butlletí groc

octubre - desembre 2008

Fundació Institut Català de Farmacologia

Vol. 21, n.º 4

També en aquest número:

Principals novetats en terapèutica de l'any 2008 pàg. 16

bg Manca de resposta antiagregant al clopidogrel

En les darreres setmanes s'han conegut noves dades sobre el tractament amb clopidogrel. El desembre dues revistes mèdiques de primera línia varen comunicar que un terç dels pacients tractats amb clopidogrel podrien no experimentar efecte antiagregant plaquetari per causes genètiques. El novembre s'havia comunicat que l'addició d'un inhibidor de la bomba de protons (IBP), com l'omeprazol o similar, al tractament amb clopidogrel pot interferir en l'efecte antiagregant plaquetari d'aquest fàrmac. En aquest número revisem i comentem aquestes notícies.

Variants genètiques i menys resposta al clopidogrel

Un 30% de les persones de raça blanca tenen baixa activitat de la variant del citocrom P450 que metabolitza el clopidogrel, el CYP2C19.

De fet, el clopidogrel (Iscover®, Plavix®) és un profàrmac, que ha de ser biotransformat al fetge per donar lloc a un metabòlit actiu. Aquesta metabolització és mitjançada per isoenzims del citocrom P450, sobretot el CYP2C19. Recentment s'han publicat quatre estudis que posen de manifest les importants repercussions clíniques que pot tenir aquest polimorfisme genètic.[1-4] Vegeu el Quadre 1.

Els inhibidors de la bomba de protons (IBP) poden reduir l'eficàcia del clopidogrel?

L'administració d'un antiagregant augmenta el risc d'hemorràgia. Per això, sovint es prescriu de manera concomitant un IBP, com l'omeprazol, per reduir-ne el risc.[5] No obstant, dades recents suggereixen que l'ús d'un IBP podria interferir en

Quadre 1. Variants genètiques associades a menys resposta al clopidogrel i més risc cardiovascular.

- En 162 adults sans tractats amb clopidogrel, els hidroxiladors lents per la via del CYP2C19 van presentar unes concentracions plasmàtiques més baixes del metabòlit actiu del fàrmac i menor inhibició de l'agregació plaquetària, en comparació dels no portadors.[1]
- Entre prop de 1.500 pacients amb síndrome coronària aguda tractats amb clopidogrel, els hidroxiladors lents per la via del CYP2C19 van presentar un risc d'esdeveniments cardiovasculars greus de 12,1%, comparat amb 8% en els no portadors.[1]
- En un altre estudi, en uns 2.200 pacients tractats amb clopidogrel després d'un infart de miocardi, els hidroxiladors lents per la via del CYP2C19 van presentar una taxa de morbimortalitat cardiovascular de 15,5%, comparada amb 10,7% en els no portadors.[2]
- En un altre estudi, en 249 pacients joves que rebien tractament preventiu amb clopidogrel després d'un infart de miocardi, els hidroxiladors lents per la via del CYP2C19 van presentar una incidència d'esdeveniments cardiovasculars de 20,5%, comparada amb 5,9% en els no portadors.[3]
- Un nou estudi en una sèrie de 2.485 pacients ha trobat una taxa de trombosi de l'stent a 30 dies d'1,5% en portadors, comparada amb 0,4% en els no portadors.[4]

l'efecte antiagregant del clopidogrel en pacients amb stents coronaris.[6,7]

Com s'ha dit anteriorment, el clopidogrel és un profàrmac, que ha de ser metabolitzat pel CYP2C19 per donar lloc al seu metabòlit actiu. L'omeprazol és un inhibidor potent del CYP2C19, però tots els IBP comparteixen aquesta propietat.[8]

