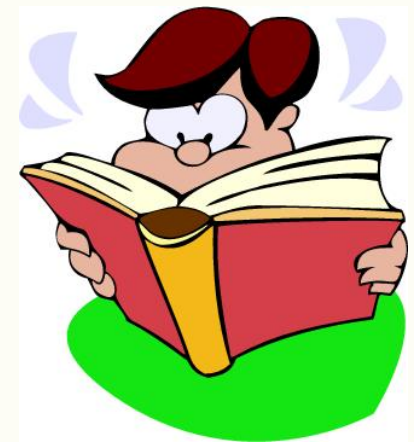


---

# IBPs y clopidogrel: ¿existe interacción?



forming clots—the direct cause of most heart attacks and strokes. The effectiveness of PLAVIX has been proven and its safety profile supported by 4 large clinical studies with 81,000 patients. PLAVIX is the #1 prescribed antiplatelet medicine.\*

[LEARN HOW PLAVIX MAY HELP](#)

**ABOUT PLAVIX** | **ALREADY TAKING PLAVIX** | **HAD A HEART ATTACK OR HEART-RELATED CHEST PAIN** | **HAD A STROKE** | **P.A.D.** | **HEALTHY LIVING**

**Get your FREE Information Kit**  
Take steps to help protect yourself. Get our free booklet, medicine slide chart, and more.  
[Sign Up](#)

**Talking with your doctor**  
The important questions you need to ask your doctor about PLAVIX.  
[Click here](#)

**100 million PLAVIX prescriptions**  
PLAVIX is the #1 prescription antiplatelet medicine.\*  
[Learn more about the research behind PLAVIX](#)

**Important Safety Information:** People with stomach ulcers or other conditions that cause bleeding should not use PLAVIX. Taking PLAVIX alone or with some other medicines, including aspirin, may increase bleeding risk, so tell your doctor when planning surgery. Certain genetic factors and some medicines, such as Prilosec, may affect how PLAVIX works. Tell your doctor all the medicines you take, including aspirin, especially if you've had a stroke. If fever, unexplained weakness or confusion develops, tell your doctor promptly. These may be signs of TTP, a rare but potentially life-threatening condition, reported sometimes less than 2 weeks after starting PLAVIX. Other rare but serious side effects may occur.

[Click here for full prescribing information.](#)

\*IMS Health, NPA Plus™, TRx, July 2009.

**Remember, your doctor is the single best source of information regarding your health. Please consult your doctor if you have any questions about your health or your medicine.**

The information on this site is intended for residents of the United States.

If you need help paying for prescription medicines, you may be eligible for assistance. Call 1-866-4PPA-NOW (1-866-477-2669) or [click here to visit Partnership for Prescription Assistance.](#)

 **Partnership for Prescription Assistance**

agencia española de medicamentos y productos sanitarios

SUBDIRECCIÓN GENERAL DE MEDICAMENTOS DE USO HUMANO

**LOS RIESGOS DE MEDICAMENTOS SANITARIOS**

Ref: 2009/07  
de junio de 2009

**INFORMATIVA**

**INTERACCIÓN DE CLOPIDOGREL CON LOS INHIBIDORES DE LA BOMBA DE PROTONES**

...dicación la posible reducción del efecto antiagregante y falta de forma concomitante con inhibidores de la bomba de protones (pantoprazol, rabeprazol).

**on possible interaction between clopidogrel and proton pump inhibitors**

The European Medicines Agency is aware of studies suggesting that clopidogrel may be less effective in patients receiving proton pump inhibitor (PPI). This could result in patients being at an increased risk of thrombotic events, including acute myocardial infarction (heart attack).



