

Seguridad e interacciones de los Inhibidores de la Bomba de Protones (IBP)

*Juan V. Esplugues**

Catedrático de Farmacología

Departamento de Farmacología.

Facultad de Medicina. Universidad de Valencia

RESUMEN

Los IBP han demostrado ser fármacos relativamente seguros después de muchos años de una amplia utilización. Las reacciones adversas con las que más frecuentemente se han asociado son leves y con escasa repercusión clínica. Inducen hipergastrinemia pero esta no se ha relacionado con una capacidad para inducir lesiones malignas. Parece que pueden facilitar determinadas infecciones bacterianas a nivel digestivo y del aparato respiratorio, aunque este hecho no limita su prescripción dada la facilidad de su tratamiento.

Desde el punto de vista farmacocinético se han descrito la posibilidad de interacciones con otros fármacos a nivel del citocromo P450, pero ello no parece tener mayor trascendencia clínica y terapéutica en general. Sin embargo, recientemente se está incidiendo por las agencias reguladoras en la hipotética interacción de los IBP (sobre todo omeprazol) con el clopidogrel generando una reducción en su efecto antiagregante. Aunque se debe seguir esta recomendación, necesitaría ser evaluado de forma específica para poder determinar su realidad clínica y las posibles alternativas existentes en los pacientes con riesgo de sangrado gastrointestinal.

En último lugar se revisa su administración en situaciones especiales, objeto de discusión, como en la mujer embarazada o durante la lactancia materna.

PALABRAS CLAVE

Secreción ácida, inhibidores de la bomba de protones (IBP), farmacología, seguridad, interacciones, clopidogrel, toxicidad, reacciones adversas, utilización en situaciones especiales, embarazo, lactancia

1.- INTRODUCCIÓN

No existen grandes diferencias en los potenciales efectos adversos los inhibidores de la bomba de protones (IBP) comercializados y, cuando se refieren, son en general, de poca entidad. En este artículo revisamos la toxicidad atribuida a los IBP haciendo especial énfasis en aspectos relacionados con su administración continuada, con situaciones especiales de los pacientes (ancianos, gestación y lactancia materna, uso pediátrico,..) o en interacciones con otros medicamentos. Un detalle que merece la pena resaltar es que el número de efectos adversos atribuidos a los IBP podría reducirse mucho con una prescripción adecuada de los mismos, puesto que hay evidencias de que casi un 60% de sus prescripciones lo son en indicaciones médicas donde su eficacia y utilidad es cuestionable ¹.

2.- EFECTOS COLATERALES

Los descritos más habitualmente ² son cefalea, estreñimiento, diarrea, náuseas y dolor abdominal. Estas manifestaciones son casi siempre de aparición aguda, de intensidad leve, autolimitadas, no relacionadas con dosis o edad y, en general, con escaso significado en la práctica clínica pues su incidencia raramente supera el 3%; y su control no condiciona en general reducciones en la dosis. Es poco usual la aparición de efectos adversos graves, pero se han descrito episodios de nefritis intersticial y hepatitis tóxica. También hay recogidos

trastornos oculares referidos con la administración intravenosa de omeprazol, pero al haber sido descritos en población anciana y polimedicada no se ha podido demostrar una relación causal. La sospecha de mayor mortalidad de causa cardiovascular en pacientes tratados con IBP tenía errores de interpretación. Un análisis más riguroso desestimó atribuirlo a un efecto farmacológico intrínseco puesto que se consideró ser consecuencia de un uso inadecuado del IBP para tratar dolor torácico supuestamente relacionado con el reflujo gastroesofágico, cuando en realidad se debía a enfermedad cardíaca que quedó sin tratamiento.

3.- HIPERGASTRINEMIA Y GASTRITIS

La hipergastrinemia en el curso del tratamiento con IBP es la respuesta fisiológica esperable como consecuencia de la inhibición ácida gástrica, como sucede igualmente con otros agentes antisecretores, como los antagonistas H₂, o con la vagotomía. Por tanto, en el caso de los fármacos, debe considerarse un efecto de clase que por otra parte es reversible en poco tiempo al suprimir el tratamiento. En cambio no se puede revertir por razones obvias en los pacientes vagotomizados. Aunque se han descrito casos de hiperplasia o redistribución de células enterocromafines hasta en un 10-30% de los consumidores crónicos de IBP, sobre todo los infectados con *Helicobacter pylori* y con los niveles de gastrina más elevados, después de casi dos décadas no hay constancia de un solo tumor carcinoide en humanos, en estómago o en colon, eliminando la reserva inicial que existió para el uso continuado de los IBP durante períodos prolongados³⁻⁴.

