

# Inhibidores de bomba de protones y clopidogrel: Evidencia de interacción farmacológica de gran impacto clínico

## Proton pump inhibitors and clopidogrel: Evidence of a Pharmacological interaction of great clinical impact

Ingrid Martínez,<sup>1</sup> Vivian Coy,<sup>1</sup> William Otero.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Residente de Medicina Interna, Universidad Nacional de Colombia

<sup>2</sup> Profesor Asociado de Medicina, Unidad de Gastroenterología, Universidad Nacional de Colombia

Fecha recibido: 13-10-09

Fecha aceptado: 02-02-10

### Resumen

Clopidogrel, una tienopiridina, es un antiagregante plaquetario que en la actualidad constituye la piedra angular del tratamiento médico en pacientes que presentan eventos coronarios agudos. Es una prodroga que debe ser convertida en la forma activa a nivel hepático, por la isoenzima CYP2C19. Recientemente, se ha llamado ampliamente la atención sobre la probable interacción entre los inhibidores de la bomba de protones y el clopidogrel por la inhibición competitiva que estos hacen sobre el sistema enzimático hepático activador de clopidogrel, que causa disminución de la eficacia del mismo como antitrombótico. Sin embargo, la evidencia sobre esta interacción es contradictoria y hasta el momento no se han realizado ensayos clínicos para resolver esta duda. Si se necesita utilizar un IBP en pacientes que utilizan clopidogrel, se recomienda el pantoprazol o el esomeprazol por la mínima inhibición que ejercen sobre el CYP2C19.

### Palabras clave

Inhibidores de bomba de protones, clopidogrel, P450, trombosis.

### Summary

Clopidogrel, a thienopyridine, is an antiplatelet drug which currently represents the cornerstone for the treatment of acute coronary events. It is a pro-drug that must be converted at hepatic level into its active form by the CYP2C19 isoenzyme. Recently the interaction between proton pump inhibitors and clopidogrel has been widely brought to attention. The competitive inhibition that these generate on the hepatic enzymatic system probably activates clopidogrel, thus causing a decrease in its effectiveness as an antithrombotic. Nevertheless, evidence is contradictory, and until now no clinical trials have been performed to clear up doubts. If a PPI is to be used on patients who take clopidogrel, the use of Pantoprazole or Esomeprazole is recommended because they exert minimal inhibition on CYP2C19.

### Key words

Proton pump inhibitors, clopidogrel, P450, thrombosis

## INTRODUCCIÓN

Los inhibidores de la bomba de protones (IBP) son una de las medicaciones más prescritas en todo el mundo, con más de 12,4 millones de formulaciones en Canadá en el 2004 (1). El clopidogrel (CPDG) ha sido aprobado como indicación primaria para reducir eventos cardiovasculares mayores como muerte de origen cardiovascular, trombosis

del stent, síndrome coronario agudo y revascularización recurrente (2). Comúnmente, se prescribe junto a un inhibidor de bomba de protones con la finalidad de disminuir el riesgo de sangrado gastrointestinal (SGI) (3). CPDG es una prodroga, que corresponde a una tienopiridina de segunda generación con eficacia similar a la ticlopidina pero con mejor tolerancia (2, 4). Para convertirse en un metabolito activo e inhibir la agregación plaquetaria requiere

bioactivación por isoenzimas del citocromo P450 a nivel hepático (4). Bloquea la agregación plaquetaria e inhibe de manera irreversible el receptor P2Y12 para la adenosina difosfato (4). In vivo, hasta el 85% de la dosis de CPDG se inactiva por acción de esterasas plasmáticas y el 15% restante es activado por las isoenzimas específicas 1A2, 2B6, 2C9, 2C19 y 3A4 (5) aunque la respuesta en los pacientes es variable (6), probablemente debido a polimorfismos del sistema enzimático y a inhibición competitiva de las isoenzimas del citocromo P450 por medicamentos como los IBP (7), que ocasiona menor conversión del medicamento a su metabolito activo y por consiguiente menor efecto antiplaquetario (8), (figura 1).

El objetivo de esta revisión es discutir los mecanismos por los cuales los IBP inhiben la actividad de CPDG y las estrategias recomendadas cuando hay indicación de utilizar de manera simultánea ambos medicamentos.

La metodología de búsqueda empleada consistió en la combinación de los siguientes términos MESH, operadores booleanos y límites: "Proton Pump Inhibitors" [Mesh]

OR "Omeprazole" [Mesh] OR "pantoprazole" [Substance Name] OR "lansoprazole" [Substance Name] OR "rabeprazole" [Substance Name] AND "clopidogrel" [Substance Name] OR "thienopyridine" [Substance Name], Clinical Trial, Editorial, Letter, Meta-Analysis, Practice Guideline, Randomized Controlled Trial, Review, English, Spanish, de 2000 a 2009. Con esta metodología se obtuvieron 114 artículos en total, de los cuales se eligieron, para este estudio, los que consideramos de mayor relevancia. Adicionalmente, se revisaron los artículos encontrados en las referencias de las publicaciones elegidas en la primera etapa.

