



EDITORIAL

Inhibidores de la bomba de protones y clopidogrel en el paciente cardiovascular: ¿riesgo cardiovascular versus riesgo gastrointestinal?

Proton pump inhibitors and clopidogrel in a patient with cardiovascular risk factors: Cardiovascular versus gastrointestinal risk?

La antiagregación plaquetaria constituye la base terapéutica esencial en la prevención secundaria de accidentes cardiovasculares (CV). Con objeto de alcanzar máximos niveles de eficacia, el ácido acetilsalicílico (AAS) en dosis bajas se combina con clopidogrel (CLP) y se consigue incrementar así en un 25% los efectos positivos alcanzados ya con el AAS. La indicación más frecuente de la doble antiagregación se da tras la intervención coronaria percutánea con colocación de *stents* tras presentar un episodio agudo. Este tratamiento se prolonga durante periodos de tiempo cada vez más largos para evitar la reestenosis y la recurrencia del evento CV¹.

Es bien conocido que el AAS aumenta el riesgo de desarrollar complicaciones hemorrágicas, sobre todo a nivel gastrointestinal, y hoy es el agente más frecuentemente involucrado en los ingresos hospitalarios por hemorragia gastrointestinal alta². Con todo, los beneficios del tratamiento con AAS exceden los riesgos y allá donde el riesgo puede reducir los beneficios CV, hemos aprendido que la coadministración de agentes antiseoretos, básicamente inhibidores de la bomba de protones (IBP), vuelve a inclinar la balanza a favor del beneficio CV. Los estudios epidemiológicos y los ensayos clínicos nos han enseñado también que existen factores de riesgo que aumentan la probabilidad de desarrollar complicaciones gastrointestinales. Entre los factores que aumentan este riesgo se encuentra el cotratamiento con CLP y, por este motivo, existen recomendaciones de expertos (tanto a nivel internacional como nacional)^{3,4} que recomiendan el cotratamiento con IBP en este contexto (fig. 1). De hecho, un estudio reciente llevado a cabo en España señala que ésta es, o era hasta hace poco, una práctica muy extendida entre los cardiólogos españoles⁵.

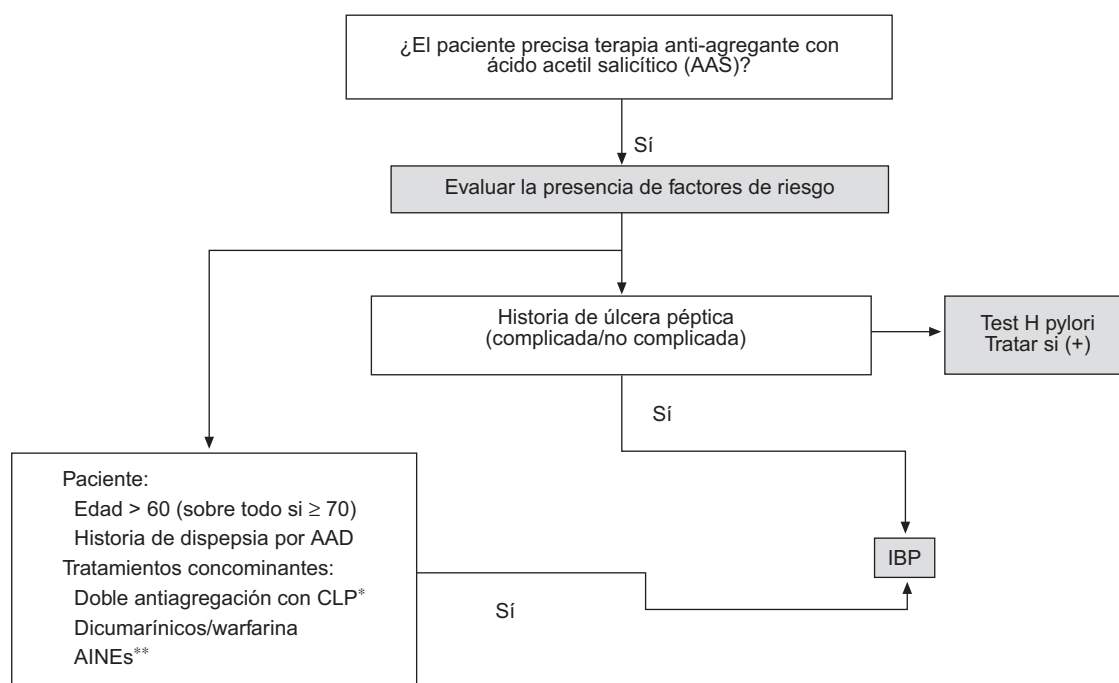
Los problemas a la hora de seguir estas recomendaciones se han visto alterados seriamente con las sospechas de que la coprescripción de un IBP en pacientes CV con indicación doble antiagregación (AAS y CLP) aumenta el riesgo de recurrencia de nuevos episodios CV. La alarma se ha basado en estudios mecanísticos y estudios observacionales recientes⁶⁻⁹, que indican una interacción en el metabolismo del CLP con los IBP. El impacto se ha notado hasta el punto que la Food and Drug Administration (FDA) y la European Medicines Agency (EMA) han publicado sendas alertas sobre esta posible interacción^{10,11}. Las propias compañías farmacéuticas que comercializan CLP han enviado masivamente cartas y advierten de la necesidad de evitar en lo posible la asociación con IBP. Si estas recomendaciones se están o no siguiendo no está claro, pero muy posiblemente se esté dando ya un cambio a ausencia de coprescripción con IBP en estos pacientes o a cotratamiento con antagonistas de los receptores tipo 2 de la histamina.

