



MESA REDONDA: ACTUALIZACIÓN-CONTROVERSIAS EN PATOLOGÍA DIGESTIVA.

Moderadores: Dr. Julio Pérez de la Serna. *Hospital Clínico Univ. San Carlos. Madrid.*
Dr. Ricardo Pérez Flores. *Hospital Universitario de Albacete.*

POTENCIALES EFECTOS ADVERSOS DE LOS IBP

Carlos Martín de Argila de Prados

Servicio de Gastroenterología.
Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid.

Los fármacos inhibidores de la bomba de protones (IBP) (omeprazol, lansoprazol, pantoprazol, rebeprazol y esomeprazol) han revolucionado el manejo de las enfermedades relacionadas con el ácido gástrico. No se duda de la eficacia clínica de estos fármacos, que ha disparado su consumo en los países occidentales. Sin embargo, pese a los múltiples datos publicados que corroboran su potencial terapéutico, su eficaz perfil como inhibidores de la secreción ácida gástrica y la aparición de nuevas generaciones de estos fármacos en un corto espacio de tiempo ha creado cierta confusión en torno a su perfil de seguridad; especialmente, cuando se emplean de forma prolongada, su posible interacción cuando se administran con otros fármacos y su seguridad en pacientes ancianos y en pacientes con enfermedades graves que podrían afectar a su metabolismo.

EFFECTOS SECUNDARIOS DE LOS IBP

Los IBP han demostrado ser una medicación bien tolerada por el paciente y con escasos efectos adversos. La frecuencia de los efectos secundarios leves se sitúa en torno a un 1-3%, destacando la cefalea, la diarrea, el rash cutáneo, la náusea y el estreñimiento.

La aparición de efectos secundarios graves con los IBP es poco frecuente; aunque se han descrito casos de hepatitis tóxica, nefritis intersticial y oftalmopatías graves.

SEGURIDAD DEL TRATAMIENTO PROLONGADO CON IBP

Es un hecho conocido que el tratamiento con IBP, como consecuencia de su potente inhibición de la secreción de ácido clorhídrico, se acompaña de una hipergastrinemia (dos o tres veces el valor normal). Las cifras de

hipergastrinemia son variables en los diferentes pacientes tratados pero, en cualquier caso, no suelen ser muy elevadas y retornan a las cifras habituales a los pocos días de suspender el IBP. Como consecuencia de esta hipergastrinemia se ha postulado el posible riesgo, en pacientes tratados de modo prolongado con IBP, de aparición de tumores carcinoides. Es cierto que en animales de experimentación (ratas) se han descrito tumores carcinoides; sin embargo, hasta la fecha, en seres humanos no hay ninguna descripción de este tipo de tumoración, habiéndose descrito tan sólo casos de hiperplasia o redistribución de las células enterocromafines gástricas.

Como es sabido, la infección por *H. pylori* se acompaña de una gastritis crónica que inicialmente es de predominio antral. En pacientes infectados por esta bacteria y tratados de forma prolongada con IBP la afectación de la gastritis se extiende hacia cuerpo y fundus gástrico, habiéndose postulado que estos cambios podrían conducir a un aumento de extensión de la gastritis atrófica y de metaplasia intestinal, con el consiguiente riesgo de desarrollo de adenocarcinoma gástrico. Sin embargo, hasta el momento no existe evidencia científica de que pacientes infectados por *H. pylori* y que reciban tratamiento prolongado con IBP aumente el riesgo de cáncer gástrico.

El tratamiento antisecretor potente se acompaña de un aumento de las concentraciones de bacterias en la cavidad gástrica. El potencial efecto carcinogénico del aumento de las concentraciones intragástricas de nitrosaminas provocado por este sobrecrecimiento bacteriano es muy contradictorio y no existen evidencias científicas que sustenten esta teoría.

