteria coronaria sobre una placa no complicada o sin evidencia de lesiones (Fraker et al., 2007). Se conoce como síndrome coronario agudo a la presentación aguda de la cardiopatía isquémica, la cual se clasifica a su vez, en dos grupos, de acuerdo a la extensión y duración de la isquemia secundaria a una obstrucción del flujo coronario, a saber:

Grupo 1: pacientes que presentan infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST en el electrocardiograma, en el que el trombo es oclusivo sin circulación colateral y la duración de isquemia mayor a 30 minutos, con mayor necrosis del tejido cardíaco por falta de irrigación, que suele ser transmural. Los síntomas comprenden dolor torácico, definido por los pacientes como opresión, ardor, tumefacción u constricción de inicio gradual, de intensidad variable y duración mayor de 30 minutos en la región retroesternal, con irradiación a cuello, mandíbula, hombro izquierdo, parte interna de brazo, ambos brazos, codos o muñecas, asociado con frecuencia a disnea, sudoración, náuseas y vómitos; síncope o presíncope; confusión aguda; empeoramiento de la insuficiencia cardíaca y debilidad intensa. Los signos son ansiedad, agotamiento, náuseas, palidez, inquietud, sudoración; taquicardia si hay estado adrenérgico o insuficiencia cardíaca; bradicardia si se presenta activación parasimpática; hipotensión leve frecuente; hipertensión si existe estado adrenérgico. A la auscultación cardíaca se detecta 4º ruido, si hay insuficiencia cardíaca 3º ruido, soplo sistólico si existe insuficiencia mitral o comunicación interventricular; y a la auscultación pulmonar se escuchan estertores crepitantes, si hay insuficiencia cardíaca (Ades, 2001).

Grupo 2: pacientes que presentan infarto agudo de miocardio sin elevación del segmento ST en el electrocardiograma, o pacientes que presentan angina inestable, en este caso, un trombo no oclusivo o transitoriamente oclusivo es la causa más frecuente de la angina inestable y la oclusión temporal no suele durar más de 20 minutos, produciendo además angina en reposo. En el infarto agudo de miocardio sin elevación del segmento ST, la interrupción dura más tiempo, aunque el territorio distal puede estar protegido por circulación colateral desde otros vasos, limitando la isquemia y el miocardio necrosado. Los síntomas son sensación de dolor u opresión o peso, tirantez o quemazón en el pecho, referido a cuello, mandíbulas, hombro o brazo izquierdos; en ocasiones a epigastrio

o región interescapular, que son precipitados por el ejercicio físico, estrés emocional, ingesta copiosa, ingesta de bebidas frías o exposición al frío. El dolor cede cuando cesa la actividad, a veces al acostarse o al ingerir nitroglicerina sublingual. Los principales signos son de inestabilidad o urgencia vital (Fernández-Britto, 1998).

Clopidogrel

En las lesiones vasculares y en la trombosis patológica, las plaquetas participan en la coagulación sanguínea creando el tapón hemostático inicial. En la medicina cardiovascular el tratamiento con antiagregantes plaquetarios ha permitido el avance y desarrollo de la angioplastia y la colocación de endoprótesis (stent), siendo el uso de antiagregantes plaquetarios relevante en la prevención primaria y secundaria de las trombosis arteriales (Brunton et al., 2011).

Dentro del grupo de medicamentos cardiovasculares que hacen parte del arsenal terapéutico en patología coronaria-trombótica, se destaca el antiplaquetario clopidogrel; medicamento avalado por la FDA para el manejo del síndrome coronario agudo, accidente cerebral vascular (ACV) isquémico reciente, y enfermedad periférica arterial establecida (Drugs.com, 2013). El clopidogrel es un éster carboxílico de enantiopuro de configuración S (Reist et al., 2000), pertenece a la familia de las tienopiridinas (Dunlop, 2001; Ma et al., 2010) que actúa inhibiendo la activación y agregación plaquetaria por un bloqueo irreversible entre el difosfato de adenosina (ADP) y su receptor plaquetario P2Y₁₂ (Reist et al., 2000), dicho bloqueo impide la transformación de la glicoproteína (GP)IIb/IIIa evitando también la unión del fibrinógeno a la plaqueta.

