

INHIBIDORES DE LA BOMBA DE PROTONES (IBP): HACIA LA PRESCRIPCIÓN RACIONAL

PROTON PUMP INHIBITORS (PPI):
TOWARDS RATIONAL PRESCRIPTION.

Gómez Rodríguez BJ¹, Casado Caballero FJ²

¹Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla.

²Hospital Universitario Clínico San Cecilio. Granada.

Resumen

Los IBP (Inhibidores de la bomba de protones) constituyen un grupo de fármacos empleados para suprimir la secreción ácida y cuyo consumo se ha disparado a nivel mundial por su consideración como protectores gástricos. De hecho, figuran como los fármacos más consumidos por la población, generando un importante gasto sanitario y un potencial riesgo para la salud. Sin embargo, pese a su amplia experiencia de uso, no están exentos de efectos adversos, algunos de ellos graves, por lo que se hace necesario controlar su correcta prescripción y retirarlos cuando no estén realmente indicados. Es misión del especialista de digestivo concienciar a médicos y pacientes de esta necesidad, y por ello queremos contribuir con este documento de consenso elaborado por el Grupo Andaluz de Trastornos Funcionales Digestivos.

Palabras clave: inhibidor bomba protones, omeprazol, secreción ácida, prescripción adecuada, gastroprotección.

Abstract

PPIs (Proton Pump Inhibitors) constitute a group of drugs used to suppress acid secretion whose consumption has skyrocketed worldwide due to their consideration as gastric protectants. In fact, they are listed among the most commonly used drugs by population, resulting in significant health costs and a potential health risk. Despite extensive experience with their use, they are not free of side effects, some of them severe, which makes it necessary to assure appropriate prescription and to withdraw treatment when not medically indicated. It is the gastroenterologist's responsibility to make doctors and patients aware of this need. This consensus document by the Andalusian Group of Functional Gastrointestinal Disorders aims to contribute to this goal.

Keywords: proton pump inhibitor, omeprazole, acid secretion, adequate prescription, gastroprotection.

CORRESPONDENCIA

Blas José Gómez Rodríguez
Hospital Universitario Virgen Macarena
41009 Sevilla
gomezblasj@gmail.com

Fecha de envío: 08/09/2020

Fecha de aceptación: 17/12/2020

Introducción

Los IBP (inhibidores de la bomba de protones) son un grupo farmacológico cuya función consiste en el bloqueo irreversible de la bomba de protones (H⁺/K⁺-adenosina triphosphatasa) situada en las células parietales del estómago, consiguiendo así disminuir la secreción ácida de forma eficaz, por lo que se utilizan fundamentalmente en aquellas patologías en las que se considera que es necesario controlar la cantidad de secreción ácida para conseguir un efecto beneficioso. Además, se ha descrito un efecto antiinflamatorio directo independiente de la inhibición ácida, que explicaría su utilidad en procesos como la esofagitis eosinofílica¹.

Desde la aparición del omeprazol en 1989, el consumo de IBP ha experimentado un incremento exponencial con los años, de manera que se han convertido en uno de los fármacos más vendidos, no sólo en España, sino en todo el mundo. No es de extrañar porque la aparición de los IBP constituyó una revolución en el tratamiento de las enfermedades causadas o relacionadas con el ácido, que hasta entonces se limitaba a los antagonistas de los receptores de histamina, de menor potencia. Ya presagiaba Galmiche² en 1995 que la eficacia llevaría a la dependencia y que una vez probado sería difícil poder dejarlo. Los últimos datos de prescripción proporcionados por el Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social corresponden a 2017, incluidos en el informe anual del Sistema Nacional de Salud de 2018 (publicado en diciembre de 2019)³. En ellos se refleja que los IBP siguen situándose en el primer lugar del consumo nacional con 66,6 millones de envases vendidos, lo que supone el 7,1% del total de envases de medicamentos vendidos en España y un gasto anual de 393 millones de euros. Pero lo que llama la atención es que los IBP se han convertido hoy en los fármacos con mayor dosis por habitante y día con 117,8 dosis diarias x 1000 habitantes, muy por encima de las estatinas (101,4) y los IECAS (69,6). Estos datos indican que el 11,7% de la población española está tomando un IBP diario, pero en otros países como Reino Unido han alcanzado el 15% de la población⁴. A pesar de que el precio de los envases ha disminuido considerablemente por la entrada en el mercado de los genéricos y las llamadas copias, el gasto público se mantiene o aumenta por el cada vez mayor consumo descontrolado, sin contar que el omeprazol ya puede adquirirse sin receta médica.

Todo esto nos da una idea de la repercusión que podrían tener estos fármacos en la población cuando se cumplen 30 años desde su entrada en el mercado, en la aparición de posibles efectos adversos y complicaciones si no existe una adecuada prescripción. Hoy en día es cada vez más difícil encontrar a un paciente que no esté tomando IBP, muchas veces sin una indicación clara. El término gastroprotección se ha banalizado entre la población general, de hecho hay estudios que señalan que es esta indicación la que más desviación adquiere en los protocolos de adecuación. Algunos estudios asocian el consumo crónico de IBP no indicados a un bajo nivel socio-económico o educativo^{5,6}. Se estima que el 50% de los pacientes que toman IBP lo hacen sin una indicación adecuada, especialmente como gastroprotección^{7,8,9}, lo que supone un alto riesgo sanitario¹⁰. A menudo, esta prescripción inadecuada nace dentro del hospital y son los médicos de Atención Primaria los que tienden a continuar lo que se ha mandado desde Atención Hospitalaria, como refleja un estudio sobre 536 pacientes que salían del hospital con IBP, siendo el 58% innecesarios y de los cuales el 66% ya los tomaban antes de ingresar, por lo que es importante revisar los protocolos y la medicación que

el paciente tiene al ingreso y la que se deja al alta¹¹. En este punto nuestro papel como asesores es fundamental¹². Pero más peligroso que tomar IBP no indicados es quitar el IBP o no prescribírselo a aquellos pacientes que sí tienen indicación, lo cual puede ocurrir hasta en un 50% de los casos¹³. Por eso se hace necesaria una actualización en indicaciones o bien fomentar estrategias de formación continuada, unificando criterios basados en evidencias y desmontando mitos.

Algunos países y sociedades se han posicionado sobre este tema, realizando documentos de consenso, ya que el problema no solo afecta a España, sino que es generalizado. En 2016, la Sociedad Española de Patología Digestiva (SEPD) publicó un documento de posicionamiento en el que se revisaban las indicaciones y efectos adversos¹⁴. En este documento, se concluye que los IBP son fármacos muy seguros y con efectos adversos escasos y en su mayoría leves, pero hay algunos que pueden ser potencialmente graves por lo que es necesario un uso racional de la prescripción. En Italia, los farmacólogos, digestólogos y médicos generales publicaron en 2016 su documento de posicionamiento sobre IBP, llegando a conclusiones similares y recomendando ajustarse a las indicaciones que han demostrado suficiente evidencia para evitar efectos adversos indeseables^{15,16}. Es evidente que se consume más de lo necesario y se aboga por ir retirando las prescripciones no indicadas de forma protocolizada y de acuerdo a guías clínicas para evitar efecto rebote^{17,18,19}.

