

Seguridad y efectividad de la combinación de clopidogrel e inhibidores de la bomba de protones

Safety and effectiveness of combining clopidogrel and proton pump inhibitors

Sr. Director:

Clopidogrel es un antiagregante indicado en la prevención secundaria de acontecimientos aterotrombóticos. Para disminuir el riesgo de hemorragia digestiva, clopidogrel se prescribe habitualmente con un inhibidor de la bomba de protones (IBP). Varios estudios observacionales publicados recientemente han mostrado un aumento significativo de la incidencia de acontecimientos cardiovasculares, infartos de miocardio e ictus en pacientes tratados con ambos fármacos en comparación con el uso de clopidogrel solo¹⁻³. Por ello, se está cuestionando si la combinación de clopidogrel y un IBP puede producir una disminución importante del efecto antiagregante.

Clopidogrel es un profármaco que se metaboliza en el hígado, a través del CYP2C19, una isoenzima del citocromo P450, y el metabolito activo es el principal implicado en su actividad antiagregante. Se ha visto que clopidogrel es menos efectivo en unos pacientes que en otros debido a polimorfismos genéticos⁴. La baja expresión de la isoenzima se ha estimado que está presente en un 30% de los pacientes de raza blanca, y se puede etiquetarlos como hidroxiladores lentos. En dichos pacientes la efectividad del tratamiento estará comprometida, y ello podría ser más acusado si se usan fármacos como los IBP, que compiten en su metabolismo al utilizar la misma vía metabólica del CYP2C19. El problema es que en la actualidad no se dispone de pruebas de laboratorio contrastadas para determinar de forma sistemática si los pacientes son deficitarios en la expresión de la isoenzima o para medir la disminución del efecto antiagregante de los fármacos⁵.

La mayor parte de los pacientes evaluados en los estudios observacionales sobre la interacción clopidogrel-IBP recibieron tratamiento con omeprazol^{1,2}. Si revisamos las fichas técnicas, podemos observar que todos los IBP, sin excepción, son sustratos del CYP2C19. Sin embargo, en un primer estudio realizado in vitro, pantoprazol y esomeprazol no modifican la actividad antiagregante; sus autores apuntan que algunos IBP pueden interactuar con menos intensidad que otros⁶. Hasta el momento, no se dispone de datos suficientes para confirmar si estas diferencias pueden ser de relevancia clínica. Recientemente se ha presentado un nuevo avance de resultados del estudio observacional "Clopidogrel Medco outcomes study" en que se analizan los registros de 16.690 pacientes que recibieron clopidogrel después de la implantación de un *stent*; se observa que el riesgo de complicaciones cardiovasculares mayores está aumentado tanto para omeprazol como para lansoprazol, esomeprazol y pantoprazol³.

Las alternativas farmacológicas a los IBP para evitar la úlcera gastroduodenal inducida por fármacos en pacientes en tratamiento crónico con clopidogrel son los antagonistas H2 (anti-H2) y el misoprostol, que no se metabolizan por la isoenzima CYP2C19. Los anti-H2, a dosis habituales, no pro-

tegen de la úlcera gástrica inducida por fármacos (aunque sí protegen de la úlcera duodenal). Sin embargo, tres estudios han mostrado que los anti-H2 a dosis doble de las habituales protegen de ambos tipos de lesión⁷. Algunos expertos, como los de la Society for Cardiovascular Angiography and Interventions (SCAI), en una nota de mayo de 2009, proponen el uso de anti-H2 en estos pacientes. El misoprostol históricamente demostró su eficacia para la prevención de la úlcera mediada por antiinflamatorios esteroideos; sin embargo, la posología y la aparición de efectos adversos (fundamentalmente, diarreas) ha limitado su uso.

La sustitución de ácido acetilsalicílico (AAS) por clopidogrel no es una estrategia recomendada para disminuir el riesgo de hemorragia digestiva en pacientes de alto riesgo. En pacientes con intolerancia gastrointestinal al AAS, una alternativa razonable, en lugar de clopidogrel, es la prescripción de IBP más AAS⁸.