### Enfermedad coronaria, antiagregación y sangrado digestivo

No obstante el progreso en el diagnóstico y el tratamiento de los síndromes coronarios agudos, se estima que en Estados Unidos aproximadamente 785.000 personas presentarán eventos nuevos y 470.000 eventos recurrentes (9, 13). En Colombia, según las estadísticas del Ministerio de

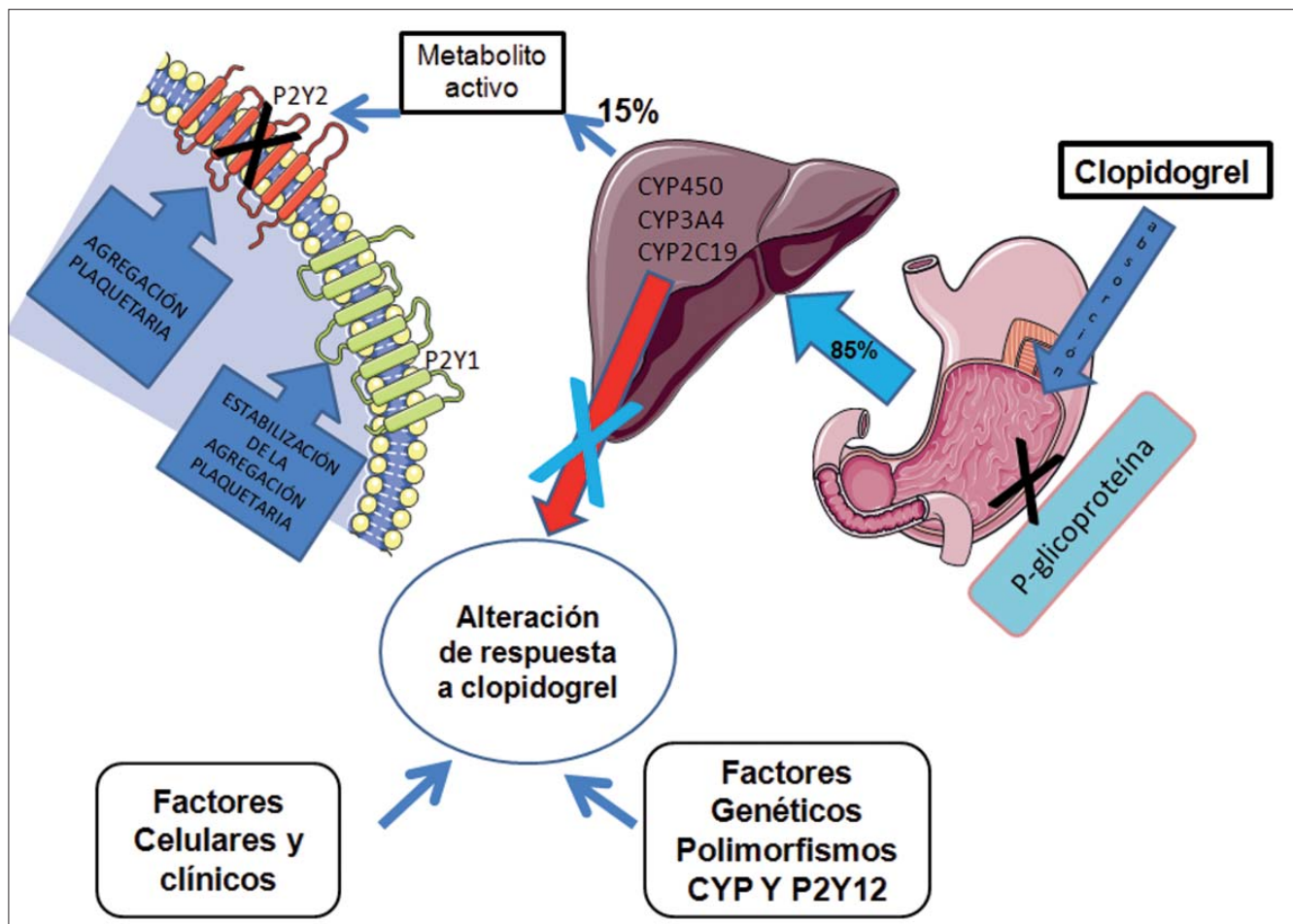


Figura 1. Activación y mecanismos de acción de clopidogrel.

la Protección Social, la enfermedad isquémica constituye la principal causa de muerte en hombres y mujeres mayores de 45 años (10, 11). La tasa de mortalidad atribuible es de 107,3 por 100.000 habitantes en personas de 45 a 64 años y de 867,1 por 100.000 en mayores de 65 años (10) y los departamentos con mayor mortalidad son Caldas, Boyacá, Quindío y Tolima (11).

La fisiopatología de estos síndromes coronarios agudos y las complicaciones, tanto durante como después de las intervenciones vasculares percutáneas, implican la adhesión y la activación plaquetaria que conlleva a la agregación, formación de trombo y oclusión final del vaso (12). Por lo tanto, evitar la adhesión plaquetaria se constituye en un objetivo fundamental del manejo tanto de eventos nuevos como de los recurrentes (9), aunque desafortunadamente hasta el momento, se mantiene elevado el riesgo absoluto de eventos recurrentes entre los pacientes que consumen antiagregantes plaquetarios (9).

Si bien la terapia antiplaquetaria es una indicación claramente establecida para el manejo de estos pacientes, tiene riesgo de producir sangrado gastrointestinal importante (14). En un ensayo clínico clásico (15), con más de 19.000 pacientes, se comparó la aspirina con CPDG y se encontró que este último es más eficaz para reducir el riesgo combinado de accidente cerebrovascular (ACV) isquémico, infarto o muerte de origen vascular con una reducción del riesgo absoluto del 8,7% ( $p=0,043$ ), aunque no hubo diferencias estadísticamente significativas de las complicaciones hemorrágicas cerebrales pero sí un mayor riesgo de hemorragia gastrointestinal superior en los pacientes tratados con aspirina (2,66% versus 1,9%  $p<0,002$ ). No se mencionó el efecto de *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) sobre la incidencia de SGI en cada uno de los grupos. El menor sangrado con CPDG, teóricamente puede relacionarse con el hecho de que este medicamento no produce daño directo de la mucosa gástrica ni altera la producción de prostaglandina E2, una importante sustancia citoprotectora (15) y, en personas sanas, la utilización de este medicamento por períodos cortos de tiempo, no produce alteraciones mucosas visibles endoscópicamente en contraste con lo que sucede con aspirina (16, 17).

