

Interacciones en el uso de antiácidos, protectores de la mucosa y antisecretores gástricos

Interactions in the use of antacids, mucosal protective and gastric antisecretory drugs

Roxana Patricia De las Salas-Martínez¹, Elizabeth Villarreal-Cantillo²

Resumen

Dada la frecuencia de la asociación de fármacos para el tratamiento de distintas enfermedades, se hace necesario considerar las situaciones que se derivan de la administración simultánea de medicamentos.

Hoy día se reconoce la existencia de una variedad de interacciones farmacológicas que se presentan por distintos mecanismos. Por ello es importante que los profesionales de Enfermería realicen una monitorización permanente, que permita evaluar los objetivos terapéuticos trazados para prevenir aparición de reacciones adversas a medicamentos y/o toxicidad, así como el fallo terapéutico. En este sentido, el objetivo de esta revisión fue describir las principales interacciones farmacológicas que ocurren con la administración de antiácidos, protectores de la mucosa y antisecretores gástricos, las consecuencias clínicas que se derivan de estas y algunas recomendaciones para el uso de tales medicamentos.

El compromiso de Enfermería y de los profesionales de la salud debe orientarse hacia el empoderamiento del conocimiento de esta temática, para enfrentar con responsabilidad la vigilancia de la terapéutica en relación con su seguridad y efectividad, reconociendo que hay muchas interacciones que se desconocen y que ocurrirán en la medida en que aparecen nuevos principios activos. Asimismo, resulta relevante considerar el impacto clínico que origina el uso de los antiácidos, protectores de la mucosa gástrica y antisecretores.

Palabras clave: interacciones de medicamentos, farmacología, enfermería, antiulcerosos.

¹ Enfermera, magister en Ciencias-Farmacología. Docente de los departamentos de Enfermería y de Medicina en el Área de Farmacología. Miembro del Grupo de Investigación de Enfermería, Universidad del Norte. Barranquilla (Colombia).

² Enfermera, magistra en Educación. Docente del Departamento de Enfermería en el área de Cuidado del Adulto. Miembro del Grupo de Investigación de Enfermería, Universidad del Norte. Barranquilla (Colombia) evillare@uninorte.edu.co

Correspondencia: Roxana Patricia De las Salas Martínez. Departamento de Enfermería, Universidad del Norte, km 5, vía a Puerto Colombia. rdellasalas@uninorte.edu.co

Fecha de recepción: 1 de agosto de 2013
Fecha de aceptación: 26 de septiembre de 2013

Abstract

Due to the frequency of the association of drugs for the treatment of various diseases, it is necessary to consider situations arising from the simultaneous administration of drugs.

Nowadays, is recognized the existence of a variety of drug interactions that occur by different mechanisms. Therefore, it is important that Nursing Professionals perform continuous monitoring to assess the therapeutic goals set, in order to prevent Adverse Drug Reactions and/or toxicity and Therapeutic Failure. For that reason, the aim of this reviewing is to present the major drug interactions that occur with the administration of antacids, mucosal protective agents, gastric antisecretory and its consequences.

The compromise of Nursing and Health Care Professionals, should go towards empowerment of knowledge of this topic, in order to deal with responsibility, the monitoring of therapeutic safety and effectiveness, recognizing that there are many unknown pharmacological interactions that will occur as soon as the new active ingredient appears. At the same time, it is important to consider the clinical impact that produces the use of antacids, gastric mucosal protective and antisecretory drugs.

Keywords: drug interactions, pharmacology, nursing, anti-ulcer agents.

INTRODUCCIÓN

En la práctica clínica habitual es usual requerir la administración concomitante de más de un medicamento para tratar un estado patológico o varios coexistentes. Una de las situaciones que enfrentan los profesionales de enfermería es establecer si los medicamentos administrados a un paciente resultan en una interacción farmacológica clínicamente relevante, sea porque pueda desencadenar una Reacción Adversa a Medicamentos (RAM) y/o porque pueda producir disminución del efecto. Si bien ciertas interacciones farmacológicas son “beneficiosas” (como ocurre con la administración concomitante de antihipertensivos y diuréticos), otras producen consecuencias adversas para el paciente, a las cuales se les conoce como “no beneficiosas” (1).

El grupo farmacoterapéutico utilizado en la prevención y tratamiento de trastornos acidopépticos, ampliamente indicado intrahospitalaria y ambulatoriamente, incluye a los antiácidos, antisecretores gástricos y los protectores de la mucosa. En general,

todos con potencialidad de interacción con otros fármacos, por lo que el objetivo de este artículo fue describir las principales interacciones farmacológicas que ocurren con la administración de antiácidos, protectores de la mucosa y antisecretores gástricos, las consecuencias clínicas que se derivan de estas y algunas recomendaciones para el uso de tales medicamentos que se deben tener en cuenta en la práctica de enfermería. Lo anterior con el interés de minimizar, prever y evaluar la aparición de interacciones farmacológicas que puedan tener relevancia en la práctica clínica.

Por otra parte, esta revisión se apoya en los resultados de investigación de diversos autores debido a la inexistencia de productos locales.

DEFINICIÓN DE INTERACCIÓN Y SU CLASIFICACIÓN

Una “interacción farmacológica” es la alteración en el efecto previsible de un fármaco que se produce por la administración de otro fármaco, alimento u otros agentes (2, 3). Las

interacciones se clasifican en biofarmacéuticas, farmacocinéticas y farmacodinámicas (4).

La *interacción biofarmacéutica o farmacotécnica* es aquella en la que se presentan incompatibilidades fisicoquímicas que modifican la integridad, liberación de la forma farmacéutica, estabilidad, solubilidad, pH y absorción del fármaco, como por ejemplo, exposición a la luz del nitroprusiato de sodio. Asimismo, este tipo de interacción se presenta como resultado de la mezcla en una solución de dos o más medicamentos inyectables no compatibles (5, 6).

Las *interacciones farmacodinámicas* consisten en las modificaciones de los efectos de un fármaco por la presencia de otro, que aumente o disminuya la intensidad de la respuesta, lo cual produce sinergismo o antagonismo. Al aumento del efecto como resultado de la interacción, debido a la adición de los efectos individuales de los fármacos involucrados, se le llama "sinergismo aditivo". De igual modo, se presenta el "sinergismo de potenciación" si el resultado del efecto es mayor que la suma del efecto de un solo fármaco. Por el contrario, ocurre "antagonismo" cuando hay una disminución del efecto como consecuencia de la combinación de fármacos (7).

Así, entonces, un ejemplo de sinergismo aditivo es: ampicilina + gentamicina, que genera aumento de la acción antibiótica (8). Sinergismo de potenciación: trimetoprim + sulfametoxazol, cuya mezcla potencia la actividad antimicrobiana. Antagonismo competitivo: salbutamol + propanolol. El primero produce estímulo de receptores beta y el segundo los bloquea; como resultado, se anula la acción del salbutamol. Antagonismo no competitivo: neostigmina + vecuronio. En esta combinación la neostigmina actúa

revirtiendo la acción del relajante muscular porque inhibe la acetilcolinesterasa, de tal manera que no compite con el receptor (9-11).

