

Farmacia
HOSPITALARIA

www.elsevier.es/farmhosp



ORIGINAL

Impacto de las alertas farmacoterapéuticas sobre la prescripción de clopidogrel e inhibidores de la bomba de protones en pacientes ingresados

M. Sánchez Ruiz-Gordoa^{a,*}, J.M. Tenías Burillo^b, R. Ruiz Martín de la Torre^a
y J.C. Valenzuela Gámez^a

^a Farmacia Hospitalaria, Hospital General La Mancha Centro, Alcázar de San Juan, Ciudad Real, España

^b Unidad de Apoyo a la Investigación, Área IDF, Hospital General La Mancha Centro, Alcázar de San Juan, Ciudad Real, España

Recibido el 18 de abril de 2011; aceptado el 16 de agosto de 2011

Disponible en Internet el 25 de noviembre de 2011

PALABRAS CLAVE

Clopidogrel;
Inhibidores de la
bomba de protones;
Interacción;
Alerta

Resumen

Objetivo: Estimar el cambio en la frecuencia de la prescripción de clopidogrel combinado con inhibidores de la bomba de protones (IBP) en pacientes ingresados por enfermedad circulatoria, tras la aparición de alertas relacionadas con su asociación. Identificar la magnitud de la asociación de los factores que se relacionaron con la prescripción conjunta.

Método: Estudio observacional, analítico, longitudinal y retrospectivo en el que se evaluaron los cambios de prescripción de la asociación clopidogrel-IBP antes y después de la primera alerta oficial publicada. Se seleccionaron los pacientes que presentaron en el conjunto mínimo básico de datos (CMBD) algún código que incluyera enfermedad del sistema circulatorio, a los que se les prescribió durante su ingreso clopidogrel. Se registró el consumo concomitante de IBP (omeprazol y pantoprazol) en estos pacientes.

Resultados: Ingresaron 5.678 pacientes con diagnóstico de enfermedad circulatoria, de los que 13,6% llevaron clopidogrel durante el ingreso. En la fase prealerta la prescripción combinada fue significativamente mayor (80,8 vs 48,6). La prescripción conjunta disminuyó si el diagnóstico circulatorio fue el motivo principal de ingreso, si la enfermedad fue cardíaca, si el servicio médico de ingreso fue medicina interna/cardiología o medicina intensiva y cuantas más semanas transcurrieron tras la alerta.

Conclusiones: Ha disminuido la prescripción conjunta desde la primera alerta; sobre todo si el motivo de ingreso principal era circulatorio cardíaco y en el caso de omeprazol, que inhibe en mayor grado que pantoprazol el CYP2C19. Los servicios médicos más relacionados con las enfermedades circulatorias se adhieren más a las directrices de las alertas.

© 2011 SEFH. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: msanchezruizdegordoa@yahoo.es (M. Sánchez Ruiz-Gordoa).

KEYWORDS

Clopidogrel;
Proton pump
inhibitors;
Drug-drug
interaction;
Warning

Impact of pharmacotherapeutic warnings on the prescription of clopidogrel and proton pump inhibitors in hospitalised patients

Abstract

Objective: to estimate the frequency of clopidogrel prescriptions in association with proton pump inhibitors (PPIs) in patients hospitalised with circulatory pathologies, after the publication of several warnings about this association. To identify and quantify the magnitude of the factors related to the prescription of both drugs.

Methodology: observational, analytical, longitudinal, and retrospective study assessing changes in prescription of clopidogrel-PPIs association after and before the first official warning (about these drugs' interactions) was published. We selected all patients with a code indicating a circulatory system disease in the Minimum Basic Data Set, who had been prescribed clopidogrel during hospital admission. We also evaluated proton pump inhibitor use in these patients (omeprazole and pantoprazole).

