

Evaluación de la incidencia

de trombosis coronaria post Stent, posterior a la comercialización de segundas marcas de Clopidogrel. Hospital Miguel Pérez Carreño. Caracas. Venezuela

Evaluation of the impact post-marketing of second marks Clopidogrel in post coronary stent thrombosis. Miguel Pérez Carreño Hospital. Caracas. Venezuela

Espinosa Raúl MD, Arab Graciela MD, Ziegler William MD, Carrasquero Lewis MD, Subero Lucía MD, Colina Rosa MD, Tellería Ana MD, Páez Jorge MD, Torres José MD, Vidal Antonio MD, González Yibirin María MD, Casanova Claret PSIC, Bocanegra Mildred OD.

Recibido: 20/10/2013

Aceptado: 21/11/2013

Resumen

Antecedentes: Se consideró necesario evaluar si el advenimiento de nuevas marcas de clopidogrel incrementó las trombosis coronarias post Stent en el Hospital "Dr. Miguel Pérez Carreño",.

Métodos: Se determinó la frecuencia de trombosis en pacientes con Stent implantados antes y después que se lanzaran al mercado marcas de clopidogrel diferentes a Plavix®. Se revisaron las historias de 100 pacientes sometidos a procedimientos de revascularización coronaria con colocación de Stent, entre los años 2002 al 2010, 75 ingresaron al análisis. Se les dividió en dos grupos, pacientes cuyos Stents fueron colocados antes del 2006, después del año 2006 ya que las primeras segundas marcas de clopidogrel salieron al mercado venezolano en noviembre 2006.

Resultados: Antes de 2006, el 90,32% de los pacientes, egresaron con indicación de recibir clopidogrel, todos los casos recibieron la única marca comercial existente, Plavix®. A partir del año 2007, se evidenció que aproximadamente al 86% de los pacientes se les indicó terapia con clopidogrel, de estos, 97% se le indicó Plavix® y aproximadamente el 3% egresó con la indicación de Cravid®. En el año 2006 o antes, hubo 13% de eventos trombóticos en los pacientes que recibían Plavix®; después de 2006 este fue de 15,9%, esta diferencia no fue estadísticamente significativa. El odds ratio fue de 0.39, indicando la misma relación que el RR.

Conclusiones: No hubo incremento del número de trombosis coronaria después de la aparición de segundas marcas de clopidogrel en el mercado Venezolano.

Palabras claves: Clopidogrel, trombosis coronaria, stent.

Summary

Background: It was considered necessary to assess whether the advent of new brands of clopidogrel increased coronary thrombosis post stent in the Hospital "Dr. Miguel Pérez Carreño".

Methods: The frequencies of thrombosis in patients with stent implanted were determined before and after the market from to clopidogrel different brands to Plavix® were launched. Were reviewed Histories of 100 patients undergoing coronary revascularization procedures with stent placement, from 2002 to 2010, 75 entered the analyzes. They were divided into two groups, patients whose stents were placed before it in 2006, after 2006, since the leading brands of clopidogrel seconds left to the Venezuelan market in November 2006.

Results: Prior to 2006, 90.32% of patients were discharged with clopidogrel indication; all cases were the only existing trademark, Plavix®. Beginning in 2007, showed that approximately 86% of patients were noted with clopidogrel therapy of these, 97% were indicated Plavix® and about 3% graduated with an indication of Cravid®. In 2006 or earlier, there were 13% of thrombotic events in patients receiving Plavix®; after 2006 this was 15.9%, this difference was not statistically significant. The odds ratio was 0.39, indicating the same relation to the RR .

Conclusions: There was no increase in the number of coronary thrombosis after the onset of secondary brands of clopidogrel in the Venezuelan market.

