

**USO DE CLOPIDOGREL EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA RENAL  
CRÓNICA E INFARTO DEL MIOCARDIO**

**INVESTIGADORES:  
JERÓNIMO TORO CALLE\*  
DAVID RODRIGUEZ RAMOS\*  
JOSÉ BAREÑO SILVA\*\***

**\* ESTUDIANTES DE MEDICINA**

**\*\* MD. MSC. EPIDEMIOLOGÍA, ASESOR METODOLÓGICO.**

**UNIVERSIDAD CES  
FACULTAD DE MEDICINA**

**GRUPO DE INVESTIGACIÓN EN: EPIDEMIOLOGÍA Y BIOESTADÍSTICA  
LÍNEA: EPIDEMIOLOGÍA CLÍNICA**

**MEDELLÍN - COLOMBIA  
OCTUBRE 2009**

**USO DE CLOPIDOGREL EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA RENAL  
CRÓNICA E INFARTO DEL MIOCARDIO**

**INVESTIGADORES:  
JERÓNIMO TORO CALLE\*  
DAVID RODRIGUEZ RAMOS\*  
JOSÉ BAREÑO SILVA\*\***

**TESIS DE GRADO PARA OPTAR EL TITULO DE:  
MEDICO GENERAL.**

**UNIVERSIDAD CES  
FACULTAD DE MEDICINA**

**MEDELLÍN - COLOMBIA  
OCTUBRE DE 2009**

## TABLA DE CONTENIDO

RESUMEN.....	6
ABSTRACT .....	7
1. FORMULACION DEL PROBLEMA.....	8
1.1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA .....	6
1.2. JUSTIFICACION DE LA PROPUESTA .....	6
1.3. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN .....	9
2. OBJETIVOS .....	10
2.1. OBJETIVO GENERAL.....	8
2.2. OBJETIVO ESPECIFICOS .....	8
3. METODOLOGIA.....	11
3.1. ENFOQUE METODOLÓGICO DE A INVESTIGACIÓN .....	9
3.2. TIPO DE ESTUDIO POBLACIÓN.....	9
3.3. BÚSQUEDA .....	9
3.4. PLAN DIVULGACION DE DATOS .....	10
4. RESULTADOS .....	11
4.1. DEFINICIÓN DE TERMINOS .....	11
4.1.1. INFARTO AGUDO AL MIOCARDIO (IAM).....	11
4.1.2. ENFERMEDAD RENAL CRONICA .....	17
4.1.3. RELACIÓN ENTRE IRC E IAM .....	21
4.1.4. CLOPIDOGREL .....	22
5. CONCLUSIÓN .....	26
6. CONSIDERACIONES ÉTICAS.....	27
7. BIBLIOGRAFIA .....	28

## RESUMEN

**OBJETIVO:** El Clopidogrel inhibe la agregación plaquetaria inducida por la ADP y bloquea de forma selectiva e irreversible su receptor en la superficie plaquetaria. El clopidogrel interfiere con las vías de señalización intraplaquetaria que conduce a la activación de la GP IIb/IIIa. Su metabolismo es hepático, sin embargo, su eliminación es urinaria.

**METODOLOGIA:** Se realizó una búsqueda en diferentes bases de datos en internet; allí se pusieron las siguientes palabras claves: renal failure + clopidogrel, renal failure + coronary hearth disease, clopidogrel, coronary hearth disease + clopidogrel, entre otros. También se consulto en las guías de la sociedad europea de cardiología, además artículos en revistas médicas.

**RESULTADO:** Tanto el infarto agudo de miocardio (IAM) como la enfermedad renal crónica (ERC) son patologías comunes, principalmente en la población de pacientes de edad avanzada. Ambas enfermedades son problemas de salud pública cuya incidencia está en aumento siendo cada vez más comunes. Es común encontrar ambas patologías en un mismo paciente, pues una lleva a la otra, y comparten muchos de los principales factores de riesgo.

**CONCLUSIÓN.** Es recomendable el uso de clopidogrel en pacientes con IAM, sin embargo en pacientes con insuficiencia renal crónica la evidencia que soporte el uso de clopidogrel en IAM es controversial.

Palabras claves: clopidogrel, enfermedad renal crónica, infarto agudo al miocardio

## **ABSTRACT**

**Objective:** Clopidogrel inhibits platelet aggregation induced by ADP and blocks selectively and irreversibly its receptor on the platelet surface. Clopidogrel interferes with intraplatelet signaling pathways leading to activation of GP IIb / IIIa. Its metabolism is hepatic, however, its elimination is urinary.

**Methods:** We searched in different databases on the Internet, there were the following key words: clopidogrel + renal failure, renal failure + coronary heart disease, clopidogrel, clopidogrel + coronary heart disease, among others. Also consulted on the guidelines of the European Society of Cardiology, also articles in medical journals.

**Results:** Both acute myocardial infarction (AMI) and chronic kidney disease (CKD) are common diseases in the population, especially the elderly. Both diseases are public health problems whose incidence is increasing becoming more common. Both disorders are commonly found in the same patient, because one leads to the other and share many of the major risk factors.

**Conclusions:** The use of clopidogrel is recommended in patients with AMI, but, in patients with chronic renal insufficiency, the evidence supporting the use of clopidogrel in AMI is controversial.

**Key words:** clopidogrel, chronic kidney disease, acute myocardial infarction

## **1. FORMULACION DEL PROBLEMA**

### **1.1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

Durante muchos años el infarto agudo del miocardio ha tenido gran impacto en la morbi-mortalidad de los personas, en especial en la tercera edad. Aparte del IAM, la insuficiencia renal crónica es una enfermedad muy común en este tipo de paciente que a su vez favorece los episodios coronarios, dejándolos más vulnerables y a que este evento sea de mayor cuidado. Con el avance de la ciencia se han creado diversos tipos de medicamentos que han mejorado el pronóstico de estos pacientes.

Con esta investigación pretendemos determinar el riesgo-beneficio del Clopidogrel en pacientes que han tenido un IAM y que tenían como enfermedad de base una insuficiencia renal crónica, y poder llegar a ver si es un medicamento seguro en estos casos específicos.

