



También en este número:

Principales novedades en terapéutica del año 2008

pág. 16

bg

Falta de respuesta antiagregante al clopidogrel

En las últimas semanas se han conocido nuevos datos sobre el tratamiento con clopidogrel. En diciembre dos revistas médicas de primera línea comunicaron que un tercio de los pacientes tratados con clopidogrel podrían no experimentar efecto antiagregante plaquetario por causas genéticas. En noviembre se había comunicado que la adición de un inhibidor de la bomba de protones (IBP), como el omeprazol o similar, al tratamiento con clopidogrel puede interferir en el efecto antiagregante plaquetario de este fármaco. En este número revisamos y comentamos estas noticias.

Variantes genéticas y menor respuesta al clopidogrel

Un 30% de las personas de raza blanca tienen baja actividad de la variante del citocromo P450 que metaboliza el clopidogrel, el CYP2C19.

De hecho, el clopidogrel (Iscover®, Plavix®) es un profármaco, que debe ser biotransformado en el hígado para dar lugar a un metabolito activo. Esta metabolización es mediada por isoenzimas del citocromo P450, sobre todo el CYP2C19. Recientemente se han publicado cuatro estudios que ponen de manifiesto las importantes repercusiones clínicas que puede tener este polimorfismo genético.¹⁻⁴ Véase el Cuadro 1.

¿Los inhibidores de la bomba de protones (IBP) pueden reducir la eficacia del clopidogrel?

La administración de un antiagregante aumenta el riesgo de hemorragia. Por eso, con frecuencia se prescribe de manera concomitante un IBP, como el omeprazol, para reducir el riesgo.⁵ Sin embargo, datos recientes sugieren que el uso de un IBP podría interferir en el efecto antiagre-

Cuadro 1. Variantes genéticas asociadas a una menor respuesta al clopidogrel y mayor riesgo cardiovascular.

- En 162 adultos sanos tratados con clopidogrel, los hidroxiladores lentos por la vía del CYP2C19 presentaron unas concentraciones plasmáticas más bajas del metabolito activo del fármaco y menor inhibición de la agregación plaquetaria, en comparación con los no portadores.¹
- Entre aproximadamente 1.500 pacientes con síndrome coronario agudo tratados con clopidogrel, los hidroxiladores lentos por la vía del CYP2C19 presentaron un riesgo de acontecimientos cardiovasculares graves de 12,1%, comparado con 8% en los no portadores.¹
- En otro estudio, en unos 2.200 pacientes tratados con clopidogrel tras un infarto de miocardio, los hidroxiladores lentos por la vía del CYP2C19 presentaron una tasa de morbimortalidad cardiovascular de 15,5%, comparada con 10,7% en los no portadores.²
- En otro estudio, en 249 pacientes jóvenes que recibían tratamiento preventivo con clopidogrel tras un infarto de miocardio, los hidroxiladores lentos por la vía del CYP2C19 presentaron una incidencia de acontecimientos cardiovasculares de 20,5%, comparada con 5,9% en los no portadores.³
- Un nuevo estudio en una serie de 2.485 pacientes ha encontrado una tasa de trombosis del stent a 30 días de 1,5% en portadores, comparada con 0,4% en los no portadores.⁴

gante del clopidogrel en pacientes con stents coronarios.^{6,7}

Como se ha dicho anteriormente, el clopidogrel es un profármaco, que debe ser metabolizado por el CYP2C19 para dar lugar a su metabolito activo. El omeprazol es un inhibidor potente del CYP2C19, pero todos los IBP comparten esta propiedad.⁸

Se ha descrito que en pacientes tratados con omeprazol el clopidogrel ejerce un efecto antiagregante escaso.⁹ Posteriormente, en un ensayo clínico en 124 pacientes tratados con ácido acetilsalicílico (AAS) más clopidogrel tras la implantación de un stent coronario, se observó que, comparada con placebo, la adición de omeprazol reducía el efecto antiagregante del clopidogrel.¹⁰ El efecto de los demás IBP sobre la farmacocinética del clopidogrel es poco conocido.¹¹⁻¹³