En este sentido, las interacciones farmacodinámicas resultan beneficiosas cuando se alcanza el efecto deseado con la conjugación de fármacos. No obstante, se hace necesario evaluar la presencia de otros factores que condicionan un aumento del efecto farmacológico, lo que genera la aparición de alguna reacción inesperada, lo cual requiere experticia del profesional de enfermería para adelantarse en la toma de decisiones certeras en beneficio de la situación del paciente (12, 13).

Las *interacciones farmacocinéticas* son aquellas modificaciones que se producen en la absorción, distribución, biotransformación y excreción del fármaco; las cuales ocurren por cambios en la absorción que se presentan por uno o más de los mecanismos mencionados a continuación (1):

1. Alteración del pH en el sitio.
2. Adsorción, adsorción-intercambio iónico y/o formación de quelatos o complejos.
3. Procesos de competición por un transportador.
4. Alteración de la motilidad gastrointestinal.
5. Transformación en la membrana de absorción.

Con relación a la alteración del pH en el sitio de absorción, es posible la ocurrencia de cambios en la liberación del fármaco, en su estabilidad y en su solubilidad. La adsorción,

a su vez, es la interacción físicoquímica en la cual una sustancia exógena, el adsorbente, se administra junto con un fármaco, el adsorbato, con la capacidad de adsorberlo, lo cual ocasiona una reducción de la cantidad absorbida. La adsorción-intercambio iónico, definida como la interacción de las resinas iónicas con numerosos fármacos, se presenta debido a que dichas resinas son capaces de fijar sustancias de carácter aniónico, y esto origina una disminución de la cantidad de fármaco absorbido.

Por su parte, la formación de complejos es una clase de interacción en la cual una sustancia exógena y/o endógena se une al fármaco, lo cual produce un complejo, el quelato. Si este es más soluble que el fármaco administrado, es posible un incremento en su biodisponibilidad, pero si, por el contrario, es menos soluble, puede que ocurra una reducción de la cantidad absorbida del mismo.

Algunos fármacos requieren de un mismo transportador para su absorción. Sin embargo, si la administración de estos por vía oral ocurre simultáneamente, se presenta disminución de su biodisponibilidad.

Cualquiera que sea el mecanismo comprometido en el proceso de absorción, al final el producto de la interacción ocasionaría una transformación en la cantidad y/o velocidad del fármaco absorbido, con descenso o incremento de la biodisponibilidad.

La velocidad del vaciamiento gástrico puede variarse según la presencia de algunos fármacos y alimentos. De ahí la importancia de administrar un volumen adecuado de agua para favorecer la disolución del fármaco en el tránsito intestinal.

Desde el punto de vista terapéutico, tiene importancia la cantidad de principio activo absorbido, ya que en concentraciones plasmáticas por debajo de la concentración mínima eficaz (CME) se produciría ineffectividad terapéutica y por encima de la concentración mínima tóxica (CMT) causaría aumento de reacciones adversas y/o efectos tóxicos (9).

Una vez que el fármaco es absorbido, una porción se distribuye hacia tejidos específicos donde se produce la acción, mientras que, paralelamente, otra porción se biotransforma o metaboliza en el hígado, órgano que principalmente desempeña esta función. En la mayoría de los casos, las reacciones de biotransformación ocurren para facilitar la eliminación del fármaco del organismo (14). Las interacciones que se generan a este nivel son múltiples, varían según la posibilidad de ocurrencia de inhibición o inducción enzimática hepática. La *inducción enzimática* es el aumento en la actividad metabólica de enzimas hepáticas y surge como consecuencia de la estimulación específica de síntesis en determinados equipos enzimáticos, entre los que se encuentran la familia del citocromo P-450, glucuroniltransferasas y glutatióntransferasas. Este proceso suele instaurarse a partir de 7-10 días, por lo cual debe tenerse en cuenta dicho aspecto para la evaluación de la efectividad del fármaco (15). El impacto clínico de este tipo de interacción farmacocinética depende de la magnitud de la variación de las concentraciones, del índice terapéutico del fármaco y de las condiciones clínicas del paciente, entre otras.

Por otra parte, la *inhibición enzimática* es la disminución de su actividad que se genera primordialmente en la familia de enzimas del citocromo P-450 y suele presentarse de 1-2 días. Solo 4 o 5 subfamilias realizan aproximadamente el 90 % de las reacciones

metabólicas oxidativas de la mayor parte de fármacos, dentro de las cuales se encuentran CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A3 y CYP3A4. La inhibición es más fácil de predecir que la inducción, la cual es más afectada por diferencias genéticas entre los individuos (16, 17). En consecuencia, dicha inhibición condicionaría la acumulación del fármaco en el organismo, lo que ocasiona un incremento del efecto farmacológico, y con ello se aumentan los efectos adversos, incluyendo el riesgo de toxicidad.

Las interacciones farmacológicas que ocurren en la excreción de los fármacos se generan principalmente a nivel renal. Este tipo de interacciones varían según el proceso implicado, ya sea la reabsorción o la secreción tubular. Cualquiera de estos dos procesos causan la modificación del pH urinario, que generaría un mayor o menor grado de ionización de fármacos.

En el grupo de los antiácidos, antiseoretos gástricos y protectores de la mucosa gástrica, en concomitancia con otros fármacos, suelen presentarse interacciones principalmente farmacocinéticas, que afectan en mayor grado los procesos de absorción y metabolismo (biotransformación) (18).

Desafortunadamente, en la práctica clínica se aprecia un uso inapropiado por parte de los profesionales de enfermería por el desconocimiento de las interacciones de los diferentes fármacos. En consecuencia, todos estos elementos teóricos son un aporte fundamental al cuidado de enfermería para la administración de medicamentos. No obstante, debe tenerse en cuenta que a pesar de tal desconocimiento, algunas interacciones son inevitables, puesto que suelen ocurrir por aspectos farmacológicos propios, y por

ende, son independientes del cuidado que se brinda.

INTERACCIONES DEL USO DE ANTIÁCIDOS Y PROTECTORES DE LA MUCOSA

Los antiácidos, antiseoretos gástricos y protectores de la mucosa son usados con frecuencia en la profilaxis y tratamiento de las úlceras por estrés o de Curling, en gastropatía por antiinflamatorios no esteroideos (AINES), en tratamientos para la dispepsia, el reflujo gastroesofágico, la úlcera péptica y el síndrome de Zollinger Ellison (19).

A nivel del lumen intestinal, los antiácidos (hidróxidos de Mg, Al y Ca) y los protectores de la mucosa (sucralfato) pueden modificar el proceso de absorción al unirse con otros fármacos, formando quelatos y complejos no absorbibles, por lo que es conveniente separar su administración al menos 2 horas (20). Esta modificación se presenta generalmente disminuyendo la absorción de antibióticos (como quinolonas, tetraciclinas), anfetaminas, alopurinol, anticoagulantes orales, anti-epilépticos (fenitoína, etc.), benzodiazepinas, betabloqueadores, captopril, clorpromacina, corticoides, ANTIH₂, hierro, isoniacida, levodopa, AINES, pseudoefedrina, teofilina, digoxina, hormonas tiroideas (21), inhibidores de Bomba de Protones (IBPs) como lansoprazol y omeprazol (22).

