



FARMACÉUTICOS DE ATENCIÓN PRIMARIA

www.elsevier.es/fap

ORIGINAL

Estudio observacional sobre la influencia de los inhibidores de la bomba de protones en la incidencia de episodios cardiovasculares en pacientes tratados con clopidogrel*

A. Gil Valiño^a, A.B. Ponce Piñón^b y M. Rodríguez Barreiro^c

^aCentro de Salud Cambados, XAP Pontevedra, Pontevedra, España

^bCentro de Salud Ortigueira, Área Sanitaria de Ferrol, La Coruña, España

^cCentro de Salud Virxe Peregrina, XAP Pontevedra, Pontevedra, España

Recibido 13 de mayo de 2011; aceptado 21 de octubre de 2011.

PALABRAS CLAVE

Clopidogrel;
Inhibidores de la
bomba de protones;
Interacción
medicamentosa;
Enfermedad
cardiovascular;
Mortalidad total

Resumen

Objetivo: Analizar la relación entre el número de ingresos hospitalarios (IH) por episodios cardiovasculares (EC) y el número de muertes en pacientes en tratamiento con clopidogrel asociado o no a un inhibidor de la bomba de protones (IBP).

Material y métodos: Estudio de cohortes retrospectivo. Se seleccionó a pacientes que estaban tomando clopidogrel de cuatro centros de salud de dos áreas sanitarias de Galicia (datos obtenidos del programa de homologación sanitaria de recetas a través de la Subdirección General de Farmacia). El período de estudio fue de enero de 2007 a marzo de 2009. Se analizaron las historias clínicas informatizadas y en formato papel para determinar la prescripción de IBP y si presentaron algún IH como consecuencia de un EC (infarto agudo de miocardio, síndrome coronario agudo, accidente cardiovascular, ataque isquémico transitorio, *bypass*, ictus y/o arteriopatía periférica). Los datos se analizaron con el programa estadístico SPSS y se realizó un análisis descriptivo y estadístico (prueba de la χ^2 y ANOVA).

Resultados: Se estudió a 304 pacientes que cumplían los criterios de inclusión (65,5% varones y 34,5% mujeres). Un 58,6% de los pacientes recibía tratamiento con clopidogrel y un IBP; de este 58,6%, un 30,3% precisó IH al presentar un EC, frente al 14,3%, cuando no tenían asociado un IBP. Esto supone un riesgo relativo 2,1 veces superior. El omeprazol fue el IBP más utilizado (73,65%).

Conclusiones: Los resultados obtenidos indican una probable interacción del IBP y el clopidogrel, sin que pueda establecerse su relevancia clínica, lo cual no implica que pueda tener repercusión en la salud de los pacientes.

*Este trabajo fue presentado en el XIV Congreso de la Sociedad Española de Farmacéuticos de Atención Primaria (SEFAP), celebrado en Sevilla en octubre del 2009 y recibió el primer premio a la mejor Comunicación oral.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: alicia.gil.valino@sergas.es (A. Gil Valiño).

KEYWORDS

Clopidogrel;
Proton pump inhibitors;
Drug interaction;
Cardiovascular disease;
Total mortality

Observational study on the influence of proton pump inhibitors in the incidence of cardiovascular events in patients treated with clopidogrel

Abstract

Objective: To analyze the ratio of hospitalizations (NH) due to cardiovascular events (CE) and mortality in patients treated with clopidogrel in association or not to a proton pump inhibitors (PPI).

Material and methods: A retrospective cohort study was performed. Patients who were taking clopidogrel and who belonged to four health centers in PC in two different health areas from Galicia (the data was obtained of the health care homologation program of prescriptions from the Sub-Department of Pharmacy) were selected. The study period included January 2007-March 2009. Computerized medical records and records in paper format were analyzed to determine the prescription of PPI and whether the patient had any NH as a result of CE (AMI, ACS, stroke, TIA, bypass, stroke and/or peripheral artery disease). The data were analyzed using the SPSS statistical program and a descriptive and statistical analysis was performed (CHI-square test and ANOVA test).