Esta inhibición metabólica tendría importantes consecuencias clínicas. En un estudio observacional en más de 6.000 pacientes tratados con clopidogrel, se vio que la tasa de infarto de miocardio fue más baja en los tratados con clopidogrel solo que en los que también tomaban IBP.¹⁴

En otro estudio sobre 14.000 pacientes, publicado sólo en forma de resumen, también se observó un riesgo más alto de infarto de miocardio y de ictus en pacientes tratados con clopidogrel y un IBP (esomeprazol, omeprazol, rabeprazol, pantoprazol o lansoprazol) (32,5%) comparados con los que tomaban clopidogrel solo (21,2%).¹⁵ En los pacientes con antecedente de enfermedad cardiovascular, la diferencia todavía fue más marcada (de 39,8% a 26,2%).

En un subanálisis de un ensayo clínico (CREDO), también publicado como resumen, en pacientes a los que se había implantado un stent, se observó que los tratados con la combinación de clopidogrel y un IBP presentaban una incidencia más alta de acontecimientos cardiovasculares al cabo de un año, frente a los que no recibían un IBP. Sin embargo, se observó lo mismo en los pacientes aleatorizados a placebo.¹⁶

En un estudio observacional, publicado provisionalmente y todavía pendiente de revisión por pares, en 13.636 pacientes mayores de 65 años tratados con clopidogrel tras un infarto de miocardio, el uso concomitante de un IBP se asoció a un aumento del riesgo de reinfarcto de 27%. Los autores indican que la prescripción concomitante de pantoprazol no se asoció a aumento del riesgo de reinfarcto. Sin embargo, el número de pacientes expuestos a pantoprazol fue bajo (46 casos y 125 controles), el estimador del riesgo asociado a pantoprazol [OR=1,02

(IC95%, 0,70-1,47)] no fue significativamente diferente del de los demás IBP [OR=1,40 (IC95%, 1,10-1,77)], y no se dieron datos específicos para cada fármaco IBP (omeprazol, rabeprazol, lansoprazol).¹⁷

¿Qué se puede recomendar?

El clopidogrel ha sido promovido en pacientes con supuesta intolerancia al AAS. Para justificar esta recomendación, se citan los resultados del ensayo CAPRIE (*Clopidogrel versus Aspirin in Patients at Risk of Ischaemic Events*), en el que se comparó clopidogrel (75 mg al día) con una dosis cardioprotectora alta de AAS (325 mg al día).¹⁸ Se observó una incidencia de hemorragia digestiva grave de 0,52% con clopidogrel, comparado con 0,72% con AAS. Es muy posible que esta diferencia marginal no se hubiera observado si el clopidogrel hubiera sido comparado con AAS a dosis de 75 a 100 mg al día. Por otra parte, en pacientes con antecedente de hemorragia digestiva inducida por AAS a dosis bajas, los resultados de dos ensayos clínicos muestran que para prevenir las recurrencias de hemorragia digestiva, la combinación de AAS con un IBP es más eficaz que el clopidogrel solo.^{19,20} Además, en un estudio de casos y controles se ha observado que el uso de tienopiridinas (ticlopidina, clopidogrel) se asocia a un riesgo de hemorragia digestiva alta similar al del AAS (100 mg al día).²¹ Los resultados de otro estudio de casos y controles realizado en nuestro medio mostraron que el uso de tienopiridinas se asociaba a un riesgo de hemorragia digestiva no diferente del del AAS.²² Por tanto, el clopidogrel como alternativa al AAS no reduce el riesgo de hemorragia digestiva. El uso concomitante de IBP sólo está indicado en los pacientes con riesgo de hemorragia digestiva (con úlcera, con antecedente de hemorragia, mayores de 70 años y los que reciben tratamiento con dos antiagregantes).