Mecanismos de acción: el receptor P2Y₁₂ está unido al complejo proteico G_i y está comprometido con la agregación plaquetaria, ese receptor está encargado del transporte de calcio citoplasmático y con el receptor P2Y₁ inducen la producción de tromboxano A₂ y trombina. El metabolito activo del clopidogrel se une al receptor plaquetario P2Y₁₂ y se obtiene como resultado la inhibición selectiva e irreversible de la agregación plaquetaria (Kunapuli y Daniel, 1998). Existen 3 tipos de receptores para unión del ADP a la plaqueta y el clopidogrel solo bloquea uno de ellos, por lo que la inhibición de la agregación plaquetaria es incompleta (Boneta et al., 2009); el metabolito activo ocupa el receptor del ADP, por tanto, no hay contacto entre los receptores P2Y₁₂ y P2Y₁ con el ADP de las demás plaquetas siendo difícil la activación de nuevas plaquetas, desencadenándose el bloqueo de la glucoproteína IIb/IIIa que es la principal integrina implicada en la agregación plaquetaria (Herbert y Savi, 2003; Nguyen et al., 2005; Savi et al., 1998). Las plaquetas expuestas a clopidogrel se ven afectadas en el proceso de agregación IIb/IIIa dependiente durante el resto de su vida y la recuperación de la función plaquetaria normal se produce a una velocidad que depende de la reposición de las plaquetas (Angiolillo et al., 2007).

Farmacocinética: la absorción se lleva a cabo en el duodeno, a través del transporte intestinal activo a cargo de la glicoproteína-p que actúa como bomba (Taubert et al., 2006); tras su absorción, aproximadamente el 85 % de la dosis es hidrolizada por esterases a un derivado inactivo del ácido carboxílico que luego es eliminado, el 15 % de la dosis restante es absorbida y sufre una biotransformación hepática que requiere de dos secuencias del citocromo P450 (CYP), para convertirse en un metabolito activo, en dicho proceso intervienen múltiples isoformas de CYP dependientes de medidas con la contribución de CYP3A4 / CYP3A5, CYP2C9, CYP1A2 en un solo paso, y CYP2B6 y CYP2C19 en los dos pasos (Clarke & Waskell, 2003; Ellis et al., 2009; Hulot et al., 2006; Savi et al., 1994; Savi et al., 2000; Yin y Miyata, 2011), que catalizan la oxidación para la biotransformación del clopidogrel a un metabolito intermedio (2-oxo-clopidogrel), que, a continuación se vuelve a metabolizar a tiol metabolito farmacológicamente activo (Clarke & Waskell, 2003; Ellis et al., 2009; Gurbel et al., 2009; Gurbel et al., 2010; Hagihara et al., 2008).

Después de su liberación a la circulación sistémica, el metabolito activo se une covalentemente al receptor plaquetario P2Y₁₂ e inhibe selectiva e irreversiblemente la agregación de plaquetas mediada por ADP; la vía de la esterasa compite con la vía de metabolismo del profármaco a través del CYP, esto relentece el proceso de CYP (Varenhorst et al., 2009). La actividad antiplaquetaria que ocasiona el clopidogrel depende de la dosis y el tiempo. La inhibición de la agregación plaquetaria constante, estable y con máxima concentración, esperada por el equipo de salud se consigue entre los 4 y 8 días de administración de 75 mg/día, su efecto permanece hasta 7 días después de haberse suspendido la administración (Golan y Armstrong, 2012; Thebault et al., 1999). Una dosis de carga de 600 mg inhibe casi completamente la agregación plaquetaria en unas 2 horas, mientras que con una carga de 300 mg se necesitan de 24 a 48 horas para obtener el mismo grado de inhibición (Müller et al., 2001). El clopidogrel se elimina por heces y por orina (Arzamendi et al., 2006).

Reacciones adversas e interacciones medicamentosas: el clopidogrel se ha convertido en el segundo medicamento más prescrito en el mundo, sin embargo, hay pacientes que no tiene efectos farmacológicos y siguen padeciendo eventos aterotrombóticos (Bergmeijer y Ten Berg, 2012); el mecanismo exacto de la variación en la inhibición no es muy bien definido, esto puede deberse a mecanismos intrínsecos, como por ejemplo: absorción gástrica variable, polimorfismos genéticos del receptor P2Y₁₂ y del citocromo p450 (isoenzimas CYP3A4, CYP3A5, CYP2C19), y mecanismos extrínsecos como incumplimiento en la administración del medicamento, dosis bajas, interacción fármaco a fármaco y condiciones médicas en el paciente (Sugunaraj et al., 2010).

La variabilidad en la respuesta al clopidogrel parece ser multifactorial, además de lo descrito anteriormente, se ha observado resistencia en pacientes que tienen alta reactividad plaquetaria previo al tratamiento, esta reactividad se puede ver en pacientes

con un aumento del índice de masa corporal, pacientes con diabetes mellitus insulino-dependientes (Bergmeijer y Ten Berg, 2012).