Con objeto de preservar el mejor cuidado posible para nuestros pacientes en medio del actual debate, debemos preguntarnos lo siguiente:

- En primer lugar, ¿cuál es la evidencia científica que respalde un cambio en las actuales recomendaciones dadas por los expertos encaminadas a reducir los riesgos gastrointestinales?
- En segundo lugar, de existir suficiente evidencia, ¿es éste un efecto de clase o es específico de fármacos concretos?
- Finalmente, nuestra pregunta última debería ser: ¿cuál es la actitud razonable en el momento actual?

Este editorial no pretende hacer una revisión extensa de la literatura médica existente al respecto, algo que está en

Estrategia actual para evaluar el riesgo gastrointestinal en el paciente que precisa terapia antiagregante



*Evaluar dar terapia con clopidogrel (CLP) en horario diferente al IBP (ej. noche frente a mañana)

** Evaluar dar el AAS primero y en horario diferente si el AINE elegido es Ibuprofeno

Figura 1 Algoritmo de tratamiento del paciente que precisa antiagregación con ácido acetilsalicílico sobre la base del riesgo gastrointestinal.

marcha para un próximo número de esta misma revista, sino más bien emitir una visión crítica del presente contexto que pueda ayudar a la toma de decisiones en medio de la confusión actual.

Metabolismo del clopidogrel e inhibidores de la bomba de protones. Efecto en la función plaquetaria

La isoenzima del citocromo P450 2C19 (CYP2C19) convierte el CLP (administrado en forma inactiva) en su forma activa farmacológica¹². Esta isoenzima está también involucrada en mayor o menor grado en el metabolismo de los IBP y abre, por tanto, la posibilidad de reducción de biodisponibilidad y competición por parte de la misma enzima, con la subsecuente reducción del metabolito activo¹³. Existen además evidencias de que hay un substrato genético que reduce la actividad del CYP2C19 sobre el CLP. Los portadores de un polimorfismo con un alelo asociado a reducción de actividad de la enzima se asocia a una reducción del 30% en los niveles del metabolito activo del CLP, a un 25% de reducción relativa de la inhibición plaquetaria por CLP y a un 53% de aumento del riesgo de síndrome coronario agudo, ictus o muerte CV cuando se compara a las personas que no tienen esta alteración genética¹⁴, aunque otros investigadores han cuestionado este extremo¹⁵. En este sentido, hace ya años se especuló con la interacción de CLP con atorvastatina por competir con la CYP3A4^{15,16}. Sin embargo, poco después, diversos estudios clínicos subsecuentes

zanjaron la discusión abierta por los estudios mecanísticos y señalaron ausencia de todo efecto clínico^{17,18}. Igualmente, otros estudios investigaron la interacción de IBP con diferentes estatinas, pero no trascendió más allá de aislados reportes^{19,20}.

