Julio, 2010

Boletín informativo Nro. 2:

Reacciones Adversas a Medicamentos y Farmacovigilancia

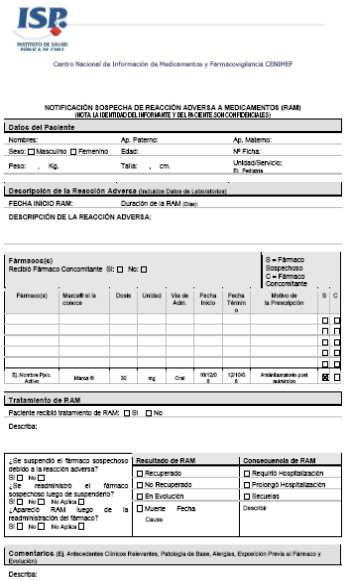
Presentación

Este segundo boletín se ha diseñado con el objetivo de dar a conocer los resultados obtenidos en el periodo 2008-2009 sobre las notificaciones de sospecha de Reacciones adversas a medicamentos (RAM) del **Hospital Regional Valdivia**; difundir información actualizada por el sistema de alertas del Centro Nacional de Farmacovigilancia u otras entidades reconocidas; entregar herramientas que serán de utilidad para evaluar una sospecha de RAM e incentivar la actividad de notificación entre los profesionales médicos, enfermeras y estudiantes del área salud de nuestro centro asistencial.

Farmacovigilancia

Es la recolección, el registro y la evaluación constante de las reacciones adversas producidas por los medicamentos (RAM).

¿Cuál es el flujo de la notificación de una sospecha de RAM?



ISP

Centro Nacional de Información de Medicamentos y Farmacovigilancia CENIMEF

NOTIFICACIÓN SOSPECHA DE REACCIÓN ADVERSA A MEDICAMENTOS (RAM)
(NOTA LA IDENTIDAD DEL INFORMANTE Y DEL PACIENTE SON CONFIDENCIALES)

Datos del Paciente

Nombres: Ap. Paterno: Ap. Materno:
Sexo: ☐ Masculino ☐ Femenino Edad: Nº Ficha:
Peso: , Kg. Talla: , cm. Unidad/Servicio: Ej: Pediatría

Descripción de la Reacción Adversa (Incluidos Datos de Laboratorio)

FECHA INICIO RAM: Duración de la RAM (Días):

DESCRIPCIÓN DE LA REACCIÓN ADVERSA:

Fármaco(s)
Recibió Fármaco Concomitante Si: ☐ No: ☐

S = Fármaco Sospechoso
C = Fármaco Concomitante

Fármaco(s)	Marca si la conoce	Dosis	Unidad	Vía de Adm.	Fecha Inicio	Fecha Término	Motivo de la Prescripción	S	C
								☐	☐
								☐	☐
								☐	☐
								☐	☐
								☐	☐
Ej. Nombre Princ. Activo	Marca ®	30	mg	Oral	10/12/08	12/10/08	Antiinflamatorio post quirúrgico	☒	☐

Tratamiento de RAM

Paciente recibió tratamiento de RAM: ☐ Si ☐ No

Describa:

¿Se suspendió el fármaco sospechoso debido a la reacción adversa? Si ☐ No ☐	Resultado de RAM	Consecuencia de RAM
¿Se readministró el fármaco sospechoso luego de suspenderlo? Si ☐ No ☐ No Aplica ☐	☐ Recuperado	☐ Requirió Hospitalización
¿Apareció RAM luego de la readministración del fármaco? Si ☐ No ☐ No Aplica ☐	☐ No Recuperado	☐ Prolongó Hospitalización
	☐ En Evolución	☐ Secuelas
	☐ Muerte Fecha Causa	Describir

Comentarios (Ej. Antecedentes Clínicos Relevantes, Patología de Base, Alergias, Exposición Previa al Fármaco y Evolución)

Describa:

Formulario de notificación de sospecha de reacción adversa a medicamento. Disponible en www.ispch.cl

