

La interacción clopidogrel e IBP y su relevancia clínica. Una revisión y actualización a 20/12/10.

RECOMENDACIONES GRADE PARA LA CLÍNICA

Cuando se considere necesario el tratamiento con Clop, el consenso actual recomienda la utilización de gastroprotectores si el paciente reúne al menos uno de los siguientes factores de riesgo: tratamiento concomitantemente con AINE (incluyendo AAS), anticoagulantes o corticosteroides; antecedentes de úlcera GI sangrante o no, infección por *H pylori*, diátesis hemorrágica, insuficiencia hepática o renal crónica, pluripatología y/o edad avanzada.

Tras nuestra evaluación estimamos que, salvo para el antecedente de úlcera GI sangrante o no, la antiagregación dual o la ausencia de todos los factores de riesgo incluidos en el consenso, las evidencias en que éste se basa son de baja o muy baja calidad, y la recomendación de utilizar gastroprotectores, salvo en el caso de antecedente de úlcera GI o antiagregación dual, obedece al principio de precaución.

En las tres excepciones mencionadas, hacemos las siguientes recomendaciones para la utilización de gastroprotectores:

1) Una **recomendación fuerte a favor** en los pacientes en quienes se considere adecuado el tratamiento con Clop y que tengan antecedentes de úlcera GI sangrante o no.

El riesgo de hemorragia GI mayor en estos pacientes es del 8,5% al 13,6% en 1 año (evidencia de calidad alta: Chan 2005 y Lai 2006). La gastroprotección con un IBP disminuye considerablemente el riesgo de las mismas (reducción del 50% con evidencia de calidad baja, Ray 2010, y del 93% con calidad baja por inferencias indirectas, Chan 2005 y Lay 2006). Al mismo tiempo, a día de hoy no se ha encontrado evidencia concluyente de que el uso de clopidogrel con gastroprotectores se asocie con una reducción de los beneficios cardiovasculares.

2) Una **recomendación débil a favor** en los pacientes en quienes se considere adecuada la antiagregación dual con AAS + Clop.

El riesgo de hemorragia GI mayor en estos pacientes es mucho menor que en el caso previo: 0,56% a 1,33% en 9 meses (evidencia de calidad alta, CURE 2001 y MATCH 2004). No obstante se trata de un evento grave y pensamos que una mayoría de los pacientes bien informados asumirían que los beneficios potenciales de la gastroprotección con un IBP (reducción del 41% al 97% con evidencia de calidad baja por imprecisión diagnóstica en el COGENT 2010) superan sus riesgos e inconvenientes (toma única diaria de un medicamento adicional en un paciente que ya toma otros), y la minoría restante de pacientes no.

3) Una **recomendación débil en contra** en los pacientes con Clop que no reúnan ninguno de los factores de riesgo mencionados en el consenso.

El riesgo de hemorragia GI mayor en estos pacientes es muy bajo: en torno al 0,49% en 22,8 meses (evidencia de calidad alta, CAPRIE 1996). Pensamos que una mayoría de los pacientes bien informados asumirían que los beneficios potenciales de la gastroprotección con un IBP no superan sus riesgos e inconvenientes, y la minoría restante no.

4) Una **recomendación débil a favor** para utilizar pantoprazol cuando, de acuerdo con las recomendaciones previas, se decida el uso de un IBP.

A día de hoy no ha habido evidencias concluyentes que demuestren peor resultado de eventos cardiovasculares con los IBP inhibidores de CYP2C19 (omeprazol, lansoprazol y esomeprazol) respecto a los no inhibidores (pantoprazol). Esta recomendación, por tanto, se basa únicamente en el principio de precaución.

I. NOTAS DE SEGURIDAD DE LAS AGENCIAS REGULADORAS.

1. FDA. Teniendo únicamente datos de estudios farmacodinámicos, el 26 de enero de 2009, la FDA emitió una comunicación acerca de la seguridad del Clop, en la que, hasta una posterior información disponible, recomendaba que:

1) Los profesionales de la salud deben continuar prescribiendo (y los pacientes deben continuar tomando) Clop según las instrucciones recibidas, debido a que "Clop ha demostrado beneficios en la prevención de coágulos sanguíneos que podrían conducir a un ataque cardíaco o ACV".

2) Los profesionales de la salud deben reevaluar la necesidad de iniciar o continuar el tratamiento con IBP en los pacientes que están tomando Clop.

3) Los pacientes que toman Clop deben consultar con su médico en el caso de estar tomando (o considerando tomar) un IBP(1).

2. AEMyPS. En junio de 2009, a raíz de los resultados obtenidos en varios estudios clínicos, la AEMyPS emitió una nota de seguridad para *desaconsejar el uso de IBP con Clop, salvo en individuos con un alto riesgo de hemorragia digestiva alta, y todo ello a pesar de que los resultados en esa fecha no podían considerarse concluyentes* (2).

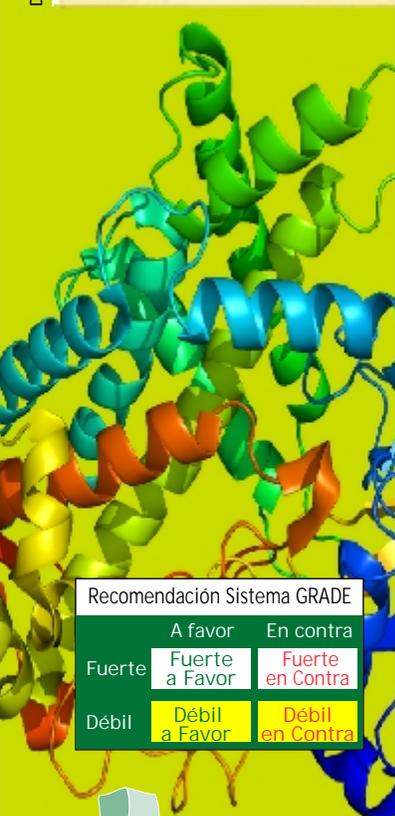
3. FDA. El 12 de marzo de 2010 la FDA añadió un cuadro de advertencia en la ficha de Clop (Pavix®) diciendo que "los pacientes metabolizadores lentos y puedan, por consiguiente, no estar recibiendo los beneficios completos de la antiagregación plaquetaria". Se estima que hay alrededor de un 2,6% de metabolizadores lentos en la población blanca, un

25-20% en japoneses y un 10-20% en africanos (Flockhart, 1995), aunque existe una amplia variabilidad dentro de esas poblaciones (3).

4. AEMyPS. El 26 de abril de 2010, como consecuencia de una actualización de los datos por el Comité de Seguridad de Medicamentos, la AEMyPS emitió, de acuerdo con la EMA, una segunda nota de seguridad, reafirmando la anterior, pero añadiendo que los IBP a evitar eran el omeprazol y el esomeprazol, pues la evidencia actualizada en esos días no podían extenderse al resto de los IBP, sin que tampoco pudiera descartarse. La recomendación se extendía a otros inhibidores del CYP2C19, como fluvoxamina, fluoxetina, moclobemida, voriconazol, fluconazol, ticlopidina, ciprofloxacino, cimetidina, carbamazepina, oxcarbazepina y cloramfenicol, *a menos que los beneficios esperados superasen los posibles riesgos añadidos* (4).

Abreviaturas: AAS: ácido acetil salicílico; ACV: accidente cerebrovascular (= ICTUS); AEMyPS: Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios; AIT: ataque isquémico transitorio; AVK: antagonistas de la vitamina K; Clop: clopidogrel; CV: cardiovascular; DE: desviación estándar; ECA: ensayo aleatorizado con grupo control; EMA: Agencia Europea de Medicamentos; EO: estudio observacional; GI: gastrointestinal; IAM: infarto agudo de miocardio; IBP: inhibidores de la bomba de protones; IPA: inhibición de la agregación plaquetaria; Met-E: metabolizador extensivo; Met-L: metabolizador lento; Mort: mortalidad total; MortCV: mortalidad de origen cardiovascular; NND: número necesario a tratar para dañar a 1 paciente NNT: número necesario a tratar para evitar 1 evento; OME: omeprazol; Plac: placebo; RA: riesgo absoluto; RR: riesgo relativo; SAC: síndrome agudo coronario.

NOTA: todos los intervalos están calculados para un 95% de confianza.



Recomendación Sistema GRADE

	A favor	En contra
Fuerte	Fuerte a Favor	Fuerte en Contra
Débil	Débil a Favor	Débil en Contra

Tabla 1: Características basales de los pacientes en el inicio de los ECA con clopidogrel.

