



FARMACÉUTICOS DE ATENCIÓN PRIMARIA

www.elsevier.es/fap



EDITORIAL

Clopidogrel y los inhibidores de la bomba de protones: el papel de las agencias reguladoras

Clopidogrel and proton pump inhibitors: the role of the regulatory agencies

A lo largo de los últimos tres años, la comunidad científica ha seguido con gran interés el debate acerca de la potencial interacción y su impacto clínico entre clopidogrel y los inhibidores de la bomba de protones (IBP). Por otra parte, y en paralelo a la publicación de los distintos estudios clínicos, las agencias reguladoras de medicamentos han emitido sucesivos posicionamientos oficiales merecedores de un análisis y valoración específicos.

La *Food and Drug Administration* (FDA) ha venido asumiendo la iniciativa informativa desde su primer posicionamiento en enero de 2009, donde advertía de los efectos de la interacción y aconsejaba de forma genérica reevaluar el uso apropiado de cada IBP pautado. Diez meses después emitió un segundo informe¹ basado principalmente en los resultados de cuatro estudios farmacodinámicos solicitados a los laboratorios fabricantes de clopidogrel². La nueva recomendación, actualmente en vigor, supuso un importante giro al desaconsejar explícita y exclusivamente el uso concomitante de clopidogrel junto a omeprazol o esomeprazol, sin incluir al resto de IBP en el mismo nivel de advertencia por estimar que la información disponible en aquel momento era insuficiente.

Por otro lado, ambos posicionamientos de la FDA tuvieron a los pocos meses su reflejo en la publicación de sendos informes emitidos por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA)^{3,4}.

Finalmente la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS)^{5,6} ha cerrado el círculo encargándose de trasladar las recomendaciones europeas a los profesionales sanitarios.

Como punto de partida, parece razonable y positivo que las agencias reguladoras publiquen sus hallazgos incluso ante la ausencia de datos concluyentes, sobre todo en aspectos relativos a la seguridad. No obstante, la lectura detallada de los informes oficiales pone de manifiesto una serie de cuestiones con notable trascendencia: ¿Han sido adecuadamente seleccionados y ponderados los ensayos clave que apoyan la nueva recomendación? ¿Es posible mejorar

la transparencia y la calidad de la literatura científica aportada? En definitiva, ¿ha tenido una adecuada justificación el giro en las recomendaciones oficiales a la luz de los datos disponibles en el momento de su difusión? Habida cuenta de las novedades bibliográficas publicadas últimamente en referencia a este debate, ahondar en la respuesta a estas cuestiones resulta del máximo interés.

En nuestra opinión, la argumentación que desaconseja exclusivamente el uso concomitante de clopidogrel con omeprazol o esomeprazol presenta grandes debilidades por varias razones:

1. El principal argumento invocado por las autoridades sanitarias para desaconsejar la combinación procede de los cuatro ensayos farmacodinámicos previamente mencionados². Sin embargo, estos estudios refieren sus conclusiones a una dosis de omeprazol inusualmente elevada en la práctica clínica (80 mg diarios), no aportan información acerca de la relevancia clínica de la interacción y no existe referencia comparativa con respecto a otros IBP exceptuando pantoprazol 80 mg. Por lo tanto, siendo 20 mg de omeprazol y 40 mg de pantoprazol las dosis habituales en terapia gastroprotectora, ¿por qué seleccionar dosis tan elevadas para un ensayo clínico? Si acudimos al protocolo que la propia FDA propone a la hora de investigar la interacción entre fármacos, allí se recomienda utilizar la máxima dosis aprobada en aras de maximizar las posibilidades de hallar una interacción. Obviamente, con esta estrategia se maximiza al mismo tiempo el riesgo de aceptar como cierta una interacción no investigada en dosis sensiblemente menores. En segundo lugar, hay que tener muy en cuenta que omeprazol 80 mg y pantoprazol 80 mg no son dosis equipotentes, lo que sugiere que los resultados de los estudios pueden presentar un sesgo por partida doble (dosis muy elevada y no comparable), propiciando de facto un resultado global desequilibrado a favor de pantoprazol. Finalmente y no menos importante, las agencias reguladoras no han encontrado dificultad en considerar a pantoprazol como un IBP seguro a pesar de que en su caso también se registraron alteraciones farmacodinámicas,

si bien menores a las referidas con omeprazol². En último término todo parece fiarse a la mayor capacidad inhibitoria del CYP2C19 por omeprazol frente a pantoprazol, lo que, siguiendo este argumento, debería haber llevado a desaconsejar taxativamente el uso de lansoprazol, su inhibidor más potente, y a recomendar rabeprazol como el teóricamente menos implicado en este mecanismo. Con este escenario y ante la ausencia de un abordaje o justificación razonados sobre estos aspectos por parte de las agencias reguladoras, parece sensato concluir que la incertidumbre acerca de un potencial «efecto de clase» entre los distintos IBP comercializados aún persiste.