### **1.2. JUSTIFICACION DE LA PROPUESTA**

Nos vimos en la motivación de indagar en este tema debido a que en las mayorías de las guías del manejo de IAM se recomienda el uso de clopidogrel en el paciente que ha tenido un IAM, ya que se ha visto que este medicamento ha disminuido la morbi-mortalidad de esta patología, pero en aquellas guías se presenta controversia en cuanto al uso de clopidogrel en pacientes con IRC y IAM, ya que no se sabe con certeza si su uso es seguro, si toca hacerle alguna modificación en su dosificación y si disminuye la morbi-mortalidad en este tipo de pacientes.

### **1.3. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

¿Será el clopidogrel un medicamento seguro y tendrá los mismos beneficios en pacientes con IRC e IAM, como lo es en aquellos que solo presentan IAM?

## **2. OBJETIVOS**

### **2.1. OBJETIVO GENERAL**

Indagar la efectividad y seguridad que tiene el clopidogrel en pacientes que han tenido un IAM e IRC, y determinar si es un medicamento seguro en este tipo de pacientes.

### **2.2. OBJETIVO ESPECIFICOS**

- Referir el riesgo-beneficio del clopidogrel en pacientes con IAM e IRC.
- Describir los efectos adversos del clopidogrel en pacientes con IAM e IRC
- Determinar si se debe usar clopidogrel en pacientes con IAM e IRC.



### **3. METODOLOGIA**

#### **3.1. ENFOQUE METODOLÓGICO DE A INVESTIGACIÓN**

La siguiente investigación tiene un enfoque netamente cualitativo, en el cual se busca documentar el estado actual de la actual situación del clopidogrel en las patologías IAM y IRC.

#### **3.2. TIPO DE ESTUDIO POBLACIÓN**

Esta investigación es de tipo observacional descriptivo, en donde se realizará una revisión bibliográfica completa y actual sobre el tema, a través de la Internet, bases de datos y además se visitarán las bibliotecas de la ciudad y demás medios que nos permitan recopilar información valiosa al respecto. Se realizará un informe monográfico, el cual responda a los objetivos planteados.

#### **3.3. BÚSQUEDA**

Se realizó una búsqueda en diferentes bases de datos en internet; PubMed, New England Journal of medicine, MDconsult. Allí se pusieron las siguientes palabras claves: renal failure + clopidogrel, renal failure + coronary heart disease, clopidogrel, coronary heart disease + clopidogrel, acute coronary syndrome + renal failure.

También se consulto en las guías de la sociedad europea de cardiología, el tópico; Task Forcé en el uso de agentes antiplaquetarios en pacientes con enfermedad cardiovascular aterosclerótica. Además el manejo de infarto al

miocardio con elevación del segmento ST en las guías del colegio americano de cardiología y en la asociación americana del corazón.

Se buscaron también artículos en revistas médicas, tales como: Revista Española de Cardiología, Journal of Internal Medicine, The Lancet, entre otras. Durante el proceso de búsqueda vale aclarar la poca literatura que hay con respecto al tema y la limitada información que se tiene al respecto, lo que hizo difícil su búsqueda y posterior análisis.

#### **3.4. PLAN DIVULGACION DE DATOS**

Esta investigación está considerada como el aporte como estudiante de medicina a la facultad, la cual sirve para obtener el título de médico general, se entregara a la biblioteca para su difusión.

## **4. RESULTADOS**

### **4.1. DEFINICIÓN DE TERMINOS**

#### **4.1.1. INFARTO AGUDO AL MIOCARDIO (IAM)**

Puede definirse el infarto agudo al miocardio desde varias perspectivas: clínica, electrocardiográfica (EKG), bioquímica y características patológicas (1). Además puede presentar dos variaciones dependiendo de su patogenia, con elevación del segmento ST (STEMI) y sin elevación del segmento ST. En esta revisión nos centraremos en el STEMI.

- **EPIDEMIOLOGÍA**

El STEMI continúa siendo un problema de salud pública en los países industrializados y se está volviendo un problema significativo en países en desarrollo (2). En Estados Unidos un promedio de 650.000 pacientes presentan IAM nuevo y 450.000 infarto recurrente cada año. La mortalidad temprana (30 días) se acerca al 30%, y más del 50% de las víctimas fallecen antes de llegar al hospital (3).

- **PATOGENIA**

El STEMI se desarrolla por una disminución del flujo sanguíneo al miocardio luego de que una arteria coronaria fue ocluida. La mayoría de las oclusiones se deben a trombos que se forman en una placa aterosclerótica alterada (agrieta, rompe o ulcera), lo que llevará a oclusión súbita de la arteria coronaria. Concomitantemente se genera vasoconstricción y microembolización local que favorecen la extensión del evento.

El riesgo de la alteración de la placa depende de la composición, vulnerabilidad (tipo de placa) y grado de estenosis (tamaño de la placa) de la misma (4). Los estudios histopatológicos señalan que las placas que más fácilmente se rompen son las que tienen abundante lípidos en su centro y un fino capuchón fibroso (3). Por lo general hay un retraso (2 semanas) entre la ruptura de la placa y las consecuencias clínicas (5).

La variación circadiana del STEMI con una mayor incidencia en las horas de la mañana pueden ser explicadas por la combinación del estímulo de b-adrenérgicos (aumento del tono vascular y la de la presión sanguínea), hipercoagulación sanguínea e hiper-reactividad de plaquetas. Actividades asociadas con aumento de la estimulación simpaticomimética y vasoconstricción, como estrés emocional, pueden disparar la disrupción plaquetaria y la trombosis coronaria (6)

La necrosis miocárdica causada por oclusión completa de las arterias coronarias comienza a desarrollarse luego de 15-30 minutos de isquemia severa (no hay circulación colateral) y progresa del sub-endocardio al sub-epicardio. La repercusión incluye reclutamiento de colaterales, y puede salvar al miocardio del desarrollo de necrosis (7). La ausencia de curación de una placa envejecida (re-endotelización incompleta) y la formación del trombo tienen un rol importante en la aparición súbita de una oclusión por trombosis coronaria (7).

El grado de daño originado por la oclusión coronaria depende de: el territorio que riega el vaso afectado, el hecho de que haya o no oclusión total de dicho vaso, la duración de la oclusión coronaria, la cantidad de sangre que aportan los vasos colaterales al tejido afectado, la demanda de oxígeno por parte del miocardio, factores “nativos” que pueden producir lisis temprana y espontánea del trombo ocluyente y la adecuación del riego al miocardio en la zona infartada

cuando se restaura el flujo de sangre en la arteria coronaria epicárdica ocluida (3)

- **FACTORES DE RIESGO**

Los pacientes expuestos a un mayor riesgo de presentar STEMI son los que tienen múltiples factores de riesgo coronario (Tabla No.1) y los que tienen angina de pecho inestable o angina variante de Prinzmetal.