La antiagregación plaquetaria utilizando simultáneamente CPDG y aspirina conlleva un mayor riesgo de SGI que cualquiera de estos medicamentos como monoterapias con incidencias de 1,3% y 0,7% respectivamente (18). Sin embargo, CPDG puede aumentar el riesgo de sangrado en los pacientes con historia de reciente SGI asociado al uso de aspirina, o a infección por *H. pylori* (22 vs. 0%  $p = 0,007$ ) pero no en los que reciben simultáneamente IBP (19). Además de los factores mencionados y de la terapia antiplaquetaria dual, también se ha encontrado que el sangrado es más frecuente en los pacientes que tienen antece-

dente de úlceras pépticas, uso de AINEs o edad mayor a 70 años (19, 20). Uno o más de los factores de riesgo mencionados se han documentado en casi todos los pacientes (95%) en quienes se inicia CPDG, aunque solo la tercera parte recibe IBP profilácticamente, el cual, en un estudio, disminuyó la incidencia de SGI aunque no alcanzó significancia estadística 11,7 vs. 11%,  $p=0,05$ ). Sin embargo, las recientes guías del Colegio Americano de Cardiología, del Colegio Americano de Gastroenterología y la Asociación Americana del Corazón recomiendan el uso de IBP como profilaxis de SGI en pacientes con terapia antiagregante dual y en quienes reciben monoterapia con aspirina, al igual que aquellos con anticoagulación concomitante e historia de úlcera complicada; no hay ninguna recomendación para los pacientes en monoterapia con CPDG (3).

En la actualidad, los IBP se prescriben durante meses luego de un síndrome coronario agudo que requiere implante de prótesis vasculares (“stent”) y antiagregación dual con la finalidad de disminuir el riesgo de SGI (3).

## Bases farmacodinámicas

Existen dos tipos de receptores P2Y. El P2Y1 acoplado a la proteína Gq, cuya activación genera la producción de señales que inician la primera fase de agregación plaquetaria mediante la activación de la fosfolipasa C y la producción de diacilglicerol (DG) e inositol trifosfato (ITP). El receptor P2Y12 acoplado a la proteína Gi, finaliza en la activación del receptor de la glicoproteína IIb/IIIa, la estabilización, amplificación y sostenimiento de la agregación plaquetaria. En la figura 1, se muestran los mecanismos involucrados en la activación de clopidogrel.

Los mecanismos que llevan a la variabilidad en la respuesta a CPDG no han sido totalmente comprendidos y parecen ser multifactoriales. Los medicamentos que son sustrato o inhiben la isoenzima CYP3A4 y CYP2C19 pueden interferir con la conversión de CPDG a su metabolito activo (8) Así mismo, las diferencias en la actividad de estas enzimas pueden contribuir con la variabilidad del efecto antiplaquetario inducido por CPDG (20). Un haplotipo menor del receptor P2Y12 se encontró asociado con un incremento en la reactividad plaquetaria (21). La isoforma CYP2C19 participa en el metabolismo de CPDG y de muchos IBP; la interacción entre los medicamentos se genera al disminuir la cantidad de isoenzima disponible para la producción del metabolito activo del antiplaquetario (22). En un estudio se correlacionó la presencia de polimorfismos genéticos de las isoenzimas del citocromo P450 con la alteración sobre el efecto antiplaquetario de CPDG y su impacto clínico (23). Entre los sujetos sanos portadores de al menos una alteración funcional del alelo de CYP2C19 (30%), el 32,4% presentó reducción en la concentración del metabolito activo

de CPDG. Entre los pacientes con el polimorfismo hubo un aumento en el riesgo de muerte por causa cardiovascular, (IAM y ACV 12,1% vs. 8%) y un riesgo 3 veces mayor de trombosis del stent (2,6% vs. 0,8%) (23). Otro de los determinantes es la variación de la absorción intestinal, en la que participa la p-glicoproteína, un transportador que se ve afectado en un subgrupo de población (24). Otros mecanismos reportados son polimorfismos de receptores de membrana como la glicoproteína Ia (GP Ia) (25, 26), aumento en la expresión del ADP, up-regulation de las vías dependientes e independientes del receptor P2Y12 (colágeno, epinefrina, tromboxano A2 y trombina) entre otros (27).

Un concepto importante es determinar la variabilidad de la respuesta individual a CPDG. En un estudio, se definió como resistente una diferencia absoluta menor al 10% entre la agregación de base y posterior a la adición de ADP (28). Alternativamente, se ha definido la respuesta a CPDG como inhibición de la agregación plaquetaria (IAP). Se clasifican como no respondedores menos del 10%, baja respuesta 10%-30% y respondedores más del 30% (29). Otro de los índices para medir la respuesta a CPDG es el índice de reactividad plaquetaria (IRP) que refleja la inhibición/activación del P2Y12 (30). Basado en esto se considera buena respuesta a CPDG un IRP menor a 50% y pobre respuesta un IRP mayor al 50%.

