

Interacción Clopidogrel-Omeprazol: ¿cuál es el problema?

Interacción Clopidogrel-Omeprazol: ¿cuál es el problema?

Dres. Jorge Moreale,
Elisa Martínez.

Se recomienda el uso de inhibidores de la bomba de protones (IBP) en pacientes antiagregados con clopidogrel si presentan alguno de los siguientes factores de riesgo: edad mayor a 70 años, presencia o antecedentes de úlcera gastroduodenal, infección por *Helicobacter pylori*, uso concomitante de antiinflamatorios no esteroideos (AINE), corticoides, o anticoagulantes (1).

En el año 2008 se da a conocer el aumento del riesgo de eventos cardiovasculares por interacción entre clopidogrel y omeprazol.

El clopidogrel es un antiagregante plaquetario del grupo de las tienopiridinas, que actúa por bloqueo irreversible del receptor P2Y₁₂ plaquetario. Es un profármaco, biotransformado a su metabolito activo por isoenzimas del citocromo P450, de las cuales la más importante es la CYP2C19. Está indicado en monoterapia en pacientes con infarto agudo de miocardio (IAM) reciente, infarto cerebral, enfermedad arterial periférica establecida, síndromes coronarios agudos sin elevación del ST y en procedimientos de revascularización coronaria mediante angioplastia coronaria transluminal percutánea (ACTP) cuando existe contraindicación, hipersensibilidad o resistencia al ácido acetil salicílico (AAS) (2,3). Actualmente se indica la terapia dual antiagregante plaquetaria basada en la asociación de clopidogrel y AAS en el tratamiento del síndrome coronario agudo (SCA) y en los procedimientos de revascularización percutánea, incluyendo los pacientes portadores de stent (4).

La isoenzima CYP2C19 también está implicada en el metabolismo oxidativo de los IBP, los cuales son sustrato e inhibidores de dicha isoenzima, interfiriendo así en la formación del metabolito activo del clopidogrel cuando se administran concomitantemente. Teóricamente ésta sería la causa de la pérdida de función antiagregante plaquetaria y la aparición de eventos cardiovasculares (5,6). La interacción no se limita a los IBP, sino que otros fármacos metabolizados por el citocromo CYP2C19 pueden interferir en la respuesta del clopidogrel, por ejemplo diazepam, citalopram, imipramina, indometacina, fluconazol,

ketoconazol, voriconazol, atorvastatina, simvastatina, felbamato, sertralina, fluoxetina, fluvoxamina, quedando en duda la relevancia clínica de dichas interacciones (7,8).

Existe una importante variabilidad interindividual en la acción del clopidogrel, que se podría explicar por una diferente absorción intestinal del fármaco, unión a receptores de plaqueta y metabolismo hepático. Se ha demostrado que las variantes genéticas de la CYP2C19 alteran la farmacocinética y la farmacodinámica de clopidogrel, con efectos subóptimos que pueden originar eventos cardiovasculares desfavorables (9,10). La variante más influyente parece ser el alelo CYP2C19*2, que lleva a una pérdida de actividad enzimática de la isoenzima, con una disminución de un tercio de la agregación plaquetaria, con una tasa 50% mayor de muerte de causa cardiovascular, IAM o accidente cerebro vascular, y un tercio más de trombosis de stent. Se ha estimado que un 5-40% de los individuos portadores de uno o varios alelos CYP2C19*2 tendrían “pobre respuesta”, o incluso “resistencia” al fármaco (11).