Con respecto al polimorfismo genético se ha visto que, en los diferentes pasos de la activación del medicamento, se afecta la eficacia del medicamento. El polimorfismo genético del gen ABCB1, que es el que codifica el transportador de glicoproteína-p, puede influir en la absorción del medicamento (pacientes que tienen genotipos ABCB1 TTYCT presentan peores resultados clínicos que los que tienen genotipo CC) (Simon et al., 2009; Taubert et al., 2006). El clopidogrel es un profármaco, que requiere ser metabolizado por acción hepática del citocromo P450 para producir un metabolito activo que actúa interfiriendo en la unión del ADP a los demás receptores plaquetarios, evitando así la activación y la posterior agregación plaquetaria (Yusuf et al., 2001). El polimorfismo de los genes que codifican las proteínas del citocromo P450 (CYP), puede modular la respuesta del clopidogrel; sin embargo, no se ha encontrado ninguna asociación entre el polimorfismo genético de CYP3A4 y el efecto antiplaquetario del clopidogrel, ya sea en personas voluntarias sanas, así como en pacientes (Brandt et al., 2007; Smith et al., 2006), el polimorfismo genético de CYP2C19 sí ha mostrado la modulación en la farmacocinética, como en la farmacodinamia del clopidogrel en voluntarios sanos como en pacientes (Brandt et al., 2007; Fontana et al., 2008).

Sujetos portadores del polimorfismo genético de CYP2C19 han mostrado menos metabolito activo de clopidogrel, en comparación con sujetos que no tienen ninguna variación de CYP2C19 y, por lo tanto, se observa disminución del efecto antiplaquetario del clopidogrel. Actualmente, si la persona es portadora del alelo con alteración de la función del CYP2C19, el uso de clopidogrel tiene una significativa reducción del efecto farmacológico con el creciente riesgo de eventos aterotrombóticos por disminución del efecto de antiagregación plaquetaria (Bergmeijer y Ten Berg, 2012). Según lo descrito por la literatura con respecto a las interacciones medicamentosas, se puede decir que la polifarmacia aumenta el riesgo de interacciones farmacológicas (Frazier, 2005).

Las implicaciones clínicas de estas interacciones medicamentosas han aumentado la preocupación, debido a que muchos de estos fármacos se administran en conjunto a los pacientes con enfermedad arterial coronaria. Medicamentos como omeprazol y otros, han demostrado en estudios farmacodinámicos la inhibición competitiva del CYP, sistema microsomal que es activado por el clopidogrel, que es necesario para su función; de tal manera que la administración conjunta de estos medicamentos ocasiona menor respuesta antiagregante (Blume et al., 2006). Con relación al uso de clopidogrel-omeprazol concomitantemente, varios estudios reportan una disminución de la biodisponibilidad del metabolito activo de clopidogrel y por ende, una reducción en el efecto antiplaquetario (BotPlus, 2011). Sin embargo, hasta la fecha no hay evidencia consistente de que las interacciones medicamentosas con el clopidogrel impacten en los eventos adversos cardiovasculares (Bates et al., 2011).

Actualidad y desafíos del clopidogrel: de acuerdo con el mecanismo de acción y biotransformación del clopidogrel, estudios recientes evidencian que después del tratamiento con este fármaco existe un número considerable de pacientes que persisten con eventos aterotrombóticos tras haber presentado una enfermedad coronaria (Tantry et al., 2013). La trombosis del stent es una complicación especialmente temida, que se asocia a una mortalidad sustancial (del 15 al 45 % de los casos) (Roldán-Rabadán et al., 2014). La variabilidad de respuesta al clopidogrel, es de tipo interindividual, y se analiza en función de la actividad plaquetaria. Estudios muestran que alrededor del 20% de la población objeto mostró un efecto inhibitor plaquetario disminuido o incluso nulo; además, en este subgrupo hubo un aumento del riesgo de eventos aterotrombóticos (Breet et al., 2010).

Por lo anterior, surgen estudios para determinar el efecto de nuevos medicamentos antiplaquetarios, con el fin de evitar o disminuir el porcentaje de pacientes que no responden al efecto farmacológico del clopidogrel (Breet et al., 2010; Gurbel et al., 2003). Esto se puede deber a dos razones: a) la absorción intestinal variable o escasa, que puede verse influida por el polimorfismo del gen ABCB1, y b) variabilidad funcional de la actividad de la isoenzima del CYP (citocromo P450), que se ve influida por interacciones farmacológicas y polimorfismos de un solo nucleótido en genes que codifican las isoenzimas del CYP5 (Tantry et al., 2013).

