



**Universidad
de La Laguna**

**INHIBIDORES DE LA BOMBA DE
PROTONES. ACTUALIZACIÓN SOBRE
SU USO CLÍNICO**

Trabajo de Fin de Grado

Nombre: **Alba Ocaña Acosta**

Curso: **2022/2023**

Tutora: **Esther Sánchez Sánchez**

CONTENIDO

ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS.....	3
RESUMEN.....	4
ABSTRACT	4
1. INTRODUCCIÓN.....	5
2. OBJETIVOS.....	7
3. METODOLOGÍA.....	8
3.1. Procedimiento de búsqueda.....	8
3.2. Criterios de inclusión y exclusión.....	8
3.3. Selección de artículos	8
4. DESCRIPCIÓN DEL GRUPO DE IBP	10
4.1. Estructura química.....	10
4.2. Mecanismo de acción	10
4.3. Características farmacocinéticas	11
4.4. Indicaciones recogidas en la ficha técnica.....	12
4.4.1. Gastroprotección secundaria a fármacos gastrolesivos	13
4.5. Posología.....	15
4.6. Reacciones adversas	16
4.7. Interacciones.....	17
5. INDICACIONES FUERA DE FICHA TÉCNICA	19
6. DURACIÓN Y DOSIS DEL TRATAMIENTO	23
7. ERRORES A EVITAR EN LA PRESCRIPCIÓN DE IBP.....	25
8. DESPRESCRIPCIÓN DE IBP	25
9. CONCLUSIONES	27
10. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	28

ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

AAS: Ácido Acetilsalicílico

AEMPS: Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios

AINE: Antiinflamatorios No Esteroideos

ATC: Grupo Anatómico-Químico-Terapéutico

DF: Dispepsia Funcional

DHD: Dosis por Habitante y Día.

ERGE: Enfermedad por Reflujo Gastroesofágico

FT: Ficha Técnica

GI: Gastrointestinal

HDA: Hemorragia Digestiva Alta

IBP: Inhibidores de la Bomba de Protones

INR: Razón Normalizada Internacional

ISRS: Inhibidores Selectivos de la Recaptación de Serotonina

PA: Principio Activo

PBE: Peritonitis Bacteriana Espontánea

PPI: Prescripciones Potencialmente Inadecuadas

RAM: Reacciones Adversas a Medicamentos

SNS: Sistema Nacional de Salud

RESUMEN

El descubrimiento de los inhibidores de la bomba de protones (IBP) ha mejorado el tratamiento de las enfermedades esogástricas, ya que son mucho más eficaces que cualquier otro antiulceroso, como los antihistamínicos H₂ o antiácidos. El problema es que se consideran fármacos seguros e inocuos, lo que lleva a los profesionales de la salud a prescribir de forma masiva e inadecuada estos fármacos, realizando indicaciones fuera de FT, de duración prolongada y a dosis excesivas, sin tener en cuenta las reacciones adversas que estos fármacos pueden provocar. Además, no se realiza un seguimiento de los pacientes que toman IBP, fundamental para evitar la aparición de dichos efectos adversos. Por tanto, en esta revisión se van a establecer pautas para un correcto uso de estos medicamentos, y así evitar poner en peligro la salud de los pacientes; además, gracias a un consumo adecuado, disminuirá el coste que supone al SNS.

ABSTRACT

The discovery of proton pump inhibitors (PPIs) has improved the treatment of oesophageal diseases, as they are much more effective than any other anti-ulcer drugs, such as H₂ antihistamines or antacids. The problem is that they are considered safe and innocuous drugs, which leads health professionals to massively and inappropriately prescribe these drugs, with off-label indications, prolonged duration and excessive doses, without taking into account the adverse effects that these drugs can cause. In addition, there is no monitoring of patients which take PPI, which is essential to prevent the occurrence of such adverse reactions. Therefore, this review will establish guidelines for the correct use of these drugs, to avoid endangering the health of patients; also, thanks to proper use, reduce the cost to the National Health System.

1. INTRODUCCIÓN

Los inhibidores de la bomba de protones (IBP) (código ATC-A02BC) son un grupo de fármacos antiulcerosos que se encargan de inhibir la secreción ácida gástrica para tratar enfermedades relacionadas con el ácido como el ERGE, gastropatía por AINEs, entre otras (1). Los IBP que se encuentran comercializados y financiados en España son cinco: **omeprazol, pantoprazol, lansoprazol, esomeprazol, rabeprazol** (1).

Actualmente es el grupo de fármacos que más se prescriben y consumen en nuestro país. Desde su descubrimiento, su uso ha ido en aumento a lo largo de los años (Figura 1) y con ello ha crecido el gasto farmacéutico hasta el punto de ser el primer grupo de fármacos que más gasto supone al SNS. En el año 2019 su consumo supuso un gasto de 413 millones de euros, llegándose a dispensar 66,1 millones de envases (2).

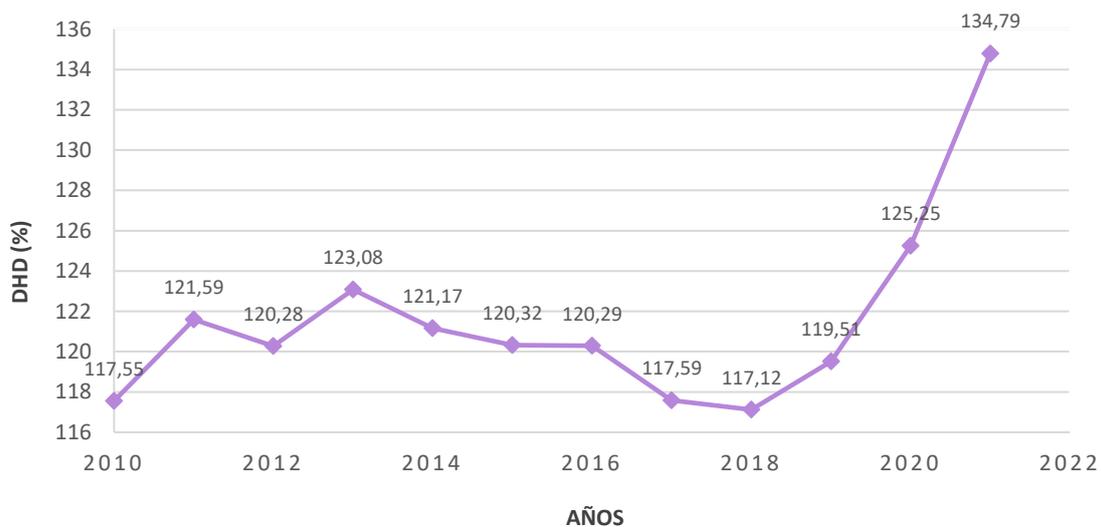


Figura 1. Consumo global (DHD) de IBP en España entre 2010 y 2021. Datos recopilados de (3)
DHD: Dosis por Habitante Día.

De todos ellos el IBP de elección es el **omeprazol**. Según datos del Informe Anual del SNS, en 2019 supuso un gasto de 48,5 millones de envases al año, lo que representa un 4,9 % sobre el total de medicamentos, y un 73,4 % sobre el total de los IBP (2). En cuanto a la DHD, en 2021 el consumo en España fue de 102,03, mientras que para todos los IBP (incluyendo el omeprazol) fue de 134,79 (3), lo que corrobora que es el IBP más usado, en un porcentaje bastante mayor que el resto (Figura 2). Por último, cabe destacar que el coste del tratamiento al día del omeprazol es de 0,1 euros, mucho menor que cualquier otro de su mismo grupo (2) (Tabla 1).