De igual modo, el posible riesgo de aparición de infecciones entéricas condicionadas por la hipocloridria marcada producida con el tratamiento potente de los IBP no está sustentado por la información científica disponible en la actualidad. Tan sólo han sido descritos casos aislados de infecciones entéricas en pacientes tratados con IBP. También, distintos estudios han mostrado un incremento de casos de neumonía en pacientes tratados con IBP. Sin embargo, la heterogeneidad de los resultados obliga a considerar con la máxima cautela esta posible asociación.

Se ha especulado también la posibilidad de que pacientes tratados de forma prolongada con potentes inhibidores de la secreción gástrica pudiese acompañarse de una mala absorción de nutrientes (grasas, minerales, etc). Se ha constatado en algunos pacientes, sometidos a las características descritas, un discreto déficit de vitamina B12 como consecuencia de una disminución de la absorción de dicha vitamina al entorpecerse su liberación desde el alimento ingerido, al ser éste un proceso facilitado por la presencia de un medio ácido intragástrico. Por ello, sí parece recomendable en estos pacientes monitorizar los niveles de cianocobalamina.

Por otro lado, estudios retrospectivos han mostrado una asociación entre el uso prolongado de IBP y fractura de cadera. Sin embargo, el carácter retrospectivo de estos trabajos ha impedido valorar correctamente variables que pueden haber intervenido como confusión en los resultados en los resultados finales. De todos modos, sus resultados hacen que debamos tener en consideración esta posible asociación. Los IBP, cuando se emplean de modo muy prolongado, puede que se acompañen de unos niveles bajos de calcio; sin embargo, la plausibilidad biológica de una menor absorción de calcio como consecuencia de la toma de IBP no está demostrada.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS DE LOS IBP CON OTROS MEDICAMENTOS

Todos los IBP se metabolizan en el hígado a través de la acción del sistema enzimático CYP450. Dos de las 6 principales isoenzimas (CYP1 A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 y 3A4) de este sistema enzimático hepático son las que están involucradas en el metabolismo de los IBP: la CYP2C19 y la CYP3A4.

Los IBP tienen, en general, una afinidad mayor por la CYP2C19 que por la CYP3A4; funcionando esta última isoenzima como una vía de metabolización de reserva cuando la primera está saturada. Sin embargo, la afinidad de los distintos IBP por cada una de estas dos isoenzimas en su proceso de metabolización es diferente y ha de destacarse que rabeprazol, - aunque también se metaboliza por las dos isoenzimas descritas del CYP450- se metaboliza esencialmente por una vía no enzimática. La isoenzima CYP2C19 tiene dos genotipos, que proporcionan dos fenotipos diferentes: metabolizador pobre y metabolizador importante. La frecuencia del fenotipo metabolizador pobre es del 2-6% en la población caucásica y del 20% en la población asiática. Los efectos de estos genotipos varían según el IBP; así y en orden decreciente son en omeprazol > lansoprazol ≥ esomeprazol > pantoprazol > rabeprazol. Los metabolizadores pobres tienen niveles plasmáticos de IBP más elevados, lo cual en teoría parece pudiera ser una ventaja en términos de un mayor control de la secreción ácida o un mejor perfil en relación a interacciones medicamentosas, aunque también puede generar efectos adversos no predecibles.

A pesar de que gran parte de los medicamentos se metabolizan por la vía del citocromo P450 y que, por tanto, podrían producirse interacciones de los IBP con diversos fármacos, en la práctica las interacciones de los IBP carecen de relevancia clínica. De todas las posibles interacciones medicamentosas expuestas de los IBP, la modificación del efecto de la warfarina sería probablemente la de mayor relevancia clínica por el riesgo de provocar serias complicaciones hemorrágicas. Un amplio estudio retrospectivo que analiza los datos recogidos por la Food and Drug Administration (FDA) de los EEUU sobre posibles interacciones medicamentosas en pacientes tratados con omeprazol, lansoprazol y pantoprazol, describe que si bien la interacción medicamentosa más descrita es con warfarina, la cifra global de esta interacción es muy baja, siendo prácticamente ausentes las complicaciones importantes. Además, las cifras de interacciones observadas fueron semejantes con los tres IBP estudiados, lo cual sugiere que esta interacción es más un efecto de clase o una coincidencia aleatoria, que un fenómeno específico de un determinado IBP.