Results: A total of 304 patients who fulfilled the inclusion criteria (65.5% male and 34.5% women) were enrolled. A total of 58.6% of the patients were treated with clopidogrel and a PPI. Of these 58.6% required hospitalization due to a CE versus 14.3%, when no PPI was associated. This means a 2.1 times higher risk of suffering a NH. Omeprazole was the PPI most used (73.65%).

Conclusions: The results obtained indicate a probable interaction between PPI and clopidogrel, it not being possible to establish its clinical importance. This does not imply that it may have serious repercussions for the health of the patients.

Introducción

El clopidogrel es un antiagregante plaquetario indicado en la prevención de episodios aterotrombóticos en pacientes que han experimentado infarto de miocardio, infarto cerebral o arteriopatía periférica establecida, así como en pacientes que presentan síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST (angina inestable o infarto de miocardio sin onda Q), incluidos aquellos a los que se les va a implantar un *stent* después de una intervención coronaria percutánea, en combinación con ácido acetilsalicílico (AAS) y en infarto de miocardio agudo con elevación del segmento ST, en combinación con AAS en pacientes tratados de elección para tratamiento trombolítico¹.

En 2008, en un ensayo clínico llevado a cabo por Gilard et al², se evaluó el efecto de clopidogrel en la fosfoproteína vasodilatadora, expresada como índice de reactividad de plaquetas. En este estudio se observó una reducción del efecto antiagregante plaquetario al asociar un inhibidor de la bomba de protones (IBP) al clopidogrel. Junto a este estudio, se publicaron otros³⁻⁵, en los que se ponía de manifiesto que los IBP pueden reducir la acción del clopidogrel, lo que indica que esta asociación se puede asociar a un aumento del riesgo de presentar episodios cardiovasculares de tipo aterotrombótico, en particular infarto o recurrencia de síndrome coronario agudo. Estos datos llevaron a las distintas agencias de medicamentos a la emisión de notas informativas. La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) emitió la primera nota informativa en junio del 2009⁶, en la que no recomendaba el uso de IBP y clopidogrel a menos que fuera estrictamente necesario. El mecanismo que se apuntó a esta interacción fue la inhibición del citocromo P450 (CYP2C19). No se descartaron otros mecanismos. De hecho, el CYP2C19 está sujeto a poli-

morfismo genético^{7,8}, y hay individuos considerados metabolizadores lentos que no convierten de modo eficaz el clopidogrel en su metabolismo activo.

El clopidogrel inhibe de modo selectivo la unión del adenosin-difosfato (ADP) a su receptor plaquetario, y la activación posterior del complejo GPIIb-IIIa mediada por ADP. Es un profármaco que se transforma en su metabolito activo mediante la acción de la isoenzima CYP2C19 del citocromo P450. Esta enzima además es la encargada del metabolismo de la mayoría de los IBP, pudiendo producirse una inhibición competitiva del metabolismo del clopidogrel con la consiguiente reducción de su efecto antiagregante.

Posteriormente, se han realizado nuevos estudios y análisis sobre la posible interacción entre clopidogrel e IBP, con resultados contradictorios; mientras que algunos afirman que esta asociación no tiene relevancia clínica^{9,10}, otros indican que hay un incremento significativo de episodios cardiovasculares.

En abril del 2010, la AEMPS emitió una nueva nota informativa¹¹, modificando la anterior, en la que se desaconsejaba el uso de clopidogrel con omeprazol o esomeprazol o con otros inhibidores del CYP2C19. Además indicaba que estas recomendaciones no se aplican al resto de IBP, ya que, aunque no puede descartarse esta interacción con los otros IBP, la evidencia actualmente disponible no apoya esta precaución.

El objetivo de este trabajo fue comprobar si los datos hasta la fecha publicados sobre la posible interacción de clopidogrel e IBP eran reproducibles en nuestro ámbito de trabajo, teniendo en cuenta la primera alerta emitida en junio de 2009 por la AEMPS. Para ello, se cuantificó y analizó el número de ingresos hospitalarios (IH) por episodios cardiovasculares y el número de muertes por cualquier causa en pacientes en tratamiento con clopidogrel asociado o no a un IBP.