Las agencias reguladoras (la FDA en enero de 2009, la EMEA en mayo de 2009 y la AEMPS en junio de 2009) han publicado notas informativas donde advierten de que las diferencias encontradas en la efectividad de clopidogrel en la prevención secundaria de enfermedades cardiovasculares podrían deberse tanto a diferencias en la expresión de la isoenzima metabolizante como al uso concomitante con otros fármacos. Las recomendaciones finales son emplear clopidogrel por su buen perfil beneficio/riesgo, pero exponen la necesidad de reevaluar el uso conjunto con IBP en los pacientes, sin posicionarse en la elección de un IBP frente a otro.

En España, *Boletines Farmacoterapéuticos* (hemos leído el de enero de 2009 y *Butlletí Groc* de octubre-diciembre de 2008) recomiendan reservar el uso de los IBP junto con antiagregantes a los pacientes en alto riesgo (pacientes con úlcera, antecedentes de hemorragia, mayores de 70 años y pacientes con doble antiagregación), a la espera de disponer de nuevos datos de las posibles interacciones.

Por lo tanto, y hasta que no se disponga de estudios que aporten evidencias definitivas sobre el papel de los diferentes IBP y sus interacciones potenciales ni de pruebas de laboratorio para identificar a los pacientes con efecto antiagregante disminuido, sería prudente valorar en primer lugar si el paciente puede recibir antiagregación con AAS en lugar de clopidogrel, y de esta manera se evitaría la variabilidad genética y la interacción bioquímica. Si clopidogrel está indicado, limitar el uso con IBP a los pacientes con alto riesgo de hemorragia digestiva, y a la espera de disponer de nuevos estudios y evidencias, valorar la opción de proteger a los pacientes con anti-H2 a dosis dobles.

B. Calderón Hernanz^{a,*}, M. Pinteño Blanco^b,
F. Puigventos Latorre^c e I. Martínez-López^c

^aServicio de Farmacia, Hospital Son Llátzer,
Palma de Mallorca, Islas Baleares, España

^bServicio de Farmacia, Hospital Comarcal de Inca,
Inca, Mallorca, Islas Baleares, España

^cServicio de Farmacia, Hospital Universitario
Son Dureta, Palma de Mallorca,
Islas Baleares, España

Recibido el 5 de mayo de 2009;
aceptado el 20 de julio de 2009

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: bcaldero@hsl.es
(B. Calderón Hernanz).

Bibliografía

1. Juurlink DN, Gomes T, Ko DT, et al. A population based study of the drug interaction between pump inhibitors and clopidogrel. *CMAJ*. 2009;180:713-8.
2. Ho PM, Maddox TM, Wang L, et al. Risk of adverse outcomes associated with concomitant use of clopidogrel and proton pump inhibitors following acute coronary syndrome. *JAMA*. 2009;301:937-44.
3. Aubert RE, Epstein RS, Teagarden JR, et al. Proton pump inhibitors effect on clopidogrel effectiveness: The Clopidogrel Medco Outcomes Study. *Circulation*. 2008;118 Suppl:815.
4. Kuliczowski W, Witkowski A, Polonski L, et al. Interindividual variability in the response to oral antiplatelet drugs: a position paper of the Working Group on antiplatelet drugs resistance appointed by the Section of Cardiovascular Interventions of the Polish Cardiac Society, endorsed by the Working Group on Thrombosis of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2009;30:426-35.
5. Siller-Matula JM, Spiel AO, Lang IM, et al. Effects of pantoprazole and esomeprazole on platelet inhibition by clopidogrel. *Am Heart J*. 2009;157:148.
6. Rostom A, Dube C, Wells GA, et al. Prevention of NSAID-induced gastroduodenal ulcers. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2002, Issue 4. Art. No.: CD002296. DOI: 10.1002/14651858.CD002296.
7. Hudson N, Taha AS, Russell RI, et al. Famotidine for healing and maintenance in nonsteroidal anti-inflammatory drug-associated gastroduodenal ulceration. *Gastroenterology*. 1997;112:1817-22.
8. Bhatt DL, Scheiman J, Abraham NS, et al. American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents. 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 Clinical Expert Consensus Documents. *J Am Coll Cardiol*. 2008 28;52:1502-17.