También hay que tener en cuenta que, en caso de **fractura**, alguna otra **urgencia quirúrgica** o de **síndrome coronario agudo que requiera revascularización**, el tratamiento con AAS no obliga a retrasar una intervención urgente (o como mucho obliga a retrasarla unos 3 días), mientras que el tratamiento con clopidogrel determina más incertidumbre sobre el riesgo hemorrágico, y generalmente obliga a diferir la intervención unos 5-7 días.²³ En muchas de estas situaciones diferir la intervención quirúrgica empeora considerablemente el pronóstico vital.

En los pacientes con síndrome coronario agudo a los que se ha implantado un **stent**, se recomienda tratamiento antiagregante combinado con AAS (indefinido) y clopidogrel (durante 4

semanas en caso de stent metálico, y por lo menos 12 meses en caso de stent con fármaco activo). Los resultados de los ensayos CURE (pacientes con síndrome coronario agudo sin elevación del ST), MATCH (en pacientes con accidente vascular cerebral) y CHARISMA (prevención primaria y secundaria de la morbimortalidad cardiovascular) muestran que el uso combinado de AAS y clopidogrel se asocia a un riesgo más alto de hemorragia digestiva que un antiagregante solo. Por otra parte, un 32% de los pacientes tratados simultáneamente con estos dos antiagregantes presentan **hemorragia**. La mayoría de estas hemorragias son superficiales, pero aun así obligan a suspender el tratamiento en un 11% de los tratados.²⁴ En los pacientes con riesgo elevado de hemorragia, podría ser preferible un stent metálico, porque requiere menos duración de tratamiento antiagregante combinado que un stent con fármaco. Tampoco es seguro que a largo plazo los stents recubiertos reduzcan el riesgo de complicaciones trombóticas.²⁵

¿Y los nuevos antiagregantes plaquetarios?

Hay varios antiagregantes inhibidores del receptor P2Y₁₂ de las plaquetas en fases finales de desarrollo clínico: prasugrel, ticagrelor y cangrelor. Algunos autores se han apresurado a decir que podrían aportar soluciones a la variabilidad interindividual en la respuesta al clopidogrel.²⁶ Por un lado, la falta de experiencia en la práctica clínica real hace del todo prematuras estas proposiciones. Por el otro, no hay ninguna prueba de que sean más eficaces o más seguros que el AAS. De hecho, aunque se ha sugerido que el prasugrel se asociaría a menos riesgo de interacciones que el clopidogrel, en el ensayo clínico TRITON-TIMI 38, con 13.600 pacientes con síndrome coronario agudo, la combinación de prasugrel y AAS se asoció a un aumento significativo del riesgo de hemorragia grave.²⁷ Esta preocupación sobre la seguridad del prasugrel genera dudas sobre su relación beneficio-riesgo.²⁸

Conclusión

En estudios recientes se han identificado algunas variantes genéticas del CYP2C19 que impiden la activación metabólica del clopidogrel. Estas variantes afectan hasta un 30% de la población en nuestro medio. Esto implica que en tres de cada 10 pacientes tratados, el clopidogrel no tendría el efecto antiagregante deseado. No hay pruebas de laboratorio de rutina para determinar si un paciente es o no portador de estas variantes.

Datos recientes sugieren que el efecto antiagregante del clopidogrel puede resultar reducido por la adición de un IBP. Probablemente esta interacción se explica por el efecto inhibitor del IBP sobre el CYP2C19. En estudios retrospectivos se ha descrito un aumento de la incidencia de acontecimientos cardiovasculares en pacientes tratados con ambos fármacos. Mientras no se disponga de nuevos datos que confirmen esta posible interacción, sería prudente reservar el uso de los IBP junto con antiagregantes para los pacientes de más riesgo, como los mayores de 70 años, con antecedente de úlcera o de hemorragia gastrointestinal o los que reciben tratamiento con dos antiagregantes.

