

MEDICAMENTOS

INFORMACIÓN Y EVALUACIÓN DE NOVEDADES TERAPÉUTICAS

INFORME

Nº: 5

Principio activo: **Clopidogrel**

Especialidades: **ISCOVER®**, **PLAVIX®**

Fecha de la última revisión: Enero 2001

Revisores: Horga JF, Lasso de la Vega MC, Zapater P.

CONTENIDO

Ficha informativa

Informe y Evaluación

Ficha Técnica remitida por el laboratorio:

- **PLAVIX®**

ELABORADO POR:

Unidad de Farmacología Clínica

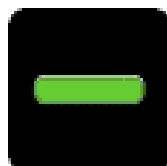
Hospital General Universitario de Alicante

Dirección General para la Prestación Farmacéutica

FICHA Nº: 5

CLOPIDOGREL (DCI); Iscover®; Plavix®

Última Actualización: Enero de 2001



LEENDA		Medicamento de referencia		Avance Terapéutico
		Nuevos fármacos de un grupo		No Avance Terapéutico
		Nuevas especialidades generadas		Medicamento Especial
		Grupos farmacológicos		

EFICACIA

Clopidogrel (75 mg/24h durante 1-3 años) disminuye un 8.7% más que aspirina (325 mg/24h) el riesgo de infarto de miocardio, ictus isquémico y/o muerte vascular en pacientes con enfermedad vascular aterosclerótica. Se estima que la eficacia es un 30% mayor que placebo.

TOXICIDAD MÁS RELEVANTE

Frecuencia de eventos adversos, frente a aspirina: trastornos neurológicos (22.3% vs 23.8%), hemorrágicos (9.3% vs 9.3%), dolor abdominal (5.6% vs 7.1%), diarrea (4.5 vs 3.4), rash (4.2% vs 3.5%), prurito (3.3% vs 1.6%), hemorragias digestivas (2% vs 2.7%), hemorragias graves (1.4% vs 1.6), erupciones graves (0.26% vs 0.1), neutropenia (0.1% vs 0.17%; graves: 0.05% vs 0.04%). Tras su comercialización se han comunicado casos aislados de púrpura trombótica trombocitopénica, angioedema, reacciones anafilactoides y síndrome hemolítico urémico.

COSTE / EFICACIA

Habría que tratar con clopidogrel 196 pacientes durante un año para prevenir un evento vascular más que los que se prevendrían si tratásemos a esos pacientes con aspirina durante ese año. La prevención de este evento tendría un coste de 7.400.000 a 29.000.000 pts., dependiendo de que se consideren o no otros costes evitados (hospitalización, medicamentos).

INDICACIONES AUTORIZADAS

Reducción de eventos ateroscleróticos (infarto de miocardio, infarto cerebral, muerte de causa vascular) en pacientes con antecedentes de aterosclerosis sintomática definida por infarto cerebral isquémico (desde los 7 días hasta un máximo de 6 meses), infarto de miocardio (desde los pocos días hasta un máximo de 35 días) o arteriopatía periférica establecida.

APORTACIONES PRINCIPALES

Eficacia ligeramente superior a aspirina. Menor riesgo de neutropenia que ticlopidina. Toxicidad gastrointestinal y hemorragias digestivas menores que con aspirina.

Mecanismo de Acción y Farmacocinética

Clopidogrel es una tienopiridina que se ingiere vía oral como profármaco. Modifica selectiva e irreversiblemente el receptor P2 para ADP en la membrana de las plaquetas (Geiger y col, *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999;19:2007-11). Con dosis mantenidas de 75 mg/d el efecto máximo se alcanza a los 3-7 días; con dosis de choque de 375 mg, a las 5 horas. Se metaboliza completa y rápidamente por esterasas hepáticas; sólo se encuentra en la circulación sistémica su metabolito principal, también inactivo. No se conoce su biodisponibilidad ni volumen de distribución. Su(s) metabolito(s) activos son minoritarios, producidos por oxidación hepática. Es difícil relacionar la farmacocinética del metabolito principal con el efecto antiagregante; la relación dosis-efecto no se afecta de modo relevante en > 75 años o en insuficiencia renal o hepática leve-moderada. (Jarvis B, Simpson K. *Drugs* 2000; 60:347-77.)

Eficacia

Clopidogrel (75 mg/24h durante 1-3 años) disminuye significativamente un 8.7% más que aspirina (325 mg/24h) el riesgo de infarto de miocardio, ictus isquémico y/o muerte vascular en pacientes con enfermedad vascular aterosclerótica. (CAPRIE. *Lancet* 1996;348:1329-39). Se ha evaluado la eficacia de clopidogrel (75 mg/24h)+aspirina(100 mg/24h) vs ticlopidina (500 mg/24h)+aspirina (100 mg/24h) en la prevención de eventos adversos cardíacos y no cardíacos tras la colocación de stent coronarios como objetivo primario, en un ensayo controlado (Müller y cols. *Circulation* 2000;101:590-3). Con ticlopidina se registran menos eventos cardíacos que con clopidogrel, pero no de modo significativo (1.7% vs 3.1%; $p=0.24$); los eventos no cardíacos son significativamente mayores con ticlopidina (9.6% vs 4.5%; $p=0.01$). No se ha comparado directamente clopidogrel con ticlopidina.

Seguridad

En el ensayo CAPRIE la frecuencia de eventos adversos fué (vs aspirina): cefaleas, mareos, vértigo y depresión (22.3% vs 23.8%); trastornos hemorrágicos (9.3% vs 9.3%), dolor abdominal (5.6 vs 7.1), dispepsia (5.2 vs 6.1), diarrea (4.5 vs 3.4), rash (4.2% vs 3.5%), prurito (3.3% vs 3.3%), estreñimiento (2.3% vs 3.3%), hemorragias digestivas (2% vs 2.7%), gastritis (0.8% vs

1.4%), úlcera (0.7% vs 1.2%), hemorragias graves (1.4% vs 1.6%), hemorragias digestivas graves (0.5% vs 0.7%), hemorragias intracraneales (0.35% vs 0.49%), erupciones graves (0.26% vs 0.1%), trombocitopenia (0.26% vs 0.26%), neutropenia (0.1% vs 0.17%), neutropenias graves (0.05% vs 0.06%) (Harker y cols *Drug Saf* 1999;21:325-35). Se han descrito casos aislados de pseudoanafilaxia, broncoespasmo síndrome hemolítico urémico, angioedema y púrpura trombótica trombocitopénica tras la comercialización. No hay evidencia de que genere fetotoxicidad en animales. No se han realizado estudios bien controlados en mujeres gestantes (categoría B). No se dispone de estudios en niños o adolescentes.

Pauta terapéutica e indicaciones

Clopidogrel ha sido autorizado para su uso en la reducción de eventos ateroscleróticos (infarto de miocardio, infarto cerebral, muerte de causa vascular) en pacientes con antecedentes de aterosclerosis sintomática definida por infarto cerebral isquémico reciente (desde los 7 días hasta un máximo de 6 meses), infarto de miocardio reciente (desde los pocos días –ver apartado precauciones- hasta un máximo de 35 días) o arteriopatía periférica establecida. La dosis recomendada es de 75mg una vez al día. Se puede administrar con o sin comida, y no parece necesario ajustar la dosis en ancianos. Debe utilizarse con precaución en insuficiencia renal o hepática. No precisa monitorizar neutropenia. En pacientes con hemorragias activas, hipersensibilidad al medicamento, insuficiencia hepática severa y lactancia materna está contraindicado.

Coste del tratamiento

El coste diario de un tratamiento preventivo con clopidogrel es de 411 pts, 25-45 veces superior al tratamiento con aspirina.

Lugar en la terapéutica

En base a los datos disponibles parece razonable recomendar clopidogrel como alternativa antiagregante en pacientes con aterosclerosis sintomática e intolerantes o alérgicos a aspirina. No debe reemplazar a aspirina como primera elección en todos los pacientes con aterosclerosis sintomática (salvo quizás en pacientes con arteriopatía periférica establecida). Está por clarificar su papel en pacientes con stent coronario, indicación aún no aprobada.