Se sugiere que, para el tratamiento de los SCA, se realice trato farmacológico con antiagregantes plaquetarios orales, optando además por usar medicamentos que prevengan nuevos episodios coronarios a largo plazo (Davi y Patrono, 2007). Se recomienda la administración combinada de ácido acetilsalicílico (ASA) y clopidogrel, esta combinación hasta hace poco fue considerada como el tratamiento antiplaquetario estándar para pacientes con enfermedad coronaria (Yusuf et al., 2001); sin embargo, por su metabolismo y mecanismo de acción, el clopidogrel tiene importantes limitaciones, como el inicio lento en su acción y una variabilidad significativa entre unos pacientes y otros en su efecto antiagregante (Angiolillo et al., 2007).

Con relación a lo anterior, estudios que evaluaron una doble terapia antiplaquetaria con ASA y clopidogrel, no observaron disminución significativa en la tasa de eventos cardiovasculares después de haber presentado una enfermedad coronaria (Geisler et al., 2008). En estudios similares que compararon una pauta de tratamiento con ASA y clopidogrel durante 6 o 24 meses, tras la implantación de un stent recubierto; no se demostraron diferencias significativas entre ambos grupos en cuanto a la incidencia de eventos cardiovasculares, pero sí una mayor tasa de sangrados en el grupo con doble antiagregación prolongada a 24 meses (Valgimigli et al., 2011).

Ventajas: el clopidogrel es un antiagregante plaquetario que se une de manera selectiva a su receptor, produciendo el efecto requerido en pacientes con enfermedad coronaria

que no presenten polimorfismos sobre la isoenzima CYP. El riesgo de sangrado en comparación con los otros antiagregantes plaquetarios es menor. La combinación clopidogrel y ASA, demuestra una efectividad mayor que usando solamente el clopidogrel. Sin embargo, también se han reportado eventos adversos con la terapia concomitante.

Desventajas: el uso de clopidogrel tiene limitaciones que han sido reportadas y que se deben tener en cuenta al momento de elegirlo para un tratamiento, entre ellas están:

El clopidogrel tiene un efecto irreversible sobre el receptor P2Y₁₂, por lo que su efecto puede ser relativo y con complicaciones para el paciente, en caso de que no tenga efecto debido a una variabilidad genética del individuo, además se retardaría la intervención con otro antiagregante, en caso de requerirlo, o potenciaría su efecto sin necesidad, llevando a complicaciones hemorrágicas.

La variabilidad individual en la absorción intestinal, las interacciones con la bomba de protones y el polimorfismo de las isoenzimas CYP, no permiten la generación óptima del metabolito activo del clopidogrel, por tanto, se refleja en la disminución de su efecto antiplaquetario.

Para superar la resistencia a clopidogrel se requiere dosis mayores (600 mg), o el uso de otros antiagregantes plaquetarios más potentes. Sin embargo, en algunos estudios se ha observado que el tratamiento con clopidogrel a dosis altas no es eficaz para reducir el objetivo combinado de los diversos eventos isquémicos y existe una tasa de episodios inesperadamente baja. Su administración se disminuye con la administración de fármacos como omeprazol.

Conclusión

En la enfermedad coronaria, para disminuir las tasas de mortalidad, se han implementado guías de manejo clínico, lo que recomienda el uso de antiagregantes plaquetarios, entre ellos el clopidogrel, garantizando sobrevida, lo que lo ha llevado a ocupar el segundo lugar entre los medicamentos de mayor prescripción médica. Diversos estudios demuestran que mediante su mecanismo de acción permite conseguir el efecto antiagregante y, por tanto, mayor prolongación en la supervivencia de los pacientes con enfermedad coronaria. Sin embargo, el clopidogrel antes de convertirse a su metabolito activo, depende de la biotransformación hepática a través del citocromo P450 (CYP), esto trae consigo unas desventajas, puesto que los pacientes portadores de alelos de pérdida de función del CYP2C19 tienen una disminución en el efecto antiagregante plaquetario y, por el contrario, tienen mayor predisponibilidad de presentar episodios aterotrombóticos.

La farmacogenética del clopidogrel, evidencia que su uso a largo plazo y en pacientes con variabilidad genética, en especial con el citocromo P450 (CYP), no es recomendado, por lo anterior, se adelantan estudios con otros antiagregantes plaquetarios diferentes al clopidogrel, que demuestran mayor potencia y disminución de eventos cardiovasculares.

