



ORIGINAL

¿Cuál es la dosis óptima de clopidogrel en pacientes pediátricos?



Cristina Mondelo García^{a,*}, Cristina Martínez Roca^a, Fernando Rueda Núñez^b y María Isabel Martín Herranz^a

^a Departamento de Farmacia, Instituto de Investigación Biomédica de A Coruña (INIBIC), Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña (CHUAC), Sergas. Universidade da Coruña (UDC), A Coruña, España

^b Departamento de Cardiología Pediátrica, Instituto de Investigación Biomédica de A Coruña (INIBIC), Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña (CHUAC), Sergas, Universidade da Coruña (UDC), A Coruña, España

Recibido el 12 de diciembre de 2017; aceptado el 7 de mayo de 2018

Disponible en Internet el 24 de julio de 2018

PALABRAS CLAVE

Pediatría;
Clopidogrel;
Agentes
antiagregantes;
Procedimientos de
cirugía cardíaca

Resumen

Introducción: El objetivo de este estudio fue recopilar datos retrospectivos sobre la prescripción de clopidogrel y describir las condiciones de uso en la población pediátrica de un hospital de referencia de nivel terciario y evaluarlas con base en la evidencia disponible.

Pacientes y métodos: Estudio observacional, descriptivo y retrospectivo realizado entre marzo de 2010 y marzo de 2017. Los criterios de inclusión fueron: 100% de los pacientes menores de 18 años que fueron dados de alta de nuestro hospital con clopidogrel como tratamiento domiciliario en el período de estudio. Se recogieron los siguientes datos: datos demográficos, diagnóstico, indicación de clopidogrel, fecha de inicio y de finalización del tratamiento, presencia o ausencia de tratamiento concomitante con ácido acetilsalicílico u otros antiagregantes plaquetarios o anticoagulantes, tratamiento concomitante con inhibidores de la bomba de protones, efectividad y efectos adversos.

Resultados: Un total de 11 pacientes se incluyeron en el estudio (45% hombres). La edad promedio fue de 3,1 años (rango: 1 mes-8 años). La dosis recomendada de clopidogrel fue de 0,2 mg/kg/día en todos los individuos, recibiendo tratamiento concomitante con ácido acetilsalicílico 10/11 pacientes para optimizar la terapia antiplaquetaria. Ningún niño recibió tratamiento concomitante con anticoagulantes y solo uno de ellos recibió tratamiento con inhibidores de la bomba de protones. No se observaron trastornos hemorrágicos u otros efectos adversos asociados con clopidogrel.

Conclusión: Según nuestra experiencia, la dosis de clopidogrel de 0,2 mg/kg/día demostró ser una estrategia segura y efectiva, independientemente de la edad del paciente. La buena tolerancia observada podría estar asociada con el ajuste de la dosis óptima para lograr la agregación plaquetaria sin aumentar el riesgo de efectos adversos.

© 2017 Asociación Española de Pediatría. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: cristina.mondelo.garcia@sergas.es (C. Mondelo García).

KEYWORDS

Paediatrics;
Clopidogrel;
Antiplatelet;
Cardiac surgical
procedures

What is the optimal dose of clopidogrel in pediatric patients?**Abstract**

Introduction: The aim of this study was to collect retrospective data on the prescription of clopidogrel, describe the conditions of its use in the paediatric population of a tertiary referral hospital, and evaluate its use based on the current scientific evidence.

Patients and methods: We conducted a retrospective, observational and descriptive study between March 2010 and March 2017. We included all patients under the age of 18 who were discharged from our hospital for home treatment with clopidogrel within the study period. We collected data on the following: demographic data, diagnosis, indication for clopidogrel, start and end date of treatment, presence or absence of concomitant treatment with acetylsalicylic acid or other antiplatelet or anticoagulant drugs, concomitant treatment with proton pump inhibitors, effectiveness, and adverse effects.