A partir del estudio OCLA (7), publicado en 2008, se comenzó a realizar nuevos estudios para evaluar el aumento o no del riesgo de sufrir eventos cardiovasculares debido a la interacción clopidogrel-IBP. La mayoría de los estudios que evaluaron la repercusión clínica de esta interacción fueron observacionales y retrospectivos, de gran heterogeneidad en el diseño y de resultados contradictorios (12,13). Los escasos datos procedentes de estudios aleatorizados, uno prospectivo (14) y dos análisis post-hoc (15, 16), con un diseño menos proclive a sesgos, aún contando con sus limitaciones, concluyen a favor de la no relevancia clínica de la interacción. Tres recientes metanálisis (17,18,19), estiman en un 25-35% el incremento del riesgo relativo de sufrir algún evento cardiovascular grave al administrar conjuntamente clopidogrel y un IBP, sin empeorar los datos de mortalidad, con un 50% de reducción de hemorragias gastrointestinales. Si se toma como ejemplo los resultados de uno de ellos (17) se evidencia que el riesgo de eventos cardiovasculares se incrementó 29% para los pacientes que tomaron IBP, mientras que el riesgo de eventos gastrointestinales graves se redujo un 50%, siendo el balance riesgo/beneficio favorable para los IBP.

En base a la evidencia antes expuesta, a principios de 2009, las principales agencias reguladoras de medicamentos emitieron alertas sobre la posible interacción de clopidogrel con IBP, sustentados en datos de estudios farmacodinámicos no confirmados en términos de relevancia clínica, y que tampoco fueron confirmados en estudios posteriores. Por lo tanto recomiendan reevaluar la necesidad de recibir un IBP y evitar el uso concomitante de clopidogrel y omeprazol o esomeprazol (20,21,22).

Si bien las recomendaciones actuales desaconsejan la prescripción concomitante de clopidogrel con omeprazol o esomeprazol, se reconoce que no puede descartarse la interacción con otros IBP (pantoprazol, lansoprazol y rabeprazol) pues todos inhiben la CYP2C19,

lo que hace pensar en un efecto que también podría observarse con otros fármacos que interactúen a este nivel. En estudios in vitro se ha observado que el inhibidor más potente es lansoprazol, seguido de omeprazol, esomeprazol, pantoprazol y por último rabeprazol. Rabeprazol sería el que produciría menos interacciones a nivel del citocromo, según resultados in vitro.

Además no existe buena correlación entre los resultados de los experimentos in vitro y la disminución real observada de la efectividad clínica de clopidogrel. Por lo tanto, con los datos actualmente disponibles no es posible afirmar si existe o no un efecto compartido por otros IBP o aun por otros grupos terapéuticos, siendo necesarios nuevos estudios prospectivos para poder recomendar un IBP sobre otro (14,20-24).

Con la información disponible hasta el momento actual no es posible contraindicar la asociación clopidogrel - omeprazol o esomeprazol, y menos aun con el resto de los IBP, hasta que no surja nueva evidencia clínica. Además es necesario considerar la importancia que puede tener en la falla de tratamiento con clopidogrel, el polimorfismo genético, hecho no evaluado rutinariamente en la práctica clínica habitual.

Al considerar estrategias terapéuticas alternativas como los antiulcerosos anti-H2 del tipo ranitidina o famotidina, es necesario individualizar la indicación debido a que su eficacia clínica como gastroprotectores es menor. Existe en el mercado, una nueva tienopiridina, prasugrel, que se presenta como un antiagregante plaquetario con menor riesgo de interacción con los IBP, sin embargo falta aun evidencia para determinar su importancia como alternativa al clopidogrel. Por el momento sería recomendable usar con precaución la asociación clopidogrel-IBP, seleccionar adecuadamente los pacientes en quienes se indica y monitorizar extensamente la aparición de efectos adversos.

Referencias Bibliográficas:

1- Bhatt DL, Schiman J, Habraham N, et al. ACCF/ACG/AHA 2008 expert consensus document on reducing the gastrointestinal risk of antiplatelet therapy and NSAID use. Circulation 2008; 108:1894-1909.

2-
Ficha técnica de clopidogrel (Plavix®). Disponible en:

http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/human/000174/WC500042189.pdf.

3- Grupo de Trabajo de la SEC sobre el manejo del infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST. Guías de Práctica Clínica de la SEC. Rev Esp Cardiol. 2009;62:1-47.

4- Anderson JL, Adams CD, Antman EM, et al. ACC/AHA 2007 guidelines for the management of patients with unstable angina/non-ST-elevation myocardial infarction. Circulation. 2007;116:803– 877.