---

# Objetivos

- Revisar la evidencia científica disponible a favor y en contra de la existencia de interacción entre clopidogrel y los inhibidores de la bomba de protones

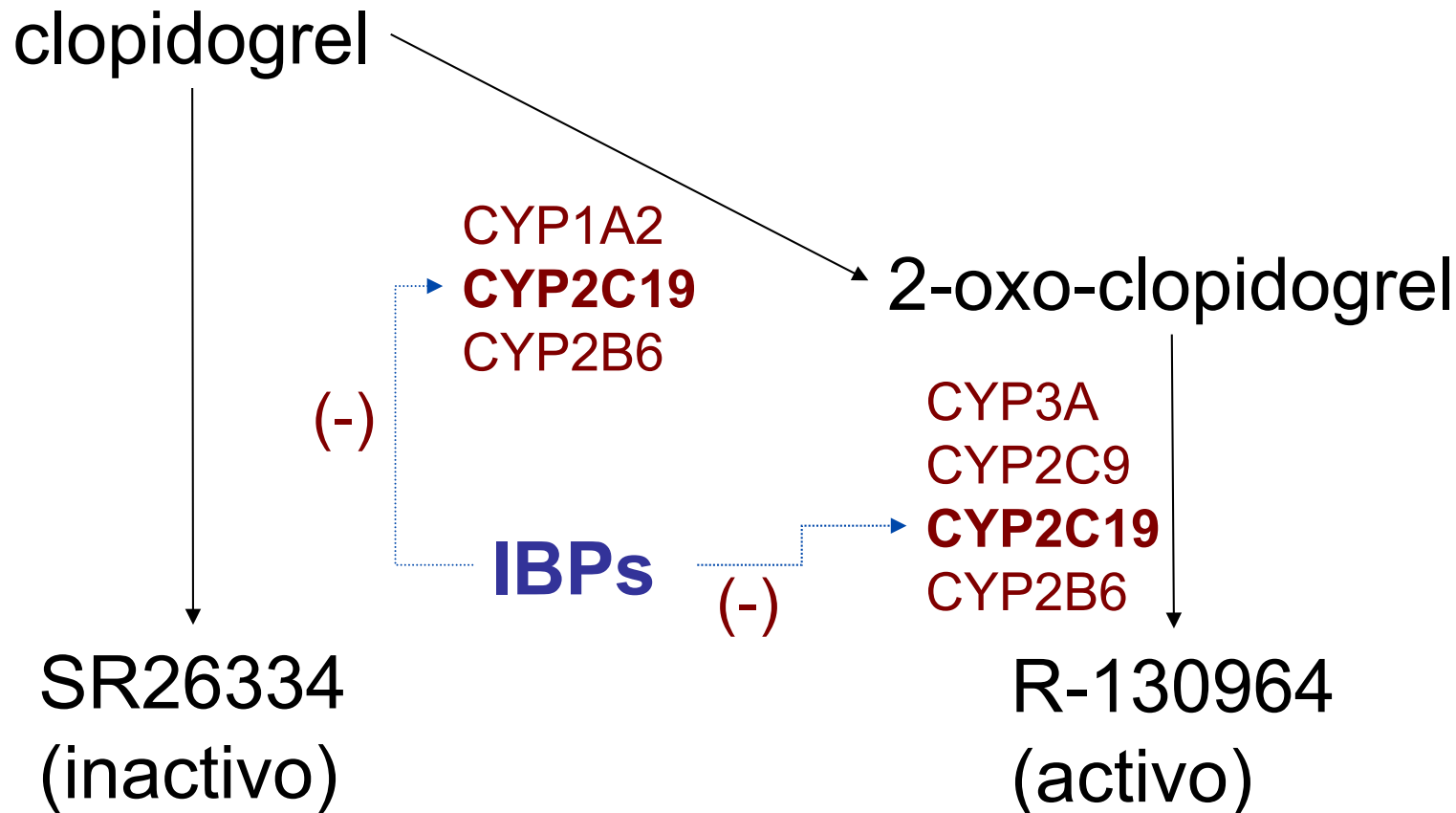


---

# Principios de las interacciones medicamentosas

- Mecanismo plausible:
  - ☑ Farmacocinético
  - ☑ Farmacodinámico
- Demostración de la evidencia:
  - ☑ Se trata de una interacción con relevancia clínica?