S'ha descrit que en pacients tractats amb omeprazol el clopidogrel hi exerceix un efecte antiagregant escàs.[9] Posteriorment, en un assaig clínic en 124 pacients tractats amb àcid acetilsalicílic (AAS) més clopidogrel després de la implantació d'un stent coronari, s'hi va observar que, comparada amb placebo, l'addició d'omeprazol reduïa l'efecte antiagregant del clopidogrel.[10] L'efecte dels altres IBP sobre la farmacocinètica del clopidogrel és poc conegut.[11-13]

Aquesta inhibició metabòlica tindria importants conseqüències clíniques. En un estudi observacional en més de 6.000 pacients tractats amb clopidogrel, s'hi va veure que la taxa d'infart de miocardi va ser més baixa en els tractats amb clopidogrel sol que en els que també prenien IBP.[14]

En un altre estudi sobre 14.000 pacients, publicat només en forma de resum, també s'hi va observar un risc més alt d'infart de miocardi i d'ictus en pacients tractats amb clopidogrel i un IBP (esomeprazol, omeprazol, rabeprazol, pantoprazol o lansoprazol) (32,5%) comparats amb els que prenien clopidogrel sol (21,2%).[15] En els pacients amb antecedent de malaltia cardiovascular, la diferència encara va ser més marcada (de 39,8% a 26,2%).

En una subanàlisi d'un assaig clínic (CREDO), també publicada com a resum, en pacients als quals s'havia implantat un stent, s'hi va observar que els tractats amb la combinació de clopidogrel i un IBP presentaven una incidència més alta d'esdeveniments cardiovasculars després d'un any, en comparació dels que no rebien un IBP. No obstant, es va observar el mateix en els pacients aleatoritzats a placebo.[16]

En un estudi observacional, publicat provisionalment i encara pendent de revisió per parells, en 13.636 pacients de més de 65 anys tractats amb clopidogrel després d'un infart de miocardi, l'ús concomitant d'un IBP es va associar a un augment del risc de reinfart de 27%. Els autors indiquen que la prescripció concomitant de pantoprazol no es va associar a augment del risc de reinfart. No obstant, el nombre de pacients exposats a pantoprazol va ser baix (46 casos i 125 controls), l'estimador del risc associat a pantoprazol [OR=1,02 (IC95%, 0,70-1,47)] no va ser significativament diferent del dels altres IBP [OR=1,40 (IC95%, 1,10-1,77)], i no es van donar dades específiques per a cada fàrmac IBP (omeprazol, rabeprazol, lansoprazol).[17]

Què es pot recomanar?

El clopidogrel s'ha promogut en pacients amb suposada intolerància a l'AAS. Per justificar aquesta recomanació, se citen els resultats de l'assaig CAPRIE (*Clopidogrel versus Aspirin in Patients at Risk of Ischaemic Events*), en el qual es van comparar clopidogrel (75 mg al dia) amb una dosi cardioprotectora alta d'AAS (325 mg al dia).[18] S'hi va observar una incidència d'hemorràgia digestiva greu de 0,52% amb clopidogrel, comparat amb 0,72% amb AAS. És molt possible que aquesta diferència marginal no s'hagués observat si el clopidogrel hagués estat comparat amb AAS a dosis de 75 a 100 mg al dia. D'altra banda, en pacients amb antecedent d'hemorràgia digestiva induïda per AAS a dosis baixes, els resultats de dos assaigs clínics mostren que per prevenir les recurrències d'hemorràgia digestiva, la combinació d'AAS amb un IBP és més eficaç que el clopidogrel sol.[19,20] A més, en un estudi de casos i controls s'hi ha observat que l'ús de tienopiridines (ticlopidina, clopidogrel) s'associa a un risc d'hemorràgia digestiva alta similar al de l'AAS (100 mg al dia).[21] Els resultats d'un altre estudi de casos i controls realitzat al nostre medi varen mostrar que l'ús de tienopiridines s'associava a un risc d'hemorràgia digestiva no diferent del de l'AAS.[22] Per tant, el clopidogrel com a alternativa a l'AAS no redueix el risc d'hemorràgia digestiva. L'ús concomitant d'IBP només està indicat en els pacients amb risc d'hemorràgia digestiva (amb úlcera, amb antecedent d'hemorràgia, de més de 70 anys i els que reben tractament amb dos antiagregants).

