

ORIGINAL

Efecto de la interacción clopidogrel-omeprazol en el reingreso hospitalario de pacientes por recidiva de síndrome coronario agudo: estudio de casos y controles



Pedro Amariles^{a,*}, Héctor Holguín^a, Nancy Yaneth Angulo^b, Piedad Maria Betancourth^c y Mauricio Ceballos^a

^a Grupo de Investigación, Promoción y Prevención Farmacéutica, Facultad de Química Farmacéutica, Universidad de Antioquia, Medellín, Antioquia, Colombia

^b IPS Universitaria León XIII, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín, Antioquia, Colombia

^c Servicio Farmacéutico, IPS Universitaria León XIII, Medellín, Antioquia, Colombia

Recibido el 25 de septiembre de 2013; aceptado el 11 de noviembre de 2013

Disponible en Internet el 26 de febrero de 2014

PALABRAS CLAVE

Clopidogrel;
Omeprazol;
Antiagregación
plaquetaria;
Interacción
medicamentosa;
Síndrome coronario
agudo;
Reingreso
hospitalario

Resumen

Objetivo: Evaluar el efecto de la interacción clopidogrel-omeprazol en el reingreso hospitalario de pacientes por recidiva de síndrome coronario agudo (SCA)

Diseño: Estudio de casos y controles

Emplazamiento: IPS Universitaria Clínica León XIII, Medellín, Colombia.

Participantes: Se seleccionaron a partir de una población prevalente, entre 2009-2010, pacientes con uso de clopidogrel de forma ambulatoria (menor a un año y superior a 30 días), y la estancia hospitalaria por un SCA o la presencia de un SCA previo.

Medidas principales: Un paciente-caso se definió como aquel que presentó una recidiva de SCA y un paciente-control se definió como aquel que no presentó recidiva de SCA. Ambos grupos utilizaron ambulatoriamente clopidogrel debido al SCA previo. Como factor de riesgo se definió la utilización conjunta de omeprazol y clopidogrel ambulatoriamente.

Resultados: Durante el estudio se formuló clopidogrel a 1.680 pacientes. En este grupo se identificaron 50 casos readmitidos con SCA y 76 controles. No se encontró asociación estadísticamente significativa entre el uso de clopidogrel-omeprazol y un mayor riesgo de reingreso hospitalario por SCA (OR: 1,05; IC 95%: 0,516-2,152; p=0,8851).

Conclusiones: En este pequeño grupo de pacientes con SCA previo, la utilización simultánea de clopidogrel con omeprazol no aumenta el riesgo de un reingreso hospitalario por recurrencia de este tipo de evento coronario.

© 2013 Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correos electrónicos: pamaris@farmacia.udea.edu.co, pedroamariles@yahoo.es (P. Amariles).

KEYWORDS

Clopidogrel;
Omeprazole;
Antiplatelet effects;
Drug interactions;
Acute coronary
syndrome;
Hospital readmission

Effect of drug interaction between clopidogrel and omeprazole in hospital readmission of patients by a recurrent acute coronary syndrome: A case-control study**Abstract**

Objective: To evaluate the effect of drug interaction between omeprazol and clopidogrel in hospital readmission of patients with acute coronary syndrome (ACS).

Design: Case-control study.

Location: University Clinic Leon XIII, Medellín, Colombia.

Participants: We selected from a prevalent population, between 2009-2010, use of clopidogrel patients on an outpatient basis (less than one year and more than 30 days), and hospital stay for ACS or the presence of a previous ACS.

Main measures: A case-patient was defined as one who had a recurrence of ACS and a patient-control is defined as one that no recurrence of ACS. Both groups used ambulatory prior clopidogrel due to ACS. As defined risk factor the joint use of omeprazole and clopidogrel outpatients.

Results: During the study, 1680 patients clopidogrel formulated. This group identified 50 cases readmitted with ACS and 76 controls. No statistically significant association was found between use of clopidogrel-omeprazole and increased risk of hospital readmission for ACS (OR: 1.05; 95%CI: 0.516-2.152; $P = .8851$).

Conclusions: In this small group of patients with previous SCA, the simultaneous use of clopidogrel with omeprazole does not increase the risk of a readmission by recurrence of this type of coronary event.