Dado que Andalucía es la comunidad autónoma que más contribuye al consumo de IBP²⁰, desde la Sociedad Andaluza de Patología Digestiva, creemos necesario volver a insistir en las correctas indicaciones y seguridad a largo plazo de los IBP, para intentar poner orden en este desmesurado uso que podría tener consecuencias muy negativas. Por ello, el Grupo Andaluz de Trastornos Funcionales Digestivos (GATFD), integrado por un panel de expertos que manejan a diario los IBP en sus indicaciones más prolongadas como son la enfermedad por reflujo gastroesofágico y sus complicaciones, la esofagitis eosinofílica o la gastropatía por antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) asume esta tarea intentando conseguir el máximo consenso posible.

Fisiología ácida gástrica

El estómago tiene, entre otras funciones, la de secreción ácida para contribuir al proceso de digestión de los alimentos y, al mismo tiempo, constituir una barrera protectora que prevenga el paso de microorganismos y otras agresiones endógenas o exógenas. El ácido clorhídrico se produce en las células parietales del cuerpo gástrico y está regulado por distintos mediadores y hormonas estimulantes como la gastrina, histamina, prostaglandinas, y acetilcolina e inhibitoras como la somatostatina, entre otras. El ácido facilita la digestión de las proteínas, permitiendo la activación del pepsinógeno por debajo de pH 4, y la absorción de calcio, hierro y vitamina B12. La acidificación del contenido duodenal estimula la secreción de moco, bicarbonato y jugos pancreático y biliar. Todo ello es necesario para una correcta digestión. Pero además, el ácido es necesario para la absorción de determinados medicamentos como el ketoconazol, itraconazol, la hormona tiroidea, atazanavir, cefpodoxime, enoxacín y dipiridamol y su ausencia incrementa la disponibilidad de la digoxina, nifedipina y alendronato^{21,22}.

Tipos de IBP e indicaciones actuales

Inhibir la secreción ácida gástrica tiene sentido en aquellas patologías que son producidas o agravadas por la presencia de ácido clorhídrico, ya que permite la cicatrización de las lesiones, la prevención de su aparición o el control de los síntomas.

En el momento actual, existen en el mercado 5 tipos de IBP, algunos pueden ser prescritos incluso sin receta, como ocurre con el omeprazol.

De todos ellos, el que más se prescribe es el omeprazol con diferencia (75% de IBP prescritos), muy por encima del consumo en otros países de Europa²³ y se considera que tienen una potencia antisecretora muy similar con mínimas diferencias en cuanto a rapidez de acción y duración de su efecto²⁴. Sin embargo, si se compara la dosis mínima necesaria de los distintos IBP para mantener el pH gástrico > 4 se aprecia que no todos son iguales²⁵, lo que podría tener implicaciones para el tratamiento y los posibles efectos adversos. El Servicio Andaluz de Salud recomienda la prescripción de omeprazol como norma general, pero tiene que ser el especialista en Aparato Digestivo quien valore qué IBP se adapta mejor a las circunstancias concretas de su paciente²⁶.

En la [tabla 1](#) se recogen la comparativa de los IBP y sus distintas dosis equipotenciales, según las presentaciones comerciales disponibles²⁷:

	Dosis Baja	Dosis estándar	Dosis alta
Omeprazol	10 mg vía oral	20 mg vía oral 40 mg intravenoso	40 mg vía oral
Pantoprazol	20 mg vía oral	40 mg vía oral 40 mg intravenoso	
Lansoprazol	15 mg vía oral	30 mg vía oral 30 mg bucodispersable	
Rabeprazol	10 mg vía oral	20 mg vía oral	

Como hemos mencionado, todos los IBP comercializados no tienen la misma potencia para mantener el pH gástrico > 4. Si lo que queremos es ajustar la dosis mínima eficaz tendríamos que hablar en términos de equipotencia con respecto al patrón de referencia que sería el omeprazol. En un estudio, Graham y Tansei²⁶ comparan la potencia de distintas dosis de omeprazol, asumiendo las equivalencias entre IBP del estudio de Kirchheiner²⁵, y concluyen que se tendría que usar un IBP u otro en función del efecto antisecretor que queramos conseguir. Además, sugieren que la administración dos veces al día es mucho más eficaz para mantener el pH > 4 que el incremento de dosis una vez al día. En la [tabla 2](#) se reflejan las equivalencias de los distintos IBP respecto a omeprazol.

IBP	Equivalencia	Dosis de omeprazol
Pantoprazol 20 mg	Equivalencia	4,5 mg de omeprazol
Pantoprazol 40 mg		9 mg de omeprazol
Lansoprazol 15 mg		13,5 mg de omeprazol
Omeprazol 20 mg		20 mg de omeprazol
Lansoprazol 30 mg		27 mg de omeprazol
Esomeprazol 20 mg		32 mg de omeprazol
Rabeprazol 20 mg		36 mg de omeprazol
Omeprazol 40 mg		40 mg de omeprazol
Esomeprazol 40 mg		64 mg de omeprazol

Las indicaciones actuales aprobadas en España para el uso de Omeprazol (o bien, otro IBP a dosis equipotencial) son²⁴:

- Tratamiento de la úlcera péptica, tanto gástrica como duodenal, en pacientes *Helicobacter pylori* (HP) negativos²⁸: - omeprazol 20 mg día cada 12-24 horas, 4 – 8 semanas.
- Erradicación de HP: omeprazol a dosis alta (40 mg) cada 12 horas, durante la pauta antibiótica, 10 a 14 días.
- Síndrome de Zollinger-Ellison: - omeprazol 20 mg, 1 a 3 veces al día (20 a 60 mg día), indefinidamente.
- Profilaxis de las úlceras de estrés (sobre todo, ingresados en UCI y/o con alto riesgo gastrointestinal): - omeprazol 40 mg día intravenoso (durante la estancia del ingreso).
- Prevención de la gastroenteropatía inducida por antiinflamatorios no esteroideos y AAS (ácido acetil salicílico) sólo en aquellos pacientes que presenten factores de riesgo gastrointestinal, que se recogen en la [tabla 3](#)²⁹: - omeprazol 20 mg día, durante el tratamiento antiinflamatorio.
- Hemorragia digestiva alta: - bolo de omeprazol intravenoso de 80 mg, seguido de omeprazol 40 mg intravenoso cada 8 horas o perfusión 8 mg por hora intravenoso 3 días.

Edad > 65 años.
Historia previa de úlcera péptica o sus complicaciones (hemorragia, perforación).
Dosis altas de AINE y/o durante tiempo prolongado o crónico.
Tratamiento concomitante con otros fármacos gastrolesivos: otros AINE (antiinflamatorio no esteroideo), AAS (incluso a dosis antiagregantes), anticoagulantes o antiagregantes, corticoides, antidepresivos inhibidores de la recaptación de serotonina (ISRS).
Comorbilidad grave (cardiovascular, renal, hepática, etc.).

