

- 1 Interacción entre clopidogrel e inhibidores de la bomba de protones**
- 2 Utilización de los inhibidores de la bomba de protones en nuestra comunidad**

## 1 Interacción entre clopidogrel e inhibidores de la bomba de protones

Clopidogrel es un antiagregante plaquetario indicado en la prevención de eventos aterotrombóticos en aquellos pacientes con infarto agudo de miocardio (IAM) reciente, infarto cerebral o con arteriopatía periférica establecida. También se utiliza en terapia dual con ácido acetil-salicílico (AAS) en pacientes con síndrome coronario agudo (SCA) (angina inestable, IAM sin elevación del segmento ST o IAM con elevación del segmento ST).

La prescripción de clopidogrel en asociación con un inhibidor de la bomba de protones (IBP) para prevenir o tratar complicaciones digestivas es muy frecuente, en especial en pacientes que son tratados con terapia dual (clopidogrel y AAS) y en aquellos con alto riesgo de sangrado gastrointestinal. **La American College of Cardiology/American Heart Association (ACC/AHA)** en pacientes con angina inestable/infarto de miocardio sin elevación de ST **recomienda:**

- Prescribir clopidogrel solo en pacientes que no pueden tomar ácido acetilsalicílico (AAS) por hipersensibilidad o intolerancia gastrointestinal. Para el resto de los pacientes, AAS es el tratamiento de elección.
- Asociar un IBP a clopidogrel y AAS, cuando se administren solos o en combinación, si existe riesgo de hemorragia gastrointestinal recurrente.

La reciente aparición de publicaciones que sugieren una posible interacción entre los IBP y clopidogrel ha desencadenado la polémica sobre la relación beneficio/riesgo de esta asociación. El clopidogrel es un profármaco transformado en el hígado a su forma activa por determinados isoenzimas del citocromo P450, que a su vez, participan en el metabolismo de los IBP. Esta interacción podría reducir la actividad antiagregante de clopidogrel y en consecuencia, aumentar el riesgo de sufrir acontecimientos cardiovasculares de tipo aterotrombótico, en particular de reinfarto o recurrencia de un SCA.

### ¿Qué se ha publicado?

#### En 2008

Los primeros datos clínicos fueron presentados en la reunión científica de la AHA, procedentes de dos estudios en pacientes a los que se les había implantado un stent coronario:

- En el estudio de cohortes **MEDCO** (n=16.690), no publicado hasta el momento, se detectó en el grupo que tomaba IBP un aumento del 50% en la incidencia de la variable combinada (hospitalización por IAM, ictus, angina inestable o revascularización) con diferencias significativas respecto a los que no tomaron IBP.
- En un subestudio (n=366) del ensayo **CREDO** (n=2.116), en contraste con los resultados del estudio MEDCO, los autores comunicaron que el clopidogrel reducía la incidencia de eventos adversos al año, en un grado similar en los pacientes con y sin tratamiento de IBP. Sin embargo, a los 28 días se observa un aumento no significativo de eventos cardiovasculares. Existen ciertas limitaciones como son el pequeño tamaño muestral o un posible sesgo en la clasificación que podrían explicar estas discrepancias.

Las sociedades científicas AHA, ACC y ACG (American College of Gastroenterology) elaboraron una declaración conjunta, informando de que ninguno de los dos estudios proporcionaba suficiente evidencia para cambiar la práctica habitual.

#### En 2009

- **JUURLINK y col. (CMAJ)** publican un estudio de casos y controles (n=13.636), en pacientes tratados con clopidogrel después de un IAM. Los casos fueron pacientes reingresados por IAM a lo largo de 90 días después del alta. Los controles fueron pacientes que no presentaron eventos durante ese período. Encontraron una asociación entre el reingreso y haber sido tratados con un antisecretor IBP, OR=1.27 (1.03-1.57) pero no con antisecretores como los anti H2, OR= 0.94 (0.63-1.4). Este estudio muestra debilidades, como la desigualdad entre los grupos comparados, presentando mayores factores de riesgo en los casos (diabéticos, insuficiencia cardiaca, renal, etc.); la no descripción en las características basales de factores de riesgo importantes (tabaco, hipertensión, hiperlipemias, etc.); la no inclusión de las pérdidas en el análisis del estudio, etc.
- **HO y col.** publican en **JAMA** un estudio de cohortes retrospectivo (n=8.205) en pacientes con SCA tratados al alta con clopidogrel. En el análisis estadístico efectuado, el empleo concomitante de IBP se asoció a un mayor riesgo de muerte por cualquier causa o reingreso por SCA, OR=1.25 (1.11-1.41).

### ¿Qué aportan los datos preliminares?

- Los resultados experimentales a nivel de laboratorio evidencian que los IBP inhiben la acción antiagregante de clopidogrel.
- Los datos clínicos publicados proceden básicamente de estudios observacionales con limitaciones en su diseño. En varios de ellos, se ha detectado cierta heterogeneidad entre los grupos comparados.
- A pesar de las debilidades de los estudios publicados, se observa 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 IBP.

