



Medicina de Familia SEMERGEN

www.elsevier.es/semergen



FORMACIÓN CONTINUADA - TERAPÉUTICA EN ATENCIÓN PRIMARIA

Actualización en la prescripción de inhibidores de la bomba de protones. Qué hacer y qué no hacer



G.M. Saiz Ladera^{a,*}, M.E. Pejenaute Labari^b y J.N. García Pascual^c

^a Medicina de Familia, Centro de Salud Panaderas, Fuenlabrada (Madrid), España

^b Medicina de Familia, Centro de Salud Mar Báltico, Madrid, España

^c Medicina de Familia, Centro de Salud Arganda del Rey, Arganda del Rey (Madrid), España

Recibido el 7 de junio de 2020; aceptado el 29 de septiembre de 2020

Disponible en Internet el 19 de noviembre de 2020

PALABRAS CLAVE

Gastroprotección;
Inhibidores de la
bomba de protones;
Seguridad;
Interacciones

Resumen

Introducción: Los inhibidores de la bomba de protones (IBP) son el subgrupo farmacológico más prescrito del Sistema Nacional de Salud y su uso se ha relacionado con posibles efectos adversos, potencialmente graves.

Objetivo: Revisar las indicaciones actuales de tratamiento con IBP así como los datos relacionados con su seguridad, con el fin de promover su uso adecuado.

Material y métodos: Se ha realizado una revisión de la literatura orientada a los siguientes temas: a) moléculas y mecanismo de acción; b) indicaciones actuales de tratamiento y adherencia; c) efectos adversos relacionados con su uso; d) interacciones farmacológicas; e) alternativas en deprescripción.

Resultados: Las indicaciones actuales no han variado sustancialmente en los últimos años y están bien establecidas; sin embargo, existe un elevado porcentaje de prescripción inadecuada, sobre todo en individuos de bajo o nulo riesgo.

Conclusiones: Los IBP son fármacos seguros y en general bien tolerados y sus beneficios superan a los posibles efectos adversos. Adherirse a las recomendaciones basadas en la evidencia representa el único enfoque racional de una terapia efectiva y segura.

© 2020 Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMERGEN). Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Gastroprotection;
Proton pump
inhibitors;
Safety;
Interactions

Updating in prescription of proton pump inhibitors. What to do and what not to do

Abstract

Introduction: Proton pump inhibitors (PPIs) are the most prescribed pharmacological subgroup of the National Health System and their use has been related to possible potentially serious adverse effects.

* Autor para correspondencia.

Correos electrónicos: gemasazladera@hotmail.com, gemamaria.saiz@salud.madrid.org (G.M. Saiz Ladera).

Objective: To review the current indications for treatment with PPIs as well as the data related to their safety, in order to promote their adequate use.

Material and methods: A review of the literature focused on the following topics has been carried out: a) molecules and mechanism of action; b) current indications for treatment and adherence to them; c) adverse effects related to its use; d) drug interactions; e) alternatives in deprescription.

Results: The current indications have not changed substantially in recent years and are well established, however, there is a high percentage of inappropriate prescription, mainly in individuals with low or no risk.

Conclusions: PPIs are safe drugs and generally well tolerated and their benefits are higher than possible adverse effects. Adhering to evidence-based recommendations represents the only rational approach to safe and effective therapy.

© 2020 Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMERGEN). Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

Los IBP son el subgrupo farmacológico, dentro de los antiulcerosos, más prescrito del Sistema Nacional de Salud, con un profundo impacto positivo en pacientes con enfermedad péptica ácida desde su introducción en la práctica clínica a finales de la década de 1990. Alrededor de una de cada 10 personas toma un IBP a diario, una cantidad significativamente superior a la de otros países europeos, no justificable por los datos epidemiológicos disponibles, lo que hace cuestionarse tanto la adecuación como la duración de los tratamientos^{1,2}.

El consumo de antiulcerosos en España ha pasado de 33,3 dosis por cada 1.000 habitantes y día en el año 2000 a 136,8 en 2012, lo que equivale a un incremento del 310,4%, debido en parte a un aumento del consumo de IBP (más del 500%).

Estos últimos son el grupo más utilizado en todo el período, que ha pasado de representar el 65,4% del consumo total de antiulcerosos en el año 2000 al 96,2% en 2012, en gran parte, debido a su buena tolerabilidad, perfil de seguridad y efectividad³. Se consideran fármacos de consumo elevado y en expansión dentro del Sistema Nacional de Salud.

Los IBP están indicados sobre todo en enfermedades relacionadas con la secreción ácida gástrica, en la que han demostrado ser más eficaces que otros antiulcerosos, como los antagonistas de los receptores H₂ de la histamina (anti-H₂), así como para la prevención de la úlcera gastroduodenal inducida por antiinflamatorios no esteroideos (AINE) en pacientes de riesgo⁴. Son fármacos seguros en tratamientos a corto plazo (4-8 semanas), no obstante, su consumo puede entrañar algunos riesgos⁵. Según las fuentes consultadas, entre un 25 y un 70% de su prescripción es inadecuada en cuanto a la indicación, dosificación o duración de los tratamientos⁶.

En España su prescripción es un 70% superior a la media europea, mayoritariamente relacionada con prescripción inadecuada⁷ en individuos con bajo o nulo riesgo^{4,6}. Otros factores que han podido influir en su difusión han sido la

Tabla 1 Situaciones en las que no es adecuado el tratamiento con IBP

Esteroides, bifosfonatos o ISRS en monoterapia ^a
Profilaxis de gastropatía en pacientes en tratamiento crónico con AINE/AAS/ COXIB con edad < 65 años o sin otros factores de riesgo ^a
Tratamiento con anticoagulantes (heparina de bajo peso molecular, warfarina) o antiagregantes (ticlopidina, clopidogrel) en pacientes sin factores de riesgo ^a
Tratamiento con antibióticos o quimioterapia ^a
Pacientes con hepatopatía crónica e hipertensión portal ^a
Pacientes con gastritis atrófica multifocal ^a
Pacientes con gastrectomía parcial o total ^a
Pacientes con pirosis de origen funcional (secundaria a transgresiones dietéticas o estilos de vida)
Dispepsia en pacientes con síntomas funcionales de síndrome de distrés posprandial (dismotilidad)
Pirosis en embarazadas ^b

Fuente: modificada de Savarino et al.²¹ y Law et al.⁴¹.

^a Nivel de evidencia: moderado; grado de recomendación fuerte.

^b Los estudios disponibles evaluaron la eficacia de antiácidos, sucralfato y acupuntura, pero no de IBP. No hay datos disponibles sobre tasa de malformaciones, probabilidad de inducir parto prematuro, retraso del crecimiento intrauterino ni bajo peso al nacer⁴¹.

comercialización de diferentes moléculas con numerosas marcas y equivalentes farmacéuticos, el precio reducido de algunos medicamentos, como omeprazol, y su mayor accesibilidad en las oficinas de farmacia, mediante dispensación sin receta médica durante largo tiempo². La prescripción inadecuada de IBP es un problema común y afecta a todos los niveles asistenciales. En concreto, la hospitalización se considera como un factor de riesgo, pues alrededor de los 2/3 de las prescripciones inadecuadas se iniciaron en el hospital⁷ (tabla 1).

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) en octubre de 2019 ordenó la retirada de los medicamentos que contenían ranitidina por vía oral tras detectarse nitrosaminas⁸, y esto ha supuesto un desplazamiento de la prescripción a otras sustancias, incluidos los IBP.

En los pacientes ancianos hay que prestar especial atención e intentar prevenir reacciones adversas relevantes, pues en ellos suelen confluír la polifarmacia, la prescripción potencialmente inadecuada, la pluripatología y los cambios fisiológicos propios del envejecimiento. A diferencia de lo que sucede en otros órganos y sistemas, la mayoría de los cambios fisiológicos que acontecen en el aparato digestivo asociados al envejecimiento no son graves, aunque sí pueden ser relevantes, especialmente en sujetos en situaciones de estrés y enfermedad⁹.

Objetivos

Los objetivos de este trabajo son, por un lado, revisar las indicaciones actuales de tratamiento con IBP así como los datos relacionados con su seguridad con el fin de promover un uso adecuado.

Por otro, sensibilizar a los profesionales sanitarios sobre el problema que supone su uso masivo e indiscriminado, ayudarles a determinar cuándo utilizarlos e identificar aquellas situaciones en las que no están indicados y cómo deprescribirlos.