© 2013 Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

El clopidogrel es un antiagregante plaquetario tipo tienopiridina, indicado para la reducción de eventos aterotrombóticos en pacientes con enfermedad arterial oclusiva crónica (EAOC) o con síndrome coronario agudo (SCA), incluyendo el infarto agudo de miocardio (IAM) y la angina inestable (AI). El clopidogrel es metabolizado por las isoenzimas CYP3A4, CYP1A2, CYP2B6 y, principalmente, por la CYP2C19^{1,2}. El polimorfismo de la isoenzima CYP2C19 está asociado con la reducción de la biotransformación del clopidogrel a su forma activa y, por ende, del efecto preventivo del riesgo cardiovascular³⁻⁶. Adicionalmente, el uso de clopidogrel incide en hemorragias gastrointestinales (1 al 2,5% de los pacientes)⁷, frecuencia que aumenta cuando se combina con el ácido acetilsalicílico³. Por ello, en la práctica clínica es común realizar protección gastrointestinal, fundamentalmente con inhibidores de la bomba de protones, entre ellos el omeprazol⁸⁻¹⁰. En este contexto, Lanas et al.¹¹ demostraron que el uso de inhibidores de la bomba de protones (OR: 0,04; IC 95%: 0,002-0,21) es más efectivo que el uso de antagonistas de los receptores H₂ (OR: 0,43; IC 95%: 0,18-0,91) para reducir el riesgo de sangrado asociado al uso concomitante de clopidogrel y ácido acetilsalicílico.

El omeprazol es metabolizado a nivel hepático y tiene una excreción renal cercana al 77%¹²; además, tiene la capacidad de inhibir los sustratos que se metabolizan por la isoenzima CYP2C19¹³, lo que favorece la presentación de interacciones medicamentosas. En el caso del clopidogrel-omeprazol, la interacción es farmacocinética¹⁴, debido a que el omeprazol inhibe la isoenzima CYP2C19 del complejo enzimático CYP450, lo que lleva a que se disminuya la conversión del clopidogrel a su forma activa y, por tanto, los niveles plasmáticos del clopidogrel activo, lo que se relaciona con un aumento del riesgo cardiovascular. En 2009,

la *European Medicines Agency* (EMA)¹⁵ y la *Food and Drug Administration* (FDA)¹⁶ advirtieron a la comunidad médica de la posible interacción entre el clopidogrel y el omeprazol, aunque se dejó a juicio del médico la decisión de utilizar concomitantemente estos dos medicamentos, acorde con la valoración del riesgo/beneficio del paciente. En este sentido, algunas publicaciones señalan la necesidad de realizar nuevos estudios para determinar con más precisión los efectos sobre la salud de los pacientes de esta interacción^{3,17-20}.

En la actualidad, la interacción entre el clopidogrel y el omeprazol es un tema controvertido, debido a que diferentes estudios, como el realizado por Ho et al.²¹, encontraron una relación directa entre el aumento del riesgo cardiovascular y el uso conjunto de clopidogrel y omeprazol, mientras que los resultados de otros estudios no apoyan dicha asociación^{22,23}. En este contexto, el objetivo de este estudio fue evaluar el efecto de la interacción clopidogrel-omeprazol en el reingreso hospitalario de pacientes por recidiva de SCA.

Materiales y métodos**Población**

Se realizó un estudio de casos y controles a partir de una población prevalente de pacientes que estuvieron hospitalizados en la IPS Universitaria León XIII de Medellín, Colombia (casos y controles hospitalarios), que fueron dados de alta durante el periodo 1 de enero de 2009 a 30 de junio de 2010, en los que se evidenció la utilización de clopidogrel de forma ambulatoria (menor a un año y mayor a 30 días) y que su estancia hospitalaria se debió a un SCA o tenían historia de un SCA previo.

