

Clopidogrel e inhibidores de la bomba de protones: ¿Una buena combinación?

El clopidogrel es un profármaco que se convierte, a su paso por el hígado, en un metabolito biológicamente activo gracias a la acción de determinadas isoenzimas del citocromo P450.

De tanto en tanto, surgen en la literatura médica posibles interacciones farmacológicas mediadas por la inhibición de isoenzimas del citocromo P450, que podrían interferir en la actividad antiagregante del clopidogrel.

Una de las referidas con mayor frecuencia es la interacción con los inhibidores de la bomba de protones (IBP), tratamiento especialmente habitual en pacientes con clopidogrel y aspirina.

Algunos trabajos habían descrito esta interacción a nivel bioquímico con omeprazol¹. Otros trabajos mostraban que no existía tal interacción con otros IBP como pantoprazol u esomeprazol² apuntando que ello podía no ser un efecto de clase, es decir no afectar por igual a todos los IBP.

El debate se intensificó con la presentación, en la reunión científica de la American Heart Association de Orlando (noviembre 2008), de dos estudios observacionales en pacientes a los que se les implantó un stent. Los resultados contradictorios de ambos estudios motivaron una nota de las sociedades médicas implicadas³ informando que estos estudios no implicaban cambios en la práctica habitual. Se esperaba entonces que el estudio COGENT-1, en aquellas momentos en curso, arrojase luz sobre la cuestión y ayudase a responder algunas de estas cuestiones. Lamentablemente el estudio nunca vio el final ya que fue suspendido por quiebra del promotor.

En enero de 2009 la FDA⁴ emitió una nota informativa advirtiendo de que clopidogrel era menos efectivo en algunos pacientes que en otros: un problema grave ya que puede dejar desprotegido a los pacientes que lo utilizan como prevención secundaria de enfermedades o intervenciones cardiovasculares. Estas diferencias en la efectividad podían deberse tanto a diferencias genéticas en la forma de metabolizar el fármaco como por el uso concomitante con otros medicamentos, señalando entre estos textualmente "algunos" IBP, ya que, añadía, los estudios publicados hasta la fecha mostraban tal interacción con unos IBP pero no con otros. Finalizaba la FDA recomendando al fabricante desarrollar los estudios adecuados, y, a los médicos y pacientes:

- Continuar utilizando clopidogrel por haber demostrado beneficio en prevención cardiovascular.
- Evaluar la necesidad de utilizar un IBP en pacientes que están siendo tratados con clopidogrel.
- Los pacientes tratados con clopidogrel deben consultar con su médico en el caso de que estén tomando por su cuenta cualquier IBP.

Prácticamente al mismo tiempo, la revista CMAJ⁵ publicaba anticipadamente un estudio canadiense de casos y controles que ponía en evidencia la relevancia clínica de la interacción clopidogrel - IBP.

El estudio, retrospectivo de casos y controles, se realizó en pacientes de Ontario mayores de 65 años, ingresados por infarto de miocardio (IAM) y dados de alta con prescripción de

clopidogrel. Excluyeron aquellos pacientes que habían estado tratados con ticlopidina, clopidogrel o dipiridamol un año antes de su ingreso. Se definieron los casos como pacientes que reingresaron con IAM antes de los 90 días y, en un segundo análisis, los que reingresaron a lo largo de todo el año. Se seleccionaron 3 controles por cada caso, entre pacientes con un riesgo semejante.