Keywords: Clopidogrel , coronary thrombosis, stent

La aterosclerosis es el principal elemento que condiciona el desarrollo y mal pronóstico de diversos trastornos cardiovasculares que cursan con isquemia y que afectan a la circulación arterial periférica, cerebral o coronaria, siendo las plaquetas un elemento clave en la trombosis patológica. El tratamiento antiagregante en pacientes con riesgo cardiovascular elevado ha demostrado una reducción de la incidencia de infarto agudo de miocardio (IAM), accidente vascular cerebral (AVC) no letal y mortalidad de origen cardiovascular¹.

La aspirina se considera el fármaco de primera elección en la prevención farmacológica de la trombosis arterial. Actúa mediante la inhibición irreversible de la ciclooxigenasa 1 (COX-1) plaquetaria y, por tanto, de la producción de tromboxano. La dosis antiagregante óptima de aspirina se sitúa en 75-150 mg/día, ya que la reducción relativa del riesgo que ofrece puede ser menor con una dosis inferior a este rango. Al contrario que los efectos antiplaquetarios, los efectos secundarios gastrointestinales de la aspirina aumentan con dosis superiores¹⁻³.

El clopidogrel es una tienopiridina que actúa como antagonista no competitivo de los receptores de difosfato de adenosina y tiene efectos antitrombóticos similares a los de la aspirina. Hoy en día puede considerarse una alternativa a la aspirina en pacientes con contraindicación o intolerancia a la misma, y en algunos casos asociados a ella como tratamiento de elección¹⁻².

Recientemente, se han ampliado las indicaciones de clopidogrel en base a los estudios realizados en pacientes con síndrome coronario agudo (SCA):

- Antiagregación en pacientes que han sufrido un infarto de miocardio: Desde los pocos días hasta un máximo de 35 días.
- Antiagregación en pacientes que han sufrido un infarto cerebral: Desde los 7 primeros días hasta un máximo de 6 meses.
- Antiagregación en pacientes con arteriopatía periférica establecida: Duración indefinida.

El ensayo clínico más importante realizado con clopidogrel es: Clopidogrel versus Aspirin in Patients at Risk of Ischemic Events (CAPRIE)⁴. A las dosis comparadas, el riesgo de AVC isquémico, IAM o muerte de causa cardiovascular (variable principal compuesta) fue ligeramente menor con clopidogrel que con aspirina (5.32% frente a 5.84% año, $p=0.043$). Posteriormente, al realizar un análisis de subgrupos, el beneficio del clopidogrel sólo se observó en el subgrupo de pacientes con enfermedad vascular periférica (3.71% frente a 4.86% año, $p=0.0028$).

Existen varios ensayos que avalan la doble antiagregación frente a aspirina en monoterapia. En el estudio CURE⁵ el beneficio apareció desde el primer mes hasta el año de tratamiento, siendo máximo a los tres meses. En el ensayo

PCI-CURE, el clopidogrel añadido al tratamiento estándar con aspirina antes del tratamiento y continuado por 12 meses, mostró una disminución estadísticamente significativa de la variable⁶.

En el ensayo CREDO, tras 12 meses de seguimiento se observó una reducción del 27% en la combinación de muerte, IAM o AVC⁷, en SCA con elevación del segmento ST.

Por su parte, el ensayo CLARITY, Clopidogrel Adjunctive re-perfusion Therapy, incluyó 3.491 pacientes con IAM y elevación del segmento ST. El tratamiento con clopidogrel produjo una reducción del riesgo del 6.7% (del 21.7% al 15%) de la variable combinada muerte, recurrencia de IAM o angiografía^{8,9}.

En general, los estudios realizados en pacientes sometidos a intervención coronaria percutánea con colocación de Stent en los que el tratamiento con terapia combinada con clopidogrel ha sido superior a la aspirina en monoterapia, han tenido una duración de 12 meses, por lo se aconseja mantenerlo durante este tiempo^{10,11}.