Es importante mencionar que los antiácidos administrados dentro de los 30 minutos de sucralfato pueden interferir con la de unión de este a la mucosa gastrointestinal, reduciendo así su eficacia, por lo que no deben ser administrados antes de este tiempo. Además, los antiácidos que contienen aluminio se deben usar con precaución en pacientes con insu-

ficiencia renal crónica con sucralfato, debido a que este también contiene aluminio, lo cual incrementaría el potencial de toxicidad (23). De igual modo, se debe prever que la administración concomitante de cimetidina y sucralfato resulta en una mayor disponibilidad sistémica de aluminio (24).

Con respecto a las interacciones en la excreción, es importante reconocer que se puede disminuir la eliminación renal de la quinidina cuando se incrementan las concentraciones plasmáticas de aluminio por el uso prolongado de los antiácidos (25).

INTERACCIONES DE ANTISECRETORES GÁSTRICOS

Los antisecretores gástricos modifican la absorción de otros principios activos, debido al aumento del pH que producen. En este sentido, puede ocurrir un aumento en la absorción de fármacos de carácter básico débil, o una disminución en la absorción de los ácidos débiles. Si ocurriera un aumento no intencionado de la absorción, podría aparecer con mayor facilidad RAMs; si, por el contrario, lo que ocurriera fuera una disminución no intencionada, podría presentarse una disminución del efecto de algún o algunos de los fármacos en concomitancia. Por ese mismo mecanismo también pueden disminuir la absorción de vitamina B12, hierro y calcio de la dieta o de suplementos vitamínicos (25). Por otro lado, en el caso de la digoxina, ocurriría un incremento de la absorción por el aumento del pH gástrico (25, 26).

Los ANTIH₂ (ranitidina, famotidina, cimetidina, nizatidina) y los IBPs (omeprazol, lansoprazol, pantoprazol, rabeprazol, esomeprazol) (27) pueden disminuir la absorción de erlotinib (28) y fosamprenavir (29). En el caso

de antirretrovirales como atazanavir (30), se ha demostrado que se presenta disminución de la absorción con IBPs como el omeprazol, ranitidina y antiácidos. También presenta una reducción del 76 % del Área Bajo la Curva (ABC) y 78 % de la C_{min} (Concentración Plasmática mínima) cuando se coadministra con IBPs como el omeprazol. Así lo mostró un estudio aleatorizado, abierto, de atazanavir (300 mg) con ritonavir (100 mg), que se administró concomitantemente con omeprazol (40 mg). Basado en estos resultados, atazanavir, con ritonavir o sin este, no debe ser coadministrado con omeprazol, debido a que se reducen los niveles de exposición de atazanavir (30, 31).

Otro estudio que utilizó dosis de omeprazol de 20 mg y mismas de atazanavir / ritonavir redujo el ABC y la C_{min} en un 42 y 46 %, respectivamente. El aumento de la dosis de atazanavir / ritonavir a 400/100 mg atenuó el efecto de omeprazol, lo que redujo en aproximadamente el 30 % la C_{min} de atazanavir. El efecto del omeprazol sobre atazanavir/ritonavir 400/100 mg fue similar, tanto administrado 1 hora antes de atazanavir/ritonavir o separados por 12 horas. Este estudio encontró que el omeprazol 20 mg una vez al día tiene efectos menores sobre atazanavir comparado con omeprazol 40 mg (32). Debido a los mecanismos similares de otros IBPs (por ejemplo, esomeprazol, pantoprazol, rabeprazol y lansoprazol), no deben utilizarse con atazanavir. Dado que el éxito terapéutico del uso de antirretrovirales es deseable en pacientes con VIH/SIDA, es recomendable evitar las interacciones que disminuyan la efectividad de la terapia antirretroviral, pues conducen a fallo terapéutico y desarrollo de resistencia viral (31).

Respecto a nelfinavir (1250 mg dos veces al día) con omeprazol (40 mg una vez al día), un estudio demostró la disminución del 36 % del ABC, 37 % de la C_{max} (Concentración Plasmática Máxima) y 39 % de la C_{min} de nelfinavir. Esto se observó al culminar 4 días de tratamiento concomitante, por lo que se recomienda no usar nelfinavir con cualquier IBPs, debido al potencial fallo terapéutico causado por niveles subterapéuticos del antirretroviral y la posibilidad de desarrollo de resistencia del VIH (33, 34).

Con relación a la biotransformación, el omeprazol es metabolizado por las isoenzimas CYP2C19 (primariamente) y CYP3A4 (en forma secundaria); es inhibidor *in vitro* e *in vivo* de CYP2C19, inhibidor *in vitro* de CYP2C9, inductor *in vitro* de CYP1A2 y no parece inhibir la actividad de CYP3A4. Adicionalmente, es sustrato e inhibidor del sistema de transporte glicoproteína P (P-gp) (27). En general, todos los IBPs son metabolizados en alguna medida por la CYP3A4 (35); enzima que, de igual modo, metaboliza fármacos como claritromicina y cisaprida, por lo que no se recomienda su coadministración, debido al riesgo de aparición de arritmias cardíacas. No hay datos concluyentes sobre lansoprazol y pantoprazol en esta vía, aunque se sugiere no asociarlos con cisaprida. Omeprazol y cimetidina pueden interactuar con diazepam a través de la CYP2C19, aunque no suele haber repercusión clínica relevante, excepto en pacientes metabolizadores lentos (27). Omeprazol produce un aumento de las concentraciones plasmáticas de citalopram, debido a que este último se metaboliza por CYP2C19, CYP3A4 y CYP2D6 (36, 37). Por otro lado, el uso de ritonavir - indinavir en concomitancia con omeprazol genera un aumento del ABC de indinavir (38).

Asimismo, se ha logrado documentar una interacción relevante que genera disminución de la efectividad del clopidogrel con el uso de omeprazol (39-45). Algunos estudios sugieren, incluso, que puede producirse esta interacción de manera extensiva con otros IBPs (46-50). Con relación al uso de omeprazol, una alerta de la Agencia Americana de Medicamentos y alimentos (Food and Drug Administration - FDA por sus siglas en inglés) hace referencia a hipomagnesemia asociada a uso prolongado de este IBPs (51).

La doble terapia antiplaquetaria con ácido acetil salicílico y clopidogrel, después de un síndrome coronario agudo o implantación del stent, reduce los eventos cardiovasculares, pero debido al riesgo de sangrado gastrointestinal, a menudo suele acompañarse con la prescripción de IBPs. Como se ha planteado, estos medicamentos han demostrado que disminuyen los efectos antiplaquetarios de clopidogrel.

Tal interacción del clopidogrel con omeprazol ha constituido un hecho histórico por las mismas consecuencias que se generaron con el incremento de la mortalidad por el fallo terapéutico de clopidogrel, lo que condujo a alertar al respecto nivel mundial.

Pantoprazol parece ser el único IBPs que ha demostrado que no presenta interacciones relevantes (27). En un estudio clínico aleatorizado, cuyo objetivo consistió en evaluar de manera prospectiva los efectos antiplaquetarios del ácido acetilsalicílico y clopidogrel, en concomitancia con pantoprazol en pacientes con angina de pecho estable, después de una intervención coronaria percutánea, se concluyó que el tratamiento con pantoprazol no afecta la eficacia de la terapia antiplaquetaria dual en los pacientes mencionados (52).