	Edad (años)	% varones	IAM	Angina inestable	Angina estable	EnfArt Perif	Claud Interm	InsufCard	ACV	AIT	CABG ó PCI	Fib Auric	Otras EnfCV
CAPRIE, 1996 (5)	62,5	72 %	16,5%	9,0%	22,0%		4,5%	5,5%	9%	10%		4,0%	Sí
CURE, 2001 (6)	64	61,5 %	32,0%	74,9%				7,6%	4%		17,9%		
MATCH, 2004 (7)	63,3	63 %	5,0%		12,5% sin especificar	10%			21%	71%			
CHARISMA, 2007 (8)	64	70 %	34,6%	14,5% sin especificar		22,7%		6,0%	24,7%	12%	30,8%	3,7%	
TRITON-TIMI 38, 2007 (9)	61	74 %	26% IAM ST	74% (AI ó IAM NoST)							7,5%		
COGENT, 2010 (10)	68,5	68 %	30%	29,1%		12%			7,6%		71,5%		50,2%

ACV: accidente cerebrovascular; AI: angina inestable; AIT: ataque isquémico transitorio; CABG (coronary artery bypass grafting): bypass coronario; EnfArtPerif: enfermedad arterial periférica; ClaudInterm: claudicación intermitente; FibAuric: fibrilación auricular; IAM: infarto de miocardio; InsufCard: insuficiencia cardiaca; PCI (percutaneous coronary intervention): intervención coronaria percutánea.

II. EFICACIA DEL CLOP SEGÚN LOS ECA.

Los ensayos clínicos más importantes que han estudiado la eficacia y seguridad del Clop solo o asociado a AAS, por orden de publicación, se muestran en la tabla 1 con las características basales de los pacientes de cada ECA (5-10). Las hemorragias y su gravedad se clasifican de acuerdo a las definiciones del GUSTO (12).

Al no estar recogida la situación en el inicio mediante un mismo protocolo para todos los ECA, sus datos sólo nos permiten una estimación (no demasiado exacta) de la severidad relativa de los factores de riesgo aterotrombótico. Por ejemplo, los investigadores del TRITÓN-TIMI 38 estiman que incluyeron pacientes con *moderado a alto riesgo* de SAC (9).

Los datos de eficacia se muestran en la tabla 2.

1º De [Clop] vs [AAS]. Únicamente disponemos de un ECA (el CAPRIE con 19.185 pacientes) que tiene resultados en salud. Y así, para la variable combinada [MortCV o IAM o ACV], en el perfil de paciente CAPRIE, se encontró un RR 0,92 (0,84-1,00), NNT 115 (58 a 11070) en 22,8 meses, beneficio de una relevancia clínica muy baja.

De los tres subgrupos del estudio CAPRIE, sólo obtuvo beneficio estadísticamente significativo el subgrupo de Enfermedad Arterial

Periférica (6.452 pacientes), RR 0,78 (0,66-0,92), NNT 52 (31 a 164). En los subgrupos de ACV (6.451 pacientes) e IAM (6.302 pacientes) no se encontró diferencia estadísticamente significativa.

2º De [Clop+AAS] vs [AAS]. Para la variable [MortCV ó AM o ACV] únicamente encuentra resultados estadísticamente significativos el CURE, NNT 47 (23 a 96) en 9 meses. Esos resultados no se confirman en el MATCH durante 18 meses, ni en el CHARISMA durante 28 meses, pues no se encuentra diferencia estadísticamente significativa entre [Clop+AAS] vs [AAS].

Hemos sometido a metaanálisis estos 3 ECA, obteniendo un RR 0,89 (0,83-0,95) con el modelo de efectos fijos, y un RR 0,89 (0,81-0,98) con el modelo de efectos aleatorios, en ambos casos con una heterogeneidad $I^2=53\%$. Aunque esta heterogeneidad es moderada-substancial, podemos hacernos una idea de la relevancia clínica de [MortCV o IAM o ACV] aplicando tales RR al riesgo basal con AAS del CURE, y obtenemos un NNT 80 (52 a 175) para el modelo de efectos fijos (con relevancia clínica baja) y un NNT 80 (46 a 439) para el modelo de efectos aleatorios (con relevancia clínica entre baja y muy baja).

Tabla 2: Datos de eficacia en la variable [Mortalidad CV o IAM o ACV] de clopidogrel y su relevancia clínica.

Denominación ECA	Media de seguimiento	Variable compuesta de eficacia tiempo hasta el 1º evento de [Mortalidad CV o IAM o ACV]			
		Incidencia grupo Intervención	Incidencia grupo control	Cálculo en riesgos acumulados	
				RR (IC 95%)	NNT (IC 95%)
CAPRIE *, 1996	22,8 meses	CLOP 9,8%	AAS 10,67%	0,92 (0,84-1,00)	115 (58 a 11070)
CURE, 2001	9 meses	CLOP+AAS 9,3%	AAS 11,4%	0,82 (0,73-0,90)	47 (32 a 96)
MATCH *, 2004	18 meses	CLOP+AAS 11,1%	AAS 12,4%	0,89 (0,79-1,01)	Dif no significativa
CHARISMA, 2007	28 meses	CLOP+AAS 6,8%	AAS 7,3%	0,93 (0,83-1,04)	Dif no significativa
TRITON-TIMI 38, 2007	15 meses	PRAS+AAS 9,4%	CLOP+AAS 11,5%	0,82 (0,74-0,91)	49 (32 a 97)
COGENT †, 2010	6 meses	CLOP+AAS+OMEP 1,2%	CLOP+AAS 1,1%	1,16 (0,64-2,10)	Dif no significat

* En el CAPRIE y el MATCH la variable informada en esta tabla era [Mort CV o IAM o ACV isquémico]. En el MATCH las incidencias de la variable principal combinada [Mort CV o IAM o ACV isquémico o Rehospitalización por isquemia], en riesgos acumulados, fueron 15,70% vs 16,73%; RR 0,84 (0,95-1,05); NNT: 97 (37 a -160) => Dif no significativa

† Para los cálculos en el COGENT hemos construido la variable sumando las 3 variables individuales [MortCV+IAM+ACV], de modo que puede tener más incidencias que si hubiera sido contabilizada como el primer evento de una variable compuesta.

En el COGENT las incidencias de la variable combinada [Mort CV o IAM o ACV o Revasculariz], en riesgos acumulados, fueron 2,93% vs 2,86%; RR 1,02 (0,77-1,48); NNT -1491 (98 a -87) => Dif no significativa

Indicaciones actuales de clopidogrel en FT: 1) IAM o ACV o EnfArtPerifér; 2) SAC: a) SAC No-ST (Angina inestable o IAM sin onda Q); b) IAM Si-ST

Tabla 3: Datos de seguridad obtenidos desde los ECA, y su relevancia clínica

ECA y media o mediana de seguimiento	Hemorragia e importancia	Incidencia grupo Intervención	Incidencia grupo control	Cálculo en riesgos acumulados	
				RR (IC 95%)	NNT (IC 95%)
CAPRIE, 1996. Seguimiento 22,8 meses (5)	GI grave	CLOP 0,49%	AAS 0,71%	0,69 (0,48-1,00)	455 (228 a -21357)
	Cualquiera Grave	1,38%	1,55%	0,88 (0,70-1,12)	558 (192 a -611)
	Intracraneal Grave	0,31%	0,43%	0,73 (0,46-1,17)	868 (346 a -1581)
CURE, 2001. Seguimiento 9 meses (6)	Mayor	CLOP+AAS 3,69%	AAS 2,68%	1,38 (1,13-1,67)	-99 (-256 a 62)
	Mayor amenazante vida	2,16%	1,94%	1,38 (1,13-1,67)	-99 (-256 a 62)
	Mayor NO amenazante vida	1,53%	0,90%	1,70 (1,22-2,35)	-159 (-99 a -424)
	GI mayor	1,33%	0,75%	1,78 (1,25-2,54)	-172 (-107 a -464)
MATCH, 2004. Seguimiento 18 meses (7)	Mayor	CLOP+AAS 1,94%	AAS 0,58%	3,34 (2,08-5,36)	-74 (-54 A -121)
	Amenazante vida	2,55%	1,30%	1,97 (1,40-2,77)	-79 (-53 A -161)
	Fatal	0,43%	0,29%	1,46 (0,68-3,15)	-742 (627 A -240)
	GI mayor	1,12%	0,29%	3,84 (1,98-7,45)	-121 (-84 A -240)
			CLOP+AAS 1,67%	AAS 1,33%	1,25 (0,97-1,61)
CHARISMA, 2007. Seguimiento 28 meses (8)	Mayor	0,33%	0,22%	1,53 (0,83-2,82)	-867 (1678 a -353)
	Fatal	0,33%	0,35%	0,96 (0,56-1,65)	7775 (496 a -567)
	Intracraneal	2,10%	1,29%	1,62 (1,27-2,08)	-124 (-253 a -83)
	Moderada				
CASPAR, 2010. Seguimiento 12 meses (11)	Mayor	CLOP+AAS 1,88%	AAS 1,17%	1,60 (0,53-4,86)	-141 (83 a -40)
	Moderada	3,76%	0,94%	4,01 (1,35-11,89)	-35 (-21 a -203)
TRITON-TIMI 38, 2007. Seguimiento 15 meses (9)	Mayor	PRAS+AAS 2,17%	CLOP+AAS 1,65%	1,31 (1,03-1,67)	-195 (-102 a -2200)
	Mayor Amenazante vida	1,26%	0,83%	1,51 (1,08-2,12)	-234 (-130 a -1330)
	Mayor NO Amenazante vida	0,31%	0,07%	4,18 (1,58-11,09)	-422 (-261 a -1485)
	Mayor Amenaz vida NO Fatal	0,95%	0,76%	1,25 (0,87-1,80)	-526 (782 a -198)
	Intracraneal	0,28%	0,25%	1,11 (0,58-2,14)	-3481 (643 a -473)
COGENT, 2010. Seguimiento 6 meses (10)	"End point GI" * [Gastroduodenal patente + GI superior patente de origen desconocido] **	CLOP+AAS+OMEP 0,69%	CLOP+AAS 2,02%	0,34 (0,18-0,64)	76 (49 a 189)
		0,11%	0,80%	0,13 (0,03-0,59)	145 (90 a 587)