Estos datos confirman que en la prevención secundaria de la morbimortalidad cardiovascular, excepto en los pacientes portadores de stent coronario en los que es preferible temporalmente un tratamiento antiagregante dual, el antiagregante plaquetario de elección es el AAS.

Bibliografía

1. Mega JL, Close SL, Wiviott SD, et al. *N Engl J Med* 2009;360:354-62.
<http://www.icf.uab.es/WebsietesDB/shortcut.asp?refid=84677>
2. Simon T, Verstuyft C, Mary-Krause M, et al. *N Engl J Med* 2009;360:363-75.
<http://www.icf.uab.es/WebsietesDB/shortcut.asp?refid=84678>
3. Collet JP, Hulot JS, Pena A, et al. *Lancet* 2009;373:309-17.
<http://www.icf.uab.es/WebsietesDB/shortcut.asp?refid=84680>
4. Sibbing D, Stegheer J, Latz W, et al. *Eur Heart J* 2009.
5. Bhatt DL, Scheiman J, Abraham NS, et al. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:1502-17.
6. Noticias Butletí Groc, 19 de noviembre 2008.
<http://w3.icf.uab.es/notibg/index.php?itemid=210>
7. Anónimo. *Med Lett Drugs Ther* 2009;51:2-3.
8. Li XQ, Andersson TB, Ahlström M, Weidolf L. *Drug Metab Dispos* 2004;32:821-27.
9. Gilard M, Arnaud B, Le Gal G, Abgrall JF, Bosch J. *J Thromb Haemost* 2006;4:2508-09.
10. Gilard M, Arnaud B, Cornily JC, et al. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:256-60.
<http://www.icf.uab.es/WebsietesDB/shortcut.asp?refid=85049>
11. Siller-Matula JM, Spiel AO, Lang IM, Kreiner G, Christ G, Jilma B. *Am Heart J* 2009;157:148.e1-148.e5.
12. Small DS, Farid NA, Payne CD, et al. *J Clin Pharmacol* 2008;48:475-84.
13. Gurbel PA, Lau WC, Tantry US. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:261-63.
<http://www.icf.uab.es/WebsietesDB/shortcut.asp?refid=82344>
14. Pezalla E, Day D, Pulliathath I. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:1038-9.
15. Aubert RE, Epstein RS, Teagarden JR, et al. *Circulation* 2008;118:S815.
16. Dunn SP, Macaulay TE, Brennan DM, et al. *Circulation* 2008;118:S815.
17. Juurlink DN, Gomes T, Ko DT, et al. *CMAJ* 2009;180(7).
<http://www.icf.uab.es/WebsietesDB/shortcut.asp?refid=85100>
18. CAPRIE Steering Committee. *Lancet* 1996;348:1329-39.
<http://www.icf.uab.es/WebsietesDB/shortcut.asp?refid=30238>
19. Chan FKL, Ching JYL, Hung LCT, et al. *N Engl J Med* 2005;352:238-44.
<http://www.icf.uab.es/WebsietesDB/shortcut.asp?refid=72542>
20. Lai KC, Chu KM, Hui WM, et al. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:860-5.

21. Lanas A, García-Rodríguez LA, Arroyo MT et al. Gut 2006;55:1731-8.
 22. Ibáñez L, Vidal X, Vendrell L, Moretti U, Laporte JR. Aliment Pharmacol Ther 2006;23:235-42.
<http://www.icf.uab.es/informacion/boletines/bg/bg185.05c.pdf>
 23. Agustí A, López F. Med Clin (Barc) 2007;128:674-5.
http://www.icf.uab.es/consulta/preguntas_respuestas/preres39.pdf
 24. Roy P, Bonello L, Torguson R, et al. Am J Cardiol 2008;102:1614-17.