**TABLA No. 1. Principales factores de riesgo (Exclusivos de colesterol LDL) que modifican las concentraciones ideales de LDL (3)**

- Tabaquismo
- Hipertensión (PA  $\geq$  140/90 mmHg o en tratamiento antihipertensivo)
- Bajas concentraciones de colesterol HDL a [ $<1.0$  mmol/L ( $<40$  mg/dL)]
- Diabetes mellitus
- Antecedentes familiares de CHD
  - CHD en familiares varones de primer grado  $<55$  años
  - CHD en familiares mujeres de primer grado  $<65$  años
- Edad (varones  $\geq$  45 años; mujeres  $\geq$  55 años)
- Factores de riesgo del estilo de vida
- Obesidad (BMI  $\geq$  30 kg/m<sup>2</sup>)
- Sedentarismo
- Régimen alimentario aterógeno
- Factores de riesgo emergentes
- Lipoproteína(a)
- Homocisteína
- Factores protrombóticos
- Factores proinflamatorios
- Intolerancia a los carbohidratos en ayuno
- Aterogénesis subclínica

a. concentraciones de colesterol HDL  $>1.6$  mmol/L ( $>60$  mg/dL) se consideran factor de riesgo "negativo"; su presencia elimina un factor de riesgo de la calificación total.

**Nota:** LDL, lipoproteína de baja densidad; PA, presión sanguínea; HDL, lipoproteína de alta densidad; CHD, cardiopatía coronaria; BMI, índice de masa corporal.

Fuente: esta tabla fue tomada del libro, Harrison, principios de medicina interna, 16th edición

Además se identifica como factores de riesgo de enfermedad coronaria el síndrome metabólico (ver tabla 2).

**Tabla No. 2 Identificación clínica del síndrome metabólico—cualesquiera de los tres factores de riesgo (3)**

Obesidad abdominal	
Hombre (circunferencia de la cintura) <sup>b</sup>	>102 cm (>40 pulgadas)
Mujeres	> 88 cm (>35 pulgadas)
Triglicéridos	>1.7 mmol/L (>150 mg/dL)
Colesterol HDL	
Hombres	<1.0 mmol/L (<40 mg/dL)
Mujeres	<1.3 mmol/L (<50 mg/dL)
Presión sanguínea	> ó =130/> ó =85 mmHg
Glucosa en ayunas	>6.1 mmol/L (>110 mg/dL)

*a. El sobrepeso y obesidad se relacionan con resistencia a la insulina y síndrome metabólico. No obstante, la presencia de obesidad abdominal se correlaciona más con factores de riesgo metabólicos que con la elevación del índice de masa corporal. Por tanto, se recomienda la medición de la circunferencia de la cintura para identificar el componente del índice de masa corporal del síndrome metabólico.*

*b. los pacientes varones pueden desarrollar múltiples factores de riesgo cuando la circunferencia de la cintura presenta incremento marginal( ej.,94 a 102 cm). Tales pacientes pueden tener factores genéticos que contribuyan a la resistencia a la insulina. Se beneficiaran de cambios en el estilo de vida, al igual que los barones con incrementos notables en la circunferencia de la cintura.*

Fuente: Esta tabla fue tomada del libro, Harrison, principios de medicina interna, 16th edición.

- **DIAGNÓSTICO**

El diagnóstico rápido y la estratificación de riesgo temprana del paciente que se presenta con un dolor torácico agudo es importante para identificar los pacientes en quienes las intervenciones tempranas pueden mejorar su pronóstico (tabla 3).

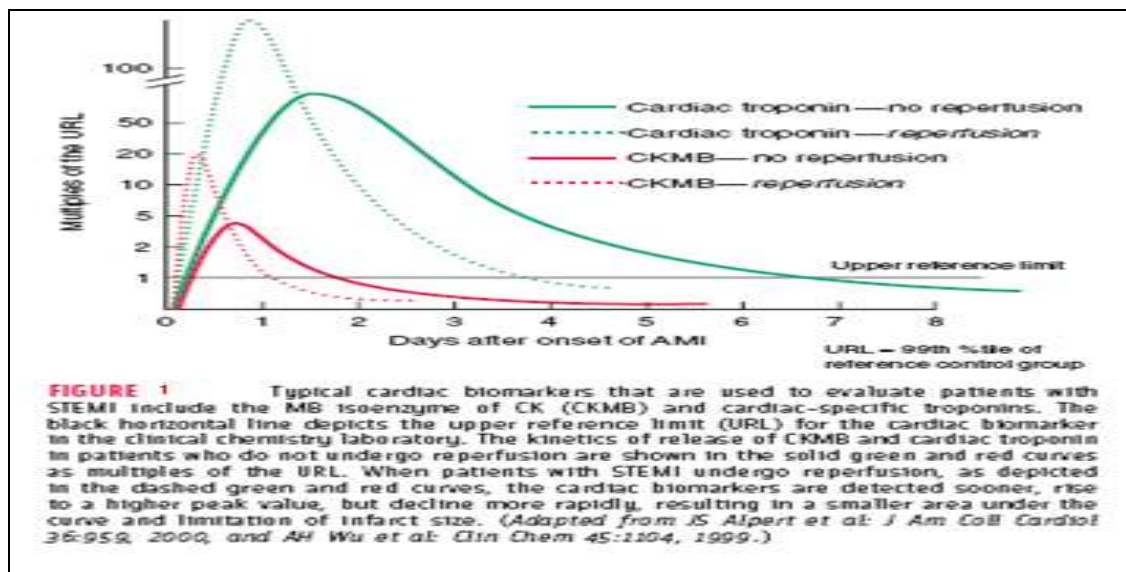
### TABLA No. 3 DIAGNÓSTICO INICIAL (7)

Historia de dolor/molestia torácica
Elevación persistente del segmento ST o nuevo ascenso
Bloqueo de rama. Generalmente requiere tomas seriadas de EKG.
Marcadores de necrosis miocárdica elevados (CK-MB, troponinas). No se debe esperar su resultado para iniciar la terapia de reperfusión.
Ecocardiografía 2-D descarta isquemia miocárdica aguda mayor y otras causas de dolor /molestias torácicas.
CK-MB $\frac{1}{4}$ creatine kinase MB

Fuente: Esta tabla fue tomada de las guías de la sociedad europea de cardiología para el manejo del infarto agudo al miocardio en pacientes que presentan elevación persistente del segmento ST.