Un ensayo clínico evaluó la influencia de pantoprazol sobre el efecto antiagregante de clopidogrel, considerando una estratificación de la población por la presencia del polimorfismo CYP2C19*2. Dicho polimorfismo se asocia significativamente con la reactividad plaquetaria residual, y tal vez sea el principal factor de confusión en los estudios de evaluación de las interacciones farmacológicas con clopidogrel. Como resultado se estableció que el pantoprazol aumenta el Adenosín Difosfato de máxima agregación (ADP-MA) en pacientes con esta variante polimórfica y tratados con terapia antiplaquetaria dual. En consecuencia, el incremento de ADP-MA produce una elevación de la agregación plaquetaria (53).

Algunos estudios realizados en Farmacovigilancia por la Food and Drug Administration (FDA) sugieren que el uso concomitante de metotrexato (principalmente en dosis altas) con IBPs, tales como omeprazol, esomeprazol y pantoprazol, disminuye el aclaramiento de metotrexato, lo que conduce a niveles séricos elevados de este y/o de su metabolito hidroximetotrexato, lo cual puede producir toxicidad por metotrexato (54).

Las estatinas (como atorvastatina, lovastatina y simvastatina) son reconocidas como sustratos e inhibidores del sistema de transporte de Glicoproteína-P, al igual que lansoprazol, omeprazol, pantoprazol (P-gp) (55-58). Como resultado de la inhibición competitiva del sistema de transporte P-gp, la administración conjunta puede dar lugar a una mayor absorción intestinal y/o disminución de la excreción hepática de ambos fármacos, debido a lo cual se produce un aumento de la biodisponibilidad, que conduciría a un incremento en la aparición de efectos adversos, que incluyen miopatías graves relacionadas

con mayores concentraciones plasmáticas de estatinas.

Con respecto a esomeprazol, el (S)-isómero del omeprazol, se ha descrito un potencial de interacciones fármaco-fármaco por dos mecanismos: uno a nivel de la alteración de la absorción y el otro en relación con el metabolismo. Como el pH intragástrico se incrementa con el tratamiento con esomeprazol, se puede plantear la hipótesis de que la absorción de fármacos con pH sensible (por ejemplo, digoxina y ketoconazol) puede afectarse (ver tabla 1). Esomeprazol no parece tener posibilidad de interactuar con los fármacos que son metabolizados por el citocromo P450 (CYP), 1A2, 2A6, 2C9, 2D6 y 2E1.

De otra parte, en los estudios de interacción de fármacos con cisaprida, diazepam, fenitoína y (R)-warfarina se ha demostrado que el esomeprazol tiene potencial de interacción con CYP2C19. Sin embargo, los efectos adversos reportados no han sido considerados de relevancia clínica. Esomeprazol no interactúa con claritromicina ni quinidina, fármacos sustrato de CYP3A4; esto debido a que esomeprazol no tiene el potencial de inhibir esta enzima; mientras que claritromicina interactúa con el metabolismo de esomeprazol, lo que resulta en una duplicación del ABC de esomeprazol, pero las concentraciones plasmáticas alcanzadas por este parecen no tener implicaciones de seguridad (59). De esta manera, esomeprazol debe administrarse por lo menos una hora antes de la comida, debido a que la presencia de alimentos disminuye el ABC de esomeprazol a un 43-53% (60).

Se ha establecido que fármacos ANTIH₂, como la ranitidina, inhiben ligeramente enzimas del citocromo P-450 *in vitro*. La inhibición puede estar mediada por la dosis utilizada

(mayores), la velocidad de reposición de la enzima, la farmacogenética del paciente, las condiciones clínicas, entre otras. Adicionalmente, la ranitidina (ANTI_{H2}) parece que aumenta las concentraciones plasmáticas de teofilina, por lo que se recomienda monitorear los niveles séricos de este último fármaco, de estrecho margen terapéutico, principalmente en pacientes que utilizan dosis mayores de ranitidina (61). No obstante, ranitidina, famotidina y nizatidina no suelen presentar interacciones clínicamente relevantes, como

en el caso de uso de cimetidina, la cual produce una mayor inhibición enzimática.

En cuanto a la eliminación, los ANTI_{H2} retrasan la excreción renal de fármacos catiónicos (ej.: cimetidina incrementa los niveles de lidocaína por este mecanismo). Cimetidina y ranitidina (en menor medida) disminuyen la eliminación de procainamida, N-acetilprocainamida y teofilina, por competencia en la secreción tubular renal (25).

Tabla 1. Interacciones relevantes de los antisecretores gástricos

ANTI _{H2}		
Cimetidina	Anticoagulantes orales, antidepresivos tricíclicos, anticonvulsivantes (fenitoína y ácido valproico), benzodiazepinas, antiarrítmicos (procainamida, flecainida, tocainida, amiodarona, quinidina, lidocaína), fluorouracilo, carmustina, opiáceos.	Aumento de la toxicidad y posible aparición de RAMs.
	Tetraciclinas, indometacina, sales de hierro, fluconazol, ketoconazol.	Disminución del efecto por disminución de la absorción.
Ranitidina	Ciclosporina, gentamicina, ceftibuten, glipizida, gliburida, midazolam, metoprolol, pentoxifilina, fenitoína, quinidina, citalopram, procainamida (disminución de la eliminación renal). (Efectos variables sobre los anticoagulantes orales).	Aumento de las concentraciones plasmáticas. Puede producir aumento de la toxicidad.
	Ketoconazol, itraconazol, procainamida (disminuye su absorción), sulfato ferroso, relajantes musculares no depolarizantes, cefpodoxima, cianocobalamina, diazepam, erlotinib	Disminución del efecto.
IBPs		
Omeprazol	Ciclosporina, fenitoína, diazepam, anticoagulantes orales, antipirina, aminopirina, claritromicina, metotrexato, citalopram, carbamazepina, cilostazol, raltegravir, saquinavir. Budesonida (oral).	Aumentan RAMs y riesgo de toxicidad.
	Ketoconazol e itraconazol.	Disminución del efecto por disminución de la absorción.
	Clopidogrel, atazanavir, nelfinavir.	Disminución del efecto.
Lansoprazol	Teofilina.	Aumento de la toxicidad por aumento de los niveles plasmáticos.
	Anticonceptivos orales.	Disminución del efecto.
	Ketoconazol e itraconazol	Disminución del efecto por disminución de la absorción.

IBPs		
Pantoprazol	No hay interacciones significativas	-
Rabeprazol	Digoxina.	Aumento de la toxicidad por aumento de los niveles plasmáticos.
	Ketoconazol e itraconazol.	Disminución del efecto por disminución de la absorción.
Esomeprazol	Metotrexato, digoxina, estatinas (atorvastatina, lovastatina y simvastatina), carisoprodol, citalopram, clomipramina, escitalopram, imipramina, fenitoína, proguanil (atovaquone; proguanil), sertralina, voriconazol, R-warfarina.	Incremento de concentraciones plasmáticas con posible riesgo de aparición de efectos adversos y toxicidad.
	Ketoconazol, itraconazol, ampicilina, sales de hierro, alendronato.	Disminución del efecto por disminución de la absorción.
	Clopidogrel	Disminución del efecto por inhibición de CYP2C19.