Material y métodos

Para el presente trabajo se ha realizado una revisión de la literatura orientada a los siguientes temas: a) moléculas y mecanismo de acción; b) indicaciones actuales de tratamiento y adherencia; c) efectos adversos relacionados con su uso; d) interacciones farmacológicas y e) alternativas en deprescripción.

Para ello se han realizado búsquedas bibliográficas en las bases de datos de MEDLINE (PubMed) y Cochrane Library así como en otros recursos (Clinical Key, Up to Date), guías de práctica clínica, documentos de consenso, revisiones sistemáticas y metaanálisis.

Moléculas disponibles en el mercado

Los antiulcerosos actúan por diversos mecanismos para la reducción de la acidez gástrica⁶:

- Inhibiendo la producción de ácido por competencia reversible de la unión de histamina a los receptores H₂ de la membrana basolateral de las células parietales (anti-H₂).
- Inactivando de forma irreversible la bomba de H⁺ / K⁺ ATPasa gástrica.
- Incrementando la defensa de la barrera mucosa gástrica (análogos de la prostaglandina o sucralfato).

Los IBP son los supresores más potentes de la secreción ácida gástrica, ya que disminuyen un 80-95% la producción diaria de ácido (basal y estimulada) y, aunque su semivida en plasma es corta (1-2 h), su efecto es más prolongado debido

a que la inhibición que provocan es irreversible y requiere de la síntesis de nuevas bombas de protones para reanudar la secreción ácida. La máxima supresión ácida se alcanza, en promedio, entre el 3.º y el 5.º día de tratamiento¹⁰. Aunque son similares en estructura y mecanismo de acción, a nivel celular pueden existir diferencias entre las moléculas (tabla 2) en lo que respecta a la velocidad con la que estos IBP se ligan y disocian de la H⁺ / K⁺ ATPasa, pero la magnitud de estas diferencias es pequeña y su relevancia clínica no se ha demostrado. No existen diferencias importantes entre los IBP disponibles actualmente para uso clínico (*grado de recomendación A*)¹¹. Por consiguiente, pueden ser intercambiables en la práctica clínica, siempre que se utilicen en dosis equipotenciales (tabla 3), a excepción de determinadas interacciones medicamentosas¹².

Actualmente en España hay comercializadas 5 moléculas: omeprazol, lansoprazol, rabeprazol, pantoprazol y esomeprazol. El omeprazol es el IBP de elección, por ser el de uso más extendido y, además, el de menor coste, por lo que su prescripción se considera la más eficiente⁶.

El momento de su administración tiene importantes implicaciones clínicas, y ello se debe a que la cantidad de H⁺ - K⁺ ATPasa presente en la célula parietal es mayor después de un ayuno prolongado, por lo que deben administrarse antes de la primera comida del día: se aconseja que la toma se realice de 30 a 60 min antes del desayuno para conseguir la máxima inhibición de la bomba de protones^{10,13,14}.

En la mayoría de los individuos, una dosis diaria es suficiente para producir el nivel deseado de inhibición ácida, aunque, si se precisa, se debe administrar una segunda dosis antes de la cena. En este sentido, la administración 2 veces al día produce un efecto en el pH gástrico mucho más lineal y mantenido en el tiempo¹⁵.

Los IBP están indicados principalmente en los siguientes supuestos^{7,16,17} (tabla 4):

- Úlcera gástrica, duodenal.
- Síndrome de Zollinger-Ellison.
- Prevención de úlcera gastroduodenal en relación con el tratamiento con AINE/ácido acetilsalicílico (AAS).
- Profilaxis de úlceras por estrés.
- Erradicación de *Helicobacter pylori*.
- Sangrado gastrointestinal superior.
- Enfermedad por reflujo gastroesofágico (de leve a moderada).
- Dispepsia funcional no investigada (paciente menor de 55 años sin síntomas de alarma).
- Esofagitis eosinofílica.

Gastroprotección

Actualmente, el consumo de los denominados protectores gástricos es muy elevado y la indicación de protección se ha extendido al alivio de cualquier molestia dispeptica producida por medicamentos.

En general, el término gastroprotección hace referencia al tratamiento con AINE, AAS a dosis bajas y, en algunos casos, a antiagregantes; sin embargo, existen otros fármacos potencialmente gastrolesivos (paracetamol, tramadol, anticoagulantes, corticoides, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina [ISRS]), en los que los IBP

Tabla 2 Metabolismo IBP

	Régimen testado (mg una vez al día)	Biodisponibilidad oral	Metabolismo/eliminación	Vida media (horas)
Esomeprazol	20	64% (1 dosis) 90% (dosis múltiples) (si estómago vacío) ^a	Hepático/orina y heces	1,2-2,5
Lansoprazol	30	85% (si estómago vacío) ^a	Hepático/orina y heces	0,9-1,5
Omeprazol	20	45% (1 dosis) aumenta con múltiples dosis	Hepático/orina y vesículo biliar	0,5-3
Pantoprazol	40	77%	Hepático/orina y heces	1 h (puede incrementarse 3-10 h en metabolizadores lentos)
Rabeprazol	20	52%	Hepático/orina y heces	1-2

Fuente: modificada de Wolfe¹⁴.^a La biodisponibilidad disminuye un 50% si se toma con el estómago lleno.**Tabla 3** Dosis equipotenciales entre diferentes IBP

	Omeprazol	Esomeprazol	Lansoprazol	Pantoprazol	Rabeprazol
Dosis baja	10	10	15	20	10
Dosis habitual	20	20	30	40	20
Dosis alta	40	40	60	80	40

Dosis en mg.

Fuente: basada en Bonis Sanz¹² y Vallés Fernández et al.¹³.

podrían ser beneficiosos en la prevención de complicaciones gastrointestinales^{2,4}.

No todos los pacientes tienen el mismo riesgo de desarrollar complicaciones gastrointestinales graves como consecuencia de la ingesta de fármacos gastrolesivos, si bien es un riesgo que se acentúa en determinadas situaciones^{3,13}.

Antiinflamatorios no esteroideos

Son analgésicos, antitérmicos y antiinflamatorios que impiden la síntesis de prostaglandinas mediante la inhibición competitiva y reversible de la actividad ciclooxigenasa 1 y 2 (COX-1 y COX-2). Teóricamente la acción antiinflamatoria depende de la inhibición de la COX-2, mientras que los efectos secundarios sobre la mucosa gastrointestinal están relacionados con la inhibición de la COX-1¹.

Los inhibidores selectivos de la COX-2 (coxib) son más seguros que los AINE no selectivos en el ámbito gastrointestinal, aunque también presentan riesgo de sangrado⁴. El uso de COXIB disminuye las complicaciones en el tracto gastrointestinal alto y bajo, y son superiores a la combinación de un AINE clásico con un IBP en la prevención de lesiones del tracto gastrointestinal bajo (*nivel de evidencia 1, grado de recomendación A*)¹⁸.

El consumo de AINE incrementa el riesgo de complicaciones digestivas, independientemente de la dosis y del tiempo de tratamiento, y puede afectar a cualquier tramo del aparato digestivo. Los IBP han demostrado que disminuyen el riesgo de úlceras endoscópicas duodenales y gástricas relacionadas con el uso de AINE y ningún IBP ha demostrado ser

superior a otro para esta indicación, siempre que se usen en dosis equipotenciales (*grado de recomendación A*)¹².

Existen una serie de factores de riesgo que predisponen para al desarrollo de complicaciones gastrointestinales relacionadas con el uso de AINE^{19,20}:

- Antecedente de úlcera péptica.
- Edad ≥ 65 años. En función de la fuente consultada, el punto de corte puede situarse en los 60 años¹⁸.
- AINE a dosis altas.
- Uso de 2 o más AINE.
- Terapia concomitante con anticoagulantes, ISRS, antiagregantes plaquetarios, corticoides.
- Enfermedades comórbidas graves (cardiovasculares y renales).
- Infección por *H. pylori*. En usuarios de AINE, la erradicación de *H. pylori* previene de la recurrencia de úlcera péptica.
- Tipo de AINE y riesgo relativo (RR) de complicaciones gastrointestinales.
 - RR < 2 (aceclofenaco, ibuprofeno, celecoxib).
 - RR 2-4 (rofecoxib, meloxicam, nimesulide, sulindaco, diclofenaco, ketoprofeno).
 - RR 4-5 (tenoxicam, naproxeno, indometacina, diflunisal).
 - RR > 5 (piroxicam, azapropazona, ketorolaco).

