



FARMACÉUTICOS DE ATENCIÓN PRIMARIA

www.elsevier.es/fap



ORIGINAL

Respuesta de los profesionales de medicina de familia a la difusión de la posible interacción entre clopidogrel y los inhibidores de la bomba de protones

M.A. García-Lirola^a, L. González-García^b, A. Ocaña Arenas^b, E. Espínola García^a, R. Díaz García^c y J. Ortiz Espinosa^d

^aEspecialista en Farmacia Hospitalaria. Farmacéutica de Atención Primaria. Distrito Sanitario de Granada.

^bFarmacéutica para el uso racional del medicamento. Distrito Sanitario de Granada.

^cMédico de Familia. Responsable de la Unidad de Residencias. Distrito Sanitario de Granada.

^dMédico de Familia. Gerente Distrito Sanitario de Granada.

Recibido el 19 de mayo de 2010; aceptado el 9 de julio de 2010

PALABRAS CLAVE

Clopidogrel;
Inhibidores de la
bomba de protones;
Interacción
medicamentosa;
Intervención
farmacéutica

Resumen

Introducción. Recientemente se han publicado diferentes estudios con resultados contradictorios sobre la posible interacción entre clopidogrel y los inhibidores de la bomba de protones. Este estudio pretende analizar la respuesta de los médicos de familia en cuanto a la modificación en el tratamiento de pacientes que utilizaban ambos medicamentos simultáneamente, tras una intervención que consistió en la difusión de la nota informativa emitida por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, acompañada de recomendaciones farmacoterapéuticas y del censo de pacientes afectados.

Métodos. Estudio cuasiexperimental antes-después realizado en el Distrito Sanitario de Granada. La población de estudio fueron los pacientes que en junio de 2009 tenían prescritos ambos medicamentos, identificados mediante la aplicación informática MicroStrategy. Se detectaron 1.499 pacientes, realizándose un muestreo estratificado por centro y sexo del que se obtuvo una muestra de 306 historias. Se realizó la auditoría de 298. La variable resultado fue la modificación o no del tratamiento categorizada según la opción terapéutica elegida (eliminación o sustitución de alguno de los fármacos que se administraban de forma simultánea).

Resultados. En el 42,6% (IC 95%: 37-48) de las historias el médico modificó el tratamiento tras la difusión de la nota. En el 19,68% de los pacientes se suspendió el tratamiento con clopidogrel o se sustituyó por ácido acetilsalicílico (AAS). En los 102 pacientes restantes se sustituyó el inhibidor de la bomba de protones por otro fármaco o fue retirado. En los pacientes de centros docentes se realizaron más modificaciones de tratamiento que en los centros no docentes.

Discusión. Disminuyó el número de pacientes con ambos medicamentos prescritos simultáneamente, por lo que la intervención se muestra como una opción válida para incorporar a la práctica habitual en el trabajo de los farmacéuticos de Atención Primaria.

Correspondencia: M.^a Ángeles García Lirola. C/ Doctor Azpitarte nº 4, 5ª planta. Servicio de Farmacia. Distrito Sanitario de Granada. 18012 Granada. España.

E-mail: mariaa.garcia.lirola.sspa@juntadeandalucia.es

KEYWORDS

Clopidogrel;
Proton pump
inhibitors;
Drug interactions;
Pharmaceutical
intervention

Response from the family medicine professionals to the diffusion of the possible interaction between clopidogrel and proton pump inhibitors**Abstract**

Introduction. Recently, different studies with contradictory results have been published on the possible interaction between clopidogrel and proton pump inhibitors (PPI). This study aims to analyze the response of the family medicine professionals in regards to modification in the treatment of patients using both drugs simultaneously after an intervention that consisted in the diffusion of the informative note issued by the Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, accompanied by pharmacotherapeutical recommendations and census of the affected patients.