Esto se basa en la historia de dolor torácico que dura 10-20 minutos o más (no responde completamente a nitroglicerina). Otras localizaciones como dolor epigástrico o interescapular son posibles. Datos importantes son la enfermedad coronaria previa e irradiación del dolor al cuello, o brazo izquierdo. El dolor puede ser no severo en personas de la tercera edad, otras presentaciones como disnea, fatiga, debilidad o síncope son comunes (7).

### FIGURA No. 1. Comportamiento de los biomarcadores para evaluar un paciente con IAM con elevación del segmento ST.



Fuente: esta figura fue tomada del libro, Harrison, principios de medicina interna, 16th edición

No hay signos físicos diagnósticos de STEMI, pero muchos pacientes evidencian una activación autonómica del sistema nervioso (palidez, sudoración) e incluso hipotensión y convergencia de la presión de pulso. También puede incluir irregularidades en el pulso, bradicardia o taquicardia y un tercer ruido cardíaco.

Un EKG debe ser tomado inmediatamente al ingreso del paciente. Incluso en el estadio temprano, el EKG puede ser normal o nunca mostrar las características típicas de elevación del segmento ST y ondas Q nuevas. Se deben tomar nuevos EKG, cuando sea posible, y compararlos con los anteriores (7). Entre las personas cuyo cuadro inicial no incluye elevación del segmento ST, si se detecta algún marcador cardíaco de necrosis en suero y no surge onda Q, al final se plantea el diagnóstico de infarto al miocardio (MI) sin dicha onda (3).

Muestras sanguíneas son tomadas de rutina en la fase aguda para detectar marcadores séricos de necrosis, más no se deben de esperar los resultados para iniciar la terapia de reperfusión. El hallazgo de marcadores de necrosis elevados puede ser útil en decidir si se hace una angiografía coronaria (Ej., en pacientes con bloqueo de rama izquierda) (ver figura1). La eco-cardiografía bidimensional es muy buena en detectar anomalías de la cinética de la pared miocárdica, incluso segundos después de la oclusión coronaria y antes que suceda la necrosis (7). Sin embargo esta prueba no es específica de STEMI, ya que puede deberse a IAM antiguo, pero la ausencia de anomalías en la cinética de la pared excluye una isquemia miocárdica mayor.

Pacientes ancianos, clase alta según la clasificación Killip, frecuencia cardíaca elevada, presión sistólica baja y localización anterior del MI han sido identificados como los predictores independientes más importantes de



mortalidad temprana en ensayos clínicos (8) y registros (9,10). Otros predictores independientes son infarto previo, altura, tiempo del tratamiento, diabetes, peso y fumadores (8)

- **TRATAMIENTO**

Para pacientes con presentación clínica de STEMI durante las primeras 12h de la aparición de los síntomas y con persistencia de elevación del segmento ST, una intervención coronaria percutánea (PCI) o reperfusión farmacológica está indicada (7,11). En un estudio randomizado en pacientes que presentaron STEMI sin persistencia de síntomas entre las 12-48 h luego de la instauración sintomática, la PCI estuvo relacionada con mayor salvamento miocárdico, pero el pronóstico no era mejor (12). No se pueden dar recomendaciones firmes debido a la limitada información actualmente disponible (7).

#### **4.1.2. ENFERMEDAD RENAL CRONICA**

- **DEFINICIÓN**

La enfermedad renal crónica está definida como un daño en el riñón(13 -15) diagnosticado por método directo (alteraciones histológicas en biopsia renal) o de forma indirecta por marcadores como la albuminuria o proteinuria, alteraciones en el sedimento urinario o alteraciones en pruebas de imagen (14), o una excreción anormal de albúmina manifestado por una reducción en la tasa de filtración glomerular (GFR) (16) ,menor de 60 ml por minuto/1,73m<sup>2</sup> por 3 meses o más (14,15), es un proceso progresivo que resulta en enfermedad renal de estadio terminal.

Un método muy usado para medir la GFR es la creatinina en suero (16), aunque también puede ser estimado midiendo la depuración de creatinina, para lo que se necesita el nivel de creatinina en suero y una muestra de orina en un tiempo determinado (16). Para esto se utiliza la fórmula de Cockcroft-Gault(13,14):

$$\frac{(140-\text{edad} \times \text{peso (kg)})}{72 \times \text{creatinina en plasma(mg/dL)}} \quad (14)$$

Según la severidad de la enfermedad renal crónica, se estratifica en 5 estadios que propone la (NKF KDOQI™) (13,15):

**TABLA No. 4 Estadios de la Insuficiencia Renal Crónica**

Estadio	FG(ml/min/1,73 m <sup>2</sup> ) (Filtrado Glomerular)	Descripción
1	≥ 90	Daño renal con FG normal
2	60-89	Daño renal, ligero descenso del FG
3	30-59	Descenso moderado del FG
4	15-29	Descenso grave del FG
5	< 15 ó diálisis	Prediálisis/diálisis

Fuente: esta tabla fue tomada del Documento de consenso SEN-semFYC sobre la enfermedad renal crónica Nefrología 2008; 28 (3) 273-282.

Los estadios 3 a 5 se conocen como insuficiencia renal. (14)

- **EPIDEMIOLOGIA**

La ERC ha aumentado considerablemente gracias a la creciente población de ancianos y pacientes con HTA, obesidad (13,16) y diabetes mellitus (13). La

ERC es reconocida como un problema de salud pública afectando aproximadamente un 13% de la población de Estados Unidos (13). Se ha estimado que al menos 6% de la población adulta de los Estados Unidos tienen ERC en estadios 1 y 2, y un 4,5% de la población en Estados Unidos tienen ERC en estadios 3 y 4 (13). En España, según el estudio EPICRE (Epidemiología de la Insuficiencia Renal Crónica en España) aproximadamente el 11% de la población adulta sufre algún grado de ERC (14). En Canadá la ERC se calcula que afecta entre 1.9 y 2.3 millones de habitantes (15).