Un aspecto de gran actualidad es la alarma desatada ante la posibilidad de una interacción medicamentosa entre el clopidogrel y los IBP, que podría reducir el efecto antiagregante del clopidogrel cuando ambos fármacos se administran simultáneamente, con el riesgo de poder incrementar las enfermedades aterotrombóticas (en particular reinfarto cardiovascular, recurrencia de un síndrome coronario agudo y/o trombosis del stent) en pacientes que precisan antiagregación. Estudios *in vitro* y estudios retrospectivos no diseñados específicamente para estudiar esta posible interacción han mostrado datos contradictorios. Sin embargo, hay que destacar, que estudios muy recientes y de mayor calidad metodológica que los anteriores, encaminados a estudiar esta posible interacción medicamentosa no han demostrado un incremento de los eventos cardiovasculares cuando se emplea la combinación de IBP junto a clopidogrel. Por ello, es imprescindible en cada paciente sopesar adecuadamente los riesgos cardiovasculares y los riesgos gastrointestinales antes de tomar cualquier decisión en relación a suspender el empleo de los IBP como fármacos gastroprotectores.

AJUSTE DE DOSIFICACIÓN DE LOS IBP EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA HEPÁTICA, INSUFICIENCIA RENAL Y EN PACIENTES DE EDAD AVANZADA

Como se ha mencionado previamente los IBP se metabolizan a nivel hepático y se eliminan por vía renal. La insuficiencia renal tiene baja o nula repercusión en la eliminación de los IBP, no siendo necesario realizar una modificación de las dosis administradas de estos medicamentos en estos pacientes.

Sin embargo, en pacientes con insuficiencia hepática grave el área bajo la curva plasmática de los IBP aumenta de 7 a 9 veces y la vida media se prolonga durante 4 a 8 horas. En este grupo de pacientes sí se recomienda disminuir la dosis habitual de estos fármacos.

El aclaramiento plasmático de la mayoría de los IBP se reduce en edades avanzadas. El área bajo la curva de pantoprazol, lansoprazol y rabeprazol aumenta en torno a un 50-100% en la población anciana. El aclaramiento plasmático de esomeprazol no se modifica significativamente en este grupo de pacientes. Sin embargo, los IBP tienen todos una vida media plasmática corta de aproximadamente una hora, siendo difícil su acumulación aún cuando su aclaramiento esté disminuido. Por ello, en pacientes ancianos sanos no es necesario realizar un ajuste de la dosis del IBP. Sí debe considerarse este ajuste cuando a la edad avanzada se añada una insuficiencia hepática o renal importantes.