# Mecanismo farmacocinético



# Estudios *in vitro* sugestivos de interacción



Diseño	Resultados
<i>Gilard M et al. Circulation 2008;51:256-60</i>	
<p><b>OCLA</b>                      Prospectivo, aleatorizado,                      doble ciego                      población: ICP                      n=140</p>	<p><b>Índice de reactividad plaquetaria (VASP) d7</b>                      39.8% vs 51.4% (clopidogrel +placebo vs clopidogrel + omeprazol)  <b>p&lt;0.0001</b></p>
<i>Sibbing D et al. Thromb Haemost 2009;101:714-19</i>	
<p>Cruzado; población: ICP                      n=1000                      clopidogrel (26.8% IBP)                      60% pantoprazol                      24% omeprazol                      16% esomeprazol</p>	<p><b>Test de agregación plaquetaria inducida por ADP</b>                      32.1% vs 19.1% (omeprazol vs no IBP)  <b>p&lt;0.008</b>                      Diferencias no significativas entre pantoprazol y no-IBP y esomeprazol y no-IBP</p>

# Estudios retrospectivos sugestivos de interacción



Diseño	Resultados	IBPs
<i>Juurling DN et al. CMAJ 2009;180:713-18</i>		
Casos y controles población: IAM + clopidogrel n=2791	<b>Admisiones por IAM</b> <b>OR 1.27</b> uso de IBP (p<0.05)	Pantoprazol OR 1.02 Otros IBPs 1.40
<i>Ho et al PM. JAMA 2009;301:937-44</i>		
Cohortes, retrospectivo población: SCA n=8205	<b>Muerte u hospitalización</b> 20.8% vs 29.8% (no IBP vs IBP) <b>OR ajust 1.25</b> (p<0.05)	60% omeprazol 3% rabeprazol 37%> 1 IBP No análisis por IBP
<i>Aubert RE et al. Circulation 2008;118:S_815</i>		
Cohortes, retrospectivo población: stent N=16690	<b>Efecto adverso cardíaco severo</b> 17.9% vs 25.1% (p<0.05) <b>RR ajust 1.51</b>	Pantoprazol RR=1.61 Esomeprazol RR=1.57 Omeprazol RR=1.39 Lansoprazol RR=1.39

---

# Resultados de los estudios de cohortes y de casos y controles

- Demuestran asociación entre el uso de **IBPs + clopidogrel** con la aparición de ef adversos CV
  - IBPs reducen el metabolismo de clopidogrel
  - IBPs son causas directas de eventos CV
  - Existen factores de confusión en los datos observacionales
- Limitaciones de estos estudios:
  - ✗ No pueden establecer relaciones de causabilidad
  - ✗ No deben dirigir recomendaciones o guías de tratamiento
  - Utilidad: generación de hipótesis y pautas para desarrollar estudios prospectivos aleatorizados





# Estudios *retrospectivos* sugestivos de NO interacción



Diseño	Resultados	IBPs
<i>O'Donoghue ML et al. Lancet 2009;374:989-97</i>		
Análisis <i>post-hoc</i> de: TRITON-TIMI 38 (n=13608) población: SCA o ICP prasugrel o clopidogrel (33% IBP)	<b>Muerte por evento CV, IAM o AVC</b> 12.2% vs 11.8% (clopidogrel vs clopidogrel + IBP) <b>NS</b> 9.7% vs 10.2% (prasugrel vs prasugrel + IBP) <b>NS</b>	40% pantoprazol 36% omeprazol 13% esomeprazol 10% lansoprazol 1% rabeprazol
<i>Dunn SP et al. Circulation 2008;118:S815, abstract 3999</i>		
Análisis <i>post-hoc</i> de: CREDO (n=2116) población: ICP clopidogrel vs placebo (21% IBP)	<b>Muerte, IAM o AVC</b> 7.7% vs 13.4% (clopidogrel vs clopidogrel+IBP) <b>OR=1.63</b> 11.1% vs 15%(placebo vs placebo +IBP) <b>OR=1.55</b>	

# Estudio *prospectivos* sugestivos de NO interacción: **COGENT**

- Estudio de fase III en pacientes con SCA:
  - Clopidogrel + AAS (n=1821)
  - Clopidogrel/omeprazol + AAS (n=1806)
- Resultados al cabo de 4.4 meses:



	No IBP	IBP	p
Eventos CV	67	69	<b>NS</b>
IAM	37	36	<b>NS</b>

---

# Críticas al estudio COGENT

- **Duración** insuficiente:

- ▣ 4.4 meses ensayo prospectivo

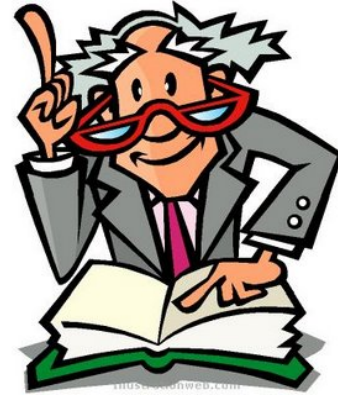
- ▣ 20 años estudio retrospectivo

- **Formulación** omeprazol/clopidogrel:

- ▣ Liberación separada de omeprazol y clopidogrel

- La **variable principal** era aparición de sangrado GI

- ➡ Pero la N del estudio es suficiente para detectar una diferencia del 5% en ef. adversos CV entre los 2 grupos



# Conclusiones



- Mecanismo plausible:

- Farmacocinético
- Farmacodinámico



- Demostración de la evidencia:

- Se trata de una interacción con relevancia clínica?

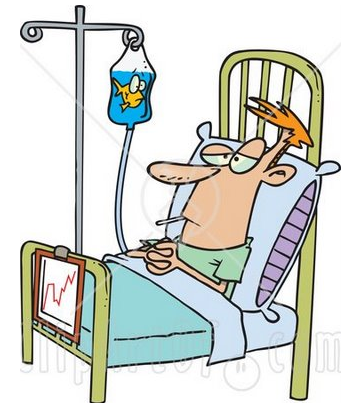


---

# ¿Qué hacer?

- Profilaxis de la úlcera de estrés:
  - o Definir los candidatos
  - o Considerar alternativas:
    - o Antagonistas H2
    - o Sucralfato
- Pacientes con indicaciones establecidas de IBP:
  - o Úlcera activa
  - o Reflujo
  - o Esofagitis erosiva
  - o Hipersecreción gástrica
  - o Herradicación *H.pylori*
  - o **AINEs (AAS)**

# Prevención y tratamiento del delirio en la UCI



---

# Objetivos

- Describir los **factores de riesgo** predisponentes y precipitantes del desarrollo de delirio en la UCI
- Identificar las diferentes **herramientas utilizadas en la valoración** del delirio
- Revisar la **evidencia científica** de los distintos tratamientos farmacológicos para el delirio