Los estudios apuntan a la individualización en el tratamiento antiagregante plaquetario, en especial en el metabolismo de los antiagregantes que se da lugar en el citocromo P450 (CYP2C19). En la actualidad, en Colombia se continúa con la prescripción de clopidogrel, puesto que se encuentra incluido en el Plan Obligatorio de Salud, sin embargo, la tendencia se debe orientar a la farmacogenética, puesto que a nivel mundial se ha reportado disminución en el efecto del clopidogrel, por lo cual se deben adelantar estudios en la población colombiana para determinar la variabilidad genética y su respuesta al clopidogrel, en comparación con otros antiagregantes plaquetarios.

Referencias

- Adams III, J. (1999). Impact of troponins on the evaluation and treatment of patients with acute coronary syndromes. *Current Opinion in Cardiology*, 14(4), 310-313. https://journals.lww.com/co-cardiology/abstract/1999/07000/impact_of_troponins_on_the_evaluation_and.6.aspx
- Ades, P. A. (2001). Cardiac rehabilitation and secondary prevention of coronary heart disease. *The New England Journal of Medicine*, 345(12), 892-902. <https://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMra001529>
- Angiolillo, D. J., Fernandez-Ortiz, A., Bernardo, E., Alfonso, F., Macaya, C., Bass, T. A. y Costa, M. A. (2007). Variability in individual responsiveness to clopidogrel: clinical implications, management, and future perspectives. *Journal of the American College of Cardiology*, 49(14), 1505-1516. <https://www.jacc.org/doi/epdf/10.1016/j.jacc.2006.11.044>
- Arzamendi, D., Freixa, X., Puig, M. y Heras, M. (2006). Mechanism of action of antithrombotic drugs. *Revista Española de Cardiología*, 6(8), 2-10. [https://doi.org/10.1016/S1131-3587\(06\)74839-7](https://doi.org/10.1016/S1131-3587(06)74839-7)
- Bates, E. R., Lau, W. C. y Angiolillo, D. J. (2011). Clopidogrel-drug interactions. *Journal of the American College of Cardiology*, 57(11), 1251-1263. <https://www.jacc.org/doi/epdf/10.1016/j.jacc.2010.11.024>
- Bayod, C., Villarroel, M. T. y Pérez, L. J. (2013). Arteriosclerosis. Factores de riesgo cardiovascular. *Medicine-Programa de Formación Médica Continuada Acreditado*, 11(40), 2383-2395. [https://doi.org/10.1016/S0304-5412\(13\)70635-8](https://doi.org/10.1016/S0304-5412(13)70635-8)

- Bergmeijer, T. O. y Ten Berg, J. M. (2012). Value of CYP2C19*2 and *17 genotyping in clinical practice: Promising but not ready yet. *Revista Española de Cardiología*, 65(3), 205-207. <https://doi.org/10.1016/j.recesp.2011.09.024>
- Blume, H., Donath, F., Warnke, A. y Schug, B. S. (2006). Pharmacokinetic drug interaction profiles of proton pump inhibitors. *Drug Safety*, 29, 769-784. <https://doi.org/10.2165/00002018-200629090-00002>
- Boneta, A. y Albarrán González, A. (2009). Pharmacological treatment in the acute phase of a myocardial infarction. Which anticoagulant? Which antiplatelet? Which other drugs? *Revista Española de Cardiología*, 09(Supl. C), 46-53.
- BotPlus. (2011). *Software for drugs interactions*. Consejo General de Colegios Farmacéuticos de España.
- Brandt, J. T., Close, S. L., Iturria, S. J., Oayne, C., Farid, N., Ernest II, C., Lachno, D., Salazar, D. y Winters K. (2007). Common polymorphisms of CYP2C19 and CYP2C9 affect the pharmacokinetic and pharmacodynamic response to clopidogrel but not prasugrel. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 5(12), 2429-2436. <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2007.02775.x>
- Breet, N. J., Van Werkum, J. W. y Bouman, H. J. (2010). Comparison of platelet function tests in predicting clinical outcome in patients undergoing coronary stent implantation. *JAMA*, 303, 754-762. <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/185434>
- Brunton, L., Lazo, J. S. y Parker, K. L. (2011). Fármacos que actúan en sangre y órganos hematopoyéticos. En L. Brunton y B. Knollman (Eds.), *Las bases farmacológicas de la terapéutica* (11ª ed., pp. 1482-1483). McGraw-Hill.
- Clarke, T. A. y Waskell, L. A. (2003). The metabolism of clopidogrel is catalyzed by human cytochrome P450 3A and is inhibited by atorvastatin. *Drug Metabolism and Disposition*, 31(1), 53-59. <https://doi.org/10.1124/dmd.31.1.53>
- Cortell, A., Sanchis, J., Bodí, V., Núñez, J., Mainar, L., Pellicer, M., Miñana, G., Santas, E., Domínguez, E., Palau, P. y Llácer, Á. (2009). Infarto de miocardio sin elevación del ST con coronarias normales: predictores y pronóstico. *Revista Española de Cardiología*, 62(11), 1260-1266. [https://doi.org/10.1016/S0300-8932\(09\)73078-7](https://doi.org/10.1016/S0300-8932(09)73078-7)
- Davi, G. y Patrono, C. (2007). Platelet activation and atherothrombosis. *The New England Journal of Medicine*, 357(24), 2482-2494. <https://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/nejmra071014>

