

CLOPIDOGREL+ÁCIDO ACETILSALICÍLICO

Díez de Celis C. S.º de Farmacia de la GAP de Ciudad Real. Flor García A. Servicio de Farmacia del Hospital Virgen de la Luz de Cuenca.

Clopidogrel+Ácido acetilsalicílico (CLO+AAS) es una nueva asociación a dosis fijas de dos fármacos antiagregantes comercializados desde hace muchos años en la UE y con demostrada eficacia terapéutica. La información sobre eficacia y seguridad de esta asociación a dosis fijas se ha extrapolado a partir de los resultados de los ensayos clínicos en los que cada principio activo se administraba en una forma farmacéutica diferente, mediante los correspondientes estudios de bioequivalencia. Su asociación puede suponer una ventaja en cuanto a comodidad para el paciente y cumplimiento terapéutico, pero también un riesgo de prolongar la duración del tratamiento más allá de la recomendado o incluso de duplicidad terapéutica, puesto que CLO+AAS se debe utilizar en pacientes en tratamiento previo con ambos fármacos por separado.

INDICACIONES

La asociación CLO+AAS a dosis fijas está indicada para la prevención de acontecimientos aterotrombóticos en pacientes adultos que ya están en tratamiento con ambos fármacos por separado. Esta combinación es, por tanto, el tratamiento de continuación en¹:

- Síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST (angina inestable o infarto agudo de miocardio sin onda Q), incluyendo pacientes a los que se les ha colocado un **stent** después de una intervención coronaria percutánea.
- Pacientes con infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST, que son candidatos a terapia trombolítica.

POSOLOGÍA

CLO+AAS se administra por vía oral. Cada comprimido de la asociación contiene 75 mg de CLO y 100 mg de AAS. Se debe administrar un comprimido al día, en pacientes en los que ya se ha iniciado el tratamiento con CLO y AAS por separado, durante un tiempo máximo de¹:

- **12 meses en pacientes con síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST.** La duración óptima del tratamiento no se ha establecido formalmente, aunque los datos de los ensayos clínicos realizados hasta la fecha apoyan su utilización hasta 12 meses y se ha observado un beneficio máximo a los 3 meses.
- **4 semanas en pacientes con infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST.** El tratamiento se debe iniciar lo antes posible, después de que comiencen los primeros síntomas, y continuarse durante al menos cuatro semanas. En esta situación clínica no se ha estudiado el beneficio de la combinación de CLO+AAS más allá de este período de tiempo.

MECANISMO DE ACCIÓN Y FARMACOCINÉTICA

Los dos principios activos de la asociación son “inhibidores de la agregación plaquetaria” y actúan por mecanismos complementarios. CLO es un profármaco que se metaboliza a través del CYP450 en su metabolito activo, el cual inhibe de forma selectiva e irreversible la unión del adenosín difosfato (ADP) a su receptor plaquetario. La administración de dosis repetidas de CLO 75 mg/día produce, desde el primer día,

una inhibición considerable de la agregación plaquetaria, que aumenta progresivamente y alcanza el estado estacionario entre el día 3 y el 7. AAS inhibe de forma irreversible la enzima “ciclooxigenasa” responsable de la formación del agregante plaquetario tromboxano A2. El efecto de ambos fármacos permanece durante toda la vida de las plaquetas (7-10 días)¹.

EFICACIA CLÍNICA

La autorización² de esta asociación se basa principalmente en los estudios de bioequivalencia, iguales a los que se exigen a los genéricos respecto al medicamento de marca original. En ellos, se ha comparado la cantidad y la velocidad de absorción de CLO y AAS administrados en la misma forma farmacéutica frente a la administración de cada uno de ellos por separado.

Los resultados favorables de estos estudios de bioequivalencia, han permitido extrapolar los datos de eficacia de la doble antiagregación, procedentes de tres ensayos clínicos controlados, aleatorizados y doble ciego (CURE, CLARITY y COMMIT). El ensayo CURE se realizó en pacientes con síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST, que recibieron CLO+AAS o AAS solo, añadidos al tratamiento estándar, durante un período mínimo de 3 meses hasta un máximo de 1 año. Los ensayos CLARITY y COMMIT se realizaron en pacientes con IAM con elevación del segmento ST, a los que se añadió CLO o placebo a su tratamiento estándar con AAS, durante un máximo de 4 semanas. En todos los ensayos, el claro beneficio de CLO en combinación con AAS, en las principales variables cardiovasculares estudiadas, apoya las indicaciones autorizadas para esta asociación y su uso en períodos de tiempo entre 1 y 12 meses^{2,3}.