- Enfermedad por reflujo gastroesofágico: a) con síntomas leves a moderados o esofagitis grado A ó B (Los Ángeles): - omeprazol 20 mg día 4 semanas, pudiendo continuar con tratamiento a demanda³⁰; b) si no hay mejoría de los síntomas con pauta inicial o grados más severos de esofagitis.- omeprazol 20 mg cada 12 horas 4 a 8 semanas. c) esófago de Barrett y estenosis esofágicas pépticas pueden requerir dosis altas de forma mantenida para evitar displasia o recidivas.
- Dispepsia funcional y dispepsia no investigada (pacientes menores de 55 años sin síntomas de alarma).- omeprazol 20 mg día 4 a 8 semanas, aconsejando ciclos cortos para evitar que lo tomen de forma indefinida, pues son un grupo de alto riesgo de sobreuso de IBP³¹.
- Esofagitis eosinofílica.- omeprazol 20 - 40 mg cada 12 horas durante 8 semanas (para inducción de la curación mucosa) y después 20 - 40 mg día de mantenimiento al menos 12 meses, hasta que se disponga de más datos a largo plazo³².
- Insuficiencia pancreática exocrina, en no respondedores a enzimas sustitutivas solas.- omeprazol 40 mg antes del desayuno y la cena, indefinidamente.

En aquellos pacientes que no cumplen las indicaciones o que tras un periodo de tratamiento no reúnen criterios para terapia a largo plazo hemos de retirarlos. Esto incluye:

- Asintomáticos sin indicación clara.
- Pacientes con dosis altas de mantenimiento se debe de intentar una reducción de dosis hasta dejar la mínima eficacia.
- Pacientes con enfermedad por reflujo gastroesofágico o dispepsia tratados con IBP que están asintomáticos unos 3 meses.
- Pacientes con úlcera péptica que han completado el tratamiento erradicador de *Helicobacter Pylori* con éxito.

Cuando se decida la discontinuación del tratamiento, se puede optar por una reducción gradual de la dosis o aumentar el intervalo de tiempo de la dosis pauta, para evitar la hipersecreción ácida de rebote³³ debida a la hipergastrinemia secundaria al tratamiento a largo plazo con IBP³⁴. Hay que tener cuidado porque, en determinados casos como el reflujo gastroesofágico, suspender la medicación puede ser contraproducente al tratarse de una enfermedad crónica³⁵.

Efectos adversos de los IBP

Los IBP son considerados fármacos muy seguros en base a la gran experiencia acumulada a lo largo de estos 30 años, así como por su elevado consumo a nivel mundial^{36,37}. De pocos fármacos existe tanta evidencia disponible. Sus efectos adversos más frecuentes son: cefalea, insomnio, mareos, parestesia, somnolencia, vértigo, dolor abdominal, estreñimiento, diarrea, flatulencia, náuseas/vómitos, dermatitis, prurito, exantema, urticaria, malestar general, debilidad

muscular, caída del cabello, edema periférico, etc. Pero lo que verdaderamente preocupa son otros efectos adversos potencialmente más graves que han estado en revisión en la literatura científica y que los medios de comunicación han amplificado de forma alarmista, algunos sin una evidencia sólida, que ponen el foco sobre estos fármacos tan populares^{38,39,40}. En muchos casos, son asociaciones casuales por la patología de base y el consumo concomitante de otros fármacos (los consumidores crónicos de IBP suelen ser pacientes mayores, pluripatológicos y polimedcados) que les exponen a más complicaciones⁴¹. Se describe a continuación una relación de los efectos adversos considerados más relevantes de los IBP.

Aparición de pólipos de glándulas fúndicas

Son pólipos benignos que están presentes casi en el 2% de la población. Un estudio retrospectivo sobre casi 600 pacientes encontró riesgo incrementado de pólipos fúndicos y el uso de IBP por más de un año, pero se desconoce su verdadera asociación⁴². Suelen desaparecer al suspender el tratamiento.

Riesgo de cáncer gástrico

El consumo de IBP a largo plazo se relaciona con el desarrollo de gastritis atrófica e hipergastrinemia, particularmente en sujetos infectados con HP. Diferentes estudios en modelos animales relacionan la atrofia gástrica y la hipergastrinemia con el desarrollo de tumores de células enterocromafines tras una inhibición ácida gástrica profunda. En una revisión sobre 63.397 sujetos, 153 (0,24%) desarrollaron cáncer gástrico durante una mediana de seguimiento de 7,6 años. El uso a largo plazo de IBP en sujetos con erradicación previa de HP se asociaba con un mayor riesgo de desarrollo de cáncer gástrico, fundamentalmente no cardial con una OR 2.44 (IC 95% 1,42 a 4,20), aunque en el grupo de consumidores de IBP, era más del doble la frecuencia de úlcera gástrica que en los no consumidores⁴³. En cualquier caso, no existe una evidencia clara de que los IBP aumenten el riesgo de cáncer gástrico, sobre todo en pacientes HP negativos, además de que los pocos estudios analizados son sobre población asiática, cuya incidencia de cáncer gástrico es de por sí mayor⁴⁴. El estudio COMPASS, considerado como el de mayor tiempo de seguimiento de pacientes que tomaban IBP (pantoprazol 40 mg) frente a placebo, no encuentra diferencias significativas respecto a la incidencia de cáncer gástrico en ambos grupos³⁶.

Déficit de vitamina B12

La aclorhidria producida por los IBP puede disminuir la absorción de vitamina B12, sobre todo en pacientes de edad avanzada y tratamientos prolongados. Se ha observado en estudios de seguimiento de 2 años sobre consumidores recientes de antisecretores (IBP y antiH2) déficit de B12, que disminuía tras el abandono del uso de IBP⁴⁵. No obstante, estudios más recientes no han encontrado asociación, y no se recomienda de forma sistemática el control de niveles de B12⁴⁶.

Riesgo de desarrollo de demencia y enfermedad de alzheimer

Los IBP al disminuir la actividad ATPasa que elimina el β-amiloide, podría predisponer al depósito cerebral del mismo favoreciendo cuadros demenciales. En dos estudios de cohortes

en población alemana y americana respectivamente, los autores encontraron una frecuencia de demencia significativamente superior en el grupo de pacientes que consumían IBP a largo plazo^{47,48}. Por otro lado, el desarrollo de demencia se ha relacionado con el déficit de vitamina B12, aunque los datos deben de ser interpretados con cautela⁴⁹. En cambio, un metaanálisis muy reciente, de mayor calidad que los estudios previos y que tiene en cuenta otros factores de confusión, realizado sobre 11 estudios observacionales incluyendo 643.000 pacientes, no encontró evidencia para apoyar la asociación propuesta entre el uso de IBP y un mayor riesgo de demencia⁵⁰.

Déficit de magnesio

La alteración del pH produce modificaciones en el transporte del magnesio. La hipomagnesemia puede producir aumento del riesgo de enfermedad cardiovascular, diabetes mellitus y osteoporosis. En un estudio reciente sobre 66.000 pacientes tratados sólo apareció hipomagnesemia en el 1% (sobre todo, varones y mayores de 65 años), por lo que no se recomienda la monitorización sistemática de los niveles plasmáticos de magnesio⁵¹.