També cal tenir en compte que, en cas de **fractura**, alguna altra **urgència quirúrgica** o de **síndrome coronària aguda que requereixi revascularització**, el tractament amb AAS no obliga a retardar una intervenció urgent (o com a molt obliga a retardar-la uns 3 dies), mentre que el tractament amb clopidogrel determina més incertesa sobre el risc hemorràgic, i generalment obliga a diferir la intervenció uns 5-7 dies.[23] En moltes d'aquestes situacions diferir la intervenció quirúrgica empitjora considerablement el pronòstic vital.

En els pacients amb síndrome coronària aguda als quals s'ha implantat un **stent**, es recomana tractament antiagregant combinat amb AAS (indefinit) i clopidogrel (durant 4 setmanes en

cas de stent metàl·lic, i almenys 12 mesos en cas de stent amb fàrmac actiu). Els resultats dels assaigs CURE (pacients amb síndrome coronària aguda sense elevació del ST), MATCH (en pacients amb accident vascular cerebral) i CHARISMA (prevenció primària i secundària de la morbimortalitat cardiovascular) mostren que l'ús combinat d'AAS i clopidogrel s'associa a un risc més alt d'hemorràgia digestiva que un antiagregant sol. D'altra banda, un 32% dels pacients tractats simultàniament amb aquests dos antiagregants presenten **hemorràgia**. La majoria d'aquestes hemorràgies són superficials, però tot i així obliguen a suspendre el tractament en un 11% dels tractats.[24] En els pacients amb risc elevat d'hemorràgia, podria ser preferible un stent metàl·lic, perquè requereix menys durada de tractament antiagregant combinat que un stent amb fàrmac. Tampoc no és segur que a llarg termini els stents recoberts redueixin el risc de complicacions trombòtiques.[25]

I els nous antiagregants plaquetaris?

Hi ha diversos antiagregants inhibidors del receptor P2Y12 de les plaquetes en fases finals de desenvolupament clínic: prasugrel, ticagrelor i cangrelor. Alguns autors s'han afanyat a dir que podrien aportar solucions a la variabilitat interindividual en la resposta al clopidogrel.[26] Per una banda, la manca d'experiència en la pràctica clínica real fa del tot prematures aquestes proposicions. Per l'altra, no hi ha cap prova que siguin més eficaços o més segurs que l'AAS. De fet, tot i que s'ha suggerit que el prasugrel s'associaria a menys risc d'interaccions que el clopidogrel, en l'assaig clínic TRITON-TIMI 38, amb 13.600 pacients amb síndrome coronària aguda, la combinació de prasugrel i AAS es va associar a un augment significatiu del risc d'hemorràgia greu.[27] Aquesta preocupació sobre la seguretat del prasugrel genera dubtes sobre la seva relació benefici-risc.[28]

Conclusió

En estudis recents s'han identificat algunes variants genètiques del CYP2C19 que impedeixen l'activació metabòlica del clopidogrel. Aquestes variants afecten fins a un 30% de la població al nostre medi. Això implica que en tres de cada 10 pacients tractats, el clopidogrel no hi tindria l'efecte antiagregant desitjat. No hi ha proves de laboratori de rutina per determinar si un pacient és o no portador d'aquestes variants.

Dades recents suggereixen que l'efecte antiagregant del clopidogrel pot resultar reduït per l'addició d'un IBP. Probablement aquesta interacció s'explica per l'efecte inhibidor de l'IBP sobre el CYP2C19. En estudis retrospectius s'ha descrit un augment de la incidència d'esdeveniments cardiovasculars en pacients tractats amb ambdós fàrmacs. Mentre no es disposi de noves dades que confirmin aquesta possible interacció, seria prudent reservar l'ús dels IBP juntament amb antiagregants per als pacients de més risc, com els de més de 70 anys, amb antecedent d'úlcera o d'hemorràgia gastrointestinal o els que reben tractament amb dos antiagregants.