De todos ellos, la edad y el antecedente de úlcera péptica son los que más peso tienen. La edad supone un incremento del riesgo en un 4% cada año^{21,22}. Por todo ello, se debe hacer una evaluación personalizada del perfil de riesgo gastrointestinal basal de cada paciente y de cada AINE¹⁸.

Tabla 4 Indicaciones de tratamiento con IBP

1. IBP en enfermedad por reflujo gastroesofágico
 - 1.1 En pacientes con síntomas típicos de enfermedad por reflujo gastroesofágico hay que considerar como primera opción el tratamiento con IBP. Son efectivos en tratamiento a corto plazo (4-8 semanas), tanto en esofagitis erosiva como en esofagitis no erosiva (nivel de evidencia: alto; grado de recomendación: fuerte)
 - 1.2 Los IBP están también indicados en el tratamiento de mantenimiento de las úlceras endoscópicas en esofagitis erosiva y para el control de síntomas en la enfermedad por reflujo gastroesofágico no erosiva. El tratamiento a largo plazo puede ser de forma continua o a demanda (nivel de evidencia: alto; grado de recomendación: fuerte)
 - 1.3 En pacientes con enfermedad por reflujo gastroesofágico y síntomas extraesofágicos, puede intentarse un tratamiento a corto plazo (4-8 semanas) con doble dosis de IBP. Sin embargo, hay que enfatizar que el beneficio en esta indicación es muy controvertido, particularmente en casos de laringitis por reflujo y asma (nivel de evidencia: bajo; grado de recomendación: condicional)
 - 1.4 En pacientes con enfermedad por reflujo gastroesofágico complicada, como estenosis esofágica o esófago de Barrett, deben prescribirse IBP a largo plazo. A pesar de que en enfermedad de Barrett no han demostrado que disminuyan de forma significativa la longitud de la mucosa con cambios metaplásicos, hay algunas evidencias que apoyan que el tratamiento crónico con una dosis diaria permite inducir una menor tasa de transformación de la metaplasia mucosa en displasia (nivel de evidencia: bajo; grado de recomendación: condicional)
2. IBP en esofagitis eosinofílica

En pacientes con esofagitis eosinofílica se debe intentar un tratamiento con IBP a corto plazo (8-12 semanas), porque aproximadamente un 30-50% de ellos responden con esta terapia. En el grupo que sí responde a la terapia, esta se debe mantener a largo plazo (nivel de evidencia: moderado; grado de recomendación: fuerte)
3. IBP en infección por *Helicobacter pylori* y úlcera péptica

En pacientes con infección por *H. pylori*, los IBP son un componente clave en los regímenes habituales del tratamiento erradicador; debe administrarse 2 veces al día durante 7-14 días (nivel de evidencia: alto; grado de recomendación: fuerte)
4. IBP y AINE
 - 4.1 Aquellos pacientes en tratamiento con AINE o AAS tienen mayor riesgo de desarrollar úlceras gástricas en presencia de una serie de condiciones predisponentes. Se ha demostrado que los IBP son la principal terapia a corto plazo (4-8 semanas) en la curación de estas lesiones (nivel de evidencia: alto; grado de recomendación: fuerte)
 - 4.2 En aquellos pacientes en tratamiento a largo plazo con AINE, COXIB o incluso una dosis baja de AAS que, además, presenten factores de riesgo que predispongan a la formación de úlceras, está indicado el tratamiento con dosis bajas de IBP como tratamiento preventivo (nivel de evidencia: alto; grado de recomendación: fuerte)
5. IBP y hemorragia digestiva alta

En pacientes con úlceras sangrantes, los procedimientos endoscópicos representan el pilar del tratamiento, pero se ha demostrado que la coadministración de IBP es de gran ayuda para disminuir las secuelas de una hemorragia reciente. Pueden administrarse de forma intravenosa, en bolo o en infusión continua, particularmente después de la endoscopia (nivel de evidencia: moderado; grado de recomendación: fuerte)
6. IBP en profilaxis de úlceras de estrés

En pacientes graves ingresados en la unidad de cuidados intensivos y en riesgo de desarrollar una úlcera de estrés, los IBP pueden prevenir la aparición de dichas lesiones y sus complicaciones, especialmente el sangrado. Las situaciones clínicas de mayor riesgo implican a aquellos pacientes que requieren de ventilación mecánica durante más de 48 h y a aquellos que presentan coagulopatía (nivel de evidencia: moderado; grado de recomendación: fuerte)
7. IBP y síndrome de Zollinger-Ellison

En aquellos pacientes con problemas de hipersecreción ácida, como el síndrome de Zollinger-Ellison, los IBP representan el mejor tratamiento médico para mantener unos niveles adecuados de secreción ácida. Cuando la opción quirúrgica no es posible, la terapia antisecretora debe mantenerse de forma indefinida (nivel de evidencia: alto; grado de recomendación: fuerte)
8. IBP y dispepsia
 - 8.1 En pacientes con dispepsia funcional puede indicarse el tratamiento a corto plazo (4-8 semanas), particularmente en aquellos con síndrome de dolor epigástrico (síntomas predominantes de úlcera o reflujo). Sin embargo, es obligatoria una reevaluación del paciente para evitar una prescripción excesiva (nivel de evidencia: bajo; grado de recomendación: condicional)
 - 8.2 En pacientes en tratamiento con AINE, COXIB o AAS que presenten dispepsia sin lesiones visibles en mucosa gástrica pueden recibir un ciclo corto de tratamiento (4-8 semanas), aunque el mecanismo que induce tales síntomas no está completamente claro (nivel de evidencia: bajo; grado de recomendación: condicional)

Fuente: basada en Barrera Linares et al.⁶, Savarino, Tosetti et al.²¹ y Savarino, Marabotto et al.²².

De este modo, el riesgo gastrointestinal quedaría clasificado de la siguiente forma:

- **Riesgo alto:** antecedente de úlcera péptica complicada, empleo de anticoagulantes o combinación de más de 2 factores de riesgo restantes.
- **Riesgo moderado:** pacientes no anticoagulados ni con antecedentes de úlcera complicada, pero que presentan algún factor de riesgo aislado.
- **Riesgo bajo:** pacientes sin factores de riesgo, que no toman ácido acetilsalicílico.

Antiangregantes

Respecto a su acción gastrolesiva, en nuestro medio un 14,5% de las hemorragias digestivas altas son atribuibles a antiagregantes plaquetarios¹. El fármaco más utilizado bajo esta indicación es el AAS que, incluso a dosis bajas, aumenta la probabilidad de complicaciones gastrointestinales, por lo que a los pacientes con factores de riesgo (edad > 70 años, antecedentes de úlcera péptica, uso conjunto con AINE o doble antiagregación) se les debe indicar gastroprotección con IBP^{23,24}.

Respecto a clopidogrel, en el año 2010 la AEMPS emitió una nota informativa en la que desaconsejaba su uso junto con omeprazol y esomeprazol, debido a que podría reducir los niveles del metabolito activo de clopidogrel y, por tanto, su efecto antiagregante²⁵. En caso de precisar protección gástrica (doble terapia antiplaquetaria o antecedente de sangrado digestivo), rabeprazol o pantoprazol podrían usarse con menor riesgo^{26,27}.

Anticoagulantes

Se considera adecuada la profilaxis con IBP en personas anticoaguladas con antecedentes de hemorragias digestivas altas o úlcera péptica y cuando se asocia a otros fármacos gastrolesivos. Habrá que individualizar la prevención en presencia de otras condiciones clínicas, como la edad, la comorbilidad, la fragilidad, etc.²⁸.

Corticoides

El riesgo relativo de efectos adversos gastrointestinales asociado a los corticoides por vía sistémica varía entre 1,1 (no significativo) y 1,5 (marginalmente significativo)²⁹. Sin embargo, utilizados conjuntamente con AINE se cuadruplica el riesgo de gastrolesividad respecto a personas que no consumen ninguno de estos 2 fármacos, por lo que en esta situación se recomienda gastroprotección.

En la actualidad, no existen unas directrices claras ni estudios que permitan establecer unas recomendaciones precisas; solo existe evidencia en los casos ya descritos, en tratamiento concomitante con AINE o antiagregante o en pacientes de alto riesgo de hemorragia digestiva¹³.

Por todo ello, se propone valorar individualmente cada caso en función de otros factores como la dosis de corticoide, la duración del tratamiento o la morbilidad asociada.