En 2006, una simple carta al editor con los resultados de un estudio limitado a unos pocos pacientes en los que se había realizado un test de reactividad plaquetaria al CLP (*the vasodilator-stimulated phosphoprotein* [VASP]) abrió la puerta de la polémica, ya que señalaron que los pacientes en tratamiento con IBP y en tratamiento con CLP tenían una mayor reactividad, o lo que es lo mismo, tenían una menor respuesta biológica al CLP²¹. Poco más tarde, en un ensayo clínico aleatorizado con 140 pacientes a los que se les acababa de implantar un *stent* coronario, el mismo grupo señalaba una menor acción antiagregante del CLP asociado a omeprazol en el test VASP, realizado a los 7 días de la intervención, frente a aquellos que no habían recibido el tratamiento con CLP más placebo⁶. Otros estudios mecanísticos^{7,22} no encontraron diferencias en los niveles de VASP u otros test plaquetarios entre pantoprazol, esomeprazol o ausencia de tratamiento con IBP⁷, pero sí con omeprazol²² o lansoprazol²³. Los resultados de estos estudios son difíciles de evaluar en términos clínicos, ya que en muchas ocasiones las diferencias eran pequeñas, a pesar de alcanzar niveles de significación estadística en el test. La cuestión esencial, por tanto, reside en evaluar si esta interacción, puesta de manifiesto por un buen número de estudios de laboratorio, se trasladaba a la práctica clínica.

Estudios que evalúan episodios cardiovasculares en pacientes que toman inhibidores de la bomba de protones y clopidogrel

Es importante señalar que no existe en el momento de escribir este artículo (octubre de 2009) ningún ensayo clínico diseñado para responder a la cuestión de si la coprescripción de IBP con CLP, o al menos de algún IBP específico, aumenta la incidencia de episodios CV o de muertes asociadas a ellos. Todo esto limita, por tanto, el alcance real de la evidencia científica y el peso de las recomendaciones que se puedan dar. No obstante, no es menos cierto que existe un interés importante en el tema asociado no sólo a un intenso debate científico, sino que ha alcanzado a las agencias reguladoras y muy posiblemente a la práctica clínica.

Dos estudios epidemiológicos publicados en revistas de prestigio señalaron que la asociación de IBP a CLP en pacientes CV se relacionaba con el incremento del riesgo de presentar un nuevo episodio CV. En uno de ellos⁸, el análisis multivariante arrojó un incremento del riesgo de presentar infarto de miocardio del 27% (OR: 1,27; IC del 95%: 1,03–1,57) para la asociación con IBP tras 90 días de tratamiento. La asociación fue positiva para omeprazol, lansoprazol y rabeprazol (40% de incremento del riesgo), pero no para pantoprazol. En otro estudio llevado a cabo con pacientes varones de la Administración de Veteranos Estadounidenses⁹, la rehospitalización por síndrome coronario agudo o muerte súbita fue también un 62% superior en aquellos que utilizaron IBP y CLP frente a los que no lo utilizaron. Este estudio ha sido, no obstante, duramente criticado por la existencia de una acusada diferencia entre las poblaciones, que se comparan estando más enferma aquella que recibió precisamente IBP. Es muy posible que a pesar de los múltiples ajustes llevados a cabo en el análisis multivariante, el sesgo no haya podido eliminarse de manera efectiva y, por tanto, la validez de los resultados sea cuestionada.

En el momento actual, 3 ensayos clínicos diseñados para responder cuestiones diferentes han llevado a cabo análisis post hoc que han tratado de responder a esta cuestión. El primero, el estudio CREDO, sólo está disponible en forma de resumen²⁴ y se llevó a cabo en pacientes que se habían tratado o que iban a tratarse con intervención coronaria percutánea. El estudio concluyó que el uso de IBP en pacientes con doble antiagregación se asoció a mayor riesgo de episodios CV. Sin embargo, esta aparentemente coincidencia unidireccional en asociar el uso de IBP y de CLP a un mayor riesgo de recurrencia de episodios CV se ha visto truncada con las conclusiones de 2 ensayos de mayor calidad y que aportan datos más claros al respecto. El primero es el estudio TRITON-TIMI 38, publicado recientemente en *Lancet*²⁵, en el que se incluyó a 13.608 pacientes con síndrome coronario agudo a los que se les realizó intervención coronaria percutánea y se aleatorizaron para recibir prasugrel o CLP. En el momento de la aleatorización, el 33% (n=4.529) de los pacientes estaba recibiendo IBP. Los resultados señalaron que la asociación del tratamiento con IBP no se asoció a aumento del riesgo de muerte CV, infarto de miocardio o ictus ni en los pacientes tratados con CLP (*hazard ratio*: 0,94; IC del 95%: 0,80–1,11) ni con prasugrel