Results: The study included a total of 11 patients (45% male). The mean age was 3.1 years (range, 1 month-8 years). The prescribed dose of clopidogrel was 0.2 mg/kg/day in all patients, and 10/11 patients received concomitant treatment with acetylsalicylic acid with the purpose of optimising antiplatelet therapy. None of the children received concomitant treatment with anticoagulants, and only one of them received treatment with a proton pump inhibitor. We did not find evidence of haemorrhagic complications or other adverse effects associated with clopidogrel.

Conclusion: Based on our experience, a clopidogrel dose of 0.2 mg/kg/day is a safe and effective treatment, regardless of the patient's age. The good tolerance observed in our study could be related to the adjustment of the optimal dose with the aim of achieving platelet aggregation without increasing the risk of adverse effects.

© 2017 Asociación Española de Pediatría. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

Clopidogrel es un profármaco derivado de la tienopiridina. Es metabolizado por CYP450, lo que da lugar al metabolito activo que se une de manera selectiva e irreversible al receptor P2Y₁₂, impidiendo su unión con el difosfato de adenosina (ADP) y la activación del complejo GPIIb-IIIa mediada por el ADP, inhibiendo así la agregación plaquetaria¹.

Al administrarse por la vía oral y, según su ficha técnica, no requerir la monitorización de sus niveles en sangre o su actividad antiplaquetaria, clopidogrel es una opción terapéutica atractiva en pacientes pediátricos con riesgo de acontecimientos trombóticos².

El ensayo clínico PICOLO (2008) mostró que en niños de 0 a 24 meses de edad, dosis de clopidogrel de 0,2 mg/kg/día conseguían una inhibición adecuada de la función plaquetaria comparable a la obtenida en adultos con dosis de 75 mg/día³.

Hasta la fecha se han publicado pocos datos sobre el uso de clopidogrel en niños mayores de 2 años, y la literatura existente se limita a series de casos clínicos con diferencias significativas en las dosis de clopidogrel administradas (0,2-9 mg/kg/día)^{2,4-7}

El objetivo de este artículo es describir nuestra experiencia con el uso de clopidogrel en pacientes pediátricos y sus condiciones de uso en un hospital terciario, que es un centro de referencia para cirugía cardíaca y enfermedad de corazón pediátrica, y evaluar su uso con base en la evidencia disponible.

Materiales y métodos

Se llevó a cabo un estudio retrospectivo, observacional y descriptivo sobre el uso de clopidogrel en pacientes pediátricos. El estudio incluyó a todos los pacientes menores de 18 años dados de alta de nuestro hospital con clopidogrel como tratamiento domiciliario entre marzo de 2010 y marzo de 2017.

Se identificó a los pacientes mediante el sistema de receta electrónica y el registro de medicaciones *off-label* dispensadas por nuestro servicio de farmacia. Las historias clínicas se revisaron por medio de las aplicaciones IANUS[®] (el programa de historias clínicas electrónicas del Servicio Gallego de Salud) e ICIP[®] (Philips), recogiendo los siguientes datos: datos demográficos, diagnóstico, indicación de clopidogrel, fecha de inicio y de finalización del tratamiento, presencia o ausencia de tratamiento concomitante con ácido acetilsalicílico u otros antiagregantes plaquetarios o anticoagulantes, presencia o ausencia de tratamiento concomitante con inhibidores de la bomba de protones (IBP), efectividad, y efectos adversos asociados con el tratamiento. La efectividad se consideró adecuada en caso de no haberse observado acontecimientos aterotrombóticos o tromboembólicos. No se observaron trastornos hemorrágicos u otros efectos adversos asociados al tratamiento con clopidogrel.

Para comparar nuestra experiencia con la evidencia disponible, se consultaron las bases de datos Uptodate[®] y Micromedex[®] (abril 2017).