---

# ¿Qué es el delirio o síndrome confusional agudo?

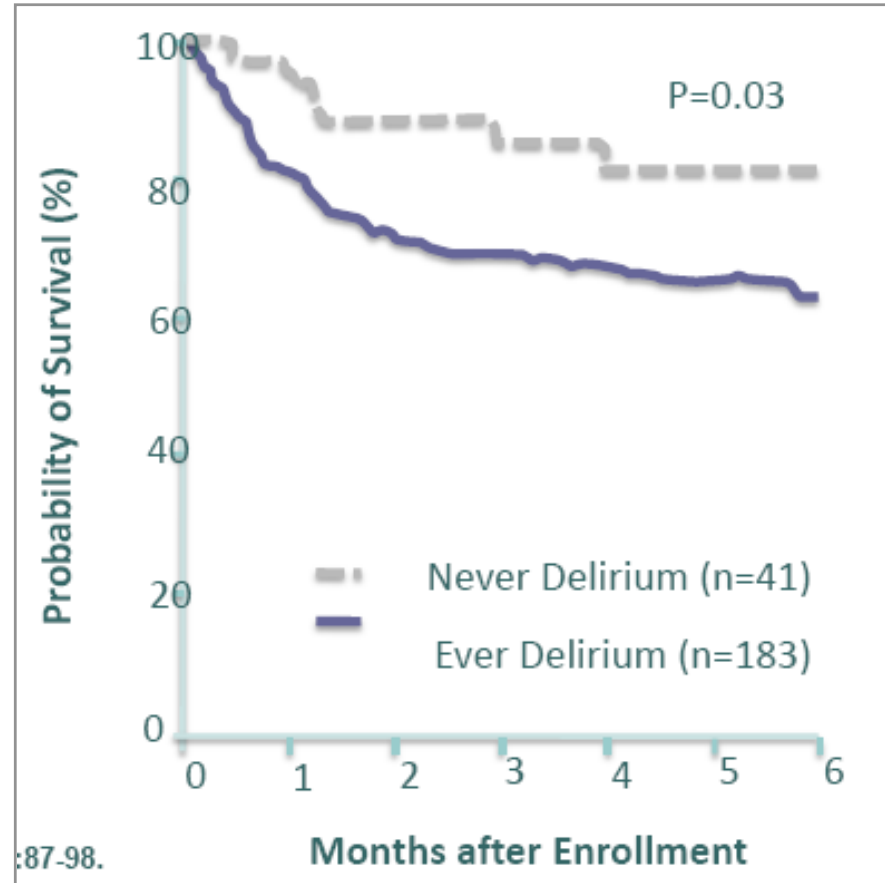


- Disfunción del SNC de inicio agudo caracterizado por:
  - Falta de atención
  - Pensamiento desordenado
  - Alteración del nivel de conciencia
  - Fluctuaciones del estado mental a lo largo del día



# Alcance del problema

- 20-80% de pacientes
- Repercusiones clínicas:
  - Fracaso en la extubación
  - Mortalidad
  - Duración estancia
  - Costes
  - Deterioro cognitivo a largo plazo



# Tipos de delirio



## HIPERACTIVO

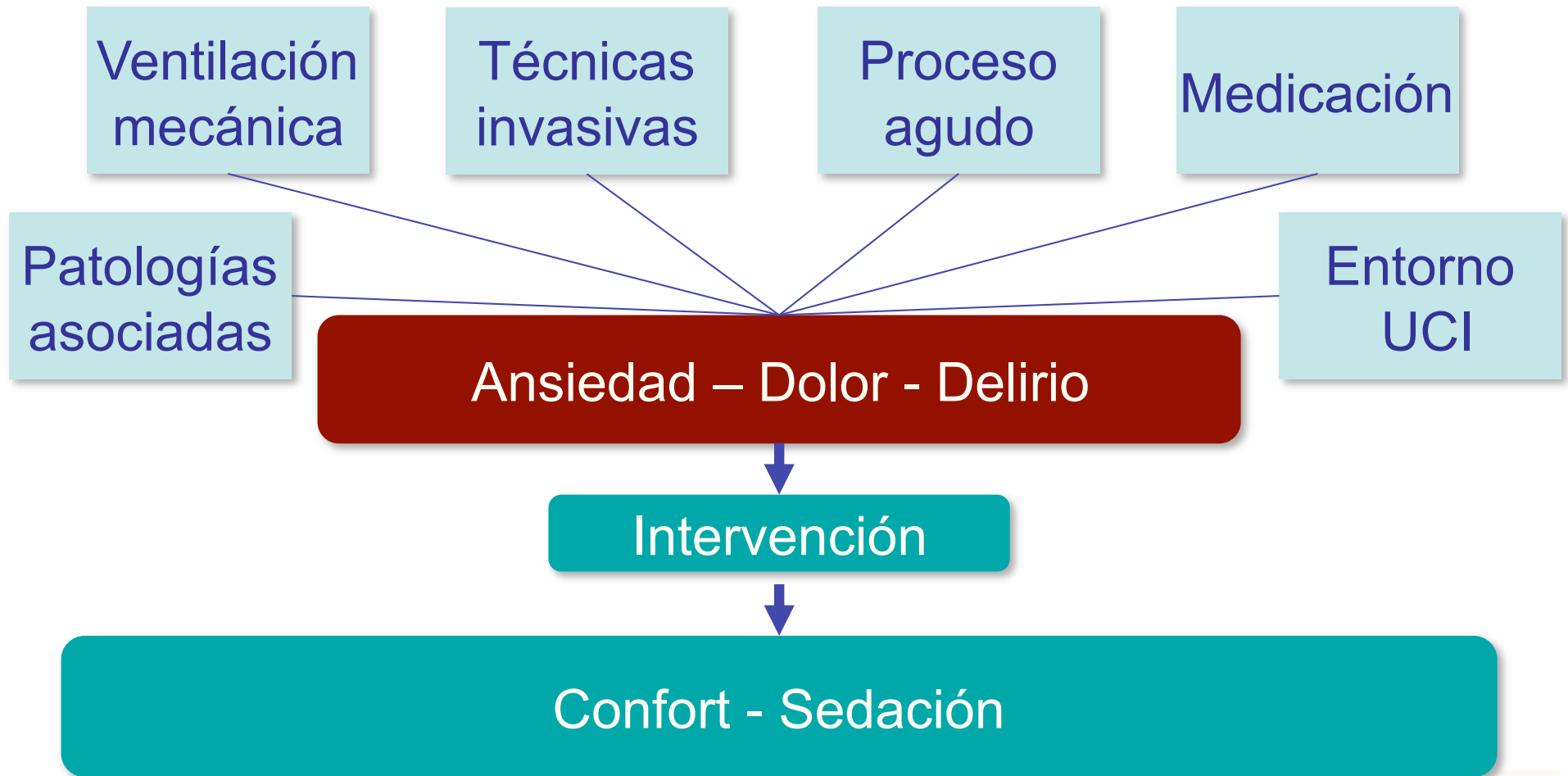
- Agitación
- Ira
- Irritabilidad
- Combatividad
- Impaciencia
- No colaboración
- Euforia
- Fácil distracción