(*hazard ratio*: 1,00; IC del 95%: 0,84–1,20). En segundo lugar, quizás el estudio que mejores datos va a proporcionar acaba de presentarse el 24 de septiembre en la reunión del Transcatheter Cardiovascular Therapeutics realizada en Estados Unidos²⁶. Este estudio aleatorizado, doble ciego y con seguimiento prolongado se diseñó para evaluar el riesgo GI asociado a la combinación CLP+AAS versus AAS+un compuesto que combinaba CLP+omeprazol en la misma cápsula. Entre los objetivos secundarios estaba el análisis de los episodios CV en ambas ramas. Aunque el estudio se interrumpió prematuramente por problemas financieros asociados a la crisis económica actual, los resultados no muestran ninguna diferencia entre ambos grupos. De hecho, las curvas de supervivencia para episodios CV en ambos grupos son totalmente superponibles, cosa que no ocurre con los episodios gastrointestinales, claramente en detrimento del grupo que no asoció el compuesto combinado de CLP+omeprazol.

Implicaciones para la práctica clínica

Los pacientes que toman la combinación de AAS y CLP están expuestos a un mayor riesgo de presentar complicaciones gastrointestinales. La magnitud del riesgo no es igual en todos los pacientes, pero puede llegar a ser importante, especialmente en presencia de otros factores de riesgo. La mejor opción terapéutica señalada por los estudios disponibles es la combinación de IBP.

Los estudios mecanísticos no parecen dejar lugar a dudas de que el CLP y los IBP comparten algunas de las vías de metabolización a nivel hepático, lo que puede traducirse en una menor biodisponibilidad del metabolito activo del CLP, lo que a su vez se asocia a una menor actividad plaquetaria. A pesar de esto, la pregunta clave es si estas diferencias observadas, a veces mínimas, en el estudio in vitro en el laboratorio, tienen una repercusión clínica para el paciente o bien, como ya se ha observado con otras potenciales interacciones, éstas no son suficientes para detectar diferencias significativas de efecto en la práctica clínica habitual.

La confirmación de un incremento del riesgo de episodios CV en los primeros estudios observacionales desencadenó una fuerte corriente de opinión en contra del uso combinado de IBP con CLP, hasta tal punto que tanto la FDA como la EMEA emitieron sendos comunicados y llamaron a la precaución e incluso en el caso de la FDA, desaconsejar seriamente, el uso de IBP, y los propios laboratorios productores de CLP enviaron de manera masiva cartas a la clase médica y aconsejaron evitar el uso de IBP con CLP. Aunque no existe documentación todavía, bien podríamos estar asistiendo a un cambio en la práctica clínica con repercusiones todavía desconocidas en cuanto al riesgo gastrointestinal, al que pueden estar quedando expuestos posiblemente un buen número de pacientes. Este aspecto es preocupante en tanto y en cuanto la aparición de nuevos datos de mayor calidad metodológica que los anteriores señalan que esta alarma puede no estar justificada al no evidenciarse ninguna diferencia en eventos clínicos CV entre los pacientes que usan IBP y los que no. Por el contrario, se confirma un mayor número de eventos gastrointestinales en el grupo que no se trató con IBP.

La otra cuestión de relevancia clínica es si hay diferencias entre los IBP, ya que los estudios mecanísticos indicaban que la interacción podría no ser un problema de clase, sino de IBP específicos, con omeprazol entre aquellos que causan una mayor interacción y con pantoprazol entre los que presentan menor o ausencia de interacción. Lo cierto es que dado que todos los IBP, en mayor o en menor grado, siguen rutas de metabolización hepática similares, por mucho que algunos estudios se esfuercen en mostrar “profundas diferencias” entre ellos, no parece probable que estas “diferencias” sean suficientes para tener una repercusión clínica tan notoria. De hecho, el peor IBP señalado en la interacción metabólica con CLP, el omeprazol, no ha mostrado ninguna diferencia en los 2 estudios clínicos más recientes, anteriormente señalados^{25,26}.