Results: 5678 patients diagnosed with circulatory diseases were admitted during 2009, and clopidogrel was prescribed in 13.6% of them. In the pre-warning period, clopidogrel-PPIs prescriptions were significantly higher than in the post-warning period (80, 8% vs 48, 6%), especially in omeprazole. The combined prescription was lower if the circulatory diagnosis was the main cause for hospitalisation, if the patient had heart disease, if the patient was admitted in Internal Medicine/Cardiology or Intensive care units, and if the period of time was further from warning.

Conclusion: combined prescription has decreased since the first warning, above all in patients with a primary circulatory heart disease. Omeprazole is a potent CYP2C19 inhibitor, so it was used in lower rates than pantoprazole in association with clopidogrel. Medical departments related to cardiovascular disease followed the warning more than others.

© 2011 SEFH. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

El clopidogrel está indicado en terapia de doble antiagregación con ácido acetilsalicílico (AAS) en el tratamiento del síndrome coronario agudo (SCA), pacientes con infarto agudo de miocardio (IAM) y prevención de acontecimientos aterotrombóticos y tromboembólicos, incluyendo el accidente cerebrovascular. El riesgo de sangrado gastrointestinal al asociar AAS-clopidogrel aconseja la gastroprotección con IBP¹.

El clopidogrel es un profármaco que necesita, para ejercer su acción farmacológica, su activación mediante el enzima CYP2C19, que a su vez es inhibida por los IBP, siendo plausible biológicamente que disminuya el efecto antiagregante del primero². Existe cierta confusión sobre la conveniencia o no de utilizar los IBP junto con clopidogrel, debido a que a lo largo de 2009-2010 han aparecido en la literatura médica diversas referencias sobre esta posible interacción, con información contradictoria³.

Tras publicarse varios artículos durante 2006-2008⁴⁻⁸ que indicaban una posible reducción en la eficacia de clopidogrel en combinación con IBP, el 3 de junio de 2009 la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) emite una nota informativa⁹ desaconsejando el uso de IBP en combinación con clopidogrel, a menos que se considere estrictamente necesario.

A esta alerta le siguió la publicación de una serie de estudios y resultados de ensayos clínicos, unos a favor del aumento de eventos cardiacos¹⁰ y otros en contra de la repercusión clínica de la interacción^{11,12}. Así mismo, otros organismos oficiales como la americana Food and Drug

Administration (FDA)¹³ y la Agencia Europea de Medicamentos¹⁴ se han unido también a la publicación de notas de clopidogrel con esomeprazol, omeprazol y otros fármacos inhibidores del enzima CYP2C19 para prevenir un mayor riesgo de eventos cardiacos.

El 27 de abril de 2010, ante la confusión generada sobre el tema, la AEMPS difunde una nota¹⁵ desaconsejando el uso concomitante de clopidogrel con omeprazol y esomeprazol (sin descartar que cualquier otro IBP pueda estar implicado) y cualquier inhibidor del CYP2C19, excepto cuando se considere estrictamente necesario.

A fecha actual continúa la confusión sobre la relevancia clínica de la interacción, así como sobre la presencia o no de efecto de clase.

El objetivo de este trabajo es analizar cuál ha sido el posible impacto de las diversas evidencias disponibles sobre el tema, y fundamentalmente las alertas de la AEMPS, sobre la prescripción conjunta clopidogrel-IBP en pacientes ingresados por una enfermedad circulatoria. En este estudio se presentan preliminarmente los resultados correspondientes al año 2009.

Métodos

Se diseñó un estudio observacional, analítico, longitudinal y retrospectivo en el que se evaluaron los cambios de prescripción conjunta clopidogrel-IBP antes y después de la primera alerta publicada por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) el 3 de junio de 2009.

