



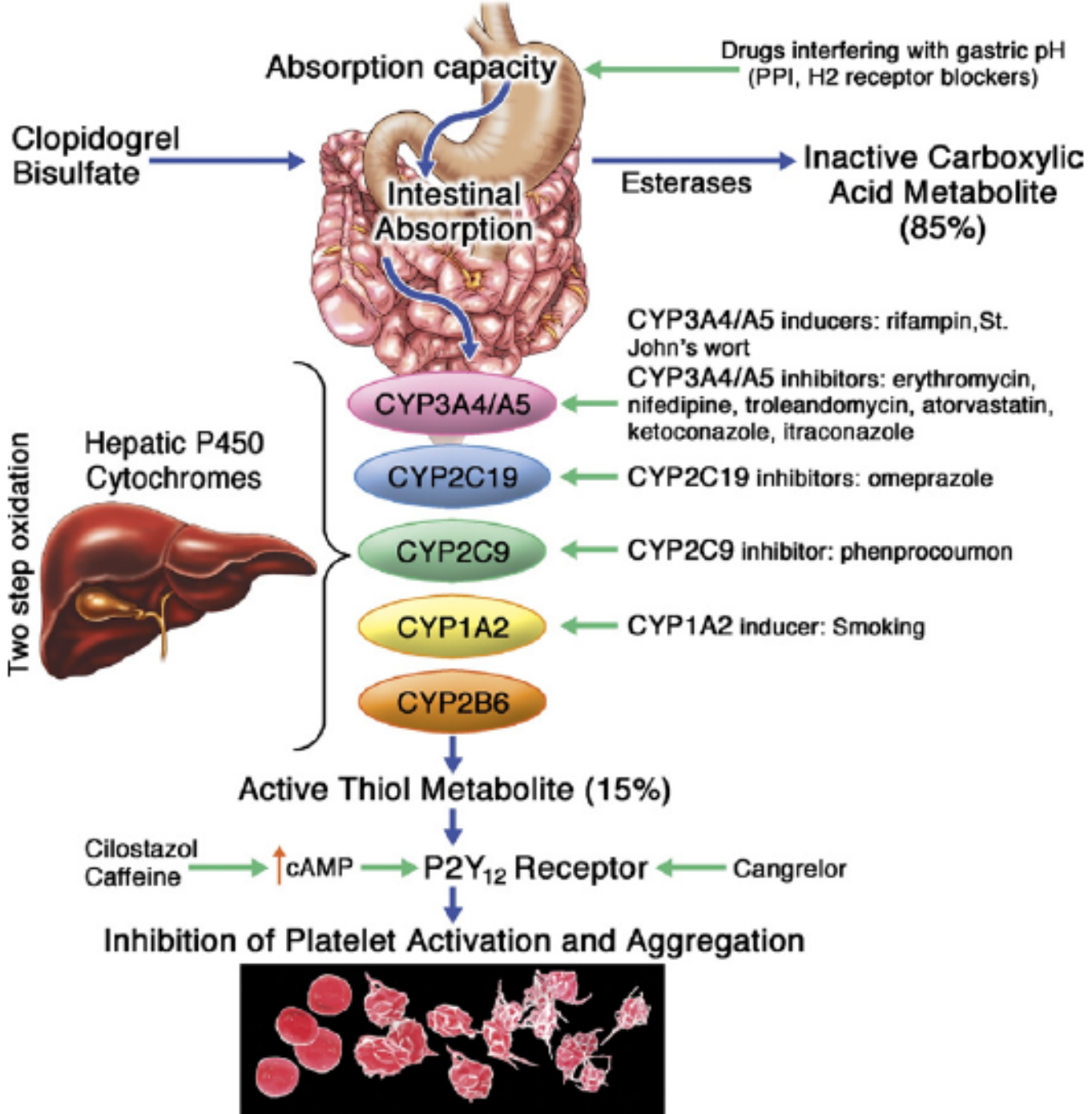
# **Tienopiridinas: Interacción con Otros Fármacos, más allá de las Evidencias**

**Dr. Gastón Dussillant N**  
**Jefe Laboratorio de Hemodinamia**  
**Hospital Clínico U. de Chile**

**Abril 2011**

# Tienopiridinas

- Ticlopidina (activación hepática, Citocromo P450)
- Clopidogrel (activación hepática, Citocromo P450)
- Prasugrel (activación intestinal)
  
- Se administran como pro-drogas que se biotransforman en dos etapas en un metabolito Tiol activo.
- Se unen irreversiblemente al receptor P2Y<sub>12</sub> de las plaquetas, impidiendo la unión del ADP.