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- AEMPS web site. Nota informativa sobre la posible interacción de clopidogrel con los inhibidores de la bomba de protones.
- 2.- Ahmad S. Omeprazole-warfarin interaction. *South Med J* 1991; 84: 674-5.
- 3.- Ali T, Roberts DN, Tierney WM. Long-term safety concerns with proton pump inhibitors. *Am J Med* 2009; 122: 896-903.
- 4.- Allen RH, Seetharam B, Podell E, Alper DH. Effect of proteolytic enzymes on the binding of cobalamin to R protein and intrinsic factor. *J Clin Invest* 1978; 61: 47-54.
- 5.- Andersson T, Andren K, Cederberg C, Edvardsson G, Hegelund A, Lundborg P. Effect of omeprazole and cimetidine on plasma diazepam levels. *Eur J Clin Pharmacol* 1990; 39: 51-4.
- 6.- Andersson T, Cederberg C, Edvardsson G, Heggelund A, Lundborg P. Effect of omeprazole treatment on diazepam plasma levels in slow versus normal rapid metabolizers of omeprazole. *Clin Pharmacol Ther* 1990; 47: 79-85.
- 7.- Andersson T, Hassan-Alin M, Hasselgren G, Röhss K. Drug interaction studies with esomeprazole, the (S)-isomer of omeprazole. *Clin Pharmacokinet* 2001; 40: 523-37.
- 8.- Andersson T, Holmberg J, Rösh K, et al. Pharmacokinetics and effect on caffeine metabolism of the proton pump inhibitors, omeprazole, lansoprazole, and pantoprazole. *Br J Clin Pharmacol* 1998; 45: 369-75.
- 9.- Andersson T, Lagerstrom PO, Unge P. A study of the interaction between omeprazole and phenytoin in epileptic patients. *Ther Drug Monit* 1990; 12: 329-33.
- 10.- Andersson T. Pharmacokinetics, metabolism and interactions of acid pump inhibitors. Focus on omeprazole, lansoprazole and pantoprazole. *Clin Pharmacokinet* 1996; 31: 9-28.
- 11.- Bahtt D, Cryer B, Contant C, Cohen M, Lanás A, Schnitzer T, et al. *The Cogent Trial*. [Citado 20 Oct 2009]. Disponible en : www.cardiosource.com/clinicaltrial.asp?trialID=1872.
- 12.- Bertilsson I. Geographic/interracial differences in polymorphic drug oxidation. Current state of knowledge of cytochromes P450 (CYP) 2D6 and 2C19. *Clin Pharmacokinet* 1995; 29: 192-209.
- 13.- Bottiger Y, Tybring G, Gotharson E, Bertilsson L. Inhibition of the sulfoxidation of omeprazole by ketoconazole in poor and extensive metabolizers of S-mephenytoin. *Clin Pharmacol Ther* 1997; 62: 384-91.
- 14.- Braeckman RA, Winters EP, Cohen A, Locke CS, Kavanaugh JH. Lack of effect of lansoprazole on warfarin pharmacokinetics and anticoagulation effect in healthy subjects. *Pharmacol Res* 1991; 8 (Suppl 10):s295.
- 15.- Caraco Y, Tateishi T, Wood AJ. Interethnic difference in omeprazole's inhibition of diazepam metabolism. *Clin Pharmacol Ther* 1995; 58:62-72.
- 16.- De Hoon JN, Thijssen HH, Beysens AJ, Van Bortel LM. No effect of short-term omeprazole intake on acenocoumarol pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Br J Clin Pharmacol* 1997; 44:399-401.
- 17.- Dunn SP, Macaulay TE, Brennan DM et al. 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(18): S_815. Abstract 3999.
- 18.- EMEA web site. Public statement on possible interaction between clopidogrel and proton pump inhibitors. <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/Plavix/32895609en.pdf>
- 19.- Freston JW. Clinical significance of hypergastrinemia: relevance to gastrin monitoring during omeprazole therapy. *Digestion* 1992; 51 (Suppl. 1):102-14.
- 20.- Furuta T, Ohashi K, Kobayashi K, et al. Effects of clarithromycin on the metabolism of omeprazole in relation to CYP2C19 genotype status in humans. *Clin Pharmacol Ther* 1999; 66: 265-74.
- 21.- Gaglia MA Jr, Waksman R. Proton pump inhibitors and clopidogrel. *Cardiovasc Ther* 2010; 28:169-76.
- 22.- Gerson LB, Triadafilopoulos. Proton pump inhibitors and their drug interactions: an evidence-base approach. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001; 13: 611-6.
- 23.- 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.
- 24.- Gugler R, Jensen JC. Omeprazole inhibits oxidative drug metabolism. Studies with diazepam and phenytoin in vivo and 7-ethoxycoumarin in vitro. *Gastroenterology* 1985; 89: 1235-41.
- 25.- Gupta E, Bansal D, Sotos J et al. Risk of Adverse Clinical Outcomes with Concomitant use of Clopidogrel and Proton Pump Inhibitors Following Percutaneous Coronary Intervention. *Dig Dis Sci* 2009 Sep 3. [Epub ahead of print]
- 26.- Ho PM, Maddox TM, Wang L 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.
- 27.- Horai Y, Ishizaki T. Pharmacogenetics and its clinical implications. Part II. Oxidation polymorphism. *Rar Drug Ther* 1988; 22:1-8.
- 28.- Huang B, Huang Y, Li Y, Yao H, Jing X, Huang H, Li J. Adverse Cardiovascular Effects of Concomitant Use of Proton Pump Inhibitors and Clopidogrel in Patients with Coronary Artery Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Arch Med Res*. 2012 May 4. [Epub ahead of print]