### Clopidogrel e IBP: desenlaces clínicos

La importancia de la utilización simultánea de IBP con CPDG reside en que estos pueden disminuir la eficacia

del CPDG como recientemente fue demostrado (31). En este estudio se encontró que los pacientes que recibieron IBP tuvieron efecto antiagregante con CPDG al encontrar que en el día 7, el índice de reactividad plaquetaria (IRP) fue de 39,8% versus 51,4% en los que recibieron placebo ( $p < 0,0001$ ). Se ha encontrado, además, que la incidencia de infarto en quienes reciben CPDG cuando se utiliza IBP durante más de seis meses, lo cual es catalogado como alta exposición, es de 5% en contraste a 1,38% en quienes no reciben IBP ( $p < 0,05$ ) (32). En otro estudio de pacientes con prótesis vascular, se produjeron efectos adversos cardiovasculares al año (variable combinada de hospitalización por IAM, ACV, angina inestable o revascularización) en el 32,5% de los que recibieron IBP y clopidogrel versus 21,2% en quienes solo recibieron clopidogrel sin IBP, dando un OR para el IBP de 1,79 (IC 95% 1,6-1,9) (33), independientemente de que fuera omeprazol, esomeprazol, lansoprazol o pantoprazol. Hallazgos similares han sido encontrados por otros investigadores (34, 35).

En un reciente estudio con más de trece mil pacientes mayores de 66 años con infarto agudo del miocardio que recibieron clopidogrel, la tasa de reinfarcto dentro de 90 días, se asoció con uso reciente (últimos 30 días) de IBP (OR 1,27 IC 95% 1,03-1,57). No se encontró asociación con la utilización de IBP antes de un mes. El pantoprazol no se asoció con aumento del riesgo de reinfarcto, pero los otros IBP sí, con un 40% de riesgo. En estudios retrospectivos también se ha encontrado que la utilización de IBP aumenta el riesgo de muerte o rehospitalización por infarctos recurrentes en 29,8% de los que reciben IBP más clopi-

**Tabla 1.** Estudios y resultados de IBPs más clopidogrel.

Autor	Tipo de estudio	Objetivo del estudio	Resultado
31	EC	Disminución de IRP al día 7 en el grupo de omeprazol	39,8% vs. 51,4% de IRP ( $p < 0,0001$ )
32	CC	IAM al año en grupos de no expuestos, baja exposición y alta exposición	1,38% vs. 2,08% vs. 5,03% ( $p < 0,05$ ) respectivamente
33	CR	Eventos adversos cardiovasculares en pacientes postimplante de stent durante 1 año	32,5% grupo IBP vs. 21,2% OR ajustado 1,79 (IC 95% 1,6-1,9)
34	CC	Hospitalización por evento cardiovascular adverso (IAM, AI, ACV o AIT, revascularización urgente o muerte de causa cardiovascular)	25,1% en grupo de IBP vs. 17,9%
35	CC	Muerte, infarto de miocardio y ACV a 1 año	OR 1,6 IC 95% 1,015-2,62 $p=0,043$ grupo de IBP
36	CC	Reingreso por IAM dentro de los 90 días del alta hospitalaria	IBPs OR 1,27 (IC 95% 1,03-1,57) Pantoprazol OR 1,02 (IC 95% 0,7-1,47) Otros OR 1,40 (IC 95% 1,1-1,77)
37	CR	Muerte o rehospitalización por SCA	20,5% IBP vs. 29,8% OR 1,25 IC 95% 1,11-1,41 Omeprazol OR de 1,24 (IC 95% 1,08-1,41) y rabeprazol OR 1,41 (IC 95% 1,96-4,09)

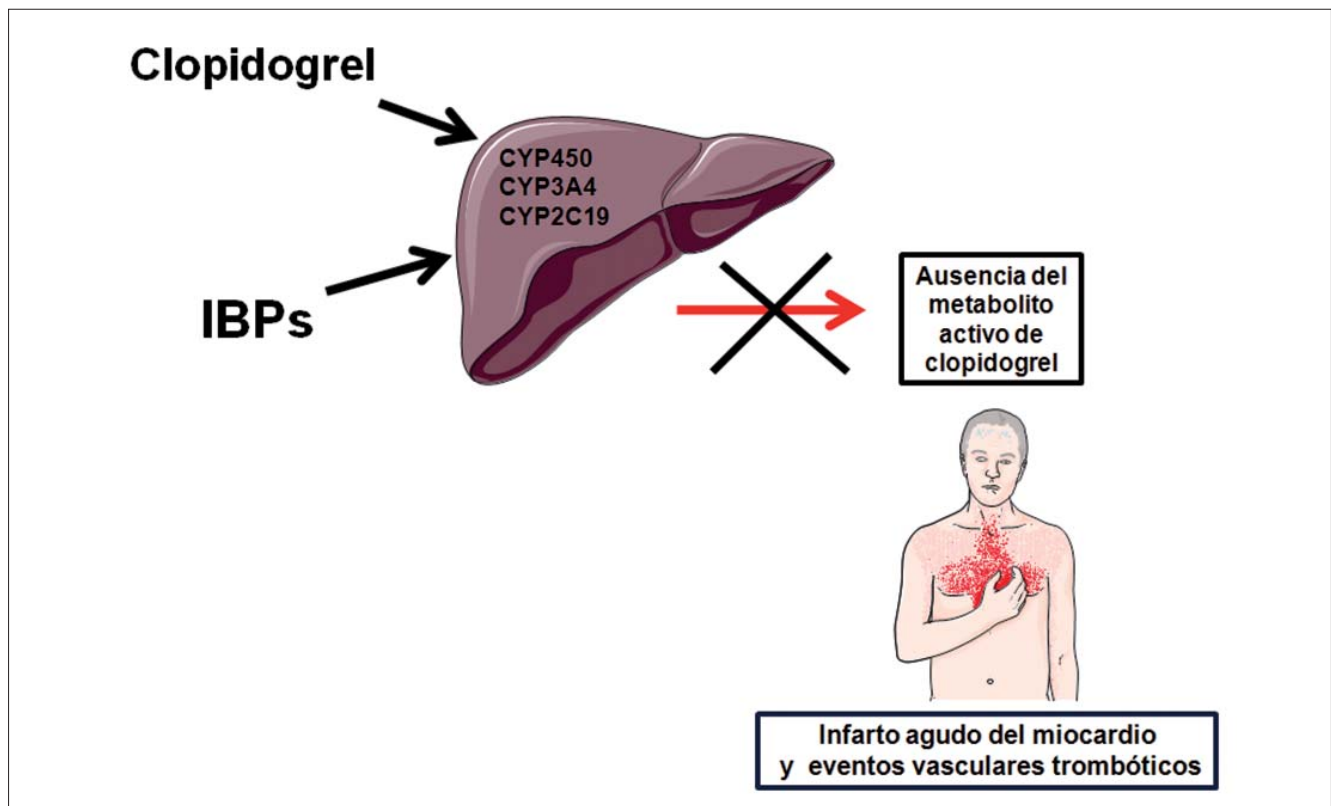
Abreviaturas: EC (ensayo clínico); CC (casos y controles); CR (corte retrospectivo) IRP (índice de reactividad plaquetaria); IAM (infarto agudo de miocardio); IBP (inhibidores de bomba de protones); AI (angina inestable); ACV (accidente cerebrovascular); AIT (accidente isquémico transitorio); IC (intervalo de confianza).