Antidepresivos

La serotonina se libera de las plaquetas como respuesta a una lesión vascular y promueve la vasoconstricción y la agregación plaquetaria. La serotonina no es sintetizada en las plaquetas. Los ISRS inhiben el transportador de la serotonina, que es el responsable de su captación en las plaquetas¹; en consecuencia, incrementan modestamente el riesgo de sangrado gastrointestinal³⁰. Este riesgo aumenta cuando existe infección por *H. pylori*, en pacientes con historia de úlcera péptica, conforme aumenta la edad del paciente, la duración del tratamiento o cuando se asocian otros fármacos gastrolesivos, especialmente AINE, por lo que se recomienda asociar gastroprotección con IBP en estas situaciones³¹. Esta recomendación también puede ser aplicable a venlafaxina³². Como alternativa en estos pacientes, se propone utilizar antidepresivos no ISRS (mianserina, mirtazapina, moclobemida o trazodona) para el manejo farmacológico de su trastorno depresivo³³.

Analgésicos distintos de los antiinflamatorios no esteroideos

Son analgésicos y antipiréticos. No se recomienda gastroprotección en pacientes en tratamiento con paracetamol a dosis inferiores a los 4g/día. En aquellos pacientes que toman paracetamol y AINE o paracetamol e inhibidor de la COX-2, se propone la gastroprotección en caso de AINE o del inhibidor COX-2, independientemente de la dosis de paracetamol¹. La coadministración de AAS y paracetamol no parece incrementar el daño mucoso gastroduodenal respecto al uso de AAS solo¹⁸.

Metamizol sí parece inducir un ligero incremento del riesgo de hemorragia digestiva alta, aunque este riesgo es inferior al atribuido a tratamiento con AINE y AAS³⁴. Podría recomendarse la utilización de un IBP en pacientes de alto riesgo¹.

Efectos secundarios

Los IBP ajustados a su indicación y duración apropiadas son generalmente bien tolerados y presentan un buen perfil de seguridad, con una tasa de eventos adversos del 1 al 3% y sin diferencias significativas entre unos y otros¹⁷. Sin embargo, a menudo se prescriben de manera inapropiada, sobre todo en ancianos.

En estudios recientes han sido relacionados con efectos adversos, que, aunque poco frecuentes, pueden ser potencialmente graves y de gran impacto, dado su uso extendido, por lo que debe considerarse su valoración beneficio-riesgo^{35,36}.

A pesar de todo lo anterior, los beneficios del tratamiento con IBP, en general, superan a los riesgos potenciales en la mayoría de los pacientes, que tienen una indicación relevante y adecuada¹⁶.

Infección por *Clostridium difficile*

Se han publicado estudios que han evaluado el efecto del tratamiento con IBP en la incidencia y recurrencia de esta infección³⁷.

Un metaanálisis publicado en 2017, basado en 50 estudios observacionales, detectó que el uso de IBP se asoció significativamente con un mayor riesgo de infección por *C. difficile*, incluso en ausencia de toma de antibióticos. Este riesgo parece ser mayor con los IBP en comparación con los anti-H2, lo que indica una relación entre la supresión de ácido gástrico y el desarrollo de esta infección³⁸.

Una revisión de varios estudios observacionales encontró un aumento de hasta el 65% en la incidencia de infección por *C. difficile* entre los pacientes que recibieron IBP. También se ha asociado a una recurrencia. Sin embargo, los estudios con análisis multivariante establecieron que el uso de IBP no se asociaba a infección por *C. difficile* grave o complicada, a fracaso en el tratamiento o a recurrencia, por lo que esta asociación pudiera considerarse inconsistente³⁹.

También se ha vinculado el uso de IBP a otras infecciones entéricas, como la salmonelosis y la campilobacteriosis. Sin embargo, el mecanismo fisiopatológico implicado en el aumento del riesgo de infección no está claro⁴⁰.

Colitis microscópica

El uso de IBP se ha asociado con colitis microscópica, incluida la colitis linfocítica y colágena, en varios estudios de casos y controles. No está claro si esta asociación varía según el IBP y si existe una relación dosis-respuesta en la dosis o la duración del tratamiento^{41,42}.

Neumonía

Diferentes estudios observacionales han detectado que el uso de los IBP se asocia a un incremento en la frecuencia de neumonías. El aumento del pH gástrico relacionado con la toma de IBP originaría un sobrecrecimiento de la flora bacteriana gastrointestinal que produciría una invasión pulmonar por broncoaspiración⁴⁰. No obstante, se necesitan más estudios de calidad para confirmar o refutar cualquier relación causal con neumonía adquirida por la comunidad, especialmente en usuarios a largo plazo^{7,16,17}.

Candidiasis

Se ha documentado un aumento de las infecciones por candida (predominantemente *Candida albicans*) en la boca, el esófago, el estómago y el intestino delgado superior de los usuarios de IBP^{17,43}.

Alteraciones en la absorción

La aclorhidria que producen los IBP podría alterar la absorción de vitamina B₁, hierro y magnesio, especialmente en tratamientos prolongados.

Hipomagnesemia

Los IBP pueden causar hipomagnesemia debido a una reducción en su absorción intestinal, aunque la heterogeneidad de los estudios no permite llegar a una conclusión definitiva. El riesgo de hipomagnesemia parece ser mayor en pacientes que han recibido IBP a largo plazo (en general, más de un

año), pero se han notificado casos dentro del año siguiente al inicio de la terapia con IBP⁴⁴.

En 2011, la AEMPS y la *Food and Drug Administration* emitieron una serie de recomendaciones dirigidas a valorar la determinación de niveles de magnesio (tanto antes como durante el tratamiento) en pacientes con terapias prolongadas con IBP y que además se encontraran en tratamiento con fármacos que puedan inducir hipomagnesemia como digoxina, diuréticos etc.^{39,45}.

Hipocalcemia

El uso a largo plazo de IBP se ha relacionado con una disminución en la absorción enteral de calcio. Sin embargo, su mecanismo no influye en la absorción de sales de calcio solubles en agua o del calcio procedente de alimentos complejos, como la leche o el queso u otros productos lácteos⁴⁶. En cuanto al calcio insoluble, como el carbonato cálcico, para que se produzca una absorción óptima se requiere de un ambiente ácido y, aunque la hipoclorhidria podría reducir en teoría dicho proceso, este efecto puede superarse mediante la ingesta de una comida ligeramente ácida¹⁴. Cuando la suplementación de calcio es necesaria en pacientes que toman IBP, utilizamos suplementos de calcio que no requieren ácido para la absorción, como el citrato de calcio⁴⁷. No obstante, no hay datos suficientes en este momento para hacer recomendaciones sobre la necesidad de suplementos de calcio en pacientes en tratamiento con IBP⁴⁶.

Fractura ósea

En marzo de 2012, la AEMPS emitió un informe en el que concluía que los IBP se asocian a un incremento moderado del riesgo de fracturas óseas (vertebrales, de cadera y de muñeca), particularmente cuando se utilizan durante períodos prolongados (más de un año), a dosis elevadas y sobre todo en personas de edad avanzada o con factores de riesgo⁴⁸. El uso de IBP podría aumentar el riesgo de fractura, pero no está asociado con la pérdida acelerada de densidad mineral ósea⁴⁹.

Déficit de vitamina B₁₂

El uso prolongado de IBP se ha asociado a un posible aumento del diagnóstico de déficit de vitamina B₁₂, de mayor magnitud cuando se utilizan dosis elevadas^{5,35}.

No obstante, con la evidencia disponible no existe justificación para modificar la práctica clínica habitual. En personas de edad avanzada, y especialmente en aquellas con algún factor de riesgo para el déficit de esta vitamina, como la presencia de enfermedad de Crohn, antecedentes de cirugía gástrica y/o intestinal, anemia perniciosa, dietas vegetarianas estrictas o desnutrición, parece razonable evaluar los depósitos de cobalamina a los 2-3 años de tratamiento, con un seguimiento anual/bianual, pautando tratamiento sustitutivo si se detecta la carencia vitamínica⁷. No se recomienda, por tanto, controlar de forma generalizada los niveles de vitamina B₁₂ en pacientes que reciben tratamiento con IBP a largo plazo³⁹ ni incrementar su ingesta⁵⁰.

Déficit de hierro

El ácido gástrico desempeña un papel en la absorción de hierro no hemo y el uso de IBP se ha asociado con una

disminución de la absorción de hierro. Sin embargo, en la mayoría de los casos, la disminución de la absorción no parece tener importancia clínica. Una excepción puede ser el caso de aquellos pacientes que requieren suplementos de hierro por vía oral. Dichos pacientes pueden necesitar una dosis más alta o una mayor duración de la suplementación⁵¹.