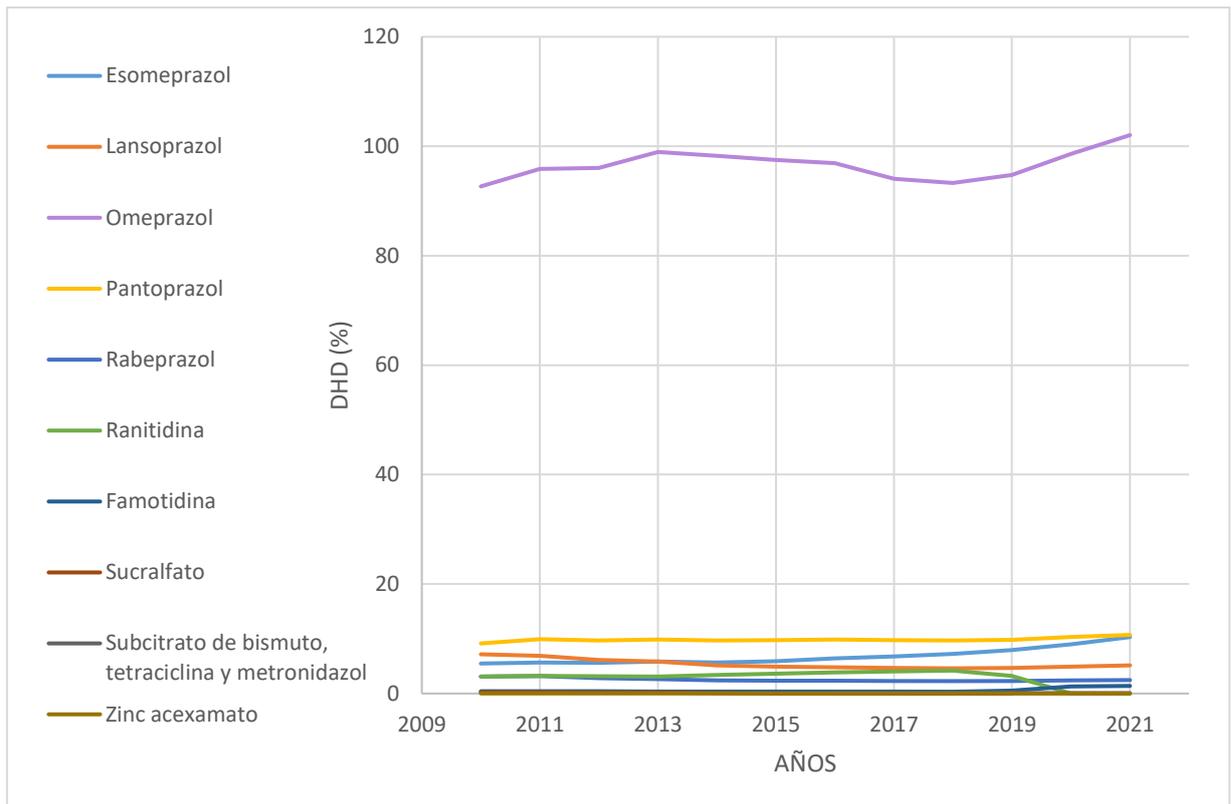


Figura 2. Ranking evolutivo de los antiulcerosos más consumidos en España entre 2010 y 2021. Datos recopilados de (3)

Presentación y PVP de los Inhibidores de la Bomba de Protones		
Principio activo	Presentación	Precio (€)
Omeprazol	20 mg, 28 cápsulas gastroresistentes	2,33
Esomeprazol	20 mg, 28 comprimidos	12,07
Lansoprazol	30 mg, 28 comprimidos	15,31
Pantoprazol	40 mg, 28 comprimidos	16,81
Rabeprazol	20 mg, 28 comprimidos	23,43

Tabla 1. PVP por envase de los diferentes IBP a dosis estándar. Datos recopilados de (4)

Se estima que en España se prescriben IBP un 70 % por encima de la media europea (5). Esto lleva a pensar en el posible mal uso que se está haciendo de los IBP a nivel hospitalario y extrahospitalario, tanto por la indicación por la cual se están prescribiendo, en la mayoría de casos como profilaxis de lesión gastroduodenal en pacientes con bajo o nulo riesgo gastrolesivo, como por la duración del tratamiento o por la dosis prescrita (5).

2. OBJETIVOS

El objetivo principal del presente trabajo es realizar una revisión sistemática sobre el uso que actualmente se está haciendo de los IBP. Para ello, se procederá a:

- 1) Describir indicaciones, duración del tratamiento y dosis de los diferentes IBP.
- 2) Revisar las interacciones más relevantes desde el punto de vista clínico.
- 3) Identificar las indicaciones no autorizadas para las que se prescriben estos fármacos.
- 4) Verificar el uso excesivo que se está haciendo de los IBP en clínica.
- 5) Establecer pautas para la correcta utilización de los IBP.

3. METODOLOGÍA

3.1. Procedimiento de búsqueda

La búsqueda de información se ha realizado mediante PubMed, usando la base de datos Medline. Se efectuó una búsqueda avanzada de tal manera que las palabras claves aparecieran en el título y/o resumen ***proton pump inhibitors, indications, acetylsalicylic acid, clopidogrel, risk long-term, practical consideration*** las cuales se usaron solas o en combinación usando marcadores booleanos *comillas* y *or*.

3.2. Criterios de inclusión y exclusión

Para acortar la búsqueda se aplicaron diversos criterios, como, por ejemplo, tomar solo artículos publicados en los últimos 10 años, ya que se trata de un trabajo de actualización (Tabla 2).

Criterios de inclusión	
<ul style="list-style-type: none"> ✚ Palabras claves presentes en el título y/o resumen. ✚ Idioma: inglés y español. ✚ Artículos originales y de tipo revisión y revisión sistemática. ✚ Disponibilidad de texto completo de manera gratuita ✚ Estudios publicados entre 2013 y 2023. 	<ul style="list-style-type: none"> ✚ Estudios realizados en humanos en pacientes mayores de 18 años. ✚ Indicaciones de los IBP ✚ Riesgo a largo plazo del uso de IBP ✚ Interacciones de los IBP con clopidogrel y AAS ✚ Consideraciones prácticas de los IBP

Tabla 2. Criterios de inclusión aplicados a la búsqueda bibliográfica. AAS, ácido acetilsalicílico; IBP, inhibidores de la bomba de protones.

Se excluyeron todos aquellos artículos que no cumplieran con tales criterios.

3.3. Selección de artículos

Una vez realizada la búsqueda, se revisaron los resúmenes, seleccionando aquellos artículos más relevantes para nuestro trabajo (Figura 3).

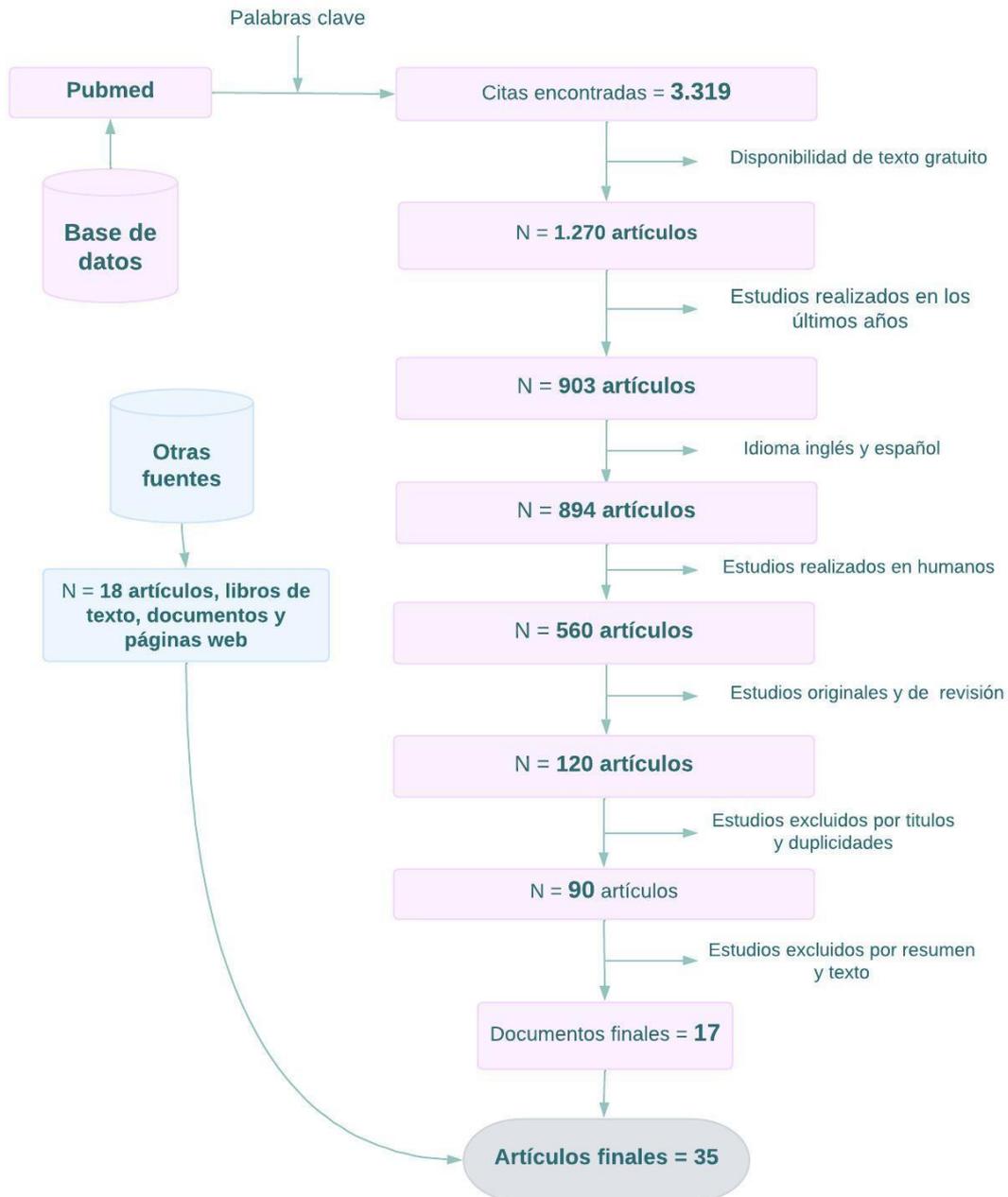


Figura 3. Diagrama de flujo de la estrategia de búsqueda.