Por todo esto, parece razonable retornar al punto de partida y asumir que dada la ausencia de evidencias definitivas y que los datos más recientes señalan ausencia de impacto clínico de la interacción entre IBP y CLP, y hasta que no dispongamos quizás de estudios genéticos que verdaderamente nos señalen aquellos pacientes portadores de polimorfismos concretos que predigan una manifiesta interacción en la metabolización de CLP+IBP u otras combinaciones con implicaciones clínicas²⁷, lo prudente es sopesar adecuadamente los riesgos gastrointestinales y los riesgos CV del paciente. Allá donde el riesgo gastrointestinal sea evidente, debemos ejercer una acción terapéutica de prevención efectiva con IBP^{3,28}. Esto no obvia, desde luego, que podamos ejercer otras acciones que minimicen las posibles interacciones (por ejemplo, administrar el IBP en una franja horaria totalmente diferente a las del CLP; mañana vs. noche) sigamos acumulando evidencia científica de calidad o investiguemos, por ejemplo, hasta qué punto la coadministración de otros agentes como anti-H2, misoprosol, etc. pueda ser una alternativa real al IBP.

Financiación

Este artículo ha sido posible gracias a las beca FIS PI08/1301.

Conflicto de intereses

El Dr. Angel Lanas es miembro del Comité de Adjudicación de Eventos del estudio ARRIVE financiado por Bayer. Fue miembro del Comité Ejecutivo del estudio COGENT. Ha participado en estudios financiados por AstraZeneca y ha llevado a cabo investigaciones a iniciativa de investigador que han recibido financiación parcial o total por parte de AstraZeneca, sin que la compañía tuviera parte en el desarrollo del estudio. Finalmente, ha recibido pequeños pagos por participar como conferenciante en reuniones respaldadas por AstraZeneca.

Bibliografía

1. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, Chrolavicius S, Tognoni G, Fox KK. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med*. 2001;345:494–502.
2. Lanas A, García-Rodríguez LA, Arroyo MT, Gomollón F, Feu F, González-Pérez A, et al. Asociación Española de Gastroenterología. Risk of upper gastrointestinal ulcer bleeding associated with selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors, traditional non-aspirin non-steroidal anti-inflammatory drugs, aspirin and combinations. *Gut*. 2006;55:1731–8.
3. Lanas A, Scheiman J. Low-dose aspirin and upper gastrointestinal damage: Epidemiology, prevention and treatment. *Curr Med Res Opin*. 2007;23:163–73.
4. Bhatt DL, Scheiman J, Abraham NS, Antman EM, Chan FK, Furberg CD, et al. ACCF/ACG/AHA 2008 expert consensus document on reducing the gastrointestinal risks of antiplatelet therapy and NSAID use: A report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52:1502–17.
5. Casado R, Polo-Tomas M, Del Rio A, Scheiman J, Lanas A. Prescription rates of PPI therapy are high in patients on dual antiplatelet therapy in Spain, regardless of the presence of risk factors. *Gastroenterology*. 2009;136:409.
6. Gilard M, Arnaud B, Cornily JC, Le GG, Lacut K, Le CG, et al. Influence of omeprazole on the antiplatelet action of clopidogrel associated with aspirin: The randomized, double-blind OCLA (Omeprazole Clopidogrel Aspirin) study. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51:256–60.
7. Siller-Matula JM, Spiel AO, Lang IM, Kreiner G, Christ G, Jilma B. Effects of pantoprazole and esomeprazole on platelet inhibition by clopidogrel. *Am Heart J*. 2009;157:148–5.
8. Juurlink DN, Gomes T, Ko DT, Szmítko PE, Austin PC, Tu JV, et al. A population-based study of the drug interaction between proton pump inhibitors and clopidogrel. *CMAJ*. 2009;180:713–8.
9. Ho PM, Maddox TM, Wang L, Fihn SD, Jesse RL, Peterson ED, et al. Risk of adverse outcomes associated with concomitant use of clopidogrel and proton pump inhibitors following acute coronary syndrome. *JAMA*. 2009;301:937–44.
10. FDA. Early communication about an ongoing safety review of clopidogrel bisulfate (marketed as Plavix). [Citado 20 Oct 2009]. Disponible en: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety>.
11. EMEA. Public statement on possible interaction between clopidogrel and proton pump inhibitors. [Citado 20 Oct 2009]. Disponible en: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/Plavix/32895609en.pdf>.
12. Kurihara A, Hagihara K, Kazui M, Ishizuka T, Farid N, Ikeda T. In vitro metabolism of antiplatelet agent clopidogrel: Cytochrome P450 isoforms responsible for two oxidation steps involved in the active metabolite formation. *Drug Metab Rev*. 2005;37:99.
13. Li XQ, Andersson TB, Ahlstrom M, Weidolf L. Comparison of inhibitory effects of the proton pump-inhibiting drugs omeprazole, esomeprazole, lansoprazole, pantoprazole, and rabeprazole on human cytochrome P450 activities. *Drug Metab Dispos*. 2004;32:821–7.
14. Mega JL, Close SL, Wiviott SD, Shen L, Hockett RD, Brandt JT, et al. Cytochrome p-450 polymorphisms and response to clopidogrel. *N Engl J Med*. 2009;360:354–62.
15. Taubert D, Bouman HJ, Van Werkum JW. Cytochrome P-450 polymorphisms and response to clopidogrel. *N Engl J Med*. 2009;360:2249–50.
16. Lau WC, Waskell LA, Watkins PB, Neer CJ, Horowitz K, Hopp AS, et al. Atorvastatin reduces the ability of clopidogrel to inhibit platelet aggregation: A new drug-drug interaction. *Circulation*. 2003;107:32–7.
17. Neubauer H, Gunesdogan B, Hanefeld C, Spiecker M, Mugge A. Lipophilic statins interfere with the inhibitory effects of clopidogrel on platelet function—a flow cytometry study. *Eur Heart J*. 2003;24:1744–9.
18. Saw J, Brennan DM, Steinhubl SR, Bhatt DL, Mak KH, Fox K, et al. Lack of evidence of a clopidogrel-statin interaction in the CHARISMA trial. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50:291–5.
19. Lotfi A, Schweiger MJ, Giugliano GR, Murphy SA, Cannon CP. TIMI 22 Investigators. High-dose atorvastatin does not negatively