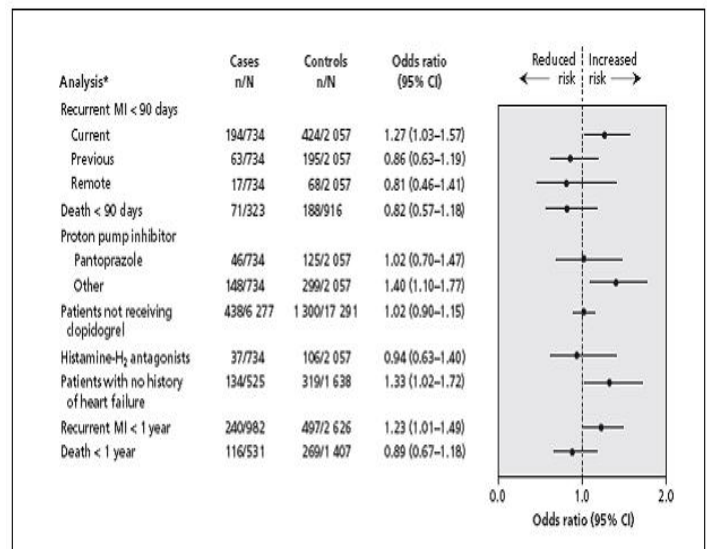


Figure 2: Association between acid-reducing therapies and adverse outcomes. Current use of proton pump inhibitors (within 30 days before the index date) was associated with recurrent infarction within 90 days and 1 year following hospital discharge after treatment of acute myocardial infarction (MI) among patients who were receiving clopidogrel. No such association was apparent with earlier therapy or among patients who were not receiving clopidogrel following acute MI. Treatment with histamine H₂-receptor antagonists or pantoprazole, neither of which inhibit cytochrome P450 2C19, was not associated with recurrent infarction, whereas treatment with other proton pump inhibitors (omeprazole, lansoprazole and rabeprazole) was associated with reinfarction. Risk of death was not increased during therapy with proton pump inhibitors. *Data are for current proton pump inhibitor use unless stated otherwise.

Encontraron una asociación entre el reingreso y haber sido tratado con un antisecretores IBP (OR 1,27; IC95% 1,03-1,57), pero no con antisecretores de otro grupo, como los anti H₂ (OR 0,94; IC95% 0,63-1,40).

En el análisis estratificado, no encontraron incremento de riesgo de reingreso (OR 1,02 IC95% 0,7-1,47) en los pacientes tratados con pantoprazol. Por contra, sí hubo un incremento del 40% en los tratados con otros IBP (omeprazol, esomeprazol, etc...) (OR 1,40; IC95% 1,10-1,77) (Figura 2).

Los autores destacan la repercusión clínica que puede tener esta interacción, dada la gran cantidad de pacientes que pueden estar siendo tratados con clopidogrel más un IBP; una opción, por otra parte, recomendada en el consenso de expertos de la American College of Gastroenterology, la American Heart Association y el American College of Cardiology Foundation⁶.

El estudio está siendo cuestionado⁷, tanto por problemas metodológicos como por la interpretación que los autores han dado a los resultados.

Por último, recientemente, se ha publicado en JAMA⁸ un estudio observacional que encuentra mayor riesgo de resultados clínicos adversos en una cohorte de pacientes con síndrome coronario

agudo tratados al alta con clopidogrel, cuando se les prescribe concomitantemente un IBP.

En la base de datos de Veterans Affairs localizaron un total de 8.205 pacientes a los que se les habían prescrito clopidogrel al alta, tras un ingreso por IM o angina inestable; de ellos, al 63,9% se les prescribió un IBP simultáneamente o en algún momento durante el seguimiento (521 días de media).

Tras ajustar por factores de confusión mediante análisis multivariante, el empleo concomitante de IBPs se asoció a un mayor riesgo de muerte por cualquier causa o reingreso por síndrome coronario agudo (OR: 1,25 IC95% 1,11-1,41). Los resultados fueron consistentes cuando se analizó por subgrupos o se verificó mediante un estudio de casos y controles (OR: 1,32 IC95% 1,14-1,54).

Los autores concluyen que el uso concomitante de un IBP en pacientes que toman clopidogrel se asocia con desenlaces peores a largo plazo, en comparación con los que no llevan asociado un IBP, sugiriendo que el uso de IBP puede reducir parte de los beneficios del clopidogrel tras un síndrome coronario agudo

De todo lo anterior caben varias reflexiones:

- La principal: Clopidogrel + IBP sólo cuando exista una indicación clara y no como profilaxis de rutina.
- Considerar el uso de un anti-H2 en los pacientes en tratamiento con clopidogrel que necesiten un antiulceroso.
- Aunque el artículo del CMAJ sugiere pantoprazol como posible mejor opción frente a omeprazol en pacientes que requieran un IBP, habrá que esperar a más estudios para confirmarlo.

Para más información sobre la efectividad de los IBP como gastroprotectores, consultar la última revisión que se publicará próximamente en *Clinical Gastroenterology*⁹, aunque el manuscrito ya está disponible on line.

1- Gilard M, Arnaud B, Cornily JC et als. Influence of omeprazole on the antiplatelet action of clopidogrel associated with aspirin: the randomized, double-blind OCLA study. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51(3): 256-60

2- Siller-Matula JM, Spiel AO, Lang IM et als. Effect of pantoprazole and esomeprazole on platelet inhibition by clopidogrel. *Am J Heart* 2009; 157(1):148.e1-5. Epub 2008 nov6.

