

ARTÍCULO ESPECIAL

Efectos adversos de los inhibidores de la bomba de protones: revisión de evidencias y posicionamiento de la Sociedad Española de Patología Digestiva

Cristóbal de la Coba^{1,2}, Federico Argüelles-Arias³, Carlos Martín de Argila⁴, Javier Júdez⁵, Antonio Linares⁶, Aida Ortega-Alonso⁷, Enrique Rodríguez⁴, Manuel Rodríguez-Téllez⁸, Isabel Vera⁹, Lara Aguilera⁴, Ángel Álvarez¹⁰, Raúl J. Andrade⁷, Fidencio Bao¹¹, Manuel Castro¹², Froilán Giganto¹³, en nombre de la SEPD

¹Coordinador Comité de Excelencia Clínica. SEPD. ²Sección Aparato Digestivo. Hospital de Cabueñes. Gijón, Asturias. ³UGC Aparato Digestivo. Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla. ⁴Servicio Gastroenterología y Hepatología. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid. ⁵Departamento Gestión del Conocimiento. SEPD. ⁶Servicio de Aparato Digestivo. Sanatorio Nuestra Señora de Covadonga. Gijón, Asturias. ⁷UGC Enfermedades Digestivas. Instituto de Investigación Biomédica de Málaga (IBIMA). Hospital Universitario Virgen de la Victoria. Universidad de Málaga. Málaga. Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd). Madrid. ⁸UGC Aparato Digestivo. Hospital Universitario Virgen Macarena. Universidad de Sevilla. Sevilla. ⁹Servicio Aparato Digestivo. Hospital Universitario Puerta de Hierro-Majadahonda. Majadahonda, Madrid. ¹⁰Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Clínico San Carlos. Universidad Complutense de Madrid. Madrid. ¹¹Sección de Digestivo. Hospital de Hospital San Eloy. Barakaldo, Vizcaya. ¹²Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Universitario de Valme. Sevilla. ¹³Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Central de Asturias. Oviedo, Asturias.

RESUMEN

Introducción: en los últimos años, numerosos artículos relacionan el uso de los inhibidores de la bomba de protones (IBP) con posibles efectos adversos serios que han creado cierta alarma social.

Objetivo: el objetivo de este trabajo es revisar la literatura de cara a elaborar un documento institucional de posicionamiento de la Sociedad Española de Patología Digestiva (SEPD) sobre la seguridad de los IBP a largo plazo.

Material y métodos: se ha realizado una revisión exhaustiva de la literatura orientada a la presentación de conclusiones tras una valoración crítica sobre los siguientes temas: a) indicaciones actuales de los IBP; b) déficit de vitamina B12 y alteraciones neurológicas; c) déficit de magnesio; d) fracturas óseas; e) infecciones entéricas y neumonías; f) interacción con los derivados de las tienopiridinas; y e) complicaciones en pacientes cirróticos.

Resultados: las indicaciones actuales de los IBP no han variado en los últimos años y están bien establecidas. No se recomienda la realización de un cribado generalizado de los niveles de vitamina B12 en todos los pacientes tratados de forma crónica con estos medicamentos; sin embargo, sí parece necesario controlar los niveles de magnesio al inicio del tratamiento y monitorizarlos en pacientes con toma de otros fármacos que puedan inducir hipomagnesemia. Existe mayor riesgo de fracturas óseas, aunque no se puede concluir que esta asociación sea causal. La asociación IBP e infección por *Clostridium difficile* es débil o moderada y el riesgo de neumonía es bajo. En pacientes con riesgo cardiovascular y tratados con derivados de las tienopiridinas -dada la ausencia de evidencias definitivas en relación a posibles interacciones medicamentosas- parece que lo prudente sea sopesar adecuadamente los riesgos gastrointestinales y los riesgos cardiovasculares de cada paciente; cuando el riesgo gastrointestinal sea moderado/alto, debemos ejercer una acción terapéutica de prevención efectiva utilizando un IBP. En cirróticos descompensados deben ser indicados con cautela.

Conclusiones: los IBP son fármacos seguros y los beneficios de su empleo, tanto a corto como a largo plazo superan los posibles

efectos secundarios, siempre que la indicación, dosis y duración sean las adecuadas.

Palabras clave: Inhibidores de la bomba de protones. Efectos adversos. Guía clínica. Documento de posicionamiento. SEPD.

INTRODUCCIÓN

Los inhibidores de la bomba de protones (IBP) son fármacos de uso generalizado en España. Actúan inhibiendo de manera irreversible la enzima H/K-ATPasa de las células parietales de la mucosa gástrica y, en consecuencia, disminuyen la secreción ácida. Esta inhibición irreversible hace que, aunque su semivida en plasma sea corta (de 1 a 2 horas) su efecto sea más prolongado al requerirse la síntesis de nuevas bombas de protones para reanudar la secreción ácida (1).