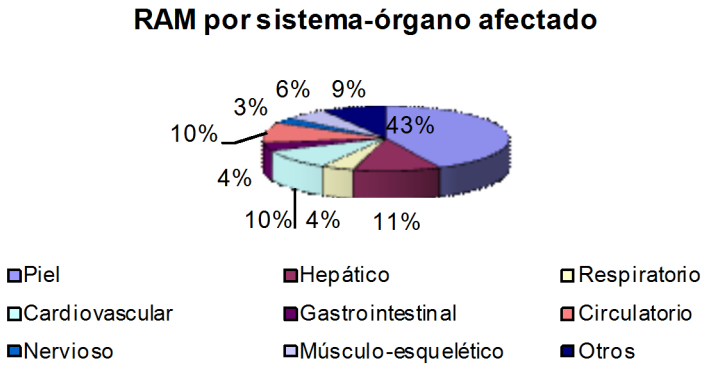
Causalidad entre medicamento y reacción adversa: Para evaluar causalidad es necesario tener presente los siguientes elementos

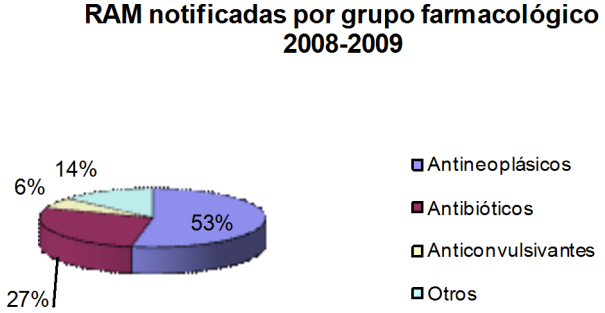
1. Secuencia temporal entre fármaco y reacciones adversa a medicamentos: RAM se inicia siempre dentro de un plazo razonable, después de la administración del medicamento al paciente.
2. Efectos de la retirada del medicamento: se evalúa si el paciente presenta mejoría de RAM o no al retirar el medicamento.
3. Efectos de la re-exposición: por razones éticas, la re-exposición al fármaco para reproducir RAM no es posible rutinariamente, por lo que debe buscarse acuciosamente antecedentes de exposición previa al fármaco.
4. Explicaciones alternativas al fármaco: RAM puede explicarse por causa distinta al medicamento expuesto.
5. Conocimiento previo de la RAM: se valora el conocimiento de la información bibliográfica o casos clínicos disponibles.

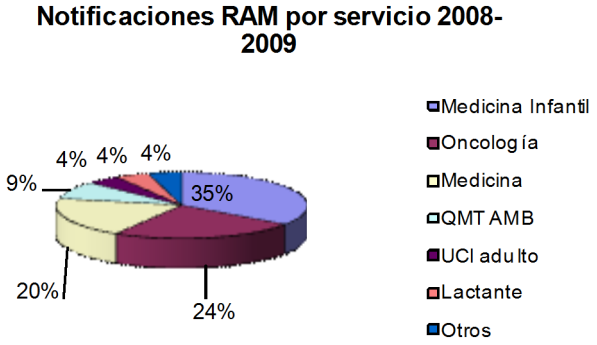
Según estos criterios, las RAM pueden clasificarse como Definitiva, Probable, Posible, Condicional (o dudosa) e Improbable.

Programa de Notificación de Sospechas de RAM en el Hospital

Desde 1999 a la fecha, la notificación voluntaria de sospechas de RAM se ha llevado a cabo gracias a la colaboración de profesionales del área de la salud, principalmente médicos, enfermeras, químicos farmacéuticos, y estudiantes. En los siguientes gráficos, se detalla la distribución de las notificaciones de sospechas de RAM del periodo 2008–2009 según los principales grupos farmacológicos y según servicios clínicos implicados, además de la evolución que han tenido anualmente las notificaciones.