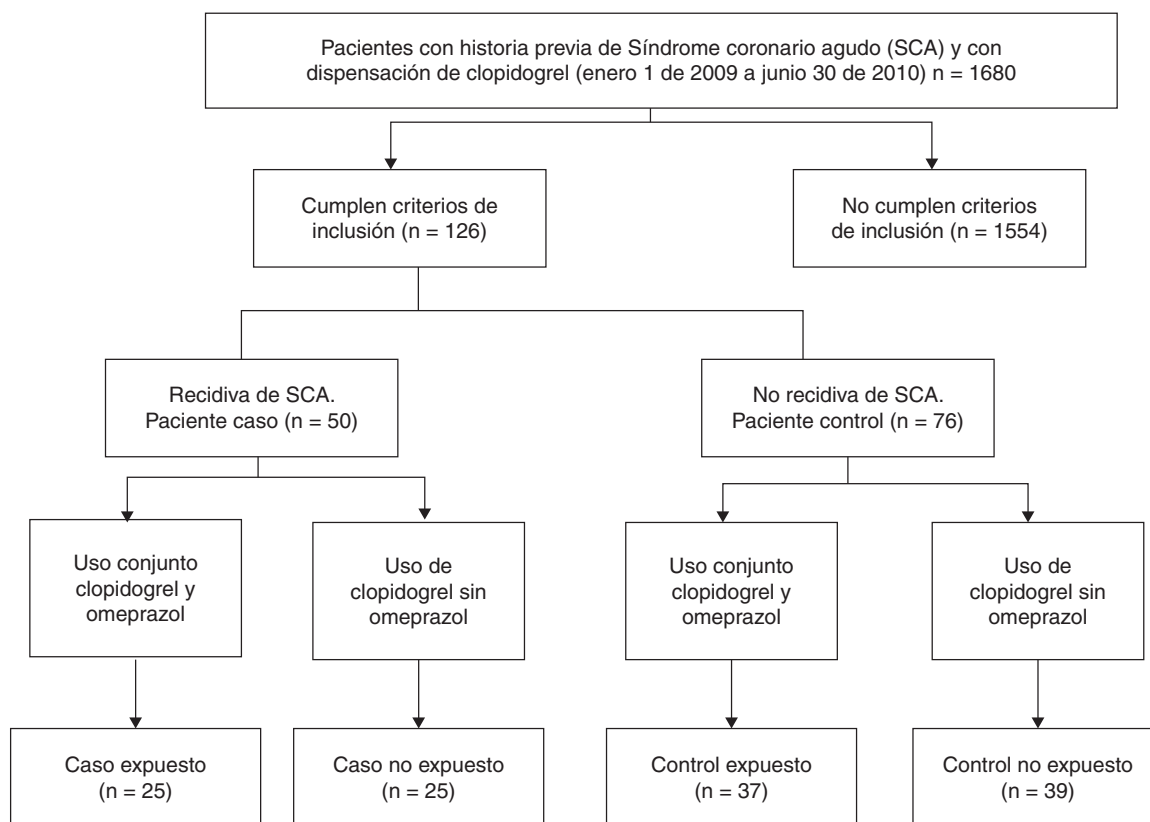


Figura 1 Esquema y flujo del estudio (casos y controles).

Identificación de los pacientes

El diseño del estudio se detalla en la figura 1. La fecha de alta del hospital fue considerada como la fecha de entrada al seguimiento. Como criterios de inclusión se establecieron: paciente con historia de SCA que presenta una recidiva hospitalaria debida o no a un SCA y en el que se evidenciara la utilización de clopidogrel de forma ambulatoria (conjunto o no con omeprazol) por un periodo menor a un año y mayor a 30 días; se excluyeron del estudio los pacientes que utilizaron, concomitantemente con el clopidogrel, medicamentos o fitoterapéuticos considerados inductores o inhibidores del complejo enzimático CYP P450; además, el uso de clopidogrel u omeprazol en dosis más altas a las habituales (75 y 20 mg, respectivamente). Por tanto, como paciente-caso se clasificó aquel: a) con historia previa de SCA; b) que egresó de la institución con un diagnóstico de SCA, y c) utilizó ambulatoriamente clopidogrel entre el primer SCA y la recidiva hospitalaria. Por su parte, como paciente-control se consideró aquel: a) con historia previa de SCA; b) que su *reingreso hospitalario NO se debió a una recidiva por SCA*, y c) que utilizó ambulatoriamente clopidogrel entre el primer SCA y el *reingreso hospitalario*²⁴. La exposición o no al factor de riesgo en estudio dependió del uso —ambulatorio o no— del omeprazol concomitante con el clopidogrel.

Adherencia terapéutica

Se valoró mediante el test de Morisky-Green en su versión española validada por Val et al.²⁵, proceso que se realizó mediante una llamada telefónica al paciente.

Análisis estadístico

Los datos sociodemográficos y clínicos de los pacientes se analizaron con estadística descriptiva. A las variables cuantitativas se les calculó la media, y a las cualitativas se les calcularon proporciones. Para determinar si los reingresos por SCA fueron o no asociados a la interacción medicamentosa entre clopidogrel y omeprazol, se realizó un análisis bivariado de la variable dependiente junto con las variables sociodemográficas y clínicas, que en el análisis univariado tuvieron diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,05$). Se calculó como medida de asociación el odds ratio (OR). Además de las diferencias de medias y de proporciones, se calculó su intervalo de confianza (IC) con un nivel de significación del 95%.