La infección por *Helicobacter pylori* genera una gastritis crónica de localización predominantemente antral. El uso prolongado de IBP influencia el tipo y severidad de esta gastritis pero no incrementa el riesgo de una potencial malignización. Además fue relacionado con un aumento en la extensión de la misma afectando el cuerpo y fondo gástrico, que potenciaría aun más el efecto antisecretor de los IBP, y una limitada progresión hacia gastritis atrófica y, excepcionalmente, hacia metaplasia intestinal⁵. Esta evolución no ha sido confirmada y tampoco se acompaña de un mayor riesgo de cáncer gástrico³, aunque se recomienda erradicar *Helicobacter pylori* en aquellos pacientes que van a ser sometidos a un tratamiento antisecretor de larga duración.

4.- RIESGO DE INFECCIONES

El ácido gástrico juega un papel fisiológico de barrera para evitar la colonización bacteriana y su disminución se ha asociado con la colonización del tracto digestivo alto y una alteración en la flora bacteriana. Los pacientes con enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) tratados con dosis de IBP que logran valores mantenidos de pH intragástrico superiores a 4, tienen un aumento de la carga bacteriana⁶. Aunque es difícil evaluar la importancia clínica real de este hecho, en los últimos años han aparecido estudios⁷⁻⁹ que vinculan los fármacos antisecretores con un incremento de infecciones producto de la colonización bacteriana de territorios digestivos, destacando dos: la neumonía por aspiración¹⁰ y la diarrea por *Clostridium difficile*¹¹. El riesgo se incrementa por 4 en el primer caso y por 2 en el segundo, y aparece tanto con IBP como con antagonistas H₂, sugiriendo por tanto que es un efecto relacionado con la acción antisecretora y no específico de ninguno de los compuestos. Un incremento en la incidencia de infecciones por *Salmonella* o *Campylobacter* también ha sido sugerido¹². Con una cierta salvedad en la profilaxis del sangrado por ulcera de stress, cuestionada incluso en pacientes de alto riesgo no solo por el riesgo de neumonía sino por la ineficacia del tratamiento antisecretor, estas infecciones tienen una baja incidencia, su control farmacológico es relativamente sencillo¹³ y se vincula a la administración de pautas prolongadas de tratamiento en pacientes de edad avanzada y lactantes.

5.- INTERACCIONES FARMACODINÁMICAS Y FARMACOCINÉTICAS

Debido a su pKa, los IBP se inactivan con rapidez en el medio ácido del estómago siendo necesaria para la administración oral su formulación con cubierta entérica, ya sea en forma de cápsulas conteniendo gránulos con esta cubierta (omeprazol, lansoprazol y

esomeprazol) o tabletas recubiertas de la citada cubierta entérica (pantoprazol y rabeprazol). El uso concomitante de antiácidos, al elevar el pH luminal de forma brusca, podría conllevar una liberación prematura del IBP y disminuir su efectividad terapéutica, pero la evidencia de este efecto es controvertida ¹⁴⁻¹⁵. De igual modo, la administración simultánea de un antagonista H₂, esta sometida a discusión. Los IBP son rápidamente absorbidos en la parte proximal del intestino delgado y la misma se enlentece con la administración concomitante de alimentos.

El incremento del pH intragástrico producido por la acción de los IBP modifica la absorción de otros fármacos o nutrientes. En algunos casos la reduce, y como ejemplos más significativos tenemos el ketoconazol, la tiroxina o antirretrovirales como atazanavir y ritonavir. También se ha postulado la posibilidad de déficits en la absorción de calcio, hierro (en los alimentos o administradas terapéuticamente en sus distintas sales) y vitamina B₁₂. Hay estudios ¹⁶⁻¹⁷ que describen un incremento en las fracturas de cadera en pacientes que toman IBP de forma crónica, sobre todo mujeres, pero muchos han sido cuestionados ¹⁸ por excluir el impacto de situaciones clínicas concomitantes (insuficiencia renal, aclorhidria,...) que afectan el metabolismo de este mineral o los métodos utilizados para evaluar la absorción del calcio, de tal forma que este tema aún no está cerrado y no parece lógico restringir el uso de IBP por esta razón. La influencia sobre la absorción de hierro es discutible y el análisis de pacientes con el síndrome de Zollinger-Ellison tratados con antsecretorios potentes por periodos largos, entre 6 y 10 años, no pudo observar una disminución en los depósitos férricos o síntomas de deficiencia en este meta ¹⁹. En el caso de la vitamina B₁₂ la causa de su déficit es dual, por un lado la inhibición ácida dificulta la acción de la pepsina rompiendo la unión entre las proteínas y esta vitamina. Por otro lado, el sobrecrecimiento bacteriano secundario a una inhibición mantenida del CIH incrementa su consumo intestinal. Sin embargo, su importancia es cuestionable ya que los depósitos de vitamina B₁₂ existentes en el hígado, bazo, etc. hace que se necesiten tratamientos muy prolongados para que ambas acciones tengan relevancia clínica, salvo en poblaciones de riesgo como ancianos o sujetos con dietas especiales e, incluso en estos casos, es fácilmente prevenible porque no se interfiere la absorción de la vitamina B₁₂ contenida en los preparados vitamínicos de uso frecuente ²⁰ o la administración parenteral de la misma.