INFORME Y EVALUACIÓN

Informe N°: 5

Fármaco: CLOPIDOGREL

Denominación química: Alfa-(2-Clorofenil)-6,7-dihidrotieno[3,2-c]piridina-5(4H)acetato de metilo.
Composición cuantitativa: H 5.01% C 59.72% N 4.35% O 9.94% Cl 11.02% S 9.96%
Fórmula empírica: C₁₆H₁₆ClNO₂S

Peso molecular: 321.82

Fuente: <http://www.cof.es/bot/farma.htm>

Especialidades que contienen CLOPIDOGREL en España:

<u>Clase</u>	<u>Código</u>	<u>Nombre</u>
ESPEC.	656355	ISCOVER 75 MG 28 COMPRIMIDOS
ESPEC.	656553	PLAVIX 75 MG 28 COMPRIMIDOS

Fuente: <http://www.cof.es/bot/farma.htm>

Nombres del fármaco durante el desarrollo preclínico:

SR25990C (Cougell y Markham, 1997)

Indicaciones autorizadas en España: *Reducción de eventos ateroscleróticos (infarto de miocardio, infarto cerebral, muerte de causa vascular) en pacientes con antecedentes de aterosclerosis sintomática definida por infarto cerebral isquémico (desde los 7 días hasta un máximo de 6 meses), infarto de miocardio (desde los pocos días hasta un máximo de 35 días) o arteriopatía periférica establecida. (Ficha Técnica)*

Grupo Terapéutico: B01B1A: INHIBIDORES DE LA AGREGACIÓN PLAQUETARIA

Fuente: <http://www.cof.es/bot/farma.htm>

Dispensación: Receta médica

Régimen de aportación: CPD: Visado de inspección

Coste de las especialidades de Clopidogrel en España:

<u>Especialidad</u>	<u>Laboratorio</u>	<u>PVP (IVA incl.)</u>	<u>Fecha de alta</u>
ISCOVER 75 MG 28 COMPRIMIDOS	470: BRISTOL MYERS	10446 Pts	2/1/1999
PLAVIX 75 MG 28 COMPRIMIDOS	314: SANOFI SYNTHELABO	10446 Pts	2/1/1999

Fuente: <http://www.cof.es/bot/farma.htm>

INDICE

	Página
INDICE.....	6
A) Introducción.....	7
1.-Mecanismo de acción y grupo farmacológico.....	7
2.-Farmacocinética.....	9
2.1.- Absorción.....	9
2.2.- Distribución.....	10
2.3.- Metabolismo y excreción.....	10
2.4.- Farmacocinética: potenciales factores modificadores	11
B) Eficacia.....	12
B.1.) Tratamiento preventivo de la aparición de eventos isquémicos en pacientes de alto riesgo.....	12
1.- Eficacia frente a placebo y selección de dosis.....	12
2.- Eficacia comparada con aspirina.....	13
B.2.) Prevención de trombosis tras stents intravasculares..	15
1.- Eficacia frente a placebo y selección de dosis.....	15
2.- Eficacia frente a otros antiagregantes en stent coronario	15
3.- Eficacia frente a otros antiagregantes en stent carotídeo	16
C) Seguridad:.....	16
C.1.- Descripción.....	16
1.-Teratogénesis y efectos durante la lactancia..	16
2.-Eventos adversos frecuentes.....	18
2.1.- Comparado con aspirina.....	18
2.2.- Clopidogrel+aspirina vs ticlopidina+aspirina..	19
3.-Eventos adversos potencialmente graves.....	20
C.2.- Contraindicaciones y precauciones.....	21
1.-Contraindicaciones.....	21
2.-Precauciones.....	21
C.3.- Interacciones farmacológicas.....	22
D) Pauta terapéutica e indicaciones.....	23
E) Farmacoeconomía.....	24
1.- Precios comparativos.....	24
2.- Estudios de Farmacoeconomía.....	24
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	26

Informe N°: 5

Fármaco: **CLOPIDOGREL**

A) Introducción

La enfermedad vascular aterosclerótica, regional o generalizada, es una causa frecuente de episodios vasculares isquémicos. En la mayoría de estos pacientes, los episodios isquémicos son provocados por la formación de trombos sobre las placas ateroscleróticas fisuradas. Parece lógico, por lo tanto, suponer que los pacientes que presentan evidencia clara de aterosclerosis (infarto de miocardio, infarto cerebral isquémico, enfermedad arterial periférica establecida), podrían beneficiarse con la aplicación de medidas preventivas generales, control de factores de riesgo específicos, o modificación quirúrgica de los vasos lesionados (Fareed y Messmore 1999; Zusman y cols 1999).

Existen también otras medidas, de carácter terapéutico no regional, que han demostrado su eficacia en distintos grupos de pacientes con enfermedad vascular aterosclerótica, como la administración de fármacos del tipo de los anticoagulantes o los antiagregantes plaquetarios, que actúan inhibiendo la formación y/o la progresión del trombo (Schafer 1996). Desde finales de 1970, el tratamiento de pacientes con enfermedad cerebrovascular con antiagregantes plaquetarios como la aspirina o ácido acetilsalicílico (AAS) se ha convertido en una práctica habitual para la prevención de nuevos acontecimientos vasculares: el estudio publicado en 1994 por Antiplatelet Trialist' Collaboration estableció que en pacientes con accidentes isquémicos transitorios o con ictus previo, el tratamiento antiplaquetario reduce la incidencia de ictus no fatales en un 23%. Clopidogrel es un antiagregante plaquetario de desarrollo reciente, utilizado con este fin.

1.- Mecanismo de acción y grupo farmacológico

El adenosín difosfato (ADP) es un importante activador de la agregación plaquetaria, y se encuentra en altas concentraciones en los gránulos de éstos elementos formes. El ADP induce la agregación de las plaquetas al activar un receptor específico situado en la superficie externa de la membrana, lo que genera cambios en la concentración intracelular de calcio y la expresión y ensamblaje de receptores para fibrinógeno en la superficie de la plaqueta. El más importante de estos receptores es el

complejo glicoproteico IIb/IIIa, y es la vía final común utilizada por todos los mecanismos que inducen la agregación plaquetaria (Jin y cols, 1998; George, 2000).

Clopidogrel es una tienopiridina, química y farmacológicamente muy similar a ticlopidina, que actúa modificando selectiva e irreversiblemente el receptor P2 (probablemente P2YAC) para ADP en la superficie de la membrana de la plaqueta, inhibiendo como consecuencia de modo selectivo la unión de ADP a dicho receptor, y por tanto la activación del complejo GP IIb/IIIa mediada por ADP. Aunque es necesaria la biotransformación de clopidogrel para que éste fármaco pueda inhibir la agregación plaquetaria, sólo recientemente se han identificado metabolitos que pueden ser considerados responsables de dicho efecto (Savi y cols, 1996; Sharis y cols, 1998; Geiger y cols, 1999; Jarvis y Simpson, 2000; Savi y cols, 2000).

Clopidogrel también inhibe la agregación plaquetaria inducida por otros agonistas distintos del ADP. Esta inhibición es debida al bloqueo del efecto amplificador de la agregación plaquetaria que se pone en marcha por la actuación del ADP liberado por las plaquetas cuando éstas comienzan a agregarse tras diversos estímulos, como trombina o colágeno. No obstante, esta acción de clopidogrel es transitoria y revierte si se incrementa la concentración del factor estimulante; la administración de 75 mg/día de clopidogrel durante 4-28 días a voluntarios sanos no modificó la agregación plaquetaria inducida por colágeno *ex vivo* en plasma rico en plaquetas obtenido de estos sujetos (Klinkhardt y cols, 2000). Estudios recientes en diferentes modelos animales de trombosis, indican que la actividad antitrombótica de clopidogrel puede aumentar si se asocia con aspirina (Harker y cols, 1998; Herbert y cols, 1998).

Al modificar irreversiblemente el receptor de ADP, las plaquetas de los pacientes tratados con clopidogrel quedan alteradas permanentemente. Esta inhibición, que es dosis-dependiente, puede observarse a las dos horas de la administración de clopidogrel por vía oral (Jarvis y Simpson, 2000). Con dosis repetidas de 75 mg del fármaco, la inhibición de la función plaquetaria alcanza el 40-60% a los 3-7 días del comienzo del tratamiento, y el tiempo de hemorragia se prolonga 1.5 veces. Si se suspende la administración del fármaco, la agregación plaquetaria y el tiempo de hemorragia vuelven a sus valores basales en 5 días (Denninger y cols, 1999). En voluntarios sanos, tras la administración de 375 mg de clopidogrel puede detectarse inhibición de la agregación plaquetaria inducida por ADP a los 30 minutos, y se alcanza el efecto máximo a las 5 horas (Sarvic, 1999). Sin embargo, la inhibición por ticlopidina de la agregación plaquetaria inducida por ADP precisa de 7 días para alcanzar su efecto máximo (Di Perri y cols, 1991)

Clopidogrel pertenece al grupo de los fármacos inhibidores de la agregación plaquetaria. En el mercado español, con estas indicaciones, se dispone también de aspirina, de dipyridamol y de otra tienopiridina, ticlopidina. Sus principales parámetros farmacocinéticos y farmacodinámicos comparativos se exponen en la tabla 1:

Tabla 1.- Perfil de distintos antiagregantes plaquetarios

Fármaco	Aspirina	Dipyridamol	Ticlopidina	Clopidogrel
<i>Mec. de acción</i>	Inhibición irreversible de la ciclooxigenasa plaquetaria	Inhibición de la nucleótido fosfodiesterasa plaquetaria	Inhibición irreversible de la unión de ADP a su receptor	Inhibición irreversible de la unión de ADP a su receptor,
<i>Absorción oral</i>	Rápida, extensa		Rápida, extensa >80%	Rápida, 50%
<i>T_{1/2} eliminación (h)</i>	0.25 (dosis-dependiente)	10	30-50	8*
<i>Efecto de la comida</i>	Retrasa la absorción	--	Aumenta biodisponibilidad	Apenas modifica o disminuye la biodisponibilidad*
<i>U a proteínas plasmáticas</i>	49%	Elevado	95%	94%*
<i>Metabolismo</i>	Hepático, por esterasas,	Hepático, por conjugación	Hepático, desde el producto inactivo al activo	Hepático, desde el producto inactivo al activo
<i>Metabolitos</i>	Menos activos	Inactivos	Activos	1 ó 2 activos

*Metabolito principal

2.- Farmacocinética.