Los análisis bivariados en las variables cualitativas se realizaron a través de la prueba Chi-cuadrado. Se utilizó la técnica estadística de estratificación mediante la prueba de Mantel y Haenszel, con el fin de controlar sesgos de confusión, en variables como la edad y el género principalmente; al igual que en aquellas variables que los investigadores consideraron relevantes o que mostraron diferencias significativas en el análisis univariado. Se realizó un análisis de supervivencia actuarial usando el método de Kaplan-Meier. Se utilizó el log-rank test para la comparación de medias, considerando significativo un valor de $p < 0,05$.

Resultados

Durante el periodo de seguimiento de 16 meses se revisaron los registros de dispensación y las historias

Tabla 1 Características sociodemográficas y clínicas de los pacientes analizados

Variable	Casos n = 50 N° (%)	Controles n = 76 N° (%)	Valor p
Sociodemográficas			
<i>Sexo masculino</i>	33 (66)	47 (61,8)	0,225
<i>Edad</i>			
Media	71	67	0,274
Menos de 65 años	12 (24)	33 (43,4)	0,026
66-75 años	24 (48)	27 (35,5)	0,163
76-85 años	12 (24)	13 (17,1)	0,342
Mayor a 86 años	2 (4)	3 (3,9)	0,988
<i>Exposición al factor de riesgo</i>	25 (50)	37 (48,7)	0,885
<i>Días de tratamiento con clopidogrel (media)</i>	158,1	155	0,928
<i>Mejoría clínica</i>	48 (96)	75 (98,7)	0,334
Comorbilidades			
<i>Infarto agudo de miocardio</i>	20 (40,0)	59 (77,6)	< 0,0001
<i>Angina inestable</i>	27 (54,0)	16 (21,1)	< 0,0001
<i>Enfermedad coronaria con stent</i>	24 (48,0)	69 (90,8)	< 0,0001
<i>Dislipidemia</i>	15 (30,0)	21 (27,6)	0,773
<i>Diabetes</i>	12 (24,0)	10 (13,2)	0,176
<i>Fallo cardiaco</i>	8 (16,0)	3 (3,9)	0,019
<i>Enfermedad arterial oclusiva crónica</i>	2 (4,0)	12 (15,8)	0,039
<i>Enfermedad renal</i>	10 (20,0)	12 (15,8)	0,542
Estilos de vida			
<i>Tabaquismo</i>	5 (10,0)	15 (19,7)	0,143
<i>Obesidad</i>	5 (10,0)	7 (9,2)	0,883
Otros medicamentos al ingreso al estudio			
<i>Polimedicados^a</i>	4 (8,0)	6 (7,9)	0,983
<i>Uso de ácido acetilsalicílico</i>	41 (82,0)	70 (92,1)	0,087
<i>Uso de bloqueantes beta</i>	42 (84,0)	59 (77,6)	0,381
<i>Uso de inhibidores de la ECA</i>	29 (58,0)	49 (64,5)	0,464
<i>Uso de antagonistas receptores de angiotensina II</i>	9 (18,0)	15 (19,7)	0,808
<i>Uso de estatinas</i>	39 (78,0)	68 (89,5)	0,078
<i>Uso de hipotiroideos</i>	12 (24,0)	13 (17,1)	0,342
<i>Uso de antidiabéticos</i>	16 (32,0)	20 (26,3)	0,49
<i>Uso de corticosteroides</i>	2 (4,0)	10 (13,2)	0,093
<i>Uso de diuréticos</i>	23 (46,0)	32 (42,1)	0,666
<i>Uso de bloqueantes de los canales de calcio</i>	12 (24,0)	20 (26,3)	0,77
Adherencia			
<i>Morisky-Green</i>	28 (56)	34 (44,7)	0,144

ECA: enzima convertidora de angiotensina.

^a Polimedicados: utilización conjunta de más de 4 medicamentos.

clínicas electrónicas de 1.680 pacientes. De este grupo, 126 pacientes cumplieron con los criterios de inclusión: 50 (40%) casos y 76 (60%) controles. La edad media de estos pacientes fue de 68,6 años (IC 95%: 66,8-70,45), y 80 (63,5%) fueron hombres. En la [tabla 1](#) se detallan las características sociodemográficas y clínicas de este grupo.

Tratamiento con clopidogrel ambulatorio

De los 126 pacientes incluidos, 62 (49,2%) utilizaron conjuntamente omeprazol y clopidogrel, y la media de días de tratamiento con clopidogrel ambulatorio para el grupo de estudio fue de 156,2 (IC 95%: 139,5-173,1). Con respecto al momento del reingreso hospitalario de los pacientes-caso, 14 (28%) pacientes reingresaron dentro de 90 días después

del alta, 15 (30%) entre el 90 y el 150 día después del alta, 14 (28%) entre el 151 y el 270 día después del alta, y 7 (14%) después del día 271 del alta.