El tratamiento con IBP incrementa la absorción de otros fármacos, siendo la digoxina, nifedipina, aspirina y furosemida los ejemplos más significativos. De igual modo la interacción con claritromicina aumenta el área bajo la curva del IBP originando una potencial sinergia beneficiosa para la terapia erradicadora. Desde este punto de vista cabe destacar como el papel de los IBP en las pautas erradicadoras de *Helicobacter pylori* está basado en una interacción farmacocinética. Los IBP no tienen prácticamente acción bactericida, pero reducen la degradación ácido-dependiente de los antibióticos y permiten que actúen durante más tiempo sobre el germen.

Todos los IBP se unen mucho a las proteínas plasmática, sobre todo albúmina, y sufren un importante metabolismo hepático, dando origen a diversos metabolitos inactivos excretados por la orina o por la bilis. Con la excepción parcial del rabeprazol, que tiene un importante componente no enzimático, la metabolización corre a cargo del sistema citocromo P-450, principalmente las isoenzimas CYP2C19 y CYP3A4 (Figura 1) ²¹⁻²³. La vía del CYP2C19 es más utilizada que la del CYP3A4 y tiene una velocidad cinética diferente. Son muchos los fármacos metabolizados por estos dos isoenzimas, existiendo la posibilidad teórica de interacciones múltiples y potencialmente relevantes ²⁴⁻²⁵. En la práctica la mayoría de tales interacciones se circunscribe al CYP2C19, porque, dada su escasa afinidad por esta vía, se necesitan concentraciones de IBP tan altas para interferir con la vía CYP3A4 que se consideran menos relevante en situaciones clínicas. Incluso con la vía CYP2C19, mayoritaria en la metabolización de IBP, solo había información sobre la fenitoína, carbamacepina, warfarina y diazepam y la repercusión clínica de estas potenciales interacciones se consideraba muy limitada, con frecuencias inferiores al 0.1-0.2 por millón de prescripciones y sin que existieran diferencias significativas entre los diferentes IBP (Tabla 1) ²⁶.

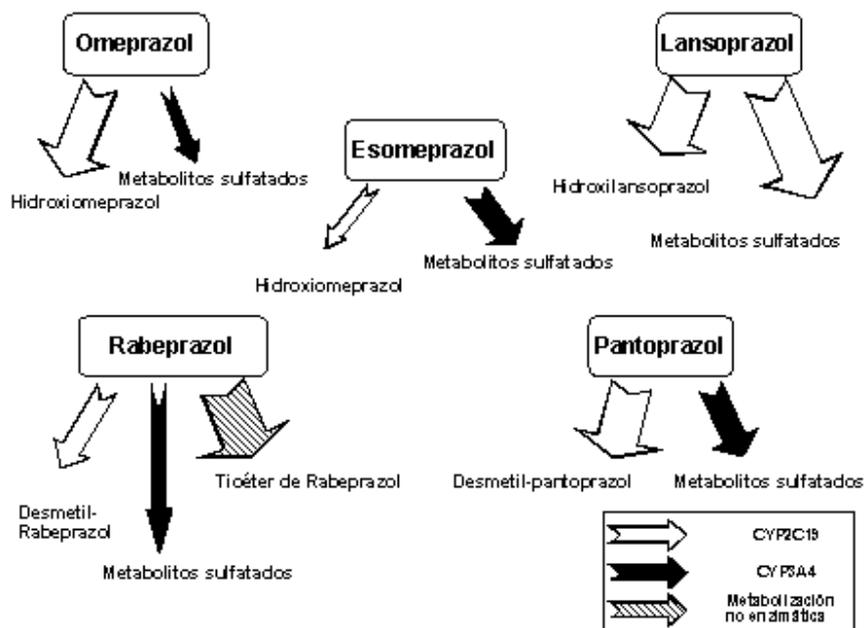


Figura 1

Papel de los isoenzimas CYP2C19 y CYP3A4 del citocromo P-450 en la metabolización hepática de los diferentes Inhibidores de la Bomba de Protones (IBP). La importancia de la contribución relativa de cada isoenzima viene representada de forma aproximada por el tamaño de las flechas.

