

## 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 2009<sup>1</sup>. 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<sup>2,3</sup> (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.<sup>3</sup>

O'Donoghue et al<sup>4</sup> 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 Kastrati<sup>5</sup> 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

que contienen clopidogrel, desaconsejando el uso de IBP en pacientes que requieran tratamiento con clopidogrel. La Society for Cardiovascular Angiography and Interventions (SCAI), en nota emitida en mayo de 2009, sugiere el uso de antagonistas H<sub>2</sub> (anti-H<sub>2</sub>) en los pacientes en tratamiento con clopidogrel. Igualmente, los resultados de un reciente estudio que evalúa el uso de famotidina oral a dosis doble de las habituales<sup>6</sup> muestran que ésta previene eficazmente los efectos adversos gastrointestinales en pacientes que reciben dosis bajas de AAS. En el número de marzo de la versión electrónica de *Medicina Intensiva*, Latour Pérez crea una población hipotética de 1.000 pacientes con SCA sin elevación del ST, con riesgo moderado alto de episodios cardiovasculares que requieren profilaxis de hemorragia digestiva, y concluye que los anti-H<sub>2</sub> presentan un perfil riesgo-beneficio más favorable que los IBP<sup>7</sup>.

La evidencia disponible hasta el momento, sigue sin ser concluyente. Se desconoce si el supuesto antagonismo entre clopidogrel e IBP constituye un efecto de clase o no. Los ensayos observacionales que encuentran asociación no analizan posibles variables de confusión, y tampoco se contemplan factores de riesgo asociados a patología cardiovascular. Los análisis *post hoc* disponibles presentan limitaciones importantes que ponen en entredicho las conclusiones. La relevancia clínica de esta interacción es un tema de gran interés práctico y en este momento es objeto de nuevos estudios, incluidos ensayos clínicos<sup>8</sup>.

Esperamos que sus resultados nos ayudarán a dilucidar esta cuestión, pero consideramos que a fecha de hoy no puede descartarse la existencia de una interacción clínicamente relevante entre IBP y clopidogrel.

En conclusión, nuestro posicionamiento sigue centrado en la importancia de usar clopidogrel cuando realmente está indicado (asegurar el uso de AAS para mantener una antiagregación basal). Cuando esté indicada la gastroprotección, en lugar de IBP sugerimos el empleo de anti-H<sub>2</sub>, a dosis dobles de las habituales, en pacientes que toman clopidogrel.

Beatriz Calderón Hernanz<sup>a,\*</sup>, Manel Pinteño Blanco<sup>b</sup>,  
Francesc Puigventos Latorre<sup>c</sup> e Icíar Martínez López<sup>c</sup>

<sup>a</sup>Servicio Farmacia, Hospital Son Llàtzer,  
Palma de Mallorca, Islas Baleares, España

<sup>b</sup>Servicio de Farmacia, Hospital Comarcal d'Inca,  
Inca, Mallorca, Islas Baleares, España

<sup>c</sup>Servicio de Farmacia, Hospital Universitario Son Dureta,  
Palma de Mallorca, Islas Baleares, España

Recibido el 26 de octubre de 2009;  
aceptado el 3 de noviembre de 2009

\*Autor para correspondencia:

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

2009 Meeting. San Francisco, California. 24/09/2009. [Acceso 12 de octubre de 2009.] En: [http://assets.cardiosource.com/Bhatt\\_COGENT.ppt](http://assets.cardiosource.com/Bhatt_COGENT.ppt)

4. O'Donoghue ML, Braunwald E, Antman EM et al. Pharmacodynamic effect and clinical efficacy of clopidogrel and prasugrel with or without a proton-pump inhibitor: an analysis of two randomized trials. *Lancet*. 1 de septiembre de 2009. Publicado *online* previo a impresión.
5. Sibbing D, Kastrati A. Risk of combining PPIs with thienopyridines: fact or fiction? *Lancet*. 2009;374:952-4.
6. Taha AS, McCloskey C, Prasad R, et al. Famotidine for the prevention of peptic ulcers and oesophagitis in patients taking low-dose aspirin (FAMOUS): a phase III, randomized, double-blind, placebo controlled trial. *Lancet*. 2009;374:119-25.
7. Latour J. ¿Debemos abandonar el uso conjunto de clopidogrel e inhibidores de la bomba de protones? [Acceso 23 de octubre de 2009.] *REMI*. 2009;9:A98. En <http://remi.uninet.edu/2009/03/REMIA098.html>
8. Last EJ, Sheehan AH. Review of recent evidence: Potential interaction between clopidogrel and proton pump inhibitors. *Am J Health Syst Pharm*. 2009;66:e11-6.

## Bibliografía

1. Calderón B, Pinteño M, Martínez-López I, Puigventós F. Seguridad y efectividad de la combinación de clopidogrel e IBP. *Farm Hosp*. 2009;33 (en prensa).
2. National Institutes of Health. Clopidogrel and the Optimization of Gastrointestinal Events (COGENT-1). [Acceso 12 de octubre de 2009.] En: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00557921>
3. Bhatt DL, Gyer B, Charles F, Cohen M, Lanos A, Schnitzer TJ, et al. COGENT: a prospective, randomized, placebo-controlled trial of omeprazole in patients receiving aspirin and clopidogrel. *TCT*