Riesgo de fracturas óseas

La asociación de los IBP con la osteoporosis y el riesgo de fracturas es un tema controvertido. Una cohorte australiana a lo largo de 10 años evidencia mayor riesgo de osteoporosis entre los que toman IBP, especialmente con esomeprazol y rabeprazol⁵². Un reciente metaanálisis sobre 33 estudios prospectivos y retrospectivos, sugirió que el uso de IBP podría aumentar el riesgo de fractura (OR: 1,28; IC 95%, 1,22-1,35). Hubo una tendencia hacia una mayor incidencia de fracturas con el aumento de la duración del tratamiento. Sin embargo, no hubo efecto del uso de IBP en la DMO (densidad mineral ósea). No existen evidencias claras, ya que influyen muchos otros factores en el riesgo de fracturas como enfermedades coadyuvantes (diabetes mellitus, hipertensión arterial, artritis reumatoide, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, trasplante de órganos, etc.), la situación socioeconómica y el consumo de otros fármacos que pudieran afectar el metabolismo óseo o aumentar el riesgo de caídas. Para evitar estos factores de confusión debería estratificarse el riesgo en pacientes ancianos, frágiles, desnutridos, dializados y hospitalizados. Los autores concluyen que se precisarían estudios prospectivos de cohortes de usuarios de IBP a largo plazo y sus controles; o bien, realizar ensayos clínicos controlados aleatorios^{53,54}.

Aumento de riesgo de infección por Clostridium difficile y neumonía adquirida en la comunidad

El aumento del pH gástrico relacionado con la toma de IBP puede producir alteración de la flora intestinal y la colonización de bacterias patógenas⁵⁵, favoreciendo infecciones entéricas, especialmente aumentando el riesgo de infección y recurrencia de la misma por Clostridium Difficile (CD)⁵⁶. En un estudio reciente sobre la microbiota fecal comparando personas recién diagnosticadas de infección por CD con personas tomadoras de IBP (a la semana, al mes) y al mes del cese del consumo; se ha demostrado que el uso de IBP reduce la diversidad microbiana, una condición que se encuentra en sujetos con infección por CD^{57,58}. No obstante, el ya mencionado estudio COMPASS, que alcanza los 3 años de seguimiento, solo consigue constatar un aumento de las infecciones entéricas distintas del CD⁵⁶.

La supresión ácida de los IBP puede favorecer la colonización bacteriana traqueal (por microaspiración) y afección de las células del sistema inmune local. Se realizó una revisión sistemática de 33 estudios, incluyendo 226,769 casos de neumonía adquirida de la comunidad (NAC); concluyendo que el uso ambulatorio de IBP se asocia con un riesgo 1,5 veces mayor de NAC, con el mayor riesgo dentro de los primeros 30 días después del inicio del tratamiento, y además también aumentó el riesgo de hospitalización por NAC⁵⁹.

Riesgo aumentado de esofagitis candidiásica

Los consumidores de IBP no inmunodeprimidos desarrollaron con más frecuencia candidiasis esofágica y también una mayor recurrencia de la infección. La eliminación inducida por los IBP de la barrera de ácido gástrico es el mecanismo principal que conduce a la colonización de candida orofaríngea y esofágica, mientras que el deterioro inducido por IBP de la absorción de la mayoría de los agentes antimicóticos administrados por vía oral puede limitar el éxito profiláctico y terapéutico de estos agentes⁶⁰.

Peritonitis bacteriana espontánea del cirrótico

Se ha relacionado el consumo de IBP y la peritonitis bacteriana espontánea (PBE), ya que al favorecer el sobrecrecimiento bacteriano podría facilitar la translocación bacteriana. Un estudio sobre 333 pacientes cirróticos ingresados mostró que el uso de IBP y la edad avanzada (> 60 años), fueron factores predictivos independientes para el desarrollo de infección bacteriana, incluida la PBE en estos pacientes. Aunque concluyen que se necesitan más estudios, recomiendan que, a menos que esté claramente indicado, se evite la terapia con IBP en pacientes cirróticos, sobre todo, en mayores de 60 años⁶¹.

Riesgo de nefritis intersticial

Se ha descrito el uso de IBP como fármacos implicados en la aparición de nefritis intersticial aguda, pero no está clara la relación con la enfermedad renal crónica. Los probables mecanismos implicados son: anomalías en la acidificación lisosómica del sistema enzimático, disminución de la regeneración de las células tubulares renales, aumento del estrés oxidativo o alteración de la expresión génica⁶².

En un estudio retrospectivo sobre pacientes con enfermedad renal, donde se evaluaron variables demográficas, comorbilidades y exposición a fármacos previos al diagnóstico de la nefropatía; el uso de IBP se asoció a un mayor riesgo de insuficiencia renal aguda (OR: 4,35) y de enfermedad renal crónica (OR: 1,20) comparado con los sujetos no expuestos a inhibidores de bomba de protones⁶³.

Interacciones con el clopidogrel

La interacción de los IBP con clopidogrel sigue siendo un tema controvertido en los diferentes estudios⁶⁴. Existiría una menor activación del clopidogrel en la asociación de ambos fármacos, mediante inhibición competitiva del citocromo P450 (isoenzima CYP2C19) en la metabolización hepática⁶⁵. El ensayo clínico COGENT fue el primero en estudiar esta relación con limitaciones metodológicas⁶⁶. Se concluyó que la terapia con IBP atenúa el riesgo de hemorragia gastrointestinal sin un exceso significativo de

eventos cardiovasculares, independientemente de la indicación de la doble antiagregación plaquetaria. No parece existir interacción con prasugrel o ticagrelor, por lo que su uso concomitante es seguro⁶⁷.

Reacciones idiosincrásicas

Son muy raras y existen casos aislados publicados: síndrome febril agudo con leucocitosis por pantoprazol⁶⁸, hipomagnesemias severas con clínica de tetania, arritmias y convulsiones por omeprazol⁶⁹, trombocitopenia severa transitoria con lansoprazol⁷⁰, neutropenia y agranulocitosis al asociar omeprazol y clozapina⁷¹, lupus eritematoso cutáneo subagudo en pacientes predispuestos⁷².

Otros efectos adversos descritos

Se ha comunicado un mayor riesgo de eventos cardiovasculares en pacientes que toman IBP, y no solo por las interacciones con el clopidogrel, sino por otros mecanismos moleculares sobre el óxido nítrico y la aterogénesis⁷³, aunque suele tratarse de pacientes con otros factores de riesgo asociados⁷⁴. Estos datos hay que tomarlos con cautela al provenir de estudios observacionales y revisiones sistemáticas heterogéneas y tratarse de pacientes complejos, como ya se comentó⁷⁵. Se ha asociado la aparición de miopatía y rabdomiolisis al consumo de distintos IBP por un mecanismo autoinmune, aunque los casos descritos son pocos⁷⁶. También se ha comunicado una posible relación de los IBP con pérdida auditiva por mecanismos complejos⁷⁷. En un reciente meta-análisis se ha sugerido la relación entre el consumo de IBP a largo plazo (más de 5 años) y el aumento del riesgo de cáncer de colon por distintos mecanismos patogénicos⁷⁸, pero son precisos más estudios para sostenerla. Se ha demostrado asociación entre colitis microscópica y consumo de IBP, sobre todo colitis colágena, en varios estudios caso-control⁷⁹ y en un estudio poblacional realizado en Francia⁸⁰. Finalmente, dada la situación de pandemia mundial que padecemos en el momento de redactar este documento de consenso, no podemos dejar pasar un reciente estudio coreano sobre 132.336 pacientes positivos para SARS-Cov-2, de los cuales el 11% eran consumidores habituales de IBP. El estudio concluye que los pacientes con COVID-19 que consumían IBP tuvieron un peor curso clínico de la enfermedad (hasta un 90% de incremento de riesgo), sin que exista relación demostrable entre el consumo de IBP y el riesgo de contraer la infección⁸¹.