Alertas

El **oseltamivir** es un antiviral eficaz en prevención y tratamiento de la influenza de tipo A y B. En abril del año 2008 el ISP (Resolución exenta nº 2000), estableció incluir información en folletos de información al profesional y al paciente de productos farmacéuticos que contienen el principio activo OSELTAMIVIR. El año 2006 la FDA emitió una alerta en la cual se recomienda actualizar los folletos de todos los productos farmacéuticos que contengan el principio activo OSELTAMIVIR, debido a reportes postcomercialización (principalmente en Japón) de auto-agresión y confusión asociados al uso de oseltamivir en pacientes con influenza. Los reportes fueron principalmente **en pacientes pediátricos.**

En estudios de tratamiento o profilaxis en adultos, los efectos adversos más frecuentes han sido **náuseas, vómitos, bronquitis, insomnio y vértigo, en aproximadamente el 1% de los pacientes,** con una incidencia mayor que el placebo. La náusea es el efecto adverso más común, siendo causal de la suspensión de tratamiento en el 1 % de los pacientes. Comienza con las primeras dosis y cede en 1 a 2 días.

En estudios de tratamiento o profilaxis en niños, los vómitos (15 vs 9,3%), dolor abdominal (4,7 vs 3,9%) y epistaxis (3,1% vs 2,5%) fueron más comunes con oseltamivir que con placebo, respectivamente. Ha habido informes ocasionales de anafilaxia y erupciones en la piel, incluyendo necrólisis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson y eritema multiforme.

Síndrome de Hipersensibilidad a Anticonvulsivantes

Paciente de 3 años, sexo masculino, manifiesta eritema polimorfo generalizado luego de la exposición a fenobarbital 350 mg IV, para tratar síndrome convulsivo. La reacción se evidencia y termina el mismo día de la administración. El paciente no presentaba tratamiento concomitante con otros medicamentos. Tiene antecedente de tratamiento con fenobarbital desde hace 3 semanas, en el que se observó exantema en concomitancia con cuadro febril . La sospecha de RAM, es notificada desde el HRV por médico tratante y enviada al CENIMEF donde mediante el algoritmo de causalidad de la OMS, se clasifica la RAM como "posible reacción adversa a fenobarbital".

Fenobarbital puede causar un cuadro clínico conocido como "Síndrome de hipersensibilidad a anticonvulsivantes", el cual es provocado por una reacción de hipersensibilidad tipo IV o retardada. Este síndrome se presenta con fiebre, compromiso cutáneo, adenopatías, compromiso hepático, leucocitosis y eosinofilia. Menos frecuentes son la miocarditis, neumonitis, anemia hemolítica y compromiso renal. Generalmente, se presenta durante las primeras 6 semanas de tratamiento. Es recomendable realizar diagnóstico diferencial para infecciones estafilocócicas, mycoplasma, síndrome mononucleósico, linfomas y enfermedades del colágeno. La mortalidad puede alcanzar hasta un 40 % si existe compromiso hepático.
Los anticonvulsivantes aromáticos (fenobarbital, lamotrigina, carbamazepina, fenitoína) presentan un metabolito común (arene óxido), producto de la oxidación de estos compuestos por el sistema citocromo P450.
Si el producto no es detoxificado por otro sistema enzimático, se une covalentemente a macromoléculas causando muerte celular, y su unión a células T inicia respuestas inmunes y reacciones sistémicas. Otras reacciones son causadas por predisposición étnica.
Tratamiento: suspensión del fármaco, reemplazo por otro anticonvulsivante no aromático; ácido valproico, gabapentina, levetiracetam, topiramato y clonazepam son seguros.
Prevención: Monitorización cuidadosa de la terapia anticonvulsivante, por lo menos en los dos primeros meses de tratamiento, alto índice de sospecha y retiro precoz del fármaco cuestionado, alerta máxima frente a antecedentes familiares.

Exantema máculo - papular por anticonvulsivantes.

Las RAM se clasifican en 2 grupos:

Tipo A:
Dosis dependiente (predecibles)
Incidencia alta
Mortalidad baja
Descritas ampliamente en la literatura.