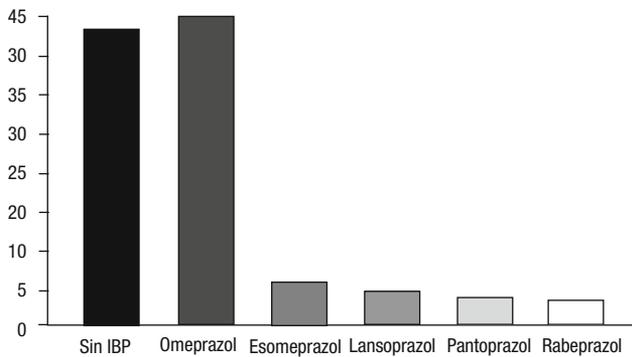


Figura 1 Porcentaje de pacientes en tratamiento con clopidogrel asociado o no a los distintos inhibidores de la bomba de protones (IBP).

Material y métodos

Estudio de cohortes retrospectivo, con cohorte única. Para ello se seleccionó a todos los pacientes de 21 cupos médicos de dos áreas sanitarias de Galicia, que recibieron tratamiento con clopidogrel durante el período de estudio (enero de 2007-marzo de 2009). De los pacientes seleccionados, se incluyó en el estudio a todos los que disponían de historia clínica (informatizada y en papel) y que habían recibido tratamiento con clopidogrel al menos durante 3 meses. Los datos se obtuvieron del programa de homologación sanitaria de recetas a través de la Subdirección General de Farmacia.

Las variables independientes fueron la edad, el sexo y el hecho de tomar o no IBP. Las variables dependientes fueron el número de muertes y el número de IH derivados de episodio cardiovascular (infarto agudo de miocardio, síndrome coronario agudo, *bypass*, accidente cerebrovascular, accidente isquémico transitorio, ictus y/o arteriopatía periférica). Los IH se obtuvieron de la historia clínica informatizada desde el programa IANUS.

El análisis de los datos se realizó con el programa estadístico SPSS. En primer lugar, se estudió la muestra de forma

global, y en función de que tomaran IBP o no. Las variables cualitativas se describieron mediante porcentajes y las cuantitativas, mediante medias. Seguidamente, para el análisis de la relación entre las variables independientes y las dependientes, se utilizó la técnica de la χ^2 y ANOVA, en función del tipo de variables analizadas. Junto con la diferencia de las medias y de las proporciones, se calculó su intervalo de confianza (IC) del 95% y el nivel de significación. También se calculó la magnitud del efecto mediante la determinación del riesgo relativo, la reducción relativa de riesgo, la reducción absoluta de riesgo y el número necesario de pacientes a tratar (NNT).

Resultados

Los pacientes tratados con clopidogrel que cumplían los criterios de inclusión fueron 304, de los cuales 178 (58,6%) estaban con IBP. El omeprazol fue el IBP más utilizado (fig. 1) con un porcentaje del 73,6% entre los que recibieron un IBP. Además, el 72% estaba en tratamiento con estatina, y el 32,2%, con AAS a dosis antiagregante.

En la tabla 1 se muestran otras características de la población, como la edad, el sexo y los factores de riesgo cardiovascular, definidos como: hipertensión arterial, diabetes mellitus, dislipidemia, etc., tanto para el conjunto de la muestra, como para cada uno de los dos subgrupos considerados, en función de si tomaban conjuntamente IBP o no.

Considerando el conjunto de la muestra ($n = 304$), en relación con los IH derivados de episodios cardiovasculares, el valor obtenido fue de un 23,7% (entre el total de los pacientes), que fueron más frecuentes por síndrome coronario agudo, infarto agudo de miocardio, *bypass* e insuficiencia cardíaca (fig. 2). La otra variable dependiente estudiada, el número de muertes por episodio cardiovascular, fue de un 14,8%.