2.1.- Absorción.

Tras la administración oral de 75 mg de clopidogrel, éste se metaboliza rápidamente por el hígado, y es difícil detectarlo en la circulación sistémica. Su principal metabolito, también inactivo, es un derivado carboxílico (SR26334) que conforma el 85% de producto plasmático derivado del clopidogrel. Sólo el 2% de producto derivado del clopidogrel se encuentra unido a plaquetas (Jarvis y Simpson 2000).

La absorción gastrointestinal de clopidogrel es rápida y podría alcanzar al 50% de la dosis administrada. La concentración plasmática pico (C máx) de SR26334 se alcanza en un tiempo (T máx) de una hora. La C máx es

lineal en un rango de dosis de clopidogrel de 50 a 150 mg, y la T máx no se modifica, lo que indica que los procesos absortivos y metabólicos no se saturan en este rango de dosis (Caplain y cols, 1999; Jarvis y Simpson 2000).

No se ha valorado la cinética de clopidogrel por vía IV, por lo que no existe información precisa sobre la biodisponibilidad oral del fármaco o su metabolito principal.

2.2.- Distribución

Clopidogrel y su principal metabolito se unen reversiblemente a proteínas plasmáticas en un 98% y 94% respectivamente, según datos de experimentos *in vitro*. Esta unión no es saturable hasta valores de concentraciones plasmáticas 30 veces superiores a los que se alcanzan con dosis repetidas de 75 mg/día. No se ha estimado el volumen de distribución (Vd) del fármaco (estudio LPR-201)

2.3.- Metabolismo y excreción

Como ya se ha indicado, clopidogrel se metaboliza rápidamente tras su administración, principalmente por esterasas hepáticas (no plasmáticas), a su derivado carboxílico. La vida media de eliminación ($t_{1/2e}$) de este compuesto, que se elimina principalmente por glucuroconjugación, es aproximadamente de 8 horas en voluntarios sanos (Caplain y cols 1999). Los únicos metabolitos aislados que han mostrado alguna actividad antiagregante son un derivado tiol del metabolito 2-oxo-clopidogrel, y un derivado sulfóxido del metabolito principal (Savi y cols, 2000). De un modo cuantitativamente menos importante están implicados en el metabolismo de clopidogrel algunos citocromos hepáticos del tipo CYP1, CYP2 y CYP3. No obstante, la participación de estos citocromos es extraordinariamente relevante desde el punto de vista de la actividad terapéutica de clopidogrel, ya que los inductores de CYP1A potencian el efecto de clopidogrel, la inhibición o neutralización por anticuerpos específicos de este citocromo conlleva la inhibición de clopidogrel, y la inducción de CYP2B por fenobarbital, que favorece el metabolismo de clopidogrel a otros metabolitos, reduce significativamente su eficacia (Savi y cols, 1994).

2.4.-Farmacocinética: potenciales factores modificadores

En **pacientes mayores de 75** años las concentraciones plasmáticas de clopidogrel y su metabolito principal son significativamente mayores que para adultos jóvenes (30% de aumento en la C máx), pero no parece que esto conlleve una modificación importante del grado de agregación plaquetaria (en % sobre la situación basal) o del tiempo de hemorragia (Denninger y cols, 1999). No obstante, algunos revisores de la Food and Drug Administration (FDA) de los datos de estos estudios (estudio P1331) concluyen que el grado de inhibición de la agregación plaquetaria es mayor en los ancianos que en los jóvenes, ya que los ancianos parten de una situación basal un 56-64% mayor (medida como % amplitud de agregación según el método de Born) que la de los jóvenes; estos revisores estiman que se debe tener precaución en estos pacientes.

En algún estudio se ha observado que la inhibición de la agregación plaquetaria es menor en las **mujeres** que en los varones, aunque no se encuentran diferencias en el tiempo de hemorragia.

Las concentraciones plasmáticas del metabolito principal en los pacientes con **insuficiencia renal** severa (aclaramiento de creatinina 5-15 ml/min) son un 25% menores que en los pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina 30-60 ml/min). El efecto antiagregante plaquetario es un 25% menor en pacientes con insuficiencia renal severa, pero la prolongación del tiempo de hemorragia es similar en los tres grupos (Jarvis y Simpson, 2000). No se han comparado estos datos en pacientes con insuficiencia renal frente a controles sanos.

En pacientes cirróticos (Child-Pugh A y B) la C máx de clopidogrel tras 10 días de tratamiento es 50 veces mayor que en grupos controles, y ligeramente menor la C máx del metabolito principal (2.45 vs 2.67 µg/l); pero los valores de agregación plaquetaria y prolongación del tiempo de hemorragia no se modifican en estos pacientes (Slugg y cols, 2000).

Aunque la comida disminuye la C máx del metabolito principal en un 21% respecto a los controles en ayunas, no se modifica el área bajo la curva de las concentraciones plasmáticas (McEwen y cols, 1999), y tanto los autores del estudio como los revisores de la FDA de los datos comparados (estudio P1717) indican que los datos existentes no permiten concluir que la comida modifique significativamente la biodisponibilidad oral de clopidogrel.

B.- Eficacia

B.1.- Tratamiento preventivo de la aparición de eventos isquémicos en pacientes de alto riesgo

1.- Eficacia frente a placebo y selección de dosis.

No se han publicado estudios de eficacia de clopidogrel controlados con placebo. Como se ha comentado antes, tras el estudio publicado en 1994 por Antiplatelet Trialist' Collaboration, que estableció que en pacientes con accidentes isquémicos transitorios o con ictus previo, el tratamiento antiplaquetario reduce la incidencia de ictus no fatales en un 23% frente a placebo y en un 27% la combinación de ictus isquémico y/o infarto de miocardio (IM) y/o muerte vascular, se considera que en estos estudios el brazo control debe ser un antiagregante plaquetario, preferentemente aspirina (CAPRIE, 1996). El análisis de ensayos clínicos de aspirina controlados frente a placebo y del estudio CAPRIE permite a algunos autores, en base a la diferencia entre clopidogrel y aspirina, y entre esta y placebo, estimar la diferencia teórica existente entre clopidogrel y placebo. Así, para la variable combinada de ictus, IM o mortalidad vascular clopidogrel ofrecería una reducción estimada de riesgo relativa de un 30% comparado con placebo (CI 95% = 0.64-0.78; Fisher y cols, 2001).

Respecto a la selección de dosis, tampoco hay ensayos clínicos que hayan evaluado distintas pautas terapéuticas. Basándose en que no se conoce con precisión la relación entre el grado de inhibición de la agregación plaquetaria inducida por ADP y la reducción de eventos isquémicos, la dosis de clopidogrel elegida para los estudios en fase III ha sido aquella que inhibe la agregación plaquetaria inducida por ADP y prolonga el tiempo de hemorragia en un grado similar a la dosis de ticlopidina terapéuticamente eficaz (250 mg dos veces al día). Tras comparar en voluntarios sanos cinco niveles de dosis (de 10 a 100 mg/día) frente a placebo y 250 mg/12 h de ticlopidina, se encontró que la dosis de 75 mg fue equivalente a ticlopidina en la inhibición de la agregación plaquetaria y prolongación del tiempo de hemorragia; con 100mg/día de clopidogrel se incrementa el tiempo de hemorragia, pero no se modifica significativamente la inhibición de la agregación plaquetaria. En un estudio realizado en 150 pacientes con aterosclerosis los resultados fueron similares, y por lo tanto se seleccionó la dosis de 75mg/día para evaluar su eficacia en ensayos en fase III (Boneu y Destelle, 1996; CAPRIE, 1996; Thebault y cols, 1999).