Methods. Before and after quasiexperimental study was performed by the Health Care District of Granada. The study population included the patients who were being prescribed both medications in June 2009, identified through the computer program MicroStrategy. A total of 1499 patients were detected through sampling stratified by center and by gender. A sample of 360 clinical histories was obtained. The audit was done on 298. The outcome variable was the modification or not of treatment classified according to the therapeutic option chosen (elimination or substitution of any of the drugs administered simultaneously).

Results. In 42.6% (95% CI: 37-48) of the clinical histories, the physician modified treatment after diffusion of the note. In 19.68% of the patients, treatment with clopidogrel was discontinued or substituted with acetylsalicylic acid (ASA). In the remaining 102 patients, the PPI was substituted with another drug or was withdrawn. In patients from teaching sites, more modifications of the treatment were made than in the nonteaching sites.

Discussion. The number of patients with both drugs prescribed simultaneously decreased. Thus the intervention is shown to be a valid option to be incorporated into the usual practice in the work of primary care pharmacists.

INTRODUCCIÓN

Clopidogrel es un antiagregante plaquetario indicado en la prevención secundaria de eventos aterotrombóticos en pacientes que han sufrido infarto de miocardio, infarto cerebral y arteriopatía periférica establecida, pacientes que presentan un síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST o un infarto de miocardio sin onda Q, incluyendo a los que se les va a implantar un *stent* tras una intervención coronaria percutánea, en combinación con ácido acetilsalicílico (AAS), y pacientes con infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST que son candidatos a una terapia trombolítica en combinación con AAS¹.

Clopidogrel es un profármaco que se metaboliza en el hígado, a través del CYP2C19, isoenzima del citocromo P450. El metabolito activo es el principal implicado en su actividad antiagregante. Hay pacientes con una baja expresión de la isoenzima, etiquetados como hidroxiladores lentos, en los que la efectividad del tratamiento puede verse afectada².

Para disminuir el riesgo de hemorragia digestiva es frecuente la asociación con un inhibidor de la bomba de protones (IBP).

Recientemente, diferentes estudios observacionales muestran un incremento de los eventos cardiovasculares en pacientes tratados con clopidogrel y un IBP, sugiriendo una posible interacción entre ellos³⁻⁶. Estos estudios cuentan con limitaciones en su diseño, detectándose cierta heterogeneidad entre los grupos comparados, aunque a pesar de estas debilidades hay consistencia en los resultados, ya que prácticamente todos ellos sugieren un aumento del riesgo de eventos cardiovasculares adversos en los pacientes tratados con clopidogrel e IBP⁷.

En un estudio de cohortes retrospectivo se puso de manifiesto cómo la asociación de clopidogrel e IBP en pacientes

con bajo o moderado riesgo cardiovascular y alto riesgo para el sangrado gastrointestinal puede ser beneficiosa. Sin embargo, en pacientes con bajo o moderado riesgo gastrointestinal y alto riesgo de enfermedad cardíaca, el riesgo de eventos adversos cardiovasculares por el uso concomitante de ambos fármacos puede exceder al beneficio esperado (prevención de sangrado gastrointestinal)⁸.

Por otra parte, otros estudios muestran resultados contradictorios con los anteriores⁹; así en un análisis *post hoc* se observó que dicha asociación disminuye los efectos farmacodinámicos, pero no se ven afectados los resultados clínicos de clopidogrel/prasugrel. No obstante, son necesarios ensayos clínicos *ad hoc* para confirmar dicha hipótesis¹⁰.

La Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS) publicó una nota informativa el 3 de junio de 2009 (NI 07/2009) advirtiendo que las diferencias encontradas en la efectividad del clopidogrel podrían deberse tanto a diferencias en la expresión de la isoenzima metabolizante como al uso concomitante con otros fármacos, desaconsejando el uso de IBP junto a clopidogrel, a menos que sea estrictamente necesario. Además, con los datos disponibles en ese momento, no se podía concluir que alguno de los IBP pueda estar exento de esta posible reducción de la actividad antiagregante de clopidogrel¹¹.

