



FACULTAD DE FARMACIA

Grado en Farmacia

“RIESGO DE RESULTADOS NEGATIVOS DE LA MEDICACIÓN ASOCIADOS A INHIBIDORES DE LA BOMBA DE PROTONES EN PACIENTES POLIMEDICADOS”

Memoria de Trabajo Fin de Grado

Sant Joan d'Alacant

Febrero 2022

Autor: María Cañas Lara

Modalidad: Revisión bibliográfica

Tutor: Enrique Barraión Catalán



ÍNDICE

1	RESUMEN.....	4
2	INTRODUCCIÓN.....	5
3	OBJETIVOS	8
4	MATERIAL Y MÉTODOS	9
5	RESULTADOS.....	12
6	DISCUSIÓN.....	25
7	CONCLUSIONES	38
8	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	39



AGRADECIMIENTOS

A mi familia, sobre todo a mis padres y mis hermanos. Gracias por el apoyo incondicional que me habéis dado siempre. Por estar siempre a mi lado y por confiar en mí más que yo misma. Todos mis méritos son el resultado de vuestro sacrificio.

A mi tutor, Enrique Barraón, por acompañarme y guiarme en este camino. Gracias por estar ahí siempre que lo he necesitado para resolver mis dudas e implicarte tanto.

A Raúl, por haber empezado y terminado esta etapa a mi lado y ser mi pilar fundamental cada día. Por haberlo hecho todo tan fácil.

A la gran familia que me ha dado esta etapa universitaria. Gracias por formar parte de la etapa más bonita de mi vida y por haberlo hecho todo tan fácil. Por haber sido siempre un hombro donde poder apoyarme. Por poder llamaros hogar a 300km de casa. En especial agradecer a María M., por no soltarme nunca de la mano, por ser compañera y sobre todo amiga.

“Tu actitud, no tu aptitud, determinará tu altitud”. Zig Ziglar.

1 RESUMEN

Introducción → Como consecuencia del creciente uso de inhibidores de la bomba de protones (IBP) en los últimos años, se ha planteado preocupación por las posibles reacciones adversas y/o interacciones con otros fármacos clínicamente relevantes. Los IBP son inhibidores irreversibles de la enzima ATPasa H⁺/K⁺. Actualmente los principios activos comercializados en España son omeprazol, pantoprazol, lansoprazol, rabeprazol y esomeprazol.

Objetivos → investigar si existe asociación entre el uso de IBP y los efectos adversos e interacciones descritos en la bibliografía existente.

Material y métodos → Revisión bibliográfica de 20 publicaciones empleando los motores de búsqueda Pubmed, Cochrane Library, Scopus, Medes, Web of Science y Embase. **Palabras clave:** *“proton pump inhibitors”, “polypharmacy”, “negative results” y “adverse effects”.*

Resultados → tras llevar a cabo la revisión de los artículos seleccionados se ha documentado mayor riesgo de infecciones gastrointestinales y respiratorias, hipomagnesemia, enfermedad renal y riesgo cardiovascular en pacientes usuarios de IBP. En el caso de efectos adversos tales como, hiponatremia, neoplasia gástrica, enfermedad hepática, deficiencia de vitamina B₁₂, deficiencia de hierro e hipersecreción ácida de rebote se requieren más estudios para poder establecer asociación con el consumo de IBP. Con respecto a el riesgo de fracturas y demencia en relación con el uso de IBP, no se ha logrado establecer asociación significativa con la bibliografía existente. Haciendo referencia a las interacciones documentadas con mayor frecuencia, se ha observado mayor riesgo de interacción al administrar IBP de forma concomitante con clopidogrel, acenocumarol, Warfarina, diazepam, escitalopram, citalopram y palbociclib.

Conclusiones → El posible riesgo de efectos adversos a largo plazo no debería ser concluyente para suspender el tratamiento con IBP en pacientes con una indicación apropiada. En relación con las interacciones, una posible estrategia para resolver o minimizar el riesgo de interacción podría ser, suspender el tratamiento con IBP y/o encontrar una alternativa adecuada.

2 INTRODUCCIÓN

Los inhibidores de la bomba de protones (IBP) son inhibidores irreversibles de la enzima ATPasa H^+/K^+ gástrica en las células parietales e inhiben la secreción de ácido ⁽¹⁾. Poseen una semivida en plasma corta (1 a 2 horas), pero su efecto es más prolongado debido a que la inhibición irreversible requiere la síntesis de nuevas bombas de protones para reanudar la secreción ácida. Se comercializaron a finales de la década de 1980, convirtiéndose en los fármacos más importantes para la supresión del ácido debido a su óptima farmacocinética y su eficacia superior frente a los antagonistas de los receptores de histamina (AR_{H_2}), anticolinérgicos y análogos sintéticos de prostaglandinas ^(2,3). Presentan pocos efectos adversos como consecuencia de su especificidad:

- El enzima que inhiben está presente solamente en las células parietales.
- Su lugar de acción es el único del organismo con un pH tan bajo.
- Al protonarse son incapaces de volver a atravesar la membrana de la célula parietal o volver a la circulación general.
- Una vez activados reaccionan rápidamente con su diana ⁽⁴⁾.

Los IBP comercializados actualmente son derivados de benzimidazol: moléculas orgánicas heterocíclicas formadas por un resto de piridina y benzimidazol unidos por un grupo metilsulfinilo ⁽³⁾. En la actualidad, en España se comercializan cinco principios activos: omeprazol (**figura 1**), esomeprazol (**figura 2**), lansoprazol (**figura 3**), rabeprazol (**figura 4**) y pantoprazol (**figura 5**), siendo omeprazol el IBP más utilizado ⁽⁵⁾. Debido a los diferentes valores de pKa, la reactividad de cada IBP difiere y las dosis son diferentes de un IBP a otro. En la tabla adjunta se muestra la equivalencia terapéutica con respecto a la dosis, para los diferentes tipos de IBP comercializados (**Tabla 1**) ⁽⁶⁾.

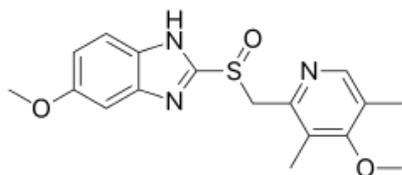


Figura 1. Molécula de omeprazol.

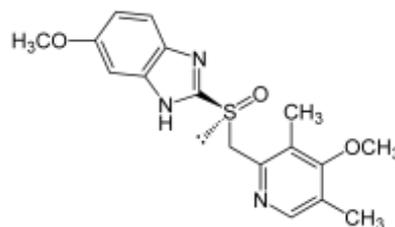


Figura 2. Molécula de esomeprazol.

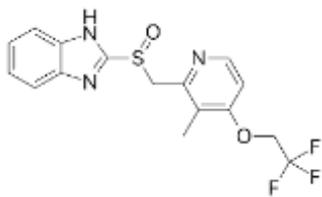


Figura 3. Molécula de lansoprazol.

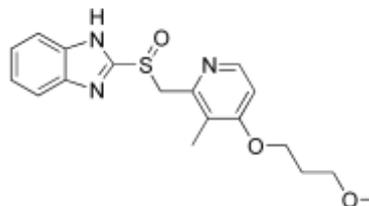


Figura 4. Molécula de rabeprazol.

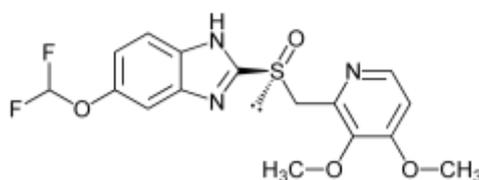


Figura 5. Molécula de pantoprazol.

Tipo de IBP	Dosis habitual de tratamiento
Omeprazol	20 mg
Esomeprazol	40 mg
Lansoprazol	30 mg
Pantoprazol	40 mg
Rabeprazol	20 mg

Tabla 1. Descripción de los IBP comercializados en España y sus equivalentes terapéuticos ⁽⁶⁾.

En cuanto a la indicación de los IBP, inicialmente se comercializaron para el tratamiento y prevención de síntomas y enfermedades relacionados con el ácido gástrico ⁽²⁾, siendo actualmente los fármacos de elección para múltiples patologías relacionadas con la secreción de ácido ⁽⁵⁾. Son considerados la primera línea para el tratamiento de esofagitis, enfermedad por reflujo gastroesofágico, úlcera péptica, prevención de úlceras asociadas a antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), síndrome de Zollinger-Ellison, esófago de Barrett, úlcera crónica idiopática, problemas hemorrágicos digestivos y dispepsia funcional, entre otros. En combinación con antibióticos, los IBP también forman parte del tratamiento para la erradicación de *Helicobacter pylori* ^(3,7).

Debido a la creciente prescripción y consumo de IBP en los últimos años, se ha incrementado la preocupación de los profesionales de la salud por la posible aparición de problemas relacionados con los medicamentos (PRM) y los consiguientes resultados negativos de la medicación (RNM), destacando reacciones adversas, prescripciones inadecuadas o interacciones con otros fármacos clínicamente relevantes, siendo especialmente vulnerables pacientes de edad avanzada y/o polimedicados. Generalmente, se considera como paciente polimedicado a aquel que es tratado con 5 o más medicamentos, siendo frecuentes pacientes ancianos con múltiples patologías crónicas y simultáneas.⁽⁵⁾ Para este perfil de paciente la duración óptima para el tratamiento de úlceras, así como minimizar la secreción de ácido de rebote es de 8 semanas,⁽²⁾ pero se ha observado que en la mayoría de los pacientes la duración del tratamiento es superior a la duración estándar recomendada⁽¹⁾. Se ha sugerido que entre el 25% y el 70% de los pacientes que toman IBP carecen de indicación adecuada⁽⁷⁾. A pesar de presentar un balance beneficio-riesgo favorable, y considerarse fármacos seguros no están exentos de presentar interacciones fármaco-fármaco y/o efectos adversos⁽⁵⁾.

Con respecto a los efectos a corto plazo, están bien documentados⁽¹⁾, siendo frecuente dolor de cabeza, mareos, erupción cutánea, náuseas, dolor abdominal, estreñimiento o diarrea. No se han descrito eventos adversos graves derivados del tratamiento a corto plazo⁽⁶⁾. El problema surge con el tratamiento de IBP a largo plazo. Se han planteado diferentes hipótesis sobre su seguridad, puesto que el tiempo de observación en los estudios epidemiológicos suele ser demasiado corto para la detección de síntomas y/o enfermedades que se desarrollan a largo plazo, así como los factores de confusión no medidos⁽¹⁾. Se han documentado efectos adversos derivados del uso prolongado de IBP, tales como un mayor riesgo de infecciones gastrointestinales y respiratorias, hipomagnesemia, hiponatremia, fracturas óseas, neoplasia gástrica, enfermedad renal, enfermedad hepática, demencia, absorción deficiente de nutrientes, riesgo cardiovascular, hipersecreción ácida de rebote, entre otros^(1,8). Si bien, con diversos niveles de evidencia y en determinados casos resultados contradictorios, así como sesgos en los resultados obtenidos⁽⁹⁾. Los efectos

adversos parecen estar causados principalmente como consecuencia de la hipoacidez gástrica, generada como efecto esperado del fármaco, que simultáneamente puede causar daño de forma directa o indirecta ⁽¹⁾.