## HIPOACTIVO

- Inconsciencia
- Letargia
- Baja alerta
- Mirada fija
- Discurso escaso y lento
- Apatía
- Actividad motora disminuída

## MIXTO

# Factores de riesgo



# Métodos de diagnóstico del delirio en la UCI



**REFERENCIA**

**ENTREVISTA**  
psiquiatra - paciente

**MÉTODOS  
VALIDADOS**

**CAM-ICU**  
Método para la valoración del estado confusional en la UCI

**ICDSC**  
Criterios para la detección del delirio en cuidados intensivos

# Tratamiento farmacológico del delirio en la UCI: HALOPERIDOL

- Fármaco de elección en el delirio de UCI
- Indicación no aprobada
- No se conoce la posología adecuada
- Evidencia limitada a series de casos

## Dosis

### Nivel de agitación

Leve: 0.5 - 2 mg

Moderado: 5 - 10 mg

Severo: >10 mg

### Infusión continua

3 - 25 mg/h

### Dosis de choque IV

Dosis inicial, repetir c/20 min hasta control, doblando la dosis previa

## Precauciones



- Prolongación del QTc
- Reacciones extrapiramidales
- Hipotensión
- Síndrome neuroléptico maligno
- Interacciones farmacológicas

*Crit Care Med 2002; 30:119-41*

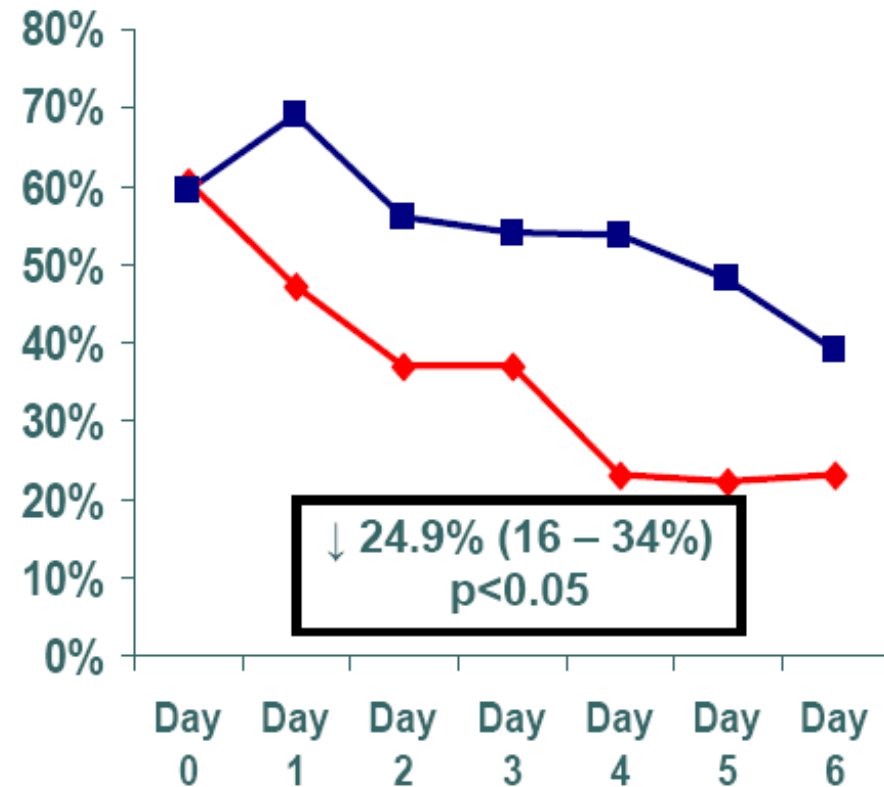
# Tratamiento farmacológico del delirio en la UCI: antipsicóticos atípicos