Tipo B:
Dosis Independiente (no predecibles)
Incidencia baja
Mortalidad alta

Clasificación de Reacciones de Hipersensibilidad a Fármacos según Gell y Coombs

Tipo de hipersensibilidad	Tiempo de aparición	Anticuerpo	Células afectadas	Presentación clínica
I	Minutos a 2 hr. usualmente después de la segunda exposición al fármaco (puede retardarse hasta a 48 hr después de la exposición)	IgE	Mastocitos Basófilos	Anafilaxia, urticaria aislada, angioedema, broncoespasmo, dolor abdominal, paro respiratorio, colapso cardiovascular, arritmias, eosinofilia
II	7 -21 días después de la administración	IgG o IgM	Eritrocitos, plaquetas, neutrófilos maduros	Citopenias (anemia hemolítica, trombocitopenia, algunas neutropenias) Vasculitis (algunas)
III	5 -21 días después de comenzar la administración	IgG o IgM	Piel, tejido articular, riñones, hígado	Enfermedad del suero, vasculitis (algunas), rash maculopapular o multiforme, urticaria tardía, glomerulonefritis, nefritis intersticial, eritema multiforme, Síndrome de Stevens-Johnson
IV	Variable: generalmente dentro de 24 -48 hrs después de la exposición	Linfocito T sensibilizado	Piel, hígado, pulmones, riñones.	Dermatitis por contacto, rash maculopapular. Erupciones bulosas o pustulares. Síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica toxica, neumonitis intersticial, hepatitis granulomatosa.

Recomendaciones generales para la prevención de Reacciones Adversas a los Medicamentos

*"Es importante reconocer las alergias y reacciones idiosincráticas de los pacientes y preguntar **siempre** al paciente si ha presentado reacciones previas."*

1. Recuerde prescribir medicamentos cuya eficacia esté ampliamente documentada y en la indicación autorizada.
2. Es importante reconocer las alergias y reacciones idiosincráticas de los pacientes y preguntar al paciente si ha presentado reacciones previas.
3. Preguntar si el paciente está tomando otros medicamentos, incluyendo los medicamentos autoprescritos y "productos alternativos". Recordar que interacciones entre los medicamentos pueden ocurrir afectando negativamente al paciente.
4. Recordar que la edad, enfermedades hepáticas o renales pueden alterar el metabolismo o excreción de los medicamentos, por lo que estos deben ser prescritos realizando los ajustes de dosificación necesarios.
5. Prescribir el menor número de medicamentos posible y proveer instrucciones claras para los ancianos o cualquier paciente que tienda a interpretar erróneamente las instrucciones complicadas.
6. Al utilizar un medicamento nuevo se debe estar alerta sobre las reacciones adversas o acontecimientos inexplicados.
7. Alertar al paciente si hay posibilidad de que se presenten reacciones adversas.
8. Es prudente recomendar al paciente llevar consigo alguna identificación que contenga información sobre el tratamiento que recibe, especialmente si es un tratamiento que requiere continuidad o el paciente puede cursar con complicaciones propias de la enfermedad o del efecto farmacológico del medicamento.

Farmacovigilancia

"Para prevenir o reducir los efectos nocivos para el paciente y mejorar así la salud pública, es fundamental contar con mecanismos para evaluar y controlar el nivel de seguridad que ofrece el uso clínico de los medicamentos, lo que en la practica supone tener en marcha un sistema bien organizado de Farmacovigilancia"

Bibliografía:

1. KarenBeth H. Bohan, Pharm.D.; Tarannum F. Mansuri, Pharm.D.; Natalie M. Wilson, Pharm.D..Anticonvulsant Hypersensitivity Syndrome: Implications for Pharmaceutical Care. Pharmacotherapy. 2007;27(10):1425-1439.
2. MICROMEDEX® Healthcare Series Copyright 2008 Pharmaceutical Press
3. Centro Nacional de Informacion de Medicamentos y Farmacovigilancia. Instituto de Salud Pública de Chile. Disponible en www.ispch.cl
4. US Food and Drug Administration. Disponible en www.fda.gov
5. OMS (2004) "La Farmacovigilancia: garantía de seguridad en el uso de medicamentos"
6. Rawlins MD, Thompson JW.(1991) "Mechanisms of adverse drug reactions" En: Textbook of adverse drug reactions. 4th Ed. Oxford University Press p. 16-38
7. Coombs R., Gell PGH. Classification of allergic reactions responsible for clinical hypersensitivity and disease. En: Gell P, Coombs RRA, Lachman PJ, eds. Clinical aspects of inmunology. Oxford: Blackwell Scientific Publications, 1975: 761
8. Karch FE, Lasagna MD.(1977) "Toward the operational identification of adverse drug reactions". Clin Pharmacol Ther 21: 247-54

Revisión bibliográfica de interés.