Factores de riesgo

La comparación de los factores de riesgo entre los casos y controles no mostró diferencias estadísticamente significativas por stent coronario ($p=0,067$), obesidad ($p=9,883$), tabaquismo ($p=0,773$), alteraciones en el perfil lipídico ($p=0,773$), diabetes ($p=0,176$) o enfermedad renal (0,542). Por su parte, se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos, por la presencia de fallo cardiaco ($p=0,019$) o EAOC ($p=0,039$). Adicionalmente, se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el tipo de SCA previo,

Tabla 2 Análisis estratificado de las variables candidatas

Variable	Casos (n = 50)	Controles (n = 76)	Manthel y Hanzel (p)
<i>Sociodemográficas, n (%)</i>			
Menos de 65 años	12 (24,0)	33 (43,3)	0,864
<i>Comorbilidades, n (%)</i>			
Infarto agudo de miocardio	20 (40,0)	59 (77,6)	0,815
Angina inestable	27 (54,0)	16 (21,1)	0,969
Fallo cardiaco	8 (16,0)	3 (3,9)	0,905
Enfermedad arterial oclusiva crónica	2 (4,0)	12 (15,8)	0,895

hallándose una mayor proporción de IAM en los controles (77,6% versus 40,0%, $p < 0,0001$), mientras que la proporción de AI fue mayor en los casos (54,0% versus 21,0%, $p < 0,0001$) (tabla 1).

Con respecto al tratamiento farmacológico, no se encontraron diferencias significativas en el uso de medicamentos entre el grupo de los casos y el de los controles. Además, no se encontró diferencia estadísticamente significativa ($p = 0,144$) en la adherencia al tratamiento farmacológico entre ambos grupos (tabla 1).

Riesgo asociado al uso concomitante de clopidogrel y omeprazol

Con respecto al uso concomitante de clopidogrel y omeprazol, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas ($p = 0,885$) en la exposición al factor de riesgo entre los casos y los controles. Por tanto, no se encontró una asociación estadísticamente significativa entre el reingreso hospitalario a causa de SCA y la utilización conjunta de clopidogrel y omeprazol (OR: 1,05; IC 95%: 0,516-2,152; $p = 0,885$). Adicionalmente, no se encontraron diferencias significativas al realizar los análisis estratificados con las variables edad menor de 65 años, IAM, antecedentes de infarto, fallo cardiaco, enfermedad arterial coronaria con stend y EAO (tabla 2). El análisis de supervivencia realizado no mostró diferencias estadísticamente significativas entre los tiempos medios de los reingresos hospitalarios entre los 2 grupos ($p = 0,447$) (fig. 2).

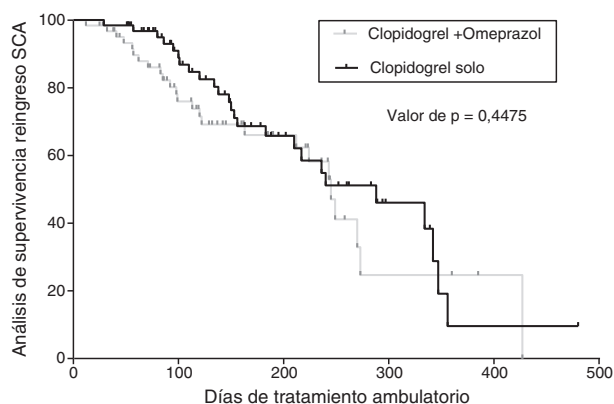


Figura 2 Curva de Kaplan-Meier de la cohorte de pacientes tratados con clopidogrel-omeprazol y clopidogrel solo.

Discusión

En la farmacoterapia, las interacciones medicamentosas son un tema relevante debido a que el conocimiento y la prevención de estas permiten a los profesionales de la salud definir la estrategia farmacoterapéutica con mayor probabilidad de efectividad y mínimos riesgos de inseguridad.

El presente estudio no encontró que el uso de clopidogrel concomitante con omeprazol esté asociado con un aumento estadísticamente significativo en la recidiva de SCA. En este sentido, los resultados obtenidos son similares a los presentados por Zairis et al.²² y Bhatt et al.⁷, mientras que son contrarios a los resultados presentados por Stockl et al.²³, Ho et al.²¹ y Rassen et al.²⁶.