La *European Medicines Agency* (EMA) desaconsejó en mayo de 2009 el uso conjunto de IBP y clopidogrel, salvo en caso estrictamente necesario. En su nota de 17 de marzo de 2010 estableció que según los resultados de dos recientes estudios, omeprazol reduce la conversión de clopidogrel a su forma activa, disminuyendo su efecto antiplaquetario. Como consecuencia, la EMA concluye que hay una interacción entre clopidogrel y omeprazol y su isómero omeprazol, recomendando que no se usen conjuntamente¹². El 26 de abril de 2010

la AEMPS emitió una nueva nota informativa (NI 04/2010) titulada “Interacción de clopidogrel con los IBP: actualización de la información y recomendaciones de uso”, en los mismos términos que la publicada por la EMA en marzo.

Entre los objetivos del Plan Local de Vigilancia y Notificación Farmacéutica del Distrito Sanitario de Granada, destaca la canalización de la información sobre seguridad de los medicamentos de forma rápida y eficaz. Hasta ahora se difundían las notas informativas de la AEMPS en una carta personalizada a todos los médicos prescriptores. El objetivo del presente estudio es describir la respuesta de los médicos de familia a la modificación del tratamiento de pacientes que utilizaban clopidogrel e IBP simultáneamente, tras una intervención del Servicio de Farmacia consistente en la difusión personalizada de la nota informativa emitida por la AEMPS, acompañada de recomendaciones y del censo de pacientes asignado a cada médico con ambos medicamentos.

MÉTODOS

Estudio cuasiexperimental antes-después sin grupo control que se realizó en el Distrito Sanitario de Granada. Este distrito atiende a una población de 290.000 habitantes y cuenta con 15 Unidades de Gestión Clínica con 175 médicos de familia y 37 pediatras.

La población de estudio la constituyeron los pacientes que en junio de 2009 tenían prescrito simultáneamente clopidogrel y un IBP.

La intervención consistió en el envío de una carta personalizada desde el Servicio de Farmacia del Distrito, a cada médico de familia con información sobre la posible interacción, recomendaciones de varias sociedades científicas sobre las alternativas farmacoterapéuticas y el censo con los pacientes asignados que tenían prescrito clopidogrel y un IBP de forma simultánea. Se adjuntó a la carta la NI 07/2009 emitida por la AEMPS sobre la “posible interacción de clopidogrel con los inhibidores de la bomba de protones”. El envío tuvo lugar a las 48-72 horas de emitir la AEMPS dicha nota. A los tres meses se realizó una auditoría de las historias clínicas, a través de la Historia de Salud Digital de Andalucía (DIRAYA).

La variable resultado fue la modificación en el tratamiento (categorizada según la opción terapéutica seleccionada para cada paciente). Como variables independientes se consideraron las siguientes: diagnóstico para el cual fue prescrito clopidogrel, uso concomitante con AAS, sexo del paciente, centro de salud docente (capacitado para impartir formación a posgraduados en Medicina Familiar y Comunitaria), centro acreditado por la Agencia de Calidad Sanitaria de Andalucía (ACSA) y realización en el centro de salud de sesiones de seguridad del paciente de forma periódica.

Para identificar a los pacientes de cada médico de familia que tenían prescritos ambos medicamentos, se utilizó la aplicación informática MicroStrategy, que explota las bases de datos de medicamentos dispensados en oficinas de farmacia en el ámbito del Servicio Andaluz de Salud.

Entre los 1.499 pacientes que tomaban simultáneamente clopidogrel y un IBP se realizó un muestreo estratificado por centro de salud y sexo, obteniendo una muestra de 306 historias clínicas. No se consideró la edad, ya que la mayoría de los pacientes pertenecían al mismo grupo de edad.