Fuente: Ver referencias 25, 28, 35, 36, 51, 53-57.

IMPACTO CLÍNICO

Las reacciones adversas con potencial relevancia derivadas de los IBPs se han asociado con la *hipomagnesemia*, que es una RAM que puede dar lugar a la aparición de otros efectos adversos graves, tales como espasmos musculares, convulsiones y arritmias cardíacas. Por lo tanto, se recomienda monitorizar las concentraciones séricas de magnesio en pacientes que se encuentran en tratamiento con IBPs, y en particular cuando hay concomitancia con diuréticos. De ser necesario, se debe suspender el fármaco IBPs y reponer el magnesio (51, 66). Además, se presume que dicha hipomagnesemia podría inducir al riesgo de fracturas, debido a que la disminución de magnesio ocasiona hipoparatiroidismo e hipocalcemia (67).

Asimismo, algunos estudios observacionales han revelado que los IBPs ingeridos durante largos períodos aumentan el riesgo de *fractura osteoporótica* (68, 69). No es claro aún el mecanismo por el cual se producen, sin

embargo, se ha planteado que el uso prolongado de los IBPs induce hipoclorhidria, y en consecuencia, el decremento en la absorción de calcio (70). Dosis más elevadas de IBPs se asocian con un riesgo más alto de fracturas en personas con algún otro factor de riesgo. Con el uso de más de una cápsula al día se encontró un OR de 1,41 [IC 95 %, 1.21-1.64] vs. menos de una cápsula al día un OR de 1,12 [IC 95 % 0.94 -1.33] (71). De otra parte, con la suspensión de la medicación se reduce el riesgo de fractura de un OR: de 1,30 [IC 95 % 1.21 - 1.41] a un OR de 1,09 [IC 95 % 0.64 - 1.85] en pacientes con consumo de IBPs de 2-2.9 años. Asimismo, se ha descrito la posible interferencia en la absorción de hierro y vitamina B12, pero se requiere mayor investigación para su confirmación (66).

Con respecto a los ANTIH₂, su uso se ha asociado con incremento en el riesgo de fracturas. Un estudio reveló que los pacientes con fracturas de cadera fueron más propensos que los controles, de haber recibido con anterioridad durante 2 años o más ANTIH₂

(OR: 1,18 [IC 95 %, 1.8 - 1.29]) o IBPs (OR: 1,30 [IC 95 % 1,21 - 1.39]) (71).

Una revisión sistemática que incluyó veintitrés estudios con cerca de 300 000 pacientes mostró un incremento del 65 % en la incidencia de *diarrea asociada a Clostridium difficile* en los pacientes tratados con IBPs. Lo anterior indica que los IBPs aumentan la incidencia de diarrea asociada a *Clostridium difficile*. Por lo anterior, se sugiere ser prudente en cuanto al uso rutinario de los IBPs en la profilaxis de úlcera gástrica (72). Otro estudio retrospectivo de casos y controles, realizado por Yeungnam University Medical Center, identificó, mediante la presencia de toxina de *C. difficile* en las heces, a los pacientes con dicha infección y comparó la recurrencia vs. no recurrencia de la diarrea asociada a *C. difficile*. El hallazgo confirmó que los pacientes que presentaron la enfermedad en forma recurrente estaban siendo tratados con IBPs (73).

Otro efecto adverso potencial que se ha identificado con el uso de los IBPs ha sido la *nefritis intersticial aguda*, que conduce a insuficiencia renal aguda. En este orden de ideas, entre 2007 y 2008 en Inglaterra, al practicarse biopsia renal a 210 pacientes por disminución de la función renal, el hallazgo indicó que cerca del 3 % cursó con nefritis intersticial aguda fuertemente asociada a IBPs (74).

RECOMENDACIONES

Con relación al riesgo de *hipomagnesemia*, se recomienda evitar el uso prolongado de los IBPs, sobre todo en pacientes que tienen indicación de diuréticos del asa (furosemida, bumetanida, torsemida y ácido etacrínico) y diuréticos tiazídicos (clorotiazida, hidroclorotiazida, indapamida y metolazona).

Es importante monitorizar periódicamente las concentraciones séricas de magnesio con el uso de IBPs y vigilar la aparición de efectos adversos; esta consideración es aun más importante en pacientes con la anterior concomitancia. En todo caso, ante el desarrollo de hipomagnesemia se recomienda la suspensión del IBPs y recuperar el magnesio sérico (51).

En pacientes con indicación de IBPs, que presentan diarrea que no mejora, se debe considerar la posibilidad de diagnóstico de *diarrea asociada a Clostridium difficile*. A fin de evitar la aparición de esta situación, se recomienda la utilización de las dosis más bajas y la duración más corta del tratamiento con IBPs. Con respecto al uso de ANTIH2 y la diarrea asociada a *Clostridium difficile*, no se ha establecido asociación, sin embargo, la FDA sugiere la realización de estudios que clarifiquen la situación frente al uso de estos últimos (75, 76).

Debido a que algunos factores adicionales se asocian con un mayor riesgo de *fractura osteoporótica*, se recomienda: usar con precaución los IBPs en pacientes con edad avanzada, utilizar las dosis más bajas y evitar los tratamientos prolongados. Por otro lado, en cuanto a los bifosfonatos, se recomienda restringir su uso en concomitancia con IBPs para el tratamiento de molestias digestivas, debido a la pérdida del efecto protector frente a la fractura de cadera (63). Con relación al uso de ANTIH2, se ha reportado un ligero incremento del riesgo de fractura que hasta el momento no ha demostrado ser significativo, por lo que respecto a los IBPs, los ANTIH2 parecen tener mayor seguridad en este sentido (77).

Algunas de las interacciones de los IBPs, en las cuales se deben tener en cuenta ciertas recomendaciones, son las producidas por uso simultáneo con benzodiazepinas, estatinas, antirretrovirales y clopidogrel. Con respecto a las *benzodiazepinas*, es preciso considerar que omeprazol puede incrementar las concentraciones plasmáticas y la vida media del diazepam (78, 79), y de igual modo, para clordiazepóxido, alprazolam (80), clorazepato, clonazepam, estazolam (81), flurazepam, midazolam, quazepa y triazolam (82). Por el contrario, las benzodiazepinas metabolizadas por glucuronidación, como lorazepam, oxazepam y temazepam, son menos propensas a interactuar con omeprazol (82). Por lo anterior, los pacientes deben ser monitorizados más detenidamente con el fin de determinar la necesidad de ajustar las dosis de la benzodiazepina cuando se toma concomitantemente con omeprazol (83) y/o considerar la administración de una de estas con menor potencial de interacción.

Fundamentados en los resultados de atazanavir, con ritonavir o sin este, no debe ser coadministrado con omeprazol, debido a la reducción en los niveles de exposición de atazanavir.

Respecto a las *estatinas*, se debe tener precaución cuando se combina atorvastatina, lovastatina, el arroz de levadura roja (estructuralmente similar a la lovastatina) o simvastatina con esomeprazol, lansoprazol, omeprazol, pantoprazol por los riesgos asociados con el incremento de aparición de efectos adversos, que incluyen miopatías graves relacionadas con mayores concentraciones plasmáticas de estatinas. Siempre que sea necesaria la utilización de un IBPs, se considera una alternativa más segura el dexlansoprazole o rabeprazol; asimismo el tratamiento con

pravastatina, fluvastatina y rosuvastatina también puede disminuir el riesgo de una interacción de P-gp (56).