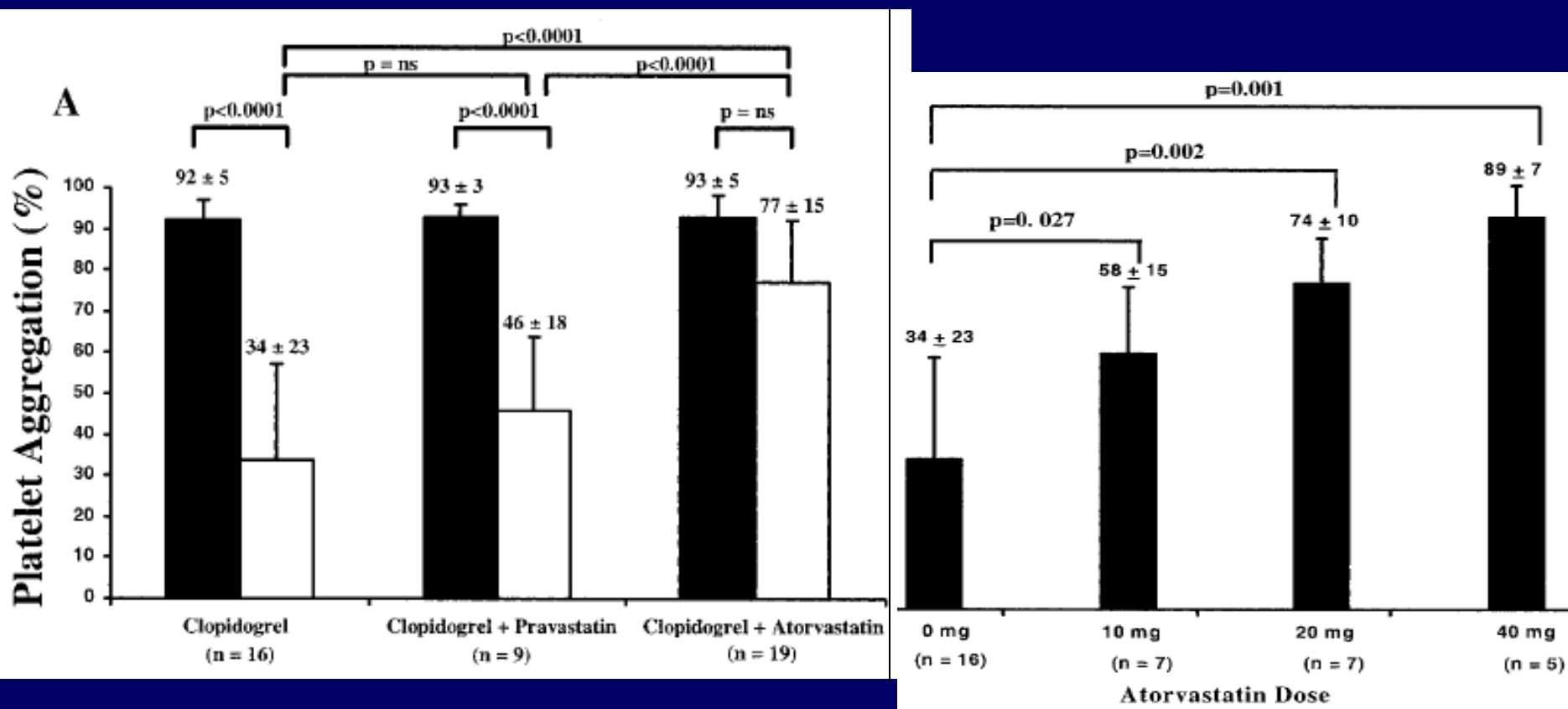


# Estatinas

---

- El CYP3A4 es importante en la eliminación de las estatinas lipofílicas, atorvastatina, simvastatina y lovastatina.
- Potencialmente al competir por el CYP3A4 reducirían la activación de clopidogrel y su efecto antiplaquetario.
- Las estatinas hidrofílicas (rosuvastatina, pravastatina y fluvastatina) no se metabolizan significativamente por CYP3A4.