Inferencias indirectas (=> calidad evidencia baja) para estimar la incidencia de hemorragias con placebo	Aproximación al NND de [Clop] vs [Plac], por extrapolación (evidencia indirecta => calidad baja)	Aproximación al NND de [Clop+AAS] vs [Plac], por extrapolación (evidencia indirecta => calidad baja)
0,34%	<-- para RR 2,07 (1,61-2,66) [AAS] vs [Plac] ***	680
0,91%	<-- para RR 1,71 (1,41-2,08) [AAS] vs [Plac] ***	211

1,57%	<-- para RR 1,71 (1,41-2,08) [AAS] vs [Plac] ***	47
-------	--------------------------------------------------	----

0,36%	<-- para RR 2,07 (1,61-2,66) [AAS] vs [Plac] ***	103
-------	--------------------------------------------------	-----

0,34%	<-- para RR 1,71 (1,41-2,08) [AAS] vs [Plac] ***	62
-------	--------------------------------------------------	----

0,14%	<-- para RR 2,07 (1,61-2,66) [AAS] vs [Plac] ***	102
-------	--------------------------------------------------	-----

0,78%	<-- para RR 1,71 (1,41-2,08) [AAS] vs [Plac] ***	112
-------	--------------------------------------------------	-----

0,68%	<-- para RR 1,71 (1,41-2,08) [AAS] vs [Plac] ***	84
-------	--------------------------------------------------	----

* En el COGENT el "End point GI" compuesto por [Hemorragia GI patente u oculta, Ulceras o erosiones GI sintomáticas, Obstrucción o Perforación GI].

** En el COGENT la variable [Hemorragia Gastroduodenal patente + GI superior patente de origen desconocido] está construida por nosotros, en un intento de estimar aproximadamente la reducción del riesgo de [Hemorragia GI mayor]. Sin embargo, la evidencia obtenida es de calidad baja, porque los autores no especifican cuales eran graves y porque nuestra construcción carece de precisión diagnóstica.

*** Datos obtenidos del metaanálisis de McQuaid (2006): a) con 9 estudios, para la variable [Hemorragia GI mayor], un RR 2,07 (1,61-2,66) en el grupo [AAS] vs [Plac]; y b) con 14 estudios, para la variable [Hemorragia Mayor], un RR 1,71 (1,41-2,08) en el grupo [AAS] vs [Plac].

III. HEMORRAGIA MAYOR Y GASTROINTESTINAL CON CLOP.

A) INCIDENCIA DE HEMORRAGIA EN PACIENTES “SIN RIESGO ELEVADO DE HEMORRAGIA GI” A LOS QUE SE AÑADE CLOP.

1º De [AAS] vs [Plac]. En agosto de 2006 McQuaid y col. publicaron un metaanálisis con datos de 55 ECA.

Para la estimación del efecto de [Hemorragia Mayor] con dosis bajas de [AAS] frente a [Plac] utilizaron los datos de 9 estudios, encontrando un RR 1,71 (1,41-2,08), con un NND 769 (500 a 1250) por año, lo que supone muy baja relevancia clínica.

Para la estimación del efecto de [Hemorragia GI mayor] de dosis bajas de [AAS] frente a [Plac] utilizaron los datos de 14 estudios, encontrando un RR 2,07 (1,61 (1,41-2,66), con un NND 833 (526 a 1429) por año, lo que supone muy baja relevancia clínica, dado que la incidencia con Plac fue el 0,12% (13).

2º De [Clop] vs [“Plac”]. Disponemos de datos de los riesgos de hemorragia de [Clop] frente a [AAS], más actualizados que los de McQuaid, ya que se han publicado ECA posteriormente con datos relevantes, aunque hay que destacar que los pacientes incluidos en estos ECA se seleccionaron sin riesgo elevado de hemorragia GI (5-11). Las incidencias de Hemorragia Mayor y GI en estos pacientes se muestran en la tabla 3.

1) Puede observarse que, para el perfil de paciente del CAPRIE, durante 22,8 meses de seguimiento, el Riesgo Absoluto de [Hemorragia grave] con [Clop] es de 1,38%. No disponemos de comparación directa entre [Clop] frente [Plac], pero el RR 1,71 (1,41-2,08) para esta variable de [Clop] vs [AAS] (obtenido de McQuaid), puede servirnos para obtener un 0,91% como Riesgo Absoluto si hubiera existido Plac, todo ello mediante una inferencia bayesiana indirecta (y, por tanto, de calidad baja de evidencia). Con esta inferencia, el aumento de riesgo de [Hemorragia grave] de [Clop] frente a [“Plac”] correspondería a un NND de 211 en 22,4 meses, lo que se traduce en baja a muy baja relevancia clínica.

2) Igualmente, para el mismo perfil de paciente del CAPRIE, el Riesgo Absoluto de [Hemorragia GI grave] con Clop es 0,49%. Tampoco disponemos de comparación directa de [Clop] frente a [Plac], pero el RR 2,07 (1,61-2,66) para esta variable de [Clop] vs [AAS] (obtenido del MA de McQuaid), puede servirnos para obtener un 0,34% como Riesgo Absoluto si hubiera existido Plac, todo ellos mediante una inferencia bayesiana indirecta (y, por tanto, de calidad de evidencia baja).

Con esta inferencia, el aumento de riesgo de [Hemorragia GI grave] de [Clop] frente a [“Plac”] correspondería a un NND de 680 en 22,4 meses, lo que se traduce en muy baja relevancia clínica.

No está claro si Clop ejerce un daño sobre la mucosa GI intacta o si simplemente induce la hemorragia de la mucosa ya dañada, como consecuencia de su efecto antiagregante plaquetario (pues de esta forma quedaría inhibida la angiogénesis que induce la agregación plaquetaria, colaboradora de la restauración de la mucosa dañada). Los agentes anticoagulantes no son ulcerógenos por sí mismos, aunque ellos se asocian con un incremento del riesgo de eventos del tracto GI superior debido a una exacerbación de lesiones preexistentes por AINE, AAS o infección de *Helicobacter pylori* (14).

B) INCIDENCIA DE HEMORRAGIA EN PACIENTES CON AAS, A LOS QUE SE AÑADE CLOP.

Tal y como expusimos más arriba, disponemos de datos de los riesgos de hemorragia con [Clop+AAS] frente a [AAS] más actualizados que los de McQuaid, ya que se han publicado ECA posteriormente con datos relevantes.

1) De la misma forma que anteriormente, mediante una inferencia bayesiana indirecta (y, por tanto, de calidad de evidencia baja), obtenemos que el aumento de riesgo de [Hemorragia Mayor] de [Clop+AAS] frente a [“Plac”] correspondería a un NND de 47 en 9 meses (para el perfil CURE), 62 en 18 meses (para el perfil MATCH), 112 en 28 meses (para el perfil CHARISMA) y 84 en 12 meses (para el perfil CASPAR). Practicamos un metaanálisis para esta variable, cuyo RR resultó 1,48 (1,28-1,71) para el modelo de efectos fijos y 1,69 (1,15-2,29) para el de efectos aleatorios, pero la heterogeneidad I^2 fue del 78% y por ello citamos cada ECA individualmente.