También se han descrito interacciones fármaco-fármaco tras la administración concomitante de IBP con otros fármacos. La interacción más documentada es IBP en combinación con clopidogrel ⁽¹⁰⁾. Otros fármacos como warfarina, acenocumarol, escitalopram, citalopram, diazepam y palbociclib también son responsables de las posibles interacciones derivadas del uso concomitante con IBP. El uso de IBP puede reducir el metabolismo de otros fármacos, así como la inhibición del CYP450, provocando un aumento de las concentraciones plasmáticas y una menor eliminación del fármaco, pudiendo generar toxicidad ^(5,11).

Desde el punto de vista farmacéutico, el seguimiento farmacoterapéutico se considera esencial para mejorar la calidad de vida de pacientes frágiles y polimedicados. La revisión de los medicamentos prescritos a los pacientes se considera un método de cribado rápido para detectar PRM, tales como tratamientos no adecuados, interacción fármaco-fármaco, entre otros y prevenir RNM asociados al uso o fallo en el uso de medicamentos ⁽⁵⁾. Por lo tanto, de cara a la puesta en marcha de nuevas medidas y/o protocolos de atención farmacéutica específicos, es necesario conocer en detalle la información actual que hay sobre la aparición de PRM y RNM relacionadas con esta familia de fármacos.

3 OBJETIVOS

El principal objetivo de esta revisión es investigar si existe realmente asociación entre el uso de IBP y los efectos adversos descritos, así como interacciones con los fármacos mencionados anteriormente. Para ello se plantean los siguientes objetivos secundarios:

- Realizar una búsqueda de los trabajos relacionados con el consumo de IBP a largo plazo.
- Identificar los principales efectos adversos descritos en los mismos.

- Identificar las principales interacciones derivadas del uso concomitante con IBP.
- Valorar su nivel de evidencia y relevancia clínico-farmacéutica.
- Conocer las principales consideraciones prácticas para el manejo clínico.

4 MATERIAL Y MÉTODOS

Revisión bibliográfica llevada a cabo mediante la comparación y análisis exhaustivo de las publicaciones obtenidas empleando como motores de búsqueda: Pubmed, Cochrane Library, Scopus, Medes, Web of Science y Embase. Las búsquedas se llevaron a cabo durante el último trimestre de 2021. Para ello se han empleado como descriptores: **(Tabla 2)**

Pregunta PIO	DeSC	MeSH
<i>Intervención</i>	Inhibidores de la bomba de protones (IBP)	Proton pump inhibitors
<i>Población</i>	Polifarmacia	Polypharmacy
<i>Resultado</i>	Resultados negativos Efectos adversos	Negative results Adverses effects

Tabla 2. Descriptores DeSC y MeSH empleados para llevar a cabo la búsqueda bibliográfica.

Referente a los criterios de inclusión, se han tenido en cuenta los artículos publicados en los últimos 5 años (2017-2021), se ha limitado solo a los estudios con humanos y con respecto al idioma solo publicaciones en castellano y/o inglés, con el objetivo de evitar una traducción errónea pudiendo dar lugar a un sesgo de información.

Con respecto a los criterios de exclusión, no se han tenido en cuenta los artículos publicados con anterioridad a 2017, especies diferentes a humanos, así como determinados artículos que no fueron gratuitos y tampoco permitían libre acceso a través de la institución UMH.

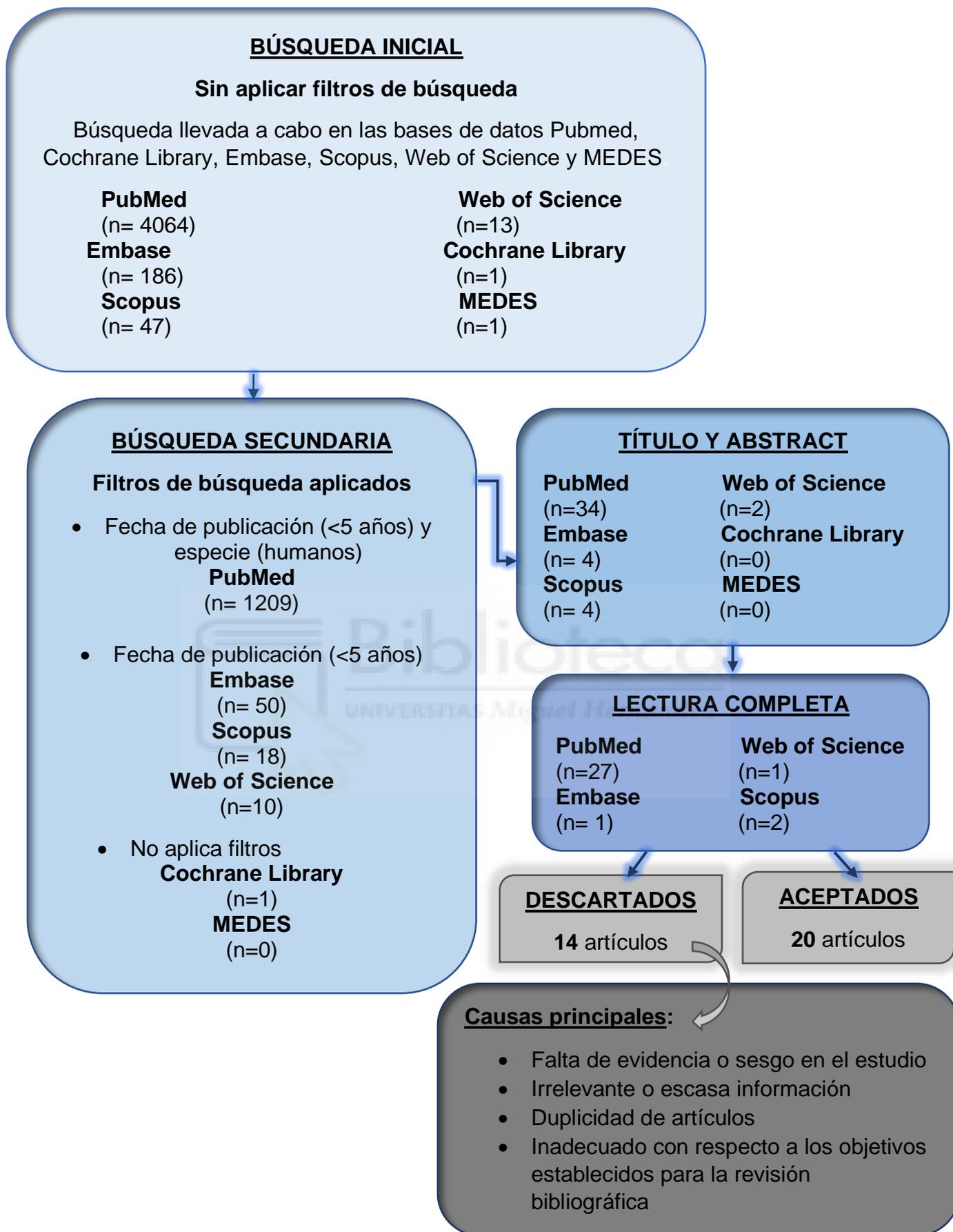


Figura 6. Diagrama de flujo de criterios de selección de publicaciones.

Los artículos recopilados inicialmente fueron seleccionados en base al título y el resumen y posteriormente en una segunda revisión mediante lectura completa y minuciosa del contenido de cada publicación.

Con respecto a los resultados obtenidos a través del motor de búsqueda **PubMed**, se realizaron búsquedas independientes con los diferentes descriptores; *“proton pump inhibitors”*, *“polypharmacy”*, *“negative results”* y *“adverse effects”*. Para llevar a cabo la ecuación final de búsqueda se aplicaron operadores booleanos, “AND” en el caso del descriptor *“proton pump inhibitors”* y “OR” para los descriptores *“polypharmacy”*, *“negative results”* y *“adverse effects”* en la búsqueda para obtener resultados que incluyan al menos alguno de los descriptores mencionados, incluido en todos los casos el descriptor *“proton pump inhibitors”*. El empleo de operadores booleanos ha sido como consecuencia de no obtener ningún resultado al incorporar los cuatro descriptores asociados en una misma ecuación de búsqueda.

En referencia a **Cochrane Library** y **Medes** se emplearon los cuatro descriptores asociados para obtener resultados. Con respecto a los motores de búsqueda **Embase** y **Scopus** se emplearon los descriptores: *“proton pump inhibitors”*, *“polypharmacy”* y *“adverse effects”*, quedando excluido el descriptor *“negative results”*, puesto que en ninguno de los dos motores de búsqueda se obtuvieron resultados con el descriptor mencionado. Por último, en el motor de búsqueda **Web of Science** se emplearon los cuatro descriptores para la obtención de resultados, llevando a cabo dos ecuaciones de búsqueda, por un lado, se incluyeron los descriptores *“proton pump inhibitors”*, *“polypharmacy”* y *“adverse effects”* y por otro lado *“proton pump inhibitors”*, *“polypharmacy”* y *“negative results”*, puesto que al asociar los cuatro descriptores no se obtuvieron resultados.

También se empleó el libro de Química farmacéutica “An Introduction to Medicinal Chemistry” de Graham L. Patrick.

5 RESULTADOS

En primer lugar, en el trabajo publicado por Martínez López en 2017 ⁽⁵⁾, se llevó a cabo un estudio en cuanto al uso racional de los IBP en 1186 prescripciones de omeprazol y se observó que en torno al 30 % de los pacientes no se había establecido indicación para el tratamiento con IBP. El 70% restante presentaban prescripciones con indicación, correspondiendo la mayoría a protección frente al riesgo de gastrolesión causado por AINEs y en menor proporción a pacientes con reflujo o dispepsia. Se observó que aproximadamente la mitad de los pacientes con riesgo de RNM asociado no tenían ninguna indicación aprobada para el tratamiento. En este mismo estudio, también se analizaron las patologías concomitantes más frecuentes en pacientes tratados con IBP: hipertensión arterial, dislipemia, diabetes, artrosis, enfermedad cardíaca isquémica, accidentes cerebrovasculares, depresión y fibrilación auricular, por lo que se deben tener en cuenta dichas patologías como posible causa del efecto adverso, antes de establecer asociación entre el uso de IBP y el riesgo de efectos adversos.