Al estudiar el número de IH y el número de muertes en función de si tomaban o no tomaban un IBP, se obtuvo como resultado una incidencia mayor de IH en el grupo que tomaba IBP (el 30,3 frente al 14,3%, diferencia de proporciones del 16%; IC del 95% de la diferencia del 6-26%) de forma estadísticamente significativa y un mayor número de muertes

Tabla 1 Características de la población total estudiada según si toma inhibidores de la bomba de protones o no

	Sin IBP (n = 126) (n [%])	Con IBP (n = 178) (n [%])	Total (n = 304) (n [%])
Edad	72,5	74,9	73,9
Sexo			
Varones, n (%)	92 (73)	107 (60,1)	199
Mujeres, n (%)	34 (27)	71 (39,9)	105
Hipertensión arterial	95 (75,4)	128 (71,9)	223 (73,4)
Diabetes mellitus	40 (31,7)	69 (38,8)	109 (35,9)
Dislipemia	73 (57,9)	111 (62,4)	184 (60,5)
Obesidad	33 (26,2)	55 (30,9)	88 (28,9)
Microalbuminuria	11 (8,7)	13 (7,3)	24 (7,9)
Hipertrofia ventricular izquierda	6 (4,8)	15 (8,4)	21 (6,9)
Tabaco			
Exfumador	38 (30,2)	50 (28,1)	88 (28,9)
Fumador	22 (17,5)	21 (11,8)	43 (14,1)
Total	126	178	304 (100,0)

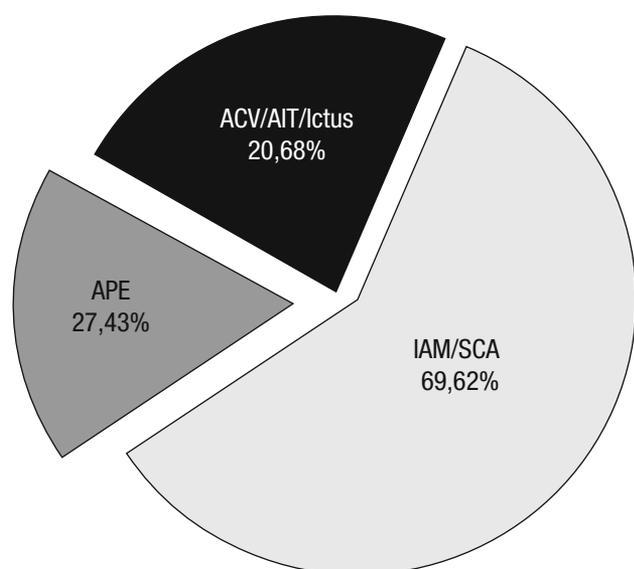


Figura 2 Porcentaje de ingresos hospitalarios por episodio cardiovascular (infarto agudo de miocardio [IAM], síndrome coronario agudo [SCA], accidente cardiovascular [ACV], ataque isquémico transitorio [AIT], *bypass*, ictus y/o arteriopatía periférica) [APE] en pacientes tratados con clopidogrel e inhibidores de la bomba de protones (IBP).

(el 18 frente al 10,3%, diferencia de proporciones del 7,7%; IC del 95% de la diferencia del 0,8-16%) no estadísticamente significativa. La magnitud del efecto en los ingresos hospitalarios fue de 2,1 veces más ingresos en el grupo que tomaba IBP, siendo preciso tratar a 6 pacientes con IBP para observar un ingreso (tablas 2 y 3).

En cuanto al sexo, en el caso de las mujeres, no se observan diferencias en los ingresos según tomen o no IBP (el 15,5 frente al 14,7%). El caso de los varones es distinto, con una diferencia del 40,2% tomando IBP frente al 14,2% sin IBP.

Discusión

La asociación de clopidogrel y AAS favorece el uso de IBP como agente de protección gastrointestinal.

En el trabajo realizado, el uso conjunto de IBP y clopidogrel se asocia a un riesgo de IH 2,1 veces mayor, es decir, un 110% mayor (el 30,3 frente al 14,3%; $p = 0,001$), siendo mayor el relacionado con infarto agudo de miocardio y síndrome coronario agudo. El número de muertes por todas las causas también está incrementado en los pacientes tratados con IBP y clopidogrel, aunque la diferencia no es estadísticamente significativa (el 18,0 frente al 10,03%; $p = 0,06$). Sin embargo, es curioso observar que, en el caso de las mujeres, no aumenta el número de IH por la toma de IBP, siendo significativo el aumento al considerar toda la población estudiada.