Se recomienda evitar la terapia combinada de clopidogrel, ácido acetil salicílico y los IBPs, particularmente de los que poseen mayor afinidad por CYP2C19, tales como omeprazol y esomeprazol, con el fin de disminuir el fallo terapéutico de clopidogrel. Sin embargo, se debe tener presente que la combinación de la triple terapia puede ser recomendable solo para pacientes con alto riesgo de sangrado (con antecedentes de enfermedad ulcerosa o hemorragia gastrointestinal superior previa, edad avanzada, el uso concomitante de warfarina, antiagregantes plaquetarios, medicamentos antiinflamatorios no esteroideos o corticoides por vía oral, infección por *Helicobacter pylori*) (77, 84).

Por otro lado, se ha encontrado que es más conveniente el uso de pantoprazol en pacientes que reciben clopidogrel, comparado con el omeprazol, dado que el pantoprazol minimiza las interacciones mediadas por inhibición de CYP2C19 (85-87). Otro IBPs que inhibe en menor grado a CYP2C19 es el lansoprazol, por lo que su utilización representaría una menor significancia clínica en las interacciones resultantes en general (86, 88).

Se recomienda alertar a los pacientes que utilizan tratamientos ambulatorios con los antiácidos, protectores de la mucosa y gastroprotectores, luego del egreso hospitalario, debido a los riesgos descritos que pueden estar asociados a este tipo de terapias. Asimismo, es importante detectar en la población hábitos de automedicación, para ilustrarla sobre los peligros que implica una práctica sin prescripción.

En ocasiones, una interacción puede ser beneficiosa si el resultado de esta se ajusta a un objetivo terapéutico específico. Lo importante es usar las interacciones de forma consciente y bajo monitorización permanente para evitar RAMs inesperadas. Para lograr esto, el profesional sanitario debe tener conocimiento, habilidades y experticia sobre las interacciones, con el propósito de utilizarlas o no.

Es válido recordar que las interacciones que se producen por el uso de omeprazol (IBPs) o ranitidina (ANTI_{H2}) pueden persistir aun si se administran con tiempo de separación, debido a que el tiempo de duración del efecto de estos fármacos (ranitidina 6-8h, omeprazol >72h) es mayor en relación con la duración del efecto de los antiácidos (1-2h); además, porque la interacción farmacocinética se genera a nivel de la biotransformación.

Finalmente, es importante tener en cuenta las interacciones descritas a la hora de evaluar la efectividad de la terapia y ante la sospecha de aparición de efectos adversos a medicamentos, con el fin de valorar la necesidad de evitarlas, modificar dosis usadas, hábitos de uso y reducir la duración de los tratamientos, si es posible.

Financiación: Universidad del Norte.

Conflicto de interés: ninguno.

REFERENCIAS

1. Barcia E, Negro S. Fundamentos de las interacciones farmacocinéticas. *Anal Real Acad Farm* 2002;68(2):125-72.
2. Weideman R, Bernstein I, McKinney W. Pharmacist recognition of potential drug interactions. *American Journal of Health-System Pharmacy* 1999;56(15):1524-9.
3. Romac D, Albertson T. Drug interactions in the intensive care unit. *Clinics in Chest Medicine* 1999;20(2):385-99.
4. Molina J, Pastó L, Garrido L. Interacciones de fármacos. En: Castells Molina S, Hernández Pérez M, editores. *Farmacología en Enfermería*. Madrid: Elsevier; 2007.
5. Angulo N. Interacciones medicamentosas: IPS Universitaria. Clínica León XIII [fecha de acceso: 8 de mayo de 2012]. Disponible en: http://scholar.googleusercontent.com/scholar?q=cache:FkC5OtRrFR8J:scholar.google.com/+interacci%C3%B3n+biofarmac%C3%A9utica+&hl=es&as_sdt=0,5.
6. Boule A, Van Cutsem G, Cohen K, Hilderbrand K, Mathee S, Abrahams M et al. Outcomes of Nevirapine- and Efavirenz-Based Antiretroviral Therapy When Coadministered With Rifampicin-Based Antitubercular Therapy. *JAMA: The Journal of the American Medical Association* 2008; 300(5):530-9.
7. Corrie K, Hardman J. Mechanisms of drug interactions: pharmacodynamics and pharmacokinetics. *Anaesthesia & Intensive Care Medicine* 2011; 12(4):156-9.
8. Cheryl A. Antibiotics and Pharmacotherapeutics in the Neonate. *Newborn and Infant Nursing Reviews* 2010; 10(4):203-8.
9. López J, Díaz J, Cortázar Y. *Fundamentos de farmacología para enfermería*. 2ª ed. Bogotá, D.C.: Universidad Nacional de Colombia, Facultad de Ciencias; 2008.
10. Velasco A. *Farmacología fundamental*. Madrid: McGraw-Hill-Interamericana; 2003.
11. Novoa J. Farmacodinamia 2008 [fecha de acceso: 8 de mayo de 2012]. Disponible en: <http://www.slideshare.net/rocartoom7/farmacodinamia-novoa>.
12. Abuanza M. Is the nursing process part of quality of care? *Avances en Enfermería* 2007;25(2):141-7.
13. Molina M. Colombian Health Model and Nursing Care Quality. *Aquichan* 2006;6:148-55.
14. Tanaka E. Clinically important pharmacokinetic drug-drug interactions: role of cyto-