Por otro lado, con respecto a la preocupación actual sobre el riesgo de efectos adversos asociados al uso de IBP a largo plazo, en el trabajo de Peter Fentz Haastrup et al. publicado en 2018 ⁽⁶⁾ se realizó una revisión de múltiples publicaciones con el objetivo de identificar los posibles efectos adversos más frecuentes:

Gastroenteritis infecciosa

Se ha planteado la hipótesis de que la hipoclorhidria (disminución de la secreción gástrica de ácido clorhídrico), inducida por el uso prolongado de IBP puede afectar al mecanismo de defensa natural contra las bacterias ingeridas, provocando colonización bacteriana, flora intestinal alterada y mayor susceptibilidad de sufrir infecciones entéricas. En el estudio prospectivo publicado por Yingxi Chen et al. en 2016 ⁽¹²⁾, se incluyeron 38019 participantes con el objetivo de establecer asociación entre el consumo de IBP y el riesgo de hospitalización por gastroenteritis infecciosa con una duración aproximada de

seguimiento de los pacientes de 4 años. Se obtuvo como resultado un riesgo de hospitalización significativamente mayor en pacientes tratados con IBP con un valor de Hazard ratio (HR) de 1,4 (IC del 95%; 1,2-1,5), mientras que en usuarios de ARH₂ no se asoció el consumo de ARH₂ con la hospitalización por gastroenteritis infecciosa (HR=0,9; IC del 95%: 0,7–1,1). También se destacó que dicho riesgo no difirió significativamente según el tipo de IBP empleado.

De igual manera, en el estudio publicado por Peter Fentz Haastrup et al. en 2018 ⁽⁶⁾, se evaluó la asociación entre el uso de IBP y el riesgo de infección, encontrándose un riesgo relativo (RR) significativo de 3,33 (IC del 95%, 1,84-6,02), lo cual indica que sí existe dicha relación.

En cuanto al microorganismo causante de estas infecciones, se ha observado que los principales agentes patógenos causantes de las mismas son *Clostridium difficile*, *Salmonella sp.* y *Campylobacter sp.*

Con respecto a la infección causada por *C.difficile*, en el estudio llevado a cabo por Peter Fentz Haastrup et al. ⁽⁶⁾ se observó mayor riesgo de diarrea causada por *C.difficile*, tanto incidente como recurrente obteniéndose un valor de odds ratio (OR) de 1,74 (IC del 95%, 1,47-2,85) para infección incidente y un valor de OR=2,52 (IC del 95%, 1,6-5,44) para infección recurrente, estableciéndose asociación significativa en ambos casos, viéndose incrementada dicha asociación al combinar el uso de IBP con el tratamiento con antibióticos (OR= 1,96; IC del 95%; 1,03–3,7). En cuanto a la infección por *Salmonella sp.*, se observó un RR=4,2 (IC del 95%, 2,2-7,9) para dicha asociación. Por último, en el caso de infección causada por *Campylobacter sp.*, se evaluó un RR de 3,5 (IC del 95%: 1,1-12).

Neumonía

Se ha planteado la hipótesis de que la hipoclorhidria inducida por IBP también puede provocar que el contenido gástrico contenga más bacterias y la microaspiración de dicho contenido puede inducir colonización bacteriana pulmonar, provocando neumonía. Los resultados obtenidos han sido contradictorios, posiblemente causado por no tener en cuenta factores de riesgo

importantes como tabaquismo, estilo de vida, entre otros, considerados factores de confusión⁽⁶⁾. Una revisión sistemática llevada a cabo por Li-Yuan Yu et al. en 2017⁽¹³⁾ formada por 8 estudios observacionales, estableció que el riesgo de neumonía era estadísticamente significativo entre los pacientes usuarios de IBP [OR=1,27 (IC del 95%, 1,11-1,46)].

Enfermedades hepáticas

Se ha planteado la hipótesis de que el uso de IBP puede incrementar el riesgo de cirrosis y cáncer de hígado, así como aumento del riesgo de complicaciones en pacientes con encefalopatía hepática (EH) causada por cirrosis y peritonitis bacteriana espontánea. En la revisión llevada a cabo por Reidar Fossmark et al. en 2019⁽¹⁾ formada por dos metaanálisis, se confirmó la existencia de asociación entre el uso de IBP y el riesgo de desarrollar EH en pacientes con cirrosis. El mecanismo biológico propuesto que explicaría esta relación es que los IBP inducen el crecimiento excesivo de bacterias en el intestino debido a la hipoacidez gástrica provocada por la inhibición de la secreción de ácido, permitiendo la colonización bacteriana.

Tal y como se ha indicado previamente, un metaanálisis publicado por Hyun Jin Song et al. en 2020⁽¹⁴⁾, incluyó tres estudios que englobaban 166.301 pacientes con el objetivo de evaluar la asociación entre el consumo de IBP y el riesgo de carcinoma hepatocelular (CHC). Las estimaciones de riesgo agrupadas informaron que los usuarios de IBP con enfermedad hepática crónica (EHC) presentaban un 67% más de riesgo de desarrollar CHC en comparación con los no usuarios de IBP. La principal diferencia de este hallazgo con respecto a metaanálisis previos fue la consideración del impacto de la EHC como factor de riesgo significativo para la incidencia de CHC. De cualquier manera, actualmente existen pocos estudios sobre los IBP y enfermedades hepáticas por lo que no se pueden establecer conclusiones definitivas sobre la relación de los IBP con las enfermedades hepáticas⁽⁶⁾.

Enfermedad renal

Se han llevado a cabo multitud de estudios para evaluar la posible asociación entre los IBP y el riesgo de nefritis intersticial aguda (NIA). En un estudio de cohortes en el que participaron 600.000 pacientes ⁽¹³⁾, se observó que los pacientes tratados con IBP presentaban un riesgo dos veces superior de padecer NIA en comparación con los pacientes no usuarios de IBP. Durante el estudio, se observó que determinados pacientes desarrollaron diferentes grados de enfermedad renal crónica (ERC), observándose mayor riesgo de ERC en pacientes tratados con IBP, frente a los no usuarios, así como mayor prevalencia en relación con la dosis administrada y duración del tratamiento.

En concordancia con el estudio anterior, el estudio llevado a cabo por Reidar Fossmark et al. ⁽¹⁾ estimó que el tiempo promedio desde el inicio del tratamiento con IBP hasta manifestación clínica de NIA es de 10 semanas, pudiendo prolongarse hasta 9 meses después del inicio de tratamiento con IBP.

Resultados similares se obtuvieron en otro metaanálisis ⁽⁹⁾ en el que participaron 2,6 millones de participantes, donde se observó que los usuarios de IBP presentaban mayor riesgo de NIA [RR=3,61 (IC del 95%; 2,37-5,51)], LRA [RR=1,44 (IC del 95%; 1,08-1,91)], ERC [RR=1,36 (IC del 95%; 1,07-1,72)] y enfermedad renal en etapa terminal [RR=1,42 (IC del 95%; 1,28-1,58)] en comparación con no usuarios de IBP.

El mecanismo biológico que establece dicha asociación entre los IBP y la enfermedad renal es difuso, pero se ha planteado la hipótesis de que la NIA inducida por el uso de IBP puede estar causada por una respuesta inmunológica mediada por células que reaccionan de forma cruzada con antígenos, normalmente presentes en la membrana basal tubular, actuando como hapteno o estimulando la producción de anticuerpos, lo que implica la acumulación de complejos inmunes dando lugar a reacciones de hipersensibilidad ^(9,13).

Demencia

Se ha observado que la proteína β -amiloide ($A\beta$) se acumula en el cerebro de los pacientes con enfermedad de Alzheimer (EA). Dicha proteína se descompone en lisosomas ácidos que se acidifican mediante bombas de protones, pudiendo provocar que los lisosomas de los pacientes tratados con IBP sean menos ácidos, y en consecuencia menos capaces de degradar la proteína $A\beta$ dando lugar a acumulación de proteína $A\beta$ causando problemas en la capacidad de aprendizaje y memoria ⁽¹⁵⁾.

En el estudio de cohortes retrospectivo publicado por Shih-Tsung Huang et al. en 2019 ⁽¹⁵⁾, se reclutó 10533 pacientes usuarios de IBP, diferenciándolos en tres grupos, usuarios a corto plazo ($n=7406$), usuarios intermedios ($n=1528$) y usuarios a largo plazo ($n=1599$). En este trabajo se realizó un seguimiento durante los 3 años posteriores al inicio del estudio, sin obtenerse mayor riesgo de demencia en pacientes usuarios a largo plazo en comparación con los usuarios a corto plazo.

En concordancia con el estudio mencionado anteriormente, el metaanálisis publicado por Salman Hussain et al. en 2019 ⁽¹⁶⁾ formado por 12 estudios observacionales, incluyendo 8 estudios de cohortes y 4 estudios de casos y controles, no logró establecer asociación significativa entre uso de IBP y riesgo de demencia, obteniéndose un RR aproximado de 1,05 (IC del 95% 0,96-1,15).

Sin embargo, un estudio de cohortes retrospectivo publicado por Francisco Torres-Bondia et al. en 2020 ⁽⁷⁾, formado por 36.360 pacientes usuarios de IBP, logró establecer asociación significativa entre el consumo de IBP y el riesgo de demencia con un valor de $OR=1,20$ (IC 95%, 1,05-1,37).

Se dispone de evidencia clínica en relación con la asociación entre demencia y el uso de IBP, pero a su vez existen múltiples publicaciones contradictorias, por lo que serían necesarios más estudios para poder confirmar la existencia de riesgo asociada al uso de IBP ⁽⁶⁾.

Riesgo de fracturas

Sobre la posible relación entre el consumo de IBP y el aumento del riesgo de fracturas, se han planteado varias hipótesis. En primer lugar, el uso prolongado con IBP puede provocar el aumento de la concentración de homocisteína y de la hormona paratiroidea (PTH), lo que interfiere con la reticulación del colágeno y debilita el hueso ⁽¹³⁾. Una hipótesis más reciente afirma que la hipoclorhidria inducida por el tratamiento con IBP reduce la absorción de calcio y esto puede conllevar pérdida mineral ósea acelerada, seguida de osteoporosis y mayor riesgo de fractura ósea ⁽⁶⁾. Un metaanálisis basado en 32 estudios observacionales formado por 2.181.546 participantes ⁽⁹⁾ confirmó que los pacientes usuarios IBP presentan mayor riesgo de fracturas, así como mayor riesgo de presentar osteoporosis en comparación con los no usuarios [HR=1,23 (IC del 95%; 1,06–1,42)].

Resultados similares se observaron en un metaanálisis más reciente ⁽⁹⁾, formado por 24 estudios observacionales donde se incluyeron datos de más de 2.000.000 pacientes, y se observó que el riesgo de fracturas, generalmente de cadera era significativamente mayor en pacientes que tomaban dosis altas de IBP en comparación con los no usuarios [RR=1,3 (IC del 95%; 1,2– 1.4)].