En detalle, Zairis et al.²² realizaron un estudio de cohorte prospectivo con el objetivo de identificar la principal causa de muerte o reingreso hospitalario por SCA en pacientes con uso de clopidogrel con omeprazol. En conclusión, estos pacientes no presentaron diferencias significativas ($p = 0,89$) con respecto al objeto del estudio (grupo A = 10% vs. grupo B = 9,7%, riesgo relativo (RR): 1,1 [IC 95%: 0,6-1,8]), concluyendo que la interacción clopidogrel-omeprazol no es de relevancia clínica. Por su parte, Bhatt et al.⁷, llevaron a cabo el único ensayo clínico controlado realizado hasta el momento. En dicho estudio, 3.761 pacientes fueron seguidos durante 106 días y los autores concluyeron que no hubo un aumento significativo ($p = 0,96$) del riesgo cardiovascular por la interacción (RR: 0,99 [IC 95%: 0,68-1,4]). Las principales limitaciones de dicho estudio fueron: a) terminación temprana del proyecto por pérdida del patrocinio; b) el estudio no fue diseñado con el objetivo de determinar el aumento del riesgo cardiovascular y, por tanto, el tamaño de muestra pudo no ser el adecuado, y c) el intervalo de confianza del RR fue demasiado amplio para presentar una conclusión final sobre esta interacción²⁷. Sin embargo, dicho trabajo se presenta como evidencia científica que soporta el uso conjunto de clopidogrel y omeprazol sin riesgo de interacción medicamentosa clínicamente relevante que conlleve a una recidiva por SCA.

Relacionado con los estudios con resultados contrarios a los presentados, en este artículo se detallan algunos de ellos. Stockl et al.²³ llevaron a cabo un estudio de cohorte retrospectivo, buscando evaluar la relevancia clínica de la interacción entre el clopidogrel y el omeprazol. La población de estudio fue dividida entre los que utilizaron omeprazol y clopidogrel, y los que no utilizaron omeprazol con el clopidogrel. Los autores concluyeron que los

pacientes que utilizaron clopidogrel asociado a omeprazol tuvieron 93% más riesgo de recidiva hospitalaria para IAM (RR: 1,93 [IC 95%: 1,05-3,54]; $p=0,03$) y 64% más riesgo de re-hospitalización para IAM o implantación de stent coronario (RR: 1,64 [IC 95%: 1,6-2,32]; $p=0,005$). Por su parte, Ho et al.²¹ llevaron a cabo un estudio de cohorte retrospectivo con 8.205 pacientes con el objetivo de establecer los factores de riesgo de mortalidad o recidiva hospitalaria por un nuevo evento coronario. Los autores concluyeron que el uso concomitante de clopidogrel y omeprazol incrementó el riesgo de recidiva hospitalaria y muerte por SCA (OR: 1,25 [IC 95%: 1,11-1,41]). Finalmente, Rassen et al.²⁶ realizaron seguimiento de forma retrospectiva a 18.565 pacientes con diagnóstico de SCA mayores de 65 años por un máximo de 180 días. Los autores concluyeron que existe un aumento en el RR de hospitalización por SCA (RR: 1,22 [IC 95%: 0,99-1,51]).

El presente estudio no encontró una diferencia significativa entre la recidiva por SCA y el uso concomitante del clopidogrel con el omeprazol y, por tanto, no respalda la relevancia clínica de la interacción entre estos 2 medicamentos. Aunque este hallazgo es similar al de otros trabajos^{7,22}, las limitaciones del presente estudio y la existencia de resultados contrarios que avalan la relevancia de la interacción^{21,23,26} no permiten establecer una conclusión sólida sobre esta cuestión, aspecto que fue establecido en los resultados de una revisión estructurada reciente²⁸. Por tanto, en pacientes en tratamiento con clopidogrel y omeprazol se considera prudente considerar la probabilidad de la pérdida de la efectividad del clopidogrel, al tiempo que persiste la necesidad de diseñar y realizar nuevos ensayos clínicos controlados para establecer la relevancia clínica de esta interacción y presentar nuevas recomendaciones.

Mientras se genera evidencia suficiente de la relevancia clínica o no, acorde con las recomendaciones de agencias expertas^{15,16}, se considera prudente que en pacientes en tratamiento con clopidogrel: a) se evalúe la necesidad o continuación del tratamiento con omeprazol, y b) en caso de que se establezca la necesidad de utilizar un inhibidor de la bomba de protones, se utilice el pantoprazol, como alternativa al omeprazol.