Datos recientes con mejor diseño del estudio

Se ha publicado recientemente el primer ensayo clínico prospectivo, aleatorizado, doble ciego, factorial que incluye 18.000 pacientes con edad media de 67 años, con enfermedad cardiovascular estable que fueron asignados al azar para recibir un IBP (pantoprazol) o un placebo. El seguimiento promedio fue de 3 años. Los participantes también fueron asignados aleatoriamente a grupos que recibieron rivaroxabán más aspirina, rivaroxabán o aspirina sola, con entrevistas cada 6 meses con formularios.

No hubo diferencias estadísticamente significativas entre el riesgo de muerte cardiovascular, infarto agudo de miocardio o accidente vascular cerebral en estos tres grupos. Al comparar los efectos adversos entre el grupo con pantoprazol o placebo, no hubo diferencias estadísticamente significativas en los efectos adversos

demostrados por estudios observacionales, salvo en otras infecciones entéricas (mayor riesgo en consumidores de IBP), que además, tiene plausibilidad biológica, aunque el NND (número necesario para dañar) fue <300 en 3 años, por lo que los beneficios superan los riesgos.

Las limitaciones del ensayo son: el número de eventos para algunos de los resultados adversos fue pequeño, probablemente debido a factores de confusión no ajustados y el seguimiento fue de 3 años (algunos eventos adversos podrían aparecer al cabo de más tiempo). Se concluye que la terapia con IBP es segura, debe usarse según sus indicaciones y no es apropiado limitar su prescripción³⁶.

Deprescribiendo los IBP

El término de(s)prescripción ha sido incluido recientemente como descriptor MeSH (Medical Subject Heading) en el tesoro editado por la National Library of Medicine. La deprescripción no se refiere únicamente a la mera suspensión de medicamentos, sino que lleva intrínseca una intencionalidad, un proceso consciente e individualizado⁸². Reeve lo define como proceso de retirada de una medicación inadecuada, supervisado por un profesional sanitario con el objetivo de manejar la polifarmacia y mejorar resultados⁸³. Por tanto, no se trata solo de quitar el IBP por motivos economicistas, sino hacerlo de forma razonada y mediante un procedimiento bien establecido que redunde en un beneficio para el paciente y evite potenciales riesgos. Hay varias formas de hacerlo^{18,35}:

- Retirada completa: de forma abrupta o gradual hasta suspender.
- Desescalado: sustituir el IBP por un antiH2.
- Reducción de dosis:
 1. Uso intermitente.
 2. Uso a demanda.
 3. Dosis mínima eficaz.

La eficacia de las distintas estrategias ha sido analizada en una revisión sistemática, llegando a concluir que, a pesar de la falta de homogeneidad de los estudios analizados, la retirada gradual es más eficaz y mejor tolerada por el paciente que la retirada brusca⁸⁴.

Las distintas guías publicadas para este fin coinciden en comenzar preguntándose por qué está tomando el paciente IBP, es decir, si la indicación por la que se prescribió justifica mantener su uso. En este sentido, es importante conocer las circunstancias personales del paciente como la edad, patologías concomitantes, otras medicaciones, endoscopias previas, hospitalización y factores de riesgo. La mayoría de las indicaciones aceptadas de los IBP son de corta duración, entre 4 y 8 semanas, siendo el reflujo gastroesofágico (ERGE) y la gastroprotección las que a menudo conllevan tratamientos más duraderos. Otras, como la esofagitis eosinofílica, no figuran en ficha técnica pero el uso de IBP ha demostrado utilidad en un subgrupo de pacientes y, por tanto, han de mantenerse en su dosis mínima eficaz.

La ERGE no erosiva o en grado leve-moderado (A o B de los Ángeles), tras un tratamiento inicial de 4-8 semanas con buena respuesta se puede mantener con tratamiento a demanda (más riesgo de recidiva) o con dosis mínima eficaz. En la esofagitis grave (C o D) o la enfermedad de Barrett no se debe interrumpir el tratamiento con IBP³⁰.

En la úlcera péptica asociada a HP que ha sido correctamente erradicada se debe de interrumpir el IBP porque ya no hay evidencia que justifique su uso. Al ser un tratamiento corto (10 - 14 días) se puede hacer de forma brusca.

En la dispepsia funcional y en la dispepsia no investigada que responden bien a una pauta de 4 semanas, se puede retirar el IBP y retomar solo en los periodos sintomáticos. Si no mejora, no tiene sentido mantenerlo indefinidamente ya que el efecto placebo en los cuadros funcionales es muy elevado. En cualquier caso, siempre que se deprescriba un IBP, es conveniente realizar un seguimiento clínico del paciente.

Según un estudio canadiense, la implementación de guías de deprescripción obtiene un resultado eficaz en los primeros 6 meses, mostrando un claro descenso en las prescripciones de IBP, pero luego aumenta paulatinamente hasta casi igualar las prescripciones iniciales⁸⁵. Esto indicaría que es necesario hacer un esfuerzo por mantener la eficacia de las guías a largo plazo, incidiendo en los efectos beneficiosos y adaptándolas a las circunstancias concretas de la comunidad en la que se aplican.

¿Quién tiene que deprescribir?

El médico que prescribe un IBP debe de establecer la duración del tratamiento desde el inicio y facilitar las pautas para una correcta deprescripción. Suele ser habitual que el paciente reciba un IBP por indicación de un especialista o tras un ingreso hospitalario y después se mantenga indefinidamente en Atención Primaria⁸⁶. Por eso, se hace necesario realizar campañas educativas de sensibilización tanto para médicos como para pacientes con objeto de conocer las indicaciones apropiadas y los posibles efectos adversos de un fármaco mal indicado. El médico de Primaria es quien mejor conoce al paciente, la medicación que toma y tiene la posibilidad de un seguimiento más estrecho, lo que le capacita para ser el que deprescriba en primer lugar, siempre que reciba la formación adecuada¹⁷.

Como resumen final podríamos decir que si ponemos en una balanza los beneficios y riesgos del uso de los IBP, se inclinaría claramente a favor de los beneficios, siempre que las indicaciones y dosis sean las adecuadas^{87,88,89}. Podemos así aclarar las cuestiones planteadas al inicio: a) queda claro que, si no hay indicación de supresión ácida, no debe de prescribirse un IBP; y b) si la gastroprotección no es necesaria, no existe ningún beneficio de la misma, e incluso puede ser contraproducente.

Así que la mejor forma de evitar complicaciones es evitar prescribirlos cuando no están indicados y reducir la dosis a la mínima eficaz cuando sí lo están⁹⁰.