2) De la misma manera, el aumento de riesgo de [Hemorragia GI grave] de [Clop+AAS] frente a [“Plac”] correspondería a un NND de 103 en 9 meses (para el perfil CURE), y a un NND de 102 en 18 meses (para el perfil MATCH), lo que en ambos casos se traduce en relevancia clínica baja (inferencia indirecta de calidad de evidencia baja).

C) INCIDENCIA DE HEMORRAGIA EN PACIENTES CON HISTORIA DE ÚLCERA GI A LOS QUE SE AÑADE CLOP.

En mayo de 2005 Chan y col. publicaron un ECA de 1 año de seguimiento, con pacientes “curados” de una úlcera sangrante previa con el fin de evaluar las posibles [Recidivas de úlceras hemorrágicas], y obtuvieron una incidencia del 8,5% con [Clop] frente al 0,7% con [AAS+esomeprazol], lo cual parece indicar que la incidencia con Clop es más alta en pacientes con antecedentes de alto riesgo GI que en los pacientes del perfil medio del CAPRIE, que excluyó a los pacientes con riesgo elevado de hemorragia (15).

Estos resultados son similares al ECA publicado por Lai y col. en 2006 en pacientes “curados” de úlcera sangrante producida por AAS. En 1 año de seguimiento la incidencia de [Recidivas de úlceras hemorrágicas] es de un 13,6% con [Clop] frente a un 0% con [AAS+esomeprazol] (16). Practicando un metaanálisis para esta variable con estos dos ECA, obtenemos un RR 0,07 (0,01-0,35), $I^2 = 0\%$, lo que indica una Reducción Relativa del Riesgo del 93%.

D) INCIDENCIA DE HEMORRAGIA EN PACIENTES CON AINE A LOS QUE SE AÑADE CLOP.

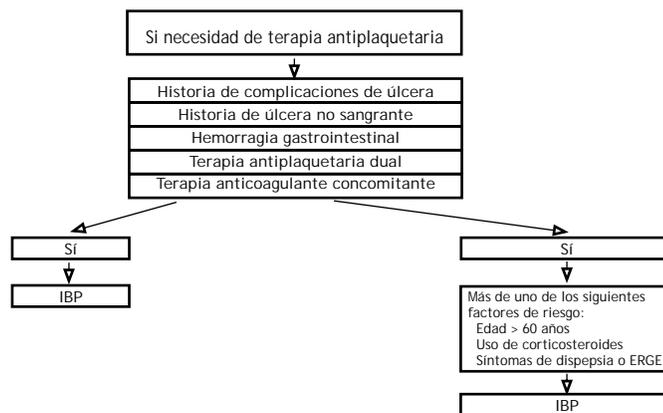
En 1998 van Heken y col. hicieron un ECA con 30 voluntarios sanos a los que se administró naproxeno y se les midió su pérdida de sangre en heces a los 7 días. A la mitad se les aleatorizó para recibir 11 días adicionales [Clop] o [Plac] en doble ciego. Los resultados mostraron que las pérdidas de sangre con naproxeno aumentaba más si se le añadía [Clop] que [Plac] (17).

E) INCIDENCIA HEMORRAGIA EN PACIENTES CON ANTAGONISTAS DE LA VITAMINA K A LOS QUE SE AÑADE CLOP.

A finales de 2009 Sorensen y col. publicaron un estudio de cohortes retrospectivo de 476 días de seguimiento con la base poblacional de aseguramiento de Dinamarca con 40.812 pacientes con alta hospitalaria tras su primer infarto. Se agruparon por la toma de AAS, Clop y AVK en monoterapia, combinación de éstos en terapia dual y terapia triple. Tomando como riesgo basal el [Reingreso por hemorragia] del grupo con [AAS], encontraron una asociación entre mayor riesgo de hemorragia a medida que se añadía un nuevo medicamento al anterior. Así, asociaron más hemorragias a [Clop+AVK] frente a [Clop], 12,3% vs 4,6% por persona-año, lo cual es plausible biológicamente. Sin embargo, los resultados no son concluyentes por cuanto los resultados de [Clop] frente a [AAS], 4,6% vs 2,6% por persona-año, tenían el sentido contrario al encontrado en el CAPRIE (seguimiento 22,8 meses), tal y como hemos resumido más arriba, que tiene mayor calidad de evidencia. Los autores no dan datos de comparación de hemorragias GI entre los grupos (18).

IV. CONSENSO DE GASTROPROTECCIÓN.

Antes de la proliferación de alarmas sobre la posible interacción entre Clop e IBP, el Consenso de Expertos ACCF/AGC/AHA 2008 para la reducción de riesgos gastrointestinales por la utilización de antiplaquetarios ó AINE publicó un árbol de decisión (14), que puede seguir siendo útil cuando se utilizan AINE; pero sólo es ambiguamente indicativo cuando se refiere a la utilización de antiplaquetarios:



Estimamos que este cuadro, si bien puede continuar siendo útil para el manejo de AINE, es sólo meramente orientativo cuando se trata del manejo de la monoterapia con Clop y de la terapia dual con Clop y AAS, pues si el único factor de riesgo añadido es la edad de 60 años o más, podría no motivar la utilización de antisecretorios, mientras que la dispepsia (que no es siempre predictora de hemorragia GI) podría ser abordada con otras medidas.

En diciembre de 2010 los mismos grupos de trabajo han publicado una actualización del Consenso 2008, que exhorta al clínico a que cuantifique los riesgos en relación a los beneficios esperados antes de decidir un sí a la gastroprotección (con IBP o antiH2), pero no le aportan al clínico los datos para cuantificar los beneficios y no establece una cuantificación clara de los riesgos añadidos, ya que si bien señala las áreas donde hay evidencia (mostrándonos la relevancia clínica de los ECA evaluados), al mismo tiempo nos señala las áreas en las que no se dispone de evidencia, dejando al clínico a expensas de su intuición fisiopatológica (19).

V. EL ESTUDIO FARMACODINÁMICO SOBRE AGREGACIÓN PLAQUETARIA QUE DISPARÓ LA ALERTA Y LOS POSTERIORES HASTA HOY.

1. **Furuta y col** publicaron un artículo en marzo de 2004 en el que decían que “*las diferencias dependientes del fenotipo CYP2C19 en la farmacocinética y la farmacodinamia de los IBP se reflejan en las tasas de curación de la enfermedad por reflujo gastroesofágico e infección por H. pylori tratadas con IBP*” (20) .

2. **Gilard y col.** publicaron en enero de 2008 los resultados de un ECA farmacodinámico con los resultados de la influencia del omeprazol sobre la capacidad antiagregante plaquetaria del Clop, mediante un modelo farmacodinámico *ex vivo*, consistente en la fosforilación de la VASP (fosfoproteína vasodilatador-estimulada). Se trataba de un ECA, controlado con Plac, doble ciego, en 124 pacientes sometidos a implantación de un stent en la arteria coronaria, que recibían [AAS+Clop]. A estos pacientes se les asignó aleatoriamente a recibir OME (20 mg/día) o Plac durante 7 días. El efecto antiagregante plaquetario *ex vivo* del Clop se analizó los días 1º y 7º en ambos grupos. Los autores concluyeron que el OME disminuyó significativamente el efecto antiagregante plaquetario *ex vivo* del Clop, y que al no conocerse el impacto clínico, se necesitarían posteriores investigaciones (21) .

3. **Small y col.** publicaron en marzo de 2008 los resultados de un estudio en fase I farmacocinético y farmacodinámico, y encontraron que lansoprazol disminuía la eficacia antiagregante plaquetaria (según IPA: inhibición de la agregación plaquetaria) de Clop en el tercil que se correspondió con los metabolizadores lentos pero no en los otros dos terciles (metabolizadores no lentos) (22) .

4. **Siller-Matula y col.** publicaron en enero de 2009 los resultados de un ECA farmacodinámico, con el mismo modelo, con esomeprazol, pantoprazol o no IBP, en pacientes con enfermedad arterial coronaria sometidos a una intervención percutánea coronaria, que tomaban Clop. El resultado concluyó que esomeprazol y pantoprazol mantenían un similar PRI (índice de reactividad plaquetaria) y que no empeoraba el efecto antiagregante plaquetario del Clop (23) .