Tabla 1 Prescripción de la combinación según si el diagnóstico de enfermedad circulatoria al ingreso fue el diagnóstico principal y/o secundario, en las fases pre y post-alerta

Diagnóstico	Pre-alerta	Post-alerta	Dis pre-post	p
<i>Sólo principal</i>				
IBP	19/26 (73,1%)	8/30 (26,7%)	44,6% (19,6 a 73,3)	0,001
Omeprazol	14/26 (53,8%)	6/30 (20%)	33,8% (6,3 a 1,4)	0,008
Pantoprazol	10/26 (38,5%)	3/30 (10%)	28,5% (3,3 a 53,6)	0,012
<i>Sólo secundario</i>				
IBP	127/142 (89,4%)	97/130 (74,6%)	14,8% (5,1 a 24,6)	0,001
Omeprazol	105/142 (73,9%)	65/130 (50%)	23,9% (12 a 35,9)	<0,001
Pantoprazol	60/142 (42,3%)	50/130 (38,5%)	3,8% (8,6 a 16,2)	0,524
<i>Principal y secundario</i>				
IBP	153/202 (75,7%)	92/245 (37,6%)	38,1% (29,3 a 47,1)	<0,001
Omeprazol	131/202 (64,9%)	65/245 (26,5%)	38,4% (29,3 a 47,4)	<0,001
Pantoprazol	68/202 (33,7%)	46/245 (18,8%)	14,9% (6,3 a 23,5)	<0,001

Diagnóstico: diagnóstico de enfermedad circulatoria al ingreso; IBP: inhibidores de la bomba de protones; DIS pre-post: disminución de la prescripción en la fase post-alerta respecto a la fase prealerta para un nivel de confianza del 95%; p: probabilidad.

El Servicio de Farmacia del HGMC dispone de una página web propia¹⁶, en la que los profesionales implicados pueden consultar las distintas alertas emitidas por los organismos oficiales. En este caso, la primera alerta fue publicada en nuestra página web al día siguiente de su aparición, así como el resto de alertas oficiales que fueron apareciendo posteriormente.

Se seleccionaron los pacientes que ingresaron en el Hospital General La Mancha Centro (HGMC) durante el año 2009 y que en el conjunto mínimo básico de datos (CMBD) estuvieran clasificados con algún código de datos con enfermedad del sistema circulatorio (CIE 390-459) a los que se les prescribió durante su ingreso clopidogrel. Posteriormente se revisó su historia farmacoterapéutica (desde el programa Farmatools®), registrando aquellos que tomaron de manera concomitante un IBP (omeprazol o pantoprazol) junto a clopidogrel durante su ingreso.

Los indicadores de resultado fueron la frecuencia de prescripción de clopidogrel junto a un IBP durante el ingreso hospitalario y el tipo de combinación (omeprazol, pantoprazol). Como variable explicativa principal se tomó el periodo en el que se realizó la prescripción (antes o después de la primera alerta: 3 de junio de 2009), y también se tuvieron en cuenta la edad, el sexo, la enfermedad circulatoria como diagnóstico principal o secundario en el CMBD, el tipo de enfermedad circulatoria según CIE (cardíaca, cerebrovascular u otras), el servicio al que se adscribe el médico prescriptor y las semanas transcurridas desde la alerta.

El tamaño muestral necesario para detectar un cambio en la prescripción IBP-clopidogrel antes y después de las alertas publicadas de al menos un 20%, sería de 103 pacientes antes, y 103 pacientes después de la alerta.

Análisis estadístico

En el análisis descriptivo de las variables cualitativas (prescripción de clopidogrel combinado con omeprazol/pantoprazol/IBP, alerta, sexo, diagnóstico primario y/o

secundario, diagnóstico cardíaco o cerebrovascular y servicio al que se adscribe el médico) se calcularon frecuencias absolutas y relativas. Para las variables cuantitativas (edad, semanas tras alerta) se calcularon la media aritmética, la desviación típica, mínimo y máximo.

En el análisis bivalente se evaluó la relación de cada variable explicativa con la frecuencia de la prescripción combinada clopidogrel-IBP mediante pruebas de ji al cuadrado.