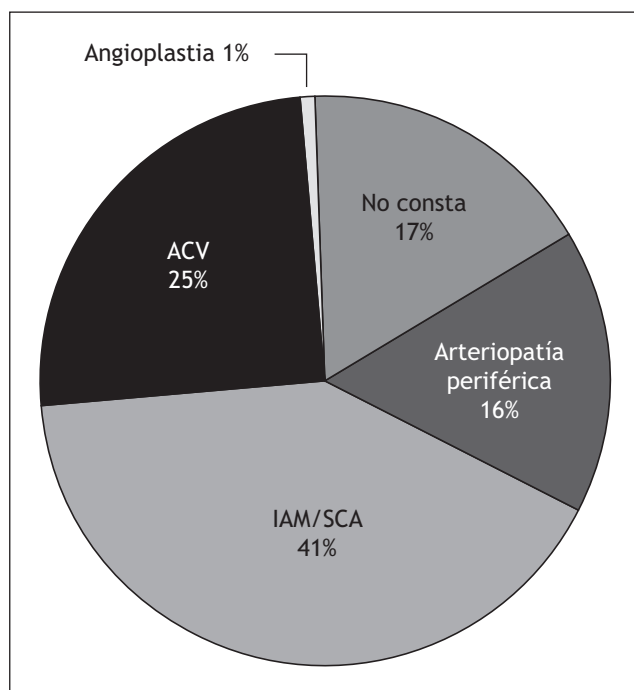


Fig. 1. Distribución de diagnósticos para el cual fue prescrito clopidogrel. ACV: accidente cerebro-vascular; IAM/SCA: infarto agudo de miocardio/síndrome coronario agudo.

Se realizó un análisis descriptivo con porcentajes y frecuencias, análisis bivariante y análisis multivariante mediante regresión logística. Para este último, el método de selección de variables realizado fue el método de selección por pasos hacia atrás de razón de verosimilitudes. Se utilizó la aplicación SPSS.v.15.

RESULTADOS

En junio de 2009, en el Distrito Sanitario de Granada, había 1.795 pacientes que tenían prescrito clopidogrel y habían retirado al menos un envase del medicamento ese mes, de los cuales el 80,27% lo tenían prescrito simultáneamente con un IBP.

De los 306 pacientes obtenidos en la muestra se descartaron del estudio 8 por estar duplicados, auditando las historias de 298 pacientes.

El 64,4% de los pacientes eran varones. La distribución del diagnóstico para el cual fue prescrito clopidogrel se refleja en la figura 1.

En el 42,6% (intervalo de confianza [IC] 95%: 37-48) de las historias hubo una modificación en el tratamiento por parte del médico, posterior a la difusión de la NI: en el 19,68% de los pacientes se suspendió el tratamiento con clopidogrel o se sustituyó por AAS. En los 102 pacientes restantes se sustituyó el IBP por otro fármaco o fue retirado. En la figura 2 se describe la opción terapéutica seleccionada por el médico.

En la tabla 1 se muestran los resultados del análisis bivariante y multivariante.

Los pacientes que pertenecen a centros docentes tienen 2.037 veces más riesgo de modificación del tratamiento de-