5. **Sibbing y col.** terminaron a continuación otro ECA farmacodinámico con omeprazol, esomeprazol, pantoprazol o no IBP en pacientes con enfermedad coronaria con implantación de stent, que tomaban Clop. La agregación plaquetaria se midió con un agregómetro de electrodo múltiple. El resultado concluyó que el efecto antiagregante plaquetario disminuía con omeprazol pero no con esomeprazol ni pantoprazol (24).

6. **Cruisset y col.** finalizaron pocos meses después otro ECA farmacodinámico con omeprazol, pantoprazol o no IBP en pacientes con SAC sin elevación del segmento ST (Angina inestable o IAM sin onda Q) con implantación de stent, que tomaban Clop+AAS. La agregación plaquetaria se midió mediante el modelo farmacodinámico *ex vivo* de la fosforilación de la VASP (fosfoproteína vasodilatador-estimulada). Tras un mes, los pacientes que recibieron pantoprazol tuvieron una mejor respuesta plaquetaria al Clop que con omeprazol, por lo que sugieren el uso preferente de pantoprazol frente a omeprazol con el fin de evitar una potencial interacción negativa con CYP2C19 (25).

VI. ASOCIACIÓN ENTRE RESULTADOS EN SALUD Y FENOTIPO CYP2C19 .

1. **Mega y col.** publicaron en enero de 2009 un análisis de subgrupos del ECA TRITON-TIMI 38 (15 meses de seguimiento). De entre los 13.608 pacientes reclutados, analizaron con un KIT para varios isoenzimas a una cohorte de 1.477 pacientes en el grupo de Clop, en la que compararon a los **metabolizadores lentos de CYP2C19 frente al resto**, y encontraron que la tasa de primeros eventos para la variable principal combinada [**MortCV o IAM o ACV**] fue de 48 / 395 (12,1%)

frente a 85 / 1.064 (8,0%), RR 1,51 (1,08-2,11) y **NND 24 (13 a 457)**, con un intervalo tan amplio (y 53,7% de potencia estadística resultante), que no es conclusivo, ya que no permite discernir si su relevancia clínica es alta o muy baja (26).

2. **Paré y col.** han publicado en octubre de 2010 un estudio *post hoc* de los ECA CURE (pacientes con SAC) y ACTIVE (fibrilación auricular), y concluyeron que: a) entre los 5.059 pacientes genotipados con SAC (CURE), Clop redujo significativamente los **eventos cardiovasculares** respecto a Plac **con independencia del fenotipo metabolizador** (lento o extensivo); y b) entre los 1.156 pacientes genotipados con fibrilación auricular (ACTIVE), no hubo evidencia de interacción tanto en la **eficacia antitrombótica** como en la de **hemorragias** entre el Clop y los distintos fenotipos de metabolizadores (27).

VII. ABRAMOS UN PARÉNTESIS PARA RECORDAR UN ASUNTO PARECIDO, QUE SE GENERÓ EN 2003, SOBRE LA POSIBLE INTERACCIÓN ENTRE CLOP Y LAS ESTATINAS METABOLIZADAS POR EL CYP3A4.

1. **Lau y Neubauer** hicieron en 2003 dos ensayos PD *ex vivo* de agregometría plaquetaria, concluyendo que había una disminución de la eficacia antiplaquetaria del Clop cuando se combinaba con estatinas metabolizadas a través del CYP3A4, sugiriendo una posible interacción clínicamente relevante, por lo que exhortaban a la realización de ECA que evaluaran eventos cardiovasculares mayores y muertes (28).

2. **Hubo más estudios farmacodinámicos** con resultados contradictorios, pues algunos encontraban la interacción y otros no.

3. **Brophy y col.** publicaron en 2006 un estudio observacional de registro poblacional (seguro médico de Quebec) con 2.927 pacientes que habían sido sometidos a intervención percutánea coronaria, encontrando peor resultado en una variable compuesta de [**Mortalidad, IAM, Hospitalización por angina inestable, ACV, AIT o repetición de Revascularización**] dentro de los 30 días entre los que habían recibido Clop y estatinas frente a los que habían recibido sólo Clop, esgrimiendo como posible causa la inhibición del CYP3A4 por parte de la atorvastatina, donde en parte se metaboliza el profármaco de Clop para pasar a su forma activa (29).

4. **Steinhuyl y col.**, en ese mismo año 2006, analizaron las características basales de las dos cohortes del estudio de Brophy, encontrando que no había una relación dosis dependiente con la administración de atorvastatina, y que la cohorte de estatinas tenía más probabilidad de alto riesgo cardiovascular (30).

5. **En 2006 finalizó el CHARISMA**, con 15.603 pacientes, que comparaba [Clop+AAS] vs [Plac+AAS] durante 28 meses, concluyendo que para la variable principal [**MortCV o IAM o ACV**] hubo 6,8% vs 7,3% primeros eventos, con $p=0,23$; es decir, que no se encontró diferencia estadísticamente significativa entre la eficacia de [Clop+AAS] vs [Plac+AAS].

6. **Saw y col.** llevaron a cabo un estudio *post hoc* del CHARISMA con 10.078 pacientes que recibieron estatinas como medicación permitida (no aleatorizada), para evaluar la posible interacción entre Clop y las estatinas metabolizadas a través del CYP3A4 (atorvastatina, simvastatina y lovastatina), así como las no metabolizadas por este isoenzima (pravastatina y fluvastatina), cuyos resultados mostraron la ausencia de interacción para la variable principal [**MortCV o IAM o ACV**]. Los autores concluían que los médicos no tenían necesidad de elegir estatinas en función de su metabolismo a través del CYP3A4 (31).

VIII. EL PRIMER ESTUDIO OBSERVACIONAL POR JUURLINK, EL SEGUNDO DE HO, Y A CONTINUACIÓN OTROS MÁS.

1. **Juurlink y col.** llevaron a cabo en enero de 2009 un estudio de casos y controles anidado en una cohorte de pacientes con IAM que tomaban Clop tras el alta hospitalaria en el Sunnybrook Hospital de Toronto, y compararon cuántos de los ingresos por IAM tomaban Clop y cuántos tomaban Clop+IBP. Concluyeron que entre los pacientes que habían sufrido un IAM que son tratados con Clop, el uso concomitante de IBP se asocia con un aumento de la probabilidad de re-IAM, con un OR 1,27 (1,03–1,57), sin que la asociación incluya al pantoprazol. No encontraron aumento de la mortalidad (32).

2. **Ho y col.** publicaron en marzo de 2009 un estudio de cohortes retrospectivo con los registros de pacientes de la Veterans Health Administration, concretamente de sus 127 hospitales desde 1-Oct-2003 a 31-Jun-2006, en cuyas altas hospitalarias tenían prescrito Clop, como consecuencia de haber sido ingresados por IAM o angina inestable.

Compararon la cohorte de expuestos, que son los que e reciben IBP (en el alta hospitalaria y/o en cualquier momento del seguimiento) frente a la cohorte de no expuestos. Sus resultados asociaron un mayor número de rehospitalizaciones por SAC en la cohorte de IBP frente a la de control, con un OR ajustado 1,25 (1,11-1,41). No encontraron diferencia en el número de muertes (33).

3. Gupta y col. publicaron en julio de 2010 un estudio de cohortes retrospectivo en pacientes con intervención percutánea coronaria, con 18 meses de seguimiento, que encontró una asociación entre el uso concomitante de Clop e IBP y un mayor número de eventos cardiovasculares mayores, pero no de la mortalidad (34).

A) LA INTRODUCCIÓN DEL PROPENSITY SCORE EN ESTUDIOS DE COHORTES DISMINUYE LA CONFUSIÓN PROPIA DE LA AUSENCIA DE ALEATORIZACIÓN.

1. Schneeweiss y Rasen forman parte de un amplio equipo que investiga con amplias bases de datos poblacionales, para estudios de cohortes retrospectivos, con las que utilizan, además de los ajustes multivariantes habituales, el *propensity score*, un proxy que permite ajustar aún más que con las covariables del análisis multivariante. Con tres ejemplos reales muestran cómo con el *propensity score* los resultados de sus estudios de cohortes retrospectivos se acercan a los resultados de 3 ECA previos, con lo que concluían que es la técnica que más acerca los ajustes de los estudios observacionales de base poblacional a los ajustes propios de la aleatorización de los ECA (35).

