

CLOPIDOGREL

**Martínez Cruz S. Oficina Provincial de Prestaciones de Toledo.
Pérez Veiga JP. Servicio de Control Farmacéutico. Área de Farmacia del SESCAM**

Tras la comercialización del clopidogrel en el año 1999 y la ampliación de sus indicaciones en terapia combinada con ácido acetilsalicílico (AAS) en los años 2002 y 2006, la revisión de las últimas evidencias y recomendaciones disponibles resulta particularmente relevante teniendo en cuenta el destacado papel de la terapia antitrombótica en la prevención secundaria de la enfermedad cardiovascular y su repercusión en el consumo de recursos sanitarios.

INDICACIONES (1)

Prevención de eventos aterotrombóticos:

- En pacientes con infarto de miocardio (desde los primeros días hasta un máximo de 35 días), infarto cerebral (desde los 7 días hasta un máximo de 6 meses) y arteriopatía periférica establecida.
- En combinación con AAS en pacientes que sufren infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST y en pacientes que presentan síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST (angina inestable o infarto de miocardio sin onda Q), incluyendo aquellos que se han sometido a la colocación de un *stent* después de una intervención coronaria percutánea.

POSOLOGÍA (1)

La dosis recomendada es de 75 mg una vez al día. El tratamiento se debe iniciar con una dosis única de carga de 300 mg en el caso de síndrome coronario agudo, excepto en pacientes mayores de 75 años con infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST.

MECANISMO DE ACCIÓN (1)

Clopidogrel es un inhibidor de la agregación plaquetaria que actúa de forma análoga a la ticlopidina. Su metabolito activo inhibe selectiva e irreversiblemente la unión del ADP a su receptor plaquetario y la activación posterior del complejo GPIIb-IIIa mediada por el ADP.

FARMACOCINÉTICA (1)

Clopidogrel se administra por vía oral. Su absorción gastrointestinal es del 50% y no se ve afectada por los alimentos. Sufre biotransformación y su metabolito principal no activo se elimina por vía renal. No es necesario el ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal. El estado estacionario de inhibición de la agregación plaquetaria se alcanza entre 3 y 7 días después de la administración de dosis repetidas de 75 mg una vez al día. El efecto se mantiene hasta al menos 5 días después de suspender el tratamiento.

EFICACIA CLÍNICA (1-12)

- **Monoterapia:** clopidogrel en el ensayo CAPRIE que incluyó 19.185 pacientes con aterotrombosis, se mostró ligeramente más efectivo que el AAS, reduciendo el riesgo de aparición de nuevos acontecimientos isquémicos en un 8,7% [IC:95%: 0,2 a 16,4], aunque sin diferencias significativas en el análisis de la mortalidad total. Si bien el ensayo no fue diseñado para

calcular la eficacia en subgrupos individuales, se observó un mayor beneficio en pacientes con arteriopatía periférica, y menor en pacientes con infarto cerebral o en mayores de 75 años (1). A partir de este estudio, las posteriores revisiones de la evidencia disponible han determinado que la magnitud del beneficio adicional resulta modesta y estadísticamente incierta (2,3,4,5), considerándose al clopidogrel en las principales guías clínicas y documentos de consenso de expertos como una alternativa apropiada para pacientes de alto riesgo con enfermedad coronaria, cerebrovascular o enfermedad arterial periférica que presentan contraindicaciones para recibir AAS a dosis bajas (6,7,8).

- **Uso combinado de clopidogrel con AAS:** además de la evidencia de los beneficios de esta terapia combinada en pacientes tras la implantación de un *stent* (estudios CLASSICS y CREDO), tres grandes ensayos aleatorizados (CURE, CLARITY y COMMIT) han mostrado un beneficio adicional a la monoterapia con AAS en pacientes con síndromes coronarios agudos que, en su mayor parte, se restringe a la prevención de infartos de miocardio no fatales, siendo modesta o no significativa la reducción de la mortalidad (1,3,4,9). De acuerdo con estos estudios se ha recomendado el uso de esta terapia en períodos de tiempo entre 1 y 12 meses (3,7), estimándose favorablemente su relación coste-efectividad (10). En el año 2006 se han publicado los resultados del ensayo CHARISMA (11) en el que se ha estudiado durante un período de tiempo de 28 meses y en 15.603 pacientes con alto riesgo cardiovascular, la terapia combinada de AAS (75-162 mg por día) con clopidogrel (75 mg), en comparación con AAS a dosis bajas. Conforme al criterio primario de eficacia compuesto por la no presencia de infarto de miocardio, ACV o muerte por causa cardiovascular, este ensayo no ha mostrado beneficio estadísticamente significativo con la terapia doble, sugiriéndose a partir del controvertido (12) análisis por subgrupos a posteriori, que si bien puede existir un potencial beneficio para determinados pacientes de alto riesgo, que debe ser evaluado mediante estudios específicos, en pacientes con enfermedad cardiovascular estable o con múltiples factores de riesgo, no existiría beneficio adicional, incrementándose el riesgo de hemorragias de moderadas a graves (3,9,11,12). Así mismo la terapia doble en relación con la monoterapia con clopidogrel en pacientes con historia de acontecimientos isquémicos cerebrales, tal como ha mostrado el estudio MATCH, no reduce significativamente la incidencia de eventos vasculares recurrentes, e incrementa notablemente el riesgo de hemorragias con riesgo vital. Estos resultados sugieren que la