Sin embargo, se ha observado que el uso de IBP a largo plazo, no parece reducir la absorción de sales de calcio solubles en agua, ni la absorción de calcio de la dieta. Este hallazgo ha debilitado la hipótesis del metabolismo de calcio alterado como causa de un mayor riesgo de fractura ⁽¹⁾.

Existe controversia sobre si existe o no asociación entre los IBP y el riesgo de fracturas, puesto que la asociación encontrada en estudios observacionales y metaanálisis de estudios observacionales son débiles y se contrarrestan con otros estudios que no demuestran ningún tipo de asociación ⁽⁶⁾, puesto que ninguno de los estudios llevados a cabo ha podido establecer ningún tipo de relación causal entre el consumo de IBP y el metabolismo óseo ⁽¹³⁾. No se ha encontrado reducción en la densidad mineral ósea (DMO) durante el tratamiento con IBP y se propuso que el aumento observado de riesgo de fractura puede

deberse a mayor comorbilidad y una menor DMO al inicio del tratamiento con IBP sin establecerse asociación significativa con su uso ⁽¹⁾.

Hipomagnesemia

El mecanismo biológico por el cual se produce la disminución de la absorción gastrointestinal de magnesio (Mg^{2+}) es incierto ⁽⁶⁾, pero se ha observado una alteración del microbioma en pacientes tratados con IBP, lo que puede explicar la absorción deficiente de Mg^{2+} ⁽⁹⁾. En general, la evidencia de los estudios disponibles parece indicar un posible aumento del riesgo de hipomagnesemia en pacientes que toman IBP, siendo más frecuente en paciente usuarios de diuréticos de forma concomitante ⁽⁵⁾. Un metaanálisis llevado a cabo en 2017, basado en 9 estudios observacionales confirmó la existencia de asociación estadísticamente significativa entre el tratamiento con IBP a largo plazo y el riesgo de desarrollar hipomagnesemia [OR= 1,76 (IC del 95%; 1,08-2,92)] ⁽¹³⁾.

De forma similar, un estudio de cohortes retrospectivo publicado por S.Scott Sutton et al. en 2019 ⁽¹⁷⁾ formado por 6047 pacientes y llevado a cabo durante 9 años, evaluó el riesgo de hipomagnesemia asociada a IBP. En dicho estudio se observó asociación estadísticamente significativa entre el riesgo de hipomagnesemia y el consumo de IBP a largo plazo, [HR=3,16 (IC del 95%; 2,56-3,9)]. En general, la hipomagnesemia en pacientes tratados con IBP es poco frecuente, pero está bien documentada ⁽¹⁾.

Hiponatremia

La hiponatremia inducida por IBP es un trastorno electrolítico poco frecuente y de mecanismo fisiopatológico desconocido. Se plantea la hipótesis de que sea debida al síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIADH). También puede influir la nefropatía por pérdida de sodio causada por NIA. Sin embargo, no se ha descrito bibliografía capaz de confirmar dicha asociación ⁽¹⁸⁾.

Riesgo cardiovascular

Se llevó a cabo un estudio observacional de cohortes formado por 157.625 pacientes ⁽¹⁰⁾, observándose que el uso de IBP se asoció con un aumento de la mortalidad cardiovascular, con 17,4 muertes atribuibles por 1000 pacientes (IC del 95%, 5,47–28,8). También se observó que dicho riesgo era superior para una exposición más prolongada a los IBP.

De igual manera, un estudio más reciente de casos y controles llevado a cabo por Manuela Casula et al. ⁽¹⁹⁾, con el objetivo de establecer asociación entre el uso de IBP y el riesgo de eventos cardiovasculares incluyó 737.369 pacientes en seguimiento durante 4 años. Como resultado de este estudio se obtuvo la existencia de asociación significativa entre el uso de IBP y el riesgo de eventos cardiovasculares [OR=1,61 (IC del 95%; 1,55-1,68)], sin observarse diferencias significativas en función del tipo de IBP utilizado. Asimismo, en contraposición con el estudio de cohortes mencionado anteriormente, en dicho estudio ⁽¹⁹⁾ se observó que el aumento del riesgo no estuvo influenciado por la duración de la exposición a IBP. En pacientes tratados con IBP con una duración <28 días se obtuvo un valor de OR=1,61 (IC del 95%; 1,53-1,69) y de 1,62 (IC del 95%; 1,51-1,73) para usuarios de IBP con una duración >28 días, por tanto, al comparar entre ambos usuarios con diferente duración del tratamiento con IBP no se observaron diferencias significativas [OR= 0,99 (IC del 95%; 0,92-1,07)].

Deficiencia de vitamina B₁₂

Se ha planteado la hipótesis de que la hipoclorhidria inducida por IBP reduce la absorción de vitamina B₁₂. Esta asociación probablemente sea debida a que la vitamina B₁₂ requiere la presencia de ácido gástrico y pepsina activada para liberarse de su enlace proteico y posteriormente unirse con el factor intrínseco necesario para su absorción en el íleon terminal ⁽⁶⁾.

Un estudio ⁽⁶⁾ ha demostrado que el uso de IBP a largo plazo se asocia de forma significativa con mayor riesgo de deficiencia de vitamina B₁₂ [OR=1,65 (IC 95%; 1,58-1,73)].

Actualmente en los estudios llevados a cabo, no se ha podido confirmar la existencia de asociación como consecuencia de no conocerse pruebas suficientes o adecuadas para la medición rutinaria de la concentración de vitamina B12 en sangre, por lo que se requieren más estudios para poder establecer causalidad ^(1,6).

Deficiencia de hierro

Se ha planteado la hipótesis de una posible asociación entre el consumo de IBP y deficiencia en la absorción de hierro, observándose asociación entre el consumo de IBP y el riesgo de anemia. Posiblemente dicha asociación sea debida a que el hierro férrico (Fe^{3+}) debe reducirse a la forma ferrosa (Fe^{2+}) para ser absorbido en el duodeno, siendo este proceso facilitado por el ácido gástrico, de tal forma que si los IBP inhiben la secreción de ácido gástrico, no puede llevarse a cabo la reducción de Fe^{3+} a Fe^{2+} ⁽⁶⁾.

Un estudio de casos y controles llevado a cabo por An Tran-Duy et al. formado por 53.612 participantes ⁽²⁰⁾ planteó la hipótesis de que la hipoclorhidria inducida por el uso de IBP impide la absorción adecuada de hierro. Los resultados obtenidos en el estudio mencionado establecen que el riesgo de deficiencia de hierro se incrementa con el consumo de IBP a largo plazo [OR=2,6 (IC del 95%; 2,41-2,81)] para pacientes expuestos más de 1 mes a tratamiento con IBP y un valor de OR=4,09 (IC del 95% 3,22-5,19) para pacientes expuestos a tratamiento con IBP durante más de 3 años.

Los resultados obtenidos son contradictorios, puesto que múltiples estudios no han logrado establecer asociación, por tanto, no se consideran efectos adversos clínicamente relevantes del tratamiento con IBP ⁽⁶⁾. Aunque el papel del ácido gástrico en relación con la absorción de hierro está ampliamente reconocido, todavía faltan estudios que establezcan asociación directa entre la deficiencia de hierro y el tratamiento con IBP ⁽⁹⁾.

Hiperplasia/Metaplasia/Neoplasia gástrica

Varios estudios han demostrado que la inhibición de la bomba de protones gástrica provoca un aumento compensatorio de la secreción de gastrina estimulante. Se conoce que la gastrina tiene efecto trófico sobre las células similares a las enterocromafines (ECL) y se planteó la hipótesis de mayor riesgo de cáncer gástrico (CG) ⁽⁶⁾.

Un metaanálisis llevado a cabo por Tran-Duy et al. ⁽²⁰⁾ informó mayor riesgo de CG asociado al uso de IBP con un valor de RR=1,43 (IC del 95%, 1,23-1,66).

Resultados similares se observaron en un metaanálisis más reciente ⁽⁹⁾, que incluyó a más de 940.000 pacientes, donde se observó asociación significativa entre los usuarios de IBP y mayor riesgo de padecer CG [OR=2,5 (IC del 95%; 1,74–3,85)]. Por tanto, se plantea la hipótesis que la hipoclorhidria inducida por IBP puede exacerbar la gastritis atrófica, especialmente en pacientes con atrofia gástrica residual, debido al daño gástrico crónico inducido por *H.pylori*, y puede potenciar la carcinogénesis gástrica en individuos con lesiones precancerosas.

En concordancia con estos estudios, otro metaanálisis reciente ⁽⁹⁾ formado por 7 estudios (3 estudios de casos y controles y 4 estudios de cohortes), donde participaron 926.386 pacientes, mostró que el uso prolongado de IBP puede duplicar el riesgo de CG [OR=2,1 (IC del 95%; 1,1 –3,09)].

En contraposición a los estudios mencionados anteriormente, en la revisión llevada a cabo por Chiara Castellana et al. en 2021 ⁽⁹⁾, 2 metaanálisis no mostraron ninguna evidencia clara de una posible asociación entre el uso de IBP y el desarrollo de lesiones gástricas premalignas confirmadas histológicamente. Por tanto, teniendo en cuenta la existencia de resultados contradictorios, se requieren estudios más rigurosos para dilucidar la relación entre el uso prolongado de IBP y el riesgo de lesiones gástricas premalignas y malignas, así como el mecanismo subyacente y poder confirmar o rechazar la hipótesis sobre la existencia de asociación.

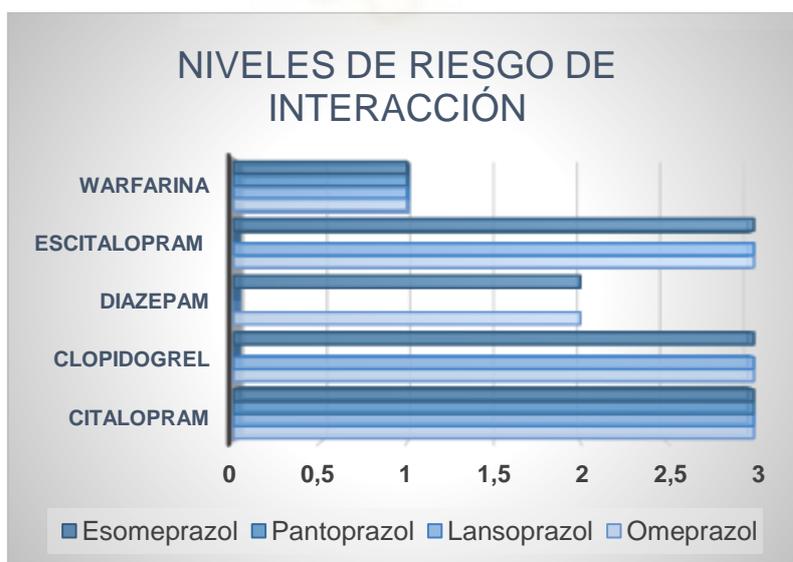
Hipersecreción ácida de rebote

Se ha observado que tras la detección de forma brusca de un tratamiento con IBP, la producción de ácido gástrico parece elevarse por encima de los niveles iniciales previos al tratamiento con IBP. Se requieren más estudios para poder establecer una asociación real, puesto que con los estudios actuales no se puede confirmar si los síntomas de hipersecreción ácida fueron causados por la retirada de IBP o por una enfermedad gastrointestinal subyacente derivada de la suspensión del tratamiento en caso de trastornos del tracto gastrointestinal ⁽⁶⁾.