2. Rasen y col. publicaron en agosto de 2009 uno de los mejores estudios de cohortes en cantidad y calidad, no sólo por ser el más extenso, sino por la utilización adicional del *propensity score* para atenuar los factores de confusión propios de la falta de aleatorización. Utilizaron 3 amplias cohortes de pacientes > 65 años de edad, tratados entre 2001 y 2002, de los sistemas de aseguramiento de salud de Pensylvania, Nueva Jersey y British Columbia, que habían sido sometidos a una intervención percutánea coronaria o que habían sido hospitalizados por SAC, y subsecuentemente habían iniciado tratamiento con Clop, alcanzando un número de 18.565 pacientes, con los que compararon las diferencias de resultados en salud entre los que tomaban [Clop+IBP] frente a [Clop]. En [Hospitalización por IAM] encontraron un 2,6% de eventos en la cohorte [Clop+IBP] frente al 2,1% en la de [Clop]. También encontraron 1,5% frente a 0,9% en las [Muertes], y un 3,4% frente a 3,1% en las [Revascularizaciones]. El RR ajustado por *propensity score* para la variable compuesta de [Muerte o IAM] fue 1,11 (0,99-1,51), para la variable [Muerte] el RR fue 1,20 (0,84-1,70); y para la variable [Revascularización] el RR fue 0,97 (0,79-1,21). Los análisis emparejados generalmente ofrecieron similares resultados. La conclusión de los autores es que no se observa evidencia concluyente de la interacción entre Clop e IBP en estas tres variables (36).

3. Ray y col. publicaron en marzo de 2010 un estudio de cohortes retrospectivo con la base poblacional del *Tennessee Medicaid program*, con 20.596 pacientes hospitalizados por IAM, revascularización coronaria o angina inestable, que recibían Clop, 7.593 de los cuales recibían IBP además del Clop. Tras el ajuste mediante el *propensity score* con las características basales de las cohortes, encontraron durante el seguimiento que el uso de Clop e IBP en pacientes con enfermedad coronaria no se asoció con un claro incremento de riesgo de [IAM, Muerte repentina de causa cardíaca u Otras Muertes de origen CV], HR 0,99 (0,82-1,19); y sin embargo sí se asoció con una reducción de las [Hospitalizaciones por hemorragia GI], HR 0,50 (0,39-0,65) (37). Dado que cuantificaron las [Hospitalizaciones por hemorragia GI] por paciente-año en 0,7%, 1,2% y 4,7% para los de bajo, moderado y alto riesgo de Hemorragia GI, infirieron que tales eventos, por aplicación del HR=0,50, debían de reducirse a la mitad (evidencia de calidad baja a moderada) (37).

B) APARTE DE LA UTILIZACIÓN DEL PROPENSITY SCORE, CHARLOT DISMINUYE LA CONFUSIÓN AÑADIENDO DOS NUEVAS COHORTES.

Charlot y col. publicaron en septiembre de 2009 un estudio prospectivo de 1 año con la base poblacional de aseguramiento de Dinamarca (4,65 millones usuarios), con todos los pacientes con un primer IAM al alta hospitalaria desde 2000 a 2006 (que fueron 56.406). En este estudio, aparte de la utilización del *propensity score*, introducen las mismas cohortes que los anteriores estudios de cohortes: [Clop+IBP] vs [Clop], pero la mejora cualitativa es que introducen otras dos nuevas cohortes, [no IBP] e [IBP], con el objetivo de eliminar la posible confusión que podría tener un posible mayor riesgo cardiovascular en los

que toman IBP, tal y como Shillinguer había asociado en un estudio que concluía que *el pantoprazol deprime la contractilidad cardíaca "in vitro" por depresión de la señalización de Ca²⁺ y la actividad del miofilamento* (38). Charlot concluyó que el grupo de IBP parece estar asociado con un incremento de [IAM] después del alta hospitalaria con independencia del uso de Clop. También observó que el uso conjunto de IBP y Clop no se asoció con más eventos adversos de [Muerte CV+IAM+ACV] respecto a los observados con IBP solo (39).

IX. CONTROLANDO MÁS AÚN LOS FACTORES DE CONFUSIÓN MEDIANTE ESTUDIOS POST HOC DE ECA.

A) POST HOC DEL ECA CREDO, ESTABLECIENDO ADEMÁS 4 GRUPOS DE COMPARACIÓN PARA ESTIMAR EL % DE RIESGO ASOCIADO A LOS ASIGNADOS A IBP FRENTE A LOS NO ASIGNADOS A IBP.

Dunn y col. publicaron en octubre de 2008 un estudio *post hoc* del ECA CREDO, del que se tenían bien establecidas y equilibradas las características basales de los pacientes, así como la asignación de eventos, durante un seguimiento 4 semanas y de 1 año. Los investigadores establecieron 4 grupos de comparación con el fin de observar qué % de riesgo CV estaba asociado a los asignados a IBP frente a los no asignados a IBP. Al terminar observaron que en la población general el uso de IBP fue independientemente asociado, con mayor producción de los eventos de la variable [MortCV+IAM+ACV], con HR 1,6 (1,08-2,5) a los 28 días y HR 1,5 (1,1-1,21) al año. Es decir, que el uso de IBP en el comienzo del estudio se asoció con un incremento de los eventos CV en 1 año tanto en los pacientes que tomaron Clop como en la población general. Observaron asimismo que Clop redujo los eventos adversos en 1 año en aproximadamente el mismo grado con y sin IBP concomitante (40).

B) POST HOC DEL ECA TRITON-TIMI 38, APLICANDO ADEMÁS UN PROPENSITY SCORE.

Del TRITON-TIMI 38, **O'Donoghue y col.** tenían disponibles muestras de DNA de 1.477 pacientes asignados a Clop 357 de los cuales tenían una función reducida del CYP2C19 y 1.064 con el tipo salvaje.

1) De los 357 con función reducida había 120 con Clop+IBP y 237 con Clop. El análisis sobre los CYP2C19 de función reducida mostró un 10,2% (12/120) de eventos de [MortCV+IAM+ACV] con IBP frente a 13,0% (30/237) sin IBP, lo cual fue no significativo tras el ajuste por el *propensity score*, RR 0,76 (0,39-1,8)

2) De los 1.064 con el tipo salvaje había 333 con Clop+IBP y 731 con Clop. El análisis sobre estos CYP2C19 tipo salvaje mostró un 7,2% (23/333) de eventos de [MortCV+IAM+ACV] con IBP frente a 8,4% (60/731) sin IBP, y entre ambos no se encontró diferencia estadísticamente significativa, RR 0,90 (0,55-1,48).

Los resultados fueron consistentes en los análisis realizados sólo con los IBP inhibidores fuertes del CYP2C19, que son omeprazol, esomeprazol, lansoprazol y rabeprazol (41).

X. EL ÚNICO ENSAYO CLÍNICO ALEATORIZADO CONTROLADO (AUNQUE TUVO QUE PARARSE PREMATURAMENTE A LOS 6 MESES DE SEGUIMIENTO).

En octubre de 2010 se publicó el único ECA realizado con [Clop+AAS+OME] frente a [Clop+AAS+Plac], en pacientes con una indicación para terapia dual antiagregante: a) SAC No-ST (Angina inestable o IAM sin onda Q); ó b) IAM Sí-ST.

El tamaño de muestra inicialmente planeado fue de 3.200 pacientes con un período acumulado de 1 año y un máximo de período de seguimiento de 2 años. El tamaño se incrementó a 4.200 y luego a 5.000 para asegurar un número adecuado de eventos GI. El estudio se diseñó para terminar una vez producidos 143 eventos GI; sin embargo terminó prematuramente cuando se habían producido 53 eventos GI. Por esa razón, la mediana de seguimiento acabó siendo 106 días (IQR 55 a 166), con un máximo de 341 días.

Los autores concluyeron que: a) El uso de [Clop+AAS+OME] frente a [Clop+AAS+Plac] redujo significativamente la tasa de **hemorragias del tracto gastrointestinal superior**; y b) no pareció haber interacción que disminuyera los **beneficios cardiovasculares**, aunque los resultados de este ECA no pueden descartar una significativa diferencia debida a la utilización concomitante de IBP.

Los datos de la tabla 4 los hemos calculado por riesgos acumulados para obtener los NNT que nos permitan estimar la relevancia clínica (10).

XI. LA HETEROGENEIDAD CLÍNICA Y ESTADÍSTICA NO PERMITE EXTRAER RESULTADOS DEFINITIVOS DE LOS METAANÁLISIS CON ESTUDIOS OBSERVACIONALES Y BRAZOS POSTHOC DE ECA.

1º Hulot y col. publicaron en junio de 2010 un metaanálisis cuyos resultados fueron:

1. [Clop en Met-L CYP2C19] frente a [Clop en Met-E CYP2C19]: 10 estudios (8 de cohortes y 2 *post hoc* de los ECA CHARISMA y TRITON-TIMI 38, que reunían 3.418 pacientes con alelo de pérdida de función CYP2C19 frente a 8.541 sin pérdida de función; con una heterogeneidad $I^2 = 64\%$, que es demasiado alta como para dar por válido el OR 1,28 (1,11-1,47) en la variable [Mort, IAM, ACV o Revascularización urgente].