Para identificar cuáles son las variables que influyen en la prescripción combinada de clopidogrel-IBP y controlar las posibles variables confusoras se creó un modelo, mediante un análisis de regresión logística múltiple siendo la variable dependiente la frecuencia de prescripción de clopidogrel junto a IBP. Se eligieron para el modelo de regresión múltiple aquellas variables que tenían un valor de $p < 0,25$ en el análisis bivalente.

Consideramos significativos los valores de $p < 0,05$.

El tratamiento y análisis de los datos se realizó con el programa estadístico PASW statistics® versión 18.

Resultados

Durante el año 2009 ingresaron en el HGMC 5678 pacientes con el diagnóstico de enfermedad circulatoria primario o secundario (CIE 390-459). De ellos, a un 13,6% (775 pacientes) se les prescribió clopidogrel durante su ingreso; a un 47,7% (370 pacientes) durante las fases prealerta y al 52,3% (405 pacientes) durante las fases post-alerta.

La edad media de los pacientes a los que se les prescribió clopidogrel durante su ingreso fue de 73,2 años (rango de 23,4-100,6 años). El 64,1% eran hombres y el 35,9% mujeres. En conjunto el diagnóstico de enfermedad circulatoria; el 83,2% (645 pacientes) tenían enfermedad cardíaca; un 8,4% (65 pacientes), enfermedad cerebrovascular, y el 8,4% restante pertenecían a otras enfermedades circulatorias.

Tabla 2 Frecuencia de prescripción de clopidogrel combinado con inhibidores de la bomba de protones según el tipo de enfermedad y el diagnóstico al ingreso, en la fase pre y post-alerta

Diagnóstico	Pre-alerta	Post-alerta	Dis pre-post	p
Cardíaco	243/305 (79,7%)	153/340 (45,0%)	34,7%	< 0,001
Principal	129/177 (72,9%)	77/231 (33,3%)	39,6%	< 0,001
Secundario	197/237 (83,1%)	127/245 (51,8%)	31,3%	< 0,001
Cerebrovascular	46/55 (83,6%)	42/68 (61,8%)	21,8%	0,008
Principal	25/30 (83,3%)	14/29 (48,3%)	35,0%	0,004
Secundario	33/41 (80,5%)	33/53 (62,3%)	18,2%	0,055
Otras enfermedades circulatorias	29/32 (90,6%)	28/33 (84,8%)	5,8%	0,479

Principal: incluye los pacientes en los que la enfermedad circulatoria fue sólo el motivo principal de ingreso. Secundario: incluye los pacientes en los que la enfermedad circulatoria fue el motivo secundario o el motivo secundario y principal de ingreso. DIS pre-post: disminución de la prescripción en la fase post-alerta respecto a la fase pre-alerta para un nivel de confianza del 95%; p: probabilidad.

Del total de pacientes con clopidogrel, 496 (64%) llevan asociado un IBP. En la fase pre-alerta la prescripción combinada (tanto omeprazol como pantoprazol) fue significativamente mayor que en la de post-alerta (80,8 versus 48,6%; $p < 0,001$); la disminución en la prescripción de la asociación con omeprazol fue significativamente mayor (34%) que con pantoprazol (12,9%).

La prescripción conjunta clopidogrel-IBP en la fase post-alerta, respecto a la fase pre-alerta, dependió en parte del diagnóstico del paciente (tablas 1 y 2). Si el diagnóstico (enfermedad circulatoria) fue el diagnóstico principal de ingreso, la asociación clopidogrel-IBP fue menor que si fue un diagnóstico secundario.

Se prescribió menos IBP-clopidogrel para la enfermedad cardíaca, sobre todo si el diagnóstico era enferme-dad (tabla 3). En el caso de enfermedad cerebrovascular, aunque globalmente la disminución fue estadísticamente significativa, cuando el diagnóstico fue secundario la combinación no experimentó una disminución significativa. Tampoco en el caso de otras enfermedades hubo una reducción significativa.