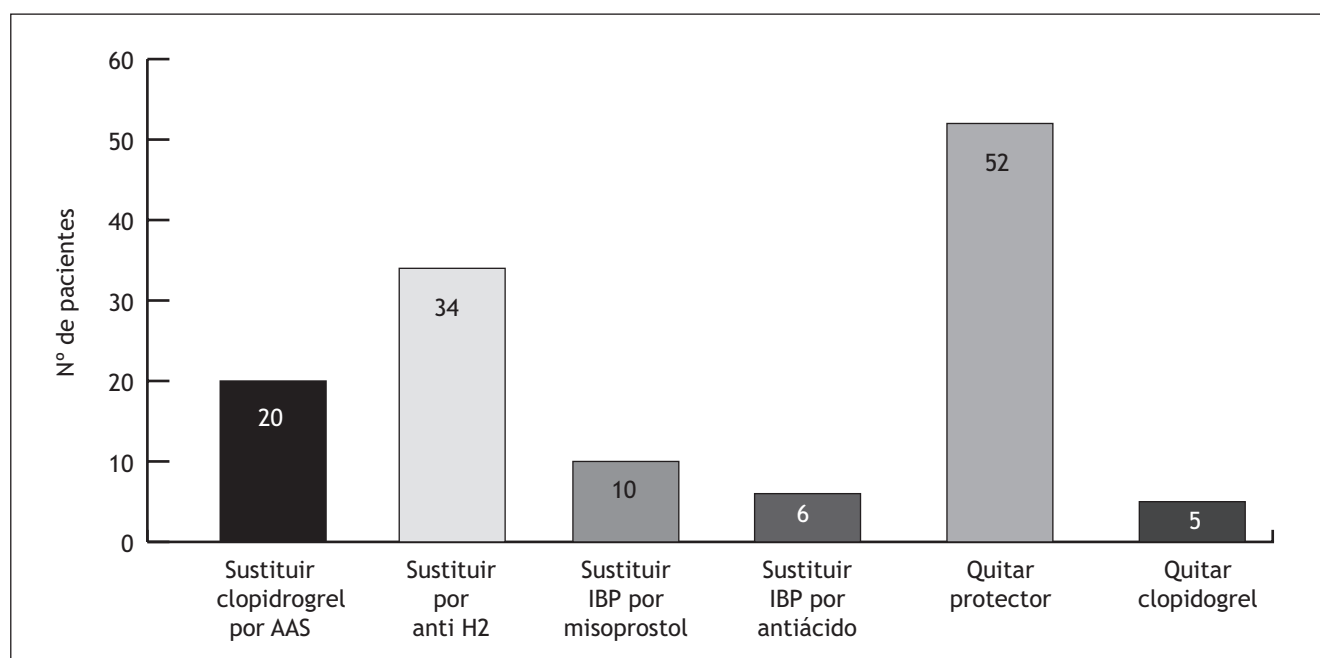


Fig. 2. Opción terapéutica seleccionada por el médico para la modificación del tratamiento. AAS: ácido acetilsalicílico; IBP: inhibidor de la bomba de protones.

finitivo en la prescripción que los no docentes, a igualdad del resto de las variables IC 95% [1,121-3,702].

Los pacientes tratados con clopidogrel asociado a AAS tienen menor probabilidad de sufrir un cambio en su tratamiento (OR: 0,27; IC 95%: 0,146-0,499).

Los pacientes que pertenecen a centros acreditados por la ACSA tienen 2 veces menos riesgo de cambio definitivo que los no acreditados, la interacción entre centro docente y centro acreditado no ha salido significativa.

Los pacientes que tienen asociado AAS, tienen 3.7 veces menos riesgo de cambio definitivo que los que no tienen AAS asociado IC 95% [0.146-0.499].

DISCUSIÓN

Los fármacos para el tratamiento y prevención de la úlcera péptica y reflujo gastroesofágico han incrementado su uso en nuestro Distrito entre los años 2005-2009 en un 60%, siendo el

Tabla 1 Análisis bivariente y multivariante

Análisis bivariente	Pacientes en centros		Pacientes con clopidogrel asociado a AAS		Paciente en centro acreditado	
	Docente	No docente	Asociado	No asociado	Acreditado	No acreditado
Cambio de tratamiento	71 (44,4%)	56 (40,6%)	17 (22,4%)	110 (49,5%)	47 (37,9%)	80 (46,0%)
	89 (55,6%)	82 (59,4%)	59 (77,6%)	112 (50,5%)	94 (54%)	
	p = 0, 587		p < 0,001		p = 0,204	
Análisis bivariente	Sexo		Paciente en centros con sesiones de seguridad			
	Mujer	Hombre	Sesiones		No sesiones	
Cambio de tratamiento	45 (42,5)	82 (42,7%)	8 (30,8%)		119 (43,8%)	
No cambio de tratamiento	61 (57,5%)	18 (69,2%)	153 (56,3%)			
	p = 1		p = 0,284			
Análisis multivariante	OR		IC 95%		p	
Paciente en centro docente	2,037		1,121-3,702		0,02	
Paciente con clopidogrel asociado a AAS	0,27		0,146-0,499		< 0,001	
Paciente en centro acreditado	0,5		0,274-0,913		0,024	