Interacciones fármaco-fármaco

Por último, como consecuencia de la creciente preocupación por el posible riesgo de interacciones farmacológicas derivadas de la administración concomitante de IBP con diferentes fármacos, se ha evaluado el riesgo de interacción de los fármacos comúnmente prescritos de forma conjunta con IBP.

Un estudio llevado a cabo por Clara Cena et al. ⁽⁸⁾ incluyó 663 pacientes usuarios de IBP. Se observó la prevalencia de interacciones de los diferentes tipos de IBP asociado a la administración concomitante con otros fármacos (**Gráfica 1**).



Gráfica 1. Interacciones más frecuentes de IBP en combinación con otros fármacos clasificadas según riesgo. Clasificación niveles de riesgo: riesgo elevado (3), riesgo moderado (2), riesgo bajo (1), ningún riesgo (0) ⁽⁸⁾.

- **Clopidogrel**

Actualmente, la interacción fármaco-fármaco más documentada ha sido omeprazol-clopidogrel. En el estudio de cohortes prospectivo llevado a cabo por Xingyang Yi et al. en 2016 ⁽¹⁰⁾, formado por 523 pacientes con antecedentes de ictus isquémico y en tratamiento con clopidogrel e IBP de forma concomitante, se abordó el objetivo de determinar si existe asociación entre la reducción de la eficacia del tratamiento con clopidogrel en pacientes tratados de forma concomitante con IBP. Tras llevar a cabo el estudio, se observó que previo al tratamiento con clopidogrel la agregación plaquetaria era similar entre los pacientes tratados o no con IBP. Pasada una semana en tratamiento con clopidogrel, la agregación plaquetaria se redujo significativamente en ambos pacientes, independientemente si eran usuarios o no del IBP y del tipo de IBP empleado. Como consecuencia, no se logró establecer asociación significativa con la reducción de la eficacia del tratamiento con clopidogrel en pacientes tratados de forma concomitante con IBP [HR=0,91 (IC del 95%; 0,83-1,96)]. También se tuvieron en cuenta los diferentes tipos de metabolizadores, sin observarse diferencias significativas en la agregación plaquetaria antes del tratamiento con clopidogrel entre los diferentes genotipos. Tras una semana de tratamiento con clopidogrel, tanto en pacientes usuarios como no usuarios de IBP, la agregación plaquetaria fue significativamente menor en pacientes que presentaban el genotipo CYP2C19*2 AG/AA (función reducida) [HR=2,04 (IC del 95%; 1,24-6,38)], en comparación con los genotipos CYP2C19*2 GG y CYP3A5 GG/AG [HR=1,01 (IC del 95%; 0,94-2,68)]. Con respecto a los pacientes portadores del genotipo CYP2C19*2 AG/AA se observó mayor reducción de la agregación plaquetaria en pacientes tratados con IBP de forma concomitante, que en los pacientes tratados únicamente con clopidogrel [HR=2,86 (IC del 95%; 2,03-9,49)]. Por lo que se ha observado que el genotipo CYP2C19*2 AG/AA tiene efecto sobre la agregación plaquetaria, viéndose más afectada en pacientes tratados con IBP.

Posteriormente, en el estudio llevado a cabo por Clara Cena et al. en 2019 ⁽⁸⁾, se observó riesgo elevado de interacción al administrar concomitantemente

omeprazol, lansoprazol o esomeprazol con clopidogrel y no se observó riesgo de interacción al administrar clopidogrel de forma conjunta con pantoprazol.

En concordancia con estudios anteriores, un estudio de casos y controles ⁽⁹⁾ evaluó el uso de IBP en pacientes con infarto de miocardio (IM) recurrente. Se observó que los pacientes en tratamiento con clopidogrel e IBP de forma concomitante presentaban mayor riesgo de IM recurrente en comparación con los pacientes no tratados con IBP [OR=1,62 (IC del 95%; 1,15-2,27)] independientemente de los tipos de metabolizadores.

- **Diazepam**

Otra interacción derivada del uso concomitante con IBP es la inhibición del metabolismo de diazepam, así como otras benzodiazepinas. La bibliografía existente documenta un aumento de los niveles plasmáticos y efectos farmacológicos del ansiolítico ⁽¹⁾ cuando se administra de forma concomitante con omeprazol y esomeprazol, sin observarse interacción al administrar diazepam de forma concomitante con lansoprazol y pantoprazol ⁽⁸⁾.

- **Warfarina y acenocumarol**

En cuanto a las interacciones más frecuentes de los IBP con anticoagulantes destaca Warfarina y acenocumarol, implicando la disminución de la eliminación del anticoagulante y como consecuencia se intensifica el riesgo de hemorragia ⁽⁵⁾. El riesgo de dicha interacción no difiere entre los diferentes tipos de IBP, siendo similar el efecto al administrar de forma concomitante anticoagulantes con cualquier tipo de IBP. Cabe destacar que dicha interacción no presenta riesgo elevado, por lo que debe evaluarse el balance beneficio-riesgo para la administración concomitante de ambos fármacos ⁽⁸⁾.

- **Escitalopram y citalopram**

En el caso de escitalopram, se ha documentado que el tratamiento concomitante con los IBP omeprazol, lansoprazol y esomeprazol, conlleva un incremento del área bajo la curva y de los niveles séricos de escitalopram, aumentando el riesgo de efectos adversos ⁽⁵⁾ . Para el caso concreto del uso concomitante con

pantoprazol, no se ha documentado riesgo de interacción. Sin embargo, en pacientes en tratamiento con citalopram de forma concomitante con IBP, se ha documentado interacción independientemente del tipo de IBP empleado ⁽⁸⁾.

6 DISCUSIÓN

En los últimos años el consumo de IBP se ha incrementado y como consecuencia, se ha planteado preocupación sobre los posibles efectos adversos derivados de su uso. Para la mayoría de los efectos adversos mencionados anteriormente, la preocupación se ha generado debido a la asociación establecida entre el efecto adverso sospechado y el uso a largo plazo de los IBP publicado en estudios observacionales. También se debe tener en cuenta que el principal inconveniente de este tipo de estudios es que no se puede establecer causalidad entre el uso de IBP y el efecto adverso sospechado, únicamente se puede establecer asociación entre ambos, pudiendo verse alterada dicha asociación por determinados factores de confusión, puesto que los usuarios de IBP pueden no ser comparables a los no usuarios de IBP con respecto al estilo de vida y estado general de salud.

Con respecto a los posibles mecanismos biológicos causantes de los RNM asociados al uso de IBP, se debe tener en cuenta que los IBP se eliminan principalmente por la vía hepática y por el sistema del citocromo P450, siendo los polimórficos CYP2C19 y CYP3A4 las principales enzimas microsomales hepáticas implicadas en su metabolismo. Omeprazol, pantoprazol y esomeprazol se metabolizan principalmente a través de CYP2C19, pudiendo interaccionar con otros fármacos que también son metabolizados a través de la misma enzima, como la warfarina y el clopidogrel. Lansoprazol es metabolizado por la enzima CYP2C19 y CYP3A4 y mejora la biodisponibilidad en un 30% al cambiar la estructura para mejorar la lipofilia con respecto a omeprazol, pantoprazol y esomeprazol. Rabeprazol se combina con H⁺/K⁺ ATPasa reversiblemente, causando una actividad antsecretora superior a la del omeprazol, siendo metabolizado principalmente a través de vías no enzimáticas, por tanto, tiene poca interacción con otros medicamentos ⁽¹³⁾.

Cabe destacar que el análisis de resultados de la mayoría de los estudios llevados a cabo considera el uso de IBP con una duración de tratamiento superior a la establecida en ficha técnica. Otro aspecto relevante es que la mayoría de los tratamientos farmacológicos crónicos con IBP corresponden a pacientes de edad avanzada, pluripatológicos y polimedicados. Independientemente de la eficacia y el buen perfil de seguridad de los IBP, la duración prolongada del tratamiento y polimedicación en pacientes de edad avanzada incrementa el riesgo de RNM ⁽⁵⁾.

En la revisión de estudios observacionales llevada a cabo por Peter Fentz Haastrup et al. ⁽⁶⁾ se aplicaron los criterios de Hill como guía para establecer un juicio razonable sobre si la relación entre el IBP y el efecto adverso descrito es causal y no simplemente una mera asociación. Tras la aplicación de dichos criterios, se observa que los efectos adversos que presentan mayor probabilidad de causalidad son infecciones gastrointestinales e hipersecreción ácida de rebote (RAHS) (**Tabla 3**).

Application of the Hill criteria to the suggested side effects of long-term use of PPIs.

Hill criteria	Bone fractures	GI infections ¹	Pneumonia	Kidney events	Dementia	Hypomagnesemia	RAHS	Iron/B12 absorption	Gastric cancer	Liver disease
Strength of association	Weak	Moderate	Weak	Weak	Weak/None	Weak	Moderate	Weak	Weak	Weak
Consistency	No	Yes	No	Yes	No	No	No	No	No	No
Specificity	No	No	No	No	No	No	Yes	No	No	No
Temporality	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
Biological gradient	No	Yes	No	Unclear	Unclear	Unclear	Unclear	No	No	No
Biological plausible	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Unclear	Yes	Yes
Coherence	No	Not assessed	Not assessed	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Unclear	Unclear
Experiment	No	No	No	No	No	No	Yes	No	No	No
Analogy	No	Yes	No	Yes	No	No	Yes	No	No	No

RAHS, rebound acid hypersecretion.

¹Spontaneous bacterial peritonitis not included.

Tabla 3. Aplicación de los criterios de Hill a los efectos adversos más frecuentes derivados del uso prolongado de IBP ⁽⁶⁾.

En el caso concreto de omeprazol, muchas prescripciones carecen de indicación, lo que puede implicar que múltiples tratamientos se mantengan activos durante largos períodos de tiempo sin llevarse a cabo un seguimiento adecuado pudiendo desencadenar RNM de necesidad, debido a que el tratamiento no es necesario durante tanto tiempo. La indicación más frecuente para omeprazol se considera la protección frente al riesgo gastrolesivo causado

por AINEs, seguida con menor frecuencia de reflujo gastroesofágico, por lo que se recomienda limitar la indicación de omeprazol en gastroprotección para la población general, quedando limitada a pacientes con síntomas de patología digestiva, con factores de riesgo de ulcera péptica o riesgo elevado de hemorragia ⁽⁵⁾.