relación beneficio-riesgo de esta combinación en estos pacientes no es la misma que la que existe en pacientes con síndromes coronarios agudos (5,8).

- **Comparación con ticlopidina:** tres ensayos aleatorizados y cinco no aleatorizados han mostrando pocas diferencias en términos de eficacia y seguridad, tanto en monoterapia como en terapia combinada con AAS. Las ventajas del clopidogrel se refieren a su mejor tolerancia y a su administración en dosis única diaria (3).

EFECTOS ADVERSOS (1,13)

La tolerancia global del clopidogrel, observada en ensayos clínicos y en la experiencia postcomercialización, es buena y similar al AAS en cuanto a la incidencia total de hemorragias y de efectos adversos graves. Las hemorragias notificadas se han observado, principalmente, en el primer mes de tratamiento. En comparación con el AAS, el clopidogrel reduce de forma modesta los riesgos de hemorragia gastrointestinal, aunque no los de otras hemorragias, así como los de dispepsia y de estreñimiento, mientras que incrementa el riesgo de diarrea y erupción cutánea. Otros efectos adversos reportados han sido neuropenia, equimosis, hematoma y epistaxis. Los casos de neutropenia son mucho más raros que los registrados para la ticlopidina. La combinación de clopidogrel y AAS incrementa el riesgo de hemorragias en comparación con la monoterapia.

CONTRAINDICACIONES Y PRECAUCIONES (1)

Su uso está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática severa, hemorragia activa (úlceras pépticas o hemorragia intracraneal), y durante la lactancia materna. Se debe administrar con precaución en pacientes con insuficiencia hepática moderada y en pacientes con mayor riesgo de

hemorragia por traumatismo, cirugía u otras patologías. En el caso de cirugía programada, si se desea evitar el efecto antiagregante se debe suspender el tratamiento con clopidogrel 7 días antes de la intervención. No se dispone de datos clínicos en embarazo, por lo que se desaconseja su uso.

INTERACCIONES (1)

Por el riesgo de aumentar su potencial hemorrágico debe administrarse con precaución con otros fármacos que afecten la hemostasia, tales como antiagregantes plaquetarios, fármacos trombolíticos o anticoagulantes. Así mismo deben tomarse precauciones cuando sea precisa su administración conjunta con antiinflamatorios no esteroideos atendiendo a los estudios con naproxeno en los que se observó un aumento de la pérdida de sangre oculta gastrointestinal.

CONCLUSIONES

1. El clopidogrel constituye una buena alternativa para pacientes de alto riesgo con enfermedad aterotrombótica que presenten contraindicaciones para recibir AAS a dosis bajas.
2. En terapia combinada con AAS se ha aprobado y recomendado su uso en pacientes con síndromes coronarios agudos, en tratamientos entre 1 y 12 meses de duración.
3. La evidencia disponible en cuanto a falta de beneficio adicional e incremento del riesgo de hemorragias, no avala el uso de esta terapia doble en enfermedad cardiovascular estable o en la prevención de acontecimientos isquémicos cerebrales.

Principio activo	Nombres comerciales y presentaciones	DDD	CTD (€)
Clopidogrel*	Iscover®, Plavix®	75 mg	2,06
Ticlopidina*	Tiklid®, Ticlodone®, Ticlopidina EFG® (250 mg - 20/50 comprimidos)	500 mg	0,89
AAS	Adiro®, Tromalyt®, Bioplak®, AAS® (100 a 300 mg- 20/28/30 comprimidos)	1 comprimido	0,06-0,11