- **FACTORES DE RIESGO**

Los factores de riesgo incluyen hipertensión, diabetes mellitus, enfermedades autoinmunes, edad, ascendencia africana, antecedentes personales de enfermedad renal, episodio previo de falla renal aguda, y proteinuria, sedimento urinario anormal, o anomalías estructurales del tracto urinario (17). Otros factores que contribuyen al desarrollo de la ERC son los componentes genéticos, la anemia renal, la alteración de la homeostasis mineral, dislipidemia, inflamación crónica y estrés oxidativo, al igual que otros factores de riesgo cardiovascular como el tabaquismo y la obesidad.

Estudios clínicos han demostrado que tanto la hipertensión arterial como la proteinuria tienen papeles importantes en la fisiopatología de la progresión de la ERC (18). La HTA se desarrolla en más del 75% de los pacientes con cualquier estadio de ERC y puede ser causa o consecuencia de la misma (15).

La causa más frecuente de ERC es la nefropatía diabética, más frecuentemente secundaria a diabetes mellitus tipo 2 (17). La nefropatía hipertensiva es una causa común de ERC en ancianos, en quienes la isquemia renal crónica es pocas veces reconocida (17).

La nefro-esclerosis por enfermedad vascular es un proceso relacionado con procesos iguales a nivel coronario y cerebrovascular (17).

- **FISIOPATOLOGIA**

En el paciente normal el riñón pierde un 1% de su GFR por cada año luego de la tercera década. Se conocen 2 mecanismos de daño: el primero es un mecanismo específico de la etiología de base, como complejos inmunes, mediadores de inflamación (glomerulonefritis), exposición a toxinas (daño tubular o intersticial). El segundo mecanismo es aquel que se produce por diferentes mecanismos progresivos que llevan a hiperfiltración e hipertrofia de las nefronas viables, que son consecuencia de una reducción de largo plazo de la masa renal, sin importar la etiología de base. Estos cambios adaptativos de corto plazo llevan a una presión aumentada así como el flujo lo que predispone a esclerosis y falla de las nefronas restantes. La actividad aumentada a nivel intrarrenal del eje renina angiotensina contribuye a la adaptación inicial y a la esclerosis que llevara a una disminución en la filtración (17).

Existen 3 tipos de falla renal, dividiéndose en falla postrenal, azohemia prerrenal y falla renal intrínseca. Describiremos brevemente cada una de ellas a continuación.

- Falla postrenal: es el tipo más común, se trata de una uropatía obstructiva, puede ser intrínseca, causada por obstrucción del flujo urinario, o extrínseca. También puede ser por trombosis de la vena renal, pero esto es mucho menos común y se presenta mas como falla renal aguda (16).
- Azohemia prerrenal: es una forma reversible de la enfermedad renal crónica, resulta por una reducción en la perfusión renal que lleva a un mal funcionamiento renal y esto hace que la creatinina en suero aumente (16).

- Falla renal intrínseca: se trata de una lesión en el tejido del riñón como tal. Hay 3 tipos de tejido en el riñón: tejido glomerular, tejido vascular, y tejido intersticial (16).

#### **4.1.3. RELACIÓN ENTRE IRC E IAM**

A continuación se exponen algunos asuntos que relacionan la ERC al IAM de interés para este artículo. Como ya lo hemos descrito anteriormente ambas son patologías comunes entre la población general y en ocasiones, la ERC es la causante de IAM (15,16). Además estas dos patologías comparten algunos de los principales factores de riesgo (14,18) y, por lo que la prevención de ambas entidades conlleva a cambios en el estilo de vida (15). La ERC frecuentemente coexiste con enfermedad cardiovascular y diabetes y es un factor de riesgo de mortalidad por enfermedad cardiovascular. (15)

La ERC en si es un factor de riesgo cardiovascular, por lo que con su adecuado control se disminuiría el riesgo de IAM. El riesgo de morbi-mortalidad cardiovascular aumenta con el estadio evolutivo de la ERC y es muy superior al riesgo de progresión a insuficiencia renal avanzada. (14)

Se ha demostrado que los pacientes con ERC, aunque rechacen el tratamiento con trasplante o diálisis, no mueren por la falla renal, pero si mueren por IAM o eventos cardiovasculares y frecuentemente no llegan a una enfermedad renal de estadio terminal, (15,16) por esto el control de la presión arterial con dieta baja en sal y grasas es preferida en el manejo de la ERC. (16) además hay que recordar que la hipertensión arterial es tanto una causa como una consecuencia de ERC. (15) En lo que respecta pacientes con ERC, la disminución agresiva de la presión arterial, ha demostrado proteger el riñón de daño adicional. (16)

#### **4.1.4. CLOPIDOGREL**

Medicamento antiplaquetario, estructuralmente relacionado con la thienopyridinas. Este medicamento inhibe la agregación plaquetaria inducida por la ADP y bloquea de forma selectiva e irreversible su receptor en la superficie plaquetaria, específicamente el receptor P2Y (19). Estos receptores tienen 7 dominios transmembrana y están acoplados a proteínas G inhibitoras (20). A través de la unión selectiva al receptor P2Y (19), el clopidogrel antagoniza la inhibición inducida por el ADP de la actividad de la adenilciclase, que resulta en un incremento de adenosinmonofosfato cíclico (AMPc) (21,22). Estos valores elevados de AMPc causan un estado refractario de la plaqueta y evitan los cambios conformacionales de los receptores GP IIb/IIIa, obviando la agregación plaquetaria.

Así pues, el clopidogrel interfiere con las vías de señalización intraplaquetaria que conduce a la activación de la GP IIb/IIIa. Así este medicamento no tiene efecto directo sobre el metabolismo del ácido araquidónico (23).

El metabolito activo del clopidogrel tiene un patrón farmacodinámico similar al de la aspirina causando inhibición plaquetaria acumulativa con la administración repetida diaria de dosis baja (24). Como con la aspirina la función plaquetaria regresa a la normalidad luego de 7 días de no administrar el medicamento (25). Su metabolismo es hepático, sin embargo, su eliminación es urinaria.

- **RECOMENDACIONES**

El clopidogrel es un poco más efectivo que la aspirina y hay algunas sugerencias de que este medicamento es particularmente más efectivo

previniendo los eventos vasculares en pacientes con enfermedad arterial periférica sintomática (25).