Trombocitopenia inducida por heparina.

¿Que es la trombocitopenia inducida por heparina (TIH)?

Trombocitopenia es el nombre que recibe la disminución del número de plaquetas, por debajo de 150000 células/mm^3 en el torrente sanguíneo, y se ve evidenciada por el aumento en el tiempo de sangría.[1]
La TIH ocurre con mayor frecuencia tras la utilización de heparina no fraccionada, aunque puede ser ocasionada por heparinas de bajo peso molecular.
Se han descrito dos posibles tipos de trombocitopenia inducida por heparina:

La ***Trombocitopenia inducida por heparina tipo I (TIH-I)*** es una forma leve (conteo de plaquetas mayor a 100000 células/mm^3) que ocurre dentro de los primeros días de terapia con heparina, y es generalmente transitoria. Se trata de un efecto directo de la heparina sobre la función de las plaquetas, causando secuestramiento y aglutinamiento de éstas, con posterior destrucción de los complejos.
Los pacientes generalmente son asintomáticos, y el conteo de plaquetas retorna a la normalidad aunque el tratamiento con heparina continúe.

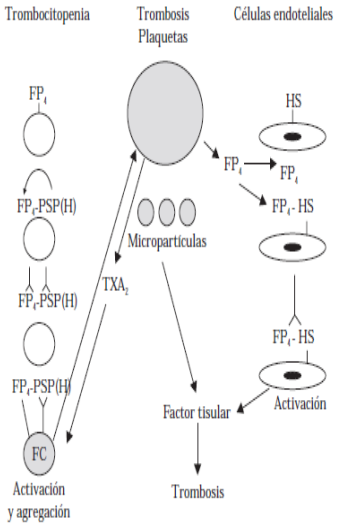
La ***trombocitopenia inducida por heparina tipo II (TIH-II)*** tiene su origen en una respuesta inmunológica humoral, iniciada por la unión de heparina a la superficie de la plaqueta y posterior interacción con el factor plaquetario 4, formando el complejo heparina-factor plaquetario 4 (H-PF4), con lo cual el fármaco pierde su actividad anticoagulante. Posteriormente, el sistema inmune produce anticuerpos IgG (y en menor medida, IgM) dependientes de heparina, que se unen mediante su porción Fc , al receptor FcgRIIA en la superficie plaquetaria, con las siguientes consecuencias:

1) Activación, agregación y secreción del contenido granular de las plaquetas.

2) Generación de tromboxano A2.

3) Formación de microoparticulas con actividad procoagulante.

Figura 1: Fisiopatología de la trombocitopenia inducida por heparina



A su vez, existe evidencia experimental de que el complejo H-PF4-IgG provoca que las células del endotelio incrementen su producción de factor tisular, activando la vía extrínseca de la coagulación, con la subsiguiente elevación de la producción de trombina, acentuándose así la trombosis arterial. Finalmente, los agregados plaquetarios son destruidos, causando la trombocitopenia.
La agregación plaquetaria secundaria a TIH tipo 2 puede causar trombosis arteriales y venosas significativas, fenómeno conocido como "síndrome del coágulo blanco". Se presenta con trombosis en extremidades, que frecuentemente requiere amputación, así como ACV trombótico, infarto al miocardio agudo, necrosis de la piel y trombosis de otras arterias mayores. La amputación es necesaria hasta en el 25% de los pacientes y la mortalidad es de 25 al 30%.

En consecuencia, ante la sospecha de TIH, heparina debe ser discontinuada rápidamente, para evitar el desarrollo de nuevos eventos trombóticos.

Diagnóstico y tratamiento

La agregación plaquetaria secundaria a TIH-II puede causar trombosis arteriales y venosas, conocidas como "síndrome del coagulo blanco".

El diagnostico clínico considera un descenso del recuento de plaquetas, por debajo de 150000/mm^3 o cuando este fluctúa entre 30-50 % del nivel basal, después de iniciada la administración de heparina. (*figura 2)* Ello, en ausencia de otras causas de trombocitopenia (medicamentos, infecciones, neoplasias, enfermedades autoinmunes).