Conclusiones y posicionamiento de la SAPD

De todo lo tratado hasta ahora podemos concluir con una serie de puntos aprobados por consenso entre los miembros del GATFD a la vista de la evidencia científica disponible:

- Los IBP son unos fármacos muy seguros con pocos efectos adversos que en su mayoría son infrecuentes y leves.
- El incremento en el consumo de IBP ha sido mucho mayor comparado con la prevalencia de las patologías para las que están indicados, debido a su eficacia demostrada en el control de la secreción ácida gástrica.
- Los IBP al igual que el resto de los fármacos no deben prescribirse fuera de las indicaciones establecidas.
- Se han comunicado efectos adversos potencialmente graves, algunos con evidencias no demasiado sólidas, que no deben de ser justificación para retirar una prescripción correctamente indicada, ya que los beneficios de tomarlos superan ampliamente los riesgos.
- Hay que tener cuidado en determinados casos y siempre usar la dosis mínima eficaz, revisando la indicación cada cierto tiempo en caso de consumo a largo plazo.
- Cuando se decida retirarlos, conviene utilizar una estrategia de deprescripción escalonada y progresiva para evitar el efecto rebote de la secreción ácida.

Bibliografía

1. Kedika RR, Souza RF, Spechler SJ. Potential anti-inflammatory effects of proton pump inhibitors: A review and discussion of the clinical implications. *Dig Dis Sci*. 2009;54:2312–2317.
2. Galmiche J. Traitement de l'oesophagite de reflux par les inhibiteurs de pompe à protons : de l'efficacité à la dépendance. *Hépatogastro Oncol Dig [Internet]*. 1995 Jun 8 [cited 2019 Oct 26];2:215–219. Available from: https://www.jle.com/fr/revues/hpg/e-docs/traitement_de_l_oesophagite_de_reflux_par_les_inhibiteurs_de_pompe_a_protons_de_l_efficacite_a_la_dependance_150310/article.phtml
3. Prestación Farmacéutica. Informe Anual del Sistema Nacional de Salud 2017. Edita: Secretaría General Técnica. Centro de publicaciones. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Informe número 14 de la serie iniciada en el 2003 (NIPO en línea: 731-19-046-0). Available from: <http://www.msssi.gob.es/estadEstudios/estadisticas/sisInfSansSNS/tablasEstadisticas/InfAnSNS.htm>
4. Othman F, Card TR, Crooks CJ. Proton pump inhibitor prescribing patterns in the UK: a primary care database study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf [Internet]*. 2016 ;25:1079–1087. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/pds.4043>
5. Van Boxel OS, Hagens MP, Smout AJPM, Siersema PD. Socio-demographic factors influence chronic proton pump inhibitor use by a large population in the Netherlands. *Aliment Pharmacol Ther*. 2009;29:571–579.

6. Targownik LE, Metge C, Roos L, Leung S. The prevalence of and the clinical and demographic characteristics associated with high-intensity proton pump inhibitor use. *Am J Gastroenterol*. 2007;102:942–950.
7. Savarino V, Dulbecco P, de Bortoli N, Ottonello A, Savarino E. The appropriate use of proton pump inhibitors (PPIs): Need for a reappraisal. *Eur J Intern Med* [Internet]. 2017;37:19–24. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejim.2016.10.007>
8. Morini S, Zullo A, Olivetti D, Chiriatti A, Marmo R, Chiuri DAE, et al. A very high rate of inappropriate use of gastroprotection for nonsteroidal anti-inflammatory drug therapy in primary care: A cross-sectional study. *J Clin Gastroenterol*. 2011;45:780–784.
9. 9Ying J, Li L-C, Wu C-Y, Yu Z-W, Kan L-D. The status of proton pump inhibitor use: a prescription survey of 45 hospitals in China. *Rev Esp Enferm Dig*. 2019;111:738–743.
10. Thomas L, Culley EJ, Gladowski P, Goff V, Fong J, Marche SM. Longitudinal analysis of the costs associated with inpatient initiation and subsequent outpatient continuation of proton pump inhibitor therapy for stress ulcer prophylaxis in a large managed care organization. *J Manag Care Pharm*. 2010;16:122–129.
11. Ahrens D, Behrens G, Himmel W, Kochen MM, Chenot JF. Appropriateness of proton pump inhibitor recommendations at hospital discharge and continuation in primary care. *Int J Clin Pract*. 2012;66:767–773.
12. Lanas A. We are using too many PPIs, and we need to stop: A European perspective. *Am J Gastroenterol* [Internet]. 2016;111:1085–1086. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/ajg.2016.166>
13. Thiéfin G, Schwalm MS. Underutilization of gastroprotective drugs in patients receiving non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Dig Liver Dis*. 2011;43:209–214.
14. De la Coba C, Argüelles-Arias F, Martín de Argila C, Júdez J, Linares A. Efectos adversos de los inhibidores de la bomba de protones: revisión de evidencias y posicionamiento de la Sociedad Española de Patología Digestiva. *Rev Esp Enfem Dig* [Internet]. 2016;108:207–224. Available from: http://static.correofarmaceutico.com/docs/2016/07/15/sepd_posicionamineto_ibp.pdf
15. Scarpignato C, Gatta L, Zullo A, Blandizzi C. Effective and safe proton pump inhibitor therapy in acid-related diseases - A position paper addressing benefits and potential harms of acid suppression [Internet]. Vol. 14, *BMC Medicine*. BMC Med; 2016. 1–35 p. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s12916-016-0718-z>
16. 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* [Internet]. 2018;50:894–902. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.dld.2018.07.004>
17. Naunton M, Peterson GM, Deeks LS, Young H, Kosari S. We have had a gutful: The need for deprescribing proton pump inhibitors. *J Clin Pharm Ther*. 2018;43:65–72.
18. Farrell B, Pottie K, Thompson W, Boghossian T, Pizzola L, Rashid FJ, et al. Déprescrire les inhibiteurs de la pompe à protons. *Can Fam Physician*. 2017;63:253–265.
19. Kim J, Blackett JW, Jodorkovsky D. Strategies for Effective Discontinuation of Proton Pump Inhibitors. Vol. 20, *Curr Gastroenterol Rep*. 2018; 20(6):27.
20. Indicadores sobre Gasto Farmacéutico y Sanitario. Portal Institucional del Ministerio de Hacienda [Internet]. [cited 2019 Oct 27]. Available from: <https://www.hacienda.gob.es/esES/CDI/Paginas/EstabilidadPresupuestaria/InformacionAAPPs/Indicadores-sobre-Gasto-Farmacéutico-y-Sanitario.aspx>
21. Schubert ML. Functional anatomy and physiology of gastric secretion. *Curr Opin Gastroenterol*. 2015;31:479–485.
22. Lahner E, Annibale B, Delle Fave G. Systematic review: Impaired drug absorption related to the co-administration of antisecretory therapy. *Aliment Pharmacol Ther*. 2009;29:1219–1229.
23. García del Pozo J. Estudio de utilización de antiulcerosos en España (2000-2008). *Inf Ter Sist Nac Salud*. 2009;33:49–54.
24. Aguilera-Castro L, Martín de Argila C, Albillos-Martínez A. Practical considerations in the management of proton-pump inhibitors. *Rev Esp Enferm Dig*. 2016;108:145–153.
25. Kirchheiner J, Glatt S, Fuhr U, Klotz U, Meineke I, Seufferlein T, et al. Relative potency of proton-pump inhibitors - Comparison of effects on intragastric pH. *Eur J Clin Pharmacol*. 2009;65:19–31.
26. Graham DY, Tansel A. Interchangeable Use of Proton Pump Inhibitors Based on Relative Potency. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2018;16:800–808.
27. Bañón N., Montes E., Alonso J.M., Pérez J.M., Castellano J.L. D la NF. Prescripción Razonada de IBP. *Boletín Canar Uso Racion Medicam del SCS*. 2015;7:1–8.
28. Howden CW, Leontiadis GI. Current indications for acid suppressants in *Helicobacter pylori*-negative ulcer disease. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2001;15:401–412.
29. Gargallo CJ, Sostres C, Lanas A. Prevention and Treatment of NSAID Gastropathy. *Curr Treat Options Gastroenterol*. 2014;12:398–413.
30. Metz DC, Inadomi JM, Howden CW, Van Zanten SJV, Bytzer P. On-demand therapy for gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol*. 2007;102:642–653.
31. Stanghellini V, Chan FKL, Hasler WL, Malagelada JR, Suzuki H, Tack J, et al. Gastrointestinal disorders. *Gastroenterology* [Internet]. 2016;150:1380–1392. Available from: <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2016.02.011>
32. Lucendo AJ, Molina-Infante J, Arias Á, von Arnim U, Bredenoord AJ, Bussmann C, et al. Guidelines on eosinophilic esophagitis: evidence-based statements and recommendations for diagnosis and management in children and adults. *United Eur Gastroenterol J*. 2017;5:335–358.
33. Reimer C, Søndergaard B, Hilsted L, Bytzer P. Proton-Pump Inhibitor Therapy Induces Acid-Related Symptoms in Healthy Volunteers After Withdrawal of Therapy. *Gastroenterology* [Internet]. 2009;137:80-87.e1. Available from: <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2009.03.058>
34. Targownik L. Discontinuing Long-Term PPI Therapy: Why, With Whom, and How? *Am J Gastroenterol* [Internet]. 2018;113:519–528. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/ajg.2018.29>