- Diver, D. J., Bier, J. D., Ferreira, P. E., Sharaf, B. L., McCabe, C., Thompson, B., Chaitman, B., Williams, D., Braunwald, E. y TIMI-III Investigators. (1994). Clinical and arteriographic characterization of patients with unstable angina without critical coronary arterial narrowing (from the TIMI-III Trial). *The American Journal of Cardiology*, 74(6), 531-537.
- Dunlop, H. (2001). Clopidogrel (Plavix): Hematological reactions. *CMAJ: Canadian Medical Association Journal*, 164(1), 92-93, 95-97. [https://doi.org/10.1016/0002-9149\(94\)90739-0](https://doi.org/10.1016/0002-9149(94)90739-0)
- Drugs.com. (s.f). *Clopidogrel official FDA information, side effects and uses*. <http://www.drugs.com/pro/clopidogrel.html>
- Ellis, K. J., Stouffer, G. A., McLeod, H. L. y Lee, C. R. (2009). Clopidogrel pharmacogenomics and risk of inadequate platelet inhibition: US FDA recommendations. *Pharmacogenomics*, 10(11), 1799-1817. <https://doi.org/10.2217/pgs.09.143>
- Fernández-Britto, J. (1998). La lesión aterosclerótica: estado del arte a las puertas del siglo XXI. *Revista Cubana de Investigaciones Biomédicas*, 17(2), 112-127. http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S0864-03001998000200002&script=sci_arttext
- Fontana, P., Senouf, D. y Mach, F. (2008). Biological effect of increased maintenance dose of clopidogrel in cardiovascular outpatients and influence of the cytochrome P450 2C19*2 allele on clopidogrel responsiveness. *Thrombosis Research*, 121(4), 463-468. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2007.06.012>
- Fraker, T. D. Jr. y Fihn, S. D. (2007). Chronic stable angina writing committee; American College of Cardiology; American Heart Association. 2007 chronic angina focused update of the ACC/AHA 2002 guidelines for the management of patients with chronic stable angina: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines writing group to develop the focused update of the 2002 guidelines for the management of patients with chronic stable angina. *Circulation*, 116, 2762-2772.
- Frazier, S. C. (2005). Health outcomes and polypharmacy in elderly individuals. *Journal of Gerontological Nursing*, 31(9), 4-11. <https://doi.org/10.3928/0098-9134-20050901-04>
- Geisler, T., Kapp, M., Göhring-Frischholz, K., Daub, K., Doesch, C., Bigalke, B., Langer, H. y Gawaz, M. (2008). Residual platelet activity is increased in clopidogrel- and ASA-treated patients with coronary stenting for acute coronary syndromes compared with stable coronary artery disease. *Heart*, 94(6), 743-747. <https://doi.org/10.1136/hrt.2006.100891>
- Golan, D. E. y Armstrong, A. W. (2012). Pharmacology of hemostasis and thrombosis. En *Principles of Pharmacology* (3ra ed., pp. 385-386). Lippincott Williams & Wilkins.