dogrel y en 20,5% en quienes solo reciben CPDG (36). En los estudios mencionados, los IBP asociados con reinfarctos son fundamentalmente el omeprazol y el rabeprazol (36, 37), y el pantoprazol y el esomeprazol los menos implicados (31, 38). En la tabla 1, se muestran los principales estudios y sus hallazgos, y en la figura 2, los potenciales efectos adversos de la asociación de estos medicamentos.

Cuando se evalúan los IBP mediante el IRP en pacientes que reciben CPDG, se ha encontrado que este es de 50% para pantoprazol, 54% para esomeprazol y 49% para los que no reciben IBP (38), en contraste con lo encontrado en otro estudio (31) en el que se concluyó que el omeprazol disminuyó significativamente el efecto antiagregante de CPDG. La magnitud del menor efecto antiagregante se debe fundamentalmente a la inhibición del CYP2C19 (31), aunque también hay evidencia de que existen variantes genéticas de esta isoenzima como la ABCB1 (36) que está involucrada en la alteración del metabolismo de CPDG (38-40).

Con base en los diferentes hallazgos in vitro, la magnitud de la inhibición del efecto antiplaquetario dependiente de CYP2C19 para los diferentes IBP es la siguiente: omeprazol = esomeprazol > pantoprazol > lansoprazol > rabeprazol (41). Sin embargo, otras isoenzimas que participan en el metabolismo de los IBP también tienen impacto en el

efecto antiplaquetario de CPDG. Por ejemplo, estudios experimentales sugieren que el esomeprazol es metabolizado por el CYP3A4 y en menor medida por el CYP2C19 e inhibe su propio metabolismo (42). El pantoprazol tiene una baja afinidad por CYP3A4 y CYP2C19 comparada con otros IBP; adicionalmente, el metabolito inicial sufre conjugación de fase II con sulfato, dos atributos que pueden limitar las interacciones (42). En el caso del lansoprazol hay metabolismo por las CYP3A4 y CYP2C19, y se comporta como uno de los más potentes inhibidores de esta última isoenzima; sin embargo, varias investigaciones in vivo señalan que la interacción con otros medicamentos es poco probable (43). Otro aspecto importante radica en que los pacientes en los que se ha reportado pobre actividad del CYP2C19 presentan incremento en el riesgo de interacciones mediadas por el sistema CYP3A4. En el caso del rabeprazol el metabolismo es básicamente reducción tioeter no enzimática, por lo que se esperaría que la interacción con otros medicamentos esté limitada (44). En un estudio se intentó establecer las diferencias en cuanto al impacto generado en la antiagregación por el uso de diferentes IBP (pantoprazole, omeprazole y esomeprazol), se estudiaron 1.000 pacientes de los cuales el 26,8% recibió CPDG y a todos se les realizó agregación plaquetaria inducida por



**Figura 2.** Efectos adversos del uso simultáneo de IBP más clopidogrel.

ADP. La agregación plaquetaria fue más alta en los pacientes con omeprazol comparada con los pacientes que no recibieron IBP, y fue similar en pacientes con pantoprazol y esomeprazol (45). El lansoprazol ha demostrado tener poco impacto en la respuesta a CPDG ya que no afecta su absorción (43); sin embargo, la respuesta farmacodinámica está reducida por la interacción metabólica con vías dependientes del citocromo P450. Esta interacción solo tiene implicación clínica en aquellos pacientes que son respondedores a CPDG (46).

Otro aspecto interesante corresponde al desconocimiento sobre el tiempo que persiste la inhibición del CYP2C19, dado que el omeprazol tiene una vida media corta menor a 1 hora, no obstante, la gran afinidad de este por la isoenzima magnifica la interacción. Por lo anterior, no hay una relación directa dosis respuesta (47). Existen factores de confusión de gran importancia como el polimorfismo genético de las diferentes isoformas del citocromo P450; en el caso de la CYP2C19 se ha clasificado en tres grupos: metabolizadores rápidos, intermedios y lentos (48). Existe además correlación racial de esta clasificación, es así como el 3-5% de los afroamericanos y americanos y el 20% de los asiáticos se consideran metabolizadores lentos del CYP2C19 (49). Estos polimorfismos tienen impacto tanto en el metabolismo del CPDG como de los IBP, por ejemplo, se han reportado tasas de curación solo del 28,6% en tratamientos para erradicación del *Helicobacter pylori* en metabolizadores rápidos del CYP2C19 (49).