Limitaciones

La limitación principal de este estudio fue el número de pacientes incluidos, el cual (126) es mucho menor a los 302 estimados como tamaño de muestra. Por ello, los resultados y la conclusión de este estudio deben ser interpretados con precaución. En general, para este estudio con un diseño de casos y controles, si se estima que en el primer año la re-hospitalización en estos pacientes con SCA es cercana al 20% (controles)²⁹, y que la interacción clopidogrel-omeprazol podría causar hasta un 15% de reingreso hospitalario (un 15% más de riesgo en promedio) (35% en casos)²⁴, con una confianza del 95% y un potencia del 80%, el tamaño muestral adecuado sería de 302 pacientes (151 en cada grupo). En el presente estudio el total de pacientes incluidos fue de 126 (50 casos y 76 controles), que corresponde a la totalidad que cumplieron con los criterios de inclusión, de los 1.680 pacientes de los que se revisaron los registros de dispensación y las historias clínicas. El limitado porcentaje

(7,5%) de pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión se debe, entre otros factores, a la polimedicación y el uso de medicamentos considerados como inductores o inhibidores enzimáticos que pueden presentar interacciones con los medicamentos objeto de la investigación. Otra limitación podría ser que la información se tomó de forma retrospectiva, lo que puede generar sesgo de información; sin embargo, durante el desarrollo del estudio se enfatizó en el seguimiento de criterios de calidad en la información, en especial con la confirmación de los datos desde diferentes fuentes, incluyendo el contacto telefónico con los pacientes, cuando fue necesario.

Conclusiones

En este pequeño grupo de pacientes con SCA previo, la utilización simultánea de clopidogrel y omeprazol, de forma ambulatoria, no aumenta de forma significativa el riesgo de un reingreso hospitalario por recurrencia de este tipo de evento coronario.

Financiación

El grupo Promoción y Prevención Farmacéutica recibió financiación de la convocatoria de sostenibilidad 2013-2014 del Comité para el Desarrollo de la Investigación de la Universidad de Antioquia.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Lo conocido sobre el tema

El clopidogrel es un profármaco utilizado en prevención secundaria cardiovascular. La disminución de la conversión hepática del clopidogrel a su metabolito activo se ha relacionado con la utilización conjunta de omeprazol. Sin embargo, los resultados de la relevancia clínica de la interacción clopidogrel-omeprazol son contradictorios.

Qué aporta este estudio

Los resultados de este estudio muestran que, en pacientes con síndrome coronario agudo, el uso concomitante de clopidogrel y omeprazol no se asocia con el aumento del riesgo de un reingreso hospitalario por recurrencia de un este tipo de eventos coronarios.

Bibliografía

1. Savi P, Pereillo JM, Uzabiaga MF, Combalbert J, Picard C, Maftrand JP, et al. Identification and biological activity of the active metabolite of clopidogrel. *Thromb Haemost.* 2000;84:891-6.