Además de los artículos encontrados en Pubmed, se han utilizado otros 18 documentos por su relevancia para el trabajo, obtenidos a partir de la bibliografía de esta revisión, libros de texto y páginas web.

4. DESCRIPCIÓN DEL GRUPO DE IBP

4.1. Estructura química

Los IBP son derivados de benzimidazol. Esta estructura es común a todos los IBP, lo que varía son sus sustituyentes dando lugar a los diferentes PA de IBP (Figura 4) (6). Además, está en estudio un nuevo IBP, el tenatoprazol, que está formado por un derivado de imidazopiridina sustituido, pero aún no está disponible para uso clínico (6).

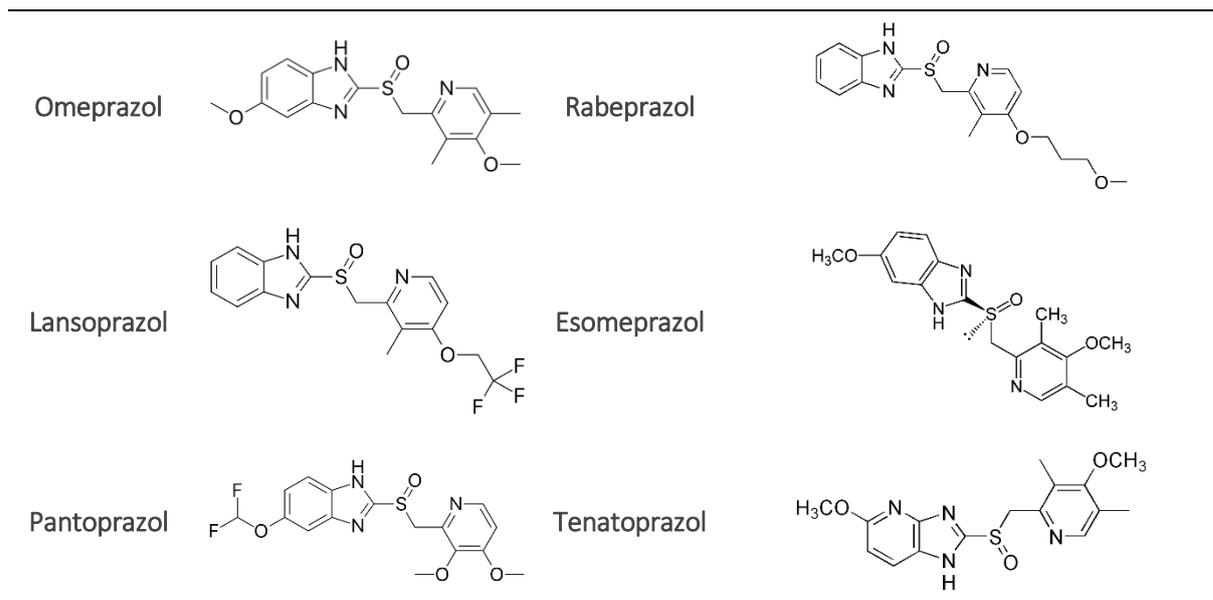


Figura 4. Estructura química de los diferentes IBP. Datos recopilados de (4)

4.2. Mecanismo de acción

Los IBP son profármacos que se activan cuando entran en el canalículo de la célula parietal de la mucosa gástrica. Una vez alcanzan dicho canalículo, se acumulan, porque a pH ácido se protonan, pasando a su forma ionizada, formándose una especie reactiva, la sulfenamida (4, 6, 7).

Esta especie forma puentes disulfuro permanentes con los residuos de cisteína de la enzima H⁺/K⁺-ATPasa, lo que bloquea la salida de protones al lumen del estómago, inhibiendo así, de forma irreversible, la formación de ácido clorhídrico en el estómago (Figura 5) (4, 6).

La acumulación de sulfenamida es imprescindible para conseguir el efecto prolongado de los IBP, puesto que esta acumulación mantiene bloqueada la enzima de forma

irreversible. Por tanto, para poder reestablecer la secreción de ácido gástrico se tendrá que sintetizar de nuevo la enzima H^+/K^+ -ATPasa (4, 8).

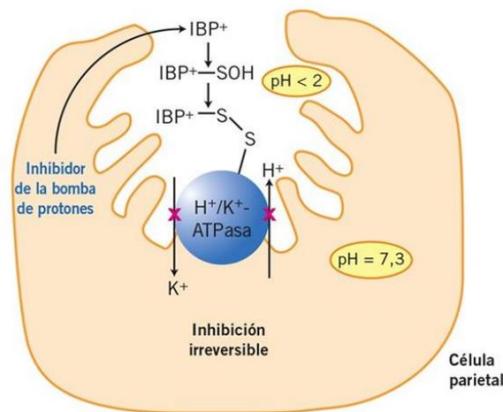


Figura 5. Mecanismo de acción de los IBP en el canalículo secretor de las células parietales gástricas. Datos recopilados de (9).

El efecto de estos medicamentos produce un incremento de pH en el estómago, aumentando aproximadamente a 3,5 - 4, dependiendo del PA, durante 24 horas (10).

4.3. Características farmacocinéticas

En la tabla 3 se observan diferentes características farmacocinéticas de los IBP para cada PA.

Parámetros/Procesos	Omeprazol	Lansoprazol	Pantoprazol	Rabeprazol	Esomeprazol
Biodisponibilidad (%)	30 - 40	91	77	52	64-90
AUC ($\mu\text{mol}\cdot\text{h/l}$)	1.04-2.23	6.52-8.96	5.22-14.90	4.37-4.79	3.88-4.32
$T_{m\acute{a}x}$ (h)	0.50-3.50	1.49-3.28	1.10-3.10	2.0-5.00	1.0-3.50
Unión a proteínas plasmáticas (%)	96	97-99	98	95	97
Metabolismo	Hepático	Hepático	Hepático	Hepático	Hepático
Metabolismo por sistema CYP450	CYP2C19 > CYP3A4	CYP2C19 = CYP3A4	CYP2C19 > CYP3A4	CYP2C19 = CYP3A4	CYP2C19 > CYP3A4
$t_{1/2}$ (h)	0.50-1.0	1.96-4.21	0.55-2.17	1.76-2.40	0.83-1.20

Tabla 3. Características farmacocinéticas de los IBP. Datos recopilados de (10).

AUC, área bajo la curva de concentración plasmática-tiempo; **$T_{m\acute{a}x}$** , tiempo que tarda en alcanzarse la concentración máxima; **$t_{1/2}$** , vida media.

Debido a su pKa (pKa = 4 - 5), los IBP se inactivan rápidamente en el estómago, por su pH ácido; por ello es necesario que, para vía oral, se formule con cubierta entérica (9). Cabe destacar la buena biodisponibilidad que presentan, exceptuando la del omeprazol, que es del 35 % tras la primera dosis, aunque llega a aumentar a un 60-65 % tras varios días de tratamiento (9).

Como podemos ver en la tabla 3, los IBP se metabolizan completamente en el hígado, gracias al sistema Citocromo P-450 (CYP), principalmente por las isoenzimas CYP2C19 y CYP3A4 (10). Una vez transformados a su metabolito inactivo, su eliminación se produce en su gran mayoría por vía renal, excepto el lansoprazol, el cual tiene como principal vía de eliminación la biliar (9, 10).

4.4. Indicaciones recogidas en la ficha técnica

Actualmente los IBP son el grupo de fármacos más eficaces en la reducción de la secreción del ácido gástrico (8, 11), por lo que se emplean en el tratamiento de primera línea en enfermedades esogástricas (1, 12). Son varias las indicaciones que se encuentran en la FT de los IBP (Tabla 4).

Indicaciones en pacientes adultos ≥ 18 años	Omeprazol	Lansoprazol	Pantoprazol	Rabeprazol	Esomeprazol
Tratamiento de úlceras gástricas y duodenales	✓	✓	✓	✓	
Tratamiento de esofagitis por reflujo		✓	✓		
Prevención de esofagitis por reflujo		✓	✓		
Erradicación <i>Helicobacter pylori</i> + tratamiento antibiótico	✓	✓		✓	✓
Tratamiento de úlceras gástricas y duodenales asociadas al uso de AINE	✓	✓			✓
Prevención de úlceras gastroduodenales asociadas al uso de AINE	✓	✓	✓		✓
Enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE)	✓	✓	✓	✓	✓
Síndrome Zollinger-Ellison	✓	✓	✓	✓	✓

Tabla 4. Indicaciones IBP recogidos en ficha técnica. Datos recopilados de (13). AINE, antiinflamatorios no esteroideos.

4.4.1. Gastroprotección secundaria a fármacos gastrolesivos

En este contexto, el término de gastroprotección se asocia al efecto gastroprotector que tienen los IBP en tratamiento con AINEs, y solo en pacientes con ciertos factores de riesgo (Tabla 5) (8). Sin embargo, se ha demostrado que los IBP también pueden ejercer este efecto protector en la mucosa gástrica asociado a otros fármacos (Tabla 6). De esta manera se consigue disminuir el riesgo de sufrir complicaciones GI.