No se ha podido establecer cómo contribuye cada uno de los IBP al riesgo de ingreso por episodio cardiovascular, ya que el tamaño de muestra es pequeño ($n = 304$) y el omeprazol es el IBP más utilizado (73,6% del total), entre el grupo que toma IBP ($n = 178$); lo cual parece indicar que el efecto en el riesgo de IH corresponde básicamente al omeprazol.

Estos datos concuerdan con el realizado por Juurlink et al³ en 2009, que observaron un incremento en reingresos por infarto agudo de miocardio a los 90 días del alta en los pacientes con tratamiento conjunto de IBP y clopidogrel (*odds ratio* [OR] = 1,27; IC del 95%, 1,03-1,57). Ese mismo año, en el estudio de cohortes de Ho et al⁴ se concluía que el uso de esta asociación se relacionaba con un riesgo mayor de muerte por cualquier causa o reingreso por síndrome coronario agudo (OR = 1,25; IC del 95%, 1,11-1,41). Otro estudio que corroboran estos datos es el estudio de Ranssen et al⁵. En él se observa un incremento de ingreso y de mortalidad, aunque se indica que este riesgo es poco probable que se incremente más de un 20%. En la revisión crítica sobre la interacción de IBP y clopidogrel, Maestri et al¹² indican la existencia de un aumento de morbilidad cardiovascular de un 20% más alta en los que llevan la asociación IBP y clopidogrel, considerando que puede manifestarse en mayor

Tabla 2 Porcentaje de ingresos hospitalarios y número de muertes, así como la diferencia de proporciones, en pacientes tratados con clopidogrel con y sin inhibidores de la bomba de protones

Clopidogrel (n = xxx)	Sin IBP (n = xxx)	Con IBP (n = xxx)	Diferencia proporcional	IC 95% diferencia	p
Ingresos hospitalarios	18 (14,3%)	54 (30,3%)	0,16 (16%)	6-26%	0,001*
Mortalidad	13 (10,3%)	32 (18,0%)	0,077 (7,7%)	0,8-16%	0,06

Tabla 3 Magnitud del efecto de la asociación de inhibidores de la bomba de protones-clopidogrel en el número de ingresos hospitalarios y número de muertes por episodio cardiovascular

	Riesgo relativo	Reducción de riesgo relativo	NNT
Ingresos hospitalarios	2,1	14,7	6,3
Mortalidad	1,7	16,5	13

NNT: número necesario de pacientes a tratar.

proporción en los hidroxiladores lentos. En 2010, Stockl et al¹³ evaluaron los datos de un estudio de cohortes retrospectivo, y observaron que había casi el doble de riesgo de reingreso por infarto agudo de miocardio en el caso de asociar un IBP al clopidogrel. No se limitaba al omeprazol, sino que se observó en el subgrupo de pacientes tratados con pantoprazol. En otros estudios no se ha podido demostrar esta asociación. Así, en el estudio COGENT (suspendido por problemas económicos del patrocinador), con un tiempo de seguimiento inferior a 5 meses, se concluía que no había diferencia en el número de episodios cardiovasculares en los dos grupos tratados. Posteriormente, en el análisis de dos ensayos (el PRINCIPLE-TIMI 44 y TRITON-TIMI 38) se concluía que no era necesario evitar los IBP con clopidogrel⁹. En un metaanálisis¹⁰ realizado en octubre de 2009 se concluye que los resultados de los estudios sobre la interacción clopidogrel-IBP han sido contradictorios e inconsistentes en pacientes tratados con clopidogrel. El clínico debe otorgar mayor importancia a la prevención de las úlceras y las hemorragias antes de omitir el IBP. En marzo de 2010, las agencias europeas de medicamentos evaluaron en el Comité de Medicamentos de Uso Humano nuevos estudios y se concluyó que el omeprazol y elesomeprazol podían reducir el efecto antiagregante del clopidogrel, apoyando la interacción; sin embargo, no hacía extensiva esta precaución al resto de los IBP¹¹.