Aquestes dades confirmen que en la prevenció secundària de la morbimortalitat cardiovascular, excepte en els pacients portadors de stent coronari en els quals és preferible temporalment un tractament antiagregant dual, l'antiagregant plaquetari d'elecció és l'AAS.

Bibliografia

1. Mega JL, Close SL, Wiviott SD, et al. N Engl J Med 2009;360:354-62. http://www.icf.uab.es/WebsietesDB/shortcut.asp?refid=84677
2. Simon T, Verstuyft C, Mary-Krause M, et al. N Engl J Med 2009;360:363-75. http://www.icf.uab.es/WebsietesDB/shortcut.asp?refid=84678
3. Collet JP, Hulot JS, Pena A, et al. Lancet 2009;373:309-17. http://www.icf.uab.es/WebsietesDB/shortcut.asp?refid=84680
4. Sibbing D, Stegherr J, Latz W, et al. Eur Heart J 2009.
5. Bhatt DL, Scheiman J, Abraham NS, et al. J Am Coll Cardiol 2008;52:1502-17.
6. Notícies Butlletí Groc, 19 de novembre 2008. http://w3.icf.uab.es/notibg/index.php?itemid=210
7. Anònim. Med Lett Drugs Ther 2009;51:2-3.
8. Li XQ, Andersson TB, Ahlström M, Weidolf L. Drug Metab Dispos 2004;32:821-27.
9. Gilard M, Arnaud B, Le Gal G, Abgrall JF, Boschat J. J Thromb Haemost 2006;4:2508-09.
10. Gilard M, Arnaud B, Cornily JC, et al. J Am Coll Cardiol 2008;51:256-60. http://www.icf.uab.es/WebsietesDB/shortcut.asp?refid=85049
11. Siller-Matula JM, Spiel AO, Lang IM, Kreiner G, Christ G, Jilma B. Am Heart J 2009;157:148.e1-148.e5.
12. Small DS, Farid NA, Payne CD, et al. J Clin Pharmacol 2008;48:475-84.
13. Gurbel PA, Lau WC, Tantry US. J Am Coll Cardiol 2008;51:261-63. http://www.icf.uab.es/WebsietesDB/shortcut.asp?refid=82344
14. Pezalla E, Day D, Pulliadath I. J Am Coll Cardiol 2008;52:1038-9.
15. Aubert RE, Epstein RS, Teagarden JR, et al. Circulation 2008;118:S815.
16. Dunn SP, Macaulay TE, Brennan DM, et al. Circulation 2008;118:S815.
17. Juurlink DN, Gomes T, Ko DT, et al. CMAJ 2009;180(7). http://www.icf.uab.es/WebsietesDB/shortcut.asp?refid=85100
18. CAPRIE Steering Committee. Lancet 1996;348:1329-39. http://www.icf.uab.es/WebsietesDB/shortcut.asp?refid=30238
19. Chan FKL, Ching JYL, Hung LCT, et al. N Engl J Med 2005;352:238-44. http://www.icf.uab.es/WebsietesDB/shortcut.asp?refid=72542
20. Lai KC, Chu KM, Hui WM, et al. Clin Gastroenterol Hepatol 2006;4:860-5.
21. Lanas A, García-Rodríguez LA, Arroyo MT et al. Gut 2006;55:1731-8.