35. Boghossian TA, Rashid FJ, Thompson W, Welch V, Moayyedi P, Rojas-Fernandez C, et al. Deprescribing versus continuation of chronic proton pump inhibitor use in adults. Vol. 2017, *Cochrane Database Syst Rev* 2017;3(3):CD011969.
36. Moayyedi P, Eikelboom JW, Bosch J, Connolly SJ, Dyal L, Shestakovska O, et al. Safety of Proton Pump Inhibitors Based on a Large, Multi-Year, Randomized Trial of Patients Receiving Rivaroxaban or Aspirin. *Gastroenterology*. 2019;157:682-691.e2.
37. Strand DS, Kim D, Peura DA. 25 years of proton pump inhibitors: A comprehensive review. Vol. 11, *Gut Liver*. 2017:27-37.
38. Yadlapati R, Kahrilas PJ. The “dangers” of chronic proton pump inhibitor use. *J Allergy Clin Immunol [Internet]*. 2018;141:79-81. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2017.06.017>
39. Malfertheiner P, Kandulski A, Venerito M. Proton-pump inhibitors: Understanding the complications and risks. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2017;14(12):697-710.
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(2):114-121.
41. Vaezi MF, Yang YX, Howden CW. Complications of Proton Pump Inhibitor Therapy. *Gastroenterology*. 2017;153:35-48.
42. Jalving M, Koornstra JJ, Wesseling J, Boezen HM, De Jong S, Kleibeuker JH. Increased risk of fundic gland polyps during long-term proton pump inhibitor therapy. *Aliment Pharmacol Ther*. 2006;24:1341-1348.
43. Cheung KS, Chan EW, Wong AYS, Chen L, Wong ICK, Leung WK. Long-term proton pump inhibitors and risk of gastric cancer development after treatment for *Helicobacter pylori*: A population-based study. *Gut*. 2018;67:28-35.
44. Cheung KS, Leung WK. Long-term use of proton-pump inhibitors and risk of gastric cancer: a review of the current evidence. *Therap Adv Gastroenterol* 2019 Mar 11;12:1-11.
45. Lam JR, Schneider JL, Zhao W, Corley DA. Proton pump inhibitor and histamine 2 receptor antagonist use and vitamin B12 deficiency. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2013;310:2435-2442.
46. Attwood SE, Ell C, Galmiche JP, Fiocca R, Hatlebakk JG, Hasselgren B, et al. Long-term safety of proton pump inhibitor therapy assessed under controlled, randomised clinical trial conditions: Data from the SOPRAN and LOTUS studies. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015;41:1162-1174.
47. Gomm W, Von Holt K, Thomé F, Broich K, Maier W, Fink A, et al. Association of proton pump inhibitors with risk of dementia: A pharmacoepidemiological claims data analysis. *JAMA Neurol*. 2016;73:410-416.
48. Welu J, Metzger J, Bebensee S, Ahrendt A, Vasek M. Proton pump inhibitor use and risk of dementia: Systematic review and meta-analysis. *Fed Pract*. 2019;36(suppl 4):27-31.
49. Novotny M, Klimova B, Valis M. PPI long term use: Risk of neurological adverse events? *Front Neurol*. 2019;10:1142.
50. Khan MA, Yuan Y, Iqbal U, Sehrish K, Khan M, Khan Z, et al. No Association Linking Short-Term Proton Pump Inhibitor Use to Dementia: Systematic Review and Meta-analysis of Observational Studies. *Am J Gastroenterol*. 2020;115:671-678.
51. Luk CP, Parsons R, Lee YP, Hughes JD. Proton pump inhibitor-associated hypomagnesemia: what do FDA data tell us? *Ann Pharmacother*. 2013;47:773-780.
52. Van der Hoorn MMC, Tett SE, de Vries OJ, Dobson AJ, Peeters GMEEG. The effect of dose and type of proton pump inhibitor use on risk of fractures and osteoporosis treatment in older Australian women: A prospective cohort study. *Bone [Internet]*. 2015;81:675-682. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bone.2015.08.024>
53. Nassar Y, Richter S. Proton-pump Inhibitor Use and Fracture Risk: An Updated Systematic Review and Meta-analysis. *J Bone Metab*. 2018;25:141-151.
54. Thong BKS, Ima-Nirwana S, Chin KY. Proton pump inhibitors and fracture risk: A review of current evidence and mechanisms involved. *Int J Environ Res Public Health*. 2019;16(9):1571.
55. Minalyan A, Gabrielyan L, Scott D, Jacobs J, Pisegna JR. The Gastric and Intestinal Microbiome: Role of Proton Pump Inhibitors. *Curr Gastroenterol Rep*. 2017;19:1-18.
56. Leonard J, Marshall JK, Moayyedi P. Systematic review of the risk of enteric infection in patients taking acid suppression. *Am J Gastroenterol*. 2007;102:2047-2056.
57. Seto CT, Jeraldo P, Orenstein R, Chia N, DiBaise JK. Prolonged use of a proton pump inhibitor reduces microbial diversity: Implications for *Clostridium difficile* susceptibility. *Microbiome*. 2014;2:1-11.
58. Jackson MA, Goodrich JK, Maxan ME, Freedberg DE, Abrams JA, Poole AC, et al. Proton pump inhibitors alter the composition of the gut microbiota. *Gut*. 2016;65:749-756.
59. Lambert AA, Lam JO, Paik JJ, Ugarte-Gil C, Drummond MB, Crowell TA. Risk of community-acquired pneumonia with outpatient proton-pump inhibitor therapy: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2015;10:1-18.
60. Daniell HW. Acid suppressing therapy as a risk factor for *Candida* esophagitis. *Dis Esophagus*. 2016;29:479-483.
61. Elzouki AN, Neffati N, Rasoul FA, Abdallah A, Othman M, Waness A. Increased Risk of Spontaneous Bacterial Peritonitis in Cirrhotic Patients Using Proton Pump Inhibitors. *GE Port J Gastroenterol*. 2019;26:83-89.
62. Li T, Xie Y, Al-Ally Z. The association of proton pump inhibitors and chronic kidney disease: Cause or confounding? *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2018;27:182-187.
63. 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;39:443-453.
64. Kwok CS, Jeevanantham V, Dawn B, Loke YK. No consistent evidence of differential cardiovascular risk amongst proton-pump inhibitors when used