El número de plaquetas retorna al valor normal luego de suspender el uso de heparina, en un número variable de días. La ocurrencia de un nuevo proceso trombótico o necrosis cutánea, durante el tratamiento con heparina, aún sin trombocitopenia, debe hacer sospechar una TIH.

En cuanto al tratamiento, la primera intervención en pacientes con TIH debería ser el cese inmediato de la administración de heparina, incluyendo catéteres heparinizados. La HBPM también debería ser evitada, puesto que puede presentarse reactividad cruzada *(figura 3).*

La suspensión de heparina no es suficiente por sí sola, dado que los pacientes están en riesgo de padecer trombosis posteriores. Por esta razón, debe adicionarse anticoagulantes alternativos: un inhibidor directo de la trombina como **lepirudina, bivalirudina o argatroban, fondaparinux,** o heparinoides como **danaparoid.**

Anticoagulantes cumarínicos como warfarina o acenocumarol, no son una alternativa válida puesto que paradójicamente pueden empeorar la trombosis y causar gangrena de extremidades y necrosis cutánea. Si un paciente se encuentra en tratamiento con alguno de estos fármacos cuando se diagnostica la TIH, se recomienda la administración de vitamina K para revertir sus efectos.

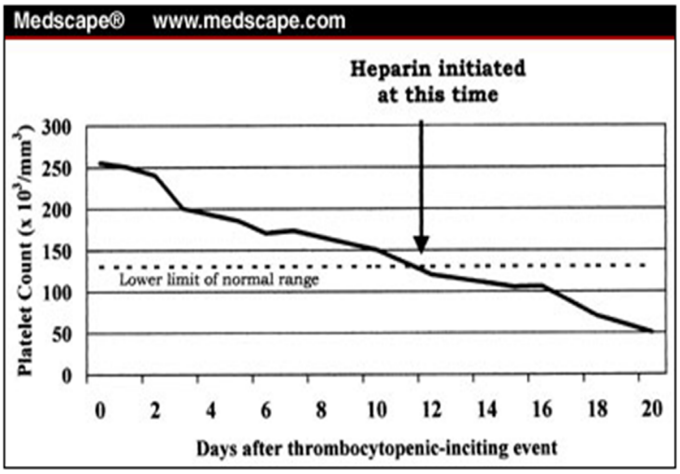


Figura 2: Ejemplo simulado de disminución progresiva del recuento plaquetario, durante la administración de heparina si no se considera control con hemograma.

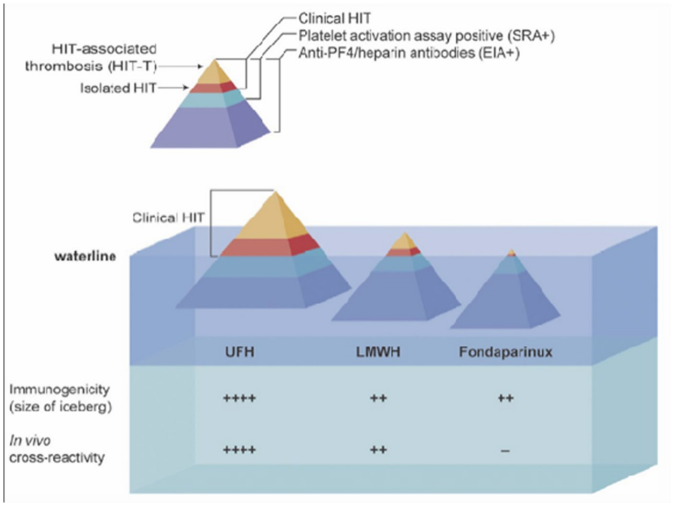


Figura 3: Esquema de reactividad cruzada entre fármacos anticoagulantes

Bibliografía.