# Agregación plaquetaria: Atorvastatina-Clopidogrel



	<b>Población</b>	<b>Clopidogrel</b>	<b>Atorvastatina</b>	<b>Resultado</b>
Lau et al. 2003	19-16	300 mg	10-40 mg/día	< Efecto AP
Neubauer et al. 2003	17-22	300-75	20-40	< Efecto AP
Muller et al. 2003	7-12	600	20	No
Mitsios et al. 2004	13-8	375-75	10	No
Piorkowski et al. 2004	17-15	300-75	20	No
Serebruany et al. 2004	25-25	300	10-40	No
Gorchakova et al. 2004	58-90	600	10-40	No
Smith et al. 2004	20-5	300-75	+	No
Mitsios et al. 2005	25-25	375-75	20	No
Lau et al. 2005	36-24	300, 400, 600	40	< c/300, No c/600
Trenk et al. 2008	255-682	600	+	No
Geisler et al. 2008	262-142	600	+	No
Farid el al. 2008	31	300	80	No
Malstrom et al 2009	22	75	20-80	No

# ¿Es Clínicamente Significativa la Interacción con las Estatinas?

---

- No hay estudios randomizados dedicados.
- Se han realizado análisis retrospectivos de estudios como CREDO, CHARISMA, PROVE-IT, entre otros.
- La mayoría de ellos no ha encontrado una interacción clínicamente significativa.
- No hay evidencia consistente para una interacción adversa.

# **Inhibidores de la Bomba de Protones**

---

- **Son pro-drogas que se activan en las células parietales gástricas.**
- **Omeprazol, el PPI más empleado, tiene gran afinidad por el CYP2C19, mayor que otros PPI.**
- **Esto lo hace proclive a interactuar con drogas que también usen el CYP2C19 (Ej. Clopidogrel).**
- **Al subir el PH gástrico puede modificar la absorción de otras drogas.**
- **Son ampliamente usadas en pacientes con terapia antiplaquetaria dual.**



	<b>Diseño</b>	<b>Clopidogrel</b>	<b>PPI</b>	<b>Resultado</b>
<b>Gilard et al. 2006</b>	<b>Cohorte</b>	<b>300-75</b>	<b>PPI 24 No PPI 81</b>	<b>PPI &lt; Inh. AP</b>
<b>Gilard et al. 2008</b>	<b>RCT-DB</b>	<b>300-75</b>	<b>Omeprazole 60, C 64</b>	<b>Om &lt; Inh. AP</b>
<b>Cuisset et al. 2009</b>	<b>RCT</b>	<b>600-150</b>	<b>Pantoprazole 52 Omeprazole 52</b>	<b>&lt; Inh. AP con Om</b>
<b>Sibbing et al. 2009</b>	<b>Cohorte</b>	<b>75</b>	<b>No 74, Esomep. 42, Pantop. 162, Om 64</b>	<b>&lt; Inh. AP con Om. No con E y P</b>
<b>Siller-Matula et al. 2009</b>	<b>Cohorte</b>	<b>600-75</b>	<b>No 74, Esomep 74, Pantop 152.</b>	<b>Esomep y Pantop no afectan Inh. AP</b>
<b>O'Donoghue et al. 2009</b>	<b>Cohorte (RCT)</b>	<b>600-150</b>	<b>No PPI 71, PPI 28</b>	<b>&lt; Inh. AP con PPI</b>
<b>Zuern et al. 2009</b>	<b>Cohorte</b>	<b>600-75</b>	<b>No 1001, Esom 108, Pantop 280, Om 38</b>	<b>&lt; Inh. AP con PPI</b>
<b>Neubauer et al. 2010</b>	<b>Cohorte</b>	<b>600-75</b>	<b>No 188, Eso/Om 26, Pantop 122</b>	<b>&lt; respuesta con Es y Omep. &gt; con Pantop.</b>

# ¿Es Clínicamente Significativa la Interacción con los PPI?

- Estudios retrospectivos de cohortes han mostrado riesgos al usar PPI y clopidogrel
- El uso de PPI señala pacientes de mayor riesgo.
- Resultados no fueron concluyentes por problemas metodológicos.