- 29.-Humphries T. A review on the drug-drug interaction potential of rabeprazole sodium based on CYP-450 interference or absorption effects. *Digestion* 1998;59 (Suppl 3): 76.
- 30.-Humphries TJ, Merrit GJ. Review article: drug interactions with agents used to treat acid-related diseases. *Aliment Pharmacol Ther* 1999; 13 Suppl.3:18-26.
- 31.-Humphries TJ, Nardi RV, Spera AC, Lazer JD, Laurent AL, Spanyers SA. Coadministration of rabeprazole sodium (E-3810) and ketoconazole results in a predictable interaction with ketoconazole. *Gastroenterology* 1996; 110: A138.
- 32.-Ishizaki T, Horai Y. Cytochrome P450 and the metabolism of proton pump inhibitors –emphasis on rabeprazole. *Aliment Pharmacol Ther* 1999; 13: 27-36.
- 33.-Jermano J, Goldsmith M, Jennings LK et al. Pharmacodynamics and Pharmacokinetics of Clopidogrel, as Plavix® and as CGT-2168, a Novel Combination of Clopidogrel and Omeprazole. *Clin Pharmacol Ther* 2009; 85(suppl 1):S72. Abstract PIII-15.
- 34.-Johnstone J, Nerenberg K, Loeb M. Meta-analysis: proton pump inhibitor use and risk of community acquired pneumonia. *Aliment Pharmacol Ther* 2010 Mar 4. [Epub ahead of print].
- 35.-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* 2009; 81: 10-5.
- 36.-Juurlink DN, Gomes T, Ko DT et al. A Population-Based Study of the Drug Interaction between Proton Pump Inhibitors and Clopidogrel. *CMAJ* 2009; 180: 713-8.
- 37.-Karol MD, Locke CS, Cavanaugh JH. Lack of pharmacokinetic interaction between lansoprazole and intravenously administered phenytoin. *J Clin Pharmacol* 1999; 39: 1283-9.
- 38.-Keane WF, Swan SK, Grimes I, Humphries TJ. Rabeprazole: pharmacokinetics and tolerability in patients with stable, end-stage renal failure. *J Clin Pharmacol* 1999; 39: 927-33.
- 39.-Klinkenberg-Knol EC, Nelis F, Dent J, et al. Long-term omeprazole treatment in resistant gastroesophageal reflux disease: efficacy, safety, and influence on gastric mucosa. *Gastroenterology* 2000; 118: 661-9.
- 40.-Ko JW, Jang U, Shin JG, Nam SK, Shin SG, Flockhart DA. Theophylline pharmacokinetics are not altered by lansoprazole in CYP2C19 poor metabolizers. *Clin Pharmacol Ther* 1999; 65: 606-14.
- 41.-Koop H, Arnold R. Long-term maintenance treatment of reflux esophagitis with omeprazole. Prospective study in patients with H2-blocker-resistant esophagitis. *Dig Dis Sci* 1991; 36: 552-7.
- 42.-Kuipers EJ, Lundell L, Klinkenberg-Knol EC, et al. Atrophic gastritis and *Helicobacter pylori* infection in patients with reflux esophagitis treated with omeprazole or fundoplication. *N Engl J Med* 1996; 334: 1018-22.
- 43.-Küpfer A, Preisig R. Pharmacogenetics of mephenytoin: a new drug hydroxylation polymorphism in man. *Eur J Clin Pharmacol* 1984; 26: 753-9.
- 44.-Kwok CS, Loke YK. Meta-analysis: effects of proton pump inhibitors on cardiovascular events and mortality in patients receiving clopidogrel. *Aliment Pharmacol Ther* 2010 Jan 22. [Epub ahead of print].
- 45.-Labenz J, Petersen KU, Rösch W, Koelz HR. A summary of Food and Drug Administration-reported adverse events and drug interactions occurring during therapy with omeprazole, lansoprazole and pantoprazole. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17: 1015-9.
- 46.-Labenz J, Meyners W, Petersen KU. Clopidogrel and proton pump inhibitors—boon or bane? *Dtsch Med Wochenschr* 2010; 135: 203-6.