2. Al mismo tiempo ha llamado la atención la escasa relevancia concedida por los organismos reguladores a la información sobre resultados clínicos procedente de estudios experimentales^{7,8}. Aunque dichos estudios no carezcan de ciertas limitaciones, presentan la ventaja de un diseño metodológico más idóneo que los estudios observacionales a la hora de minimizar los sesgos de selección y unas variables indudablemente más interesantes desde el punto de vista clínico que los análisis farmacodinámicos. De hecho, antes de producirse el segundo posicionamiento¹ se conocían ya resultados preliminares que apuntaban a que añadir un IBP al tratamiento con clopidogrel confería una adecuada protección gastrointestinal⁷ sin incremento paralelo del riesgo cardiovascular^{7,8}. Con posterioridad se ha producido la publicación íntegra del estudio COGENT⁹, recogido entre otros artículos por el consenso AHA/ACC/AGA 2010¹⁰, que confirma las expectativas previas y refuerza el papel central de los IBP en la reducción de las complicaciones gastrointestinales graves relacionadas con la terapia antiplaquetaria.

3. Por su parte, el sustento bibliográfico aportado por las autoridades sanitarias europeas y nacionales como soporte a sus recomendaciones tampoco resulta convincente. En efecto, mientras la EMA ha publicado sus dos informes^{3,4} sin acompañamiento de bibliografía, la agencia española (AEMPS) ha apoyado la nueva recomendación en estudios de insuficiente relevancia⁶.

Entre ellos se encuentran estudios farmacodinámicos que no suponen novedad con respecto al posicionamiento previo⁵, trabajos cuyos hallazgos no justifican el giro de las actuales recomendaciones^{7,8} y estudios observacionales de los que difícilmente pueden extraerse conclusiones diferenciales sobre omeprazol, ya que en un caso se alude a resultados agregados de IBP (*SCAI 32nd Annual Scientific Sessions*, 2009; Abstract O-11) y en el otro se constata la ausencia de evaluación directa de la interacción (*N Engl J Med*. 2009;361:1045-57). Un último estudio mencionado a favor del incremento de eventos cardiovasculares en pacientes tratados con clopidogrel e IBP recoge datos de pacientes que en un 95% recibían lansoprazol (*Intern Medicine*. 2009; 48:1725-30). De esta forma, la impresión global provocada por el documento de la AEMPS termina siendo de desconexión entre la evidencia aportada y la recomendación propuesta.

4. Finalmente, desde una perspectiva eminentemente práctica, tanto clopidogrel como omeprazol son fármacos de elección cuando se utilizan en sus indicaciones apropiadas, con amplia experiencia de uso y disponibilidad de versión genérica en el mercado español. En este sentido, la difusión de una alerta insuficientemente fundamentada en su relevancia clínica puede generar un desplazamiento de la

prescripción a otros fármacos con similares incertidumbres y perfil global menos ventajoso.

También merece la pena mencionar que, a tenor de su menor eficacia demostrada en gastroprotección, la ausencia de interacción entre clopidogrel y los antihistamínicos H₂ (e incluso antiácidos) sugerida por la FDA¹ exigiría una evaluación crítica de su lugar en la terapéutica mucho menos ambigua, soslayando así la tentación de instaurar tratamientos con una eficacia protectora subóptima, especialmente en aquellos pacientes con mayor riesgo hemorrágico.

Para concluir, podemos afirmar que las nuevas recomendaciones emitidas por las administraciones sanitarias en el ámbito de la interacción clopidogrel-IBP han estado principalmente basadas en determinados datos farmacodinámicos, no disponibles para todos los IBP y de incierta relevancia clínica. En cuanto a futuros posicionamientos oficiales sugerimos reforzar la calidad del apoyo bibliográfico, subrayando que la situación previamente descrita no tiene por qué ser representativa del total de los documentos emitidos por estas instituciones. En el caso concreto de esta interacción consideramos prudente invitar a la cautela con todos los IBP, ponderando adecuadamente su innegable beneficio gastroprotector, clarificando el papel de los antihistamínicos H₂ y promoviendo estudios con todos los IBP a dosis habituales y equipotentes.