2.- Eficacia comparada con aspirina

En 1996 se publicaron los resultados de un ensayo multicéntrico multinacional que comparaba el efecto de 75 mg/día de clopidogrel frente a 325 mg/día de aspirina en la prevención secundaria de eventos isquémicos graves en pacientes de riesgo (CAPRIE, 1996). Hasta la fecha este es el único estudio publicado en el que se haya evaluado la eficacia de clopidogrel en estos pacientes y en estas condiciones de estudio. El estudio CAPRIE es, por otra parte, el primer estudio en el que se incluyen pacientes de los distintos subgrupos clínicos de trastornos isquémicos (cerebrovasculares, cardíacos y arteriales periféricos) en un protocolo común. Este enfoque es interesante ya que desde el punto de vista epidemiológico las tres subpoblaciones presentan una etiología y trastorno subyacente comunes, mientras que desde el punto de vista terapéutico pueden existir dificultades en extrapolar los datos obtenidos en uno sólo de estos tres subgrupos a los pacientes de los otros dos, a pesar de que clínica y biológicamente es plausible que también en ellos pudieran producirse beneficios terapéuticos similares (CAPRIE, 1996).

El objetivo primario del estudio CAPRIE fue comparar la eficacia de clopidogrel frente a aspirina en la prevención de la aparición de ictus isquémico y/o IM y/o muerte por enfermedad vascular, en pacientes que antes de la aleatorización hubiesen presentado ictus isquémico (incluyendo infarto retiniano y lacunar) reciente (1 semana-6 meses), IM reciente (35 días) o arteriopatía periférica aterosclerótica sintomática (claudicación intermitente *junto con* presión arterial sistólica tobillo/brazo < 0.85 o *bien* antecedentes de claudicación y amputación o cirugía correctora). Se excluyeron del ensayo a pacientes con diversas características, entre las que destacan edad < 21 años, déficit cerebral grave, hipertensión arterial no controlada, insuficiencia renal o hepática grave, y trastornos hemostásicos, hemorrágicos o hematológicos. Un total de 19.185 pacientes, 72% varones, con una edad media de 62.5 años, fueron tratados con 75 mg de clopidogrel o 325 mg de aspirina al día. La duración del estudio fue de 1-3 años, con un período medio de seguimiento por paciente de 1.9 años.

El análisis principal fue la comparación por intención de tratar, no ajustada, basada en la primera aparición de cualquiera de las tres variables antes señaladas: ictus isquémico, IM o muerte por enfermedad vascular. En el grupo tratado con aspirina se produjeron 1021 de estos primeros episodios evaluados, el 31.4% mortales, y 939 en el grupo de clopidogrel, el 32.8% mortales. En conjunto, los pacientes que recibieron clopidogrel presentaron un riesgo anual de primeros eventos isquémicos de un 5.3%, mientras que en el grupo tratado con aspirina este riesgo fue de un 5.8%, lo que equivale a una reducción relativa de riesgo (RRR) de

un 8.7% favorable a clopidogrel (CI 95% = 0.3-16.5%, $p = 0.043$). Los autores señalan que para cuantificar el efecto total de clopidogrel (frente a un placebo hipotético) a ésta RRR habría que sumar el 25% de reducción que presenta aspirina frente a placebo según el estudio 'Antiplatelet Trialist' Collaboration (CAPRIE, 1996).

En este estudio se realizó también un análisis por separado de lo ocurrido con cada uno de los tres grupos de pacientes correspondientes a los tres criterios de inclusión. Este análisis sugería que los pacientes reclutados por presentar arteriopatía periférica se beneficiarían claramente de la utilización de clopidogrel en vez de aspirina (RRR favorable a clopidogrel de 23.8%, $p = 0.003$); también se beneficiarían, aunque la diferencia de riesgo en este caso no es estadísticamente significativa, los pacientes con ictus isquémico (RRR = 7.3% favorable a clopidogrel), mientras que los pacientes con IM se beneficiarían más (aunque tampoco de modo estadísticamente significativo) si recibiesen aspirina (RRR para clopidogrel respecto a aspirina = -3.7%). No obstante, un análisis posterior de todos los pacientes con antecedentes de IM, independientemente del proceso que motivó su inclusión en el ensayo (es decir: un paciente que se incluye por padecer ictus isquémico puede, además, tener antecedentes de IM), también parece mostrar que clopidogrel disminuye más que aspirina, aunque no de modo estadísticamente significativo, la tasa de episodios isquémicos evaluados en este subgrupo de pacientes. Dado que el este ensayo no fue diseñado para calcular la eficacia de los subgrupos por separado, no está claro si las diferencias en cuanto a RRR entre los diferentes grupos de inclusión son reales o resultado del azar.

La interpretación de los resultados del estudio CAPRIE no es uniforme. Para algunos autores la dosis de aspirina utilizada no es la óptima, y opinan que los resultados de este estudio deben interpretarse como que clopidogrel es una alternativa adecuada y segura para su empleo en pacientes que no puedan ser tratados con aspirina o con aspirina+dipiridamol (Barer, 1997; Davie y Love, 1997; Hankey y Warlow, 1999). El American College of Chest Physicians concluye que debe recomendarse clopidogrel como tratamiento de primera elección en la prevención del ictus tras un primer ictus o accidente isquémico transitorio (Albers y cols, 1998). Otros autores entienden que, en base a este estudio, debe utilizarse clopidogrel como fármaco de primera elección en pacientes con IM antiguo o con enfermedad arterial periférica (Zusman y col, 1999). Los revisores del grupo Cochrane concluyen que aunque el efecto de clopidogrel es significativamente superior al de aspirina, este incremento adicional del efecto es clínicamente modesto y no está clara su magnitud real (Hankey y cols, 2000; 2000b).

B2.- Prevención de trombosis tras la colocación percutánea de stents intravasculares.

1.- Eficacia frente a placebo y estudios de selección de dosis.

No se han publicado estudios de eficacia comparando clopidogrel, sólo o asociado, frente a placebo, en base a que no sería éticamente aceptable llevar a cabo estos ensayos dado que existen pruebas convincentes de que en estos pacientes la asociación ticlopidina+aspirina es un tratamiento más eficaz que placebo (Hall y cols, 1996; Leon y cols, 1998).

Aunque el comienzo del efecto antiagregante de clopidogrel es rápido (este efecto es detectable 2 horas después de la administración de 75 mg del fármaco (Denninger, 1999), en estos pacientes se ha ensayado la administración de dosis de choque de clopidogrel que reduzcan el tiempo requerido para alcanzar la máxima inhibición de la agregación plaquetaria. En voluntarios sanos, tras la administración de 375 mg de clopidogrel puede detectarse inhibición de la agregación plaquetaria inducida por ADP a los 30 minutos, y se alcanza el efecto máximo a las 5 horas (Sarvic, 1999). En un estudio publicado como abstract, parece que tras la implantación de un stent, una dosis de carga de 300 mg de clopidogrel mas 300 mg de aspirina produce el primer día una inhibición de la agregación plaquetaria mayor que 75 mg de clopidogrel mas la misma dosis de aspirina. En ambos grupos, el tratamiento continuado con 75 mg de clopidogrel mas 300 mg de aspirina produce a medio plazo un efecto antiagregante similar. Las ventajas clínicas de la utilización de dosis de choque de clopidogrel no han sido demostradas en estos pacientes, aunque en otros modelos humanos (trombosis experimental *ex vivo* con sangre nativa de voluntarios sanos) se ha visto que la utilización de dosis de choque acorta el tiempo de efecto máximo a los 90 minutos tras el comienzo del tratamiento, frente a las 6 horas necesarias para demostrar el comienzo del efecto antitrombótico cuando no se emplea dosis de carga (Cadroy y cols, 2000; Jarvis y Simpson, 2000). Como se ha comentado antes, ticlopidina debe ser administrada durante 7 días para que alcance su máximo efecto antiagregante (Di Perri, 1991)