Resultados

El estudio incluyó a un total de 11 pacientes (tabla 1), 5 varones y 6 mujeres, con una edad media de 3,1 años (rango: 1 mes-8 años). Todos los pacientes recibieron una solución oral de 5 mg/mL de clopidogrel preparada por el servicio de farmacia del hospital. Todos los pacientes tenían algún tipo de malformación congénita del corazón hemodinámicamente significativa. La indicación de tratamiento con clopidogrel fue la prevención de acontecimientos aterotrombóticos y tromboembólicos asociados a cirugía cardíaca o cateterismo intervencionista. El tratamiento con clopidogrel se inició tras la implantación de uno o más dispositivos intravasculares en todos los pacientes, con la excepción de uno en el que estaba indicado por reconstrucción del arco aórtico distal mediante anastomosis y resección del tejido ductal.

La dosis recomendada fue de 0,2 mg/kg/día en todos los pacientes independientemente de su edad, y 10/11 recibieron tratamiento concomitante con ácido acetilsalicílico (dosis media: 4,8 mg/kg/día, rango: 3,6-5,8 mg/kg/día) para optimizar la terapia antiplaquetaria. Ningún paciente recibió tratamiento concomitante con anticoagulantes y un solo paciente recibió tratamiento con IBP. La duración media de la terapia antiplaquetaria fue de 58 días; mediana: 39 días (rango: 24-139 días). No se observaron acontecimientos aterotrombóticos o tromboembólicos. Tampoco se observaron trastornos hemorrágicos u otros efectos adversos asociados al tratamiento con clopidogrel. El recuento de plaquetas se mantuvo en el rango normal en todos los casos, y ninguno de los pacientes falleció durante el seguimiento (30 días-5 años, según paciente).

Discusión

Para que una práctica clínica se considere apropiada, ha de validarse en función de los datos objetivos de eficacia y seguridad. Este proceso de validación tiene lugar a través del ensayo clínico. La necesidad de realizar estudios específicos en la población pediátrica surge de las diferencias en el desarrollo fisiológico y psicológico con respecto a los adultos, que pueden conllevar respuestas específicas al tratamiento y diferencias en el perfil de seguridad. No obstante, la investigación clínica en pediatría se ve obstaculizada por el hecho de que los niños se consideran un colectivo vulnerable que requiere protección especial, así como por el escaso atractivo económico que tienen muchos ensayos clínicos para la industria farmacéutica, con el uso *off-label* de fármacos representando entre el 30 y 90% del total⁸.

Los principales problemas que se derivan de la falta de fármacos autorizados específicamente para uso en la infancia son la ausencia de formulaciones apropiadas para su correcta administración y la falta de información respecto a sus dosis óptimas, toxicidad específica o seguridad a largo plazo. En el caso del clopidogrel, la literatura disponible recomienda dos rangos de dosis dependiendo de si el niño es menor o mayor de 24 meses. En el primer grupo 0,2 mg/kg/día y el segundo 1 mg/kg/día..

La dosis para neonatos o lactantes de hasta 2 años de edad recomendada en la literatura (0,2 mg/kg/día) deriva de dos ensayos clínicos (PICOLO y CLARINET) que incluyeron un total de 998 pacientes. Los resultados del estudio PICOLO

muestran que dosis de 0,2 mg/kg/día de clopidogrel en niños de 0 a 24 meses de edad lograron una inhibición adecuada de la función plaquetaria, comparable a la obtenida en adultos con dosis de 75 mg/día (aproximadamente 1 mg/kg/día). El 79% de los niños incluidos en este estudio recibieron tratamiento concomitante con ácido acetilsalicílico, y no hubo complicaciones hemorrágicas serias³. El estudio CLARINET incluyó a niños menores de 93 días con cardiopatía congénita cianótica paliada mediante fístula sistémico-pulmonar. Se añadieron 0,2 mg/kg/día de clopidogrel al tratamiento convencional, que incluía ácido acetilsalicílico en el 87,9% de los pacientes. La adición de clopidogrel al tratamiento convencional no pareció aumentar la eficacia, y se asoció a un incremento del 0,7% en la incidencia de hemorragias graves⁹.