Factores de riesgo
1) Antecedentes de úlcera y/o hemorragia digestiva alta (complicaciones GI)
2) Edad > 65 años (o > 60 años, según autores)
3) Dosis altas de AINEs y/o durante un tiempo prolongado
4) Terapia concomitante con: 2 AINEs, incluyendo AAS; anticoagulantes, antiplaquetarios, corticoides o ISRS.
5) Comorbilidad grave: Enfermedad cardiovascular, renal, hepática...

Tabla 5. Factores de riesgo GI. Datos recopilados de (1, 4, 8).

GI: gastrointestinal; AINEs, antiinflamatorios no esteroideos; AAS, ácido acetilsalicílico; ISRS, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina.

Fármaco/grupo de fármacos	Efecto gastrolesivo
Antiagregantes plaquetarios	<ul style="list-style-type: none"> • Especial precaución con el clopidogrel (8, 12, 14). • Reacciones adversas: hemorragia GI y úlcera gastroduodenal. • Prolongan el tiempo de hemorragia GI. • Se debe recomendar el uso de IBP en pacientes con factores de riesgo (edad > 65 años, uso conjunto con AINE, doble antiagregación).
	<hr/> <p>AAS, a dosis bajas 100 – 300 mg (8, 15).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aumenta el riesgo de hemorragia GI y úlceras/perforaciones. • El riesgo aumenta con la dosis. • Se debe recomendar el uso de IBP en pacientes con factores de riesgo.
Corticoides	<ul style="list-style-type: none"> • Entre sus reacciones adversas úlceras pépticas y hemorragia GI. • El riesgo se cuadruplica concomitante con AINEs, en este caso sí se recomienda tomar IBP (8, 16).
ISRS	<ul style="list-style-type: none"> • Pueden incrementar el riesgo de hemorragia, sobretodo en pacientes con (17):

	<ul style="list-style-type: none"> ○ antecedentes de trastornos hemorrágicos, ○ tratamiento concomitante gastrolesivo, ○ fármacos que afecten a la función plaquetaria, ○ pacientes mayores, etc. <ul style="list-style-type: none"> ● Se recomienda el uso de IBP en estas situaciones (8).
Anticoagulantes	<ul style="list-style-type: none"> ● Entre sus reacciones adversas frecuentes se encuentra la hemorragia GI, sobretudo en pacientes susceptible como personas mayores, comorbilidad, antecedentes... (4, 8) ● Se recomienda IBP cuando existan factores de riesgo.

Tabla 6. Efecto gastrolesivo de diferentes grupos de fármacos.

GI, gastrointestinal; AAS, ácido acetilsalicílico; ISRS, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina.

Para determinar si se deben administrar IBP con otros fármacos, se debe establecer el nivel de riesgo del paciente (Tabla 7).

Clasificación del riesgo GI		
Nivel de riesgo	Factores de riesgo	Indicación de gastroprotección
Riesgo bajo	✓ No hay factores de riesgo	No existe riesgo, NO indicado IBP
Riesgo moderado	✓ 1 o 2 factores de riesgo	Omeprazol 20 mg/día, mientras esté en tratamiento con AINEs, AAS, anticoagulantes, corticoides y/o ISRS.
Riesgo alto	<ul style="list-style-type: none"> ✓ 2 o más factores de riesgo ✓ Historia de complicaciones ulcerosas previas (hemorragia, perforación). ✓ Edad > 75 años 	Determinar si el beneficio es mayor que el riesgo a la hora de prescribir estos fármacos. Si no, valorar otra alternativa.

Tabla 7. Clasificación del riesgo gastrointestinal. Modificada de (1).

GI: gastrointestinal; AINEs, antiinflamatorios no esteroideos; AAS, ácido acetilsalicílico; ISRS, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina.

Este efecto gastroprotector de los IBP queda reflejado en los **criterios STOPP/START (18)**. Son criterios que se pueden aplicar para prevenir PPI en pacientes mayores de 65 años. Así, se recogen como PPI dos criterios STOPP (Tabla 8).

Prescripciones potencialmente inadecuadas (criterios STOPP)

- ✓ AAS con antecedentes de enfermedad ulcerosa péptica sin uso concomitante de IBP porque aumenta el riesgo de recurrencia de la úlcera péptica (criterio C2).
- ✓ AINE con otro antiagregante sin tratamiento profiláctico con IBP, ya que aumenta el riesgo de enfermedad ulcerosa péptica (criterio C11).

Tabla 8. PPI recogidos en los criterios STOP/START. Datos recopilados de (18).
AAS, ácido acetilsalicílico; IBP, inhibidores de la bomba de protones.

4.5. Posología

En la tabla 9 se observan las diferentes presentaciones de los IBP comercializados en España, duración máximo de tratamiento y momento de administración.

	Omeprazol	Esomeprazol	Lansoprazol	Pantoprazol	Rabeprazol
Dosis baja (mg)	10	-	15	20	10
Dosis estándar (mg)	20	20	30	40	20
Dosis alta (mg)	40	40	60	80	40
Vía de administración	Oral, IV	Oral, IV	Oral	Oral, IV	Oral
Duración del tratamiento	Máximo: 4 – 8 semanas <i>Excepciones:</i> Profilaxis de úlcera gastroduodenal provocada por AINEs/AAS en pacientes de riesgo. Mantener dosis estándar de IBP al día, hasta finalizar tratamiento con AINEs (13).				
Momento de administración	<ul style="list-style-type: none"> • Se recomienda que la administración de IBP sea por la mañana, después de un ayuno prolongado, entre 30 – 60 minutos antes del desayuno. • La cantidad de H⁺/K⁺-ATPasa presente en las células parietales es mayor, y, por tanto, se conseguirá inhibir un mayor número de enzimas, disminuyendo la salida de protones al lumen del estómago (8, 9). 				

Tabla 9. Posología de los IBP. Datos recopilados de (4, 8, 9, 13).

IV, Intravenoso; IBP, inhibidores de la bomba de protones; H⁺/K⁺-ATPasa, bomba de protones.

4.6. Reacciones adversas

El uso a largo plazo de IBP se ha asociado con efectos adversos graves aunque poco frecuentes (8), aun así se deberá revisar el beneficio-riesgo del consumo de los mismos. Se han descrito numerosas RAM (Tabla 10), aunque con algunas de ellas existe una gran controversia entre los distintos autores (8).

-
- 1) **Aumento del riesgo de sufrir infecciones entéricas y extraintestinales**, sobre todo por *Clostridium difficile*, *Salmonella* y *Campylobacter* (7, 8).
 - 2) **Dificultad en la absorción de minerales y vitaminas**: Déficit de vitamina B12, hierro, magnesio y/o calcio (7, 8).
 - **Hipomagnesemia**: es una RAM de gran relevancia (19).
 - 3) **Cáncer gástrico, hipersecreción ácida de rebote y/o hipergastrinemia** (1, 7, 8)
 - 4) **Disbiosis gástrica** (20)
 - 5) **Peritonitis bacteriana espontánea**, en pacientes cirróticos (21)
 - 6) Aumento del riesgo de sufrir **neumonía adquirida en la comunidad** (7, 8)
 - 7) Nefropatías (7, 8, 22)
 - **Nefritis tubulointersticial aguda**: es una RAM de gran relevancia (22).
 - **Enfermedad Renal Crónica**
 - 8) **Riesgo de fracturas óseas** (7, 8, 10)
 - 9) **Riesgo cardiovascular** (23)
 - 10) **Demencia** (7, 8, 24)
-

Tabla 10. Reacciones adversas de los IBP.
RAM, reacciones adversas a medicamentos.

En la figura 6 se recoge un esquema de las distintas RAM con sus posibles mecanismos subyacentes y consecuencias clínicas.