Interacción con antagonistas de la vitamina K

Efectos adversos comunicados a la FDA

(Desde la fecha de comercialización hasta Septiembre 2001)

IBP (Fecha lanzamiento en Estados Unidos)	Envases vendidos en el mundo (millones)	IBP como sospechoso principal o secundario (n)	Frecuencia cada millón de envases	IBP como sospechoso principal o única co-medicación (n)	Frecuencia cada millón de envases
OMEPRAZOL (Octubre 1989)	950.1	81	0.09	20	0.02
LANSOPRAZOL (Junio 1995)	195.4	21	0.11	5	0.03
PANTOPRAZOL (Febrero 2000)	76.9	9	0.11	6	0.08

Tabla 1

Efectos adversos registrados por la Food and Drug Administration (FDA) en pacientes tratados con Inhibidores de la Bomba de Protones (IBP)

Modificado de Labenz J et al. (26).

Recientemente, sin embargo, se han publicado diferentes artículos ²⁷⁻³² que analizan y alertan sobre una posible interacción entre los IBP y el clopidogrel. Dado el volumen de población recibiendo doble antiagregación (AAS + clopidogrel) y la gravedad de la condición clínica inicial que determina utilizarla, esta alarma está siendo objeto de mucha discusión y ha dado origen a diversas alertas por parte de las agencias reguladoras nacionales e internacionales que sugieren limitar su administración conjunta, incluso con pautas de administración temporal separadas para minimizar esta posible interacción. El clopidogrel es un profármaco y para actuar necesita ser convertido en su forma activa por el CYP2C19, el mismo isoenzima involucrado en el metabolismo de los IBP. Esto abre la posibilidad de una competición entre ambos substratos que determine una menor actividad del CYP2C19 sobre el clopidogrel y, por tanto, de una reducción en su biodisponibilidad y en su eficacia. Hay evidencias de que los sujetos con un polimorfismo genético en el CYP2C19 muestran una marcada reducción en los efectos antiagregantes del clopidogrel, mientras que los pacientes con enfermedad coronaria con disfunción genética del CYP2C19 y tratados con clopidogrel muestran un menor efecto del fármaco ³³ a nivel plaquetar y mayor índice de problemas cardíacos que los pacientes que no tienen dicha mutación genética ³⁴⁻³⁵. Consistente con la hipótesis inicial, estudios observacionales parecen señalar una mayor incidencia de eventos cardiovasculares en pacientes combinando IBP y clopidogrel + aspirina que aquellos que no toman IBP ³⁶. Sin embargo, en estos mismos trabajos los pacientes con mayor riesgo cardiovascular eran los que más IBP recibían por lo que no podemos diferenciar si es el IBP o la mayor gravedad inicial del paciente el responsable del incremento en la incidencia de efectos cardiovasculares. Aunque estudios con omeprazol han demostrado que tras 7 días de uso parece disminuir la eficacia antiagregante del clopidogrel ²⁷, el análisis con otros IBP como lansoprazol, pantoprazol o esomeprazol no confirmó estos efectos ^{28,37}. Por último un reciente estudio publicado con más de 13.000 pacientes señala que si bien algunos parámetros de respuesta plaquetaria están modificados, el tratamiento concomitante con un IBP y clopidogrel (u otra tienopiridina como prasugrel) no se asocia con un aumento en el riesgo de muerte cardiovascular, infarto de miocardio o ictus ³⁸. La propia Agencia Española del Medicamento reconoce ⁴⁷ que hasta la fecha no se dispone de ensayos clínicos controlados, diseñados para evaluar si existe un incremento en la morbi-mortalidad cardiovascular relacionado con esta interacción, y que la evidencia disponible respecto a su repercusión clínica no es homogénea entre estudios observacionales y análisis a posteriori de ensayos clínicos controlados. Esta inconsistencia entre distintos estudios puede ser debida a la diferente metodología utilizada, así como a la posibilidad de que el perfil cardiovascular de los pacientes incluidos en los ensayos clínicos no represente completamente el riesgo de los pacientes tratados en la práctica clínica habitual. Aunque la evaluación realizada por las agencias reguladoras ha concluido que los datos disponibles no apoyan una reducción clínicamente relevante de la eficacia de clopidogrel como consecuencia de la posible interacción con los IBP estudiados, en pacientes en tratamiento con clopidogrel se desaconseja el uso concomitante de omeprazol o esomeprazol, excepto que se considere estrictamente necesario. Estas recomendaciones no se aplican actualmente al resto de IBP ya que, aunque no puede descartarse esta interacción, la evidencia disponible no apoya esta precaución. En cualquier caso, se recomienda valorar individualmente la necesidad del tratamiento con IBP en pacientes tratados con clopidogrel y los beneficios esperados del mismo en relación a sus posibles riesgos ⁴⁸. Sin embargo dado el riesgo demostrado de sangrado gastrointestinal que acompaña el uso de AINE en poblaciones con factores predisponentes, la valoración de lo que es “estrictamente necesario” o “los beneficios esperados del mismo” podrían considerarse como términos demasiados vagos y abiertos a múltiples interpretaciones. Por último, visto los parámetros farmacocinéticos de los IBP, en particular su limitada vida media, se puede plantear la opción de darlos por la mañana y el clopidogrel por la noche, buscando separarlos en el tiempo y disminuir la posibilidad de que coincidan en su metabolización hepática.