2.- Eficacia frente a otros antiagregantes en stents coronarios

La eficacia de clopidogrel tras la implantación de stents vasculares se ha evaluado en varios estudios de seguimiento con controles históricos o prospectivos no aleatorizados (Berger y cols, 1999; Mishkel y cols, 1999; Moussa y cols, 1999), pero sólo se han comunicado los datos completos de dos ensayos clínicos controlados en los que se ha evaluado la

eficacia de clopidogrel asociado a aspirina frente a ticlopidina mas aspirina en la prevención de eventos adversos cardíacos tras la colocación de stents coronarios. Existen otras publicaciones en forma de abstracts de presentaciones a congresos, que no se comentan aquí. La duración de estos dos estudios es de cuatro semanas, y aunque los dos son aleatorizados sólo uno (Bertrand y cols, 2000: estudio CLASSICS) es doble ciego. De los dos estudios, sólo en el de Müller y cols. el objetivo primario es evaluar la eficacia terapéutica, por lo que los datos de eficacia del estudio CLASSICS (cuyo objetivo primario es evaluar la seguridad comparada de ambos tratamientos) han de ser utilizados con prudencia. En la tabla 2 se exponen los datos de eficacia y pacientes reclutados correspondientes a estos dos estudios publicados. La medida de estos eventos adversos cardíacos tras 30 días de tratamiento indica que, en las condiciones experimentales referidas, y con el número de pacientes evaluados, aunque clopidogrel+aspirina es menos eficaz que ticlopidina+aspirina no existen diferencias estadísticamente significativas entre ambos tratamientos. El estudio de Müller concluye que los eventos no cardíacos se reducen significativamente en el grupo tratado con clopidogrel. Respecto al objetivo primario del estudio CLASSICS, el análisis combinado de los dos grupos tratados con clopidogrel+aspirina muestra una incidencia significativamente menor de efectos adversos respecto a ticlopidina+aspirina, pero estos datos se comentarán más adelante (apartado C1) (Bertrand y cols, 2000; Müller y cols, 2000).

3.- Eficacia frente a otros antiagregantes en stents carotídeos

Los datos preliminares publicados en este campo parecen indicar que clopidogrel+aspirina puede presentar una adecuada relación beneficio/riesgo, pero es necesario esperar hasta que se publiquen los datos completos de los estudios que están realizándose en este momento antes de analizar objetivamente los resultados.

C) Seguridad.

C1.- Descripción

1.-Teratogénesis y efectos durante la lactancia

Clopidogrel es un fármaco de categoría B. En animales no hay evidencia de que impida la fertilidad o genere fetotoxicidad. No se han realizado estudios bien controlados en mujeres gestantes.

Tabla 2.- Ensayos clínicos aleatorizados comparando la eficacia de clopidogrel+aspirina frente a ticlopidina+aspirina en pacientes con stent coronario.

Ensayo	CLASSICS	Müller
<i>Pacientes</i>		
Edad (años)	60 ± 10	65 ± 11
Sexo(mujer/varón;%)	23/77	26/74
Criterios de inclusión principales	Stent (1 ó 2) coronario correctamente colocado en un único vaso; < 10% estenosis residual; no evidencia angiográfica de trombos o disección en el vaso tratado; flujo grado 3 en cada segmento con stent; CPK< 2 x límite superior normal; tto farmacológico < 6 hr tras implantar stent	Stent provisional o primario correctamente implantado; estenosis residual < 50%; no complicaciones agudas graves.
Criterios de exclusión principales	Stent en coronaria principal izq o bifurcación mayor, o en trasplante venoso; isquemia coronaria persistente tras stent.	Shock cardiogénico; ventilación mecánica.
<i>Tratamiento</i>		
Duración (sem)	4	4
Dosis (mg/día) [n]		
Clopidogrel+aspirina	-Grupo A:75+325 [335] -Grupo B: carga: 300+325; mantenimiento:75+325 [345]	75+100 [355]
Ticlopidina+aspirina	250+325 [340]	500+100 [345]
Objetivos primarios	Incidencia de complicaciones periféricas o hemorragias, neutropenia, trombocitopenia, o discontinuación del tto con el fármaco por efectos adversos no cardíacos.	a) Cardíacos: Eventos mayores cardiovasculares: IAM no fatal, mortalidad cardíaca, necesidad de revascularización, oclusión de stent documentada angiográficamente. b) No cardíacos: muerte no cardíacas, complicaciones periféricas vasculares o hemorrágicas, ictus, o discontinuación del tto por efectos adversos
Objetivos secundarios	De eficacia: eventos mayores cardiovasculares IM, mortalidad cardíaca o revascularización necesaria	
<i>Resultado</i>		
Clopidogrel+aspirina	Objetivo 1º: 4.6% Objetivo 2º: Grupo A:Eventos en el 1.5% Grupo B:Eventos en el 1.2%	a) Eventos en el 3.1% b) Eventos en el 4.5%
Ticlopidina+aspirina	Obj. 1º: 9.1% Obj.2º: Eventos en el 0.9%	a) Eventos en el 1.7% b) Eventos en el 9.6%

Aunque no se conoce si clopidogrel se excreta por leche materna en humanos, en ratas se ha demostrado que clopidogrel y/o sus metabolitos se secretan en la leche, por lo que teóricamente podrían producir efectos adversos en los lactantes (Physicians' Desk Reference 2000).

2.-Eventos adversos frecuentes

2.1.- Comparado con aspirina

Los pacientes tratados con clopidogrel presentaron una frecuencia de efectos adversos globalmente similar a la de los tratados con aspirina en el estudio CAPRIE. Los datos comparados de ambos fármacos se extraen principalmente de este estudio (CAPRIE 1996; Harker y cols, 1999; Jarvis y Simpson, 2000; Physicians' Desk Reference 2000).

Clopidogrel presenta una frecuencia significativamente menor que aspirina de eventos adversos gastrointestinales en conjunto (27.1 vs 29.8), así como dolor abdominal (5.6 vs 7.1), dispepsia (5.2 vs 6.1), estreñimiento (2.3 vs 3.3), gastritis (0.8 vs 1.4) y úlcera (0.7 vs 1.2). La frecuencia de diarrea es significativamente mayor en los pacientes que recibieron clopidogrel (4.5 vs 3.4). La frecuencia de eventos adversos graves gastrointestinales no fue significativamente diferente en los dos grupos (clopidogrel: 3; aspirina: 3.6). En este sentido es relevante recordar que los pacientes con ulcus péptico fueron excluidos del ensayo, por lo que estos resultados no deben extrapolarse a pacientes con esas características.

La incidencia de cualquier trastorno hemorrágico fue similar en ambos grupos (9.3%). En el grupo de clopidogrel, respecto al de aspirina, hubo significativamente menos hemorragias digestivas (2% vs 2.7%), hemorragias digestivas graves (0.5% vs 0.7%) y hospitalizaciones por hemorragia digestiva (0.74% vs 1.08%), pero no se encontraron diferencias significativas en cuanto a las hemorragias intracraneales (0.35% vs 0.49%), hemorragias graves (1.4% vs 1.6%) o número de muertes por hemorragias (23% vs 27%). Se estima que se prevendría una hemorragia digestiva por cada 1000 pacientes tratados con clopidogrel en vez de aspirina (Hankey y cols, 2000b).

La frecuencia de rash y prurito fue significativamente mayor con clopidogrel que con aspirina (4.2% vs 3.5% y 3.3% vs 1.6% respectivamente), así como la frecuencia de erupciones graves (0.26% vs 0.1%), pero hubo menos trastornos en los test de función hepática en el grupo de clopidogrel (2.97% vs 3.15%).

El número de pacientes con acontecimientos adversos relacionados con funciones del sistema nervioso central (sobre todo cefaleas, mareos,

vértigo y depresión) fue similar en el grupo de clopidogrel (22.3%) y en el de aspirina (23.8%). También fue similar el número de pacientes con neutropenia (0.1% vs 0.17%), trombocitopenia (0.26% en ambos grupos) o neutropenias graves (0.04% vs 0.06%); el recuento de neutrófilos fué de 0 en 2 pacientes tratados con clopidogrel, y en ninguno de los tratados con aspirina. La incidencia de efectos adversos graves también fue similar en ambos grupos (0.6% vs 0.4%).

2.2.- Clopidogrel+aspirina comparado con ticlopidina+aspirina.

No se ha evaluado la seguridad a largo plazo del empleo concomitante de clopidogrel y aspirina. Comentaremos aquí los datos de toxicidad en estudios a corto plazo (un mes) con esta asociación.

Como se ha comentado antes, el objetivo primario del estudio CLASSICS fué la valoración de la seguridad comparada de ambos tratamientos según una variable combinada de eventos (ver apartado 2 y tabla 2; Bertrand y cols, 2000). Se registró la variable primaria agrupada (complicaciones o hemorragias periféricas, neutropenia, trombocitopenia, o discontinuación del tratamiento por efectos adversos no cardíacos) durante cuatro semanas en menos pacientes del grupo de clopidogrel que en el de ticlopidina (4.6 vs 9.1, $p=0.005$). Ya que éste es un ensayo cuyo objetivo primario es evaluar la seguridad, es importante valorar la respuesta obtenida en los tres grupos de pacientes por separado, aunque el objetivo primario se estableció en base a la comparación del grupo de ticlopidina con el conjunto de los dos grupos de clopidogrel (tabla 3). Como puede observarse, aunque existen diferencias significativas en la variable primada agrupada entre ticlopidina y clopidogrel, no existen diferencias si se compara ticlopidina frente a clopidogrel sin dosis de choque. Curiosamente, existen diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos de clopidogrel, ya que se detectaron menos eventos adversos en el grupo que recibió inicialmente una dosis de choque que en el que se inició el tratamiento con dosis de mantenimiento.