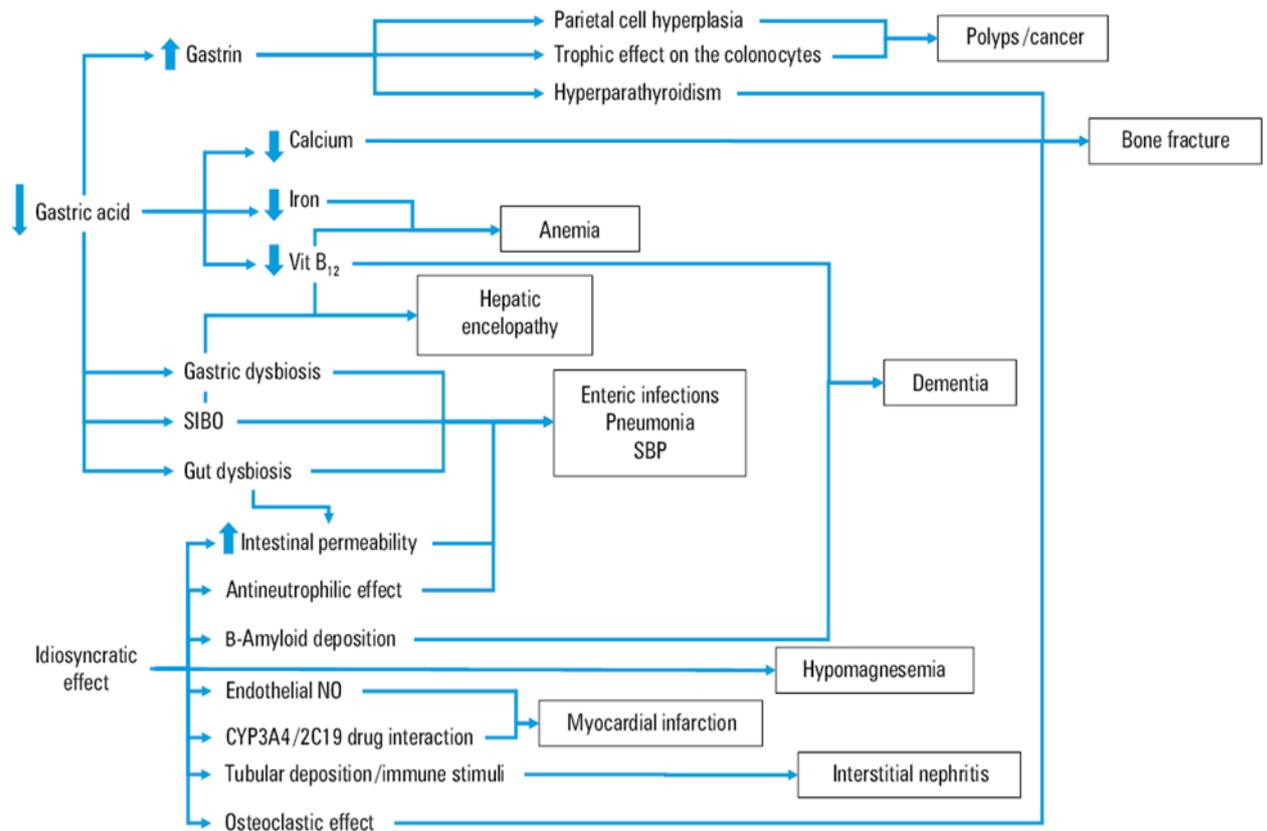


Figura 6. Efectos secundarios y posibles mecanismos del tratamiento a largo plazo con IBP. Tomada de de (25).

SIBO, Small Intestine Bacterial Overgrowth; NO, nitrogen monoxide; SBP, Spontaneous bacterial peritonitis.

4.7. Interacciones

Los IBP pueden dar lugar a numerosas interacciones por diferentes mecanismos (Tabla 11):

1. **Aumento del pH gástrico** (4, 26), lo que conlleva modificaciones en la absorción, aumentando o disminuyendo la concentración plasmática de otros fármacos:
 - a. Aumenta la absorción de **digoxina, AAS** (9, 13, 26).
 - b. Disminuye la absorción de **itraconazol, ketoconazol, erlotinib** (9, 13, 26).
2. **Competición por el citocromo P-450:** La mayoría de interacciones ocurren con el omeprazol y esomeprazol, puesto que son inhibidores moderados de la isoenzima CYP2C19. Mientras que el lansoprazol, pantoprazol y rabeprazol tienen baja afinidad por el sistema CYP, por lo que están asociados con menor incidencia de interacciones (26).

Principio activo	Observaciones
Clopidogrel (4,14,27)	<ul style="list-style-type: none"> ● Clopidogrel es un profármaco que se debe transformar a su metabolito activo mediante CYP2C19, la cual es inhibida cuando se administra en concomitancia con omeprazol o esomeprazol. Por tanto, reduce la Cp del metabolito activo de clopidogrel, disminuyendo su efecto antiagregante. ● Evitar administración junto con omeprazol y esomeprazol (inhibidores de CYP2C19).
Diazepam (13, 8, 26)	<ul style="list-style-type: none"> ● Disminuye en un 45 % el aclaramiento del diazepam, puesto que está mediado por CYP2C19 y CYP3A. Esto conlleva un aumento de la concentración en plasma, provocando sedación intensa y más duradera. ● Ocurre fundamentalmente con inhibidores moderados de CYP2C19: omeprazol y esomeprazol. ● Se recomienda, disminuir la dosis de diazepam.
Inhibidores de la proteasa del VIH (4, 13, 26)	<ul style="list-style-type: none"> ● Contraindicado el uso de esomeprazol junto con nelfinavir o atazanavir, porque disminuye la eficacia de estos últimos, al aumentar el pH gástrico. Se ha observado que disminuye la concentración plasmática de los metabolitos farmacológicamente activos en un 75-92%.
Metrotexato (MXT) (8, 13, 28)	<ul style="list-style-type: none"> ● Aumenta la concentración plasmática de MXT, debido a una disminución de su aclaramiento, cuando se administra en concomitancia con IBP. ● Fundamentalmente con omeprazol, esomeprazol y pantoprazol ● No administrar IBP cuando se utilicen dosis altas de MTX
Anticoagulantes orales (warfarina y acenocumarol) (4, 8, 13)	<ul style="list-style-type: none"> ● Evitar administración con omeprazol y esomeprazol, puesto que pueden aumentar el INR de pacientes tratados con anticoagulantes. ● Se recomienda monitorizar el INR.
Inductores enzimáticos (4, 13)	<ul style="list-style-type: none"> ● Rifampicina y Hierba de San Juan ● Inducen el CYP2C19 y CYP3A4, provocando disminución de los niveles séricos de los IBP.

Tabla 11. Interacciones más relevantes de IBP.

INR, Razón Normalizada Internacional; IBP, inhibidores de la bomba de protones.

5. INDICACIONES FUERA DE FICHA TÉCNICA

Como se comentaba en la introducción del trabajo, desde el descubrimiento de los IBP en 1989 (5), su uso ha ido en aumento a lo largo de los años, en gran medida debido al uso indiscriminado e inadecuado que se está haciendo. Esto supone un gran problema sobretodo en pacientes mayores con múltiples morbilidades, además del gasto farmacéutico innecesario que conlleva.

En España se considera que entre el 54 - 69 % de las prescripciones que se realizan de IBP son inadecuadas (5), siendo un factor de riesgo la hospitalización. Según un estudio realizado en un hospital español (5), un 28,7 % de los pacientes estaban ya en tratamiento con IBP, al 82,6% se le prescribió IBP durante su hospitalización y al 54,8 % se les recomendó el uso de IBP tras su hospitalización. De estas prescripciones se consideró inadecuada el 74,5%, 61,3% y 80,2% respectivamente.

Otro estudio reveló que el 63,3% de los pacientes hospitalizados recibió IBP de manera inadecuada (5). Se analizaron también los informes al alta, en los que se observó que solo en el 32,7% de los pacientes el uso de IBP estaba basado en la evidencia científica, aunque de este porcentaje solo era adecuado su uso en un 35% de los pacientes después de 6 meses de tratamiento (5).

Se ha publicado que entre el 25 y el 86% de las personas mayores (edad \geq de 75 años) que consumen IBP han tenido una PPI (11). Por un lado, porque no se lleva a cabo una evaluación periódica del tratamiento, y por otro, porque se asocian al tratamiento crónico del paciente, es decir, los IBP se pautan a largo plazo sin reevaluación. En cualquier caso, el uso inadecuado y excesivo de estos fármacos, sobretodo en pacientes mayores, aumenta el riesgo de sufrir RAM, aumentando su morbilidad.

Por tanto, el uso excesivo que se está haciendo de los IBP, tanto por indicaciones fuera de FT, como por la duración del tratamiento o la dosis, suponen PPI que ponen en peligro la salud de los pacientes (12). En la Tabla 12 se recogen algunas de las situaciones en las que se suele hacer un uso inadecuado de IBP.

Situaciones en las que no es adecuado el tratamiento con IBP

- 1) Corticoides o ISRS en monoterapia*
- 2) Profilaxis de gastropatía en pacientes en tratamiento crónico con AINE/AAS/COXIB con edad < 65 años o sin otros factores de riesgo*
- 3) Tratamiento con anticoagulantes (heparinas de bajo peso molecular, warfarina) en pacientes sin factores de riesgo*
- 4) Tratamiento con antibióticos o quimioterapia*
- 5) Pacientes con hepatopatía crónica e hipertensión portal*
- 6) Pacientes con gastritis atrófica multifocal*
- 7) Pacientes con gastrectomía parcial o total*
- 8) Pacientes con pirosis de origen funcional (secundaria a transgresiones dietéticas o estilo de vida)*
- 9) Dispepsia en pacientes sin síntomas funcionales de síndrome de distrés posprandial (dismotilidad)*
- 10) Pacientes polimedificados*
- 11) Pirosis en embarazadas^l.*

Tabla 12. Situaciones en las que no es adecuado el uso de IBP. Modificada de (8).

*Nivel de evidencia moderado; grado de recomendación fuerte.

^l En general no está indicado en embarazadas (30)

ISRS, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina; IBP, inhibidores de la bomba de protones; AINE, antiinflamatorios no esteroideos; AAS, ácido acetilsalicílico; COXIB, inhibidores de la ciclooxigenasa 2 (COX-2)

A continuación, se describen algunas enfermedades y fármacos asociadas con una PPI de IBP.