1. Koda-Kimble, M., Lloyd, Y., (2001)"Applied Therapeutics, The Clinical Use of Drugs" EEUU Lippincott, Williams &Wilkins
2. AHFS "Drug Informaon" (2008)
3. Contreras Carreto N., Alessio L., "Trombocitopenia inducida por heparina" Revista Medica Sur, Mexico. Abril-Junio 2004 ,Vol. 11, Núm. 2, p 99-108
4. Henríquez, F., Rodríguez A. (2006) "Trombocitopenia inducida por heparina
5. en hemodiálisis. Presentación de un caso y revisión de la literatura" Nefrología Vol. 26, Núm. 6, p 734 - 737
6. Cruz-Gonzalez I, et al. (2007), Trombocitopenia inducida por heparina, Rev Esp Cardiol ;60:1071-82. .

Revisión bibliográfica de interés.

Riesgo trombótico en pacientes con uso concomitante de inhibidores de la bomba de protones y clopidogrel

Clopidogrel

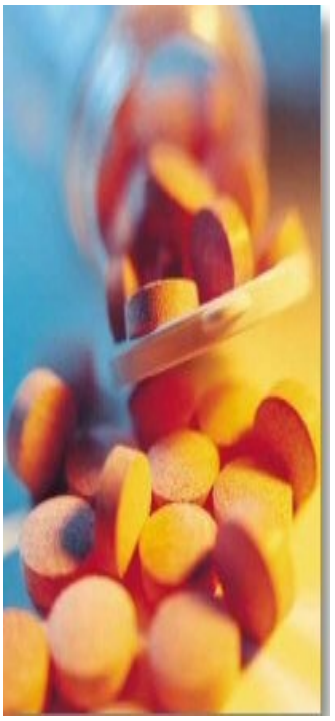
Clopidogrel es un fármaco perteneciente al grupo de las tienopiridinas, el cual posee propiedades inhibitorias de la agregación plaquetaria, al prevenir la unión irreversible de adenosina difosfato (ADP) al receptor de ADP en las plaquetas[1].

Clopidogrel reduce la tasa de eventos aterotrombóticos (infarto al miocardio, accidente cerebrovascular, muerte vascular) en pacientes con reciente infarto al miocardio, o enfermedad arterial periférica establecida; al igual que en pacientes con angina inestable o síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST o cirugía de revascularición cardiaca[2].

Clopidogrel es tan efectivo como aspirina en reducir el riesgo de eventos cardio y cerebrovasculares. Sin embargo, dada su relación costo beneficio, aspirina es el fármaco de elección. Clopidogrel se suele utilizar, en lugar de aspirina, en pacientes con intolerancia gastrointestinal a esta[3].

Los inhibidores de la bomba de protones (IBP) son medicamentos usados para tratar desordenes relacionados con la acidez o ulcera gástrica[2].

Debido a los efectos colaterales de clopidogrel o características de su patología de base, algunos pacientes suelen requerir el uso inhibidores de la bomba de protones, como protección gástrica[4].



Metabolismo

Clopidogrel es un pro-fármaco que se metaboliza en el hígado a su forma activa, por las enzimas del citocromo p450, principalmente CYP2C19 y CYP-3A4. La inhibición de estas vías reduciría la actividad antiplaquetaria del clopidogrel[7].

CYP2C19 y CYP 3A4 también son las principales enzimas metabolizadora de los IBP. Sin embargo, los IBP son inactivados por el citocromo.

Los IBP pueden alterar los efectos de clopidogrel al causar inhibición competitiva de CYP2C19 y CYP3A4[7], reduciendo la transformación del clopidogrel a su forma activa.

Evidencia clínica

Un estudio de 8205 pacientes mostró que el uso concomitante de clopidogrel, con IBP tras el alta hospitalaria por síndrome coronario agudo, aumentó el riesgo de muerte o rehospitalización por eventos trombóticos, en comparación con aquellos pacientes que sólo recibieron clopidogrel[5]. La mayor parte de los pacientes de este estudio, utilizaban omeprazol.

Del mismo modo, en un estudio de cohorte retrospectivo a pacientes que habían sido sometidos a la colocación de stent, durante un periodo de un año, se obtuvo una mayor incidencia de eventos trombóticos en los pacientes que recibieron de manera concomitante Clopidogrel e IBP, en comparación con los pacientes que solo utilizaban clopidogrel[6].