AAS: ácido acetilsalicílico; IC: intervalo de confianza; OR: odds ratio.

segundo grupo de mayor consumo en envases. El motivo de este incremento puede ser su utilización como protectores gástricos, en muchas ocasiones de forma injustificada y durante largos periodos de tiempo. Que el 80,27% de los pacientes que toman clopidogrel tengan prescrito un IBP corrobora la información de la bibliografía que evidencia su sobreutilización tanto en Atención Primaria como hospitalaria¹³.

Con nuestra intervención ha disminuido el número de pacientes con ambos medicamentos prescritos simultáneamente, por lo que el valor añadido de la misma (acompañar a la difusión de la NI de la AGEMED, recomendaciones sobre las distintas opciones terapéuticas y el censo de los pacientes con ambos medicamentos) se muestra como una opción válida para incorporar a la práctica habitual en el trabajo de los farmacéuticos de Atención Primaria.

En un 17,4% de los pacientes se interrumpió el tratamiento con IBP y no se sustituyó por otro protector gástrico, entendiendo que tras la valoración beneficio/riesgo estos pacientes no lo necesitaban.

En el 11,4% de los pacientes se ha sustituido el IBP por un anti H₂. Si bien estos fármacos disminuyen las úlceras endoscópicas con bajas dosis de AAS y pueden ser una alternativa a los IBP, no hay ensayos clínicos que documenten la disminución de sangrado gastrointestinal cuando se usan con AAS¹⁴.

En los pacientes que tienen AAS asociado a clopidogrel, se producen menos cambios de tratamiento que en los que no lo tienen asociado, lo cual está en consonancia con las recomendaciones recogidas en la bibliografía, que establece que en los pacientes con doble terapia antiagregante (AAS/clopidogrel) y/o con riesgo de sangrado gastrointestinal debe considerarse la gastroprotección con IBP^{15,16}.

Las características de los centros docentes (trabajo en equipo, sentimiento de grupo, sentimiento de pertenencia a una organización y el compromiso con la misión y con los objetivos con la unidad¹⁷) justifican, en parte, que en dichos centros se haya modificado el tratamiento en más pacientes que en los centros no docentes.

No hemos tenido en cuenta variables que determinan la necesidad de gastroprotección como podrían ser la edad, uso concomitante con otros medicamentos, antecedentes de úlcera gastrointestinal.... Esto que podría entenderse como una limitación del estudio, no lo creemos necesario ya que nuestro objetivo ha sido cuantificar y describir la respuesta de los médicos a la intervención realizada. No obstante consideramos pertinente evaluar en futuros estudios la adecuación por paciente del uso concomitante de clopidogrel con un inhibidor de la bomba de protones.

Hay autores que recomiendan la administración de clopidogrel y un IBP separando las tomas 12-15 horas para minimizar teóricamente la potencial interacción. El IBP se puede administrar antes del desayuno y el clopidogrel al acostarse o bien el IBP antes de cenar y el clopidogrel en el almuerzo, aunque estas recomendaciones no están avaladas por un ensayo clínico¹⁵.