Se demostró la equivalencia farmacodinámica en un estudio, comparativo, cruzado, aleatorizado, doble ciego, realizado en voluntarios sanos. Cada grupo recibió 1 comprimido de Clopidogrel Leti, o Clopidogrel Sanofi, de 75 mg. en una sola dosis al día durante 7 días continuos.

Se midió la agregación plaquetaria al inicio de cada período y a los 7 días de tratamiento, mediante agregometría óptica, en ambos grupos se produjo un descenso importante en la agregabilidad plaquetaria a los 7 días de tratamiento de más del 50% independiente del reactivo de ADP (Helena y Cronolog) utilizado para agregar ($P < 0.05$) sin diferencia entre los grupos¹².

En el presente estudio se evaluó la frecuencia de trombosis en pacientes con Stent implantados antes y después que se lanzaran al mercado marcas de clopidogrel diferentes a Plavix®. La población susceptible de seguimiento estaba constituida por aquellos pacientes con éxito del procedimiento de implante (estenosis residual menor del 50% y ausencia de muerte, infarto o necesidad de cirugía coronaria urgente durante el procedimiento). Todos los datos demográficos, clínicos, angiográficos y técnicos fueron obtenidos de las historias clínicas, de los pacientes intervenidos en el Hospital Miguel Pérez Carreño, ubicado en Caracas – Venezuela.

Materiales y Métodos

Se inició la recolección de datos en el año 2010, y aún continúa, este es un reporte preliminar. La recolección de los datos se realizó en el servicio de Hemodinamia del Hospital Miguel Perez Carreño.

1. Se evaluó la dependencia entre la presencia de trombosis hasta 6 meses después del procedimiento y el uso de marcas de clopidogrel. Se tomaron los pacientes a quienes se les realizó una intervención coronaria percutánea (ICP) con implantación de Stent entre los años 2002 y 2010, con la condición de una evaluación posterior a la colocación del Stent con éxito del procedimiento de implante (estenosis residual menor del 50% y ausencia de muerte, infarto o necesidad de cirugía coronaria urgente durante el procedimiento para poder evaluar la incidencia de trombosis coronaria, no se ingresaron los datos de pacientes con muerte hospitalaria no debida a trombosis del Stent, aquellos que no cumplieron con la terapia dual antiplaquetaria al menos durante 6 meses y aquellos que discontinuaron de manera prematura de la terapia con clopidogrel.

Se incluyeron pacientes con síndrome coronario agudo sin elevación ST (SCASEST), pacientes con síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST (SCACEST) y pacientes con angina inestable.

Se describió a la población mediante su media y desviación estándar, la comparación se realizó mediante T de Student para variables con distribución normal (edad, peso, talla, PAS, PAD y pulso) y continuas; y el sexo y el porcentaje de pacientes con trombosis se le aplicó Chi cuadrado, para determinar la diferencia entre los grupos (Excel 2010). Calculamos el RR (Riesgo relativo) y su IC al 95% (calculator xls Excel 2010)

9

Resultados

Se revisaron las historias de 100 pacientes sometidos a procedimientos de revascularización coronaria con colocación de Stent; de estos, 75 ingresaron al análisis. Se les dividió en dos grupos: pacientes cuyos Stents fueron colocados antes del año 2006, y después del año 2006 tomando en consideración que las primeras segundas marcas de clopidogrel salieron al mercado venezolano en el mes de noviembre del año 2006¹³. En las tablas N° 1, 2 y 3 se describen las características demográficas de la población, el tipo de enfermedad coronaria presente, los diagnósticos y antecedentes.

Tabla N° 1: Descripción de la población evaluada. Variables antropométricas de los pacientes analizados

	≤ Año 2006	>Año 2006	P
N°	31	44	
Edad	60.5±10.21	59.32±7.63	0.37*
Sexo (F/M)	13/18	15/25	*0.003
Peso (Kg.)	72.37±5.48	79.36±17.83	0.24 *
Talla (m)	1.66±0.09	1.61±1.12	0.25*
PAS	144.00±23.36	140.70±31.32	0.15
PAD	81.00±13.38	80.52±14.69	0.41*
Pulso Lpm	59.00±11.83	75.16±20.13	*0.02*

+T Student no apareada *Chi cuadrado

No hubo diferencia significativa antes y después del 2006 entre el tipo de enfermedad coronaria con excepción del IM no especificado.