- influence clinical outcomes among clopidogrel treated acute coronary syndrome patients-a Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis in Myocardial Infarction 22 (PROVE IT-TIMI 22) analysis. *Am Heart J.* 2008;155:954-958.
20. Einarson TR, Metge CJ, Iskedjian M, Mukherjee J. An examination of the effect of cytochrome P450 drug interactions of hydroxymethylglutaryl-coenzyme A reductase inhibitors on health care utilization: A Canadian population-based study. *Clin Ther.* 2002;24:2126-36 [fe de erratas en *Clin Ther* 2003;25:3190].
 21. Sibbing D, Morath T, Stegherr J, Braun S, Vogt W, Hadamitzky M, et al. Impact of proton pump inhibitors on the antiplatelet effects of clopidogrel. *Thromb Haemost.* 2009;101:714-9.
 22. Small DS, Farid NA, Payne CD, Weerakkody GJ, Li YG, Brandt JT, et al. Effects of the proton pump inhibitor lansoprazole on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of prasugrel and clopidogrel. *J Clin Pharmacol.* 2008;48:475-84.
 23. Dunn S, Macaulay T, Brennan D, Campbell C, Charnigo R, Smyth S, et al. Baseline proton pump inhibitor use is associated with increased cardiovascular events with and without the use of clopidogrel in the CREDO trial. *Circulation.* 2008;118:S815.
 24. O'Donoghue ML, Braunwald E, Antman EM, Murphy SA, Bates ER, Rozenman Y, et al. Pharmacodynamic effect and clinical efficacy of clopidogrel and prasugrel with or without a proton-pump inhibitor: An analysis of two randomised trials. *Lancet.* 2009;374:989-97.
 25. Bahtt D, Cryer B, Contant C, Cohen M, Lanas A, Schnitzer T, et al. The cogent trial. [Citado 20 Oct 2009]. Disponible en: www.cardiosource.com/clinicaltrials/trial.asp?trialID=1872.
 26. Simon T, Verstuyft C, Mary-Krause M, Quteineh L, Drouet E, Meneveau N, et al. Genetic determinants of response to clopidogrel and cardiovascular events. *N Engl J Med.* 2009;360:363-375.
 27. Chan FK, Ching JY, Hung LC, Wong VW, Leung VK, Kung NN, et al. Clopidogrel versus aspirin and esomeprazole to prevent recurrent ulcer bleeding. *N Engl J Med.* 2005;352:238-44.
 28. Sipe BE, Jones RJ, Bokhart GH. Rhabdomyolysis causing AV blockade due to possible atorvastatin, esomeprazole, and clarithromycin interaction. *Ann Pharmacother.* 2003;37:808-11.

Angel Lanas

Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Clínico Universitario, Universidad de Zaragoza, Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud, CIBERehd, Zaragoza, España
Correos electrónicos: angel.lanas@gmail.com,
alanas@unizar.es