- Beltrán Bohórquez, J., Beltrán Pineda, R., Bohórquez Rodríguez, R., Díez López, J., García del Río, C. García Torres, E., García Ramírez, M., Gómez López, E., Guerra León, P., Hernández Gallo, H., Hernández Leiva, É., Herrera Bertel, M., Isaza Restrepo, D., Jaramillo Villegas, C., Jaramillo Jaramillo, M., Liévano Triana, J., Manzur Jattin, F., Melgarejo Romero, I. Mendoza Beltrán, F. y Mora Pabón, G. (2008). Síndrome coronario agudo sin elevación del ST. Epidemiología del síndrome coronario agudo. *Revista Colombiana de Cardiología*, 15(S3), 145-150.
- Gurbel, P. A., Antonino, M. J. y Tantry, U. S. (2009). Recent developments in clopidogrel pharmacology and their relation to clinical outcomes. *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology*, 5, 989-1004. <https://doi.org/10.1517/17425250903107772>
- Gurbel, P. A., Bliden, K. P., Hiatt, B. L. y O'Connor, C. M. (2003). Clopidogrel for coronary stenting: Response variability, drug resistance, and the effect of pretreatment platelet reactivity. *Circulation*, 107, 2908-2913. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000072771.11429.83>
- Gurbel, P. A., Tantry, U. S., Shuldiner, A. R. y Kereiakes, D. J. (2010). Genotyping: One piece of the puzzle to personalize antiplatelet therapy. *Journal of the American College of Cardiology*, 56(2), 112-116. <https://www.jacc.org/doi/epdf/10.1016/j.jacc.2010.04.008>
- Hagihara, K., Kazui, M., Yoshiike, M., Honda, K., Farid, N. A. y Kurihara, A. (2008, noviembre). A possible mechanism of poorer and more variable response to clopidogrel than prasugrel. En *American Heart Association Scientific Sessions*, Nueva Orleans, LA, USA. https://www.ahajournals.org/doi/abs/10.1161/circ.118.suppl_18.S_820-a
- Herbert, J. M. y Savi, P. (2003). P2Y12, a new platelet ADP receptor, target of clopidogrel. *Seminars in Vascular Medicine*, 3(2), 113-122. <https://www.thieme-connect.com/products/ejournals/abstract/10.1055/s-2003-40669>
- Hulot, J. S., Bura, A., Villard, E., Azizi, M., Remnes, V., Goyenvalle, C., Aiach, M., Lechat, P. y Gaussem, P. (2006). Cytochrome P450 2C19 loss-of-function polymorphism is a major determinant of clopidogrel responsiveness in healthy subjects. *Blood*, 108(7), 2244-2247. <https://doi.org/10.1182/blood-2006-04-013052>
- Kunapuli, S. P. y Daniel, J. L. (1998). P2 receptor subtypes in the cardiovascular system. *Biochemical Journal*, 336(3), 513-523. <https://doi.org/10.1042/bj3360513>
- Ma, T. K., Lam, Y. Y., Tan, V. P., Kiernan, T. y Yan, B. (2010). Impact of genetic and acquired alteration in cytochrome P450 system on pharmacologic and clinical response to clopidogrel. *Pharmacology & Therapeutics*, 125(2), 249-259. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2009.10.008>

- Müller, I., Seyfarth, M., Rüdiger, S., Wolf, B., Pogatsa-Murray, G., Shoming, A. y Gawaz, M. (2001). Effect of a high loading dose of clopidogrel on platelet function in patients undergoing coronary stent placement. *Heart*, 85(1), 92-93. <https://doi.org/10.1136/heart.85.1.92>
- Nguyen, T. A., Diodati, J. G. y Pharand, C. (2005). Resistance to clopidogrel: A review of the evidence. *Journal of the American College of Cardiology*, 45(8), 1157-1164. <https://www.jacc.org/doi/epdf/10.1016/j.jacc.2005.01.034>
- Reist, M., Roy-de Vos, M., Montseny, J. P., Mayer, J. M., Carrupt, P. A., Berger, Y., y Testa, B. (2000). Very slow chiral inversion of clopidogrel in rats: A pharmacokinetic and mechanistic investigation. *Drug Metabolism and Disposition*, 28(12), 1405-1410. [https://doi.org/10.1016/S0090-9556\(24\)13667-7](https://doi.org/10.1016/S0090-9556(24)13667-7)
- Roldán-Rabadán, I., Tello-Montoliu, A. y Marín, F. (2014). Optimizing the use of novel oral antiplatelet agents: Standard clinical protocols for acute coronary syndrome. *Revista Española de Cardiología Suplementos*, 14(A), 38-44. [https://doi.org/10.1016/S1131-3587\(14\)70103-7](https://doi.org/10.1016/S1131-3587(14)70103-7)
- Savi, P., Combalbert, J., Gaich, C., Rouchon, M. C., Maffrand, J. P., Berger, Y. y Herbert, J. M. (1994). The antiaggregating activity of clopidogrel is due to a metabolic activation by the hepatic cytochrome P450-1A. *Thrombosis and Haemostasis*, 72(08), 313-317. <https://www.thieme-connect.com/products/ejournals/abstract/10.1055/s-0038-1648859>
- Savi, P., Nurden, P., Nurden, A. T., Levy-Toledano, S. y Herbert, J. M. (1998). Clopidogrel: a review of its mechanism of action. *Platelets*, 9(3-4), 251-255. <https://doi.org/10.1080/09537109876799>
- Savi, P., Pereillo, J. M., Uzabiaga, M. F., Combalbert, C., Picard, J. P., Maffrand, M. y Pascal, J., M. (2000). Identification and biological activity of the active metabolite of clopidogrel. *Thrombosis and Haemostasis*, 84(11), 891-896. <https://www.thieme-connect.com/products/ejournals/abstract/10.1055/s-0037-1614133>
- Simon, T., Verstuyft, C., Mary-Krause, M., Quteineh, L., Drouet, E., Méneveau, N., Steg, M., Ferrières, M., Danchin, N. y Becquemont, L. (2009). Genetic determinants of response to clopidogrel and cardiovascular events. *The New England Journal of Medicine*, 360(4), 363-375. <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa0808227>
- Smith, S. M., Judge, H. M., Peters, G., Armstrong, M., Fontana, P., Gaussem, P., Daly, M. y Storey, R. F. (2006). Common sequence variations in the P2Y12 and CYP3A5 genes do not explain the variability in the inhibitory effects of clopidogrel therapy. *Platelets*, 17(4), 250-258. <https://doi.org/10.1080/09537100500475844>