Tabla N° 2: Tipo de enfermedad coronaria

	SCASEST	SCACEST	Angina inestable	IM
≤2006	10	9	8	4
>2006	5	8	9	16
Total	15	17	17	20
Chi ²	0.09	0.51	0.86	*0.03

Tabla N° 3: Descripción de la población evaluada. Diagnósticos y antecedentes

N°/%	Diagnóstico principal		Chi 2	Diagnóstico secundario		
	N=30	N= 39		N=29	N=40	
	≤2006	>2006		≤2006	>2006	
Enf. de 1 vaso	2 (6,7%)	4 (10.0%)	0.61	HTA	22 (75.9%)	28 (70.0%)
Enf. de 2 vasos	7 (23,33%)	5 (13.0%)	0.29	Diabetes	10 (34.5%)	11 (27.5%)
Enf. de 3 vasos	4 (13,3%)	2 (5.1%)	0.25	Dislipidemia	8 (27.6%)	2 (5.0%)
IM	7 (23,3%)	19 (48.7%)	0.00	Obesidad	3 (10.3%)	0
Angina inestable	6 (20,0%)	7 (17.9%)	0.84	Sin diag. Sec.		
Enf. Coronaria	4 (13,3%)	2 (5.1%)	0.25			
Angor esfuerzo	0	1 (2.6%)	0.41			
NR	0	4			2	4

IM: Infarto al Miocardio NR: No Reporta el items

Tabla N° 4 Descripción de la población evaluada. Antecedentes personales

Antecedentes personales		
	N=30	N=51
	≤2006	>2006
Enf Coronaria	14 (46.7%)	6 (11.8%)
HTA	13 (43.3%)	25 (49.01%)
Diabetes	6 (20.0%)	10 (19.6%)
Dislipidemia	7 (23.3%)	3 (5.9%)
Fumador	4(13.3%)	4 (7.8%)
Otros		3(5.9%)

Los pacientes en su mayoría presentaron más de un diagnóstico secundario y más de un antecedente.

No hubo diferencias en la tasa de complicaciones tras la colocación del Stent en los años estudiados. Ver tabla N° 5

	Sin complicaciones	Con Complicaciones	NR
≤ año 2006	27 (87.10%)	Falla de colocación / derrame pericárdico	2
>Año 2006	40 (90.90%)	Derrame pericárdico, hemorragia/ poco apoyo de catéter guía	2
Chi ²	0.99		

De acuerdo a lo enlistado en la tabla N° 6, los medicamentos más utilizados fueron los antihipertensivos y las estatinas.

	≤2006	>2006
Antihipertensivos		
Enalapril	12	14
Atenolol	12	12
Carvedilol	8	14
Losartan	5	8
Amlodipina	2	6
Bisoprolol	3	8
Nifedipina	0	3
Valsartan	1	3
Captopril	3	3
Ramipril	1	1
Estatinas		
Atorvastatina	17	27
Simvastatina	5	4
Pravastatina	2	1
Total	24 (77.42%)	32 (72.73%)
Chi ²	0.81	
Inhibidores II β III α		
Tirofiban	1	4

Antes del 2006, el 90,32% de los pacientes fue egresado del hospital con indicación de recibir clopidogrel, para ese momento todos los casos recibieron la única marca comercial existente, Plavix®. A partir del año 2007, se evidenció que aproximadamente al 86% de los pacientes se les indicó terapia con clopidogrel, de estos, al 97% se le indicó Plavix®, mientras que aproximadamente el 3% egresó con la indicación de Cravid®. Hubo cambio de marca en 18,67%. Ver tabla N° 7 y 8.