25. Spurgeon D. BMJ 2009;338:259.
<http://www.icf.uab.es/WebsietesDB/shortcut.asp?refid=85153>
 26. Storey RF. Lancet 2009;373:276-78.
<http://www.icf.uab.es/WebsietesDB/shortcut.asp?refid=84681>
 27. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, et al, for the TRITON-TIMI 38 Investigators. N Engl J Med 2007;357:2001-15.
 28. Serebruany V, Shalito I, Kopyleva O. Thromb Haemost 2009;101:14-22.

bg

Principales novedades en terapéutica del 2008

Con motivo de la Actualización en Farmacología de la 14ª Jornada de Actualización en Medicina "Update 2009", hemos revisado las principales novedades del 2008. De todo lo publicado en las principales revistas de medicina y terapéutica el año pasado, hemos seleccionado unas 200 citas bibliográficas y documentos de especial interés. Esta selección se ha hecho a partir de la base de datos bibliográfica SIETES y de la sección de noticias (Noticias Butlletí Groc) de nuestra web.

Entre otras cuestiones se pueden encontrar:

- la falta de respuesta al efecto antiagregante del **clopidogrel**, que tratamos en este número;
- el riesgo de suicidio por **antiepilépticos**;
- el aumento de la mortalidad con **antipsicóticos** clásicos y atípicos;
- el riesgo de fracturas con **inhibidores de la bomba de protones** o con **glitazonas**;
- las alertas de fibrilación auricular y dolor óseo grave por **bifosfonatos**;
- las dudas sobre la eficacia y la toxicidad de **ezetimiba**;

- la polémica sobre el tratamiento de la **hipercolesterolemia** en niños;
- el posible aumento de riesgo cardiovascular con **anticolinérgicos** inhalados (ipratropio o tiotropio) en la EPOC;
- algunos nuevos ensayos clínicos sobre el tratamiento de la **hipertensión arterial**;
- los resultados de los ensayos en pacientes diabéticos sobre la falta de eficacia de un tratamiento **hipoglucemiante intensivo** para reducir la morbimortalidad cardiovascular;
- la falta de eficacia del **AAS** en prevención primaria cardiovascular;
- la crisis de confianza en la **investigación clínica promovida por la industria**, y las publicaciones que la describen; y
- acabamos haciéndonos eco de un artículo publicado en BMJ sobre la **felicidad**, relaciones sociales y salud.

En nuestra web se puede consultar el documento completo (www.icf.uab.es), y en la base de datos SIETES (www.sietes.org) se puede encontrar información más exhaustiva sobre estas y otras cuestiones.

Director Joan-Ramon Laporte. **Redactora jefe** Montserrat Bosch.

Comité de redacción C Aguilera, A Agustí, M Bosch, I Danés, R Llop.

Comité editorial JM Castel, G Cereza, E Diogène, A Figueras, I Fuentes, L Ibáñez, JR Laporte, D Rodríguez, X Vidal.

Fundació Institut Català de Farmacologia



© Fundació Institut Català de Farmacologia. Hospital Vall d'Hebron, P Vall d'Hebron 119-129, 08035 Barcelona. Tel. 93 428 30 29. Fax 93 489 41 09. <http://www.icf.uab.es>. La Fundació Institut Català de Farmacologia es independiente de los laboratorios farmacéuticos y de las administraciones sanitarias. No tiene finalidades de lucro y promueve un uso óptimo de los medicamentos.

Los artículos y notas publicados en Butlletí Groc no pueden ser utilizados para anuncios, publicidad u otra promoción de ventas, ni pueden ser reproducidos sin autorización escrita.

ISSN 0214-1930 - Depósito legal: B-20.962-88

Suscripciones. España, 17,50€; extranjero 18,75\$. Las peticiones de suscripción de estudiantes, que son gratuitas, deben dirigirse a la Fundació Institut Català de Farmacologia (adjuntando fotocopia del carnet de estudiante).

El Butlletí Groc es miembro de:



Hi ha una versió d'aquest butlletí en català. Si desitgeu rebre informació de manera regular en català, comuniquem-ho a la Fundació Institut Català de Farmacologia.