Los pacientes que ingresaron en los servicios médicos de medicina interna/cardiología y medicina intensiva, experimentaron una reducción de la combinación clopidogrel-IBP en la fase post-alerta (52,3 y 8,1%, respectivamente) respecto a la fase pre-alerta (84 y 43%, respectivamente), que fue estadísticamente significativa ($p < 0,01$). Sin embargo, en el resto de servicios médicos (quirúrgicos, hematología, oncología, digestivo, neumología y neurología) solo se apreció una ligera disminución que no fue estadísticamente significativa (88,6 vs 73,3%).

La disminución en la prescripción de clopidogrel-IBP fue estadísticamente significativa para todos los grupos de edad salvo para los menores de 50 años, como muestra la figura 1.

No hubo diferencias significativas en la prescripción respecto al sexo del paciente, aunque disminuyó algo más la combinación en las mujeres (27,5%) que en los hombres (34,2%).

En el análisis multivariante, tras ajustar por edad, género, enfermedad y servicio de ingreso la alarma se asoció con un descenso significativo en la prescripción combinada de clopidogrel-IBP: OR = 0,22 (IC 95%: 0,16 a 0,31). Si tenemos en cuenta el tiempo tras la alerta (semanas) se observó

un descenso en la prescripción combinada de un 7% (IC 95%: 2 a 8%) por cada semana transcurrida.

Discusión

En este estudio se muestra cómo se produce una disminución significativa en la prescripción de clopidogrel asociado a IBP tras la publicación de una alerta de la AEMPS. El descenso afectó tanto al omeprazol (34%) como a pantoprazol (12,9%) aunque fue más evidente en el caso del omeprazol, probablemente debido a que las alertas no indicaban una probabilidad más alta de interacción con aquellos IBP que inhibían en mayor grado el CYP2C19 (omeprazol y esomeprazol).

La reducción en la prescripción conjunta de clopidogrel-IBP fue mayor para los diagnósticos principales que para

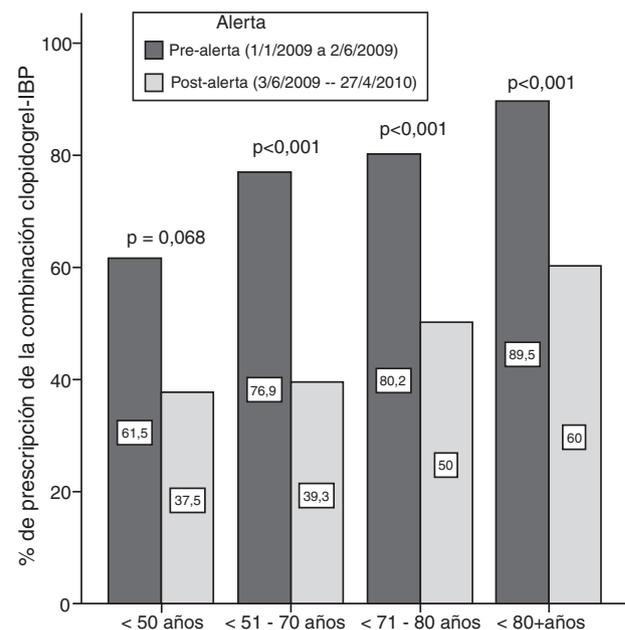


Figura 1 Prescripción de la combinación clopidogrel-IBP según la edad del paciente. IBP: inhibidores de la bomba de protones.

los secundarios (sobre todo en el caso de enfermedad no cardiaca). Es decir, en aquellos episodios secundarios con enfermedad circulatoria establecida previamente, no disminuyó la combinación clopidogrel-IBP. Cuando más disminuyó la combinación fue en aquellos pacientes que ingresaron por un episodio cardiaco, sin antecedentes previos (probablemente al prescribir clopidogrel por primera vez.)

Si nos centramos en el servicio médico en el que ingresó el paciente, fue medicina intensiva el servicio con mayor disminución de la prescripción combinada, seguido de Medicina Interna/Cardiología; probablemente por su estrecha relación con este tipo de enfermedades circulatorias y su mayor actualización y conocimiento sobre las alertas emitidas. El resto de servicios médicos no varió significativamente la prescripción de clopidogrel-IBP manteniendo sus hábitos anteriores.