Uno de los efectos adversos que se asocia al clopidogrel es la neutropenia, pero la frecuencia de esta grave complicación fue extremadamente baja (0.05 %) en el ensayo CAPRIE (26). En el ensayo CREDO (27) se demostró que seguido de la PCI, la terapia a largo tiempo (1 año) con Clopidogrel reducía significativamente el riesgo de eventos isquémicos adversos.

Se recomienda que una dosis de 75mg de Clopidogrel sea una alternativa apropiada para pacientes de alto riesgo con enfermedad coronaria, cerebrovascular o enfermedad arterial periférica que tienen contraindicado una dosis baja de aspirina (25).

- **CLOPIDOGREL E INSUFICIENCIA RENAL CRÓNICA**

En pacientes con falla renal crónica, en estadio terminal, la mortalidad cardíaca es 20 veces mayor que la población general, e incluso una falla renal moderada en ausencia de enfermedad vascular establecida el riesgo de eventos vasculares esta incrementado de 2 a 3 veces (28). Sin embargo, estudios a corto plazo sugieren que la terapia antiplaquetaria puede prevenir eventos vasculares serios en pacientes con falla renal (29), aun así incrementa el riesgo de sangrado (30); por lo tanto los beneficios de la terapia antiplaquetaria en la IRC se balancean con el riesgo excesivo de sangrado. Terminan concluyendo: por lo tanto un estudio que compare antiplaquetarios contra placebo en pacientes con IRC sería interesante (25).

En una revisión de tema publicada en la revista española de cardiología recomiendan que pacientes con IRC leve-moderada (filtrado glomerular >30ml/h) se debe hacer ciertas correcciones en la administración del

clopidogrel, pero afirman que su uso está contraindicado en pacientes con filtrado glomerular <30ml/h, además recomiendan que el efecto coagulante se debe controlar en pacientes ancianos y en los que tienen insuficiencia renal leve-moderada (31).

La tasa de mortalidad a 2 años en pacientes con STEMI y estadio terminal de falla renal crónica es mucho mayor que en la población en general (32). Lo que puede ser explicado por un lado por la alta proporción de factores riesgo cardiovascular y por el hecho de que las medidas agudas de reperfusión a estos pacientes son menos frecuentes debido al miedo de las altas tasas de sangrado y a la falla renal inducida por medio de contraste (33,34).

Sin embargo pacientes que no están bajo ningún estrés y tiene una función renal por debajo del 50 % pueden ser asintomáticos, esta moderada disfunción puede causar complicaciones serias para el tratamiento con medicamentos, particularmente con aquellos que su ruta de eliminación final es renal (35).

Estos problemas tiene dos partes: acumulación de concentraciones toxicas del medicamento o el metabolito y una prolongación de la vida media de eliminación con acumulación fracciones activas farmacológicas ocasionando un efecto farmacológico excesivo. Estas dos circunstancias requerirán reducción en la dosis, lo que significaría en el caso del clopidogrel, no lograr un efecto farmacológico deseado a una dosis bien tolerada (35).

Deray et al (36), demostraron en una pequeña cohorte, que el tratamiento a corto plazo con una dosis diaria de 75mg de clopidogrel en pacientes con falla renal moderada a severa llevaba a una inhibición de la agregación plaquetaria y concluían que no se requería un ajuste en la dosis en pacientes con falla renal crónica.



Muchos estudios han demostrado que el uso de terapias benéficas como la revascularización en pacientes con síndrome coronario agudo (ACS) son menores en pacientes con insuficiencia renal que en aquellos con función renal normal (37 - 39). Sin embargo el clopidogrel hace parte del tratamiento establecido del ACS, pero no hay información de su seguridad en pacientes con ACS y con IRC (40)

Se ha demostrado mayor riesgo de pronósticos adversos en pacientes con ACS que tienen una disfunción renal (40). En un estudio de pacientes con STEMI la mortalidad intra-hospitalaria fue de 2% en pacientes con función renal conservada, 6% en aquellos con falla renal leve, 14% con falla renal moderada y 21% con falla renal severa (41).

Adicionando clopidogrel como tratamiento basado en la evidencia resultó más favorable en el pronóstico del paciente sin o con alteración en la función renal, a pesar de un leve incremento en el riesgo de sangrados mayores; estos resultados sugieren que el clopidogrel puede reducir considerablemente la morbi-mortalidad cardiovascular en pacientes con falla renal moderada y ACS. Sin embargo terminan concluyendo que el tratamiento para pacientes con IRC y con otra condición cardiovascular requiere mayores estudios (40).

## 5. CONCLUSIÓN

Los pacientes que presentan insuficiencia renal crónica están en mayor riesgo de presentar infarto al miocardio, y a su vez de que este episodio tenga mayor riesgo de ocasionar la muerte o de un episodio posterior más severo. Las terapias de revascularización y de arteriografía coronaria fueron menos usadas en pacientes con IRC, debido al temor de presentar mayores efectos adversos que beneficios, además por la poca seguridad de muchos de estos procedimientos cuando se presentan estas dos entidades juntas.

En varios estudios se vio que el clopidogrel era un medicamento relativamente seguro en pacientes con IRC moderada y ACS, que a su vez aumentaba el riesgo de sangrado, sin embargo también se evidencio que al emplearlo en estas dos entidades se disminuía la morbi-mortalidad. No obstante, continúa en debate si se debe hacer corrección de la dosis del medicamento o de administrarlo o no en estas entidades ya que hay estudios favorables con la dosis plena y otros que contradicen estos resultados.

Sería interesante más estudios en cuanto a este tema y que sean más concluyentes en cuanto a la dosis administrada, ya que la literatura que se encuentra afirma que es un medicamento de gran utilidad pero no son claros en si se debe hacer modificaciones en la dosis o no del clopidogrel.

## **6. CONSIDERACIONES ÉTICAS**

El presente estudio es cualitativo descriptivo y se basa en recopilación sistemática de artículos y documentos y acorde con la normatividad emanada por el Ministerio de Salud mediante resolución 008430 de 1993 de la República de Colombia en el título II capítulo 1 artículo 11, es una investigación sin riesgo, en la cual no se realiza ningún tipo de manipulación en las variables biológicas, fisiológicas, psicológicas o sociales de los pacientes, y por lo tanto no requiere consentimiento informado ni tiene las implicaciones éticas propias de las investigaciones en humanos.