- 47.-Lanas A. Inhibidores de la bomba de protones y clopidogrel en el paciente cardiovascular: ¿riesgo cardiovascular versus riesgo gastrointestinal? *Gastroenterol Hepatol* 2010; 33: 1-5.
- 48.-Lefevre RA, Flouvat B, Karolac-Tamisier S, Moerman E, Van Ganse E. Influence of lansoprazole treatment on diazepam plasma concentrations. *Clin Pharmacol Ther* 1992; 52: 458-63.
- 49.-Li G, Klotz U. Inhibitory effect of omeprazole on the metabolism of midazolam in vitro. *Arzneimittelforschung* 1990; 40: 1105-7.
- 50.-Lundell L, Miettinen P, Myrvold HE, et al. Lack of effect of acid suppression therapy on gastric atrophy. Nordic GERD Study Group. *Gastroenterology* 1999; 117: 319-26.- Marcuard SP, Albernarz L, Khazanie PG. Omeprazole therapy causes malabsorption of cyanocobalamin (vitamin B12). *Ann Intern Med* 1994; 120: 211-5.
- 51.-Marti-Masso JF, Lopez de Munain A, Lopez de Dicastillo G. Ataxia following gastric bleeding due to omeprazole-benzodiazepine interaction. *Ann Pharmacother* 1992; 26: 429-430.- Martin de Argila C. Safety of potent gastric acid inhibition. *Drugs* 2005; 65 (Suppl.1): 97-104.
- 52.-Martin RM, Dunn NR, Freemantle S, et al. The rates of common adverse events reported during treatment with proton pump inhibitors used in general practice in England: cohort studies. *Br J Clin Pharmacol* 2000; 50: 366-72.
- 53.-Mattsson H, Havu N, Bräutigam J, Carlsson K, Lundell L, Carlsson E. Partial gastric resection results in hypergastrinemia and development of gastric enterochromaffin-like cell carcinoids in the rat. *Gastroenterology* 1991; 100: 311-9.
- 54.-O'Donoghue M, 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: 952-4.
- 55.-Oosterhuis B, Jonkman JH, Andersson T, Zuiderwijk PB, Jedema JN. Minor effect of multiple dose omeprazole on the pharmacokinetics of digoxin after single oral dose. *Br J Clin Pharmacol* 1991; 32: 569-72.
- 56.-Pezalla E, Day D, Pulliathath I. Initial Assessment of Clinical Impact of a Drug Interaction between Clopidogrel and Proton Pump Inhibitors. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52: 1038-9.
- 56.-Prichard PJ, Walt RP, Kitchingman GK, et al. Oral phenytoin pharmacokinetics during omeprazole therapy. *Br J Clin Pharmacol* 1987; 24: 543-5.
- 57.-Ramirez JF, Selzer F, Chakaprani R et al. Proton Pump Inhibitor and Clopidogrel Combination Is not Associated With Adverse Clinical Outcomes After PCI: The NHLBI Dynamic Registry. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53(10 suppl 1): A27. Abstract 2903-7.
- 58.-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.
- 59.-Shrestha K, Hughes JD, Lee YP, Parsons R. The prevalence of co-administration of clopidogrel and proton pump inhibitors. *Qual Prim Care* 2011;19:35-42.
- 60.-Sibbing D, Morath T, Stegherr J et al. Impact of Proton Pump Inhibitors on the Antiplatelet Effects of Clopidogrel. *Thromb Haemost* 2009;101:714-9.
- 61.-Siller-Matula JM, Spiel AO, Lang IM et al. Effects of Pantoprazole and Esomeprazole on Platelet Inhibition by Clopidogrel. *Am Heart J* 2009;157: 148-8.
- 62.-Simon T, Verstuyft C, Mary-Krause M et al. Genetic determinants of response to clopidogrel and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2009; 360: 363-75.
- 63.-Soons PA, van der Berg G, Danhof M, et al. Influence of single- and multiple-dose omeprazole treatment on nifedipine