6.- SITUACIONES ESPECIALES

Todos los IBP se eliminan rápidamente (vida $\frac{1}{2}$ aprox. 1h) lo que hace difícil que se alcancen niveles plasmáticos tóxicos, incluso en circunstancias en las que el aclaramiento está reducido. De hecho, aunque en los ancianos o en pacientes con insuficiencia renal o hepática su velocidad de eliminación está solo ligeramente alargada ³⁹, utilizado a dosis convencionales no se considera necesario modificar la dosificación del IBP salvo en condiciones graves. Existe un pequeño porcentaje de sujetos (1% en la población de color, 3-6% en caucásicos y entre el 15-23% en chino-coreano-japonesa) donde el metabolismo hepático de los IBP está prolongado como consecuencia de una alteración hereditaria en la isoenzima CYP2C19 que puede llegar a triplicar la vida media plasmática, y a multiplicarse por 10 la curva concentración plasmática/tiempo ⁴⁰. Con pequeñas diferencias (omeprazol > lansoprazol \geq esomeprazol > pantoprazol > rabeprazol) esta singularidad metabólica ocurre con todos los IBP, y no es específica de este grupo sino que afecta también a otros agentes terapéuticos como diazepam o fenitoína. Aunque disminuida, con las dosis habituales la capacidad metabólica remanente es suficiente para impedir una acumulación excesiva de IBP que, por su escasa toxicidad intrínseca, no se acompaña de fenómenos adversos y no es necesario reducir las dosis ²⁴.

7- EMBARAZO Y LACTANCIA

Los síntomas característicos del reflujo gastroesofágico son muy frecuentes durante el embarazo, en especial la pirosis. La refieren cerca del 90% de las mujeres ⁴¹ y, aunque puede presentarse en cualquier fase de la gestación, su incidencia suele aumentar conforme avanza la misma, coincidiendo con la existencia de un menor riesgo teratogénico. Es una norma terapéutica general, el evitar la administración de fármacos durante la gestación preservando su potencial efecto sobre el feto, pero obviamente no se puede dejar de tratar los problemas clínicos que pueden aparecer, cuando tienen relevancia, aunque sólo sea por el impacto de los síntomas, como es el caso del reflujo gastroesofágico ⁴²⁻⁴³. Desgraciadamente faltan estudios prospectivos rigurosos sobre la seguridad del tratamiento con IBP en gestantes; los datos disponibles proceden de estudios observacionales, y de experimentación animal que no predicen necesariamente con exactitud la respuesta en humanos. Los IBP son los fármacos más efectivos para tratar los síntomas del reflujo gastroesofágico y en la práctica se utilizan bastante en embarazadas. Con más de mil millones de prescripciones no se ha constatado formalmente que induzcan teratogenia en humanos, pero la prudencia obliga a seguir manteniendo un mínimo de cautela. Sobre todo con el omeprazol, dado el antecedente de que en estudios animales se encontró cierta capacidad teratogénica y de mortalidad fetal ⁴⁴, si bien aparecían con dosis decenas de veces superiores a las empleadas en humanos y el gran volumen de pacientes tratadas hasta el momento no parece sustentarla. Aun así la Food and Drug Administration (FDA) cataloga al omeprazol como categoría C, y por tanto sugiere que debería ser evitado durante la gestación. Por el contrario, el resto de los IBP no tienen esta contraindicación pues están catalogados como categoría B, que implica un nivel de riesgo menor ⁴¹. De hecho, existen grupos de trabajo que aún desaconsejan cualquier IBP para el control de los síntomas de embarazadas, sustituyendo su uso por antagonistas H₂ o antiácidos ⁴⁵. No deja de ser una propuesta singular, sobre todo en los casos más graves, dado la menor efectividad de estos fármacos y el hecho de que la propia FDA los catalogue con el mismo nivel de riesgo (B) que todos los IBP, menos el omeprazol (tabla 2). Un meta-análisis con cerca de 600 nacimientos de niños cuyas madres tomaron IBP (incluido omeprazol) durante el primer trimestre no puso de manifiesto la existencia de riesgo teratogénico ⁴⁶. Sin embargo, no existen datos sobre la posibilidad de un efecto de los IBP en los primeros días de embarazo que resulte en un aborto inadvertido para la madre. Un aspecto singular es el control de la aspiración ácida durante el parto o la cesárea; aquí dado lo singular del momento y lo puntual de la dosis no existen reservas a la hora de administrar IBP ⁴¹.