* medicamentos que requieren visado

Fuente: Nomenclator Digitalis. Octubre 2007.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ficha técnica Iscover® y Plavix®. Agencia Española del Medicamento. Fecha de consulta: noviembre 2007.
2. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. BMJ. 2002;324:71-86. Fe de erratas en: BMJ. 2002;324:141.
3. Eshaghian S, Kaul S, Amin S, Shah PK, Diamond GA. Role of Clopidogrel in Managing Atherothrombotic Cardiovascular Disease. Ann Intern Med. 2007;146:434-441.
4. Wilbert S. Aronow. Use of Antiplatelet Drugs in Secondary Prevention in Older Persons With Atherothrombotic Disease. Journal of Gerontology: Medical Sciences 2007, Vol. 62A, No. 5, 518-524.
5. Gorelick P, Sechenova O, Hennekens CH. Evolving Perspectives on Clopidogrel in the Treatment of Ischemic Stroke. Journal of Cardiovascular Pharmacology and Therapeutics. Volume 11 Number 4 December 2006 245-248.
6. Sociedad Europea de Cardiología. Documento de Consenso de Expertos sobre el uso de agentes antiplaquetarios. Rev Esp Cardiol 2004;57(10):963-80.
7. Smith SC, Allen J, Blair SN, Bonow RO, Brass LM, Fonarow GC, et al, Pearson T, Pfeffer MA, Taubert KA. AHA/ACC guidelines for secondary prevention for patients with coronary and other atherosclerotic vascular disease: 2006 update. J Am Coll Cardiol 2006;47:2130-9. doi:10.1016/j.jacc.2006.04.026.
8. Sacco RL, Adams R, Albers G, Alberts MJ, Benavente O, Furie K, et al. Guidelines for Prevention of Stroke in Patients With Ischemic Stroke or Transient Ischemic Attack: A Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association Council on Stroke: Co-Sponsored by the Council on Cardiovascular Radiology and Intervention: The American Academy of Neurology affirms the value of this guideline. Stroke 2006;37:577-617.
9. Keller TT, Squizzato A, Middeldorp S. Clopidogrel plus aspirin versus aspirin alone for preventing cardiovascular disease. Cochrane Database of Systematic Reviews 2007, Issue 3. Art. No.: CD005158. DOI: 10.1002/14651858.CD005158.pub2.
10. Badia X, Bueno H, González Juanatey JR, Valentín V, Rubio M. Análisis de la relación coste-efectividad a corto y largo plazo de clopidogrel añadido a la terapia estándar en pacientes con síndrome coronario agudo en España. Rev Esp Cardiol. 2005;58: 1385-95.
11. Bhatt DL, Fox KA, Hacke W, Berger PB, Black HR, Boden WE, et al. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. N Engl J Med. 2006;354:1706-17.
12. Pfeffer MA, Jarcho JA. The charisma of subgroups and the subgroups of CHARISMA. N Engl J Med 2006;354:1744-1746.
13. Kenneth R. McQuaid, Laine L. Systematic Review and Meta-analysis of Adverse Events of Low-dose Aspirin and Clopidogrel in Randomized Controlled Trials. The American Journal of Medicine (2006) 119, 624-638.

Comité de Redacción:

Arroyo Pineda V, Fernández-Corada Sánchez A, Horta Hernández A, Martínez Cruz S, Pérez Rodríguez I, Rosa Rubio A, Fernández Agüero I, Ortiz Marfín T, Sánchez de la Nieta MD, Lara Sánchez C, Jiménez de Andrés E.

Consejo Editorial:

Área de Farmacia del SESCAM; Comisiones del Uso Racional del Medicamento de las Gerencias de Atención Primaria de Albacete, Alcázar de San Juan, Ciudad Real, Cuenca, Guadalajara, Puertollano, Talavera de la Reina, Toledo y Comisiones de Farmacia y Terapéutica del Complejo Hospitalario de Albacete, Hospital Comarcal de Hellín, Complejo Hospitalario de Ciudad Real, Hospital La Mancha Centro, Hospital Virgen de Altagracia, Hospital Gutiérrez Ortega, Hospital Santa Bárbara, Hospital Virgen de la Luz, Hospital General Universitario de Guadalajara, Hospital Virgen de la Salud de Toledo, Hospital Nacional de Paraplégicos, Hospital Virgen del Valle y Hospital Ntra. Sra. del Prado.



Edita SESCAM - Área de Farmacia.

Dirección de correo: Eduardo Jiménez de Andrés. Secretaría Comité de Redacción. Área de Farmacia SESCAM. C/Huérfanos Cristinos 5. Toledo 45005. Teléfono: 925/27.43.90 Fax: 925/27.41.44 e-mail: burm@sescam.jccm.es

I.S.S.N.: 1576-2408

D.L.: GU-142-2000

NIPO: 352-00-029-6