- chrome P450 enzymes. *J Clin Pharm Ther* 1998;23(6):403-16.
15. Niemi M, Backman J, Fromm M, Neuvonen P, Kivisto K. Pharmacokinetic interactions with rifampicin: clinical relevance. *Clin Pharmacokinet* 2003;42(9):819-50.
 16. Carrillo J, Postigo S. Metabolismo de fármacos en el organismo. El proceso farmacocinético: ¿llega el fármaco al sitio de acción? *Rol de Enfermería* 2011; 34(7):532-40.
 17. Snyder B, Polasek T, Doogue MP. Drug interactions: principles and practice. *Australian Prescriber* 2012; 35(3):85-8.
 18. Valsecia M, Malgor L. Farmacología General: Interacciones de Drogas. En: Nordeste UNd, editor. *Farmacología Médica*. 1. Argentina: Universidad Nacional del Nordeste; 2009. p. 40-9.
 19. Goodman A. *Las bases farmacológicas de la Terapéutica*. 11^a ed. México: McGraw-Hill Interamericana Editores; 2006. p. 32-45.
 20. Carafate® (sucralfate) package insert. Birmingham: Axcán Scandipharm; 2004.
 21. Sperber A, Liel Y. Evidence for interference with the intestinal absorption of levothyroxine sodium by aluminum hydroxide. *Arch Intern Med* 1992; 152(1):183-4.
 22. Prevacid® (lansoprazole) package insert. Deerfield: Takeda Pharmaceuticals America; 2008.
 23. Carafate® (sucralfate) package insert. Birmingham: Axcán Scandipharm; 2004.
 24. Ritschel W, Banerjee P, Koch H, Czejka M. Cimetidine-sucralfate drug interaction. *Methods Find Exp Clin Pharmacol* 1984; 6(5): 261-3.
 25. Marrero J. Interacciones medicamentosas de los antiulcerosos. *Emergencias* 2002; 14:S14-S8.
 26. Kiley C, Cragin D, Roth B. Omeprazole-associated Digoxin Toxicity. *Southern Medical Journal* 2007; 100(4):400-2.
 27. Ogawa R, Echizen H. Drug-Drug Interaction Profiles of Proton Pump Inhibitors. *Clinical Pharmacokinetics* 2010; 49(8).
 28. Duong S, Leung M. Should the concomitant use of erlotinib and acid-reducing agents be avoided? The drug interaction between erlotinib and acid-reducing agents. *Journal of Oncology Pharmacy Practice* 2011; 17(4):448-52.
 29. Ford S, Wire M, Lou Y, Baker K, Stein D. Effect of antacids and ranitidine on the single-dose pharmacokinetics of fosamprenavir. *Antimicrob Agents Chemother* (United States) 2005; 467-9.
 30. Khanlou H, Farthing C. Co-Administration of Atazanavir With Proton-Pump Inhibitors and H2 Blockers. *JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes* 2005; 39(4).
 31. Atazanavir (Reyataz™) package insert. Princeton: Bristol-Myers Squibb Company; 2008.
 32. Zhu L, Persson A, Mahnke L, Eley T, Li T, Xu X et al. Effect of Low-Dose Omeprazole (20 mg Daily) on the Pharmacokinetics of Multiple-Dose Atazanavir With Ritonavir in Healthy Subjects. *The Journal of Clinical Pharmacology* 2011; 51(3):368-77.
 33. Viracept® (nelfinavir mesylate) package insert. La Jolla: Agouron Pharmaceuticals; 2008.
 34. Fang A, Damle B, LaBadie R, Crownover P, Hewlett D, Glue P. Significant decrease in nelfinavir systemic exposure after omeprazole coadministration in healthy subjects. *Pharmacotherapy* 2008;28(1):42-50.
 35. Andersson T. Pharmacokinetics, metabolism and interactions of acid pump inhibitors. Focus on omeprazole, lansoprazole and pantoprazole. *Clin Pharmacokinet* 1996; 31(1): 9-28.
 36. Lam Y. Citalopram and omeprazole. *Brown University Psychopharmacology Update* 2010;21(10):2-3.
 37. Rocha A, Coelho E, Sampaio S, Lanchote V. Omeprazole preferentially inhibits the metabolism of (+)-(S)-citalopram in healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol* 70 (England) 2010; 70: 43-51.
 38. Tappouni H, Rublein J, Donovan B, Hollowell S, Hsiao T, Min S et al. Effect of omeprazole on the plasma concentrations of indinavir when administered alone and in combination with ritonavir. *American Journal of Health-System Pharmacy* 2008;65(5):422-8.

39. Furuta T, Iwaki T, Umemura K. Influences of different proton pump inhibitors on the anti-platelet function of clopidogrel in relation to CYP2C19 genotypes. *British Journal of Clinical Pharmacology* 2010;70(3):383-92.
40. Mistry S, Trivedi H, Parmar D, Dalvi P, Jiyo C. Impact of proton pump inhibitors on efficacy of clopidogrel: Review of evidence. *Indian Journal of Pharmacology* 2011;43(2):183-6.
41. EMA. Interaction between clopidogrel and proton-pump inhibitors. CHMP updates warning for clopidogrel-containing medicines: European Medicines Agency; 2010 [fecha de acceso: 6 de marzo de 2011]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Public_statement/2010/03/WC500076346.pdf.
42. FDA. Clopidogrel (marketed as Plavix) and Omeprazole (marketed as Prilosec) - Drug Interaction: Food and Drug Administration; 2009 [fecha de acceso: 16 de marzo de 2011]. Disponible en: <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm190848.htm>.
43. Bhatt D, Cryer B, Contant C, Cohen M, Lanas A, Schnitzer T et al. Clopidogrel with or without Omeprazole in Coronary Artery Disease. New England. *Journal of Medicine* 2010;363(20):1909-17.
44. Gilard M, Arnaud B, Cornily J, Le Gal G, Lacut K, Le Calvez G et al. Influence of Omeprazole on the Antiplatelet Action of Clopidogrel Associated With Aspirin: The Randomized, Double-Blind OCLA (Omeprazole CLopidogrel Aspirin) Study. *Journal of the American College of Cardiology* 2008; 51(3):256-60.
45. Ho P, Maddox T, Wang L, Fihn S, Jesse R, Peterson E et al. Risk of Adverse Outcomes Associated With Concomitant Use of Clopidogrel and Proton Pump Inhibitors Following Acute Coronary Syndrome. *JAMA: The Journal of the American Medical Association* 2009; 301(9):937-44.
46. Aubert R, Epstein R, Teagarden J, Xia F, Yao J, Desta Z et al. Abstract 3998: Proton Pump Inhibitors Effect on Clopidogrel Effectiveness: The Clopidogrel Medco Outcomes Study. *Circulation* 2008;118(18_MeetingAbstracts): S_815.
47. Chua D, Lo A, Day J, Drummond I, McCollum R. Comment: Drug-Drug Interaction Between Clopidogrel and the Proton Pump Inhibitors. *The Annals of Pharmacotherapy* 2010;44(1):225-6.
48. Norgard N, Mathews K, Wall G. Drug-Drug Interaction Between Clopidogrel and the Proton Pump Inhibitors. *The Annals of Pharmacotherapy* 2009;43(7):1266-74.
49. Bhurke S, Martin B, Li C, Franks A, Bursac Z, Said Q. Effect of the clopidogrel-proton pump inhibitor drug interaction on adverse cardiovascular events in patients with acute coronary syndrome. *Pharmacotherapy* 2012;32(9):809-18.
50. Chen C, Yang J, Uang Y, Lin C. Differential inhibitory effects of proton pump inhibitors on the metabolism and antiplatelet activities of clopidogrel and prasugrel. *Biopharm Drug Dispos* 2012;33(5):278-83.
51. FDA. Drug Safety Communication: Low magnesium levels can be associated with long-term use of Proton Pump Inhibitor drugs (PPIs): FDA; 2011 [fecha de acceso: 28 de abril de 2012]. Disponible en: http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm245011.htm#Data_Summary.
52. Mizia K, Haberka M, Mizia M, Lasota B, Kunecki M, Gieszczyk K et al. Effects of pantoprazole on dual antiplatelet therapy instable angina pectoris patients after percutaneous coronary intervention. *Pharmacol Rep* 2012;64(2):360-8.
53. Parri M, Gianetti J, Dushpanova A, Della Pina F, Saracini C, Marcucci R et al. Pantoprazole significantly interferes with antiplatelet effect of clopidogrel: Results of a pilot randomized trial. *Int J Cardiol* 2012. Published by Elsevier Ireland; 2012.
54. Bezabeh S, Mackey A, Kluetz P, Jappar D, Korvick J. Accumulating evidence for a drug-drug interaction between methotrexate