ANTISECRETORES EN EMBARAZO Y LACTANCIA			
Fármaco		Embarazo (índice de seguridad, FDA)*	Lactancia
Antagonistas H ₂	Cimetidina	B	SI
	Ranitidina	B	SI
	Famotidina	B	SI
	Nizatidina	B	NO
IBP	Omeprazol	C	NO
	Pantoprazol	B	NO
	Lansoprazol	B	NO
	Rabeprazol	B	NO
	Esomeprazol	B	NO

*INDICE DE SEGURIDAD DE LOS FÁRMACOS EN EMBARAZO (FDA)	
A	Sin riesgo fetal. Ensayos en humanos
B	Estudios animales sin riesgo. Estudios humanos inadecuados
C	Estudios animales con algún riesgo. Estudios humanos inadecuados
D	Alguna evidencia de anomalías fetales en estudios humanos
X	Contraindicado en embarazo. Evidencia suficiente de anomalía fetal en estudios humanos

Tabla 2

Seguridad en el uso de diversos antiseoretos (antagonistas H₂ e Inhibidores de la Bomba de Protones, IBP) en embarazo y lactancia según la clasificación de la Food and Drug Administration (FDA).

Los IBP no son recomendables durante la lactancia. Todavía se desconoce si se eliminan y cuanto con la leche humana. Aunque no inducen alteraciones de relevancia, se ha sugerido que pueden asociarse con un menor aumento de peso en el neonato, por lo que se recomienda buscar otras alternativas ^{41,43}.

CONCLUSIONES

La experiencia clínica adquirida tras muchos años de uso clínico de los IBP y con tratamientos mantenidos de forma muy prolongada, no deja duda sobre la alta efectividad terapéutica de estos agentes, fruto de su potencia inhibitoria del ácido gástrico. Todos los IBP comercializados comparten una base química común y no existen grandes diferencias en sus potenciales efectos adversos, ya sea en aspectos relacionados con su administración continuada o en circunstancias relacionadas con situaciones especiales de los pacientes, como son los ancianos, la insuficiencia hepática, la gestación y la lactancia materna y su uso pediátrico. Tampoco parecen diferenciarse en la posibilidad de favorecer infecciones oportunistas que, cuando aparecen, son de poca entidad. A pesar de su uso masivo en los últimos 20 años, los IBP no han generado interacciones medicamentosas de importancia hasta

ahora. Sin embargo, las agencias reguladoras no aconsejan hoy la utilización conjunta con clopidogrel, pero vista la heterogeneidad de la evidencia actual y dado la importancia de los IBP para prevenir el sangrado gastrointestinal que acompaña a la ingesta de AINE, AAS e, incluso, clopidogrel; el restringir su uso o sustituirlo por agentes de mucha menor eficacia como los antagonistas H₂, es una decisión que se deberá reevaluar sopesando muy bien la posibilidad de reducir la potencial interacción con pautas de administración distanciadas en el tiempo y, sobre todo, considerando los riesgos gastrointestinales y cardiovasculares de un paciente.