	≤2006 N= 31	>2006 N= 44
Egresan con indicación	90.32% (N=28)	86.36% (N=38)
Marca prescrita	Plavix®: 100% (N=28)	Plavix®: 97.37% (N=37) Cravid®: 2.63% (N=1)

De los pacientes que recibieron Plavix® como marca inicial antes del año 2006, (8) el 28.57 % cambiaron a otras marcas cuando estas entraron al mercado; (Cravid®, Genérico Genven, Clopid®, Clopidogrel Zuoz Pharma); los pacientes que recibieron como terapia inicial Plavix® después del año 2006, (6) el 15.78 % cambiaron de marca en el curso de su tratamiento, (Genéricos sin especificar Laboratorio, Cravid®, Genérico Genven y Capet®).

En el año 2006 o antes, se apreció que hubo aproximadamente un 13% de eventos tromboticos en los pacientes post Stent que recibían Plavix®; después de 2006 el porcentaje de eventos fue de 15,9%; esta diferencia no fue estadísticamente significativa. En los casos en los que hubo cambio de marca, las diferencias tampoco fueron significativas (Tabla N° 7).

Clopidogrel	≤2006 N° 31	>2006 N° 44	Chi ²
N° Trombosis	4 (12.98%)	7 (15.90%)	0.49*
N° pacientes con trombosis que suspendieron el tratamiento	1 (3.22%)	2 (4.54%)	0.63*
Pacientes con trombosis con Plavix	3 (13.04%)	4 (11.42%)	0.61*
Pacientes con trombosis otras marcas	0 (0%)	1 (2.27%)	0.59*
Pacientes que cambiaron y sin trombosis	7 (100%)	6 (16.67%)	0.24*

*Chi cuadrado

Cálculo de los OR todos los pacientes

	Trombosis	No trombosis
Cambió de marca	1	10
NO cambió de marca	14	45

Existen diferentes procedimientos para cuantificar la importancia de una asociación. Uno de ellos es el riesgo relativo RR, nos indica cuánto más probable es que ocurra el suceso en el primer grupo frente al segundo. Es lo que se conoce como Riesgo Relativo (RR). El riesgo de trombosis en los pacientes que cambiaron de marca es $1/15=0.07$ y el de los que no cambiaron de marca es $10/55=0.18$ entonces el RR es $0.07/0.18= 0.39$, o sea que la probabilidad que ocurra trombosis con el cambio de marca es menos de la mitad que con el no cambió (IC 95 0.099-0.3511).

El odds ratio fue de 0.39, indicando la misma relación que el RR. Con este resultado se evidencia que no hubo incremento del número de trombosis coronaria en los pacientes que cambiaron de marca e incluso el riesgo fue menor.

Pocos pacientes en total cambiaron la marca (20%), las marcas más utilizadas en este estudio después de Plavix® fueron el genérico de Genven y Cravid® ambos de Laboratorios LETI, S.A.V.

Solo un paciente suspendió la aspirina, 1 en el grupo ≤ 2006 , por alergia y también suspendió el clopidogrel y tuvo una trombosis, y 3 en el grupo >2006 , dos de los cuales presentaron trombosis.

No se encontraron reportes de efectos adversos de la toma de los medicamentos evaluados, con excepción de un accidente cerebrovascular en el grupo ≤ 2006 , el cual llevaba 10 meses recibiendo Plavix.

Discusión

Existe un gran número de pacientes económicamente desfavorecidos que deben lidiar con el cese prematuro de clopidogrel con mucha más frecuencia que aquella que a los médicos nos gustaría admitir. Las consecuencias de la trombosis del Stent, complicación de la interrupción prematura de clopidogrel o la aspirina, son enormes. Más de la mitad de los pacientes mueren o sufren un infarto de miocardio sin onda Q¹⁴. Así, la disponibilidad de un producto de menor costo, trátese de una segunda marca o un genérico, conduce a una mayor adherencia al tratamiento.