5- Angiolillo DJ, Ferreiro JL. Inhibición del receptor plaquetario P2Y₁₂ de adenosina bifosfato plaquetario: beneficios y limitaciones. Rev Esp Cardiol. 2010;63:60-76.

6- Kazui M, Nishiya Y, Ishizuka T, et al. Identification of the human cytochrome P450 enzymes involved in the two oxidative steps in the bioactivation of clopidogrel to its pharmacologically active metabolite. Drug Metab Dispos. 2010;38-92.

7- Gilard M, Arnaud B, Cornily JC, et al. Influence of omeprazole on the antiplatelet action of clopidogrel associated with aspirin. The randomized blind OCLA (Omeprazol CLopidogrel Aspirin) Study. J Am Coll Cardiol. 2008;51:256-60.

8- Angiolillo DJ. Variability in responsiveness to oral antiplatelet therapy. Am J Cardiol. 2009;103:27A-34A.

9- Hulot JS, Collet JP, Silvain J, et al. Cardiovascular risk in clopidogrel-treated patients according to cytochrome P450 2C19* loss of function allele or PPI. A systematic metaanalysis. J Am Coll Cardiol. 2010;56:134-43.

10- Sibbing D, Morath T, Stegheer J, et al. Impact of PPI on the antiplatelet effects of clopidogrel. Thromb Haemost. 2009; 101: 714–719.

11- Zuern CS, Geisler T, Lutilsky N. Effect of comedication with PPI on post-interventional residual platelet aggregation in patients undergoing coronary stenting treated by dual antiplatelet therapy. *Thrombosis Research*. 2010;125:51-54.

12- Sweeny JM, Kini A, Muntner P. Mortality associated with PPI following percutaneous coronary interventions with drug eluting stents. *Circulation*. 2009;120:S936.

13- Charlot M, Ahlehoff O, Norgaard ML, et al. PPI are associated with increased cardiovascular risk independent of clopidogrel use. *Ann Intern Med*. 2010;153:378-86.

14- Bhatt DL, Cryer BL, Contant CF, et al, for the COGENT Investigators. Clopidogrel with or without omeprazole in coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2010.

15- Wiviott S, Braunwald E, McCabe C, et al. for the TRITON–TIMI 38 Investigators. Prasugrel versus Clopidogrel in Patients with Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med* 2007;357:2001-15.

16- Dunn SP, Macaulay TE, Brennan DM, et al. Baseline PPI use is associated with increased cardiovascular events with and without the use of clopidogrel in the CREDO Trial. *Circulation*. 2008;118:815.

17- Siller-Matula J, Jilma B, Schrör K. Effect of PPI on clinical outcome in patients treated with clopidogrel: a metanálisis. *J Thromb Haemost*. 2010;538-7836.

18- Kwok CS, Loke YK. Meta-analysis: the effects of PPI on cardiovascular events and mortality in patients receiving clopidogrel. *Aliment Pharmacol Ther*. 2010;31:810-23.

19- Hulot J, Collet J, Silvain J, et al. Cardiovascular risk in clopidogrel-treated patients

according to cytochrom P450 2C19 2* loss-of-function allele or PPI. A systematic metaanalysis. J AM Col Cardiol 2010; 56:134-43.

20- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. "Interacción de clopidogrel con los inhibidores de la bomba de protones: actualización de la información y recomendaciones de uso". Disponible en: <http://www.aemps.es/alertas/usoHumano/seguridad/2010/htm>.

21- FDA. Update to the labeling of clopidogrel bisulfate to alert healthcare professionals about a drug interaction with omeprazole. Disponible en: <http://www.fda.gov/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm190848.htm>.

22- EMA. Interaction between clopidogrel and proton-pump inhibitors. Disponible en: <http://www.ema.europa.eu/document/2010/03/WC500076346.pdf>.

23- Li XQ, Andersson TB, Ahlström M. 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.

24- Juurlink DN, Gomes T, Ko DT, et al. A population-based study of the drug interaction between proton pump inhibitors and clopidogrel. CMAJ. 2009;180.