Hipersecreción ácida de rebote

En algunos estudios se ha demostrado una hipersecreción ácida de rebote cuando se interrumpe la terapia antisecretora tras un período prolongado de uso, sin embargo, este efecto puede producirse en períodos más cortos de tiempo (8 semanas)⁵². Se han planteado diferentes estrategias para minimizar este efecto, como una reducción gradual o sustituir el IBP por un anti-H2, aunque ningún enfoque es aceptado universalmente.

Neoplasias

La hipergastrinemia producida por los IBP induce la hiperplasia de células enterocromafines y aumento del riesgo de tumores carcinoides³⁵. El significado patológico de esta situación no está claro y, aunque el uso prolongado de IBP (superior a 12 meses) se asocia al desarrollo de pólipos glandulares fúndicos⁵³, estos desaparecen al suspender el tratamiento⁵⁴. Diversos metaanálisis y estudios observacionales muestran una relación incierta para el desarrollo de cáncer gástrico y no significativa para lesiones preneoplásicas. A este respecto, se considera mecanismo biológico plausible el efecto sinérgico de la infección por *H. pylori* y el tratamiento con IBP, dado que su uso crónico en pacientes infectados se asocia a gastritis atrófica gástrica y metaplasia intestinal^{12,55}.

Por lo que respecta a otras neoplasias gastrointestinales, hasta el momento no se ha comprobado una asociación con el cáncer colorrectal y los estudios epidemiológicos no han demostrado una asociación entre el consumo de los IBP y el cáncer pancreático o esofágico¹³.

Nefritis intersticial aguda y enfermedad renal crónica

La nefritis intersticial aguda se ha relacionado principalmente con AINE, analgésicos y antibióticos, pero en los últimos años los centros de farmacovigilancia señalan a los IBP como fármacos implicados en el proceso, independientemente de la dosis utilizada, y como la causa más frecuente de nefritis intersticial aguda³⁵.

El mecanismo para el desarrollo del daño renal puede ser el resultado de una nefritis intersticial aguda subclínica, que si no se trata progresa a lesión de la nefrona. Según algunos estudios, el inicio y el uso acumulativo de IBP se han asociado con el riesgo de enfermedad renal^{39,56,57}.

Existe también un pequeño aumento del riesgo de enfermedad renal crónica en los usuarios de IBP a largo plazo, probablemente como resultado de una nefritis intersticial aguda no diagnosticada o residual inducida por el IBP^{35,39,57,58}. Sin embargo, no se han propuesto

recomendaciones para controlar la función renal en pacientes que reciben IBP a largo plazo³⁹.

Cirrosis hepática

Numerosos estudios han señalado que el uso de IBP en pacientes con cirrosis incrementa el riesgo de peritonitis bacteriana espontánea, pero otros arrojan conclusiones opuestas⁴⁰. Se precisan más estudios prospectivos, bien diseñados, para clarificar la relación de los diferentes tipos de IBP con el riesgo de infección en pacientes cirróticos, así como el potencial efecto de la dosis y duración de la terapia. Por otro lado, la secreción ácida está reducida en estos pacientes, por lo que no hay suficiente evidencia que indique su uso como profilaxis de complicaciones pépticas en pacientes con gastropatía de la hipertensión portal o varices esofágicas⁷.

Demencia

Un número limitado de estudios ha abordado esta asociación y, aunque en un modelo de ratón el uso de IBP en dosis muy altas aumentó el nivel de amiloide en el cerebro, los datos que vinculan estos fármacos con el desarrollo de la demencia en humanos son contradictorios^{17,59}. Por otro lado, una serie de estudios recientes han señalado un mayor riesgo de deterioro cognitivo y diagnóstico de demencia entre las personas que consumen IBP, pero, con base en la literatura actual, esta asociación está limitada por problemas metodológicos, por lo que se requieren más estudios longitudinales para determinar cualquier relación causal^{40,59,60} y para establecer si la reducción del uso de IBP en los ancianos puede prevenir el desarrollo de demencia⁵⁵.

Síndrome confusional

Se encontró que los IBP eran un factor independiente asociado con el desarrollo del delirio en pacientes geriátricos, probablemente secundario a interacciones medicamentosas derivadas de la polifarmacia¹⁷.

Infarto agudo de miocardio

No se ha demostrado relación causal. Los IBP no se relacionan con daño endotelial. Se precisan más estudios de calidad, que deben estar libres de factores de confusión, para confirmar cualquier asociación^{16,17,61}.

Otras reacciones idiosincrásicas

La polimiositis y otras miopatías, incluida la rabdomiólisis, se han descrito con todos los IBP, así como reacciones de hipersensibilidad inmediata y retardada, con reactividad cruzada entre ellos¹⁷.

Interacciones farmacológicas

Las interacciones farmacológicas derivadas del uso de IBP se deben fundamentalmente a 2 mecanismos: en la absorción

Tabla 5 Relación de interacciones farmacológicas en tratamiento conjunto con IBP

AAS	El uso junto con omeprazol, lansoprazol y esomeprazol no afecta a la efectividad del antiagregante. No hay datos sobre otros IBP (nivel de evidencia 1b) ⁶⁶
Clopidogrel	El uso conjunto de IBP con clopidogrel incrementa el riesgo de eventos cardiovasculares mayores, pero su efecto sobre la mortalidad global no ha podido ser demostrado (nivel de evidencia 1a) ^{27,67}
Prasugrel	Sus niveles no se ven afectados si se utiliza conjuntamente con omeprazol, lansoprazol, pantoprazol o esomeprazol (nivel de evidencia 2b) ⁶⁶
Anticoagulantes orales	Esomeprazol y omeprazol disminuyen el aclaramiento de warfarina ⁶³ , pero, respecto a cuáles son las implicaciones clínicas, los datos son insuficientes (nivel de evidencia 1b); sin embargo, no se ve afectada su efectividad si se utiliza junto con pantoprazol (nivel de evidencia 2b) ⁶⁶ En general, en el tratamiento con anticoagulantes orales antagonistas de la vitamina K, no se considera necesario sustituir omeprazol por otro IBP, solo ajustar la dosis del anticoagulante según el valor del <i>international normalized ratio</i> pues no parece alterar este valor de forma significativa ni aumentar el riesgo de complicaciones ^{5,13,35} Respecto a los nuevos anticoagulantes orales directos, no existe una interacción demostrada entre los IBP y dichos fármacos ⁶⁸⁻⁷¹
Teofilina	No se precisa reajustar el tratamiento en pacientes que estén utilizándola junto con lansoprazol, pantoprazol y omeprazol (nivel de evidencia 1b) y rabeprazol (nivel de evidencia 4)
Inhibidores de la proteasa	No hay suficientes datos respecto a esomeprazol ^{63,66} Se desaconseja su uso debido a que se produce una reducción significativa de su biodisponibilidad, ya que la absorción de estos depende del pH ácido intragástrico ⁶⁶ Contraindicado uso de nelfinavir y esomeprazol ⁶
Digoxina	Los niveles de digoxina no aumentan si se utiliza conjuntamente con pantoprazol, pero los datos en la literatura son escasos Omeprazol sí incrementa los niveles de digoxina en sangre. No hay suficientes datos respecto a otros IBP (nivel de evidencia 2b) ^{63,66}
Diazepam	Los IBP pueden aumentar los niveles séricos de las benzodiazepinas metabolizadas por oxidación (diazepam, flurazepam, triazolam, alprazolam, clonazepam, midazolam), excluyendo el lorazepam y oxazepam que se metabolizan por conjugación ^{6,28} El uso de omeprazol y esomeprazol puede aumentar los niveles de diazepam en sangre al disminuir su aclaramiento ⁶⁶ A las dosis recomendadas, una interacción farmacocinética entre benzodiazepinas e IBP es menos probable con pantoprazol, lansoprazol y rabeprazol ⁶³ que con omeprazol. En consecuencia, esos fármacos IBP podrían considerarse en sujetos polimedicados ⁵²
Metotrexato	Sus niveles en sangre se elevan con el uso conjunto con IBP ^{72,73}
Anticonceptivos orales	No hay evidencia de interacciones farmacológicas entre pantoprazol y anticonceptivos orales ⁶³ . No hay datos respecto a otros IBP (nivel de evidencia 2b)
Levotiroxina	La interacción de IBP con levotiroxina está descrita; puede afectar esta combinación a la eficacia de levotiroxina ^{28,55,74} Se recomienda, por tanto, que la pauta de levotiroxina se tome 1 hora antes o 4 horas después de la administración de los IBP ²³ Pantoprazol no modifica sus niveles en sangre. No hay datos respecto a otros IBP (nivel de evidencia 2b) ^{63,66}
Itraconazol oral	Los IBP pueden reducir su eficacia (nivel de evidencia 2b) ⁶⁶

y por inhibición del citocromo P450. Son más frecuentes en algunas poblaciones de pacientes (por ejemplo, con sida o cáncer) y sus manifestaciones clínicas pueden depender de ciertos factores, como el estado del genotipo de enzimas, la etnia y el régimen farmacológico¹⁷ (tabla 5).