Las segundas marcas y genéricos, en general son un sustento fundamental en el sistema de salud que permite llegar a más pacientes con los recursos disponibles. Sin embargo, las segundas marcas en el mercado farmacéutico, una vez vencidas las patentes originales, enfrentaron un ataque feroz, especialmente en el área de calidad. Por esta razón, las segundas marcas y los genéricos deben demostrar calidad y equivalencia (Norma Venezolana de Biodisponibilidad y Bioequivalencia Gaceta Oficial N° 38499). Así, por ejemplo, en el caso del clopidogrel producido por Laboratorios LETI S.A.V, se realizó un estudio en voluntarios sanos, aleatorizado, doble ciego y doble falso de equivalencia farmacocinética Vs. la marca Plavix®¹². En este estudio quedó perfectamente demostrado que ambas marcas de clopidogrel disminuyen la agregabilidad plaquetaria en más del 50%, de manera similar entre ellos, y tal como está descrito en la literatura¹².

En el caso de medicamentos como clopidogrel, una eventual falta de calidad podría generar complicaciones que pondrían la vida del paciente en peligro y esto hace que la situación sea más manipulable.

En el Hospital Universitario de Caracas y en el Hospital Central del Seguro Social "Dr. Miguel Pérez Carreño", se recibieron una serie de reportes verbales según los cuales

los pacientes a quienes se les ha colocado Stent y se le ha administrado una marca alternativa de clopidogrel, habían presentado complicaciones trombóticas. Cuando los equipos de farmacovigilancia respectivos, actuando de acuerdo a lo establecido en la Gaceta Oficial de la República Bolivariana de Venezuela N° 39.579, se desplazaron a estos centros hospitalarios, no lograron conseguir información fidedigna en cuanto a nombre de pacientes, historias clínicas con los reportes de los eventos, ni a los médicos que debían hacer el reporte respectivo. Por lo cual planteamos la necesidad de conocer la frecuencia de complicaciones trombóticas post Stent antes y después de la introducción de las nuevas marcas de clopidogrel.

El tratar de bloquear de las segundas marcas o genéricos no es un problema local, de manera que en otras partes del mundo se han realizado estudios comparativos entre la marca original y otros productos a base de clopidogrel a fin de dar seguridad a los médicos y pacientes^{14,15,16,17,18,19}. En Irán se realizó un estudio con el fin de comparar los eventos cardiovasculares precoces y tardíos, así como los efectos secundarios de una forma genérica de Clopidogrel versus Plavix® en pacientes con angina estable crónica, sometidos a Stent de metal desnudo (BMS) o Stent liberador de fármaco (DES)²⁰. No hubo ninguna diferencia significativa entre estos dos grupos en cuanto a las características basales. En el grupo de SLF, la tasa de mortalidad a los 6 meses y la incidencia de MACE en grupos Osvix y Plavix fueron 0,9% y 1,9% ($p = 0,61$) y el 1,8% y el 4,9% ($p = 0,26$), respectivamente. Durante el período de seguimiento después de DES o BMS colocación, no había ninguna diferencia significativa con respecto a los neutrófilos y plaquetas, enzimas hepáticas entre los grupos de estudio

Grines y col., realizaron una revisión de manera de dictar norma a fin de para lograr una prevención de la discontinuación prematura de la terapia dual en pacientes sometidos a colocación de Stent, concluyeron: la Tienopiridiona en combinación con aspirina se ha convertido en la estrategia de tratamiento antiplaquetario pilar para la prevención de la trombosis del stent. Interrupción prematura del tratamiento antiagregante aumenta notablemente el riesgo de trombosis del stent, un evento catastrófico que con frecuencia conduce a infarto de miocardio y/o muerte. Los factores que contribuyen a la cesación prematura de tienopiridiona incluyen costo de los medicamentos, las instrucciones del médico / el dentista cuando suspende el tratamiento antes de los procedimientos, y poca la educación del paciente y la comprensión inadecuada de la importancia de continuar con la terapia²¹.