El efecto diferencial de la alarma según la edad del paciente reflejó una mayor prescripción en pacientes menores de 50 años, lo cual indica una menor percepción de riesgo cardiovascular en los pacientes más jóvenes.

Diversos estudios analizan la asociación entre muerte cardiovascular y el uso concomitante de clopidogrel-IBP. Muchos no encuentran evidencia de una interacción con repercusión clínica^{11,12}, mientras otros sí¹⁰. Otros estudios rechazan la realización de meta-análisis con ensayos de diferente calidad científica para tratar de esclarecer el tema¹⁷.

En cuanto al impacto de las alertas, nuestros resultados difieren de otros estudios previos. Ricci et al. obtuvieron entre un 84,7-90,2% de adhesión a las alertas publicadas por la FDA sobre 8 fármacos escogidos para un estudio retrospectivo en pacientes mayores de 65 años¹⁸. Lasser et al. concluyen que el 7% de los pacientes de un estudio con un tamaño muestral elevado (33.778 pacientes) tuvieron prescripción de metformina con una alerta publicada por la FDA¹⁹. Otros autores se acercan más a nuestros resultados obteniendo un 25% de prescripción de metformina estando contraindicada²⁰. Sin embargo, las alertas publicadas seleccionadas en todos estos estudios no crearon controversia, y no existía tanto volumen de información contradictoria publicada respecto a ellas.

Una de las limitaciones de este estudio es una posible mala clasificación en el diagnóstico recogido en el CMBD. Para minimizar el riesgo de exclusión de pacientes que deberían formar parte del estudio, se ha utilizado un rango de códigos CIE muy amplio, lo que puede convertirse en otra limitación al incluir diagnósticos que no incluyen la indicación específica del clopidogrel. Otra limitación es que en el HGMC sólo están disponibles el omeprazol (oral) y el pantoprazol (parenteral). Así pues, no podremos determinar si las afirmaciones acerca de la existencia de diferencias entre los distintos IBP realizadas en algunas publicaciones han influido en la prescripción de estos fármacos, ni extrapolar los resultados del estudio al uso de todos los IBP (rabeprazol, lansoprazol, esomeprazol).

El tema de la interacción clopidogrel-IBP es un tema actual y que realmente preocupa al profesional sanitario por el elevado nivel de utilización de ambos fármacos, sobre todo en pacientes diagnosticados de SCA; como puede comprobarse por la repercusión que ha tenido en su prescripción conjunta. Convendría que las alertas oficiales fueran más claras, específicas y consistentes con las GPC para que los

prescriptores pudieran adherirse en mayor grado a ellas, minimizando el riesgo de efectos adversos potencialmente evitables.