- with clopidogrel: Meta-analysis. *Int J Cardiol* [Internet]. 2013;167:965–974. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2012.03.085>
65. Bhatt DL, Cryer BL, Liu Y, Hsieh WH, Doros G, Cohen M, et al. Proton-Pump Inhibitors Reduce Gastrointestinal Events Regardless of Aspirin Dose in Patients Requiring Dual Antiplatelet Therapy. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67:1661–1671.
66. Vaduganathan M, Cannon CP, Cryer BL, Liu Y, Hsieh WH, Doros G, et al. Efficacy and Safety of Proton-Pump Inhibitors in High-Risk Cardiovascular Subsets of the COGENT Trial. *Am J Med* [Internet]. 2016;129:1002–1005. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjmed.2016.03.042>
67. Agewall S, Cattaneo M, Collet JP, Andreotti F, Lip GYH, Verheugt FWA, et al. Expert position paper on the use of proton pump inhibitors in patients with cardiovascular disease and antithrombotic therapy. *Eur Heart J*. 2013;34:1708–1713
68. Schiller D, Maieron A, Schöfl R, Donnerer J. Drug fever due to a single dose of pantoprazole. *Pharmacology*. 2014;94:78–79.
69. Cundy T, Dissanayake A. Severe hypomagnesaemia in long-term users of proton-pump inhibitors. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2008;69:338–341.
70. Zlabek JA, Anderson CG. Lansoprazole-Induced Thrombocytopenia. *Ann Pharmacother*. 2002;36:809–811.
71. Wiciński M, Węclewicz MM, Miętkiewicz M, Malinowski B, Grześ E, Klonowska J. Potential mechanisms of hematological adverse drug reactions in patients receiving clozapine in combination with proton pump inhibitors. *J Psychiatr Pract*. 2017;23:114–120.
72. Aggarwal N. Drug-Induced Subacute Cutaneous Lupus Erythematosus Associated with Proton Pump Inhibitors. *Drugs Real World Outcomes*. 2016;3:145–154.
73. Shiraev TP, Bullen A. Proton Pump Inhibitors and Cardiovascular Events: A Systematic Review. *Heart Lung Circ*. 2018;27(4):443–450.
74. Corsonello A, Lattanzio F. Cardiovascular and non-cardiovascular concerns with proton pump inhibitors: Are they safe? *Trends Cardiovasc Med*. 2019;29(6):353–360.
75. Jaynes M, Kumar AB. The risks of long-term use of proton pump inhibitors: a critical review. *Ther Adv Drug Saf*. 2018;10:1-13. doi: 10.1177/2042098618809927. eCollection 2019
76. Clark DWJ, Strandell J. Myopathy including polymyositis: A likely class adverse effect of proton pump inhibitors? *Eur J Clin Pharmacol*. 2006;62:473–479.
77. Wiciński M, Malinowski B, Puk O, Górski K, Adamkiewicz D, Chojnacki G, et al. Possible effects of proton pump inhibitors on hearing loss development. *Biomed Res Int*. 2019;2019:1-10. doi: 10.1155/2019/4853695. eCollection 2019.
78. Ma T, Wu M, Jia S, Yang L. Proton pump inhibitors and the risk of colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Int J Colorectal Dis*. 2020; Aug 18.[Epub ahead of print]. doi: 10.1007/s00384-020-03717-5.
79. Hamdeh S, Micic D, Hanauer S. Drug-Induced Colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2020;30: S1542-3565(20)30614-5. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2020.04.069>
80. Fumery M, Kohut M, Gower-Rousseau C, Duhamel A, Brazier F, Thelu F, et al. Incidence, Clinical Presentation, and Associated Factors of Microscopic Colitis in Northern France: A Population-Based Study. *Dig Dis Sci*. 2017;62:1571–1579.
81. Lee SW, Ha EK, Yenova AÖ, Moon SY, Kim SY, Koh HY, et al. Severe clinical outcomes of COVID-19 associated with proton pump inhibitors: a nationwide cohort study with propensity score matching. *Gut*. 2020;gutjnl-2020-322248. [Epub ahead of print].
82. Gutiérrez-Valencia M, Martínez-Velilla N. Deprescription, what are we talking about? *Farm Hosp*. 2017;41:567–568.
83. Reeve E, Gnjidic D, Long J, Hilmer S. A systematic review of the emerging definition of “deprescribing” with network analysis: Implications for future research and clinical practice. *Br J Clin Pharmacol*. 2015;80:1254–1268.
84. Haastrup P, Paulsen MS, Begtrup LM, Hansen JM, Jarbøl DE. Strategies for discontinuation of proton pump inhibitors: A systematic review. *Fam Pract*. 2014;31:625–630.
85. Thompson W, Hogel M, Li Y, Thavorn K, O'Donnell D, McCarthy L, et al. Effect of a Proton Pump Inhibitor Deprescribing Guideline on Drug Usage and Costs in Long-Term Care. *J Am Med Dir Assoc* [Internet]. 2016;17:673.e1-673.e4. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jamda.2016.04.020>
86. Wermeling M, Himmel W, Behrens G, Ahrens D. Why do GPs continue inappropriate hospital prescriptions of proton pump inhibitors? A qualitative study. *Eur J Gen Pract*. 2014;20:174–180.
87. Katz PO. The advantages and adverse events associated with long-term use of proton pump inhibitors. *Gastroenterol Hepatol*. 2018;14:595–597.
88. Kinoshita Y, Ishimura N, Ishihara S. Advantages and disadvantages of long-term proton pump inhibitor use. *J Neurogastroenterol Motil*. 2018;24:182–196.
89. Nehra AK, Alexander JA, Loftus CG, Nehra V. Proton Pump Inhibitors: Review of Emerging Concerns. *Mayo Clin Proc* [Internet]. 2018;93:240–246. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2017.10.022>
90. 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. *Gastroenterology*. W.B. Saunders; 2017;152(4): 706–715.