Basados en la evidencia disponible, a comienzos del 2009, la FDA hizo las siguientes recomendaciones a la comunidad médica (50):

1. Los profesionales de la salud deberían continuar prescribiendo clopidogrel, ya que se ha demostrado que puede disminuir ataques coronarios o trombosis cerebral.
2. Los profesionales de la salud deberían reevaluar la necesidad de comenzar o continuar el tratamiento con IBP en pacientes que toman clopidogrel.
3. Los pacientes que toman clopidogrel deberían consultarle a su médico cuando estén tomando o consideren tomar un IBP (OTC). Alertas similares produjo la Agencia Europea de Medicinas (EMA) (51). En el estudio Medco se sugirió a los clínicos utilizar bloqueadores de receptor H2 de histamina o antiácidos ante la creciente evidencia del impacto clínico de esta interacción farmacológica (33), aunque en nuestra revisión no encontramos publicaciones sobre la eficacia de anti-H2 para disminuir el riesgo de sangrado gastrointestinal en pacientes que reciben clopidogrel.

No obstante la evidencia discutida sobre la interacción de IBP con CPDG, que clínicamente se traduce en menor eficacia del efecto antiplaquetario de este último, reciente-

mente se ha desafiado tal interacción. O'Donoghue M y col informaron los efectos de IBP sobre la farmacodinamia y eficacia clínica de clopidogrel y prasugrel (52) al analizar dos ensayos clínicos sobre el tema (53, 54) y concluyeron que sus hallazgos no apoyan la necesidad de evitar el uso concomitante de IBP cuando están clínicamente indicados en pacientes que reciben clopidogrel o prasugrel. Una limitación de los estudios incluidos en este análisis, es que la utilización de IBP por los pacientes no fue aleatorizada y además no fueron diseñados para evaluar la interacción de los IBP con los antiagregantes estudiados.

## CONCLUSIONES

La bibliografía consultada muestra resultados contradictorios sobre la interacción clínica entre los IBP y los antiagregantes plaquetarios tienopiridinas, aunque hay clara evidencia de su interacción desde el punto de vista farmacodinámico. Sin embargo, teniendo en cuenta que CPDG es un medicamento antiplaquetario ampliamente utilizado en la actualidad para evitar las recurrencias de eventos trombóticos arteriales (cerebrovasculares y miocárdicos) pero con riesgo de sangrado gastrointestinal superior, y ante la posibilidad de que su eficacia se pueda disminuir si se utiliza concomitante con un IBP, cuando un paciente reciba este medicamento la coterapia con IBP para disminuir el riesgo de SGI, se debería hacer con aquellos que hasta el momento se considera que producen menos inhibición del CYP450 como son el pantoprazol, o el esomeprazol (38) para mantener la antiagregación plaquetaria. Otra estrategia podría ser administrar el IBP dos o tres horas después del clopidogrel teniendo en cuenta que la vida media de este es de 2 horas y la de los IBP tradicionales de 1,5 a dos horas con los cual, teóricamente se podría evitar la interacción farmacodinámica. Teniendo en cuenta que la evidencia actual con relación a los efectos de IBP sobre CPDG se deriva de estudios que no fueron específicamente diseñados para evaluar esta interacción, la respuesta definitiva sobre el impacto clínico in vivo de estos dos tipos de sustancias y la necesidad de no utilizarlas de manera simultánea, solo se podrá lograr en un ensayo clínico aleatorizado y controlado.

## Conflicto de intereses

Ninguno.

## REFERENCIAS

1. Proton pump inhibitors. Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technology in Health; 2008 (acceso agosto 10 de 2009). Disponible [www.cadth.ca/index.php/en/compus/current-topics/ppis](http://www.cadth.ca/index.php/en/compus/current-topics/ppis)