22. Ibáñez L, Vidal X, Vendrell L, Moretti U, Laporte JR. Aliment Pharmacol Ther 2006;23:235-42. http://www.icf.uab.es/informacion/boletines/bg/bg185.05c.pdf
23. Agustí A, López F. Med Clin (Barc) 2007;128:674-5. http://www.icf.uab.es/consulta/preguntes_respostes/preres39.pdf
24. Roy P, Bonello L, Torguson R, et al. Am J Cardiol 2008;102:1614-17.
25. Spurgeon D. BMJ 2009;338:259. http://www.icf.uab.es/WebsietesDB/shortcut.asp?refid=85153
26. Storey RF. Lancet 2009;373:276-78. http://www.icf.uab.es/WebsietesDB/shortcut.asp?refid=84681
27. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, et al, for the TRITON-TIMI 38 Investigators. N Engl J Med 2007;357:2001-15.
28. Serebruany V, Shalito I, Kopyleva O. Thromb Haemost 2009;101:14-22.

bg

Principals novetats en terapèutica de l'any 2008

Amb motiu de l'Actualització en Farmacologia de la 14ª Jornada d'Actualització en Medicina "Update 2009", hem revisat les principals novetats del 2008. De tot el publicat en les principals revistes de medicina i terapèutica l'any passat, hem seleccionat unes 200 citacions bibliogràfiques i documents d'especial interès. Aquesta selecció s'ha fet a partir de la base de dades bibliogràfica SIETES i de la secció de notícies (Notícies Butlletí Groc) de la nostra web.

Entre altres qüestions s'hi poden trobar:

- la manca de resposta a l'efecte antiagregant del **clopidogrel**, que tractem en aquest número;
- el risc de suïcidi per **antiepilèptics**;
- l'augment de la mortalitat amb **antipsicòtics** clàssics i atípics;
- el risc de fractures amb **inhibidors de la bomba de protons** o amb **glitazones**;
- les alertes de fibril·lació auricular i dolor ossi greu per **bifosfonats**;
- els dubtes sobre l'eficàcia i la toxicitat de l'**ezetimiba**;
- la polèmica sobre el tractament de la **hipercolesterolèmia** en nens;
- el possible augment de risc cardiovascular amb **anticolinèrgics** inhalats (ipratropi o tiotropi) en la MPOC;
- alguns nous assaigs clínics sobre el tractament de la **hipertensió arterial**;
- els resultats dels assaigs en pacients diabètics sobre la manca d'eficàcia d'un tractament **hipoglucemiant intensiu** per reduir la morbimortalitat cardiovascular;
- la manca d'eficàcia de l'**AAS** en prevenció primària cardiovascular;
- la crisi de confiança en la **recerca clínica promoguda per la indústria**, i les publicacions que la descriuen; i
- acabem fent-nos ressò d'un article publicat al BMJ sobre la **felicitat**, relacions socials i salut.

A la nostra web podeu consultar-ne el document complet (www.icf.uab.cat), i a la base de dades SIETES (www.sietes.org) hi podeu trobar informació més exhaustiva sobre aquestes i altres qüestions.

Director Joan-Ramon Laporte. **Redactora en cap** Montserrat Bosch.

Comitè de redacció C Aguilera, A Agustí, M Bosch, I Danés, R Llop.

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

Fundació Institut Català de Farmacologia

© Fundació Institut Català de Farmacologia. Hospital Vall d'Hebron, P Vall d'Hebron 119-129, 08035 Barcelona. Tel. 93 428 30 29. Fax 93 489 41 09. http://www.icf.uab.es. La Fundació Institut Català de Farmacologia és independent dels laboratoris farmacèutics i de les administracions sanitàries. No té finalitats de lucre i promou un ús òptim dels medicaments.

Els articles i notes publicats a Butlletí Groc no poden ser utilitzats per a anuncis, publicitat o altra promoció de vendes, ni poden ser reproduïts sense autorització escrita.

ISSN 0214-1922 - Dipòsit legal: B-20.962-88

Subscripcions. Espanya, 17,50€; estranger 18,75$.
Les peticions de subscripció d'estudiants que són gratuïtes, s'han de dirigir a la Fundació Institut Català de Farmacologia (envieu-nos la fotocòpia del carnet d'estudiant).

El Butlletí Groc és membre de:

Hay una versión de este boletín en castellano. Si desea recibir información de manera regular en castellano, comuníquelo a la Fundació Institut Català de Farmacologia.