En algunos estudios se ha demostrado una eficacia similar en lo que respecta a la supresión ácida, al comparar omeprazol, lansoprazol, rabeprazol y pantoprazol. El esomeprazol tiene un mayor grado de supresión ácida, con un período más prolongado de pH intragástrico > 4. Sin embargo, la interacción dependiente del pH gástrico es específica de la clase y no parece ser notablemente diferente entre los IBP⁶².

El mayor número de interacciones de los IBP se produce por vía del citocromo P450, ya que omeprazol y esomeprazol se comportan como inhibidores del isoenzima CYP2C19⁶.

Lansoprazol, pantoprazol y rabeprazol presentan una menor incidencia de interacciones farmacológicas respecto a omeprazol y esomeprazol, probablemente por su baja afinidad a complejos enzimáticos que participan en los mecanismos de eliminación de fármacos⁶³.

La supresión ácida reduce la absorción de determinados fármacos como levotiroxina, antifúngicos azólicos (ketoconazol, itraconazol), atazanavir, cefpodoxime, enoxacina y dipiridamol, mientras que aumenta la de furosema,

AAS, nifedipino, digoxina y alendronato^{5,17}. Solo unas pocas interacciones farmacológicas (por ejemplo, con diazepam, warfarina, fenitoína y metotrexato) que involucran a los IBP (principalmente omeprazol y lansoprazol) son de importancia clínica, por tratarse de fármacos con estrecho rango terapéutico¹⁷.

Deprescripción de inhibidores de la bomba de protones

La deprescripción de IBP es un proceso que puede incluir la interrupción del tratamiento, bien por cese definitivo, bien por disminución gradual o bien por la sustitución por otro fármaco antiulceroso (anti-H2)⁶⁴. Las recomendaciones actuales sobre el uso de IBP van dirigidas a una adecuada valoración del paciente y al ajuste a la indicación y pautas recomendadas.

Serán candidatos a la retirada de IBP^{35,64}:

- Pacientes asintomáticos sin indicación clara de tratamiento.
- Pacientes en los que, teniendo una indicación adecuada, la duración de los tratamientos exceden las recomendaciones establecidas:
 - más de 4 semanas en dispepsia.
 - más de 8 semanas en enfermedad por reflujo gastroesofágico. En estos pacientes asintomáticos, después de 3 meses de tratamiento con IBP, se debería iniciar el proceso de disminución de la dosis pautada.

La deprescripción puede realizarse de 2 formas:

- En pacientes con tratamientos prolongados con IBP, superiores a 6 meses o con tratamientos a dosis altas o moderadas, o en aquellos pacientes que llevan 3 meses asintomáticos, se puede plantear reducir la dosis semanal en un 50%, para evitar así el efecto de hipersecreción de rebote ácido. Una vez establecida la dosis menor, mantener esta durante una semana y luego suspender el tratamiento.
- Aumentar el intervalo de la dosis pautada cada 48-72 h.

No hay ningún método específico para la interrupción de IBP. Una reciente revisión sistemática pone de manifiesto que hasta en un 64% de sujetos es posible una interrupción exitosa del tratamiento con IBP sin que haya un deterioro del control sintomático, y que la disminución progresiva puede ser más exitosa que una interrupción brusca. Además se observó que el porcentaje de sujetos que consiguieron una suspensión completa fue mayor en aquellos sin diagnóstico de enfermedad por reflujo gastroesofágico³⁵.

Está disponible una directriz de la Red Canadiense de Deprescripción, no financiada por la industria, con relación a cuándo y cómo reducir de forma segura los IBP⁶⁵.

Conclusiones

En general, los IBP son fármacos bien tolerados, no obstante, han sido considerados simples «protectores gástricos», prácticamente sin efectos secundarios, lo que ha disparado su

uso, a menudo sin una indicación clara o incluso con síntomas no asociados con la hipersecreción ácida.

Se han registrado varios efectos adversos potencialmente graves asociados al uso continuado de IBP a largo plazo, pero la evidencia que respalda tal asociación es difícil de interpretar, de peso insuficiente y en muchas ocasiones sesgada.

Las recomendaciones para prescribir IBP de forma adecuada son:

1. Revisar las indicaciones de uso y su vigencia. El error de indicación más frecuente es la profilaxis innecesaria de lesiones gastroduodenales en pacientes con bajo o nulo riesgo gastrolesivo.
2. Valorar la población candidata al tratamiento. La población anciana es un colectivo que frecuentemente recibe tratamientos inadecuados con IBP.
3. Evitar utilizar dosis elevadas y tratamientos prolongados innecesarios. En situaciones crónicas, como la enfermedad por reflujo gastroesofágico, solo una minoría de los pacientes requiere tratamientos de larga duración y, tras un período de tratamiento adecuado, es posible plantearse una reducción o suspensión.
4. Verificar los tratamientos en las transiciones asistenciales. Se estima que un alto porcentaje de las prescripciones de IBP son inadecuadas, y que la hospitalización es un factor de riesgo para esta inadecuación, dado que, en la mayoría de los casos, son tratamientos que se prolongan de manera injustificada tras el alta.
5. Detectar duplicidades derivadas de la atención en distintos niveles asistenciales. En este sentido, la prescripción por principio activo puede prevenirlas.
6. Explicar al paciente la posibilidad de retirada del fármaco cuando no sea necesario, haciéndole partícipe de las distintas posibilidades terapéuticas.

Por último, para contribuir a la sostenibilidad del sistema sanitario público, se debe tener en cuenta que, aunque todos los IBP son igualmente efectivos, cuando se emplean en dosis equipotentes, omeprazol es el de menor coste. Por ello, a igualdad de eficacia y de seguridad, omeprazol es el fármaco más eficiente y debe ser el de elección, a excepción de para aquellos pacientes en tratamiento con clopidogrel o con interacciones justificadas, en los que esté indicado otro IBP.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Unidad Docente de Medicina Familiar y Comunitaria. Sector Zaragoza I. Guía de práctica clínica: Empleo de los inhibidores de la bomba de protones en la prevención de gastropatías secundarias a fármacos. Zaragoza: Servicio Aragonés de Salud; 2012.
2. Martínez Gorostiaga J, Echevaría Orella E. CHB. Análisis de la utilización de antiulcerosos inhibidores de la bomba de protones en el Área de Atención Primaria de la Comarca Araba. Rev Esp Salud Pública [Internet]. 2018;92:e1-18. Disponible en: www.msc.es/resp.