## 7. BIBLIOGRAFIA

1. Thygesen K, Alpert JS, White HD. Universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J* 2007;28:2525–2538.
2. Rogers WJ, Canto JG, Lambrew CT, et al. Temporal trends in the treatment of over 1.5 million patients with myocardial infarction in the US from 1990 through 1999: the National Registry of Myocardial Infarction 1, 2 and 3. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:2056–63.
3. Elliot M. Antman, Eugene Braunwald. Infarto del miocardio con elevación del segmento ST. Harrison, Principios De Medicina Interna, 16ª edición.
4. Fuster V, Moreno PR, Fayad ZA, Corti R, Badimon JJ. Atherothrombosis and high-risk plaque: part I: evolving concepts. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:937–954.
5. Rittersma SZ, van der Wal AC, Koch KT, Piek JJ, Henriques JP, Mulder KJ, Ploegmakers JP, Meesterman M, de Winter RJ. Plaque instability frequently occurs days or weeks before occlusive coronary thrombosis: a pathological thrombectomy study in primary percutaneous coronary intervention. *Circulation* 2005;111: 1160–1165.
6. Stone PH. Triggering myocardial infarction. *N Engl J Med* 2004;351: 1716–1718.
7. Frans Van de Werf, Chairperson (Belgium)\*, Jeroen Bax (The Netherlands), Amadeo Betriu (Spain), Carina Blomstrom-Lundqvist (Sweden), Filippo Crea (Italy), Volkmar Falk (Germany), Gerasimos Filippatos (Greece), Keith Fox (UK), Kurt Huber (Austria), Adnan Kastrati (Germany), Annika Rosengren

(Sweden), P. Gabriel Steg (France), Marco Tubaro (Italy), Freek Verheugt (The Netherlands), Franz Weidinger (Austria), Michael Weis (Germany); The Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology

8. Lee KL, Woodlief LH, Topol EJ, Weaver WD, Betriu A, Col J, Simoons M, Aylward P, Van de Werf F, Califf RM. Predictors of 30-day mortality in the era of reperfusion for acute myocardial infarction. Results from an international trial of 41,021 patients. GUSTO-I Investigators. *Circulation* 1995;91:1659–1668.

9. Fox KA, Dabbous OH, Goldberg RJ, Pieper KS, Eagle KA, Van de Werf F, Avezum A, Goodman SG, Flather MD, Anderson FA Jr, Granger CB. Prediction of risk of death and myocardial infarction in the six months after presentation with acute coronary syndrome: prospective multinational observational study (GRACE). *BMJ* 2006;333:1091–1094.

10. Morrow DA, Antman EM, Charlesworth A, Cairns R, Murphy SA, de Lemos JA, Giugliano RP, McCabe CH, Braunwald E. TIMI risk score for ST-elevation myocardial infarction: a convenient, bedside, clinical score for risk assessment at presentation: an intravenous nPA for treatment of infarcting myocardium early II trial substudy. *Circulation* 2000;102:2031–2037.

11. Writing Committee Members, Elliott M. Antman, Daniel T. Anbe, Paul Wayne Armstrong, Eric R. Bates, Lee A. Green, Mary Hand, Judith S. Hochman, Harlan M. Krumholz, Frederick G. Kushner, Gervasio A. Lamas, Charles J. Mullany, Joseph P. Ornato, David L. Pearle, Michael A. Sloan, Sidney C. Smith, Jr, Task Force Members, Elliott M. Antman, Sidney C. Smith, Jr, Joseph S. Alpert, Jeffrey L. Anderson, David P. Faxon, Valentin Fuster, Raymond J. Gibbons, Gabriel Gregoratos, Jonathan L. Halperin, Loren F. Hiratzka, Sharon Ann Hunt, Alice K. Jacobs, and Joseph P. Ornato, *J. Am. Coll. Cardiol.* 2004;44:671-719. doi:10.1016/j.jacc.2004.07.002; ACC/AHA guidelines

for the management of patients with ST-Elevation of myocardial infarction executive summary: A report of the American CollegeCardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines.

12. Schomig A, Mehilli J, Antoniucci D, Ndrepepa G, Markwardt C, Di Pede F, Nekolla SG, Schlotterbeck K, Schuñhlen H, Pache J, Seyfarth M, Martinoff S, Benzer W, Schmitt C, Dirschinger J, Schwaiger M, Kastrati A; Beyond 12 h Reperfusion Alternative Evaluation (BRAVE-2) Trial Investigators. Mechanical reperfusion in patients with acute myocardial infarction presenting more than 12 hours from symptom onset: a randomized controlled trial. JAMA 2005;293:2865–2872.

13. Thomas R. Kanso A. and Sedor JR Chronic Kidney Disease and Its Complications Prim Care. 2008 June ; 35(2): 329–vii.

14. Alcázar R. Egocheaga MI. Orte JL. Lobos M, González E. Álvarez F., J. L. Górriz, JF. Navarro y Martín de Francisco AL. Documento de consenso SEN-semFYC sobre la enfermedad renal crónica Nefrología 2008; 28 (3) 273-282.

15. Adeera Levin MD, Brenda Hemmelgarn MD PhD, Bruce Culleton MD MSc, Sheldon Tobe MD, Philip McFarlane MD PhD, Marcel Ruzicka MD PhD, Kevin Burns MD, Braden Manns MD MSc, Colin White MD, Francoise Madore MD MSc, Louise Moist MD MSc, Scott Klarenbach MD MSc, Brendan Barrett MD MSc, Robert Foley MD MSc, Kailash Jindal MD, Peter Senior MBBS PhD, Neesh Pannu MD MSc, Sabin Shurraw MD, Ayub Akbari MD, Adam Cohn MD, Martina Reslerova MD PhD, Vinay Deved MD, David Mendelssohn MD, Gihad Nesrallah MD, Joanne Kappel MD, Marcello Tonelli MD SM, for the Canadian Society of Nephrology Guidelines for the management of chronic kidney disease CMAJ , november 18, 2008, 179(11)