Los datos de seguridad del estudio de Müller (Müller y cols, 2000), indican que hubo más pacientes que suspendieron el tratamiento por intolerancia en el grupo de ticlopidina+aspirina que en el de clopidogrel+aspirina (5.8% vs 2%, $p=0.01$), aunque ningún evento aislado fue estadísticamente más frecuente en el grupo de ticlopidina que en el de clopidogrel (hemorragias: 0.9% vs 0.6%; complicaciones vasculares: 1.7% vs 2%; leucopenia o trombocitopenia: 0.9% vs 0%; exantema: 3.7% vs 1.4%; diarrea: 1.4% vs 0.3%; aumento de enzimas hepáticas: 0.3% vs 0%). Dado que uno de los efectos adversos de mayor riesgo de ticlopidina es la neutropenia grave (se ha descrito en el 0.8% de los pacientes tratados), la baja frecuencia de neutropenia grave detectada en

los pacientes tratados con clopidogrel (0.04%) establece un perfil de seguridad muy favorable a este fármaco.

Tabla 3.- Resumen de datos sobre seguridad de Clopidogrel del ensayo CLASSICS. Dosis: aspirina: 325 mg/d; ticlopidina: 250 mg/12h; clopidogrel: 75mg/d; clopidogrel-ch: 300mg choque seguido de 75 mg/d. Los datos se expresan en porcentaje de pacientes afectados.

Evento	Ticlopidina + aspirina	Clopidogrel + aspirina	Clopidogrel-ch+ aspirina	Clopidogrel (Σ ambos)
Variable agrupada 1ª (a+b+c) (%)	9.1	6.3	2.9	4.6
a) Complicación periférica o hemorragia	1.2	1.2	1.5	1.3
b) Neutropenia	0.3	0	0	0
c) Trombocitopenia	0	0.6	0.6	0.6
Suspensión por evento cardíaco (a+b+c+d)	8.2	5.1	2	3.5
a) Cutáneo	2.6	0.9	0.6	0.7
b) Gastrointestinal	2.6	2.4	0.3	1.3
c) Alergia	1.2	0	0	0
d) Otros	1.8	1.8	1.2	1.5

3.-Eventos adversos potencialmente graves

No parece que clopidogrel presente potencial ulcerogénico en estudios a corto plazo. En estudios postcomercialización se han notificado casos de angioedema, artritis, broncoespasmo, reacciones anafilactoides y síndrome hemolítico urémico asociados al empleo de clopidogrel. Se han comunicado casos de púrpura trombótica trombocitopénica en pacientes en tratamiento con clopidogrel, con una incidencia estimada de casos notificados de 1 por 200.000 pacientes, y que en la mayoría de las ocasiones presentan esta reacción, a veces mortal, en el primer mes de tratamiento (Elmi y cols, 2000; Ficha técnica del producto; Bennett y cols, 2000; Garg y cols, 2000; Jarvis y Simpson, 2000; Moy y cols, 2000; Physicians' Desk Reference, 2000).

En un caso descrito de nefropatía membranosa en un paciente tratado con clopidogrel, se sospechó sensibilización previa y cruzada con ticlopidina (Tholl y cols, 1999). Por el contrario, en otro paciente con hepatotoxicidad probablemente causada por ticlopidina, tras la

sustitución de ésta por clopidogrel se normalizó la función hepática del paciente (Zeolla y Carson, 1999).

C2.- Contraindicaciones y precauciones en el empleo de clopidogrel (Ficha técnica del producto)

1.-Contraindicaciones

- Pacientes con hemorragias activas tales como ulcus péptico sangrante o hemorragia intracraneal.
- Hipersensibilidad al principio activo o sus componentes
- Insuficiencia hepática severa
- Lactancia materna

2.-Precauciones

- Pacientes con aumento de riesgo de complicaciones hemorrágicas (traumatismos, cirugía, extracciones dentarias y lesiones con propensión a sangrar, particularmente gastrointestinales e intraoculares).
- Debe suspenderse el tratamiento con clopidogrel ≥ 7 días antes de intervenciones quirúrgicas programadas si no se desea un efecto antiagregante.
- No se ha establecido la seguridad del uso concomitante de clopidogrel + heparina, anticoagulantes orales, trombolíticos o AINEs.
- En los pacientes con infarto agudo de miocardio el tratamiento con clopidogrel no debe iniciarse durante los primeros días tras el infarto.
- Debido a la falta de datos, clopidogrel no puede ser recomendado en angina inestable, stent implantado, injerto de derivación aortocoronaria e infarto cerebral isquémico agudo (menos de 7 días).
- Los pacientes menores de 21 años, los que presentaban hipertensión arterial no controlada y los que padecían trastornos de la coagulación no fueron incluidos en el ensayo CAPRIE, y por lo tanto no podemos excluir que en ellos la respuesta a este fármaco sea distinta a la obtenida en este estudio (CAPRIE, 1996).
- Debe advertirse a los pacientes la posibilidad de hemorragias más prolongadas cuando están en tratamiento con clopidogrel, y que deben informar a su médico de cualquier hemorragia no habitual.
- La experiencia terapéutica con clopidogrel es limitada en pacientes con insuficiencia renal y en pacientes con insuficiencia hepática moderada que pueden sufrir diátesis hemorrágicas. Por tanto, clopidogrel debe utilizarse con precaución en estos pacientes.

C.3.- Interacciones farmacológicas

Los antiácidos, así como la comida previa, no parecen reducir la absorción de clopidogrel, aunque ya se han comentado anteriormente alguno de estos datos en el apartado A.2.4. (McEwen y cols, 1999). No parece que clopidogrel modifique la farmacocinética de digoxina, antipirina o teofilina; tampoco parece que éstos dos últimos fármacos, así como atenolol, nifedipino, cimetidina, o estrógeno alteren significativamente la actividad antiagregante plaquetaria de clopidogrel (Caplain y cols, 1999; Forbes y cols, 1999; Peeters y cols, 1999; Pierce y cols, 1999; Physicians' Desk Reference 2000). No obstante, y dado que a altas concentraciones *in vitro* clopidogrel inhibe el citocromo CYP2C9, podría teóricamente interferir con el metabolismo de fármacos como fenitoína, tamoxifeno, tolbutamida, warfarina, torasemida, fluvastatina o diversos AINE, por lo que es conveniente tener precaución si se administran conjuntamente estos fármacos (Physicians' Desk Reference 2000).

Otros estudios publicados en un suplemento especial, como los señalados antes en este mismo apartado, indican que en un ensayo clínico randomizado y doble ciego clopidogrel no aumenta el efecto anticoagulante de heparina, y que la administración de aspirina ≥ 300 mg/día no modifica la inhibición de la agregación plaquetaria ni prolonga el tiempo de hemorragia inducidos por clopidogrel; la asociación con heparina no parece modificar la inhibición de la agregación plaquetaria inducida por clopidogrel (Caplain y cols, 1999b; Easton, 1999). Clopidogrel potencia el efecto de aspirina en la inhibición de la agregación plaquetaria inducida por colágeno, y la administración de clopidogrel a pacientes previamente tratados con aspirina aumenta el tiempo de hemorragia (Klinkhardt y cols, 2000). En este mismo estudio se muestra cómo la unión del fibrinógeno al receptor GP IIb/IIIa se reduce significativamente con la asociación clopidogrel+aspirina, pero no con cada uno de ellos por separado, y esa misma asociación presenta un efecto aditivo en la inhibición de GP IIb/IIIa por abciximab. Parece prudente tener precaución si se asocia clopidogrel con antiinflamatorios no esteroideos, ya que se ha detectado en voluntarios sanos que la administración conjunta con naproxeno aumenta el hallazgo de sangre oculta en heces (Jarvis y Simpson, 2000). No se ha establecido la seguridad de la administración conjunta de clopidogrel y anticoagulantes orales o trombolíticos (Physicians' Desk Reference 2000).