En definitiva, es deseable que el clínico disponga de directrices integrales claras basadas en la mejor evidencia clínica disponible, para evitar así la inseguridad y la confusión entre los profesionales sanitarios.

Agradecimientos

Los autores desean agradecer a los miembros del Comité Editorial del boletín *Notas Farmacoterapéuticas* su revisión en profundidad y relevantes aportaciones al contenido del presente artículo. Por orden alfabético: Ángel Abad, M. José Almodóvar, Miguel Ángel Alonso, Jesús Álvarez, Jesús Arroyo, Rosario Aylón, José Manuel Izquierdo, Henar Martínez, Carmen Mateo, Beatriz Medina, Tomás Morera, Sagrario Pardo, Luis Carlos Saiz, M. Luisa Sevillano y Raquel Siguín.

Bibliografía

1. Food and Drug Administration. Information for Healthcare Professionals: Update to the labeling of clopidogrel bisulfate (marketed as Plavix) to alert healthcare professionals about a drug interaction with omeprazole (marketed as Prilosec and Prilosec OTC). [17 de noviembre de 2009]. Disponible en: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/DrugSafetyInformationforHealthcareProfessionals/ucm190787.htm>
2. Angiolillo DJ, Gibson CM, Cheng S, Ollier C, Nicolas O, Bergougnan L, et al. Differential effects of omeprazole and pantoprazole on the pharmacodynamics and pharmacokinetics of clopidogrel in healthy subjects: randomized, placebo-controlled, crossover comparison studies. *Clin Pharmacol Ther*. 2011;89:65-74. e-pub: 15 septiembre 2010. Disponible en: <http://www.nature.com/clpt/journal/v89/n1/full/clpt2010219a.html>
3. European Medicines Agency. Public statement on possible interaction between clopidogrel and proton pump inhibitors [29/5/2009]. Disponible en: http://www.conseil-scientifique.lu/fileadmin/files/Publications_externes/PlavixPPI2_009.pdf
4. European Medicines Agency. Interaction between clopidogrel and proton-pump inhibitors [17/3/2010]. Disponible en: <http://>

- www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Public_statement/2010/03/WC500076346.pdf
5. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Posible interacción de clopidogrel con los inhibidores de la bomba de protones. Nota Informativa 2009/07 [3/6/2009]. Disponible en: http://www.aemps.es/actividad/alertas/usoHumano/seguridad/docs/2009/NI_2009-07_clopidogrel.pdf
 6. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Interacción de clopidogrel con los inhibidores de la bomba de protones: actualización de la información y recomendaciones de uso. Nota Informativa 2010/04 [26/4/2010]. Disponible en: http://www.aemps.es/actividad/alertas/usoHumano/seguridad/docs/2010/NI_2010-04_clopidogrel.pdf
 7. Bhatt DL, Cryer B, Contant CF, Cohen M, Lanas A, Schnitzer TJ, et al. The COGENT Trial: A prospective, randomized, placebo-controlled trial of omeprazole in patients receiving aspirin and clopidogrel. Presented at: Annual Meeting of Transcatheter Cardiovascular Therapeutics; 2009 Sept 24; San Francisco, CA, USA. 2009.
 8. O'Donoghue ML, Braunwald E, Antman EM, Murphy SA, Bates ER, Rozenman Y, et al. Pharmacodynamic effect and clinical efficacy of clopidogrel and prasugrel with or without a proton-pump inhibitor: an analysis of two randomised trials. *Lancet*. 2009;374:989-97.
 9. Bhatt DL, Cryer BL, Contant CF, Cohen M, Lanas A, Schnitzer TJ, et al; for the COGENT Investigators. Clopidogrel with or without omeprazole in coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2010;363:1909-17.
 10. ACCF/ACG/AHA 2010 Expert Consensus Document on the Concomitant Use of Proton Pump Inhibitors and Thienopyridines: A Focused Update of the ACCF/ACG/AHA 2008 Expert Consensus Document on Reducing the Gastrointestinal Risks of Antiplatelet Therapy and NSAID Use. A Report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56:2051-66.
- Luis Carlos Saiz Fernández^a, Jesús Álvarez Duque^b
y Henar Martínez Sanz^b**
- ^a*Farmacéutico de Atención Primaria.
Dirección Asistencial Norte. Servicio Madrileño
de Salud. Madrid.*
- ^b*Farmacéutico de Atención Primaria.
Dirección Asistencial Sureste. Servicio Madrileño
de Salud. Madrid.*
- lsaiz.gapm07@salud.madrid.org