Controversia acerca del uso concomitante de clopidogrel e inhibidores de la bomba de protones

Controversy regarding the concomitant use of clopidogrel and proton pump inhibitors (PPI)

Señor Director:

En la anterior carta al director, publicada en este mismo número, se presentó una revisión sobre la seguridad y efectividad de la combinación de clopidogrel e inhibidores de la bomba de protones (IBP) en función de los datos disponibles hasta julio del 2009¹. Los resultados de los estudios publicados mostraban un aumento significativo de la incidencia de episodios cardiovasculares en pacientes tratados con la combinación de fármacos frente al empleo de clopidogrel solo. Los estudios que comparaban la posible interacción entre clopidogrel y los diferentes IBP parecen mostrar un "efecto de clase", aunque hay datos contradictorios.

El tema es de gran interés e impacto clínico. En los últimos meses se han publicado nuevos estudios que aportan datos relevantes sobre los potenciales efectos adversos farmacodinámicos y/o clínicos de la asociación. Por ello hemos creído necesario llevar a cabo una actualización de la evidencia disponible.

En favor de usar la combinación de IBP-tienopiridinas, están los resultados que afirman que esta interacción no tiene relevancia clínica. El estudio COGENT-1^{2,3} (Clopidogrel and the Optimization of Gastrointestinal Events) muestra que el omeprazol reduce significativamente los efectos adversos gastrointestinales sin incrementar el riesgo de episodios cardiovasculares, y que estos resultados también pueden extrapolarse a otros IBP y a otras tienopiridinas, como prasugrel. Se trata del primer ensayo aleatorizado que estudia la seguridad de la administración de clopidogrel más omeprazol en una sola pastilla frente a clopidogrel en pacientes con síndrome coronario agudo o implantación de *stent*. Pese a que este estudio se interrumpió prematuramente en enero de 2009, debido a la quiebra del laboratorio promotor, los resultados preliminares se han presentado a finales de septiembre de 2009 en San Francisco.³

O'Donoghue et al⁴ abogan que, en aquellos pacientes en los que está clínicamente indicado, se puede combinar un IBP más una tienopiridina, según los resultados del meta-análisis *post hoc* de 2 ensayos clínicos: PRINCIPLE (Prasugrel In Comparison to Clopidogrel for Inhibition of Platelet Activation and Aggregation)-TIMI 44 y TRITON (Trial to Assess Improvements in Therapeutic Outcomes by Optimizing Platelet Inhibition with Prasugrel)-TIMI 38. Indican que, aunque el tratamiento con IBP atenúa los efectos farmacodinámicos de las tienopiridinas, no afecta a los resultados clínicos (variable compuesta de muerte cardiovascular, infarto de miocardio no fatal e ictus no fatal).

Sin embargo, estos resultados deben interpretarse con cautela. El ensayo clínico COGENT-1 presenta como limitaciones que se concluyó prematuramente (se incluyeron 3.627 pacientes de los 5.000 previstos) y que se diseñó para un objetivo primario de detección de efectos adversos gastrointestinales (no cardiovasculares). Por ello, es posible que el poder estadístico no sea suficiente para la detección de efectos adversos cardiovasculares. Otra limitación es la formulación galénica empleada en el estudio, cuyas características farmacocinéticas difieren de las presentaciones disponibles en el mercado. En nuestra opinión las limitaciones comentadas impiden obtener conclusiones clínicas definitivas a partir de este estudio.

Respecto al metaanálisis publicado en septiembre de 2009 por O'Donoghue et al, la cuestión es que, aunque se trate de un estudio *post hoc*, ¿por qué la influencia negativa de los IBP sobre los efectos de inhibición plaquetaria de clopidogrel no se corresponde con efectos adversos clínicamente relevantes? Para explicar esta falta de correspondencia, Sibbing y Kastrati⁵ exponen tres posibles razones: el efecto de los IBP sobre la respuesta del clopidogrel no supera el dintel mínimo para que se manifieste clínicamente; la adherencia al tratamiento es, en principio, mejor en un ensayo clínico que en la vida real, y es posible que, en los estudios observacionales, los pacientes que recibieron IBP hayan suspendido el tratamiento antiplaquetario debido a síntomas asociados a éste con más frecuencia que los que no recibieron IBP; el ensayo clínico tiene como criterio de inclusión pacientes más jóvenes y con menos enfermedades asociadas, lo que podría amortiguar el efecto de los IBP sobre el clopidogrel.

En tanto se confirman o no estas dudas, las agencias reguladoras de medicamentos han emitido alertas informativas y se han actualizado las fichas técnicas de las especialidades