Con respecto a los posibles efectos adversos derivados del uso de IBP, en determinados casos la evidencia es insuficiente para considerar el tratamiento con IBP inapropiado, puesto que en los estudios observacionales publicados las asociaciones pueden estar influidas por factores de confusión residuales pudiendo ser la causa de asociación, sin lograr establecer causalidad ⁽⁶⁾.

Referente a la asociación de los IBP con el aumento de riesgo de infecciones, en el estudio llevado a cabo por Yingxi Chen et al. ⁽¹²⁾ se observó un riesgo significativamente mayor de gastroenteritis infecciosa asociada con el uso de IBP. Dicho riesgo era específico de los usuarios de IBP, mientras que los pacientes usuarios de ARH₂, empleados para la misma indicación que los IBP no se asociaron con mayor riesgo de gastroenteritis, por lo que puede considerarse el tratamiento con ARH₂ una alternativa terapéutica adecuada. La ausencia de mayor riesgo de gastroenteritis en pacientes tratados con ARH₂ apoya la existencia de asociación causal con el uso de IBP, puesto que es poco probable que la confusión por indicación sea considerada una fuente de sesgo en este estudio. El mecanismo biológico que pueda explicar la asociación entre el uso de IBP y la gastroenteritis infecciosa no se conoce, pero la colonización y proliferación de patógenos como consecuencia del tratamiento con IBP es una posible causa. Esto es debido a que el ácido gástrico es fundamental en la prevención de infecciones gastrointestinales y un ambiente ácido en el tracto gastrointestinal superior constituye una de las principales defensas para proteger frente a los microorganismos ingeridos. La supresión de ácido inducida por el uso de IBP también afecta a la motilidad gastrointestinal pudiendo alterar la microbiota intestinal. En Europa, el tratamiento con IBP de duración >8 semanas a la dosis máxima sin indicación definida ha sido incluida en la lista europea de medicamentos potencialmente inapropiados para las personas mayores debido a la asociación entre el uso de IBP y *C.difficile*, entre otros patógenos.

Debido al uso generalizado de IBP, especialmente en pacientes ancianos polimedcados debe considerarse la dosis efectiva más baja y limitada a pacientes con indicación adecuada. En el caso de pacientes con problemas intestinales crónicos, debe considerarse una dosis alternativa o intercambio por ARH₂. Según la revisión bibliográfica ⁽⁹⁾, la asociación entre el uso de IBP y el riesgo de infecciones no está bien definida. Dicha asociación se encuentra limitada por la heterogeneidad entre los estudios y la presencia de factores de confusión. Los estudios llevados a cabo sobre los efectos adversos asociados al uso de IBP pueden sufrir confusión residual y en determinados casos causalidad inversa. El balance beneficio-riesgo debe considerarse rigurosamente puesto que determinados efectos adversos pueden tener un periodo de incubación de años o incluso décadas ⁽¹⁾.

Sobre la asociación de los IBP con el aumento de riesgo de enfermedad hepática, según el metaanálisis llevado a cabo por Hyun Jin Song et al. ⁽¹⁴⁾ con el objetivo de evaluar la asociación entre el uso de IBP y el riesgo de CHC entre pacientes con EHC, se observó un 67% más de riesgo de CHC en pacientes con EHC usuarios de IBP. Además, los pacientes en tratamiento con IBP con duración >1 año presentaban un riesgo dos veces superior de padecer CHC que los usuarios con duración de tratamiento con IBP <1 año. En cuanto al mecanismo fisiopatológico se han propuesto varios mecanismos plausibles. Debido a que los IBP son metabolizados en el hígado, la toxicidad de los IBP puede ocurrir con mayor frecuencia en pacientes con insuficiencia hepática generando hipergastrinemia y causar efectos cancerígenos, especialmente en las células hepáticas. En cuanto a la posible existencia de sesgos en los estudios llevados a cabo, no se ha tenido en cuenta el tipo de IBP ni la dosis empleada en cada paciente, así como los estudios revisados en dicho metaanálisis han sido estudios de cohortes y estudios de casos y controles, por lo que solo se puede establecer asociación entre el uso de IBP y el riesgo de CHC, pero no se puede confirmar la existencia de relación causal.

En cuanto a la asociación de los IBP con el aumento de riesgo de enfermedades renales, según la revisión bibliográfica llevada a cabo por Chiara Castellana et al. ⁽⁹⁾, la bibliografía existente ha logrado establecer asociación entre el uso de

IBP y el riesgo de NIA, por lo que en pacientes usuarios de IBP debe llevarse a cabo un buen control de la función renal, sobre todo en pacientes jóvenes. En caso de disfunción renal, se recomienda suspender el tratamiento con IBP. En pacientes con indicación apropiada, el uso ARH₂ podría ser una alternativa adecuada.

Sobre la asociación de los IBP con el aumento de riesgo de demencia, según la revisión bibliográfica llevada a cabo por Gloria Ortiz-Guerrero et al. en 2018 ⁽²¹⁾, se ha concluido que actualmente no existe consenso sobre el riesgo de desarrollar demencia asociada al consumo de IBP. Debido al origen multifactorial de la demencia, se requieren estudios futuros para considerar factores ambientales y genéticos asociados, así como biomarcadores (APOE-ε 4) y otras covariables (estrés crónico) que pueden incrementar el riesgo de demencia en pacientes usuarios de IBP. Se ha considerado la posibilidad de que los efectos cognitivos derivados del uso de IBP se deban a interacciones medicamentosas, tales como el uso prolongado de benzodiazepinas asociado al consumo de IBP especialmente en pacientes ancianos polimedicados. Dicha interacción farmacocinética entre las benzodiazepinas y los IBP es más frecuente con omeprazol que con pantoprazol, lansoprazol y rabeprazol, de tal forma que podría considerarse el empleo de estos últimos como alternativa terapéutica a omeprazol en pacientes ancianos polimedicados. Por otro lado, teniendo en cuenta los efectos de los IBP sobre los niveles de vitamina B₁₂ pudiendo afectar de forma indirecta al estado cognitivo de los pacientes y los posibles efectos sobre los transportadores iónicos de membrana, se requiere monitorización nutricional y electrolítico en pacientes usuarios de IBP de forma crónica, principalmente en pacientes ancianos y/o con desnutrición crónica. De tal forma que, debe considerarse el balance beneficio-riesgo del uso crónico de IBP teniendo en cuenta factores de riesgo de demencia, así como una indicación terapéutica adecuada.

En el estudio de cohortes llevado a cabo por Shih-Tsung Huang et al. ⁽¹⁵⁾ se clasificaron los pacientes en tres grupos en función de la duración del tratamiento con IBP; usuarios a largo plazo, a corto plazo e intermitentes. No se logró establecer mayor riesgo de demencia entre los usuarios de IBP a largo plazo,

con respecto a los usuarios a corto plazo o intermitentes. Para llevar a cabo el análisis se tuvieron en cuenta los posibles factores de confusión, como polimedición y los medicamentos relacionados con el deterioro cognitivo, tales como antiácidos, benzodiazepinas y anticolinérgicos. Puesto que la demencia se trata de un trastorno neurodegenerativo crónico y progresivo, en el que el diagnóstico precoz puede resultar difícil, dicho estudio no avaló la asociación entre el uso prolongado de IBP y un mayor riesgo de demencia, independientemente de que en estudios previos se han propuesto posibles mecanismos fisiopatológicos para la asociación entre el uso de IBP y el riesgo de demencia, tales como deficiencia de vitamina B₁₂ relacionada con la supresión del ácido y los niveles más altos de β -amiloide en el cerebro de pacientes usuarios de IBP. Algunas de las limitaciones de este estudio que pueden inducir factores de confusión fueron ausencia de control glucémico, consumo de alcohol y/o tabaco, entre otros. Tampoco se tuvo en cuenta la adherencia de los pacientes al tratamiento con IBP.

En el metaanálisis llevado a cabo por Salman Hussain et al. ⁽¹⁶⁾ no se ha logrado establecer asociación entre el uso de IBP y el riesgo de demencia. También se encontró asociación entre el consumo de IBP y un mayor riesgo de ERC, habiendo sido documentado previamente en estudios llevados a cabo que el riesgo de demencia aumenta con la reducción de la función renal. Un posible factor de confusión presente en dicho estudio es que debido a la falta de información sobre el tipo IBP y dosis empleada, no se ha podido evaluar el riesgo de forma independiente para cada tipo de IBP.

Más recientemente, el estudio llevado a cabo por Francisco Torres-Bondia et al. ⁽⁷⁾ no logró establecer asociación significativa entre el riesgo de EA y otros tipos de demencia asociado al uso de IBP. Tampoco se encontró ningún tipo de relación dosis-respuesta al comparar las diferentes dosis de IBP empleadas en los pacientes. En dicho estudio, no se tuvieron en cuenta posibles factores de confusión tales como el consumo de tabaco, alcohol, IMC, polifarmacia, entre otros. Otro posible sesgo fue el periodo de estudio llevado a cabo (5 años), en

comparación con el largo período preclínico y prodrómico¹ de la enfermedad. Sin embargo, un periodo de estudio superior al llevado a cabo no sería posible, puesto que se reduciría drásticamente el número de individuos incluidos en el estudio, como consecuencia de pérdida de seguimiento de los pacientes.

Sobre la asociación de los IBP con el aumento de riesgo de fracturas, según la revisión bibliográfica llevada a cabo por Chiara Castellana et al. ⁽⁹⁾ para reducir el riesgo de fracturas, la terapia crónica con IBP debe prescribirse con precaución, especialmente en mujeres de edad avanzada y postmenopáusicas. Independientemente, no se ha logrado establecer asociación entre el consumo de IBP y mayor riesgo de fracturas.

Sobre la asociación de los IBP con el aumento de riesgo de hipomagnesemia, varios estudios preclínicos y clínicos han confirmado la existencia de asociación entre el riesgo de padecer hipomagnesemia y el consumo de IBP. Los estudios llevados a cabo han demostrado que todos los tipos de IBP comercializados son susceptibles de producir hipomagnesemia y la interrupción del tratamiento con IBP da como resultado la recuperación de los niveles séricos de magnesio adecuados y la reexposición a IBP ha conllevado recurrencia a hipomagnesemia. El análisis retrospectivo llevado a cabo por S.Scott Sutton et al. ⁽¹⁷⁾ incluyó pacientes con VIH usuarios y no usuarios de IBP. Se observó que el uso de IBP se asocia significativamente con el riesgo de hipomagnesemia, siendo más frecuente en pacientes varones de edad avanzada. En dicho estudio no se ha tenido en cuenta el tipo, dosis utilizada y duración del tratamiento con IBP. Los resultados obtenidos en dicho estudio se encuentran en concordancia con otros estudios que evalúan pacientes usuarios de IBP que no presentan VIH. Según la publicación ⁽⁹⁾, se recomienda la monitorización de los niveles séricos de Mg²⁺ en pacientes en tratamiento con IBP. En caso de hipomagnesemia relacionada con IBP, se debe interrumpir el tratamiento.