AGRADECIMIENTOS

Dora Martí por la preparación de las figuras

BIBLIOGRAFÍA

1. Pharm CQ, Regal RE, Bostwick TR, Knauf KS. Acid suppressive therapy use on an inpatient internal medicine service. *Ann Pharmacother* 2006; 40: 1261-6
2. Martin RM, Dunn NR, Freemantle S, Shakir S. 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
3. Lundell L, Miettinen P, Myrvold HE, Pederssen SA, Thor K, Andersson A, et al. Lack of effect of acid suppression therapy on gastric atrophy. *Nordic Gerd Study Group. Gastroenterology* 1999; 117: 319-26
4. Gisbert JP, Piqué JM. Indicaciones y consecuencias de la erradicación de *Helicobacter Pylori* en la enfermedad por reflujo gastroesofágico. *Med Clin (Barc)* 2005; 124: 697-709
5. Kuipers EJ, Lundell L, Klinkenberg-Knol EC, Havu N, Festen HP, Liedman B, et al. Atrophic gastritis and *H. Pylori* infection in patients with reflux esophagitis treated with omeprazole or fundoplication. *N Engl J Med* 1996; 334: 1018-22
6. Theisen J, Nehra D, Citron D, Johansson J, Hagen JA, Crookes PF, et al. Suppression of gastric acid secretion in patients with gastroesophageal reflux disease results in gastric bacterial overgrowth and deconjugation of bile acids. *J Gastrointest surg* 2000; 4: 50-4
7. Trey G, Marks IN, Louw JA, Jaskiewicz K, Sipponen P, Novis BH, et al. Changes in acid secretion over the years. A 30-year longitudinal study. *J Clin Gastroenterol* 1997; 25: 499-502
8. Vesper BJ, Jawdi A, Altman KW, Haines GK, Tao L, Radosevich JA. The effect of proton pump inhibitors on the human microbiota. *Curr Drug Metab* 2009; 10 : 84-9
9. Canani RB, Terrin G. Gastric acidity inhibitors and the risk of intestinal infections. *Curr Opin Gastroenterol* 2010; 26: 31-5
10. Laheij RJJ, Sturkenboom MCJ, Hassing RJ, Dieleman J, Stricker BHC, Jansen JBMJ. Risk of community acquired pneumonia and use of gastric acid suppressive drugs. *JAMA* 2004; 292: 1955-60
11. Leonard J, Marshall JK, Moayyedi P. Systematic review of the risk of enteric infection in patients taking acid suppression. *Am J Gastroenterol* 2007; 102: 2047-56
12. Ali T, Roberts DN, Tierney WM. Long-term safety concerns with proton pump inhibitors. *Am J Med* 2009, 122: 896-903
13. Metz DC. *Clostridium difficile* colitis: Wash your hands before stopping the proton pump inhibitors. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 2314-16

14. Navarro MA, Raei N, Torres F, Granero I, Garcia-Zaragoza E, Esplugues JV, et al. Diferencias en la liberación de omeprazol en cuatro preparados comerciales: Influencia del pH y la concentración iónica. *Gastroenterol Hepatol* 1998; 21: 63-70.
15. Sharma VK, Peyton B, Spears T, Raufman JP, Howden CW. Oral pharmacokinetics of omeprazole and lansoprazole after single and repeated doses as intact capsules or as suspensions in sodium bicarbonate. *Aliment Pharmacol Ther* 2000; 14: 887-92
16. Yang YX, Lewis JD, Epstein S, Metz DC. Long-term proton pump inhibitor therapy and risk of hip fracture. *JAMA* 2006; 296: 2947-53
17. Vestergaard P, Rejnmark L, Mosekilde L. Proton pump inhibitors, histamine H2 receptor antagonists, and other antacid medications and the risk of hip fracture. *Calcif Tissue Int* 2006; 79: 76-83
18. Insogna KL. The effect of proton pump-inhibiting drugs on mineral metabolism. *Am J Gastroenterol* 2009; 104 (Suppl 2): S2-4
19. Stewart CA, Termanini B, Sutliff VE, Serrano J, Yu F, Gibril F, Jensen RT. Iron absorption in patients treated with long-term gastric acid antiseecretory therapy. *Aliment Pharmacol Ther* 1998; 12: 83-98
20. Hirschowitz BI, Worthington J, Mohnen J. Vitamin B12 deficiency in hypersecretors during long-term acid suppression with proton pump inhibitors. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 27: 1110-21
21. Esplugues JV: A pharmacological approach to gastric acid inhibition. *Drugs* 2005; 65(Suppl 1): 7-12
22. Esplugues JV, Marti-Cabrera M, Flórez J. Farmacología de la secreción gastrointestinal y de la ulceración mucosa digestiva. En: Flórez J, Armijo JA, Mediavilla A, editores. *Farmacología humana*, 5ª ed.. Barcelona, Elsevier Masson, 2008; 867-88
23. Wilkinson GR. Drug metabolism and variability among patients in drug response. *N Engl J Med* 2005; 352: 2211-22
24. Martín de Argila C. Safety of potent gastric acid inhibition. *Drugs* 2005; 65(Suppl 1): 97-104
25. Li XQ, Andersson TB, Ahlström M, Weidolf L. Comparison of inhibitory effects of the proton pump-inhibiting drugs omeprazole, esomeprazole, lansoprazole, pantoprazole, and rabeprazole on human cytochrome P450 activities. *Drug Metab Dispos* 2004; 32: 821-27
26. Labenz J, Petersen KU, Rösch W, Koelz HR. A summary of Food and Drug and Administration-reported adverse events and drug interactions occurring during therapy with omeprazole, lansoprazole and pantoprazole. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17: 1015-19
27. Gilard M, Arnaud B, Cornily JC, Le Gal G, Lacut K, Le Calvez G, et al. Influence of omeprazol 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
28. Siller-Matula JM, Spiel AO, Lang IM, Kreiner G, Christ G, Jilma B. Effect of pantoprazole and esomeprazole on platelet inhibition by clopidogrel. *Am Heart J* 2009; 157: 148.e1-5
29. Juurlink DN, Gomez 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: 713-18
30. 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
31. Lanás A. Inhibidores de la bomba de protones y clopidogrel en el paciente cardiovascular: ¿Riesgo vascular versus riesgo gastrointestinal?. *Gastroenterol Hepatol* 2010; 33: 1-5
32. Laine L, Hennekens C. Proton pump inhibitor and clopidogrel interaction : Fact or fiction ?. *Am J Gastroenterol* 2010; 105: 34-41
33. Hulot JS, Bura A, Villard E, Azizi M, Remones V, Goyenvalle C, et al. Cytochrome P450 2C19 loss of function polymorphism is a major determinant of clopidogrel responsiveness in healthy subjects. *Blood* 2006; 108: 2244-47