## ¿Interaccionan igual todos los IBP?

- El estudio **MEDCO**, es el único que ha comparado el efecto clínico de varios IBP en asociación con clopidogrel. La tasa de eventos cardiovasculares combinados para cada uno de los IBP fue la siguiente: lansoprazol 24.3%, esomeprazol 24.9%, omeprazol 25.1% y pantoprazol 29.2%.
- En el estudio de **Juurlink y col.** la OR de infarto recurrente en pacientes que tomaban clopidogrel tenía un valor de OR=1.4 (1.10-1.77) cuando el IBP era omeprazol, lansoprazol o rabeprazol, a diferencia del grupo de pantoprazol con una OR=1.02 (0.7-1.47). El valor de este último resultado ha sido discutido ampliamente; es posible que el escaso número de pacientes en el grupo de pantoprazol (46 frente a 148) no permita detectar el efecto, que se manifiesta en un intervalo de confianza muy amplio.

**No hay evidencias clínicas que marquen una distinción entre los distintos IBP respecto a la interacción con clopidogrel.**

## Posicionamiento de las agencias reguladoras y sociedades científicas

Las conclusiones de la **AEMPS**:

- En pacientes en tratamiento con clopidogrel, se desaconseja el uso de IBP, a menos que se considere estrictamente necesario para prevenir el riesgo de hemorragia digestiva alta, para lo cual deberá realizarse una evaluación individualizada del balance beneficio/riesgo en cada paciente.
- Con los datos actualmente disponibles no se puede concluir que alguno de los IBP pueda estar exento de esta posible reducción de la actividad antiagregante de clopidogrel y son necesarios más estudios.

**La Sociedad Intervencionista de Angiografía Cardiovascular (SCAI)** recomienda:

- Considerar la prescripción de **anti-H2 o antiácidos** en lugar de IBP en pacientes con tratamiento antiagregante dual (AAS+clopidogrel) post stent.
- Valorar la utilización de alternativas disponibles a los IBP en pacientes con clopidogrel y que necesiten medicación para tratar afecciones gastrointestinales no relacionadas con su enfermedad cardíaca, o su tratamiento con un stent.

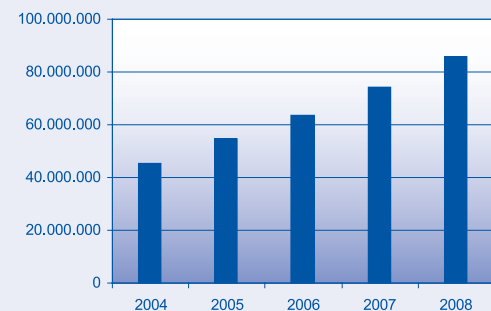
## 2 Utilización de los inhibidores de la bomba de protones en nuestra comunidad

Los IBP son uno de los subgrupos terapéuticos de mayor consumo en España. Además de utilizarse en el tratamiento del reflujo gastroesofágico y de la úlcera péptica, frecuentemente se usan como protectores gástricos de forma injustificada y durante largos periodos de tiempo. El consumo de IBP en España es 2-3 veces superior al de otros países del entorno.

El consumo de IBP en Castilla y León mantiene una tendencia ascendente en los últimos años, duplicándose dicho consumo desde el año 2004 al año 2008.

Dado que su uso no está exento de efectos adversos, sería conveniente una utilización ajustada a las indicaciones autorizadas y con la duración mínima necesaria para cada proceso.

**Evolución del consumo de IBP expresado en DDD en Castilla y León:**



### Recomendaciones:

Los pacientes tratados simultáneamente con clopidogrel más un IBP podrían tener mayor incidencia de eventos cardiovasculares adversos. Para evitar esta interacción y sus consecuencias **se recomienda lo siguiente:**

- 1.<sup>a</sup> En pacientes que requieran antiagregación en monoterapia, el AAS es el tratamiento de elección.
- 2.<sup>a</sup> Restringir el uso de clopidogrel a pacientes con hipersensibilidad a AAS o a pacientes con intolerancia gástrica confirmada a dosis bajas de AAS (100 - 300 mg/día).
- 3.<sup>a</sup> En pacientes con intolerancia gástrica a AAS o con riesgo de hemorragia digestiva, la asociación AAS+IBP ha demostrado ser más segura que clopidogrel solo.
- 4.<sup>a</sup> En pacientes con clopidogrel en monoterapia o asociado a AAS que requieran antiulcerosos valorar la utilización de otros fármacos (anti-H2). La famotidina ha demostrado ser eficaz en la prevención de úlceras gástricas y duodenales en pacientes con AAS a dosis bajas (Lancet 2009; 374:119-25).
- 5.<sup>a</sup> No cambiar omeprazol por otro IBP (pantoprazol), ya que ningún IBP garantiza la ausencia de interacción con clopidogrel.
- 6.<sup>a</sup> Limitar la prescripción de un IBP a las indicaciones aprobadas, dosis y duraciones de tratamiento. Reevaluar la necesidad del tratamiento de manera periódica.