Fármaco	Pacientes	Régimen	Resultados
<b>Quetiapina</b> <i>Crit Care Med</i> 2010;38(2):1-9	Adultos, UCI n=36	QT 50 c/12h VE (máx 200 mg/12h) vs placebo HA IV PRN	↓días hasta resolución delirio con QT: p<0.05 ~ EPS
<b>Olanzapina</b> <i>Int Care Med</i> 2004; 30: 444-49	Adultos, UCI- M/Q n=73	HA 2.5-5 mg c/8h VE vs OL 5 mg c/ 24h VE. HA IV PRN	↓delirio en 5 días: = eficacia ↑EPS con HA (6 pt)
<b>Risperidona</b> <i>Psychosomatics</i> 2004;45:297-301	Adultos, SM, ONC, UCI n=24	HA 0.75 mg c/12h VE vs RI 0.5 mg c/ 12h VE	↓delirio en 7 días: = eficacia No ef adversos significativos
<b>Ziprasidona</b> <i>Crit Care Med</i> 2010;38(1):1-10	Adultos, UCI- M/Q. VM n=101	HA 5 mg c/6h VE vs ZI 40 mg c/6h VE vs placebo	No diferencias sign en ↓días hasta delirio/coma, ↓núm días de delirio No diferencias sign en ef adversos

# Dexmedetomidina

- Agonista  $\alpha_2$  utilizado como sedante
- Ensayo clínico SEDCOM, fase IV: MDZ vs DEXM
  - Adultos, UCI-M/Q, VM (n=366)
  - RESULTADOS:
    -  delirio (p<0.05)
    -  días de VM (p<0.05)

Delirium Prevalence per Study Day



◆ Demedetomidine

■ Midazolam

JAMA 2009; 301:489-99



# Conclusiones



- ⊕ Se deben implementar **estrategias no-farmacológicas** para el tratamiento del delirio en UCI
- ⊕ **Haloperidol** es el fármaco de elección, especialmente en el delirio hiperactivo
- ⊕ **Los antipsicóticos atípicos** parecen tener eficacia similar a haloperidol pero con menor incidencia de reacciones extrapiramidales
- ⊕ Son necesarios más estudios para evaluar la actividad de **dexmedetomidina** en el delirio de UCI



“PERLAS”



# Sesiones en formato “PERLAS”

Múltiples  
ponentes

Tiempo  
preguntas

Casos  
curiosos

Tiempo  
limitado

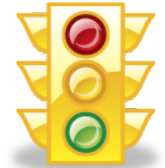


Temas  
de contro-  
versia

Contexto  
común

**“PERLAS”  
en clínica**





## ¿Es adecuada la profilaxis ATB en la pancreatitis aguda?

ATB en pancreatitis

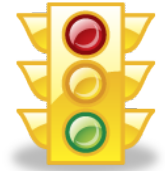
- Metaanálisis<sup>1</sup> no encuentra diferencias en mortalidad, necrosis infectada, IQ, estancia hosp
- Sin embargo 70-90% de los pacientes reciben ATB

## Intervalo adecuado de inicio de tPA en el AVC

tPA si >3h?