Obtuvimos la dosis de clopidogrel indicada en la literatura para niños mayores de 2 años de varios casos clínicos publicados, en los que se administraron dosis significativamente distintas que oscilaron entre los 0,2 y los 9 mg/kg/día.

Finkelstein et al. realizaron una revisión retrospectiva de 15 pacientes (edad media: 3,5 años; rango: 6 semanas-16 años) con cardiopatías congénitas o adquiridas tratados con clopidogrel a dosis de entre 1 y 6 mg/kg/día. No se registraron complicaciones trombóticas, aunque un paciente experimentó sangrado gastrointestinal durante el manejo con terapia antitrombótica triple (clopidogrel, warfarina y ácido acetilsalicílico)⁴.

Soman et al. realizaron un estudio prospectivo de 17 pacientes (edad media: 8,8 años; rango: 1,5-17 años) con accidente cerebrovascular isquémico, tratados con clopidogrel por no tolerar o responder al tratamiento con ácido acetilsalicílico. Las dosis prescritas de clopidogrel oscilaron entre 0,5 y 2,4 mg/kg/día. Dos pacientes desarrollaron hematomas subdurales durante el tratamiento con clopidogrel asociado a ácido acetilsalicílico⁷.

En un estudio retrospectivo que incluyó 90 pacientes (edad media: 6,7 años; rango: 11 días-17,9 años) tratados con clopidogrel (principalmente por cardiopatía), Maltz et al. reportaron el uso de una dosis media de 1,3 mg/kg/día (rango: 0,2-8,9 mg/kg/día), observándose acontecimientos hemorrágicos en el 4,4% de los pacientes².

En cuanto a su farmacocinética, clopidogrel se absorbe rápidamente tras su administración, alcanzando su pico plasmático transcurridos 45 min de su administración. Se estima que se absorbe menos del 50% de la dosis (calculada en función de la excreción urinaria de sus metabolitos), y que luego es eliminado en la orina (50%) o por vía fecal (46%)¹. Clopidogrel es un profármaco que ha de ser metabolizado vía CYP450 para producir el metabolito activo que inhibe la agregación plaquetaria. Se metaboliza principalmente a través de dos rutas metabólicas: una mediada por esterasas que conduce a la hidrólisis en su derivado carboxílico, y otra mediada por los múltiples citocromos P450. El metabolito activo, un tiol derivado del clopidogrel, resulta principalmente de la acción de CYP2C19 con la contribución de varias enzimas CYP, incluyendo CYP1A2, CYP2B6 y CYP3A4. Como la acción del citocromo CYP2C19 es necesaria para la transformación de clopidogrel en su metabolito activo, cabe suponer que cuanto mayor sea la actividad de las enzimas CYP en el paciente, mayor será la activación del clopidogrel. Teniendo en cuenta que se estima que a partir de un año de edad el filtrado glomerular es de unos

Tabla 1 Datos de los pacientes

Paciente	Sexo	Edad	Diagnóstico	Tratamiento			
				Clopidogrel (mg/kg/24 h)	AAS	ACO	IBP
1	M	5 meses	Tetralogía de Fallot	0,20 (68 días)	Sí	No	No
2	M	1 mes	Síndrome de Shone	0,18 (139 días)	No	No	No
3	F	8 meses	Tetralogía de Fallot	0,2 (30 días)	Sí	No	No
4	F	4 años	Estenosis pulmonar	0,22 (135 días)	Sí	No	Sí
5	M	7 años	Atresia pulmonar	0,20 (30 días)	Sí	No	No
6	F	2 meses	Tetralogía de Fallot	0,24 (25 días)	Sí	No	No
7	M	1 mes	Defecto congénito de la válvula pulmonar	0,20 (24 días)	Sí	No	No
8	F	8 años	Tetralogía de Fallot	0,18 (60 días)	Sí	No	No
9	F	6 años	Cardiopatía congénita compleja	0,21 (60 días)	Sí	No	No
10	F	5 años	Síndrome del corazón izquierdo hipoplásico	0,21 (39 días)	Sí	No	No
11	M	3 años	Atresia pulmonar	0,23 (30 días)	Sí	No	No