SEGURIDAD

El perfil de seguridad de la combinación a dosis fijas de CLO y AAS, al igual que el de eficacia, se ha extrapolado a partir de los datos de los mismos ensayos clínicos citados anteriormente. En todos ellos, la hemorragia es la reacción adversa notificada con mayor frecuencia. Así, los efectos secundarios observados entre 1 y 10 de cada 100 pacientes, son hematomas, epistaxis y hemorragia gastrointestinal, además de diarrea, dolor abdominal y dispepsia.

CLO+AAS está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal grave, insuficiencia hepática grave, hemorragia patológica activa (úlceras pépticas o hemorragia intracraneal) y tercer trimestre

de embarazo. En casos de intervención quirúrgica que requiera la suspensión de la doble antiagregación, se debe hacer 7 días antes. Se desaconseja el uso concomitante con inhibidores del CYP2C19 (enzima responsable de la formación del metabolito activo de clopidogrel): omeprazol y esomeprazol, fluvoxamina, fluoxetina, moclobemida, voriconazol, fluconazol, ticlopidina, ciprofloxacino, cimetidina, carbamazepina, oxcarbazepina y cloranfenicol¹.

LUGAR EN TERAPÉUTICA

Una de las intervenciones terapéuticas más eficaces para prevenir la enfermedad cardiovascular es la antiagregación plaquetaria, principalmente en prevención secundaria. En el caso concreto de la enfermedad coronaria, y tras un síndrome coronario agudo, puede ser necesario recurrir a la terapia antiagregante dual (TAD). En estos casos, el régimen más habitual es el que combina el tratamiento crónico con AAS y CLO por un período de tiempo limitado, generalmente no superior al año, tal como indican actualmente las guías de práctica clínica^{4,5}.

Si bien, el perfil de eficacia y seguridad de la TAD está bien establecido, no ocurre lo mismo con la duración óptima de este tratamiento. Así, durante el año 2011, se han presentado en congresos internacionales los resultados (todavía no publicados) de dos grandes estudios, que sugieren que la administración de CLO+AAS durante 6 meses, podría tener la misma eficacia y con menos efectos secundarios, que si se utilizan durante 12 meses (estudio EXCELLENT)⁶ o 24 meses (estudio PRODIGY)⁷. Otro estudio reciente⁸ también concluye que extender la TAD más allá de los 12 meses no mejora la eficacia ni la seguridad frente a la terapia con AAS sólo. En cualquier caso, los resultados se deben interpretar con precaución hasta la publicación de todos los datos y conclusión de otros ensayos (estudio DAPT)⁹, que

ayuden a clarificar la validez de las recomendaciones actuales sobre la duración óptima de la TAD.

Por último, hay otros aspectos que atañen exclusivamente a la presentación de CLO y AAS en la misma forma farmacéutica. Por un lado, administrar los dos principios activos en el mismo comprimido, podría mejorar el cumplimiento terapéutico, lo que sería una ventaja. Por otro lado, también podría aumentar el riesgo de prolongar la duración de la TAD más allá de lo recomendado, o incluso de duplicidad terapéutica, puesto que CLO+AAS se debe utilizar en pacientes en tratamiento previo con ambos fármacos por separado. Sin embargo, hasta el momento, ninguno de estos aspectos está avalado por estudios adecuados, que permitan establecer el verdadero papel de CLO y AAS asociados en la misma forma farmacéutica.

CONCLUSIONES

1. El perfil de eficacia y seguridad de la terapia antiagregante dual está bien establecido.
2. La duración máxima de la doble antiagregación no debe sobrepasar los 12 meses, a la espera de que se publiquen nuevos datos que pueden avalar una duración menor.
3. La ventaja de administrar CLO+AAS en un mismo comprimido podría ser la mejora del cumplimiento terapéutico, si bien, en los tratamientos más cortos puede que no sea relevante.
4. Los principales inconvenientes son que se puede prolongar la doble antiagregación más allá del tiempo recomendado y dar lugar a duplicidad terapéutica si no se suspenden ambos fármacos por separado, lo que aumentaría el riesgo de efectos adversos.
5. No se han realizado estudios específicos que permitan establecer el verdadero papel de CLO y AAS asociados en la misma forma farmacéutica.