D) Pauta terapéutica e indicaciones

Las indicaciones autorizadas en España para clopidogrel son las siguientes: reducción de eventos ateroscleróticos (infarto de miocardio, infarto cerebral, muerte de causa vascular) en pacientes con antecedentes de aterosclerosis sintomática definida por infarto cerebral isquémico reciente (desde los 7 días hasta un máximo de 6 meses), infarto de miocardio reciente (desde los pocos días –ver apartado precauciones- hasta un máximo de 35 días) o arteriopatía periférica establecida. (Ficha Técnica del producto). La dosis recomendada de clopidogrel es de 75mg una vez al día. El estudio CAPRIE muestra que clopidogrel es más efectivo que aspirina en la prevención de eventos vasculares en estos pacientes, de tal modo que por cada 200 pacientes tratados se podría evitar un caso adicional de evento vascular en comparación con el empleo de aspirina (Hankey y cols, 2000b). En las condiciones del estudio, el empleo de clopidogrel conlleva menos riesgo que el empleo de aspirina de sufrir hemorragias digestivas y eventos adversos gastrointestinales en general, aunque aumenta el riesgo de erupciones cutáneas graves. Es importante recordar que los pacientes menores de 21 años, los que presentaban hipertensión arterial no controlada y los que padecían trastornos de la coagulación no fueron incluidos en el ensayo, y no podemos excluir que en ellos la respuesta a estos fármacos sea distinta a la obtenida en este estudio (CAPRIE, 1996).

Aunque la Ficha Técnica indica que da lo mismo administrar el fármaco con o sin comida, y que no es necesario ajustar la dosis del fármaco en pacientes con edad avanzada o en insuficiencia renal, es conveniente considerar los datos expuestos en el apartado 2.2 de este informe. No se dispone de datos concluyentes sobre la necesidad de modificar la pauta terapéutica en pacientes con insuficiencia hepática severa.

Hasta el momento no se ha autorizado el empleo de clopidogrel en combinación con aspirina para la prevención de trombosis en pacientes con stents. Ya que clopidogrel sólo se ha autorizado en España con la indicación señalada, su empleo en otros pacientes debe seguir el cauce legal de **uso compasivo** (Real Decreto 561/1993, BOE 13 de mayo de 1993, Art. 23).

E.- Farmacoeconomía:

1.- Precios comparativos

Tabla 4.- Dosis y precios en España de algunos antiagregantes

	Clopidogrel	Ticlopidina	Aspirina
<i>Dosis adulto</i>	75 mg/24h	250 mg/12h	120-360 mg/24h
<i>Coste/día adulto</i>	411 pts	242 pts	9-16 pts
<i>Coste/año adulto</i>	150.000 pts	88.300 pts	3.400-5.800 pts

2.- Estudios de farmacoeconomía

Los resultados del estudio CAPRIE nos indican que, como se ha señalado antes, en las condiciones de los pacientes incluidos en el estudio, habría que tratar con clopidogrel 196 pacientes durante un año para prevenir un evento vascular más que los que se prevendrían si tratásemos al mismo número de pacientes con aspirina durante ese mismo año (Hankey y Warlow, 2000). Así pues la evitación de este evento tendría un coste que se calcula para España en 28.718.676 pesetas si multiplicamos 196 (pacientes) por la diferencia de precio entre clopidogrel y aspirina en base a los datos señalados en la tabla 4. Es decir: costaría casi 29 millones de pesetas al año tratar con clopidogrel a 196 pacientes con antecedentes de aterosclerosis sintomática (definida por infarto cerebral isquémico reciente, infarto de miocardio reciente o arteriopatía periférica establecida) en vez de tratarlos con aspirina, para conseguir que en esos 196 pacientes aparezca un evento arteriosclerótico menos (ictus isquémico, IM o muerte vascular).

De todos modos la anterior es una aproximación algo simplista desde el punto de vista farmacoeconómico. Más precisa, aunque sólo parcial, es la aproximación de Hankey y Warlow (1999), que evalúan los efectos y costes de distintas intervenciones en la prevención secundaria de ictus en pacientes con accidentes isquémicos transitorios o ictus previos; algunos de los resultados de este estudio se exponen en la tabla 5. Algunos autores han criticado los métodos y conclusiones de este estudio (Overell y cols, 2000). Por otro lado, otros autores argumentan que en estos estudios no se tiene en cuenta que el seguimiento de los pacientes evaluados en el estudio CAPRIE indica que el tratamiento con clopidogrel disminuye también el número de ingresos hospitalarios por eventos isquémicos (1502 vs 1673 con aspirina, $p=0.01$; Bhatt y cols, 2000). Las evaluaciones de Hankey y Warlow no tienen en cuenta estos y otros aspectos como costes de rehabilitación o costes por efectos adversos, aunque estos autores justifican la no evaluación de estos costes debido a la limitada evidencia de las diferencias existentes entre los distintos tratamientos en lo referente a esos apartados (Hankey y Warlow, 1999).

Tabla 5.- Eficiencia y coste de la prevención secundaria de ictus isquémico, calculados para los pacientes en los que está indicada la intervención, para una prevalencia de 12.000 pacientes con accidente isquémico transitorio (AIT) por cada millón de personas (el coste se calcula en el estudio en dólares australianos, y se ha convertido a pesetas multiplicando cada dólar por 100).

<i>Tipo de intervención</i>	<i>Nº de ictus evitados/1000 pacientes tratados/año</i>	<i>Nº AIT/ictus que deben tratarse para evitar un ictus/año</i>	<i>Población a tratar (de los pacientes con AIT/ictus que sobreviven)</i>	<i>Nº ictus evitados/año en población a tratar</i>	<i>Coste de cada ictus evitado (pesetas)</i>
Hipotensores (diuréticos)	22	45	6000	132	135.000
Hipocoleste- rolemiantes	17	59	4800	81	4.100.000
Anticoagulantes	80	12	1065	85	120.000
Endarterectomía carotídea	38	26	850	32	18.200.000
Antiagregantes					
Aspirina	10	100	8000	80	200.000
Aspirina mas dipiridamol	19	53	8000	152	1.850.000
Clopidogrel	16	62	8000	128	7.440.000

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Albers GW, Easton JD, Sacco RL, Teal P. Antithrombotic and thrombolytic therapy for ischemic stroke. *Chest* 1998; 114:683S-695S.

Antiplatelet Trialist' Collaboration. Collaborative overview of randomized trials of antiplatelet therapy.I: Prevention of death, myocardial infarction and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. *B M J* 1994; 308:80-106.

Barer D. CAPRIE trial. *Lancet* 1997; 349:355.

Bennett CL, Connors JM, Carwile JM, Moake JL, Bell WR, Tarantolo SR, y cols. Thrombotic thrombocitopenic purpura associated with clopidogrel. *N Engl J Med* 2000; 342:1773-7

Berger PB, Bell MR, Rihal CS, Ting H, Barsness G, Garratt K, y cols. Clopidogrel versus ticlopidine after intracoronary stent placement. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34:1891-4

Bertrand ME, Rupprecht HJ, Urban P, Gershlick AH. Double-blind study of the safety of clopidogrel with and without a loading dose in combination with aspirin compared with ticlopidine in combination with aspirin after coronary stenting (CLASSICS). *Circulation* 2000; 102:624-9.

Bhatt DL, Hirsch AT, Ringleb PA, Hacke W, Topol EJ. Reduction in the need for hospitalization for recurrent ischemic events and bleeding with clopidogrel instead of aspirin.CAPRIE investigators. *Am Heart J* 2000; 140:67-73

Boneu B, Destelle G. Platelet anti-aggregating activity and tolerance of clopidogrel in atherosclerotic patients. *Thromb Haemost* 1996; 76:939-43

Cadroy Y, Bossavy JP, Thalamas C, Sagnard L, Sakariassen K, Boneu B. Early potent antithrombotic effect with combined aspirin and a loading dose of clopidogrel on experimental arterial thrombogenesis in humans. *Circulation* 2000; 101:2823-8.

Caplain H, D'Honneur G, Cariou R. Prolonged heparin administration during clopidogrel treatment in healthy subjects. *Semin Thromb Hemost* 1999; 25(S2): 61-4.

Caplain H, Donat F, Gaud C, necciari J. Pharmacokinetics of clopidogrel. *Semin Thromb Hemost* 1999; 25(S2): 25-8.

Caplain H, Thebault JJ Necciari J. Clopidogrel does not affect the pharmacokinetics of theophylline. *Semin Thromb Hemost* 1999; 25(S2): 65-8

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

Davie AP, Love MP. CAPRIE trial. *Lancet* 1997; 349:355

Denninger MH, Necciari J, Serre-Lacroix E, Sissman J. Clopidogrel antiplatelet activity is independent of age and presence of atherosclerosis. *Semin Thromb Hemost* 1999;25 (S2):41-5.

