



El clopidogrel es un profármaco derivado de la tienopiridina y uno de sus metabolitos es un inhibidor de la agregación plaquetaria. Se metaboliza a través del CYP450 y su metabolito activo inhibe selectivamente y de manera irreversible la unión del difosfato de adenosina (ADP) al receptor plaquetario P2Y12 y la activación posterior del complejo GPIIb-IIIa mediada por ADP, inhibiendo así la agregación plaquetaria. En general, la agregación plaquetaria y el tiempo de sangría vuelven gradualmente a los valores basales en los 5 días posteriores a la suspensión del tratamiento.

USO CLÍNICO

- Prevención de acontecimientos aterotrombóticos y tromboembólicos en fibrilación auricular (**E: off label**).
- Prevención secundaria de acontecimientos aterotrombóticos (**E: off label**).

DOSIS Y PAUTAS DE ADMINISTRACIÓN

El clopidogrel se debe administrar en una dosis única diaria.

- Niños ≤ 2 años: 0,2 mg/kg/dosis, por vía oral, una vez al día.
- Niños > 2 años: 1 mg/kg/dosis por vía oral, una vez al día. No sobrepasar la dosis única diaria de 75 mg.

La dosis en población pediátrica varía en los diferentes estudios y en función de la edad de los pacientes. Los estudios realizados han sido utilizando una solución de clopidogrel que ha mostrado un índice de absorción similar o ligeramente superior al metabolito circulante comparado con el comprimido:

- Estudio clínico PICOLO (2008): mostró que en niños de 0 a 24 meses ($n = 86$), la dosis de clopidogrel de 0,2 mg/kg/día conseguía una inhibición adecuada de la función plaquetaria comparable a la obtenida en adultos con 75 mg/día.
- Estudio CLARINET: en neonatos y lactantes ($n = 906$), el clopidogrel a 0,2 mg/kg/día frente a placebo no presentó diferencias en muerte, trombosis, fístula o intervención cardiaca antes de los 120 días de vida tras un acontecimiento de naturaleza trombótica; si bien la hemorragia fue la reacción adversa más frecuente, no hubo diferencia significativa entre los dos grupos.
- En niños mayores de 2 años y adolescentes, las dosis empleadas en los pocos estudios de casos publicados han sido significativamente distintas, oscilando entre 0,2 y 8,9 mg/kg/día, con una media de 1,3 mg/kg/día ($n = 90$). No obstante, el último estudio publicado en un hospital de nuestro medio, aunque con solo 11 casos, registra que dosis bajas, de 0,2 mg/kg/día, son una estrategia segura y efectiva, independiente de la edad del niño.

La experiencia en pacientes con insuficiencia renal o enfermedad hepática es limitada, no se requiere ajuste de dosis, usar con precaución.

CONTRAINDICACIONES

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.
- Insuficiencia hepática grave.
- Hemorragia patológica activa, como por ejemplo úlcera péptica o hemorragia intracraneal.
- Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

PRECAUCIONES

- Precaución en pacientes tratados de forma concomitante con medicamentos sustratos del CYP2C8 o inhibidores fuertes o moderados del CYP2C19 o en pacientes metabolizadores lentos del CYP2C19.
- Muy raramente se han notificado casos de púrpura trombótica trombocitopénica (PTT) o hemofilia adquirida.
- Si el paciente se va a someter a una intervención quirúrgica programada, la administración de clopidogrel se debe suspender 7 días antes de la intervención.

EFECTOS SECUNDARIOS

No hay datos específicos en pacientes pediátricos. Las reacciones adversas más frecuentes en los estudios han sido hemorragias gastrointestinales, hematomas y epistaxis. También diarrea, dolor abdominal y dispepsia.

Reacciones poco frecuentes: trombocitopenia, leucopenia, eosinofilia, cefaleas, mareo, parestesias y hemorragia intracraneal, ocular, hematuria.

Sobredosis: la sobredosis por administración de clopidogrel puede provocar complicaciones hemorrágicas. No hay ningún antídoto contra la actividad farmacológica de clopidogrel. Si se requiere controlar la hemorragia, la transfusión de plaquetas puede revertir los efectos de clopidogrel.

INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

- Medicamentos asociados con el riesgo de hemorragia (anticoagulantes orales, AAS, AINES, heparina, trombolíticos, ISRS, inhibidores de la glucoproteína IIb/III): Existe un riesgo incrementado de hemorragia debido al potencial efecto aditivo. La administración concomitante de medicamentos asociados con el riesgo de hemorragia se debe realizar con precaución.
- Inhibidores potentes o moderados del CYP2C19 (omeprazol y esomeprazol, fluvoxamina, fluoxetina, moclobemida, voriconazol, fluconazol, ticlopidina, carbamazepina y efavirenz) podrían reducir los niveles del metabolismo activo del clopidogrel, aunque la relevancia clínica de esta interacción es incierta.

DATOS FARMACÉUTICOS

Excipientes (pueden ser diferentes según presentación comercial; consultar ficha técnica específica):

- Núcleo: hidroxipropilcelulosa (E463), manitol (E421), crospovidona (tipo A), ácido cítrico monohidrato, macrogol 6000, celulosa microcristalina, ácido esteárico, talco.
- Recubrimiento, película: hipromelosa (E464), lactosa monohidrato, triacetina (E1518), dióxido de titanio (E171), óxido de hierro rojo (E172).

Preparación: suspensión oral (fórmula magistral) 1 mg/1 ml o 5 mg/ml de elaboración hospitalaria.

En un estudio de biodisponibilidad relacionado en adultos, la solución de clopidogrel mostró un índice de absorción similar o ligeramente superior del principal metabolito circulante (inactivo) comparado con el comprimido autorizado.

Conservación: máximo 60 días. Temperatura: 2-8 °C envase cerrado. Una vez abierto 30 días. De manera alternativa se puede conservar a temperatura ambiente.

Presentaciones comerciales: las presentaciones disponibles en España pueden consultarse online en el Centro de Información de Medicamentos de la AEMPS (CIMA), <http://www.aemps.gob.es/cima>

BIBLIOGRAFÍA

- Ficha técnica del Centro de Información *online* de Medicamentos de la AEMPS-CIMA (base de datos en Internet). Madrid, España: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). [consultado el junio 2020]. Disponible en: <https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html>
- American Pharmacists Association (eds.). Pediatric and Neonatal Dosage Handbook. 20.^a edición. Hudson (OH): Lexi Comp; 2010.
- Finkelstein Y, Nurmohamed L, Avner M, Benson LN, Koren G. Clopidogrel use in children. J Pediatr. 2005;147:657-6.
- Grupo de Trabajo de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. CLOPIDOGREL 5 mg/ml suspensión oral [actualizado el 15/07/2017; consultado en junio de 2020]. Disponible en: https://gruposdetrabajo.sefh.es/farmacotecnia/images/stories/PN_Formulas/C/CLOPIDOGREL_5mg_ml_SUSP_PNT.pdf
- Maltz LA, Gauvreau K, Connor JA, Jenkins KJ. Clopidogrel in a pediatric population: prescribing practice and outcomes from a single center. Pediatr Cardiol. 2009;30:99-10.
- Micromedex Healthcare® Series [base de datos en Internet]. Greenwood Village, Colorado: Thomson Micromedex Drugdex® System; 1974-2012. Disponible en: <http://www.thomsonhc.com/home/dispatch>
- Mondelo García C, Martínez Roca C, Rueda Núñez F, Martín Herranz MI. ¿Cuál es la dosis óptima de clopidogrel en pacientes pediátricos? An Pediatr (Barc). 2019;90(4):219-223.
- Soman T, Rafay MF, Hune S, Allen A, MacGregor D, de Veber G. The risks and safety of clopidogrel in pediatric arterial ischemic stroke. Stroke. 2006;37:1120-2.
- UpToDate (Pediatric drug information) [base de datos en Internet]. Waltham, MA: Wolters Kluwer Health Clinical Solutions 2012 (consultado el 03/3/2020). Disponible en: www.uptodate.com

Fecha de actualización: agosto de 2020.

La información disponible en cada una de las fichas del Pediamécum ha sido revisada por el Comité de Medicamentos de la Asociación Española de Pediatría y se sustenta en la

bibliografía citada. Estas fichas no deben sustituir en ningún caso a las aprobadas para cada medicamento por la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS) o la Agencia Europea del Medicamento (EMA).