- te and proton pump inhibitors. *Oncologist* (United States) 2012; 70: 550-4.
55. Sipe B, Jones R, Bokhart G. Rhabdomyolysis Causing AV Blockade Due to Possible Atorvastatin, Esomeprazole, and Clarithromycin Interaction. *The Annals of Pharmacotherapy* 2003;37(6):808-11.
 56. Holtzman C, Wiggins B, Spinler S. Role of P-glycoprotein in Statin Drug Interactions. *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy* 2006; 26(11): 1601-7.
 57. Blume H, Donath F, Warnke A, Schug B. Pharmacokinetic drug interaction profiles of proton pump inhibitors. *Drug Saf* (New Zealand) 2006; 29: 769-84.
 58. Pauli C, Rekersbrink S, Klotz U, Fromm M. Interaction of omeprazole, lansoprazole and pantoprazole with P-glycoprotein. *Arch Pharmacol* 2001;364(6):551-7.
 59. Andersson T, Hassan M, Hasselgren G, Röhss K. Drug Interaction Studies with Esomeprazole, the (S)-Isomer of Omeprazole. *Clinical Pharmacokinetics* 2001;40(7):523-37.
 60. Nexium® (esomeprazole) package insert. Wilmington: AstraZeneca; 2006.
 61. Roy A, Cuda M, Levine R. Induction of theophylline toxicity and inhibition of clearance rates by ranitidine. *The American Journal of Medicine* 1988;85(4):525-7.
 62. MD Consult. Omeprazole, Ranitidine, Aluminum and Magnesium Hydroxide [Internet]. *MD Consult* 2011 [cited January 13 2012].
 63. Abrahamsen B, Eiken P, Eastell R. Proton pump inhibitor use and the antifracture efficacy of alendronate. *Archives of Internal Medicine* 2011;171(11):998-1004.
 64. Isentress™ (raltegravir) package insert. Whitehouse Station, NJ: Merck & Co; 2008.
 65. Winston A, Back D, Fletcher C, Robinson L, Unsworth J, Tolowinska I, et al. Effect of omeprazole on the pharmacokinetics of saquinavir-500 mg formulation with ritonavir in healthy male and female volunteers. *AIDS* (England) 2006;20: 1401-6.
 66. Roulet L, Vernaz N, Giostra E, Gasche Y, Desmeules J. [Adverse effects of proton pump inhibitors: should we worry about long-term exposure?]. *Rev Med Interne* (France)2012: 439 - 45. Societe nationale francaise de medecine interne (SNFMI). Published by Elsevier SAS; 2012.
 67. Yu E, Bauer S, Bain P, Bauer D. Proton pump inhibitors and risk of fractures: a meta-analysis of 11 international studies. *Am J Med* (United States) 2011; 124: 519-26.
 68. Yang Y, Lewis J, Epstein S, Metz D. Long-term proton pump inhibitor therapy and risk of hip fracture. *JAMA* (United States) 2006; 296: 2947-53.
 69. Kaye J, Jick H. Proton pump inhibitor use and risk of hip fractures in patients without major risk factors. *Pharmacotherapy* (United States) 2008; 28: 951-9.
 70. O'Connell M, Madden D, Murray A, Heaney R, Kerzner L. Effects of proton pump inhibitors on calcium carbonate absorption in women: a randomized crossover trial. *Am J Med* (United States)2005; 118: 778-81.
 71. Corley D, Kubo A, Zhao W, Quesenberry C. Proton pump inhibitors and histamine-2 receptor antagonists are associated with hip fractures among at-risk patients. *Gastroenterology* (United States) 2010; 139: AGA Institute. Published by Elsevier Inc.
 72. Janarthanan S, Ditah I, Adler D, Ehrinpreis M. Clostridium difficile-associated diarrhea and proton pump inhibitor therapy: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol* (United States)2012;107: 1001-10.
 73. Kim Y, Graham D, Jang B. Proton pump inhibitor use and recurrent Clostridium difficile-associated disease: a case-control analysis matched by propensity score. *J Clin Gastroenterol* 2012; 46(5): 397-400.
 74. Ray S, Delaney M, Muller A. Proton pump inhibitors and acute interstitial nephritis. *BMJ* 2010;341.
 75. Aseeri M, Schroeder T, Kramer J, Zackula R. Gastric acid suppression by proton pump inhibitors as a risk factor for clostridium difficile-associated diarrhea in hospitalized

- patients. *Am J Gastroenterol* (United States) 2008; 103: 2308-13.
76. FDA. Proton Pump Inhibitors (PPIs) - Drug Safety Communication: Clostridium Difficile-Associated Diarrhea (CDAD) Can be Associated With Stomach Acid Drugs US: FDA; 2012 [fecha de acceso: 14 de febrero de 2013]. Disponible en: <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm290838.htm?source=govdelivery>.
77. Fundació Institut Català de Farmacologia. *Uso prolongado de inhibidores de la bomba de protones (IBP) y riesgo de fracturas*. España: Fundació Institut Català de Farmacologia; 2012. p. 1-8.
78. Gugler R, Jensen J. Omeprazole inhibits oxidative drug metabolism. Studies with diazepam and phenytoin in vivo and 7-ethoxycoumarin in vitro. *Gastroenterology* (United States) 1985; 89: 1235-41.
79. Andersson T, Andrén K, Cederberg C, Edvardsson G, Heggelund A, Lundborg R. Effect of omeprazole and cimetidine on plasma diazepam levels. *European Journal of Clinical Pharmacology* 1990; 39(1): 51-4.
80. Tanaka E. Clinically significant pharmacokinetic drug interactions with benzodiazepines. *J Clin Pharm Ther* (England) 1999; 24: 347-55.
81. Prosom® (estazolam) tablets package insert. North Chicago: Abbott Laboratories; 2004.
82. Gerson L, Triadafilopoulos G. Proton pump inhibitors and their drug interactions: an evidence-based approach. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001; 13(5): 611-6.
83. Prilosec (omeprazole) package insert. Wilmington: AstraZeneca; 2011.
84. D'Ugo E, Rossi S, De Caterina R. [Proton pump inhibitors and clopidogrel: an association to avoid?]. *G Ital Cardiol* (Rome) 2012; 13(12): 817-26.
85. Cuisset T, Frere C, Quilici J, Poyet R, Gaborit B, Bali L et al. Comparison of omeprazole and pantoprazole influence on a high 150-mg clopidogrel maintenance dose the PACA (Proton Pump Inhibitors And Clopidogrel Association) prospective randomized study. *J Am Coll Cardiol* (United States) 2009; 54: 1149-53.
86. Ogilvie B, Yerino P, Kazmi F, Buckley D, Rostami-Hodjegan A, Paris B et al. The Proton Pump Inhibitor, Omeprazole, but Not Lansoprazole or Pantoprazole, Is a Metabolism-Dependent Inhibitor of CYP2C19: Implications for Coadministration with Clopidogrel. *Drug Metabolism and Disposition* 2011; 39(11): 2020-33.
87. Neubauer H, Engelhardt A, Kruger JC, Lask S, Borgel J, Mugge A et al. Pantoprazole does not influence the antiplatelet effect of clopidogrel-a whole blood aggregometry study after coronary stenting. *J Cardiovasc Pharmacol* 2010; 56(1): 91-7.
88. Li X, Andersson T, 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 Metabolism and Disposition* 2004; 32(8): 821-7.