| Presentaciones: | DuoPlavin® 75 mg/100 mg 28 comprimidos recubiertos con película; DuoCover® 75 mg/100 mg 28 comprimidos recubiertos con película (22,85 €). |
|---|--|
| Grupo terapéutico: | B01AC. Antiagregantes plaquetarios en asociación. |
| Condiciones de dispensación: | Receta médica. Visado de inspección. |
| COSTE TRATAMIENTO/DÍA COMPARATIVO | |
| ASOCIACIÓN CLO + AAA (75 MG/100 MG/24 H) | 0,82 € |
| CLOPIDOGREL 75 MG/24 H | 0,75 € |
| AAS 100 MG/24 H | 0,05 € |

Fuente: Nomenclátor Digitalis febrero 2012

BIBLIOGRAFÍA

1. Ficha técnica Clopidogrel/Ácido acetilsalicílico: DuoPlavin®. Laboratorio Sanofi Aventis. Disponible en: <https://sinaem4.agemed.es/consaem/fichasTecnicas.do?metodo=buscar>
2. Comité de Medicamentos de Uso Humano. Informe Europeo Público de Evaluación (EPAR). DuoPlavin. DCI: clopidogrel/acetylsalicylic acid. Procedure N° EMEA H/C/001143; Revisión 1; Publicación 05-06-2009. (Consultado 3-1-2012). Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Public_assessment_report/human/001143/WC500087028.pdf
3. Martínez Cruz S, Pérez Veiga JP. Clopidogrel. Hoja de Evaluación de Medicamentos de Castilla-La Mancha 2007; Vol. VIII, N.º 9.
4. Hamm CW, Bassand JP, Agewall S et al. ESC Guidelines for management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. Eur Heart J. 2011; 32: 2999-3054.
5. Van de Werf F, Bax J, Betriu A et al. Guía de práctica clínica de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC). Manejo del infarto agudo de miocardio en pacientes con elevación persistente del segmento ST. Rev Esp Cardiol. 2009; 62:e1-e47.
6. Park KW, Yoon JH, Kim JS et al. Efficacy of Xience/promus versus Cypher in rEducing Late Loss after stENTing (EXCELLENT) trial: study design and rationale of a Korean multicenter prospective randomized trial. Am Heart J 2009; 157: 811-817.
7. Valgimigli M, Campo G, Percoco G et al. Randomized comparison of 6-versus 24-month clopidogrel therapy after balancing anti-intimal hyperplasia stent potency in all comers patients undergoing percutaneous coronary intervention. Design and rationale for the PROlonging Dual-antiplatelet treatment after Grading stent-induced Intimal hyperplasia study (PRODIGY). Am Heart J 2010; 160: 804-11.
8. Park SJ, Park DW, Kim YH et al. Duration of dual antiplatelet therapy after implantation of drug-eluting stents. N Eng J Med 2010; 362: 1374-82.
9. Mauri L, Kerciakes DJ, Normand SLT et al. Rationale and design of the dual antiplatelet therapy study, a prospective, multicenter, randomized, double-blind trial to assess the effectiveness and safety of 12 versus 30 months of dual antiplatelet therapy in subjects undergoing percutaneous coronary intervention with either drug-eluting stent or bare metal stent placement for the treatment of coronary artery lesions. Am Heart J 2010; 160: 1039-41.

Comité de Redacción:

Comité de Redacción: Arroyo Pineda V, Fernández-Corada Sánchez A, Martín Alcalde E, Martínez Cruz S, Pérez Rodríguez I, Rubio Salvador AR, Ortiz Martín T, Sánchez de la Nieta MD, Tejada Cifuentes F, Alonso Moreno FJ, Martínez García R, Flor García A, Lara García-Escribano S, 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, Talavera de la Reina, Toledo y Comisiones de Farmacia y Terapéutica del Área de Salud de Puertollano, del Complejo Hospitalario de Albacete, Hospital Comarcal de Hellín, Hospital General de Ciudad Real, Hospital La Mancha Centro, Hospital Virgen de Altagracia, Hospital Gutiérrez Ortega, Hospital Virgen de la Luz, Hospital General Universitario de Guadalajara, Complejo Hospitalario de Toledo, Hospital Nacional Parapléjicos, 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. Avenida Río Guadiana, 4. Toledo 45071. Teléfono: 925/2741.00 Fax: 925/2741.44 e-mail: burm@sescam.jccm.es

I.S.S.N.: 1576-2416

D.L.: GU-142-2000