Dispepsia funcional

La DF no se caracteriza por una hipersecreción ácida gástrica, sin embargo, por su sintomatología y por la ausencia de otros fármacos efectivos, lleva a los médicos a la prescripción masiva de IBP. Además, el éxito de IBP en DF oscila entre el 10-30%, es decir, no existe beneficio significativo (12). Aun así, se puede llevar a cabo un tratamiento de prueba, a corto plazo, de entre 4-8 semanas, con dosis bajas de IBP (8, 12).

Enfermedades cardíacas

A los pacientes con enfermedades cardíacas se les ha recetado IBP como profilaxis de úlceras por estrés, cuando han tenido que ser ingresados en la UCI; esto conlleva su sobreutilización, puesto que se quedan con esta medicación pautada de manera crónica (11).

Enfermedad metabólica

Un ejemplo serían aquellos pacientes con diabetes mellitus que toman hipoglucemiantes orales. Estos fármacos tienen como RAM síntomas gastrointestinales (náuseas, vómitos, diarrea, hinchazón, dolor abdominal) por lo que se les receta un IBP para reducir dichos síntomas, sin embargo, no existe evidencia científica que corrobore este beneficio (11).

Cirrosis hepática

La prescripción de IBP en pacientes cirróticos es una práctica clínica muy común. Sin embargo, según la evidencia científica el uso de estos fármacos aumenta el riesgo sufrir enfermedades infecciosas, como la PBE y la infección por *C. difficile* (12, 18). Otro efecto negativo de su uso en pacientes cirróticos es que la vida media del IBP aumenta, lo que conlleva a un aumento de su concentración plasmática y con ello, el riesgo de toxicidad (18). Además, en este tipo de pacientes la secreción ácida gástrica está disminuida, por lo que no sería necesario su uso como profilaxis en complicaciones pépticas (5, 8). Por tanto, **se desaconseja el uso de IBP en pacientes cirróticos**, puesto que no existe evidencia científica que corrobore beneficios sobre el uso de los mismos. Sin embargo, sí está establecido que su uso supone un gran riesgo para la salud de estos pacientes (8, 21).

Pacientes con gastritis atrófica multifocal y pacientes con gastrectomía parcial o total

No se recomienda el uso de IBP en estos pacientes, porque en ellos, la secreción de ácido está reducida (12).

Corticoides

En tratamientos con corticoides a corto plazo pueden aparecer úlceras gastroduodenales debido al estrés, y a largo plazo, además de lo comentado, hemorragias GI (4, 8, 16); sin embargo, el riesgo relativo es muy bajo (8). Por tanto, estaría indicada la administración concomitante de IBP, pero individualizando el tratamiento, es decir, quedaría indicado en pacientes con riesgo moderado (8).

Anticoagulantes

Como ya se ha comentado previamente, entre sus RAM se encuentra el riesgo de hemorragia GI (4, 13, 29). Sin embargo, solo estaría indicado en aquellos pacientes con factores de riesgo (8) (Tabla 5), por ejemplo personas anticoaguladas, con antecedentes de HDA o úlcera péptica asociado a otros fármacos gastrolesivos (AINEs, ISRS...) (8). Por tanto, se ha de individualizar la profilaxis con IBP.

Antiagregantes plaquetarios

Como se ha comentado previamente (Tabla 6), los antiagregantes se asocian con efectos gastrolesivos, siendo responsables del 14,5 % de las HDA que se producen (8). Cabe destacar el AAS, que aumenta la probabilidad de complicaciones GI (8, 15), mientras mayor sea la dosis, mayor será la probabilidad. Por tanto, se deberá asociar el uso profiláctico de IBP junto con AAS, siempre y cuando se traten de pacientes con factores de riesgo (5, 8, 12). Es muy importante el uso de IBP en terapia antiplaquetaria dual de clopidogrel y AAS, ya que el uso de ambos antiplaquetarios de manera conjunta está asociado con grave riesgo de hemorragia digestiva. No obstante, recordemos que el omeprazol y esomeprazol inhiben la CYP2C19, isoenzima por la que es metabolizado el clopidogrel a su metabolito activo, lo que disminuye la eficacia de este último (27). Por tanto, cuando sea necesario un IBP en terapia dual antiplaquetaria con clopidogrel se recomienda el uso de pantoprazol o rabeprazol que no provocan la inhibición de dicha isoenzima, de esta manera evitamos que disminuya la eficacia del clopidogrel (12).

IBP en el embarazo ¿riesgo fetal?

Según diversos estudios, durante el primer trimestre de embarazo se observa un ligero riesgo de malformaciones y defectos cardíacos congénitos (30). Aunque no se consideran fármacos teratógenos, los IBP atraviesan la placenta lo que puede provocar déficit en la morfogénesis fetal y malformaciones congénitas. Por tanto, el médico deberá sopesar el riesgo-beneficio de la toma de IBP en mujeres embarazadas.

Otras situaciones

Según mi experiencia en prácticas tuteladas, el grupo de medicamentos que más se prescribe y dispensa es sin duda el de los IBP. Tanto a nivel de oficina de farmacia como

a nivel hospitalario, el fármaco más dispensado de este grupo es el omeprazol; también es el más dispensado sin receta médica, puesto que muchos pacientes creen que el omeprazol funciona como protector gástrico frente a su medicación, e incluso, muchos lo utilizan para prevenir o tratar la acidez y reflujo provocado por las comidas.

La mayoría de prescripciones con IBP se hace a pacientes polimedicados, pero es muy llamativo que también se hace a pacientes con cualquier tratamiento antibiótico o antineoplásico. Sin embargo, se ha demostrado que estos medicamentos no provocan daño en la mucosa gástrica, ni interfieren con la secreción de ácido gástrico, por lo que no se necesita la administración concomitante con IBP (12). Respecto a los **pacientes polimedicados**, ocurre lo mismo. Así, un estudio realizado en un hospital español concluye que la causa más frecuente de PPI fue el uso de IBP como protector gástrico, (52 %) en pacientes con politerapia que no recibían fármacos gastrolesivos (31), pese a que esta indicación no se encuentra dentro de FT, ni en las guías clínicas. Solo está autorizado el uso de IBP en pacientes polimedicados que cumplan los criterios de la tabla 5.

6. DURACIÓN Y DOSIS DEL TRATAMIENTO

La duración y dosis del tratamiento depende de la patología para la cual esté indicado el IBP, pero por lo general, no debe sobrepasar las 4-8 semanas (4, 8). Sin embargo, en el día a día nos encontramos con prescripciones crónicas, sobre todo en pacientes mayores polimedicados sin tener asociado fármacos gastrolesivos, que van a tomar IBP de manera crónica. Esto puede ser debido a la asociación equivocada de los IBP con cualquier medicación, aunque no afecte a la mucosa gástrica, por parte de los profesionales de salud. Solo en algún caso excepcional, y para el tratamiento de enfermedades esogástricas, se puede asociar IBP como tratamiento de larga duración pero se debe usar la dosis efectiva más baja pudiendo incluir el uso intermitente de estos IBP (31, 32). Es el caso de la ERGE, pero incluso en ellos, tras un período de tratamiento adecuado y con la enfermedad controlada, debe llegarse a suspender el tratamiento para evitar reacciones adversas como la hipersecreción ácida gástrica, que provocaría recidiva de la sintomatología (8, 31, 32).

Como se mencionó anteriormente, la duración del tratamiento establecida para los IBP en las distintas indicaciones varía entre 4 y 8 semanas. Como muestra, se recoge el caso del omeprazol en la tabla 13.

Patología	Dosis y tiempo de tratamiento
Úlcera gástrica y duodenal	Omeprazol oral 20 mg/día 4-8 semanas → Si existe mala respuesta incrementar a 40 mg/día 4 semanas
Síndrome Zollinger-Ellison	<ul style="list-style-type: none"> • IV: Inicialmente omeprazol 60 mg/24 horas. Ajustar en función de la respuesta. • Oral: Inicialmente omeprazol 60 mg/24 horas. Dosis de mantenimiento 20-120 mg/24 horas (dosis superiores a 89mg/24h fraccionar en dos tomas)
Profilaxis úlceras gastroduodenales por AINE/AAS en pacientes de riesgo	Omeprazol oral 20 mg/día
Profilaxis úlcera de estrés*	Omeprazol IV 20 mg/día
Erradicación <i>Helicobacter pylori</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Omeprazol oral 40 mg + 500 mg claritromicina + 1 g amoxicilina c/12 horas 7 días. • Paciente positivo en H. pylori después de estas pautas, repetir tratamiento 7 días más.
Hemorragia digestiva alta*	Omeprazol 80 mg, Bolo vía IV + omeprazol 40 mg IV c/8 horas o perfusión IV 8 mg/hora durante 72 horas
ERGE sintomática	Omeprazol oral 20 mg/día 4-8 semanas → En casos graves subir dosis a 40 mg 4-8 semanas

Tabla 13. Dosis, vía de administración y duración del tratamiento con omeprazol según la patología. Datos recopilados de (4, 5, 8, 13).

*Nivel de evidencia: moderado; grado de recomendación: fuerte.