- Pacientes que cumplan criterios dentro de las primeras 3 h
- Entre 3 y 4.5 h: mismos criterios + criterios adicionales (AHA/ASA 2009,update)

<sup>1</sup>Bay Yu et al. *Am J Gastroenterol* 2008;103:104-110



Cortando queso

## Rasagilina y tiramina: ¿donde está el peligro?

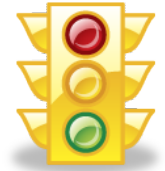
- Selegilina y rasagilina: 200 mg tiramina
- Queso + vino + xucrut + salsichas + salmón ahumado + sopa minestrone = 55 mg tiramina!!!

Metformina

## Metformina para evitar el aumento de peso asociado a antipsicóticos atípicos

- 78.8% de los pacientes P en >7%
- EC<sup>1</sup>: mejor opción metformina + estilo de vida p<0.001
- Considerar si >7% de P y buena F.renal

<sup>1</sup>Wu Ren-Rong et al. JAMA 2008






## Ketorolaco

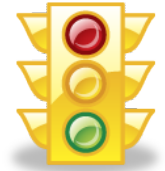
### Ketorolaco: una opción para las crisis de anemia falciforme

- Dosis máx IV: 30 mg/día, (c/6h). Máx 5 días.
- Uso en combinación con morfina
- Reduce las necesidades de opiáceos
- Esperar 1 mes antes de reiniciar ketorolaco

## Cemento ortopédico

### El cemento ortopédico puede causar I.renal?

- Muchos de los cementos contienen aminoglucósidos y vancomicina
- Estudios PK:  conc.sangre y  conc.tejido
- 5 casos reportados de I.renal por cemento con niveles  de ATB en sangre



## Glicemia y UCI

### Control de la glicemia en la UCI

- Terapia intensiva con insulina vs terapia convencional:
  - Metaanálisis<sup>1</sup> en UCIs M/Q
    - ➡ no diferencias en mortalidad
    - ➡ 5 veces más casos de hipoglicemia con terapia intensiva
  - NICE-Sugar trial<sup>2</sup> en UCIs M/Q
    - ➡ mayor mortalidad en grupo de terapia intensiva ( $p < 0.02$ )
    - ➡ más casos de hipoglicemia ( $p < 0.001$ )
- Recomendación: intentar evitar glicemias extremas ( $< 110$  y  $> 180$  mg/dL)

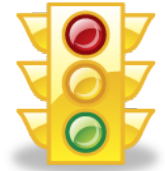
<sup>1</sup>Wien et al. *JAMA* 2008;300:933

<sup>2</sup>*NEJM* 2009;360:1283

**“PERLAS”  
en urgencias**







## Octreotide

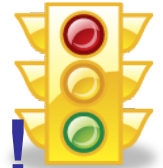
# Octreotide para tratamiento de la hipoglicemia por sulfonilureas

- Puede considerarse de 1ª línea
  - ➔ inhibe la secreción de insulina y revierte la hipoglicemia
  - ➔ vía SC o IV (↑duración SC)
  - ➔ resolución cuadro: 12-72h

## SuperGlue en el ojo



# Confusión de SuperGlue con un colirio... ¿qué hacer entonces?

- Ingrediente activo: cianoacrilato
- Ojo: irrigaciones con solución tibia de **bicarbonato al 3%**
- Piel: agua jabonosa caliente o soluciones con acetona (uñas). Labios: agua caliente



## IAM y cocaína

### IAM: no administrar -bloqueantes!!

- Dolor torácico por cocaína: la cocaína causa VC  $\alpha$   $\uparrow$  intensa en las arterias coronarias y  $\uparrow$  demanda  $O_2$
- Los -bloq  $\uparrow$  VC coronaria  No indicados en SCA inducido por cocaína ( $\uparrow$  mortalidad)
- Alternativas: BZD, NTG, fentolamina

### Grasa: un nuevo salvavidas

- Intralipid<sup>®</sup> para casos de intoxicación por fármacos lipófilos que cursan con paro cardíaco
  - Bupropión+lamotrigina, sertralina+quetiapina, anestésicos locales, verapamil
- 1.5 mL/kg en 1 min + 0.25 mL/kg/min
- Utilizar solo cuando las medidas estándar de resucitación han fracasado

[www.lipidrescue.org](http://www.lipidrescue.org)  
consultado el 20/01/10