La estrategia inicial de mercado al vencerse la patente del clopidogrel, ha funcionado sobre todo apoyada en el hecho ya demostrado que un tercio de los pacientes responden mal o no responden al clopidogrel por razones de polimorfismo genético²¹ y no por la calidad del producto²².

Como podemos observar en estos resultados, a pesar de tra-

tarse de pacientes de bajos recursos que asisten al I.V.S.S. en Venezuela, los pacientes tienen un nivel bajo de cambio de marca y nosotros asumimos que las razones para esto son variadas: en primer lugar esta es una institución que suministra gratuitamente el medicamento cuando lo tiene y para la fecha en que estos pacientes fueron intervenidos (2002-2010), compraba casi exclusivamente clopidogrel marca Plavix®; otra razón se deriva de las dudas sobre la calidad del producto y las terribles consecuencias si este falla.

Esto no parece ser un problema local sino mundial, tal y como se refleja en el hecho que los fabricantes no se han limitado a realizar estudios de bioequivalencia farmacocinética, lo cual es considerado suficiente para demostrar similitud, sino que con la intención de reforzar la confianza del médico y del paciente, han ido más allá con estudios de equivalencia farmacodinámica y terapéutica, que si bien no es una mala decisión, encarece el costo final del producto sin necesidad.

De nuestra investigación resultó un hallazgo, algo que nos llama la atención y nos invita a reflexionar sobre la necesidad de tomar medidas. Del total de pacientes atendidos durante los años 2002 a 2010, sólo logramos conseguir 100 historias en el archivo del hospital, lo cual nos hace presumir una falla en los sistemas de reportes desde el servicio emisor o en el área respectiva de archivos.

Finalmente, podemos afirmar con seguridad que en nuestro estudio no se evidenció la existencia de un incremento en el número de trombosis coronaria en los pacientes que cambiaron de marca.

Por el contrario a pesar del menor poco número de pacientes se observó una disminución del RR en los pacientes que cambiaron de marca, ¿cual puede ser la respuesta a esto? No es sin duda que las segundas marcas sean mejor que el original ya que los estudios de bioequivalencia demuestran la similitud e intercambiabilidad, la razón debe estar en mejor cumplimiento de la terapia, por mejor accesibilidad a la misma.