3. Utilización de medicamentos antiulcerosos en España durante el periodo 2000-2012 [Internet]. Madrid: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios; 2014. Disponible en: www.aemps.gob.es.
4. Aizpuru Imaz I, Bracerías Izaguirre L, Elizondo López de Landache I, Fernández Laso AB, Jaio Atela N, Lekue Alberdi Z, et al. Inhibidores de la bomba de protones (IBP): Recomendaciones de uso. *Infac Inf Farmacoter la Comarc*. 2016;24:1-12.
5. Jamart Sánchez L, Maestro Nombela A, Barrera Velázquez C, Herrero Hernández S, Almodóvar Carretón MJ. Efectos adversos del consumo crónico de omeprazol. *Form Méd Cont Aten Prim* [Internet]. 2016;23:416–9. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.fmc.2016.01.007>.
6. Barrera Linares E, Gómez Suárez E, Mataix Sanjuan Á, Parra-món Ponz M, Pascual Pérez JM, Revilla Pascual E, et al., Grupo de Recomendaciones en Farmacoterapia de la Comunidad de Madrid. Criterios de selección de inhibidores de la bomba de protones [Internet]. Madrid: Consejería de Sanidad de Madrid; 2014. Disponible en: <https://salud.salud.madrid.org/atematica/areafarmacia/Paginas/Protocolos.aspx>.
7. De la Caba C, Argüelles-Arias F, Martín de Argila C, Júdez J, Linares A, Ortega-Alonso A, et al. Efectos adversos de los inhibidores de la bomba de protones: revisión de evidencias y posicionamiento de la Sociedad Española de Patología Digestiva. *Rev Esp Enferm Dig* [Internet]. 2016;108:207–24. Disponible en: http://static.correofarmaceutico.com/docs/2016/07/15/sepd_posicionamineto.ibp.pdf.
8. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Nota informativa. Retirada del mercado de medicamentos que contienen ranitidina vía oral [Internet]. Madrid: AEMPS; 2019. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/calidad/2019/docs/NI-ICM-CONT-14-2019-nitrosaminas.pdf>.
9. Martínez Reig M, Romero Rizo L, Abizanda Soler P. Enfermedades más frecuentes del tracto gastrointestinal en el anciano En: *Tratado de Medicina Geriátrica. Peculiaridades de las enfermedades más prevalentes en el anciano*. Sección IX. 2015:679–89.
10. Aguilera-Castro L, Martín-de-Argila-de-Prados CA. Practical considerations in the management of proton-pump inhibitors. *Rev Esp Enferm Dig*. 2016;108:145–53.
11. Preevid: ¿cuál es el mejor inhibidor de la bomba de protones para la enfermedad por reflujo gastroesofágico? [Internet]. Murcia: Servicio Murciano de Salud; 2005. Disponible en: <https://www.murciasalud.es/preevid/2487>.
12. Bonis Sanz J. Uso adecuado de inhibidores de la bomba de protones. *AMF*. 2012;8:218–20.
13. Vallés Fernández R, Franzi Sisó A, Ferro Rivera JJ. Condiciones clínicas y terapéuticas que requieren gastroprotección. *Form Méd Cont Aten Prim* [Internet]. 2014 Nov;21:528–33. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S1134-2072\(14\)70839-4](https://doi.org/10.1016/S1134-2072(14)70839-4).
14. Wolfe MM. Proton pump inhibitors: Overview of use and adverse effects in the treatment of acid related disorders [Internet]. Up to Date. 2019. Disponible en: https://www.uptodate.com/mhso.a17.csinet.es/contents/proton-pump-inhibitors-overview-of-use-and-adverse-effects-in-the-treatment-of-acid-related-disorders?search=efectos+adversos+inhibidores+bomba+de+protones&source=search_result&selectedTitle=2~136&usag.
15. Graham DY, Tansel A. Interchangeable use of proton pump inhibitors based on relative potency. *Clin Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2018 Jun 1;16:800–8, e7 [consultado 20 May 2020]. Disponible en: [https://www.cghjournal.org/article/S1542-3565\(17\)31168-0/fulltext#.XsVaxUm2-mk.mendeley](https://www.cghjournal.org/article/S1542-3565(17)31168-0/fulltext#.XsVaxUm2-mk.mendeley).
16. Mössner J. Indications applications, and risks of proton pump inhibitors a review after 25 years. *Medicine (Baltimore)* [Internet]. 2016;113:777–83. Disponible en: www.awmf.org/leitlinien/de.
17. Scarpignato C, Gatta L, Zullo A, Blandizzi C. SIF-AIGO-FIMMG Group Italian Society of Pharmacology, the Italian Association of Hospital Gastroenterologists and the IF of GP. Effective and safe proton pump inhibitor therapy in acid-related diseases - A position paper addressing benefits and potential harms of acid suppression. *BMC Med* [Internet]. 2016 Nov 9;14:179. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27825371>.
18. Lanas A, Benito P, Alonso J, Hernández-Cruz B, Barón-Esquívias G, Pérez-Aisa Á, et al. Recomendaciones para una prescripción segura de antiinflamatorios no esteroideos: Documento de consenso elaborado por expertos nominados por 3 sociedades científicas (SER-SEC-AEG). *Gastroenterol Hepatol*. 2014;37:107–27.
19. Bielsa-Fernández MV, Tamayo-de la Cuesta JL, Lizárraga-López J, Remes-Troche JM, Carmona-Sánchez R, Aldana-Ledesma JM, et al. Consenso mexicano sobre diagnóstico, prevención y tratamiento de la gastropatía por antiinflamatorios no esteroideos. *Rev Gastroenterol Mex*. 2020 Apr 1;85:190–206.
20. Lanza FL, Chan FK, Quigley EM and the Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Guidelines for Prevention of NSAID-Related Ulcer Complications [Internet]. *Am J Gastroenterol* 2009; 104:728-738; doi:10.1038/ajg.2009.115. Disponible en: www.amjgastro.com.
21. Savarino V, Tosetti C, Benedetto E, Compare D, Nardone G. Appropriateness in prescribing PPIs: A position paper of the Italian Society of Gastroenterology (SIGE) – Study section Digestive Diseases in Primary Care. *Dig Liver Dis*. 2018 Sep 1;50:894–902.
22. Savarino V, Marabotto E, Zentilin P, Furnari M, Bodini G, De Maria C, et al. The appropriate use of proton-pump inhibitors [Internet]. Vol. 109. Turin: Minerva Medica. Edizioni Minerva Medica; 2018. p. 386–99. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29856192/>.
23. Arroyo Vilariño MT. Protocolo de prevención de complicaciones en el paciente que precisa tratamiento con AINE o antiagregantes plaquetarios. *Medicine (Baltimore)*. 2012;11: 127–30.
24. Lanas A, Wu P, Medin J, Mills EJ. Low doses of acetylsalicylic acid increase risk of gastrointestinal bleeding in a meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2011 Sep 1;9, 762-768.e6.
25. Comunicación sobre riesgos de medicamentos para profesionales sanitarios. Nota informativa sobre interacción de clopidogrel con los inhibidores de la bomba de protones: actualización de la información y recomendaciones de uso [Internet]. Disponible en: <http://www.ema.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/Plavix/17494810en.pdf>.
26. Preevid: Interacción de clopidogrel con omeprazol. [Internet]. Murcia: Servicio Murciano de Salud; 2019. Disponible en: <https://www.murciasalud.es/preevid/22929#>.
27. Serbin MA, Guzauskas GF, Veenstra DL. Clopidogrel-proton pump inhibitor drug-drug interaction and risk of adverse clinical outcomes among PCI-treated ACS patients: A meta-analysis. *J Manag Care Special Pharm*. 2016;22: 939–47.
28. Vazquez SR. Drug-drug interactions in an era of multiple anti-coagulants: A focus on clinically relevant drug interactions. 2018.
29. Saag KG, Furst DE. Major side effects of systemic glucocorticoids [Internet]. Up to Date [consultado 4 Ago 2020]. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/major-side-effects-of-systemic-glucocorticoids>.
30. Serebruany VL. Selective serotonin reuptake inhibitors and increased bleeding risk: Are we missing something? [Internet]. *Am J Med*. 2006;119:113–6. Disponible en: <http://www.amjmed.com/article/S0002934305003578/fulltext>.
31. Jiang H-Y, Chen H-Z, Hu X-J, Yu Z-H, Yang W, Deng M, et al. Use of selective serotonin reuptake inhibitors and risk of upper gastrointestinal bleeding: A systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2015