Sobre la asociación de los IBP con el aumento de riesgo de hiponatremia, el estudio observacional prospectivo publicado por Isabel JB van der Zalm et al. ⁽¹⁸⁾ observó que la hiponatremia presente en pacientes mayores frágiles

¹ **Prodrómico:** síntomas iniciales que preceden a una enfermedad

polimedicados es de origen multifactorial, siendo los factores de mayor riesgo el uso de IBP y la deshidratación. También se ha documentado que se trata de un efecto adverso poco frecuente. En dicho estudio no se tuvo en cuenta la dosis empleada, pero si el tipo de IBP, limitándose su uso a omeprazol y pantoprazol. Una posible limitación de dicho estudio es el tamaño de muestra, considerándose insuficiente. Se ha considerado que antes de iniciar el tratamiento con IBP debe evaluarse el beneficio-riesgo y considerarse si es posible un tratamiento alternativo. En caso de no poder modificarse el tratamiento e iniciar o continuar el tratamiento con IBP se deben controlar con frecuencia los niveles séricos de sodio. La evidencia existente sobre el riesgo de hiponatremia es limitada, por lo que se requieren más estudios para poder establecer conclusiones.

Sobre la asociación de los IBP con el aumento de riesgo cardiovascular ⁽⁹⁾, se ha sugerido que el tratamiento con IBP a largo plazo aumenta el riesgo de eventos cardiovasculares al afectar a la función endotelial y acelerar el envejecimiento endotelial. Se recomienda en pacientes con mayor riesgo cardiovascular el intercambio de IBP por una combinación ARH₂ y antiácidos neutralizantes. En concordancia con el estudio anterior, el estudio de casos y controles llevado a cabo por Manuela Casula et al. ⁽¹⁹⁾ estableció asociación entre el uso de BP y el riesgo de eventos CV. Un posible sesgo de confusión fue que no se tuvo en cuenta el tipo de IBP empleado, así como las patologías concomitantes de cada paciente, pudiendo influir más la patología tratada con IBP en el riesgo CV, que el propio IBP. Una limitación de dicho estudio es, que al tratarse de un estudio observacional solo se puede establecer asociación entre el uso de IBP y el riesgo de eventos CV, sin poder establecer causalidad. En la bibliografía existente se han propuesto varios mecanismos biológicos plausibles para explicar la asociación entre el riesgo CV y el uso de IBP, siendo la hipótesis más apoyada la observación del deterioro de óxido nítrico sintasa (NOS). La mayoría de los estudios llevados a cabo han observado que los individuos con actividad alterada de NOS presentan mayor riesgo de eventos CV.

Sobre la asociación de los IBP con la deficiencia en la absorción de vitamina B₁₂, según la revisión bibliográfica llevada a cabo por Chiara Castellana et al. ⁽⁹⁾, deben llevarse a cabo controles de forma periódica de los niveles séricos de

vitamina B₁₂, especialmente en pacientes de edad avanzada polimedicados que utilizan IBP como tratamiento de forma crónica. En caso de déficit de vitamina B₁₂ se recomienda interrumpir el tratamiento y en caso de no poder interrumpirse el tratamiento con IBP se ha observado que el tratamiento con cianocobalamina podría mejorar el estado de la vitamina B₁₂.

Sobre la asociación de los IBP con la deficiencia de hierro, en el estudio de casos y controles ⁽²⁰⁾, se logró establecer asociación significativa entre la deficiencia de hierro y el uso de IBP a largo plazo (>1 año). Las guías clínicas actuales carecen de recomendaciones sobre la monitorización de los niveles de hierro en pacientes en tratamiento con IBP a largo plazo. En cuanto a las ventajas de dicho estudio, el tamaño de muestra era suficientemente grande y todos los pacientes en seguimiento estaban tratados con el mismo tipo de IBP y período similar de tratamiento. Una posible limitación sería que la respuesta farmacodinámica a los IBP está relacionada con su exposición sistémica, el pH se encuentra más elevado en pacientes metabolizadores rápidos de los IBP. Puesto que en dicho estudio no se ha tenido en cuenta los diferentes tipos de metabolizadores, se requieren estudios futuros para poder confirmar la existencia de dicha asociación entre el consumo de IBP y el riesgo de deficiencia de hierro. Por otro lado, tal y como se recomienda en ⁽⁹⁾ sería adecuado que se llevaran a cabo controles de forma periódica de los niveles de hierro especialmente en pacientes de edad avanzada polimedicados y en aquellos pacientes en los que se desarrolló anemia debida a causas como mujeres en edad fértil o pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal.

Sobre la asociación de los IBP con el riesgo de lesiones preneoplásicas y neoplásicas, según la revisión bibliográfica ⁽⁹⁾ no se ha documentado evidencia clara sobre la existencia de riesgo de lesiones gástricas neoplásicas y preneoplásicas asociadas al tratamiento con IBP. Sin embargo, varios estudios sugirieron una posible correlación entre el uso prolongado de IBP y los factores de riesgo cardiovasculares, especialmente en pacientes con infección causada por *H.pylori* y/o lesiones precancerosas gástricas. En este caso se recomienda el tratamiento para la erradicación de *H.pylori* y se debe llevar a cabo un riguroso control en el tratamiento con IBP a largo plazo.

En resumen, los principales efectos adversos causados por el uso de IBP son debido a infecciones y absorción deficiente de nutrientes como consecuencia de la hipoclorhidria causada por la inhibición de la secreción de ácido, así como por la hipergastrinemia inducida por IBP (**Tabla 4**)⁽⁶⁾.

Categoría de los efectos adversos	Efectos adversos asociados al uso de IBP
Infecciones por hipoclorhidria	Infección causada por <i>C.difficile</i> Infecciones entéricas Peritonitis bacteriana espontánea Neumonía Enfermedades hepáticas
Absorción deficiente de nutrientes debido a hipoclorhidria	Fracturas de hueso Deficiencia de vitamina B ₁₂ Hipomagnesemia Hiponatremia Deficiencia de hierro
Hipergastrinemia inducida por IBP	Hiperplasia/metaplasia gástrica Hipersecreción ácida de rebote
Otros	Enfermedad renal Demencia Riesgo cardiovascular

Tabla 4. Resumen de los principales efectos adversos⁽⁶⁾.

Con respecto a las interacciones fármaco-fármaco, se han documentado múltiples publicaciones relacionadas con las interacciones farmacocinéticas más frecuentes asociadas a IBP. Destaca la interacción de IBP con otros fármacos principalmente a dos niveles:

- Inhibición ácida.
- Metabolización a través del citocromo P450, isoenzima CYP2C19 interfiriendo en el metabolismo de moléculas que emplean la misma vía.

Con respecto a la interacción de los IBP con clopidogrel, el estudio de cohortes prospectivo llevado a cabo por Xingyang Yi et al.⁽¹⁰⁾ no logró establecer asociación entre la administración concomitante de IBP y clopidogrel, observándose que la prevalencia de dicha asociación fue del 16% en pacientes en tratamiento con IBP y del 13% en pacientes no usuarios de IBP, por lo que no se observaron diferencias significativas. Cabe destacar que en el presente estudio se observó que el uso de IBP en pacientes portadores del alelo CYP2C19

* 2 AG/AA tuvo efectos sobre la agregación plaquetaria asociándose con el riesgo de PRM y los consiguientes RNM derivados de su uso. Se ha planteado la hipótesis de que el uso de IBP pueda interferir con el efecto del clopidogrel al inhibir CYP2C19, impidiendo la conversión enzimática a su metabolito activo. Los resultados de dicho estudio ⁽¹⁰⁾, concluyeron que los pacientes portados del alelo de función reducida CYP2C19 * 2 AG/AA deberían evitar el tratamiento concomitante de IBP con clopidogrel. Sin embargo, un estudio previo ⁽¹⁰⁾ observó que al duplicar la dosis de clopidogrel se podría compensar la pérdida de efecto antiplaquetario inducida por esomeprazol, sin tener en cuenta los posibles efectos adversos derivados de la sobredosificación ni otros tipos de IBP, únicamente esomeprazol. En otro de los trabajos ⁽¹⁰⁾ se observó que incluso con una separación de dosis de 12 horas entre ambos medicamentos no se podría evitar la interacción entre clopidogrel y omeprazol, limitándose el estudio al tratamiento con omeprazol, sin tener en cuenta otro tipo de IBP. De tal forma que se requieren más estudios para confirmar si la dosis empleada de clopidogrel o la separación entre la administración de IBP y clopidogrel podría prevenir las posibles interacciones descritas.

Más recientemente, en el estudio llevado a cabo por Clara Cena et al. ⁽⁸⁾ se ha considerado el uso concomitante de omeprazol con clopidogrel la interacción con mayor evidencia de asociación. También se observó interacción al asociar clopidogrel con lansoprazol y esomeprazol, sin observarse interacción en el caso de tratamiento con pantoprazol, pudiendo considerarse una alternativa adecuada al inhibir débilmente el alelo CYP2C19. Como consecuencia de dicha interacción, se produciría un aumento de riesgo de trombosis en pacientes polimedicados, debido a que el clopidogrel no se activaría.

También se ha descrito que los medicamentos citalopram y escitalopram son metabolizados por CYP2C19, que es inhibido por los IBP ⁽⁸⁾. Como consecuencia de dicha inhibición se produce un aumento de las concentraciones plasmáticas de citalopram y escitalopram, pudiendo prolongar el intervalo QT y provocando daños graves en la función cardíaca. Se ha observado que para el caso de citalopram, la interacción fue similar con los diferentes tipos de IBP, a diferencia

de escitalopram donde no se observó asociación significativa con pantoprazol, pero si con el resto de IBP.