# ¿Es Clínicamente Significativa la Interacción con los PPI?

---

- Análisis post-hoc de CREDO:
  - Sin diferencias en eventos CV a 1 año con PPI
- Análisis post-hoc de TRITON-TIMI 38:
  - Sin diferencias en eventos CV a 1 año con PPI
- Estudio randomizado: COGENT

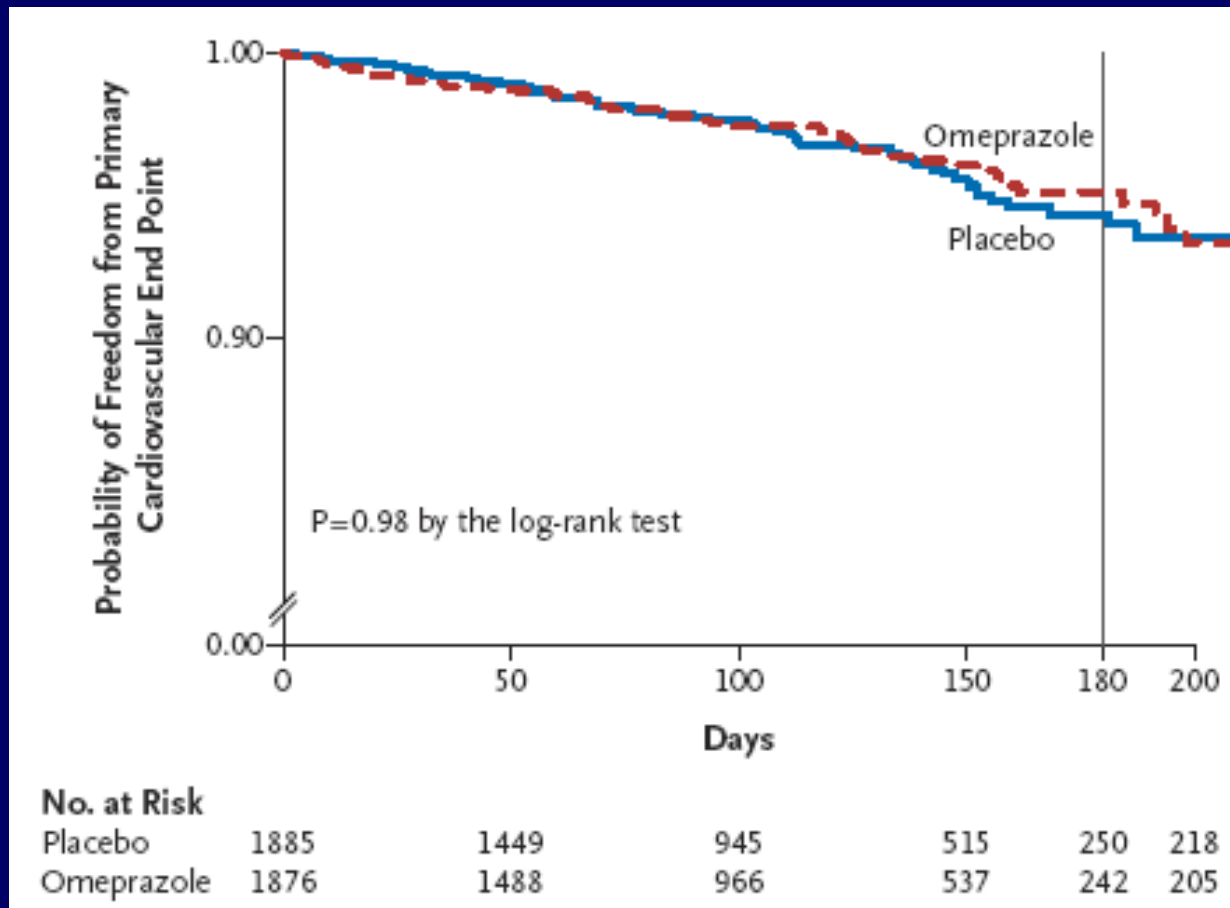
# Estudio COGENT

---

- No completado de acuerdo al diseño por falta de financiamiento.
- Randomizó 3873 pacientes (5.000) con indicación de uso de ASA + Clopidogrel por al menos 12 meses.
- Ptes: PCI 71%, SCA 42%, IM 30%.
- Reciben Omeprazol 20 mg/d vs. Placebo.
- Seguimiento por 180 días (2 años).