IBP, inhibidores de la bomba de protones; AAS, ácido acetilsalicílico; AINEs, antiinflamatorios no esteroideos; IV, intravenoso; ERGE, enfermedad por reflujo gastroesofágico

7. ERRORES A EVITAR EN LA PRESCRIPCIÓN DE IBP

Son muchas las situaciones erróneas que pueden darse, pero en general, las más frecuentes se resumen en la tabla 14.

- Prescribir IBP cuando su indicación no se encuentra recogida en ficha técnica.
- Establecer **pautas no recomendadas**, es decir, superar la dosis y duración recomendadas del tratamiento de cada patología.
- **Retirar tratamientos crónicos de manera brusca**, puesto que esto puede provocar hipersecreción ácida de rebote.
- No tener en cuenta el **riesgo de sangrado gastrointestinal de fármacos gastrolesivos**, como por ejemplo, los AINEs, en cuyo caso debería de administrar el IBP como prevención

Tabla 14. Situaciones de uso inadecuado del IBP. Tomada de (1).
IBP, inhibidores de la bomba de protones; AINEs, antiinflamatorios no esteroideos.

8. DESPRESCRIPCIÓN DE IBP

La desprescripción es un proceso fundamental que consiste en la retirada de un medicamento, inapropiado, supervisado por un profesional de la salud, con el objetivo de gestionar la polimedición y mejorar los resultados en salud (Figura 7) (1, 8).

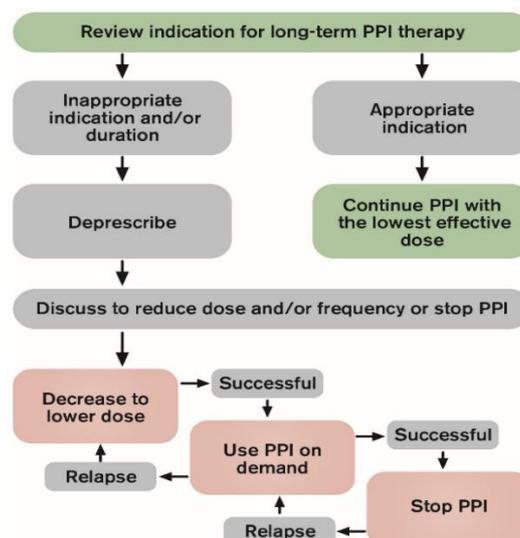


Figura 7. Diagrama de flujo sobre los pasos principales para la desprescripción o no de los IBP. Tomada de (33).
PPI, proton pump inhibitors.

Para ciertos fármacos como los IBP, esta retirada debe ser gradual, disminuyendo la dosis hasta conseguir finalmente la retirada del fármaco, sobre todo si se prescriben dosis elevadas o se está haciendo un uso inadecuado (8, 34). En muchas ocasiones, se prescriben estos fármacos sin una reevaluación médica periódica, ni seguimiento farmacoterapéutico por parte del farmacéutico (31), lo que supone un gran riesgo para la salud de los pacientes. En la tabla 15 se recogen situaciones en las que se debe considerar la desprescripción de IBP.

Candidatos a retirada de IBP	Observaciones
Pacientes con tratamiento crónico de IBP (> de 6 meses)	1) Reducción gradual de la dosis semanalmente, evitando la hipersecreción ácida de rebote
Pacientes con tratamiento a dosis altas	2) Suspender el tratamiento
Pacientes asintomáticos > de 3 meses	
Pacientes con PPI	
Pacientes con indicación adecuada, pero la duración del tratamiento excede las recomendaciones	1) > 4 semanas en dispepsia 2) > 8 semanas ERGE Se debería iniciar el proceso de reducción de dosis paciente asintomáticos después de 3 meses de tratamiento.
Pacientes que hayan completado tratamiento de úlceras gastroduodenales o tratamiento erradicador de <i>Helicobacter pylori</i>	En estos casos no hace falta retirada gradual de IBP, puesto que la duración del tratamiento es relativamente corta, no hay riesgo de sufrir hipersecreción ácida de rebote.

Tabla 15. Candidatos a desprescripción del tratamiento con IBP. Datos recopilados de (1, 8, 10, 35). IBP, inhibidores de la bomba de protones; ERGE, enfermedad por reflujo gastroesofágico; PPI, prescripciones potencialmente inadecuadas.

Otra manera de reducir gradualmente el uso de IBP consiste en **aumentar el intervalo de la dosis pautada**, tomarlo cada 2 – 3 días, en vez de tomarlo a diario (8).

9. CONCLUSIONES

1. La revisión bibliográfica realizada ha puesto de manifiesto el uso inadecuado que se está haciendo actualmente de los IBP, sobre todo en pacientes polimedicados.
2. Las PPI son debidas principalmente a las indicaciones del IBP, muchas fuera de FT y sin evidencia clínica, así como a la duración y dosis del tratamiento, que suelen ser más elevados de lo que realmente necesita el paciente.
3. Tanto las PPI, como la automedicación, responden principalmente, a la creencia errónea de que sirven para proteger la mucosa gástrica frente a cualquier medicamento, sea o no gastrolesivo.
4. Otra indicación inadecuada del IBP, por parte de la población en general, es su uso para prevenir la acidez o reflujo tras comidas copiosas.
5. En general, no se hace un seguimiento farmacoterapéutico de estos fármacos, por parte de los profesionales de la salud, que permita su correcto uso y evite la aparición de reacciones adversas.
6. El uso de IBP como gastroprotector y en pacientes polimedicados, queda limitado a ciertos grupos de fármacos como AINEs, AAS, ISRS, y solo en pacientes con factores de riesgo.
7. Las indicaciones y posología, autorizadas para estos medicamentos son las recogidas en sus FT.

10. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- (1) Bañón Morón N., Montes Gómez E., Alonso Rivero J.M., Pérez Mendoza J.M., Castellano Cabrera J.L., De la Nuez Viera F. Prescripción razonada de IBP. BOLCAN [Internet] 2015 [consultado el 18 de febrero de 2023]; 7(1); 1-8. Disponible en: https://www3.gobiernodecanarias.org/sanidad/scs/content/0bd95e0c-2952-11e5-bfb0-bdcd7104fbae/BOLCAN_Vol7_N1_PRESCRIPCION_RAZONADA_IBP.pdf.
- (2) Lacruz Gimeno P, Benedí González A, Estévez Pérez E, Fraga Fuentes M.D, González Gil I, Pérez Zarza MdC, et al. Prestación Farmacéutica en el Sistema Nacional de Salud, 2020-2021 [Internet] 2022 [consultado el 18 de febrero de 2023]. Disponible en: https://www.sanidad.gob.es/estadEstudios/estadisticas/sisInfSanSNS/tablasEstadisticas/InfAnualSNS2020_21/Informe_PrestacionFarmaceutica_2020-21.pdf
- (3) AEMPS. Utilización de medicamentos antiulcerosos en España. Observatorio de uso de medicamentos [Internet]. Madrid: 2021 [actualizado el 15 de octubre de 2021; consultado el 18 de febrero de 2023]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentos-de-uso-humano/observatorio-de-uso-de-medicamentos/informes/>
- (4) Consejo General de Colegios de Farmacéuticos. BOT PLUS [Internet]. Madrid: 1985 [actualizado en 2023; consultado el 18 de febrero de 2023]. Disponible en: <https://botplusweb.farmaceuticos.com/>
- (5) De la Coba C, Argüelles-Arias F, Martín-de-Argila C, Júdez J, Linares A, Ortega-Alonso A, et al. Proton-pump inhibitors adverse effects: a review of the evidence and position statement by the Sociedad Española de Patología Digestiva. Revista Española Enfermedades Digestivas [Internet]. 2016 [consultado el 18 de febrero de 2023]; 108(4): 207–24. Disponible en: [doi: 10.17235/reed.2016.4232/2016](https://doi.org/10.17235/reed.2016.4232/2016).
- (6) Strand DS, Kim D, Peura DA. 25 Years of Proton Pump Inhibitors: A Comprehensive Review. Gut Liver [Internet] 2017 Jan 15 [consultado el 18 de febrero de 2023]; 11(1):27-37. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.5009/gnl15502>
- (7) M Michael Wolfe M. Proton pump inhibitors: Overview of use and adverse effects in the treatment of acid related disorders. UpToDate [Internet] 2022 [consultado el 18 de

febrero de 2023]. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/proton-pump-inhibitors-overview-of-use-and-adverse-effects-in-the-treatment-of-acid-related-disorders>

(8) Saiz Ladera GM, Pejenaute Labari ME, García Pascual JN. Actualización en la prescripción de inhibidores de la bomba de protones. Qué hacer y qué no hacer. SEMERGEN [Internet] 2021 [consultado el 20 de febrero de 2023]; 47(4):267-279. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-medicina-familia-semergen-40-articulo-actualizacion-prescripcion-inhibidores-bomba-protones--S1138359320303518>

(9) Lorenzo Fernández P, Moreno González A, Leza Cerro J.C, Lizasoain Hernández I, Moro Sánchez M.A, Portolés Pérez A. Farmacología básica y clínica. Velázquez. 19a ed. Madrid: Médica Panamericana; 2017.