Con respecto a la interacción de los IBP con palbociclib, se observó que uno de los principales factores que puede influir en la absorción del fármaco es la solubilidad del pH ⁽¹¹⁾. Como consecuencia, un aumento en el pH gástrico afecta a la actividad antitumoral de los fármacos débilmente básicos al reducir su biodisponibilidad. Con respecto al mecanismo biológico que subyace al impacto negativo de los IBP en la supervivencia libre de progresión² (SLP) se ha planteado la hipótesis de que el aumento de pH gástrico haya reducido las concentraciones plasmáticas de palbociclib, disminuyendo la eficacia del tratamiento. En dicho estudio ⁽¹¹⁾, el tipo de IBP empleado con mayor frecuencia ha sido lansoprazol y la duración del tratamiento con IBP ha sido similar a la duración del tratamiento con palbociclib. De tal forma que los hallazgos del estudio actual apoyan la hipótesis de que el tratamiento a largo plazo con IBP puede reducir los niveles plasmáticos de palbociclib por debajo de la concentración mínima eficaz (CME), afectando así a la eficacia del tratamiento con palbociclib en pacientes con cáncer de mama metastásico (CMM). Como alternativa, se ha observado que el uso de IBP en combinación con ribociclib no altera la absorción de ribociclib. Esto es debido a que ambos fármacos antitumorales presentan diferentes propiedades de disolución, puesto que la solubilidad de ribociclib es >2,4 mg/ml a pH 4,5, mientras que la de palbociclib es >0,5 mg/ml solo a pH <4,5. Por tanto, ribociclib puede considerarse una alternativa adecuada al tratamiento con palbociclib en pacientes usuarios de IBP. Otra alternativa posible, sería mantener el tratamiento con palbociclib e intercambiar el IBP por ARH₂, puesto que han demostrado mayor perfil de seguridad.

² **SLP**: hace referencia al tiempo que pasa desde que se inicia el tratamiento para una enfermedad y posterior al tratamiento, durante el cual el paciente convive con la enfermedad, pero esta no progresa o empeora.

A modo resumen, se ha llevado a cabo un esquema de intervención en relación con las principales interacciones fármaco-fármaco documentadas, teniendo en cuenta el riesgo de RNM, el objetivo de la intervención y las posibles intervenciones llevadas a cabo (**Tabla 5**):

Principio activo	Riesgo de RNM	Objetivo	Intervención
Clopidogrel	Disminución de los niveles de metabolito activo y del efecto antiagregante del clopidogrel	Evitar la disminución de la eficacia del antiagregante	Empleo de tratamiento alternativo para manejo de síntomas gastrointestinales
Diazepam y otras benzodiazepinas	Disminución del aclaramiento y aumento de la semivida de las benzodiazepinas	Evitar el aumento de los niveles plasmáticos y la aparición de efectos no deseados	Empleo de benzodiazepinas no metabolizadas a través del CYP450.
Acenocumarol y Warfarina	Disminución del catabolismo y de la eliminación del anticoagulante	Evitar el incremento del riesgo hemorrágico	Seguimiento y control de los parámetros de coagulabilidad
Escitalopram y Citalopram	Incremento de los niveles séricos del ISRS	Monitorizar los posibles efectos adversos	Ajustar dosis del ISRS ³ empleado
Palbociclib	Disminución de la concentración plasmática del antitumoral	Evitar la alteración en la absorción y la disminución de la eficacia del antitumoral	Proponer alternativa con el antitumoral ribociclib o intercambio de IBP por ARH ₂

Tabla 5. Esquema de intervención farmacéutica en pacientes tratados con IBP y que presentan riesgo de RNM asociado.

³ **ISRS:** Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina.

7 CONCLUSIONES

A lo largo de la revisión bibliográfica, se ha llevado a cabo el cumplimiento de los objetivos planteados al inicio de la revisión.

En primer lugar, haciendo referencia a la bibliografía revisada, el riesgo de efectos adversos a largo plazo no debería ser concluyente para suspender el tratamiento con IBP en pacientes con una indicación apropiada. Esto es debido a que, si los efectos adversos se asocian únicamente al tratamiento con IBP debido a un factor de confusión residual, sin establecer causalidad puede implicar la interrupción innecesaria del IBP conllevando graves consecuencias para el paciente. Sin embargo, los IBP deben prescribirse con la dosis efectiva más baja y revisar la indicación con frecuencia ⁽⁶⁾. Además, se debe prestar más atención a los posibles efectos adversos inducidos por el uso prolongado de IBP, especialmente en pacientes de edad avanzada polimedicados, haciendo hincapié en el balance beneficio-riesgo en el tratamiento con IBP ⁽¹³⁾.

Con respecto a las posibles interacciones de los IBP al administrarlos de forma concomitante con otros fármacos, una buena estrategia para resolver o minimizar el riesgo de interacciones podría ser llevar a cabo una intervención farmacéutica dirigida a suspender el tratamiento con IBP y/o encontrar una alternativa adecuada, así como en caso necesario realizar un seguimiento estricto e individual de cada paciente. Una posible intervención para evitar interacciones causadas por la inhibición del citocromo P450, sería emplear ARH₂, como alternativa a los IBP puesto que no inhiben el citocromo P450 como consecuencia de la ausencia de un ciclo de imidazol (en verde en la **Figura 7** y ausente en la **Figura 8**), y puede asociarse de forma segura con escitalopram, citalopram, clopidogrel y diazepam, entre otros ⁽⁸⁾.

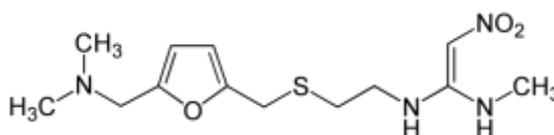
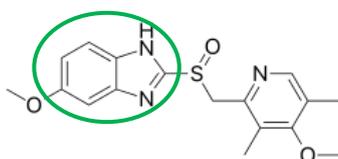


Figura 7. Molécula de omeprazol (IBP) **Figura 8.** Molécula de ranitidina (ARH₂)

8 REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Fossmark R, Martinsen TC, Waldum HL. Adverse effects of proton pump inhibitors—evidence and plausibility. Vol. 20, *International Journal of Molecular Sciences*. MDPI AG; 2019.
2. Moriarty F, Bennett K, Cahir C, Fahey T. Characterizing Potentially Inappropriate Prescribing of Proton Pump Inhibitors in Older People in Primary Care in Ireland from 1997 to 2012. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2016 Dec 1;64(12):e291–6.
3. Strand DS, Kim D, Peura DA. 25 years of proton pump inhibitors: A comprehensive review. Vol. 11, *Gut and Liver*. Joe Bok Chung; 2017. p. 27–37.
4. Patrick GL. *An Introduction to Medicinal Chemistry*. 5th ed. 2013.
5. Martínez López LA. Riesgo de resultados negativos asociados a inhibidores de la bomba de protones: revisión de las prescripciones electrónicas en pacientes polimedicados. *Farmacéuticos Comunitarios*. 2017 Jul 30;9(2):39–45.
6. Haastrup PF, Thompson W, Søndergaard J, Jarbøl DE. Side Effects of Long-Term Proton Pump Inhibitor Use: A Review. Vol. 123, *Basic and Clinical Pharmacology and Toxicology*. Blackwell Publishing Ltd; 2018. p. 114–21.
7. Torres-Bondia F, Dakterzada F, Galván L, Buti M, Besanson G, Gill E, et al. Proton pump inhibitors and the risk of Alzheimer's disease and non-Alzheimer's dementias. *Scientific Reports*. 2020 Dec 1;10(1).
8. Cena C, Traina S, Parola B, Bo M, Fagiano R, Siviero C. Prescription of proton pump inhibitors in older adults with complex polytherapy. *European Journal of Hospital Pharmacy*. 2020 Nov 1;27(6):341–5.
9. Castellana C, Pecere S, Furnari M, Telese A, Matteo M v., Haidry R, et al. Side effects of long-term use of proton pump inhibitors: Practical considerations. Vol. 131, *Polish Archives of Internal Medicine*. Medycyna Praktyczna Cholerzyn; 2021. p. 541–9.
10. Yi X, Han Z, Zhou Q, Cheng W, Lin J, Wang C. Concomitant use of proton-pump inhibitors and clopidogrel increases the risk of adverse outcomes in patients with Ischemic stroke carrying reduced-function CYP2C19*2. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*. 2018 Jan 1;24(1):55–62.
11. del Re M, Omarini C, Diodati L, Palleschi M, Meattini I, Crucitta S, et al. Drug-drug interactions between palbociclib and proton pump inhibitors may significantly affect clinical outcome of metastatic breast cancer patients. *ESMO Open*. 2021 Oct 1;6(5).

12. Chen Y, Liu B, Glass K, Du W, Banks E, Kirk M. Use of proton pump inhibitors and the risk of hospitalization for infectious gastroenteritis. *PLoS ONE*. 2016 Dec 1;11(12).
13. Yu LY, Sun LN, Zhang XH, Li YQ, Yu L, Yuan ZQY, et al. A Review of the Novel Application and Potential Adverse Effects of Proton Pump Inhibitors. Vol. 34, *Advances in Therapy*. Springer Healthcare; 2017. p. 1070–86.
14. Song HJ, Jiang X, Henry L, Nguyen MH, Park H. Proton pump inhibitors and risk of liver cancer and mortality in patients with chronic liver disease: a systematic review and meta-analysis. *European Journal of Clinical Pharmacology*. 2020 Jun 1;76(6):851–66.
15. Huang ST, Tseng LY, Chen LK, Peng LN, Hsiao FY. Does Long-Term Proton Pump Inhibitor Use Increase Risk of Dementia? Not Really! Results of the Group-Based Trajectory Analysis. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*. 2019 Sep 1;106(3):616–22.
16. Hussain S, Singh A, Zameer S, Jamali MC, Baxi H, Rahman SO, et al. No association between proton pump inhibitor use and risk of dementia: Evidence from a meta-analysis. *Journal of Gastroenterology and Hepatology (Australia)*. 2020 Jan 1;35(1):19–28.
17. Sutton SS, Magagnoli J, Cummings T, Hardin JW. The Association between the Use of Proton Pump Inhibitors and the Risk of Hypomagnesemia in a National Cohort of Veteran Patients with HIV. *Journal of the International Association of Providers of AIDS Care*. 2019 Jan 21;18.
18. van der Zalm IJB, Tobé TJM, Logtenberg SJJ. Omeprazole-induced and pantoprazole-induced asymptomatic hyponatremia: A case report. *Journal of Medical Case Reports*. 2020 Jun 29;14(1).
19. Casula M, Scotti L, Galimberti F, Mozzanica F, Tragni E, Corrao G, et al. USE OF PROTON PUMP INHIBITORS AND RISK OF ISCHEMIC EVENTS IN THE GENERAL POPULATION AUTHORS Affiliation.
20. Tran-Duy A, Connell NJ, Vanmolkot FH, Souverein PC, de Wit NJ, Stehouwer CDA, et al. Use of proton pump inhibitors and risk of iron deficiency: a population-based case–control study. *Journal of Internal Medicine*. 2019 Feb 1;285(2):205–14.
21. Ortiz-Guerrero G, Amador-Muñoz D, Calderón-Ospina CA, López-Fuentes D, Mesa MON. Proton pump inhibitors and dementia: Physiopathological mechanisms and clinical consequences. Vol. 2018, *Neural Plasticity*. Hindawi Limited; 2018.