2. Kazui M, Nishiya Y, Ishizuka T, Hagihara K, Farid NA, Okazaki O, 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;38:92–9.
3. Abraham NS, Hlatky MA, Antman EM, Bhatt DL, Bjorkman DJ, Clark CB, et al. 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. *J Am Coll Cardiol.* 2010;56:2051–66.
4. Mega JL, Close SL, Wiviott SD, Shen L, Hockett RD, Brandt JT, et al. Cytochrome P-450 polymorphisms and response to clopidogrel. *N Engl J Med.* 2009;360:362.
5. Roden D, Stein C. Clopidogrel and the concept of high-risk pharmacokinetics. *Circulation.* 2009;119:2127–30.
6. Shuldiner AR, O'Connell JR, Bliden KP, Gandhi A, Ryan K, Horenstein RB, et al. Association of cytochrome P450 2C19 genotype with the antiplatelet effect and clinical efficacy of clopidogrel therapy. *JAMA.* 2009;302:849–57.
7. Bhatt DL, Cryer BL, Contant CF, Cohen M, Lanas A, Schnitzer TJ, et al. Clopidogrel with or without omeprazole in coronary artery disease. *N Engl J Med.* 2010;363:1909–17.
8. Bhatt DL, Scheiman J, Abraham NS, Antman EM, Chan FK, Furberg CD, et al. ACCF/ACG/AHA 2008 expert consensus document on reducing the gastrointestinal risks of antiplatelet therapy and NSAID use: A report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents. *J Am Coll Cardiol.* 2008;52:1502–17.
9. Lai KC, Lam S, et al. Gastrointestinal bleeding in patients receiving a combination of aspirin, clopidogrel, and enoxaparin in acute coronary syndrome. *Am J Gastroenterol.* 2008;103:865–71.
10. Ng F, Wong S, Lam K, et al. Gastrointestinal bleeding in patients receiving a combination of aspirin, clopidogrel, and enoxaparin in acute coronary syndrome. *Am J Gastroenterol.* 2008;103:865–71.
11. Lanas A, Garcia-Rodriguez LA, Arroyo MT, Bujanda L, Gomollón F, Forné M, et al. Effect of antisecretory drugs and nitrates on the risk of ulcer bleeding associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs, antiplatelet agents, and anticoagulants. *Am J Gastroenterol.* 2007;102:507–15.
12. Drugs.com. Drug Information OnLine. Clopidogrel [artículo en Internet] [consultado 3 Nov 2010]. Disponible en: <http://www.drugs.com/pro/clopidogrel.html>
13. Blume H, Donath F, Warnke A, Schug BS. Pharmacokinetic drug interaction profiles of proton pump inhibitors. *Drug Saf.* 2006;29:769–84.
14. Amariles P, Giraldo N, Faus M. Interacciones medicamentosas: aproximación para establecer y evaluar su relevancia clínica. *Med Clin.* 2007;129:27–35.
15. European Medicines Agency. Public statement on possible interaction between clopidogrel and proton-pump inhibitors [artículo en Internet] [consultado 3 Nov 2010]. Disponible en: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/Plavix/32895609en.pdf>
16. US Food and Drug Administration. Early Communication about an Ongoing Safety Review of clopidogrel bisulfate (marketed as Plavix) [artículo en Internet] [consultado 3 Nov 2010]. Disponible en: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/DrugSafetyInformationforHealthcareProfessionals/ucm079520.htm>
17. Sibbing D, Morath T, Stegherr J, Braun S, Vogt W, Hadamitzky M, et al. Impact of proton pump inhibitors on the antiplatelet effects of clopidogrel. *Thromb Haemost.* 2009;101:714–9.
18. Norgard NB, Mathews KD, Wall GC. Drug-drug interaction between clopidogrel and the proton pump inhibitors. *Ann Pharmacother.* 2009;43:1266–74.
19. Juhász M, Herszényi L, Tulassay Z. Current standings of the proton pump inhibitor and clopidogrel co-therapy: Review on an evolving field with the eyes of the gastroenterologist. *Digestion.* 2010;81:10–5.
20. Oyetayo OO, Talbert RL. Proton pump inhibitors and clopidogrel: Is it a significant drug interaction? *Expert Opin Drug Saf.* 2010;9:593–602.
21. Ho PM, Maddox TM, Wang L, Fihn SD, Jesse RL, Peterson ED, et al. Risk of adverse outcomes associated with concomitant use of clopidogrel and proton pump inhibitors following acute coronary syndrome. *JAMA.* 2009;301:937–44.
22. Zairis MN, Tsiaousis GZ, Patsourakos NG, Georgilas AT, Kontos CF, Adamopoulou EN, et al. The impact of treatment with omeprazole on the effectiveness of clopidogrel drug therapy during the first year after successful coronary stenting. *Can J Cardiol.* 2010;26:e54–7.
23. Stockl KM, Le L, Zakharyan A, Harada AS, Solow BK, Addiego JE, et al. Risk of rehospitalization for patients using clopidogrel with a proton pump inhibitor. *Arch Intern Med.* 2010;170:704–10.
24. Juurlink DN, Gomes T, Ko DT, Szmítko PE, Austin PC, Tu JV, et al. A population-based study of the drug interaction between proton pump inhibitors and clopidogrel. *CMAJ.* 2009;180:713–8.
25. Val A, Amorós G, Martínez P, Fernández ML, León M. Estudio descriptivo del cumplimiento del tratamiento farmacológico antihipertensivo y validación del test Morisky y Green. *Aten Primaria.* 1992;10:767–70.
26. Rassen JA, Choudhry NK, Avorn J, Schneeweiss S. Cardiovascular outcomes and mortality in patients using clopidogrel with proton pump inhibitors after percutaneous coronary intervention or acute coronary syndrome. *Circulation.* 2009;120:2322–9.
27. Amariles P, Holguín H, Ceballos M. Clinical importance of the clopidogrel omeprazole interaction: A question to solve [artículo en español]. *Aten Primaria.* 2012;44:e16.
28. Holguín H, Ceballos M, Amariles P. Relevancia clínica de la interacción clopidogrel omeprazol: revisión sistemática. *Rev Colomb Cardiol.* 2012;19:25–32.
29. Menzin J, Wygant G, Hauch O, Jackel J, Friedman M. One-year costs of ischemic heart disease among patients with acute coronary syndromes: findings from a multi-employer claims database. *Curr Med Res Opin.* 2008;24:461–8.