Es necesario continuar monitorizando sobre series más recientes (2010-2011) el impacto en la prescripción de estos fármacos, para ver si el efecto de esta alerta se ha mantenido en el tiempo.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Bhatt DL, Scheiman J, Abraham N, Antman EM, Chan FKL, Furberg CC, et al. ACCF/ACG/AHA Expert consensus document on NSAID use: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52:1502-17.
- Latour J. ¿Debemos abandonar el uso conjunto de clopidogrel e inhibidores de la bomba de protones? REMI. 2009;9:A98 [consultado 10 Abr 2011]. Disponible en: <http://remi.uninet.edu/2009/05/REMI101i.html>
- Inhibidores de la bomba de protones: ¿se puede vivir sin ellos? Boletín INFAC. 2010;18:3. Disponible en: http://www.osakidetza.euskadi.net/r85-pkfarm02/es/contenidos/informacion/cevime_infac/es.cevime/adjuntos/infac_v18_n3.pdf
- Gilard M, Arnaud B, Le GG, Abgrall JF, Bosch J. Influence of omeprazole on the antiplatelet action of clopidogrel associated to aspirin. *J Thromb Haemost*. 2006;4:2508-9.
- Gilard M, Arnaud B, Cornily GC, Le GG, Lacut K, Le CG, et al. Influence of omeprazole on the antiplatelet action of clopidogrel associated to aspirin: the antiplatelet action of double-blind OCLA (Omeprazole Clopidogrel Aspirin) study. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51:256-60.
- Small DS, Farid NA, Pauyne CD, Weerakkody GJ, Li YG, Brandt JT, et al. Effects of the proton pump inhibitor lansoprazole on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of prasugrel and clopidogrel. *J Clin Pharmacol*. 2008;48:475-84.
- Aubert RE, Epstein RS, Teagarden JR, Xia F, Yao J, Desta Z, et al. Proton pump inhibitors effect on clopidogrel effectiveness: the clopidogrel medco outcomes study (Abstract). *Circulation*. 2008;118:S815.
- Dunn SP, Macaulay TE, Brennan DM, Campbell CL, Charnigo RC, Smyth SS, et al. Baseline proton pump inhibitor use is associated with increased cardiovascular events with and without the use of clopidogrel in the CREDO trial (Abstract). *Circulation*. 2008;118:S815.
- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios AEMPS. Posible interacción de clopidogrel con los inhibidores de la bomba de protones [3 Jun 2009]. Disponible en: http://www.aemps.es/actividad/alertas/usoHumano/seguridad/NI_2009-07_clopidogrel.htm
- Gaglia MA, Torguson R, Hanna N, Gonzalez MA, Collins SD, Syed Al, et al. Relation of Proton Pump Inhibitors use after percutaneous coronary intervention with drug-eluting stents to outcomes. *Am J Cardiol*. 2010;105:833-8.
- Sibbing D, Kastrati A. Risk of combining PPIs with thienopyridines: fact or fiction? *Lancet*. 2009;374:952-3.
- Bhatt DL, Gyer B, Charles F, Cohen M, Lanás A, Schnitzer TJ, et al. COGENT: a prospective, randomized, placebo-controlled trial. TCT 2009 Meeting San Francisco, California. 24/09/2009. Disponible en: http://assets.cardiosource.com/Bhatt_COGENT.ppt

13. Food and Drugs Administration. Information for healthcare professionals: update to the labeling of clopidogrel bisulfate (marketed as Plavix[®]) to alert healthcare professionals about a drug interaction with omeprazole (marketed as Prilosec[®] and Prilosec OTC) [17 Nov 2009].
14. European Medicines Agency. Interaction between clopidogrel and proton pump inhibitors [17 Mar 2010]. Disponible en: <http://www.ema.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/Plavix/17494810en.pdf1>
15. AEMPS. Interacción de clopidogrel con los inhibidores de la bomba de protones: actualización de la información y recomendaciones de uso [27 Abril 2010]. Disponible en: http://www.aemps.es/actividad/alertas/usoHumano/seguridad/-2010/NI_2010-04.clopidogrel.htm
16. Servicio de Farmacia La Mancha Centro. Página web. Disponible en: <http://www.serviciofarmaciamanchacentro.es/>
17. Aquino JP, Brophy JM. Conflicting evidence- what is a clinician to do? *Ann Intern Med.* 2010;153:413–5.
18. Ricci J, Coulen C, Berger J, Moore M, McQueen Ajan S. Prescriber compliance with black box warnings in older adults patients. *Am J Manag Care.* 2009;15:103–8.
19. Lasser KE, Seger DL, Yu DT, Karson AS, Fiskio JM, Seger AC, et al. Adherence to black box warnings for prescription medications in outpatients. *Arch Intern Med.* 2006;166:338–44.
20. Horlen C, Malone R, Bryant B, Dennis B, Carey T, Pignone M, et al. Research letter: frequency of inappropriate metformin prescriptions. *JAMA.* 2002;287:2504–5.