2. [Clop+IBP] frente a [Clop]: 11 estudios (1 caso control anidado, 9 de cohortes y 3 *post hoc* de los ECA CREDO, TRITON-TIMI 38 y COGENT, que reunían 19.614 pacientes con [Clop+IBP] frente a 26.423 [Clop], con una heterogeneidad $I^2 = 82\%$, que es demasiado alta como para dar por válido el OR 1,41 (1,34-1,49) en la variable [Mort, IAM, ACV o Revascularización urgente], calculada mediante un modelo de efectos fijos. Sin embargo, consideramos que el de efectos fijos en este caso sería aún menos adecuado que el de efectos aleatorios, cuyo OR queda algo más rebajado, manteniendo la misma alta heterogeneidad $I^2 = 82\%$.

Los resultados de este complejo metaanálisis de estudios observacionales distan de ser concluyentes, no sólo por la alta heterogeneidad estadística (que nos induciría más bien a no metaanalizar y en su lugar ofrecer narrativamente los datos uno a uno), sino porque los estudios observacionales de los que parten pueden estar afectados por factores confundentes en sus características basales, tal y como puede apreciarse en la elevada heterogeneidad de los riesgos basales entre los distintos estudios, lo cual no permite extraer resultados sin ser confirmados por ECA (42).

2º Siller-Matula y col. publicaron en septiembre de 2010 un metaanálisis de 25 estudios (observacionales y *post hoc* de ECA), que incluía 159.138 pacientes, cuyos resultados fueron:

1. Para [Eventos CV mayores]: a) Clop+IBP vs Clop, 13 meses, RR 1,29 (1,15-1,45); heterogeneidad $I^2 = 72\%$; b) Clop+Ome vs Clop, RR 1,23 (0,95-1,59; heterogeneidad $I^2 = 86\%$; y c) Clop+Pantoprazol vs Clop, RR 1,05 (0,79-1,40); heterogeneidad $I^2 = 74\%$. Pero con estas heterogeneidades tan altas, sus resultados no pueden considerarse consistentes.

2. Para [IAM]: Clop+IBP vs Clop, 14 meses, RR 1,31 (1,12-1,53), heterogeneidad $I^2 = 77\%$. Pero con esta heterogeneidad tan alta, el resultado no puede considerarse consistente.

3. Para [Mort]: Clop+IBP vs Clop, 14 meses, RR 1,04 (0,93-1,16), heterogeneidad $I^2 = 41\%$.

4. Para [Trombosis por stent]: Clop+IBP vs Clop, 6 meses, RR 1,88 (1,97-3,62), heterogeneidad $I^2 = 16\%$.

5. Para [Hemorragia GI]: Clop+IBP vs Clop, 7 meses, RR 0,50

(0,37-0,69), heterogeneidad $I^2 = 28\%$. Éste es el resultado más consistente.

Los autores citan las limitaciones de su estudio: heterogeneidad, peor pronóstico en el grupo de IBP, cumplimiento no evaluado y ausencia de comité de evaluación de eventos como en los ECA. Y aunque concluyen que “*al uso de IBP se asocia un incremento de riesgo CV pero no de muerte*”, consideramos que los resultados de este trabajo ni siquiera garantizan esto. Más acorde con la falta de garantía de consistencia de estos datos, los autores dicen que “*se requieren ECA para investigar si existe verdadera relación causa-efecto*” (43).

XII. LOS EDITORIALES QUE LLAMAN A LA RACIONALIDAD.

Ha habido interesantes editoriales firmados por expertos autores en este tema, los cuales llaman a la racionalidad sobre la falta aún de pruebas conclusivas sobre la disminución de los beneficios CV de Clop cuando se asocia con IBP, aunque sí las hay conclusivas sobre los beneficios sobre hemorragia del tracto superior gastrointestinal, porque lo más cercano a la verdad estadística fue el COGENT, pero se tuvo que parar a los 6 meses y sus resultados CV no pueden considerarse definitivos (44-47).

XIII. CONCLUSIONES DE LA REVISIÓN.

A) EVIDENCIAS DESDE: ECA, ANÁLISIS POSTHOC DE ECA Y ESTUDIOS OBSERVACIONALES AJUSTADOS MEDIANTE EL PROPENSITY SCORE.

No se han encontrado diferencias estadísticamente significativas en los eventos CV entre Clop asociado a IBP y Clop no asociado a IBP en los estudios de mayor calidad: 1) ECA COGENT; 2) *Post hoc* de ECA TRITÓN-TIMI 38, *Post hoc* de ECA CREDO, *Post hoc* ECA ACTIVE y CURE; y 3) en los mejores estudios de cohortes retrospectivos que ajustan mediante el *propensity score*: Rasen, Ray y Charlot. Este último además eliminó más factores de confusión por: a) añadir un grupo de IBP para evitar la posible confusión si peor pronóstico con IBP, y b) hacer un control sobre el sesgo de supervivencia.

B) FARMACODINAMIA: METABOLISMO DE PRIMER PASO A TRAVÉS DEL CYP2C19.

1º Estudios *in vivo* y *ex vivo*.

Con independencia de que ningún modelo *in vitro* ni *ex vivo* ha conseguido ser un adecuado predictor de resultados cardiovasculares (y aun entre ellos con resultado en ocasiones contradictorios), el CYP2C19 no es el único isoenzima responsable de la conversión del profármaco Clop en su metabolito activo. Si el CYP2C19 es bloqueado, otros isoenzimas, tales como CYP2B6 y CYP3A4, pueden ser las vías de la conversión metabólica.

2º Eventos CV con Clop en metabolizadores lentos del CYP2C19 frente a metabolizadores extensivos.

No se encuentran diferencias en los estudios *post hoc* del CURE y del ACTIVE, mientras que se encuentra un resultado más desfavorable para los metabolizadores lentos en el *post hoc* del TRITON-TIMI 38, si bien de baja relevancia clínica y no conclusivo. En cuanto al metaanálisis de estudios observacionales de Hulot, la heterogeneidad no permite establecer resultados conclusivos.

Tabla 4: Datos de eficacia cardiovascular y seguridad gastrointestinal cuando la combinación [Clop+AAS] se asocia con omeprazol en el ECA COGENT

COGENT †, 2010. Mediana de seguimiento 6 meses	CLOP+AAS+OME; n= 1876	CLOP+AAS; n= 1885	Cálculos en riesgos acumulados	
			RR (IC 95%)	NNT (IC 95%)
[Mortalidad CV+IAM+ACV]	23 (1,2%)	20 (1,1%)	1,16 (0,64-2,10)	Dif no significativa
“End point GI” *	13 (0,7%)	38 (2,0%)	0,34 (0,18-0,64)	76 (49 a 189)

† Para los cálculos en el estudio COGENT hemos construido la variable sumando las 3 variables individuales [MortCV+IAM+ACV], de modo que puede tener más incidencias que si hubiera sido contabilizada como el primer evento de una variable compuesta.

En el COGENT las incidencias de la variable combinada [Mort CV o IAM o ACV o Revasculariz], en riesgos acumulados, fueron 2,93% vs 2,86%; RR 1,02 (0,77-1,48); NNT -1491 (98 a -87) => Dif no significativa

* El “End point GI” está compuesto por [Sangrado GI patente u oculto, Úlceras o erosiones GI sintomáticas, Obstrucción + Perforación GI]

BIBLIOGRAFÍA:

1. FDA Drug Safety Communication, 26-01-09: Early Communication about an Ongoing Safety Review of clopidogrel bisulfate (marketed as Plavix). Disponible en <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/DrugSafetyInformationforHealthcareProfessionals/ucm079520.htm>
2. Nota de seguridad AEMyPS, 3-jun-2009. Comunicación sobre riesgos de medicamentos para profesionales sanitarios: Posible interacción de clopidogrel con los IBP. Disponible en URL: http://www.aemps.es/actividad/alertas/usoHumano/seguridad/NI_2009-07_clopidogrel.htm
3. FDA Drug Safety Communication, 12-03-10: Reduced effectiveness of Plavix (clopidogrel) in patients who are poor metabolizers of the drug. Disponible en [http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm203888.htm#sa\[Consultado 28/10/10\]](http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm203888.htm#sa[Consultado 28/10/10])
4. Nota de seguridad AEMyPS, 23-abr-2010. Comunicación sobre riesgos de medicamentos para profesionales sanitarios: Posible interacción de clopidogrel con los IBP. Actualización de la información y recomendaciones de uso. Disponible en URL: http://www.aemps.es/actividad/alertas/usoHumano/seguridad/2010/NI_2010-04_clopidogrel.htm
5. CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet*. 1996;348:1329-39
6. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, Chrolavicius S, Tognoni G, Fox KK; clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events (CURE) Trial Investigators. 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
7. Diener HC, Bogousslavsky J, Brass LM, et al. Aspirin and clopidogrel compared with clopidogrel alone after recent ischaemic stroke or transient ischaemic attack in high-risk patients (MATCH): randomised, double-blind, Plac-controlled trial. *Lancet*. 2004;364:331-37
8. Bhatt DL on behalf of the CHARISMA Investigators. clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med* 2006;354:1706-17
9. Wiviott SD on behalf of the TRITON-TIMI 38 investigators. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2007;357:2001-15
10. Bhatt DL, Cryer BL, Contant CF et al. clopidogrel with or without omeprazole in coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2010 Nov 11;363(20):1909-17
11. Belch JJ, Dormandy J, Biasi BM, et al. Results of the randomized, Plac-controlled clopidogrel and acetylsalicylic acid in bypass surgery for peripheral arterial disease (CASPAR) trial. *J Vasc Surg*. 2010 Oct;52(4):825-33, 833.e1-2. Epub 2010 Aug 1.
12. Topol E on behalf of GUSTO investigators. An international randomized trial comparing four thrombolytic strategies for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1993;329(10):673-82
13. McQuaid KR, Laine L. Systematic review and meta-analysis of adverse events of low-dose aspirin and clopidogrel in randomized controlled trials. *Am J Med*. 2006;119:624-38
14. 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. *Circulation*. 2008;118:1894-909
15. Chan FK, Ching JY, Hung LC, et al. clopidogrel versus aspirin and esomeprazole to prevent recurrent ulcer bleeding. *N Engl J Med*. 2005;352:238-244
16. Lai KC, Chu KM, Hui WM, et al. Esomeprazole with aspirin versus clopidogrel for prevention of recurrent gastrointestinal ulcer complications. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2006;4:860-5
17. Van HA, Depre M, Wynants K, et al. Effect of clopidogrel on naproxen-induced gastrointestinal blood loss in healthy volunteers. *Drug Metabol Drug Interact*. 1998;14:193-205
18. Sorensen R, et al. Risk of bleeding in patients with acute myocardial infarction treated with different combinations of aspirin, clopidogrel, and vitamin K antagonists in Denmark: a retrospective analysis of nationwide registry data. *Lancet* 2009; 374 (9706): 1967-74
19. Abraham NS, Hlatky MA, Antman EM, Bhatt DL, Bjorkman DJ, Clark CB, Furberg CD, Johnson DA, Kahi CJ, Laine L, Mahaffey KW, Quigley EM, Scheiman J, Sperling LS, Tomaselli GF. ACCF/ACG/AHA 2010 expert consensus document on the concomitant use of proton pump inhibitors and thienopyridines: a focused update of the 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 Expert Consensus Documents. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56:2051-66
20. Furuta T, Shirai N, Sugimoto M, Ohashi K, Ishizaki T. Pharmacogenomics of proton pump inhibitors. *Pharmacogenomics*. 2004;5:181-202. (Abstrate)
21. Gilard M, Arnaud B, Cornily JC, 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
22. Small DS et al. Effects of the proton pump inhibitor lansoprazole on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of prasugrel and clopidogrel. *Journal of Clinical Pharmacology*. 2008;48:475-84.
23. 20090130-Siller-Matula JM, et al. Effects of pantoprazole and esomeprazole on platelet inhibition by clopidogrel. *Am Heart J*. 2009 Jan;157(1):148.e1-5
24. Sibbing D. Impact of proton pump inhibitors on the antiplatelet effects of clopidogrel. *Thromb Haemost* 2009; 101: 714-19
25. Cruisset T et al. Comparison of Omeprazole and Pantoprazole Influence on a High 150-mg clopidogrel Maintenance Dose. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:1149-53
26. Mega JL, Close SL, Wiviott SD et al. Cytochrome P-450 polymorphisms and response to clopidogrel. *N Engl J Med*. 2009; 360:354-62.
27. Paré G et al. Effects of CYP2C19 Genotype on Outcomes of clopidogrel Treatment. *N Engl J Med* 2010; 363:1704-14
28. 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
29. Brophy JM et al. A pharmacoepidemiology study of the interaction between atorvastatin and clopidogrel after percutaneous coronary intervention. *Am Heart J*. 2006 Aug;152(2):263-9
30. Steinhubl SR, Akers WS. clopidogrel-statin interaction: a mountain or a mole hill? *Am Heart J* 2006;152:200-3
31. 20070724-Saw J et al. Lack of Evidence of a clopidogrel-Statin Interaction in the CHARISMA Trial. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:291-5
32. Juurlink DN et al. A population-based study of the drug interaction between proton pump inhibitors and clopidogrel. *CMAJ*. 2009;180(7):713-18
33. Ho PM et al. Risk of Adverse Outcomes Associated With Concomitant Use of Clopidogrel and Proton Pump Inhibitors Following Acute Coronary Syndrome. *JAMA* 2009 Mar 4;301(9):937-44
34. Gupta E et al. Risk of Adverse Clinical Outcomes with Concomitant Use of clopidogrel and Proton Pump Inhibitors Following Percutaneous Coronary Intervention. *Dig Dis Sci* (2010) 55:1964-1968
35. Schneeweiss S, Rassen JA, Glynn RJ, Avorn J, Mogun H, Brookhart MA. High-dimensional propensity score adjustment in studies of treatment effects using health care claims data. *Epidemiology*. 2009;20:512-522
36. Rassen JA et al. Cardiovascular Outcomes and Mortality in Patients Using clopidogrel With Proton Pump Inhibitors After Percutaneous Coronary Intervention or Acute Coronary Syndrome. *Circulation*. 2009 Dec 8;120(23):2322-9
37. Ray WA et al. Outcomes With Concurrent Use of clopidogrel and Proton-Pump Inhibitors. A Cohort Study. *Ann Intern Med*. 2010;152:337-345
38. Shillinger W et al. Negative Intropy of the Gastric Proton Pump Inhibitor Pantoprazole in Myocardium From Humans and Rabbits. *Circulation*. 2007;116:57-66
39. Charlot M et al. Proton-Pump Inhibitors Are Associated With Increased Cardiovascular Risk Independent of clopidogrel Use. *Ann Intern Med*. 2010;153:378-386
40. Dunn SP et al. Abstract 3999: 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:S_815
41. O'Donoghue ML, Braunwald E, Antman EM, 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.
42. Hulot JS et al. Cardiovascular Risk in clopidogrel-Treated Patients According to Cytochrome P450 2C19*2 Loss-of-Function Allele or Proton Pump Inhibitor Coadministration A Systematic Meta-Analysis. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:134-43
43. Siller-Matula JM et al. Effect of proton pump inhibitors on clinical outcome in patients treated with clopidogrel: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost*. 2010 Sep 10. doi: 10.1111/j.1538-7836.2010.04049.x. [Epub ahead of print]
44. Sibbing D, Kastrati A. Risk of combining PPIs with thienopyridines: fact or fiction?. *Lancet*. 2009 Sep 19;374(9694):952-4
45. Bhatt DJ. Omeprazole and clopidogrel: Should clinicians be worried? *Cleve Clin J Med*. 2010 Feb;77(2):113-6
46. Southworth MR, Temple R, Letters to the editor. Interaction of clopidogrel and Omeprazole. *N Engl J Med*. 2010;363(20):1977
47. Aquino JP, Brophy JM. Editorial: Conflicting Evidence: What's a Clinician to Do? *Ann Intern Med*. 2010;153:413-415



Oficina de Evaluación de Medicamentos

Servicio Extremeño de Salud

Programa de la Consejería de Sanidad y Dependencia

oficinamedicamento@ses.juntaextremadura.net

Director: Galo Agustín Sánchez Robles.
 Avda. San Pedro de Alcántara, 3; 10001 Cáceres
 Tfno: 927 256 222 (centralita)
<http://evalmedicamento.blogspot.com>

Comité de Redacción: Antonio Montaña Barrientos, Pedro Luis Rubio Núñez, María Josefa Baquero Barroso, Antonio Álvarez Cienfuegos, Carlos Rubio Villegas, María del Carmen Gómez Santana y Galo Agustín Sánchez Robles.

Diseño e impresión: Imprenta GRADEX, S.A.L. - Cáceres