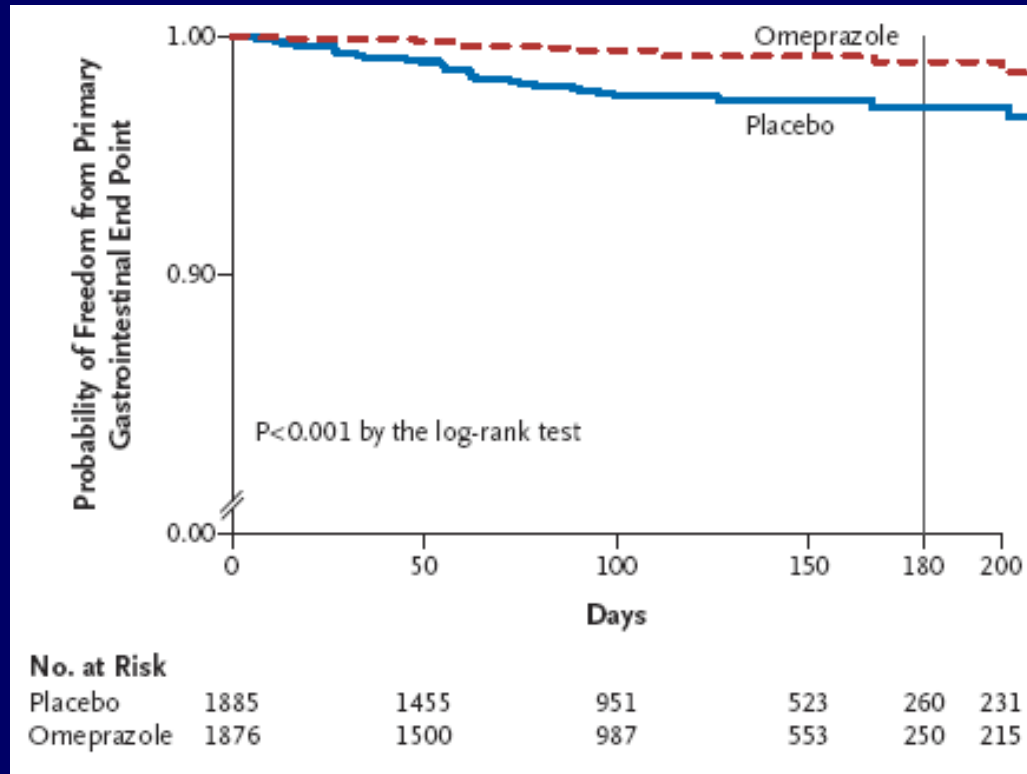
# COGENT: Eventos Cardiovasculares

Muerte, infarto, revascularización coronaria, ACV isquémico



O = 4,9%  
P = 5,7%  
p NS

# COGENT: Eventos Gastrointestinales



**Eventos con Omeprazole = 1,1%, Placebo = 2,9%,  $p < 0,001$**

**Hemorragia digestiva manifiesta: Omeprazole 0,1%, Placebo 0,6%,  $p = 0,03$**

# Otras Drogas que Disminuyen Actividad Antiplaquetaria de Clopidogrel

---

- **Inhibidores CYP:**
  - **Nifedipino y amlodipino (CYP3A4).**
  - **Eritromicina, Troleandomicina (CYP3A4).**
  - **Ketoconazole, itraconazole (CYP3A4 y CYP3A5).**

# Drogas que Aumentan Actividad Antiplaquetaria de Clopidogrel

---

- **Inductores CYP:**
  - Rifampicina (CYP3A4 y CYP2C19).
  - Tabaco (CYP1A2).
- **Otros mecanismos:**
  - Cafeína, teofilina, cilostazol (Aumento cAMP).
  - Omega-3 (?).



# Conclusiones

---

- **Clopidogrel como prodroga que requiere activación por Citocromo P-450 es susceptible de interacciones.**
- **Estas se han demostrado para algunas drogas sobre los efectos de clopidogrel sobre las plaquetas in vitro.**
- **Los estudios realizados no han mostrado interacciones clínicamente significativas.**
- **Por la naturaleza de los estudios tampoco es posible descartar la ocurrencia excepcional de una interacción clínicamente significativa**

# Conclusiones (cont.)

---

- **Los estudios muestran que sería seguro el uso de atorvastatina o omeprazol .**
- **En algunos pacientes de mayor riesgo es una alternativa el uso de otras estatinas y PPI.**
- **Rol de los test de agregación plaquetaria.**
- **Uso de otros antiplaquetarios.**

**Gracias...**



**SOLACI '11**

SANTIAGO DE CHILE



**XVII SOLACI CONGRESS**

August 3-5, 2011

CHILE