- Jan 1;13:42–50, e3. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1542356514009276>.
32. De Abajo FJ, García-Rodríguez LA. Risk of upper gastrointestinal tract bleeding associated with selective serotonin reuptake inhibitors and venlafaxine therapy: Interaction with nonsteroidal anti-inflammatory drugs and effect of acid-suppressing agents. *Arch Gen Psychiatry*. 2008;65:795–803.
 33. National Institute for Health & Clinical Excellence. Depression in adults with a chronic physical health problem: Recognition and management Clinical guideline [Internet]. Great Britain: The British Psychological Society and The Royal College of Psychiatrists; 2009. Disponible en: www.nice.org.uk/guidance/cg91.
 34. Andrade S, Bartels DB, Lange R, Sandford L, Gurwitz J. Safety of metamizole: A systematic review of the literature. *J Clin Pharm Therap*. 2016;41:459–77.
 35. Boletín Canario de Uso Racional del Medicamento. Sistema Canario de Salud. Prescripción razonada de IBP. 2015;7(1).
 36. Lanas-Gimeno A, Hijos G, Lanas Á. Proton pump inhibitors, adverse events and increased risk of mortality [Internet]. *Expert Opin Drug Saf*. 2019;18:1043–53. Disponible en: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/14740338.2019.1664470>.
 37. Wombwell E, Chittum ME, Leeser KR. Inpatient proton pump inhibitor administration and hospital-acquired clostridium difficile infection: Evidence and possible mechanism [Internet]. *Am J Med*. 2018;131:244–9. Disponible en: <http://www.amjmed.com/article/S0002934317311166/fulltext>.
 38. Azab M, Doo L, Doo DH, Elmofti Y, Ahmed M, Cadavona JJ, et al. Comparison of the hospital-acquired clostridium difficile infection risk of using proton pump inhibitors versus histamine-2 receptor antagonists for prophylaxis and treatment of stress ulcers: A systematic review and meta-analysis. *Gut Liver*. 2017 Nov 1;11:781–8.
 39. Nehra AK, Alexander JA, Loftus G, Nehra V. Proton pump inhibitors: Review of emerging concerns. *Mayo Clin Proc*. 2018 Feb;93(2):240–246. doi: 10.1016/j.mayocp.2017.10.022.
 40. Haastrup PF, Thompson W, Søndergaard J, Jarbøl DE. Side effects of long-term proton pump inhibitor use: A review. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2018;123:114–21.
 41. Law EH, Badowski M, Hung Y-T, Weems K, Sanchez A, Lee TA. Association between proton pump inhibitors and microscopic colitis. *Ann Pharmacother* [Internet]. 2017 Mar 13;51:253–63. Disponible en: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1060028016673859>.
 42. Verhaegh BP, de Vries F, Masclee AA, Keshavarzian A, de Boer A, Souverein PC, et al. High risk of drug-induced microscopic colitis with concomitant use of NSAIDs and proton pump inhibitors. *Aliment Pharmacol Ther* [Internet]. 2016 May 1;43:1004–13. Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1111/apt.13583>.
 43. Nassar Y, Eljabbour T, Lee H, Batool A. Possible risk factors for Candida esophagitis in immunocompetent individuals. *Orig Artic Gastroenterol Res* [Internet]. 2018;11:195–9. Disponible en: <https://doi.org/10.14740/gr1019>.
 44. Srinutta T, Chewcharat A, Takkavatakarn K, Praditpornsilpa K, Eiam-Ong S, Jaber BL, et al. Proton pump inhibitors and hypomagnesemia A meta-analysis of observational studies. 2019. Disponible en: <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000017788>.
 45. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Riesgo de hipomagnesemia asociado a los medicamentos inhibidores de la bomba de protones (IBP). *Nota Inf Segur Medicam*. 2011;1-3.
 46. Jaynes M, Kumar AB. The risks of long-term use of proton pump inhibitors: A critical review. *Ther Adv Drug Saf*. 2018.
 47. Rosen NH. Drugs that affect bone metabolism [Internet]. Up to date. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/drugs-that-affect-bone-metabolism>.
 48. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Informe mensual sobre medicamentos de uso humano y productos sanitarios. Madrid: AEMPS; marzo de 2012 [Internet]. Disponible en: www.aemps.gob.es.
 49. Nassar Y, Richter S. Proton-pump inhibitor use and fracture risk: An updated systematic review and meta-analysis. *J Bone Metab*. 2018;25:141–51. Disponible en: <http://e-jbm.org/>.
 50. Freedberg DE, Kim LS, Yang YX. The risks and benefits of long-term use of proton pump inhibitors: Expert review and best practice advice from the American Gastroenterological Association [Internet]. *Gastroenterology*. 2017;152:706–15. Disponible en: <http://www.gastrojournal.org/article/S0016508517300914/fulltext>.
 51. Priyanka P, Sofka S, Joel Reynolds G. Long term proton pump inhibitor use and clinical iron deficiency states: A systematic review. 2019.
 52. McColl KE, Gillen D. Evidence that proton-pump inhibitor therapy induces the symptoms it is used to treat. *Gastroenterology*. 2009;137:20–2.
 53. Tran-Duy A, Spaetgens B, Hoes AW, de Wit NJ, Stehouwer CD. Use of proton pump inhibitors and risks of fundic gland polyps and gastric cancer: systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2016;14:1706–19, e5.
 54. Kinoshita Y, Ishimura N, Ishihara S. Advantages and disadvantages of long-term proton pump inhibitor use. *J Neurogastroenterol Motil*. 2018;24:182–96.
 55. Eusebi LH, Rabitti S, Artesiani ML, Gelli D, Montagnani M, Zagari RM, et al. Proton pump inhibitors: Risks of long-term use. *J Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2017 Jul 1;32:1295–302. Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1111/jgh.13737>.
 56. Morschel CF, Mafra D, Eduardo JC. The relationship between proton pump inhibitors and renal disease. *J Bras Nefrol*. 2018;40:301–6.
 57. Hart E, Dunn TE, Feuerstein S, Jacobs DM. Proton pump inhibitors and risk of acute and chronic kidney disease: A retrospective cohort study. *Pharmacotherapy*. 2019;39:443–53.
 58. Toth-Manikowski SM, Grams ME. Proton pump inhibitors and kidney disease: GI upset for the nephrologist? *Kidn Int Rep*. 2017;2:297–301.
 59. Ortiz-Guerrero G, Amador-Muñoz D, Calderón-Ospina CA, López-Fuentes D, Mesa MO. Proton pump inhibitors and dementia: Physiopathological mechanisms and clinical consequences. *Neural Plast*. 2018;2018, <http://dx.doi.org/10.1155/2018/5257285>, 5257285.
 60. Batchelor R, Gilmartin JF, Kemp W, Hopper I, Liew D. Dementia, cognitive impairment and proton pump inhibitor therapy: A systematic review. *J Gastroenterol Hepatol*. 2017;32:1426–35.
 61. Zhu W, Hong K. Potential cardiovascular risks of proton pump inhibitors in the general population. *Int Heart J*. 2017;58:163–6.
 62. Patel D, Bertz R, Ren S, Boulton DW, Någård M. A systematic review of gastric acid-reducing agent-mediated drug-drug interactions with orally administered medications. *Clin Pharmacokinet*. 2020;59:447–62.
 63. Wedemeyer RS, Blume H. Pharmacokinetic drug interaction profiles of proton pump inhibitors: An update. *Drug Saf*. 2014;37:201–11.
 64. Farrell B, Pottie K, Thompson W, Boghossian T, Pizzola L, Rashid FJ, et al. Deprescribing proton pump inhibitors: Evidence-based clinical practice guideline. *Can Fam Physician* [Internet]. 2017 May;63:354–64. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28500192>.
 65. Therapeutics Initiative. Deprescribing Proton Pump Inhibitors [Internet]. *therapeutics letter*. 2018;111:1-2 [consultado 31 Jul 2020]. Disponible en: <https://ti.ubc.ca/letter111>
 66. Çelebi A, Yılmaz H. When proton pump inhibitors are compared, are there specific cases in which a certain proton pump inhibi-

- tors should be particularly preferred? *Turkish J Gastroenterol*. 2017;28:S68–70.
67. Bundhun PK, Teeluck AR, Bhurtu A, Huang W-Q. Is the concomitant use of clopidogrel and proton pump inhibitors still associated with increased adverse cardiovascular outcomes following coronary angioplasty?: A systematic review and meta-analysis of recently published studies (2012-2016). *BMC Cardiovasc Disord* [Internet]. 2017 Dec 5;17:3. Disponible en: <http://bmccardiovascdisord.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12872-016-0453-6>.
68. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Anexo I. Ficha técnica o resumen de las características del producto (Apixaban) [Internet]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/eliquis-epar-product-information_es.pdf.
69. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Anexo I. Ficha técnica o resumen de las características del producto (Edoxaban) [Internet]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/lixiana-epar-product-information_es.pdf.
70. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Anexo I. Ficha técnica o resumen de las características del producto (rivaroxaban). 2012. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/eliquis-epar-product-information_es.pdf.
71. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Anexo I. Ficha técnica o resumen de las características del producto (Dabigatran) [Internet]. American Association for Cancer Research; Dec. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/08442002/FT_08442002.pdf.
72. Boardman HF, Heeley G. The role of the pharmacist in the selection and use of over-the-counter proton-pump inhibitors. Vol. 37. *Int J Clin Pharm*. 2015:709–16.
73. Bezabeh S, Mackey AC, Kluetz P, Jappara D, Korvick J. Accumulating evidence for a drug-drug interaction between methotrexate and proton pump inhibitors. *Oncologist*. 2012;17:550–4.
74. Skelin M, Lucijanić T, Amidžić Klarić D, Rešić A, Bakula M, Liberati-Čizmek AM, et al. Factors affecting gastrointestinal absorption of levothyroxine: A review [Internet]. *Clin Ther*. 2017;39:378–403 [consultado 26 Jul 2020]. Disponible en: <http://www.clinicaltherapeutics.com/article/S0149291817300383/fulltext>.