

El uso concomitante de clopidogrel con inhibidores de la bomba de protones aumenta el riesgo de sufrir eventos adversos cardiovasculares

Ho PM, Maddox TM, Wang L, et al. Risk of adverse outcomes associated with concomitant use of clopidogrel and proton pump inhibitors following acute coronary syndrome. JAMA 2009;301(9):937-944.

Pregunta de investigación:

¿Los pacientes con Síndrome Coronario Agudo (SCA) que toman clopidogrel junto con inhibidores de la bomba de protones (IBPs), tienen más riesgo de sufrir un evento cardiovascular que los que no toman IBPs?

Método:

Diseño: Estudio de cohortes retrospectivo.

Criterios de selección: Todos los pacientes con SCA (IAM o angina inestable) con prescripciones de clopidogrel al alta en alguno de los 127 hospitales de Veterans Affairs.

Período de estudio: Octubre 2003-Enero 2006.

Seguimiento: Mediana de 521 días.

Pacientes: 8.205 pacientes, de los cuales el 63,9% (5.244 pacientes) tomaron IBPs al alta o en algún momento del seguimiento.

El uso concomitante de clopidogrel con IBPs se obtuvo a través de registros de dispensación farmacéutica.

Variable resultado principal: Combinada de muerte por cualquier causa y reingreso por SCA.

Variables secundarias: Reingreso por SCA; revascularización; muerte por cualquier causa después de una hospitalización por SCA.

Diseño del análisis: Regresión logística multivariante ajustada para todas las variables (demográficas, comorbilidad asociada, presentación del SCA y tratamiento).

Resultados:

Porcentaje de eventos tras el alta hospitalaria				
	Clopidogrel sin IBP (n=2961)	Clopidogrel + IBP (n=5244)	ORa	IC 95%
Variable principal	20,8%	29,8%	1,25	(1,11-1,41)
Reingreso por SCA	6,9%	14,6%	1,86	(1,57-2,20)
Revascularización	11,9%	15,5%	1,49	(1,30-1,71)
Muerte cualq. causa	16,6%	19,9%	0,91	(0,80-1,05)

ORa: Odds ratio ajustada

Conclusión de los autores:

El uso concomitante de clopidogrel e IBPs tras un SCA incrementa el riesgo de sufrir eventos adversos cardiovasculares en mayor medida que si se toma sólo clopidogrel. Esto sugiere que los IBPs atenúan el beneficio que se puede esperar de clopidogrel.

Fuentes de financiación: Iniciativa para la Mejora de la Calidad y la Investigación del U.S. Department of Veterans Affairs.

Comentario:

En el SCA está indicada una doble antiagregación -clopidogrel y aspirina- por ofrecer mayores beneficios que la monoterapia(1), pero sin duda, esto ha venido a incrementar el empleo de IBPs asociados a los antiagregantes: los consensos de expertos(2) recomiendan la asociación de los mismos de forma profiláctica con el objetivo de reducir el riesgo de sangrado gastrointestinal.

Clopidogrel es un profármaco que debe ser transformado en el hígado en el metabolito activo que ejerce la acción. Recientemente, se ha puesto de manifiesto que un 30% de las personas de raza blanca tienen baja actividad en la variante del citocromo P-450 que metaboliza clopidogrel, lo cual implicaría que en 3 de cada 10 pacientes, clopidogrel no tendría el efecto antiagregante deseado(3).

Algunos estudios observacionales han puesto de manifiesto el hecho de que el efecto antiagregante de clopidogrel se ve reducido también por el empleo de fármacos IBPs. La FDA emitió en enero de 2009 una nota informativa en este sentido, aunque en ella manifestaba la necesidad de contar con estudios adecuados para valorar la relevancia clínica de esta interacción entre clopidogrel e IBPs.

Los resultados del estudio que describimos sugieren que los pacientes que toman conjuntamente IBPs y clopidogrel tienen un 55% más de probabilidad de sufrir un evento cardiovascular que los pacientes que no toman IBPs. La principal limitación que podría tener es que quizás el uso de IBP puede ser en sí mismo un marcador de mayor comorbilidad, de hecho los pacientes en tratamiento con clopidogrel más IBPs eran mayores y tenían más condiciones de morbilidad.

Ningún fármaco IBP parece estar exento de interaccionar con clopidogrel y emplear fármacos anti-H₂ tipo ranitidina o famotidina como sugieren algunos autores no mejora el problema, dada la escasa evidencia que tienen estos fármacos en cuanto a reducir complicaciones hemorrágicas producidas por fármacos como los AINEs(4).

La asociación aspirina+IBP tiene menor riesgo de sangrado que clopidogrel(5) además de tener el valor añadido de que con ella no se ve afectado el tratamiento antiagregante buscado.

MENSAJE PARA LA PRÁCTICA CLÍNICA:

Los pacientes que toman de forma concomitante IBPs y clopidogrel tienen mayor riesgo de sufrir un evento cardiovascular, por tanto, su uso debería reservarse para pacientes con especial riesgo de sangrado gastrointestinal.

Bibliografía:

- 1.- CURE. N Engl J Med 2001; 345: 494-502.
- 2.- ACCF/ACG/AHA. J Am Coll Cardiol 2008; 52: 1502-17.
- 3.- Butletí Groc 2008; 21 (4).
- 4.- Bol Ter Andaluz 2005; 21 (3).
- 5.- Chang FLK et al. N Eng J Med 2005; 352: 238-44.

Cumple 19 de los 22 criterios STROBE.

Términos Mesh: clopidogrel, proton pump inhibitors, acute coronary syndrome, interactions.

Autores: Juan Rodríguez Castilla, Beatriz García Robredo y Daniel Palma Morgado.