Nuestro trabajo tiene como limitación no haber estudiado otras variables, como la comorbilidad y los factores de riesgo cardiovascular, y no valorar cómo estos han contribuido al resultado. Si se observa la tabla 1, se ve cierta heterogeneidad de los factores de riesgo y las lesiones de órgano diana entre el grupo con IBP y el grupo sin IBP, pero con riesgos cardiovasculares bastante similares en ambos grupos, por lo que se considera que los resultados obtenidos no tendrían que modificarse en gran medida.

De los datos obtenidos en el estudio, un 58,6% de pacientes tenía prescrito un IBP, siendo el omeprazol el IBP más usado. El porcentaje de pacientes con AAS (a dosis antiagregante) fue de un 32,2%. La asociación de clopidogrel y AAS aumenta el riesgo de hemorragia digestiva. Es preciso hacer una evaluación individualizada de la necesidad del uso del IBP (factores de riesgo de hemorragia gastrointestinal), así como del riesgo de reingreso o mortalidad por el uso de la asociación clopidogrel-IBP. Habría que valorar la presencia de antiinflamatorios no esteroideos y si se justifica el uso en todos los pacientes de los IBP. El clopidogrel en monoterapia sin factores de riesgo de hemorragia gastrointestinal no justifica el uso de IBP.

Se puede concluir que nuestro estudio muestra un incremento en los IH en el grupo que toma IBP, debido mayoritariamente al uso de omeprazol, que es el más utilizado, sin que se pueda establecer su relevancia clínica. Con el conocimiento actual, se debe valorar a cada paciente de modo individualizado, según el riesgo de hemorragia gastrointestinal y el riesgo de recurrencia de episodio cardiovascular.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no tienen ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Ficha técnica del clopidogrel. Disponible en: https://sinaem4.agedem.es/consaem/fichas_tecnicas.do?metodo=dDetalleForm
2. Gilard M, Arnaud B, Cornily JC, Le Gal G, Lacut K, Le Calvez G, et al. Influence of omeprazole on the antiplatelet effect of clopidogrel associated with aspirin. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51:256-60.
3. Juurlink DN, Gomes T, Ko DT, Szmítka PE, Austin PC, Tu JV, et al. A population-based study of the drug interaction between proton pump inhibitors and clopidogrel. *CMAJ*. 2009;180:713-8.
4. 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 inhibitors acute coronary syndrome. *JAMA*. 2009;301:937-44.
5. Rassen JA, 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;120:2322-9.
6. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Nota informativa 2009/07 del 3 de junio de 2009: Posible interacción de clopidogrel con inhibidores de la bomba de protones. Disponible en: http://www.aemps.es/actividad/alertas/usoHumano/seguridad/NI_2009-07_clopidogrel.htm
7. Mega JL, Close SL, Wiviott SD, Shen L, Hockett RD, Brandt JT, et al. Cytochrome P-450 polymorphisms and response to clopidogrel. *N Engl J Med*. 2009;360:354-62.
8. Simon T, Verstuyft C, Mary-Krause M, Quteineh L, Drouet E, Méneveau N, et al. Genetic determinants of response to clopidogrel and cardiovascular events. *N Engl J Med*. 2009;360:363-75.
9. 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.
10. Kwok CD, Loke YK. Meta-analysis: the effects of proton pump inhibitors on cardiovascular events and mortality in patients receiving clopidogrel. *Aliment Pharmacol Ther*. 2010;31:810-23.
11. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Nota informativa 2010/04 del 26 de abril de 2010: Interacción de clopidogrel con los inhibidores de la bomba de protones: Actualización de la información y recomendaciones de uso. Disponible en: http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2010/NI_2010-04_clopidogrel.htm
12. Maestri E, Coutsoubas GV, Marata AM, Capella O, Di Pasquale G, Magrini N. Interazioni tra PPI e clopidogrel. Decidere anche senza evidenze ottimali e -comunque- un'occasione per riflettere. *Informazioni sui Farmaci*. 2009;33:157-62.
13. Stockl KM, Le L, Zakharyan A, Harada AS, Solow BK, Addiego JE, et al. Risk of rehospitalization for patients using clopidogrel with a proton pump inhibitor. *Arch Intern Med*. 2010;170:704-10.