3- American College of Cardiology (ACC)/ American College of gastroenterology (ACG)/ American Heart Association (AHA) Joint Comment on Studies Regarding Possible Interaction of Clopidogrel and Proton Pump Inhibitors. http://www.cardiosource.com/documents/PPI_Statement.pdf

4- [Early Communication about an Ongoing Safety Review of clopidogrel bisulfate \(marketed as Plavix\)](#). FDA 2009

5- Juurlink DN, Gomes T, Ko D. A population – based study of the drug interaction between proton pump inhibitors and clopidogrel. *CMAJ* 2009; 180 (7) DOI:10.1503/cmaj.082001

6- ACCF/ACG/AHA 2008 Expert Consensus Document on Reducing the gastrointestinal risks of antiplatelet therapy and NSAIDs use. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52: 1502-17

7- Electronics letters to CMAJ 2009; 180(7). DOI:10.1503/cmaj.082001. <http://ecmaj.com/cgi/eletters/cmaj.082001v1>

8- Ho PM, Maddox TM, Wang L, Fihn SD, Jesse RL, Peterson ED, Rumsfeld JS. Risk of adverse outcomes associated with concomitant use of clopidogrel and proton pump inhibitors following acute coronary syndrome. *JAMA* 2009; 301(9):937-44.

9- [Proton Pump Inhibitors for Gastro-duodenal Damage Related to NSAIDs or Aspirin: 12 Important Questions for Clinical Practice](#). *Clin Gastroenterol and Hepatol* 2009. doi:10.1016/j.cgh.2009.03.015.

Antidepresivos: eficaces en fibromialgia

Los pacientes afectados de fibromialgia presentan dolor musculoesquelético crónico y generalizado además de una serie de características asociadas, como fatiga, mala calidad del sueño y depresión, entre otros, que podrían mejorar tras la administración de antidepresivos.

Así parecen demostrarlo los resultados de un metanálisis publicado recientemente en *JAMA*¹, en el que se evaluaron 18 ensayos clínicos que incluyeron 1.427 pacientes en tratamiento con diferentes tipos de antidepresivos (tricíclicos (ADT), inhibidores de la recaptación de serotonina (ISRS), inhibidores de la recaptación de serotonina/ norepinefrina (ISRS/N), inhibidores de la monoamino oxidasa (IMAO)) o bien tratados con placebo. La duración media de los ensayos fue de 8 semanas (rango 4-28 semanas). Los efectos se registraron utilizando la diferencia de medias estandarizadas (DMS)

Se observó una asociación entre la administración de antidepresivos y la reducción del dolor (DMS -0,43; IC95% -0,55 a -0,30) y de la fatiga (DMS -0,13; IC95% -0,26 a -0, 01) además de la mejora de la calidad del sueño (DMS -0,32; IC95% -0,46 a -0,18) y de los comportamientos depresivos (DMS-0,26; IC95% -0,39 a -0,12), detectándose diferencias en función del tipo de fármaco. Los ADT administrados a dosis bajas, 12,5–50 mg diarios, demostraron ser eficaces en reducir el dolor (DMS -1,64; IC95% -2,57 a -0,71) y la fatiga, además de mejorar la calidad del sueño. En cuanto a la reducción del dolor, la eficacia de otros

antidepresivos fue menor que la registrada tras la administración de ADT; ISRS (DMS -0,39; IC95% -0,77 a -0,01), ISRS/N (DMS -0,36; IC95% -0,46 a -0,25) o IMAO (DMS -0,54; IC95% -1,02 a -0,07).

En el apartado de conclusiones, se recomienda la administración de ADT (amitriptilina) o de ISRS/N (duloxetina) como medicamentos más eficaces para conseguir una reducción del dolor y mejorar la calidad del sueño.

No obstante, los autores sugieren considerar la opinión del paciente antes de iniciar el tratamiento debido a los efectos adversos que pueden conllevar estos fármacos.

Por nuestra parte, debemos recordar que la EMEA rechazó la extensión de indicación de duloxetina (Cymbalta®, Xeristar®) en octubre de 2008. Al parecer, la EMEA consideró que la eficacia de duloxetina en el tratamiento de la fibromialgia no estaba suficientemente demostrada: El efecto en estudios a corto plazo fue demasiado pequeño para considerarlo relevante y no se estableció una clara mejoría en los síntomas. Los modestos efectos de Cymbalta® / Xeristar® podrían deberse a la mejora en el estado de ánimo de los pacientes.

1- Hauser W, Bernardy K, Uceyler et als. Treatment of fibromyalgia syndrome with antidepressants. *JAMA* 2009; 301(2):198-209

2- [EMEA Questions and answers on recommendation for the refusal of a change to the marketing authorisation for Cymbalta/Xeristar](#). Octubre 2008