- pharmacokinetics and effects in healthy subjects. *Eur J Clin Pharmacol* 1992; 42: 319-24.
- 64.-Subgrupos ATC de mayor consumo en el Sistema Nacional de Salud en 2008. *Información Terapéutica de la Seguridad Social* 2009;33:120-2.
- 65.-Suftin T, Balmer K, Bostrom H, Eriksson S, Hoglun P, Paulsen O. Steroselective interaction of omeprazole with warfarin in healthy men. *Ther Drug Monit* 1989; 11:176-84.
- 66.-Thjodleifsson B. Treatment of acid-Related Diseases in the elderly with emphasis on the use of proton pump inhibitors. *Drugs Ageing* 2002;19:911-27.
- 67.-Verdu E, Viani F, Armstrong D, et al. Effect of omeprazole on intragastric bacterial counts, nitrates, nitrites, and N-nitroso compounds. *Gut* 1994; 35: 455-60.
- 68.-Whitaker M. Proton pump inhibitors in the elderly population. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2002; 14 (Suppl 1): S5-S9. http://www.agemed.es/actividad/alertas/usoHumano/seguridad/docs/2009/NI_2009-07_clopidogrel.pdf
- 69.-Thjodleifsson B. Treatment of acid-Related Diseases in the elderly with emphasis on the use of proton pump inhibitors. *Drugs Ageing* 2002;19:911-27.
- 70.-Tran M, Tafreshi J, Pai RG. Review article: combination of clopidogrel and proton pump inhibitors: implications for clinicians. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2010 Dec;15:326-37.
- 71.-Unge P, Svedberg LE, Nordgren A, et al. A study of the interaction of omeprazole and warfarin in anticoagulated patients. *Br J Clin Pharmacol* 1992;34:509-12.
- 72.-US Food and Drug Association web site. Early Communication about an Ongoing Safety Review of clopidogrel bisulfate (marketed as Plavix). Accessed on January 26, 2009. http://www.fda.gov/cder/drug/early_comm/clopidogrel_bisulfate.htm
- 73.-van Boxel OS, van Oijen MG, Hagens MP, Smout AJ, Siersema PD. Cardiovascular and gastrointestinal outcomes in clopidogrel users on proton pump inhibitors: results of a large Dutch cohort study. *Am J Gastroenterol* 2010;105:2430-6.
- 74.-Zairis M, Patsourakos N, Makrygiannis S et al. The Impact of Oral Proton Pump Inhibitors on the Effectiveness of Combined Aspirin and Clopidogrel Drug Therapy During the First Year after Elective Coronary Stenting. *Eur Heart J* 2008; 29 (suppl 1):134. Abstract 934.