16. Graves J. Diagnosis and Management of Chronic Kidney Disease, Mayo Clin Proc. 2008;83(9):1064-1069
17. Skorecki K. Green J.. Brenner BM. Insuficiencia renal crónica. Harrison, principios de medicina interna, 16ª edición.
18. Wühl E. & Schaefer F. Therapeutic strategies to slow chronic kidney disease progression, *Pediatr Nephrol* (2008) 23:705–716
19. Schneider DJ. On defining aspirin resistance. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46:1710-1.
20. Kunapuli SP, Daniel JL. P2 receptor subtypes in the cardiovascular system. *Biochem J*. 1998;336:513-23
21. Mills DC, Puri R, Hu CJ, Minniti C, Grana G, Freedman MD, et al. Clopidogrel inhibits the binding of ADP analogues to the receptor mediating inhibition of platelet adenylate cyclase. *Arterioscler Thromb*. 1992;12:430-6.
22. Savi P, Laplace MC, Maffrand JP, Herbert JM. Binding of [3H]-2-methylthio ADP to rat platelets: effect of clopidogrel and ticlopidine. *J Pharmacol Exp Ther*. 1994;269:772-7
23. Patrono C. Pharmacology of antiplatelet agents. In: Loscalzo J, Schafer AI, editors. *Thrombosis and Hemorrhage*. Baltimore: William & Wilkins; 1998, p. 1181–92.
24. Patrono C, Collier B, Dalen JE et al. Platelet-Active Drugs: The relationships among dose, effectiveness, and side effects. *Chest* 2001;119:39S–63S.

25. Carlo Patrono (Chairperson)\* (Italy), Fedor Bachmann (Switzerland), Colin Baigent (UK), Christopher Bode (Germany), Raffaele De Caterina (Italy), Bernard Charbonnier (France), Desmond Fitzgerald (Ireland), Jack Hirsh (Canada), Steen Husted (Denmark), Jan Kvasnicka (Czech Republic), Gilles Montalescot (France), Luis Alberto Garcí'a Rodríguez (Spain), Freek Verheugt (The Netherlands), Jozef Vermylen (Belgium), Lars Wallentin (Sweden); The Task Force on the Use of Antiplatelet Agents in Patients with Atherosclerotic Cardiovascular Disease of the European Society of Cardiology

26. CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet* 1996;**348**:1329–39.

27. Steinhubl SR, Berger PB, Mann JT 3rd et al. Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. *JAMA* 2002;**288**:2411–20.

28. Baigent C, Burbury K, Wheeler D. Premature cardiovascular disease in chronic renal failure. *Lancet* 2000;**356**:147–52.

29. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Prevention of death, myocardial infarction and stroke by antiplatelet therapy in high-risk patients. *BMJ* 2002;**324**:71–86.

30. Jubilerer SJ. Hemostatic abnormalities in renal disease. *Am J Kidney Dis* 1985;**5**:219–25.

31. Dabit Arzamendi<sup>a</sup>; Xavier Freixa<sup>a</sup>; Maria Puig<sup>a</sup>; Magda Heras<sup>a</sup> a Servicio de Cardiología. Hospital Clínic. IDIBAPS. Barcelona. España. *Rev Esp Cardiol*.



2006;6(Supl H):2-10; Mecanismo de acción de los fármacos antitrombóticos

32. Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC, Coresh J, Culleton B, Hamm LL, McCullough PA, Kasiske BL, Kelepouris E, Klag MJ, Parfrey P, Pfeffer M, Raij L, Spinosa DJ, Wilson PW. Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease: a statement from the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention. *Hypertension* 2003;42:1050–1065.

33. Anavekar NS, McMurray JJ, Velazquez EJ, Solomon SD, Kober L, Rouleau JL, White HD, Nordlander R, Maggioni A, Dickstein K, Zelenkofske S, Leimberger JD, Califf RM, Pfeffer MA. Relation between renal dysfunction and cardiovascular outcomes after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2004;351:1285–1295.

34. Assali AR, Brosh D, Ben-Dor I, Solodky A, Fuchs S, Teplitzky I, Kornowski R. The impact of renal insufficiency on patients' outcomes in emergent angioplasty for acute myocardial infarction. *Catheter Cardiovasc Interv* 2007;69:395–400.

35. Gilbert Deray,<sup>1</sup> C. Bagnis,<sup>1</sup> Rémi Brouard,<sup>2</sup> José Necciari,<sup>2</sup> Anne F. Leenhardt,<sup>2</sup> Françoise Raymond <sup>1</sup> and Alain Baumelou<sup>1</sup>, *Clin Drug Invest* 1998 Oct; 16 (4): 319-328 ; Clopidogrel Activities in Patients with Renal Function Impairment

36. Deray G, Bagnis C, Brouard R, Necciari J, Leenhardt AF, Raymond F, Baumelou A. Clopidogrel activities in patients with renal function impairment. *Clin Drug Invest* 1998; 4:319–328

37. Shlipak MG, Heidenreich PA, Noguchi H, Chertow GM, Browner WS, McLellan MB. Association of renal insufficiency with treatment and outcomes after myocardial infarction in elderly patients. *Ann Int Med* 2002; 137:555–562
38. Gibson MC, Pinto DS, Murphy AA, Morrow DA, Hobbach HP, Wiviott SD, et al. TIMI Study Group. Association of creatinine and creatinine clearance on presentation in acute myocardial infarction with subsequent mortality. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42:1535–1543.
39. Januzzi JL, Snapinn SM, DiBattiste PM, Jang IK, Theroux P. Benefits and safety of tirofiban among acute coronary syndrome patients with mild to moderate renal insufficiency. Results from the platelet receptor inhibition in ischemic syndrome management in patients limited by unstable signs and symptoms (PRISM-PLUS) trial. *Circulation* 2002; 105:2361–2367
40. Keltai, Mátyás<sup>a</sup>; Tonelli, Marcello<sup>b</sup>; Mann, Johannes F.E.<sup>c</sup>; Sitkei, Eva<sup>a</sup>; Lewis, Basil S.<sup>d</sup>; Hawken, Steven<sup>e</sup>; Mehta, Shamir R.<sup>e</sup>; Yusuf, Salim<sup>e</sup>; for the Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events (CURE) trial investigators. Volume 14(2), April 2007, pp 312-318. Renal function and outcomes in acute coronary syndrome: impact of clopidogrel
41. Wright RS, Reeder GS, Herzog CA, Albright RC, Williams BA, Dvorak DL, et al. Acute Myocardial infarction and renal dysfunction: a high-risk combination. *Ann Intern Med* 2002; 137:563–570