Paralelamente, estudios farmacodinámicos que consideraron el índice de reactividad plaquetaria o agregación plaquetaria dependiente de ADP, marcadores de riesgo cardiovascular, mostraron que la respuesta a clopidogrel más omeprazol se ve disminuida al compararla con clopidogrel solo. Ésta situación no se repite con, en estudios de estetipo, con otros IBP como lansoprazol, esomeprazol, pantoprazol donde no se observaron diferencias significativas respecto del placebo[7].

Existen, sin embargo, pocos estudios que confirmen que alguno de los IBP sea más seguro que otros, cuando se refiere a la posible interacción con clopidogrel.

Riesgo trombótico en pacientes con uso concomitante de inhibidores de la bomba de protones y clopidogrel.

Recomendaciones al equipo médico[7,8]:

1.– Según lo expuesto en consenso de expertos de ACCF/ACG/AHA (2008), los pacientes que estén utilizando concomitantemente clopidogrel más aspirina, especialmente aquellos con factor de riesgo gastrointestinal, como úlceras o hemorragias digestivas y uso asociado de medicamentos antiinflamatorios no esteroidales o terapia anticoagulante, deberían recibir terapia protectora gastrointestinal.
La terapia con antagonistas del receptor de histamina 2 (H_2), disminuye en forma significativa las úlceras endoscópicas en usuarios de bajas dosis de aspirina y puede ser una alternativa a los IBP. En ensayos clínicos aleatorios, sin embargo, no se tiene documentación disponible de que esta terapia disminuya el sangrado intestinal con el uso de aspirina.

2.- Como los IBP y clopidogrel son tomados una vez al día y su presencia en el torrente sanguíneo es de corta duración, la separación por 12 -15 horas podría evitar una inhibición competitiva de su metabolismo a nivel del citocromo P450.
Los IBP son más efectivos cuando son administrados antes de las comidas. Por lo tanto, se aconseja que de ser administrados antes del desayuno, clopidogrel sea ingerido a la hora de acostarse o bien, para minimizar la preocupación respecto a pacientes metabolizadores lentos a nivel del CYP2C19, los IBP podrían ser tomados antes de la cena y clopidogrel a la hora del almuerzo.

Bibliografía

(1) Last, J.,Sheehan, A. (2009) Review of recent evidence:Potencial interaction between clopidogrel an proton pump inhibitors. Am J Health-Syst Pharm, 66, 2117-2122.
(2)Uptodate ®. Copyright Lexi-Comp, Inc. (1978-2010).
(3) Gaspoz, J., Coxson, P., Golman, P. et al (2002) Cost effectiveness of aspirin, clopidogrel, or both for secondary prevention of coronary heart disease. N Engl J Med, 346 (23), 1800-1806.
(4) Luria, X., (2010) Interaction between clopidogrel and proton-pump inhibitors. CHMP updates warning for clopidogrel-containing medicines. EMA [online]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Public_statement/2010/03/WC500076346.pdf.
(5) Maddox, T., Fihn, S., Jesse, R. et at (2009) Risk of Adverse Outcomes Associated With Concomitant Use of Clopidogrel and Proton Pump Inhibitors Following Acute Coronary Syndrome. JAMA, 301, 937.
(6)Aubert, R., Epstein, R. et al (2008) Proton Pump Inhibitors Effect on Clopidogrel Effectiveness: The Clopidogrel Medco Outcomes Study. Circulation, 118:S_815.
(7) Laine, L., Hennekens, C. (2010) Proton Pump Inhibitor and Clopidogrel Interaction: Fact or Fiction?. Am J Gastroenterol, 50, 35-41.
(8)MICROMEDEX(R) Healthcare Series. Thomson Healthcare, Inc. (1974-2010).

Autores: Carolyn Caro, Paula Palma, Adrián Utreras (Internos de Química y Farmacia, 2009)
Ingrid Navarrete, Daniela Urrutia, Jenny Vera, Hermann Würth (Internos de Química y Farmacia, 2010)
Monica Kyonen, (Químico Farmacéutico, Hospital Regional Valdivia), Ximena Lagos, Ana Millanao (Químico Farmacéuticos, Docentes Instituto de Farmacia, Universidad Austral de Chile)