Referencias

1. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002; 324 (7329):71-86.
2. Patrono C, Bachmann F, Baigent C, Bode C, De Caterina R et al. The Task Force on the use of Antiplatelet agents in patients with atherosclerotic cardiovascular disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2004; 25:166-81.
3. Patrono C, Collier B, FitzGerald GA, Hirsh J, Roth G. Platelet active drugs: the relationships among dose, effectiveness, and side effects: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest*. 2004; 126, Suppl 3:S234-64.
4. CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet*. 1996; 348 (9038):1329-39.
5. The Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events Trial Investigators (CURE). Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2001; 345: 494-502.
6. Mehta SR, Yusuf S, Peters RJ et al: Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI-CURE study. *Lancet* 2001; 358 (9281): 527- 533.
7. Steinhubl SR, Berger PB, Mann JT 3rd, et al. Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention. A randomised controlled trial. *JAMA* 2002; 288:2411-20.
8. Sabatine MS, Cannon CP, Gibson CM, Lopez-Sendon JL, Montalescot G et al. CLARITY-TIMI 28 Investigators. Addition of clopidogrel to aspirin and fibrinolytic therapy for myocardial infarction with ST-segment elevation. *N Engl J Med*.2005; 352(12):1179-89.
9. Bhatt DL, Fox KA, Hacke W, Berger PB, Black HR et al. CHARISMA Investigators. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med*. 2006; 354(16):1706-17.
10. Bavry AA, Kumbhani DJ, Helton TJ, Borek PP, Mood GR, Bhatt DL. Late thrombosis of drug-eluting Stents: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Am J Med*. 2006; 119:1056-61.
11. Mauri L, Hsieh WH, Massaro JM, Ho KK, D'Agostino R, Cutlip DE. Stent thrombosis in randomized clinical trials of drug-eluting Stents. *Engl J Med*. 2007, 356:1020-9.
12. Müller A. MD; Octavio J. MD; González Yibirin M. MD; Contreras J. MD; Méndez G.; Portillo M.; Valero Z. Clinical bioequivalence of a dose of clopidogrel Leti Cravid® (CLOP-L) tablets 75 mg versus clopidogrel Sanofi Plavix® tablets (CLOP-S) 75 mg administered on a daily dose for 7 days on healthy volunteers. A clinical trial. *American Journal of Therapeutic*. 2010(17):351-356.
13. I.M.S Health Venezuela febrero 2014.
14. Yae Min Park; Taehoon Ahn; Kyoungheon Lee; Kwen-Chul Shin; Eul Sik Jung; Dong Su Shin; Myeong Gun Kim; Woong Chol Kang; Seung Hwan Han; In Suck Choi and Eak Kyun Shin. A Comparison of Two Brands of Clopidogrel in Patients With Drug-Eluting Stent Implantation *Korean Circ J*. 2012; 42(7):458-463.
15. SD Kim, W Kang, HW Lee, DJ Park, JH Ahn, MJ Kim Bioequivalence and tolerability of two clopidogrel salt preparations, besylate and bisulfate: a randomized, open-label, crossover study in healthy Korean male subjects *Clinical Therapeutics* 2009.31(4):793-803.
16. G Di Girolamo, P Czerniuk, R Bertuola, GA Keller Bioequivalence of two tablet formulations of clopidogrel in healthy Argentinian volunteers: a single-dose, randomized-sequence, open-label crossover study *Clinical therapeutics*, 2010. 32(1): 161-170.
17. TRK Rao, PR Usha, MUR Naidu, JA Gogtay Bioequivalence and tolerability study of two brands of clopidogrel tablets, using inhibition of platelet aggregation and pharmacodynamic measures *Current therapeutic* 2003. 64(9):685-696.
18. El Ahmady, M Ibrahim, AM Hussein. Bioequivalence of two oral formulations of clopidogrel tablets in healthy male volunteers. *International Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics* 2009, 47(12):780-784
19. W Richter, A Erenmemisoglu Bioequivalence study of two different clopidogrel bisulfate film-coated tablet *Arzneimittelforschung* 2009; 59(6): 297-302
20. Reza Khosravi, A.; Pourmoghadas, M.; Ostovan M.; Kiani Mehr G.; Gharipour M.; Zakeri H.; Soleimani, B.; Namdari, M.; Hassanzadeh, M.; Akbar Tavassoli, A.; Ghaffari, S.; Khaledifar, A., Roghani, F., Reza Khosravi, M.; Sarami, S.; Kojouri, J.; Nori, F.; Khosravi, E.; Jozan, M.; and Sarrafzadegan N. The impact of generic form of Clopidogrel on cardiovascular events in patients with coronary artery Stent: results of the OPCES study. *J Res Med Sci*. 2011; 16(5): 640-650.
21. Grines CL, Bonow RO, Casey DE Jr, Gardner TJ, Lockhart PB et al. Prevention of premature discontinuation of dual antiplatelet therapy in patients with coronary artery Stents: a science advisory from the American Heart Association, American College of Cardiology, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, American College of Surgeons, and American Dental Association, with representation from the American College of Physicians. *Circulation*. 2007; 115 (6):813-8.
22. Giorgi M.; Didiolano G.; GonzalezC.. Nonresponders to Clopidogrel Pharmacokinetics and interactions involved *Expert. Opinion on Pharmacol* 2010.11(14):2391-2403.