(10) Yu L-Y, Sun L-N, Zhang X-H, Li Y-Q, Yu L, Yuan Z-Q-Y, et al. A review of the novel application and potential adverse effects of proton pump inhibitors. Adv Ther [Internet] 2017 [consultado el 20 de febrero de 2023]; 34(5):1070–86. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28429247/>

(11) Delcher A, Hily S, Boureau AS, Chapelet G, Berrut G, de Decker L. Multimorbidities and overprescription of proton pump inhibitors in older patients. PLOS ONE [Internet] 2015 [consultado el 20 de febrero de 2023]; 10(11):e0141779. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0141779>

(12) 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”. Digestive Liver Disease [Internet] 2018 [consultado el 20 de febrero de 2023]; 50(9):894–902. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.dld.2018.07.004>

(13) AEMPS. Centro de información de medicamentos (CIMA) [Internet]. Madrid: 2004 [actualizado el 14 de diciembre de 2017; consultado el 20 de febrero de 2023]. Disponible en: <https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html>

(14) CIMA. Ficha técnica clopidogrel Cinfamed 75 mg comprimidos recubiertos con película EFG [Internet]. Navarra; 2009 [actualizado en 2021; consultado el 22 de febrero

de 2023]. Disponible en:

https://cima.aemps.es/cima/dohtml/ft/71622/FT_71622.html

(15) CIMA. Ficha técnica ácido acetilsalicílico Stada 100 mg comprimidos gastroresistentes EFG [Internet]. Barcelona; 2012 [actualizado en 2019; consultado el 22 de febrero de 2023]. Disponible en:

https://cima.aemps.es/cima/dohtml/ft/76237/FT_76237.html

(16) CIMA. Ficha técnica prednisona cinfa 10 mg comprimidos [Internet]. Navarra; 2012 [actualizado en 2020; consultado el 22 de febrero de 2023]. Disponible en:

https://cima.aemps.es/cima/dohtml/ft/75649/FT_75649.html

(17) CIMA. Ficha técnica citalopram bexal 30 mg comprimidos recubiertos con película [Internet]. Navarra; 2004 [actualizado en 2021; consultado el 22 de febrero de 2023].

Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dohtml/ft/65994/FT_65994.html

(18) Delgado Silveira E, Montero Errasquín B, Muñoz García M, Vélez-Díaz-Pallarés M, Lozano Montoya I, Sánchez-Castellano C, et al. Mejorando la prescripción de medicamentos en las personas mayores: una nueva edición de los criterios STOPP-START. Revista Española Geriatria Gerontología [Internet] 2015 [consultado el 28 de febrero de 2023]; 50(2):89–96. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-revista-espanola-geriatria-gerontologia-124-articulo-mejorando-prescripcion-medicamentos-personas-mayores-S0211139X14002236>

(19) AEMPS. Nota informativa: riesgo de hipomagnesemia asociado a los medicamentos inhibidores de la bomba de protones [Internet]. Madrid: AEMPS; 2011 [actualizado 23 de diciembre de 2011; consultado el 6 de marzo de 2023]. Disponible en:

https://www.aemps.gob.es/informa/notasinformativas/medicamentosusohumano-3/seguridad-1/2011/ni-muh_27-2011/

(20) Bruno G, Zaccari P, Rocco G, Scalese G, Panetta C, Porowska B, et al. Proton pump inhibitors and dysbiosis: Current knowledge and aspects to be clarified. World J Gastroenterology [Internet] 2019 [consultado el 6 de marzo de 2023]; 25(22):2706–19.

Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3748/wjg.v25.i22.2706>

(21) Hwang S.J, Lee DH, Koh S-J, Kim JW, Park H.S, Kim B.G, et al. Correlation between proton pump inhibitors and the complications of liver cirrhosis: A systematic review and meta-analysis. Turkish Journal of Gastroenterology [Internet] 2022 [consultado el 6 de marzo de 2023]. 33 (1): 44–52. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.5152/tjg.2022.20689>

(22) Boletín mensual de seguridad de la AEMPS sobre medicamentos de uso humano del mes de diciembre de 2022 [Internet]. Madrid: AEMPS; 2023 [actualizado el 8 de febrero de 2023; consultado el 6 de marzo de 2023]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/informa/boletin-mensual-de-seguridad-de-la-aemps-sobre-medicamentos-de-uso-humano-del-mes-de-diciembre-de-2022/>

(23) Ariel H, Cooke J.P. Cardiovascular risk of proton pump inhibitors. Methodist Debaquey Cardiovascular Journal [Internet] 2019 [consultado el 8 de marzo de 2023]; 15(3): 214–9. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.14797/mdcj-15-3-214>

(24) Ortiz-Guerrero G, Amador-Muñoz D, Calderón-Ospina C.A, López-Fuentes D, Nava Mesa M.O. Proton Pump Inhibitors and Dementia: Physiopathological Mechanisms and Clinical Consequences. Neural Plasticity [Internet] 2018 Mar 21 [consultado el 8 de marzo de 2023]. 2018: 5257285. Disponible en: <https://doi.org/10.1155/2018/5257285>

(25) Castellana C, Pecere S, Furnari M, Telese A, Matteo MV, Haidry R, et al. Side effects of long-term use of proton pump inhibitors: practical considerations. Polish Archives of Internal Medicine [Internet] 2021 [consultado el 9 de marzo de 2023]; 131(6): 541–9. Disponible en: <https://www.mp.pl/paim/issue/article/15997/>

(26) Wedemeyer R-S, Blume H. Pharmacokinetic drug interaction profiles of proton pump inhibitors: an update. Drug Safety [Internet] 2014 [consultado el 9 de marzo de 2023]; 37(4): 201–11. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24550106/>

(27) AEMPS. Interacción de clopidogrel con los inhibidores de la bomba de protones: Actualización de la información y recomendaciones de uso. Madrid: AEMPS; 2010 [actualizado el 27 de abril de 2010; consultado el 9 de marzo de 2023]; Disponible en: https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2010/NI_2010-04_clopidogrel.htm.

(28) Bezabeh S, Mackey AC, Kluetz P, Jappara D, Korvick J. Accumulating evidence for a drug-drug interaction between methotrexate and proton pump inhibitors. *Oncologist* [Internet] 2012 [consultado el 9 de marzo de 2023]; 17(4): 550–4. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3336837/>

(29) CIMA. Ficha técnica Aldocumar 10 mg comprimidos. [Internet]. Barcelona; 2009 [actualizado en 2021; consultado el 10 de marzo de 2023]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dohtml/ft/32864/FT_32864.html

(30) Choi A, Noh Y, Jeong HE, Choi E-Y, Man KKC, Han JY, et al. Association between proton pump inhibitor use during early pregnancy and risk of congenital malformations. *JAMA Network Open* [Internet] 2023 Jan 10 [consultado el 26 de marzo de 2023]; 6(1):e2250366. Disponible en: <https://jamanetwork.com/journals/jamanetworkopen/fullarticle/2800163>

(31) Fuentes-Valenzuela E, Díez Redondo P, Tejedor-Tejada J, Nájera-Muñoz R, Sánchez-Delgado L, Maroto-Martín C. Tratamiento con inhibidores de la bomba de protones. ¿Realmente lo necesita el paciente? *SEMERGEN* [Internet] 2022 [consultado el 28 de marzo de 2023]; 48(2):82–7. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-medicina-familia-semergen-40-articulo-tratamiento-con-inhibidores-bomba-protones-S1138359321002665>

(32) Farrell B, Pottie K, Thompson W, Boghossian T, Pizzola L, Rashid FJ, et al. Deprescribing proton pump inhibitors: Evidence-based clinical practice guideline. *Canadian Family Physician* [Internet] 2017 [consultado el 28 de marzo de 2023]; 63(5):354–364. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5429051/>

(33) Helgadottir H, Bjornsson ES. Problems associated with deprescribing of proton pump inhibitors. *International Journal Molecular Sciences* [Internet] 2019 [consultado el 28 de marzo de 2023]; 20(21):5469. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/ijms20215469>

(34) García de Paredes Esteban J.C, Abdelkader Maanan M. Protocolo de uso racional de los inhibidores de la bomba de protones. Ministerio de Sanidad [Internet] 2020

[consultado el 28 de marzo de 2023]; 2 (1). Disponible en:
https://ingesa.sanidad.gob.es/bibliotecaPublicaciones/publicaciones/periodicasRevistas/docs/2020/ProtocolosC_V2_N1_2020.pdf

(35) Agirrezabala J.R, Aizpurua I, Albizuri M, Alfonso I, Armendáriz M, Asensio A, Barrondo S, Callén M, Domingo S, Elola M, Etxeberria A. Inhibidores de la bomba de protones (IBP): Recomendaciones de uso. INFAC [Internet] 2016 [consultado el 30 de marzo de 2023]; 24(8); 45-51. Disponible en: https://www.osakidetza.euskadi.eus/contenidos/informacion/cevime_infac_2016/es_def/adjuntos/INFAC_24_n_8_%20IBP%20recomendaciones.pdf