

El uso concomitante de inhibidores de la bomba de protones y clopidogrel se asoció con recurrencia de infarto agudo de miocardio

Concomitant use of proton pump inhibitors and clopidogrel was associated with recurrent acute myocardial infarction

Juurlink D. y col. CMAJ 2009;180(7):713-8

Objetivo

Determinar la asociación entre el uso de Inhibidores de la Bomba de Protones (IBP) e Infarto Agudo de Miocardio (IAM) recurrente, en pacientes tratados con clopidogrel.

Diseño y lugar

Estudio de casos y controles* anidado* en una cohorte de Ontario, Canadá (2002 a 2007).

Medición de resultados principales

Cohorte de mayores de 65 años que contaran con el registro de uso y adherencia al tratamiento con clopidogrel -luego de haber sufrido un IAM- con comienzo del mismo dentro de los tres días del alta hospitalaria. El principal criterio de exclusión fue el uso de clopidogrel, ticlopidina o dipiridamol durante el año previo a IAM índice. Se definió como casos a aquellos pacientes fallecidos o re-

internados por IAM recurrente dentro de los 90 días del primer ingreso (fecha índice). Los pacientes de la misma cohorte que no fueron re-admitidos formaron parte del grupo control. Los mismos fueron apareados* por edad, necesidad de reperfusión, fecha de alta y probabilidad estimada de mortalidad. En ambos grupos se investigó la exposición actual (dentro de los 30 días a la fecha índice) previa (31 a 90 días) y remota (más de 90 días) a IBP.

Resultados Principales

Se identificaron 13.636 pacientes (55,6% varones). La prescripción concomitante de IBP fue del 31%; 782 pacientes reingresaron por IAM dentro de los 90 días del alta y de estos, el 93,9% (734) fueron apareados con al menos un control. Se halló una asociación significativa entre la re-admisión debido a IAM y el uso concurrente de IBP, excepto para el pantoprazol. Ver tabla 1.

Tabla 1: asociación entre la exposición a IBP e infarto agudo de miocardio en pacientes tratados con clopidogrel.

Exposición a IBP	Número de pacientes y (%)		OR ajustado* (IC95%)
	Casos n=734	Controles n =2057	
Ninguna	448 (61,0)	1317 (64,0)	1,00
Hace menos de 30 días	194 (26,4)	424 (20,6)	1,27 (1,03 a 1,57)
Pantoprazol	46 (6,3)	125 (6,1)	1,02 (0,70 a 1,47)
Otros IBP [†]	148 (20,2)	299 (14,5)	1,40 (1,10 a 1,77)
Previa (31-90 días)	63 (8,6)	195 (9,5)	0,86 (0,63 a 1,19)
Remota (91-180 días)	17 (2,3)	68 (3,3)	0,81 (0,46 a 1,41)

* Ajustado por edad, sexo, nivel de ingreso estimado, índice de comorbilidad de Charlson, estadia hospitalaria, comorbilidades y medicación crónica. y Omeprazol, rabeprazol, lanzoprazol.

Conclusiones

El uso concomitante de IBP y clopidogrel se asoció con un incremento del riesgo de recurrencia de IAM dentro de los primeros tres meses de un episodio previo. Este efecto no se observó con el uso de pantoprazol.

Palabras claves: Etiología, inhibidores de la bomba de protones, clopidogrel, infarto agudo de miocardio recurrente.

Key words: etiology, proton pump inhibitors, clopidogrel, recurrent acute myocardial infarction.

Fuente de financiamiento: Ministerio de Salud y Cuidado Longitudinal de Ontario, Instituto Canadiense de Investigación en Salud (entre otras fuentes institucionales).

Comentario

El clopidogrel es una pro-droga y actúa gracias a la conversión hepática en su metabolito activo, por acción de la isoenzima citocromo P450 2C19. Recientemente la Agencia Europea de Medicamentos (sigla en inglés, EMEA) y la Administración Norteamericana de Drogas y Alimentos (sigla en Inglés, FDA) han advertido de su posible interacción con IBP, sugiriendo la necesidad de reevaluar el inicio o continuidad de los IBP en pacientes tratados con clopidogrel¹, o de desaconsejar su uso conjunto², sin requerir el retiro del mercado de alguna de las drogas implicadas. En Argentina la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) aún no se ha expedido al respecto. Los resultados publicados en este estudio ofrecen evidencia en contra del uso conjunto de ambos medicamentos en pacientes con un IAM reciente, que sin embargo debe manejarse con cautela³. En ese sentido, vale destacar que por su diseño observacional, las poblaciones comparadas no fueron homogéneas ya que el grupo de casos

presentaba mayor frecuencia de pacientes enfermos (diabetes con complicaciones, insuficiencia renal o cardíaca) y con un uso diferente de medicación relacionada a la ocurrencia del evento de interés (menor uso de IECA, beta-bloqueantes, estatinas) desconociéndose asimismo la tasa de uso y adherencia a la aspirina.

Conclusiones del comentarador

Si bien varios expertos recomiendan tener presente esta advertencia -con una mejor selección de qué pacientes comenzarán o continuarán con el uso concurrente de clopidogrel e IBP luego de un IAM, optando por el uso eventual de antagonistas H2 o tal vez pantoprazol en caso de ser necesario³- mientras tanto deberemos esperar datos menos sujetos a sesgos, como los provenientes de ensayos aleatorizados para apoyar o refutar definitivamente esta advertencia.

Juan Pablo Corso [Médico Especialista en Cardiología, Hospital Andrés Bello. Puerto Madryn, Chubut.juanpablo.corso@gmail.com]

Recibido el 10/05/2009 y aceptado el 14/07/2009

Corso JP. El uso concomitante de inhibidores de la bomba de protones y clopidogrel se asoció con el infarto agudo de miocardio recurrente. Evid. actual. práct. ambul; 12(4):132, Oct-Dic.2009. **Comentado de: Juurlink y col. A population-based study of the drug interaction between proton pump inhibitors and clopidogrel.** CMAJ 2009;180(7):713-8. PMID: 19176635. Disponible en URL: <http://www.cmaj.ca/cgi/reprint/180/7/713>

Referencias

- 1 US Food and Drug Administration. Early Communication about an Ongoing Safety Review of clopidogrel bisulfate (marketed as Plavix) [en línea]. Actualizado al 13/05/2009. Disponible en URL: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/DrugSafetyInformationforHealthcareProfessionals/ucm079520.htm> (último acceso 14/07/2009).
2. European Medicines Agency. Public statement on possible interaction between clopidogrel and proton-pump inhibitors (en línea). Londres, Mayo 2009. Disponible en URL: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/Plavix/32895609en.pdf> (último acceso 14/07/2009).
3. The Heart.org (Sitio web). Hughes S. EMEA issues warning on possible clopidogrel-PPI interaction, but is there really a problem?. Junio 2009. Disponible en URL: <http://www.theheart.org/article/980779.do> (último acceso 14/07/2009).