La evidencia hasta el momento actual sigue sin ser concluyente y, a la espera de nuevos ensayos clínicos, la relación beneficio riesgo de uso conjunto de ambos fármacos debe ser evaluada de forma individual para cada paciente y prescribir el IBP en aquellos pacientes que verdaderamente lo necesitan.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ficha técnica. Agencia Española de Medicamentos y productos Sanitarios. Disponible en: www.sinaem4.agemed.es/consaem/fichasTecnicas.do?metodo=detalleForm. Versión 20090720. Consultado 14 de junio de 2010.
2. Calderón Herranz B, Pinteño Blanco M, Puigventos Latorre F, Martínez-López I. Controversia acerca del uso concomitante de clopidogrel e inhibidores de la bomba de protones. *Farm Hosp*. 2009;33:339-42.
3. Aubert RE, Epstein RS, Teagard JR, Xia F, Yao J, Desta Z, et al. Proton pump inhibitor effect on clopidogrel effectiveness: The clopidogrel Medco Outcomes Study. *Circulation*. 2008;118 Suppl:815.
4. Juurlink DN, Gómez T, Ko DT, Azmitko PE, Austin PE, Tu JV, et al. A population based study of the drug interaction between pump inhibitors and clopidogrel. *CMAJ*. 2009;180:713-8.
5. Ho PM, Maddox TM, Wang L, Fihn SD, Jesse RL, Peterson ED, et al. Risk of adverse outcomes associated with concomitant use of clopidogrel and proton pump inhibitor following acute coronary syndrome. *JAMA*. 2009;301:937-44.
6. Gaglia MA, Torguson R, Hanna N, González MA, Collins SD, Syed AI, et al. Relation of proton pump inhibitor use after percutaneous coronary intervention with drug-eluting stents to outcomes. *Am J Cardiol*. 2010;105(6):833-8.
7. Anónimo. Interacción entre clopidogrel e inhibidores de la bomba de protones. El ojo de Markov. Agosto 2009.
8. Ray WA, Murray KT, Griffin MR, Chunh CP, Smalley WE, Hall K, et al. Outcomes with concurrent use of clopidogrel and proton-pump inhibitors. *Ann Intern Med*. 2010;152:337-45.
9. Rassen J, Choudhry NK, Avorn J, Schneeweiss S. Cardiovascular outcomes and mortality in patients using clopidogrel with proton pump inhibitors after percutaneous coronary intervention or acute coronary syndrome. *Circulation*. 2009;2322-8.
10. O'Donoghue ML, Braunwald E, Antman E, Murphy S, Bates E, Rozenman Y, et al. Pharmacodynamic effect and inhibitor or without a proton-pump inhibitor; an analysis of two randomized trials. *Lancet*. 2009;374:989-97.
11. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Posible interacción de clopidogrel con los inhibidores de la bomba de protones. Nota Informativa 3 de junio de 2009. Disponible en: www.aemps.es/actividad/alertas/usoHumano/seguridad/NI_2009-07_clopidogrel.htm. Consultado 14 de junio de 2010.
12. European Medicines Agency. Public statement 17 march 2010t: "Interaction between clopidogrel and proton-pump inhibitors. CHMP updates warning for clopidogrel-containing medicines". Disponible en: www.ema.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/Plavix/17494810en.pdf. Consultado 24 de junio de 2010.
13. Ali T, Roberts DN, Tierney WM. Long-term safety concerns with proton pump inhibitors. *Am J Med*. 2009;122:896-903.
14. Laine L, Hennekens Ch. Proton pump inhibitor and clopidogrel interaction: fact or fiction? *Am J Gastroenterol*. 2010;105:34-41.
15. Juhasz M, Herszényi L, Tulassay Z. Current standing of the proton pump inhibitor and clopidogrel co-therapy: review on an evolving field with the eyes of the gastroenterologist. *Digestion*. 2010;81:10-5.
16. Depta J, Bhatt DL. Omeprazol and clopidogrel: should clinicians be worried? *Cleve Clin J Med*. 2010;2:113-6.
17. García López P, García Tirado MC, Rivas de valle P. La gestión en las unidades docentes de medicina familiar y comunitaria. En: Morcillo Rodenas C, editor. *Experiencias novedosas en Atención Primaria sobre gestión, docencia, formación, investigación y clínica*. Granada: Universidad de Granada; 2009. p. 163-202.