

## Conviene revisar la indicación de uso de inhibidores de la bomba de protones en pacientes tratados con clopidogrel

A population-based study of the drug interaction between proton pump inhibitors and clopidogrel. CMAJ 2009;180(7). DOI:10.1503/cmaj.082001.

### Pregunta de investigación:

Pacientes mayores de 65 años en prevención secundaria de infarto agudo de miocardio (IAM) con clopidogrel, ¿tiene consecuencias clínicas la posible interacción del clopidogrel con un inhibidor de la bomba de protones (IBP)?

**Ámbito de estudio:** Ontario (Canadá)

### Método:

**Diseño:** Estudio observacional retrospectivo de casos-contrroles.

**Criterios de selección:** pacientes mayores de 66 años, que han sufrido un infarto agudo de miocardio, en tratamiento con clopidogrel.

**Criterios de exclusión:** tratamiento con clopidogrel, ticlopidina o dipiridamol un año antes del ingreso hospitalario; tratamiento con IBP para erradicación de *H. pylori*.

**Período del estudio:** abril 2002-diciembre 2007.

**Seguimiento:** 90 días tras el alta hospitalaria.

**Casos:** pacientes reingresados por nuevo IAM en los 90 días tras el alta hospitalaria.

**Controles:** pacientes en riesgo de la misma cohorte pero sin reingreso. Cada caso fue apareado aleatoriamente con al menos un control.

**Variable resultado principal:** reingreso por nuevo IAM en los 90 días tras el alta hospitalaria (casos). Cada caso fue apareado randomizadamente con al menos un control (pacientes en riesgo de la misma cohorte pero sin reingreso).

**Resultados:** 13.636 pacientes recibieron clopidogrel tras haber sufrido un IAM (edad media: 76 años; 55,6% hombres). Al 31,0% se les prescribió además

Tasa de nuevo infarto				
V. principal	Casos	Controles	OR	IC 95%
Tratamiento con IBP en los últimos 30 días	197/734 (26,4%)	424/2057 (20,6%)	1,27	1,03-1,57
Tratamiento con pantoprazol	46/734 (6,3%)	125/2057 (6,1%)	1,02	0,70-1,47

un IBP en los 90 días tras el alta. El tratamiento con IBP en los últimos 30 días se asoció a un aumento estadísticamente significativo del riesgo de reinfarto. No hubo diferencias significativas de mortalidad. No se encontró esta asociación con el uso lejano de IBP (hace 31 días ó más), el uso de antihistamínicos H<sub>2</sub> (famotidina, rizatidina, ranitidina) o cuando el IBP era pantoprazol. Los resultados no cambian sustancialmente cuando se estudian los reingresos durante un año.

**Conclusión de los autores:** El uso concomitante de clopidogrel e IBP distintos a pantoprazol en pacientes con IAM reciente se asocia a un incremento en el riesgo de reinfarto. En los pacientes tratados con clopidogrel, los antihistamínicos H<sub>2</sub> podrían ser una alternativa válida. Si está indicado un IBP, el pantoprazol sería el fármaco de elección.

**Fuente de financiación:** Ontario Ministry of Health and Long-Term Care y Canadian Institutes of Health Research.

### Comentario:

Este estudio sugiere que el riesgo de reinfarto es mayor en pacientes tratados con clopidogrel asociado a inhibidores de la bomba de protones (IBP) diferentes a pantoprazol. La hipótesis expuesta para explicar esta ineffectividad del fármaco es la inhibición del CYP2C19 que convierte al profármaco clopidogrel en su forma activa.

Los estudios que han abordado anteriormente la interacción entre IBP y clopidogrel son contradictorios. Unos han mostrado que clopidogrel mantiene la actividad en presencia de IBP (1,2). Otros han constatado una mayor tasa de eventos cardiovasculares cuando se administra con IBP (3,4). El estudio de Juurlink y col. contribuye a concienciar sobre la posible interacción entre IBP y clopidogrel pero, al tratarse de un estudio observacional, no nos puede responder definitivamente a esta cuestión.

Entre las limitaciones del estudio se encuentran las siguientes: cabía esperar peores resultados en salud en los casos que en los controles ya que éstos presentaban mayor comorbilidad (insuficiencia cardiaca, diabetes e insuficiencia renal) y menos medicación cardiovascular (IECAs, BB, diuréticos o estatinas); factores de riesgo de relevancia clínica como el hábito tabáquico, la presión arterial, el nivel de lípidos o la presencia de ciertas variantes genéticas del CYP2C19 que determinan una menor respuesta a clopidogrel (1) no fueron evaluados.

Otro aspecto que limita la aplicabilidad de los resultados a la práctica clínica es el bajísimo porcentaje de pacientes que recibían ácido acetilsalicílico (entre 7 y 9%). En nuestro medio, este porcentaje es mucho más alto.

Se deberían realizar ensayos clínicos aleatorizados que aclarasen la posible interacción de clopidogrel con cada IBP. De confirmarse, tendría una gran trascendencia dada la gran cantidad de pacientes que reciben ambos medicamentos concomitantemente.

**MENSAJE PARA LA PRÁCTICA CLÍNICA:** Mientras no se aclare la posible interacción entre estos medicamentos, se debería usar un IBP concomitantemente con clopidogrel sólo cuando exista una indicación clara. La recomendación de un IBP concreto requiere más estudios diseñados para tal fin.

### Bibliografía:

1. Simon T et al. N Engl J Med 2009 ;360 :75.
2. Dunn SP et al. Circulation 2008;118:S815.
3. Aubert RE et al. Circulation 2008 ;118 :S815.
4. Ho PM et al. JAMA 2009 ;30 :937-44.

**Cumple 14 de los 22 criterios STROBE.**

**T. Mesh:** clopidogrel, cardiovascular, proton pump inhibitor, drug interaction.

**Autores:** R. Fernández Urrusuno (Distrito Aljarafe), R. Ramos Guerrero (Distrito Bahía de Cádiz), I. Ferrer López (Distrito Sevilla).