



Dirección Nacional de Farmacia y Drogas
Centro Nacional de Farmacovigilancia

10 Junio de 2009

DE: **MAGISTER ERIC CONTE**
DIRECTOR NACIONAL DE FARMACIA Y DROGAS

PARA: PROFESIONALES DE LA SALUD QUE PRESCRIBEN, DISPENSAN Y MANEJAN
MEDICAMENTOS

Comunicado No. 2 de 2009

POSIBLE INTERACCIÓN DE CLOPIDOGREL CON LOS INHIBIDORES DE LA BOMBA DE PROTONES

EN ATENCIÓN AL ANÁLISIS DE ALERTAS E INVESTIGACIONES DESARROLLADAS POR AUTORIDADES REGULADORAS DE MEDICAMENTOS HOMOLOGAS, EL CENTRO NACIONAL DE FARMACOVIGILANCIA DE LA DIRECCIÓN NACIONAL DE FARMACIA Y DROGAS DEL MINISTERIO DE SALUD CONSIDERA PERTINENTE PRESENTAR A USTEDES LA SIGUIENTE INFORMACIÓN:

Datos procedentes de estudios publicados indican la posible reducción del efecto antiagregante y falta de eficacia de clopidogrel cuando se utiliza de forma concomitante con inhibidores de la bomba de protones (IBP: esomeprazol, lansoprazol, omeprazol, pantoprazol, rabeprazol).

Clopidogrel es un antiagregante plaquetario indicado en la prevención de acontecimientos aterotrombóticos en pacientes que han sufrido recientemente un infarto agudo de miocardio, un infarto cerebral o que padecen enfermedad arterial periférica establecida, así como, junto a ácido acetil-salicílico en aquellos que presentan un síndrome coronario agudo

Los IBP están indicados en el tratamiento y prevención de úlcera gastroduodenal y de sus complicaciones, entre ellas la hemorragia digestiva alta (ver indicaciones específicas en la ficha técnica de cada medicamento). Dado que el uso de clopidogrel incrementa el riesgo de hemorragia digestiva alta, es frecuente la utilización concomitante de IBP para prevenir este tipo de complicaciones en pacientes con factores de riesgo (como son aquellos con antecedentes de úlcera péptica o de hemorragia digestiva alta, edad avanzada, o uso concomitante de antiinflamatorios no esteroideos, o ácido acetilsalicílico).

Recientemente se han publicado diversos estudios en los que se pone de manifiesto que los IBP podrían reducir la actividad antiagregante de clopidogrel²⁻³ y que esta interacción conllevaría un mayor riesgo de sufrir acontecimientos cardiovasculares de tipo aterotrombótico, en particular de reinfarto o recurrencia de un síndrome coronario agudo⁵⁻⁷. Aunque este incremento de riesgo sería moderado en términos relativos (en torno al 27%), podría tener gran relevancia para la salud pública dada la alta prevalencia del síndrome coronario agudo y el amplio uso de clopidogrel.

Sin descartar la existencia de otros mecanismos, parece que la interacción podría explicarse por la reducción de la transformación de clopidogrel en su metabolito activo mediante la inhibición de la isoenzima CYP2C19 del citocromo P450.

Con la información actualmente disponible, los datos parecen más fuertes para omeprazol que para otros IBP, no obstante no se puede descartar este posible efecto para otros IBP diferentes a omeprazol o para otros medicamentos inhibidores del CYP2C19. Es posible, además, que haya otros mecanismos implicados en la reducción de la eficacia de clopidogrel en presencia de IBP.

Otros factores, además de los anteriores, pueden ser responsables de una reducción del efecto clínico de clopidogrel. En concreto, el CYP2C19 está sujeto a polimorfismo genético, existiendo individuos considerados metabolizadores lentos de clopidogrel que no convierten eficazmente clopidogrel en su metabolito activo.

Entretanto se completa la evaluación, se obtienen otros resultados, recomienda a los profesionales sanitarios lo siguiente:

- **En pacientes en tratamiento con clopidogrel, se desaconseja el uso de inhibidores de bomba de protones, a menos que se considere estrictamente necesario para prevenir el riesgo de hemorragia digestiva alta, para lo cual deberá realizarse una evaluación individualizada del balance beneficio/riesgo para cada paciente.**
- **Con los datos actualmente disponibles no se puede concluir que alguno de los IBP pueda estar exento de esta posible reducción de la actividad antiagregante de clopidogrel y son necesarios más estudios.**
- **Consultar y seguir las recomendaciones de uso incluidas en las fichas técnicas de los productos.**

Estaremos informando a los profesionales sanitarios de cualquier nueva información que se considere relevante sobre este asunto.

Finalmente se recuerda a los profesionales sanitarios la importancia de notificar las sospechas de reacciones adversas de estos productos al Centro Institucional de Farmacovigilancia correspondiente o directamente Centro Nacional de Farmacovigilancia, telefax 512-9404 o al correo electrónico fvigilancia@minsa.gob.pa

Para tener acceso a esta información puede revisar la página web del MINSA <http://www.minsa.gob.pa/> en el enlace alertas y comunicados de Farmacia y Drogas

Referencias

1. Agencia Española de medicamentos de España
2. *Gilard M et al . Influence of Omeprazole on the Antiplatelet Action of Clopidogrel Associated to Aspirin. J Throm Haemost 2006; 4: 2508-2509.*
3. *Gilard M et al. Influence of omeprazole on the antiplatelet action of clopidogrel associated with aspirin: the randomized, double-blind OCLA (Omeprazole CLopidogrel Aspirin) study. J Coll Cardiol 2008; 51:256-260*
4. *Sibbing D et al. Impact of proton pump inhibitors on the antiplatelet effects of clopidogrel. Thromb Haemost 2009; 101:714-719.*
5. *Juurlink MD, et al. A population-based study of the drug interaction between proton pump inhibitors and clopidogrel. CMAJ 2009; 180: 713-718*
6. *Ho PM, et al. Risk of Adverse Outcomes Associated With Concomitant Use of Clopidogrel and Proton Pump Inhibitors Following Acute Coronary Syndrome. JAMA 2009; 30: 937-944*
7. *Aubert RE et al. Proton Pump Inhibitors Effect on Clopidogrel Effectiveness: The Clopidogrel Medco Outcomes Study. Circulation 2008;118:S_815 (abstract 3998)*