ACO: agentes anticoagulantes; AAS: ácido acetilsalicílico; F: femenino; IBP: inhibidor de la bomba de protones; M: masculino.

100-120 ml/min/1,73 m², similar al de los adultos¹⁰, y que la expresión y actividad de las enzimas citocromo CYP aumentan con la edad (desde el nacimiento hasta alcanzar la edad adulta)¹¹, no encontramos justificación desde una perspectiva farmacocinética o farmacogenética para las diferentes dosis de clopidogrel recomendadas según la edad en algunos artículos: 0,2 mg/kg/día en niños menores de 2 años, y 1 mg/kg/día en niños mayores de 2 años. Esto no quiere decir que no sea importante tener en cuenta la farmacogenética de los citocromos CYP en lo referente a la posología de clopidogrel. Varios estudios han demostrado la asociación entre los polimorfismos de los citocromos CYP y la actividad antiplaquetaria de las tienopiridinas¹²⁻¹⁴. La Agencia Europea de Medicamentos (EMA) ya advirtió en 2010 que la eficacia de clopidogrel podría verse reducida con el uso concomitante de omeprazol o esomeprazol u otros inhibidores de CYP2C19 (EMA/174948/2010). La importancia de los factores farmacogenéticos y farmacodinámicos en la actividad del clopidogrel es incuestionable.

Consideramos que las diferentes dosis reportadas en la literatura en niños mayores de 2 años podrían explicarse porque los estudios publicados son series de casos con pocos pacientes en las que las diferencias farmacogenéticas entre los citocromos CYP podían ser relevantes y dar lugar a resultados muy diferentes. Se requieren ensayos clínicos en pacientes pediátricos mayores de 24 meses que permitan definir la posología óptima de clopidogrel en este grupo de edad, así como su perfil de seguridad para diseñar un protocolo clínico basado en la evidencia.

En nuestro estudio, se prescribió una dosis de clopidogrel de 0,2 mg/kg/día a todos los pacientes, independientemente de si superaban o no los 2 años de edad (6 pacientes en nuestro estudio eran mayores de 2 años), y 10/11 pacientes recibieron tratamiento concomitante con ácido acetilsalicílico. La dosis de 0,2 mg/kg/día de clopidogrel se consideró efectiva, ya que no se observaron acontecimientos aterotrombóticos o tromboembólicos. También se consideró una dosis segura, pues no se documentaron

trastornos hemorrágicos y los niveles de plaquetas de los pacientes permanecieron en el rango normal durante todo el seguimiento. Las limitaciones de nuestro estudio se basan en que es un estudio observacional y descriptivo realizado mediante la revisión de historias clínicas en una población pequeña.

Conclusión

La indicación más frecuente para el uso de clopidogrel en nuestro hospital fue la prevención de tromboembolismos o trombosis arterial asociados a cirugía cardíaca o cateterismo intervencionista en pacientes con malformaciones cardíacas complejas. En nuestra experiencia, el uso de dosis de 0,2 mg/kg/día de clopidogrel, en la mayoría de los casos asociado a ácido acetilsalicílico (dosis media: 4,8 mg/kg/día, rango: 3,6-5,8 mg/kg/día), demostró ser una estrategia segura y efectiva, con independencia de la edad del paciente. No obstante, no se consideraron datos sobre posibles polimorfismos genéticos, que podrían ayudar a determinar cuándo se necesitan dosis mayores o menores. La buena tolerancia observada podría estar asociada con el ajuste de la dosis óptima para lograr la agregación plaquetaria inducida por ADP sin aumentar el riesgo de efectos adversos. En nuestra opinión, la posología óptima de clopidogrel debería determinarse en función del perfil del paciente, y no de su edad.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Technical data sheet for Plavix 75 mg coated tablets [consultado 2 May 2017]. Disponible en:

- <https://www.aemps.gob.es/cima/especialidad.dometodo=verPresentaciones&codigo=98069001>.
- Maltz LA, Gauvreau K, Connor JA, Jenkins KJ. Clopidogrel in a pediatric population: prescribing practice and outcomes from a single center. *Pediatr Cardiol*. 2009;30:99–105, <http://dx.doi.org/10.1007/s00246-008-9289-x>.
 - Li JS, Yow E, Berezny KY, Takahashi M, Graham TP Jr, Sanders SP, et al. Dosing of clopidogrel for platelet inhibition in infants and young children: primary results of the Platelet Inhibition in Children On clopidogrel (PICOLO) trial. *Circulation*. 2008;117:553–9, <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.107.715821>.
 - Finkelstein Y, Nurmohamed L, Avner M, Benson LN, Koren G. Clopidogrel use in children. *J Pediatr*. 2005;147:657–61, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpeds.2005.05.006>.
 - Hanke CA, Stiller B, Nakamura L, Grohmann J, Zieger B. Prophylactic use of clopidogrel in paediatric cardiac patients. *Klin Padiatr*. 2012;224:166–9, <http://dx.doi.org/10.1055/s-0032-1306345>.
 - Mertens L, Eykens B, Boshoff D, Gewillig M. Safety and efficacy of clopidogrel in children with heart disease. *J Pediatr*. 2008;153:61–4, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpeds.2007.12.050>.
 - Soman T, Rafay MF, Hune S, Allen A, MacGregor D, deVeber G. The risks and safety of clopidogrel in pediatric arterial ischemic stroke. *Stroke*. 2006;37:1120–2.
 - Fernández Uzquiano E, Lavilla Uriol P, Gil Aguado A. Ensayos clínicos en pediatría. *An Pediatr Contin*. 2008;6:361–3.
 - Wessel DL, Berger F, Li JS, Dähnert I, Rakhit A, Fontecave S, et al., CLARINET investigators. Clopidogrel in infants with systemic-to-pulmonary-artery shunts. *N Engl J Med*. 2013;368:2377–84, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1114588>.
 - Fernández C, Espinosa L. Pruebas de función renal. *An Pediatr Contin*. 2008;6:93–7.
 - Molina Ortiz D, Camacho Carranza R, Domínguez Ramírez AM, Vences Mejía A. Modulación de la expresión de enzimas del citocromo P450 hepáticas durante las etapas fetal y pediátrica. *Rev Educ Bioquímica*. 2012;31:60–71.
 - Styles L, Heiselman D, Heath LE, Moser BA, Small DS, Jakubowski JA, et al. Prasugrel in children with sickle cell disease: pharmacokinetic and pharmacodynamic data from an open-label, adaptive-design, dose-ranging study. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2015;37:1–9, <http://dx.doi.org/10.1097/MPH.0000000000000291>.
 - Price MJ, Murray SS, Angiolillo DJ, Lillie E, Smith EN, Tisch RL, et al. Influence of genetic polymorphisms on the effect of high- and standard-dose clopidogrel after percutaneous coronary intervention: the GIFT (Genotype Information and Functional Testing) study. *J Am Coll Cardiol*. 2012;59:1928–37, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2011.11.068>.
 - Visscher H, Amstutz U, Sistonen J, Ross CJ, Hayden MR, Carleton BC. Pharmacogenomics of cardiovascular drugs and adverse effects in pediatrics. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2011;58:228–39, <http://dx.doi.org/10.1097/FJC.0b013e3182163b82>.