34. Collet JP, Hulot JS, Pena A, Villard E, Esteve JB, Silvain J, et al. Cytochrome P450 2C19 polymorphism in young patients treated with clopidogrel after myocardial infarction: a cohort study. *Lancet* 2009; 373: 309-17
35. Simon T, Verstuyft C, Mary-Krause M, Quteineh L, Drouet E, Méneveau N, et al. Genetic determinants of response to clopidogrel and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2009; 360: 363-75
36. Pezalla E, Day D, Pulliadath A. Initial assessment of clinical impact of a drug interaction between clopidogrel and proton pump inhibitors. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51: 256-60
37. Small DS, Farid NA, Payne CD, Weerakkody GJ, Li YG, Brandt JT, et al. Effects of the proton pump inhibitor lansoprazole on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of prasugrel and clopidogrel. *J Clin Pharmacol* 2008; 48: 475-84
38. O'Donoghue ML, Braunwald E, Antman EM, Murphy SA, Bates ER, Rozenman Y, 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: 989-97
39. Pique JM, Feu F, De Prada G, Ross K, Hasselgren G. Pharmacokinetics of omeprazole given by continuous intravenous infusion to patients with varying degrees of hepatic dysfunction. *Clin Pharmacokinet* 2002; 41: 999-1004
40. Furuta T, Ohashi K, Kamata T, Takashima M, Kosuge K, Kawasaki T, et al. Effect of genetic differences in omeprazole metabolism on cure rates for *Helicobacter pylori* infection and peptic ulcer. *Ann Intern Med* 1998;129:1027-30
41. Willey J, Richter JE. Gestational and postpartum gastroesophageal reflux disease. *Women's Health Prim Car* 2001; 4: 709-14
42. Koren G, Pastuszaka A, Ito S. Drugs in pregnancy. *N Eng J Med* 1998; 338: 1128-31
43. Cappell MS, Garcia A. Gastric and duodenal ulcers during pregnancy. *Gastroenterol Clin North Am* 1998; 27: 169-95
44. Wilde MI, McTavish D. Omeprazole: an update of its pharmacology and therapeutic use in acid related disorders. *Drugs* 1994; 48: 91-132
45. Tytgat GN, Heading RC, Müller-Lissner S, Kamm MN, Schölmerich J, Berstad A, et al. Contemporary understanding and management of reflux and constipation in the general population and pregnancy: A consensus meeting. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 18: 291-301
46. Nikfar S, Abdollahi M, Moretti ME, Magee LA, Koren G. Use of proton pump inhibitors during pregnancy and rates of major malformations: A meta-analysis. *Dig Dis Sci* 2002; 47: 1526-29
47. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Nota informativa 2010/04 de 26 de abril de 2010 (corrección de 27 de abril de 2010): "Interacción de clopidogrel con los inhibidores de la bomba de protones: Actualización de la información y recomendaciones de uso".
Disponible en: http://www.aemps.es/actividad/alertas/usoHumano/seguridad/NI_2010-04_clopidrogel.htm
48. FDA. Plaviz (clopidogrel bisulfate tablets) Safety labelling changes approved by FDA center for drug evaluation and research. March 2010.
Disponible en: www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm203888.htm - 39k - 2010-12-03