Di Perri T, Pasini FL, Frigerio C. Pharmacodynamics of ticlopidine in man in relation to plasma and blood cell concentration. *Eur J Clin Pharmacol* 1991; 41:429-34.

Easton JD. Clinical aspects of the use of clopidogrel, a new antiplatelet agent. *Semin Thromb Hemost* 1999; 25(S2): 77-82.

Elmi F, Peacock T, Schiavone J. Isolated profound thrombocytopenia associated with clopidogrel. *J Invasive Cardiol* 2000; 12:532-5

ESTUDIO LPR-201: Human serum protein binding of carboxylic acid derivative of clopidogrel. In vitro study. FDA database.

ESTUDIO P 1331: comentarios del revisor del estudio. FDA database

ESTUDIO P 1717: Relative bioavailability of clopidogrel in elderly healthy volunteers in the fed and fasting states. FDA database.

Fareed J, Messmore HI. Clopidogrel, a new ADP receptor antagonist: clinical development. *Semin Thromb Hemost* 1999; 25(S2):1-2.

Fisher LD, Gent M, Buller HR. Active-control trials: How would a new agent compare with placebo? A method illustrated with clopidogrel, aspirin, and placebo. *Am Heart J* 2001; 141:26-32

Forbes CD, Lowe GD, MacLaren M, Shaw BG, Dickinson JP, Kieffer G. Clopidogrel compatibility with concomitant cardiac co-medication: a study of its interactions with a beta-blocker and a calcium uptake antagonist. *Semin Thromb Hemost* 1999; 25(S2): 55-60

Garg A, Radvan J, Hopkinson N. Clopidogrel associated with acute arthritis. *BMJ* 2000; 320:483-4

Geiger J, Brich J, Honig-Leidl P, Eigenthaler M, Schanzenbacher P, Herbert JM, Walter U. Specific impairment of human platelets P2YAC ADP receptor-mediated signaling by the antiplatelet drug clopidogrel. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19:2007-11.

George JN. Platelets. *Lancet* 2000; 355:1531-9.

Hall P, Nakamura S, Maiello L, y cols. A randomized comparison of combined ticlopidine and aspirin therapy versus aspirin therapy alone after successful intravascular ultrasound-guided stent implantation. *Circulation* 1996; 93:215-22

Hankey GJ, Sudlow CL, Dunbabin DW. Thienopyridines or aspirin to prevent stroke and other serious vascular events in patients at high-risk of vascular disease? A systematic review of the evidence from randomized trials. *Stroke* 2000; 31:1779-84

Hankey GJ, Sudlow CL, Dunbabin DW. Thienopyridine derivatives (ticlopidine, clopidogrel) versus aspirine for preventing stroke and other serious vascular events in high vascular risk patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2000b; (2):CD001246

Hankey GJ, Warlow CP. Treatment and secondary prevention of stroke: evidence, costs, and effects on individuals and populations. *Lancet* 1999; 354:1457-63

Harker LA, Marzek UM, Kelly AB, Chronos NRF, Sundell IB, Hanson SR, Herbert JM. Clopidogrel inhibition of stent, graft and vascular thrombogenesis with antithrombotic enhancement by aspirin in non-human primates. *Circulation* 1998; 98:2461-9.

Harker LA, Boissel JP, Pilgrim AJ, Gent M. Comparative safety and tolerability of clopidogrel and aspirin: results from CAPRIE. *Drug Saf* 1999; 21:325-35.

Herbert JM, Dol F, Bernat A, Falotico R, Lale A, Savi P. The antiaggregating and antithrombotic activity of clopidogrel is potentiated by aspirin. *Thromb Haemost* 1998; 80:512-8.

Jarvis B, Simpson K. Clopidogrel. *Drugs* 2000; 60:347-77.

Jin J, Daniel JL, Kunapuli SP. Molecular basis for ADP-induced platelet activation. II. The P2Y1 receptor mediates ADP-induced intracellular calcium mobilization and shape change in platelets. *J Biol Chem* 1998; 273:2030-4

Klinkhardt U, Kirchmaier CM, Westrup D, Graff J, Mahnel M, Breddin HK, Harder S. Ex vivo-in vitro interaction between aspirin, clopidogrel and the glycoprotein lib/IIIa inhibitors abciximab and SR121566A. *Clin Pharmacol Ther* 2000; 67:305-13.

Leon MB, Baim DS, Popma JJ, y cols. A clinical trial comparing three antithrombotic drug regimen after coronary artery stenting. *N Engl J Med* 1998; 339:1665-71.

Mishkel GJ, Aguirre FV, Ligon RW, Rocha-Sing KJ, Lucore CL. Clopidogrel as adjunctive antiplatelet therapy during coronary stenting. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34:1884-90

Moussa I, Oetgen M, Roubin G, Colombo A, Wang X, Iyer S, y cols: Effectiveness of clopidogrel and aspirin versus ticlopidine and aspirin in preventing stent thrombosis after coronary stent implantation. *Circulation* 1999; 99:2364-6

McEwen J, Strauch G, Perles P, Pritchard G, Moreland TE, Necciari J, Dickinson JP. Clopidogrel bioavailability: absence of influence of food or antiacids. *Semin Thromb Hemost* 1999; 25(S2):47-50.

Moy B, Wang JC, Raffel GD, Marcoux P. Hemolytic Uremic Syndrome associated with clopidogrel. *Arch Intern Med* 2000; 160:1370-2

Müller C, Büttner HJ, Petersen J, RoskammH. A randomized comparison of clopidogrel and aspirin versus ticlopidine and aspirin after the placement of coronary-artery stents. *Circulation* 2000; 101:590-3.

Overell JR, Weir CJ, Walker A, Lees KR. Treatment and secondary prevention of stroke. *Lancet* 2000; 355:319-20

Peeters PA, Crijns HJ, Tamminga WJ, Jonkman JH, Dickinson JP, Necciari J. Clopidogrel, a novel antiplatelet agent, and digoxin: absence of pharmacodynamic and pharmacokinetic interaction. *Semin Thromb Hemost* 1999; 25(S2): 51-4.

Physicians' Desk Reference. Medical Economics Company, 54 ed, 2000.

Pierce CH, Houle JM, Dickinson JP, Kindermans M, Serre-Lacroix E, Kieffer G, Necciari J. Clopidogrel and drug metabolism: absence of effect on hepatic enzymes in healthy volunteers. *Semin Thromb Hemost* 1999; 25(S2): 35-9.

Sarvic M, Hauert J, Bachman F, Wyld PJ, Geudelin B, Cariou R. Clopidogrel loading dose regimens: kinetic profile of pharmacodynamic response in healthy subjects. *Semin Thromb Hemost* 1999; 25 (S2): 15-9.

Savi P, Combalbert J, Gaich C, Rouchon MC, Maffrand JP, Berger Y, Herbert JM. The antiaggregating activity of clopidogrel is due to a metabolic activation by the hepatic cytochrome P450-1A. *Thromb Haemost* 1994; 72:313-7.

Savi P, Heilmann E, Nurden P. Clopidogrel: an antithrombotic drug acting on the ADP-dependent activation pathway of human platelets. *Clin Appl Thromb Hemost* 1996; 2:35-42.

Savi P, Pereillo JM, Uzabiaga MF, Combalbert J, Picard C, Maffrand JP, Pascal M, Herbert JM. Identification and biological activity of the active metabolite of clopidogrel. *Thromb Haemost* 2000; 84:891-6

Schafer AI. Antiplatelet therapy. *Am J Med* 1996; 101:199-209.

Sharis PJ, Cannon CP, Loscalzo J. The antiplatelet effects of ticlopidine and clopidogrel. *Ann Intern Med* 1998; 129:394-405.

Slugg PH, Much DR, Smith Wb, Vargas R, Nichola P, Necciari J. Cirrhosis does not affect the pharmacokinetics and pharmacodynamics of clopidogrel. *J Clin Pharmacol* 2000; 40:396-401.

Thebault JJ, Kieffer G, Lowe GDO, Nimmo WS, Cariou R. Repeated-dose pharmacodynamics of clopidogrel in healthy subjects. *Sem Thromb Hemost* 1999; 25(S2):9-14

Tholl U, Anlauf M, Helmchen U. Clopidogrel and membranous nephropathy. *Lancet* 1999; 354:1443-4

Zeolla MM y Carson JJ. Successful use of clopidogrel for cerebrovascular accident in a patient with suspected ticlopidine-induced hepatotoxicity. *Ann Pharmacother* 1999; 33:939-41

Zusman RM, Chesebro JH, Comerota A, Hartmann JR, Massin EK, Raps E, Wolf PA. Antiplatelet therapy in the prevention of ischemic vascular events: literature review and evidence-based guidelines for drug selection. *Clin Cardiol* 1999; 22:559-7