2. Norgard N, Mathews K y Wall G. Drug-Drug interaction Between Clopidogrel and the proton pump inhibitors. *Ann Pharmacother* 2009; 43: 1266-74.
3. DL Bhatt et al. ACCF/ACG/AHA 2008 expert consensus document on reducing the gastrointestinal risks of antiplatelet therapy and NSAID use: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52: 1502.
4. Farid NA, Payne CD, Small DS, Winters KJ, Ernest II CS, Brandt JT, et al. Cytochrome P450 3A inhibition by ketoconazole affects prasugrel and clopidogrel pharmacokinetics and pharmacodynamics differently. *Clin Pharmacol Ther* 2007; 81: 735-41.
5. Kim KA, Park PW, Hong SJ, Park JY. The effect of CYP2C19 polymorphism on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of clopidogrel: a possible mechanism for clopidogrel resistance. *Clin Pharmacol Ther* 2008; 84: 236-42.
6. Samara WM, Bliden KP, Tantry US, Gurbel PA. The difference between clopidogrel responsiveness and posttreatment platelet reactivity. *Thromb Res* 2005; 115: 89-94.
7. Lau WC, Waskell LA, Watkins PB, Neer CJ, Horowitz K, Hopp AS, Tait AR, et al. Atorvastatin reduces the ability of clopidogrel to inhibit platelet aggregation: a new drug-drug interaction. *Circulation* 2003; 107: 32-7.
8. Mega JL, Close SL, Wiviott SD, Shen L, Hockett RD, Brand JT, et al. Cytochrome p-450 polymorphisms and response to clopidogrel. *N Engl J Med* 2009; 360: 354-62.
9. King III SB, Smith Jr SC, Hirshfeld JW, Jacobs AK, Morrison DA, Williams DO. ACC/AHA/SCAI 2007 Focused Update of the 2005 Guideline for Percutaneous Coronary Intervention: American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines 2007 Writing Group to Review New Evidence and Update the ACC/AHA/SCAI 2005 Guideline Update for Percutaneous Coronary Intervention. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51: 172-209
10. Lanas F, Avezum A, Bautista LE, Díaz R, Luna M, Islam S, et al. Risk factors for acute myocardial infarction in Latin America: the INTERHEART Latin American study. *Circulation* 2007; 115: 1067-1074.
11. Merlano S, Rada F, Mora G. Guías Colombianas de cardiología. Síndrome coronario agudo sin elevación del ST. *Rev Col Cardiol* 2008; 14: 143-277.
12. Badimon L, Vilahur G. Enfermedad aterotrombótica coronaria: avances en el tratamiento antiplaquetario. *Rev Esp Cardiol*. 2008; 61: 501-13.
13. Lloyd-Jones D, Adams R, Carnethon M. Heart disease and stroke statistics — 2009 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation* 2008 December 15 (Epub ahead of print).
14. Luinstra M, Naunton M, Peterson M. PPI use in patients commenced on clopidogrel: a retrospective cross-sectional evaluation. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics* 2009; 34: 1-5.
15. Harker LA, Boissel JP, Pilgrim AJ. A Randomized, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet* 1996; 348: 1329-39.
16. Fork F-T, Lafolie P, Toth E, Lindgärde F. Gastrointestinal tolerance of 75mg clopidogrel versus 325mg aspirin in healthy volunteers. *Scand J Gastroenterol* 2000; 25: 464-469.
17. The Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events Trial Investigators. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2001; 345: 494-502.
18. Ng FH, Wong SY, Chang CM, Chen WH, Kng C, Lanas AI, et al. High incidence of clopidogrel-associated gastrointestinal bleeding in patients with previous peptic ulcer disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 18: 443-449.
19. Liberopoulos EN, Elisaf MS, Tselepis AD, Archimandritis A, Kiskinis D, Kokkinos D, et al. Upper gastrointestinal haemorrhage complicating antiplatelet treatment with aspirin and/or clopidogrel: where we are now? *Platelets* 2006; 17: 1-6.
20. Lau WC, Gurbel PA, Watkins PB, Neer CJ, Hopp AS, Carville DGM, et al. Contribution of hepatic cytochrome P450 3A4 metabolic activity to the phenomenon of clopidogrel resistance. *Circulation* 2004; 109: 166-71.
21. Fontana P, Dupont A, Gandrille S, Bachelo-Loza C, Reny JC, Aiach M, et al. Adenosine diphosphate-induced platelet aggregation is associated with P2Y12 gene sequence variations in healthy subjects. *Circulation* 2003; 108: 989-95.
22. Kurihara A, Hagihara K, Kazui M, Ozeki T, Farid NA, Ikeda T. In vitro metabolism of antiplatelet agent clopidogrel: cytochrome P450 isoforms responsible for two oxidation steps involved in the active metabolite formation. *Drug Metab Rev* 2005; 37: 99-105.
23. Fredman JE, Hylek EM. Clopidogrel, Genetics and drug responsiveness. *Engl J Med* 2009; 360: 411-3.
24. Taubert D, von Beckerath N, Grimberg G, Lazar A, Jung N, Goesser T, et al. Impact of P-glycoprotein on clopidogrel absorption. *Clin Pharmacol Ther* 2006; 80: 486-501.
25. Angiolillo DJ, Fernández-Ortiz A, Bernardo E. 807 C/T polymorphism of the glycoprotein Ia gene and pharmacogenetic modulation of platelet response to dual antiplatelet treatment. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2004; 15: 427-33.
26. Angiolillo DJ, Fernández-Ortiz A, Bernardo E, Ramírez C, Cavallari U, Traveti E, et al. Variability in platelet aggregation following sustained aspirin and clopidogrel treatment in patients with coronary heart disease and influence of the 80 C/T polymorphism of the glycoprotein Ia gene. *Am J Cardiol* 2005; 96: 1095-9.
27. Angiolillo DJ, Fernández-Ortiz A, Bernardo E, Ramirez C, Sabaté M, Jiménez-Quevedo P, et al. Influence of aspirin resistance on platelet function profiles in patients on long-term aspirin and clopidogrel after percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol* 2006; 97: 38-43.
28. Gurbel PA, Bliden KP, Hiatt BL, O'Connor CM. Clopidogrel for coronary stenting: response variability, drug resistance, and the effect of pretreatment platelet reactivity. *Circulation* 2003; 107: 2908-2913.