- Sugunaraj, J. P., Palaniswamy, C., Selvaraj, D. R., Arudra, S. K. C. y Sukhija, R. (2010). Clopidogrel resistance. *American Journal of Therapeutics*, 17(2), 210-215. https://journals.lww.com/americantherapeutics/abstract/2010/03000/clopidogrel_resistance.13.aspx
- Tantry, U. S., Bonello, L., Aradi, D., Price, M. J., Jeong, Y. H., Angiolillo, D. J., Stone, G., ... y Working Group on On-Treatment Platelet Reactivity. (2013). Consensus and update on the definition of on-treatment platelet reactivity to adenosine diphosphate associated with ischemia and bleeding. *Journal of the American College of Cardiology*, 62(24), 2261-2273. <https://www.jacc.org/doi/abs/10.1016/j.jacc.2013.07.101>
- Tantry, U. S., Jeong, Y. H., Navarese, E. P., Kubica, J. y Gurbel, P. A. (2013). Influence of genetic polymorphisms on platelet function, response to antiplatelet drugs and clinical outcomes in patients with coronary artery disease. *Expert Review of Cardiovascular Therapy*, 11(4), 447-462. <https://doi.org/10.1586/erc.13.20>
- Taubert, D., von Beckerath, N., Grimberg, G., Lazar, A., Jung, N., Goeser, T., Kastrati, A. y Schömig, E. (2006). Impact of P-glycoprotein on clopidogrel absorption. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 80(5), 486-501. <https://doi.org/10.1016/j.clpt.2006.07.007>
- Thebault, J. J., Kieffer, G. y Gariou, R. (1999). Single-dose pharmacodynamics of clopidogrel. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*, 25(Supl. 2), 3-8.
- Valgimigli, M., Campo, G., Percoco, G., Monti, M., Ferrari, F., Tumscitz, C. y Ferrari, R. (2010). Randomized comparison of 6-versus 24-month clopidogrel therapy after balancing anti-intimal hyperplasia stent potency in all-comer patients undergoing percutaneous coronary intervention: design and rationale for the PROlonging Dual-antiplatelet treatment after Grading stent-induced Intimal hyperplasia study (PRODIGY). *American Heart Journal*, 160(5), 804-811.
- Varenhorst, C., James, S., Erlinge, D., Brandt, J. T., Braun, O. Ö., Man, M. y Close, S. L. (2009). Genetic variation of CYP2C19 affects both pharmacokinetic and pharmacodynamic responses to clopidogrel but not prasugrel in aspirin-treated patients with coronary artery disease. *European Heart Journal*, 30(14), 1744-1752. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehp157>
- Yin, T. y Miyata, T. (2011). Pharmacogenomics of clopidogrel: Evidence and perspectives. *Thrombosis Research*, 128(4), 307-316. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2011.04.010>
- Yusuf, S., Zhao, F. y Mehta, S. R. (2001). Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-elevation. *The New England Journal of Medicine*, 345(7), 494-502. <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa010746>