29. Müller I, Best F, Schulz C, Massberg S, Schönig A, Gawaz M. Prevalence of clopidogrel non-responders among patients with stable angina pectoris scheduled for elective coronary stent placement. *Thromb Haemost* 2003; 89: 783-787.
30. Aleil B, Ravanat C, Cazenave JP, Rochoux G, Heitz A, Gachet C. Flow cytometric analysis of intraplatelet VASP phosphorylation for the detection of clopidogrel resistance in patients with ischemic cardiovascular diseases. *J Thromb Haemost* 2005; 3: 85-92.
31. Gilard M, Arnaud B, Cornily JC, Gal GL, Lacut K, Calvez GL, et al. Influence of omeprazole on the antiplatelet action of clopidogrel associated with aspirin. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51: 256-60.
32. Pezalla E, Day D, Pulliadhath I. Initial assessment of clinical impact of a drug interaction between clopidogrel and proton pump inhibitors (letter). *J Am Coll Cardiol* 2008; 52: 1038-9.
33. Medco Media Room. New study: a common class of GI medications reduces protection against heart attack in patients taking widely prescribed cardiovascular drug. <http://medco.mediaroom.com/index.php?s=43&item=352> (acceso septiembre 6 de 2009).
34. Ho PM, Maddox TM, Wang L, Fihn SD, Jesse RL, Peterson ED, Rumsfeld JS, et al. Proton pump inhibitors may attenuate the benefits of clopidogrel among ACS patients: empirical evidence from 3,311 ACS patients (abstract 6241). *Circulation* 2008; 118: S1165.
35. Dunn SP, Macaulay TE, Brennan DM, Campbell CL, Charnigo RJ, Smyth SS et al. Baseline proton pump inhibitor use is associated with increased cardiovascular events with and without use of clopidogrel in the CREDO trial (abstract 3999). *Circulation* 2008; 118: S815.
36. Juurlink DN, Gomes 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: 713-8.
37. Ho PM, Maddox TM, Wang L, Fihn SD, Jesse RL, Peterson ED, Rumsfeld JS, et al. Risk of adverse outcomes associated with concomitant use of clopidogrel and proton pump inhibitors following acute coronary syndrome. *JAMA*. 2009; 301: 937-944.
38. Siller-Matula JM, Spiel AO, Lang IM, Kreiner G, Christ G, Jilma B. Effects of pantoprazole and esomeprazole on platelet inhibition by clopidogrel. *Am Heart J* 2009; 157: 148.e1-148.e5.
39. Miao J, Liu R, Zhuyi L. Cytochrome P-450 polymorphisms and response to clopidogrel (Letter). *N Engl J Med* 2009; 360: 2250-51.
40. Malek LA, Kisiel B, Spiewak M, Grabowski M, Filipiak KJ, Kostrzewa G, et al. Coexisting polymorphisms of P2Y12 and CYP2C19 genes as a risk factor for persistent platelet activation with clopidogrel. *Circ J* 2008; 72: 1165-9.
41. Fock KM, Ang TL, Bee LC, Lee EJ. Proton pump inhibitors: do differences in pharmacokinetics translate into differences in clinical outcomes? *Clin Pharmacokinet* 2008; 47: 1-6.
42. Abelo A, Andersson TB, Antonsson M, Naudot AK, Skanberg I, Weidolf L. Stereo selective metabolism of omeprazole by human cytochrome P450 enzymes. *Drug Metab Dispos* 2000; 28: 966-72.
43. Jungnickel PW. Pantoprazole: New proton pump inhibitor. *Clin Ther* 2000; 22: 1268-93.
44. Lefebvre 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.
45. Horai Y, Kimura M, Furuie H, Matsuguma K, Irie S, Koga Y, et al. Pharmacodynamic effects and kinetic disposition of rabeprazole in relation to CYP2C19 genotypes. *Aliment Pharmacol Ther* 2001; 15: 793-803.
46. Sibbing D, Morath T, Stegherr J, Braun S, Vogt W, Hadamitzky M, et al. Impact of proton pump inhibitors on the antiplatelet effects of clopidogrel. *Thromb Haemost* 2009; 101: 714-719.
47. Small DS, Farid NA, Payne CD, Weerakkody GJ, Li GY, 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.
48. Desta Z, Zhao X, Shin JG, Flockhart DA. Clinical significance of the cytochrome P450 2C19 genetic polymorphism. *Clin Pharmacokinet* 2002; 41: 913-58.
49. Padol S, Yuan Y, Thabane M, Padol IT, Hunt RH. The effect of CYP2C19 polymorphisms on *H. pylori* eradication rate in dual and triple first-line PPI therapies: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 1467-75.
50. Food and Drug Administration. Early communication about an ongoing safety review of clopidogrel bisulfate (marketed as Plavix) [http://www.fda.gov/edr/drug/early\\_comm/clopidogrel\\_bisulfate.htm](http://www.fda.gov/edr/drug/early_comm/clopidogrel_bisulfate.htm). Acceso 10 de septiembre de 2009.
51. European Medicines Agency. Public Statement on possible interaction between clopidogrel and proton pump inhibitors. [Http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/plavix/32895609en.pdf](http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/plavix/32895609en.pdf) (accesado septiembre 2, 2009)
52. 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 randomized trials. *Lancet* 2009; 374: 989-97.
53. Wiviott SD, Trenk D, Frelinger AL, O'Donoghue M, Neumann FJ, Michelson AD, et al. Prasugrel compared with high loading and maintenance-dose clopidogrel in patients with planned percutaneous coronary intervention: the Prasugrel in Comparison to Clopidogrel for inhibition of Platelet Activation and Aggregation-Thrombolysis in Myocardial Infarction 44 trial. *Circulation* 2007; 116: 2923-32.
54. Wiviott SD, Antman EM, Gibson CM, Montalescot G, Riesmeyer J, Weerakkody G, et al. Evaluation of prasugrel compared with clopidogrel in patients with acute coronary syndromes: design and rationale for the TRial to assess Improvement in Therapeutic Outcomes by optimizing platelet Inhibition with prasugrel Thrombolysis in Myocardial Infarction 38 (TRITON:TIMI 38). *Am Heart J* 2006; 152: 627-35.