Los IBP son uno de los grupos de fármacos más recetados y con mayores niveles de facturación en el Sistema Nacional de Salud. Así, el consumo de IBP en España ha aumentado de forma considerable en los últimos años, pasando de 21,8 dosis diarias definidas x 1.000 habitantes en el año 2000 a 96,57 dosis diarias definidas x 1.000 habitantes en el año 2008 (2), llegando a ser el omeprazol el fármaco más consumido en envases en España en 2010 (3). Entre 2000 y 2008 la prescripción de IBP aumentó un 200% (3) y entre 2004 y 2010 su consumo aumentó un 227%; sin embargo, el coste para las arcas públicas se incrementó solo un 21,3%, suponiendo en total alrededor de 626 millones de € (4). Es decir, disminuye el coste por envase, verosímilmente por el impacto de la entrada de

Recibido: 28-01-2016
Aceptado: 12-02-2016

Correspondencia: Cristóbal de la Coba. Coordinador Comité de Excelencia Clínica. Sociedad Española de Patología Digestiva
e-mail: delacoba76@hotmail.com

De la Coba C, Argüelles-Arias F, Martín de Argila C, Júdez J, Linares A, Ortega-Alonso A, Rodríguez E, Rodríguez-Téllez M, Vera I, Aguilera L, Álvarez A, Andrade RJ, Bao F, Castro M, Giganto F, en nombre de la SEPD. Efectos adversos de los inhibidores de la bomba de protones: revisión de evidencias y posicionamiento de la Sociedad Española de Patología Digestiva. Rev Esp Enferm Dig 2016;108:207-224.

los genéricos, pero el gasto público se mantiene e incluso aumenta debido al notable incremento en la prescripción (4). Además, comparativamente con el resto de Europa 85 personas de cada 1.000 están tomando un IBP diariamente en España, mientras que en Noruega son solo 30 de cada 1.000 y 27 de cada 1.000 en Italia (2).

Por otro lado, numerosos estudios publicados en los últimos años han relacionado el uso de los IBP con distintos efectos adversos, lo que ha generado inquietud entre los prescriptores y los pacientes. Desde la Sociedad Española de Patología Digestiva (SEPD) se ha detectado una demanda considerable para que se elabore una revisión sobre el uso y efectos secundarios de los IBP en nuestro medio. No es infrecuente que pacientes con prescripción facultativa de IBP acudan a la consulta solicitando información sobre los posibles efectos adversos y su uso prolongado en el tiempo.

Por tanto, el objetivo de este trabajo es identificar, evaluar y revisar las principales evidencias disponibles sobre los efectos adversos asociados al consumo de IBP a largo plazo y elaborar un documento de posicionamiento de la SEPD con unas conclusiones claras sobre la seguridad de estos fármacos.

MATERIAL Y MÉTODOS

Para poder realizar la presente revisión un grupo de trabajo de especialistas en Aparato Digestivo seleccionaron, en base a una búsqueda bibliográfica, los temas relacionados con los IBP y sus efectos adversos que han considerado más relevantes. Estos son: a) indicaciones y uso racional de los IBP; b) déficit de vitamina B₁₂ y alteraciones neurológicas; c) déficit de magnesio; d) fracturas óseas; e) infecciones entéricas y neumonías; f) uso de IBP junto a los derivados de las tienopiridinas y riesgo cardiovascular; y e) complicaciones en los pacientes cirróticos. Cada cuestión ha sido contestada en función de la mayor evidencia disponible en la actualidad haciendo una búsqueda exhaustiva en las bases de datos de PubMed, EMBASE y *Cochrane Library*. Tras un primer borrador y una reunión presencial en el Congreso de la SEPD celebrado en Sevilla en 2015, se envió un texto revisado para alcanzar el mayor acuerdo posible. En este proceso ha participado también un experto en gestión del conocimiento. Finalmente el documento ha sido sometido a la revisión externa del Comité Ejecutivo de la SEPD.

INDICACIONES Y USO RACIONAL DE LOS IBP

Actualmente en el mercado existen cinco tipos de IBP cuyos nombres, dosis estándar en miligramos y vías de administración (v.o.: oral, i.v.: intravenoso) son los siguientes (Tablas I y II): omeprazol 10 y 20 (v.o.), 40 mg (v.o. e i.v.); lansoprazol 15 y 30 (v.o.); pantoprazol 20 y 40 (v.o.),

Tabla I. Tipos y dosis de IBP

Tipo	Dosis	Vía administración
Omeprazol	10, 20, 40 mg	Oral
	40 mg	Intravenoso
Lansoprazol	15, 30 mg	Oral
Pantoprazol	20, 40 mg	Oral
	40 mg	Intravenoso
Rabeprazol	10, 20 mg	Oral
Esomeprazol	10, 20, 40 mg	Oral
	40 mg	Intravenoso

Dosis equipotenciales de los distintos IBP

Tabla II. Dosis orales equipotenciales de los IBP

Omeprazol	Lansoprazol	Pantoprazol	Rabeprazol	Esomeprazol
10 mg	15 mg	20 mg	10 mg	10 mg
20 mg	30 mg	40 mg	20 mg	20 mg

40 mg (i.v.); rabeprazol 10 y 20 (v.o.); y esomeprazol 10, 20 y 40 (v.o.), 40 mg (i.v.); siendo el omeprazol el más antiguo del mercado, además del que tiene el menor precio de referencia y el más utilizado (3).

El motivo de que en España se prescriban los IBP un 70% por encima de la media europea muy probablemente esté relacionado con la prescripción inadecuada, y posiblemente el error más frecuente de indicación sea la profilaxis de lesiones gastroduodenales en pacientes con bajo (o incluso nulo) riesgo gastrolesivo como se ha demostrado en otros países (5-7). Por otro lado, el omeprazol supone el 75% de los IBP prescritos, siendo el 25% restante el 75% del gasto, lo que refleja la importancia del uso del IBP específico además de la indicación, vía, posología y duración adecuadas (2).

Se considera que del 54% al 69% de las prescripciones de IBP son inadecuadas (8-16), siendo, por ejemplo, la hospitalización un factor de riesgo para la misma. En un estudio realizado en un hospital terciario español (15) el 28,7% de los pacientes ya consumían IBP al ser admitidos, 82,6% los recibieron durante el periodo de hospitalización y al 54,8% se les recomendaba el tratamiento al alta del hospital. Se consideró que la prescripción era inadecuada en el 74,5%, 61,3% y 80,2% de cada una de las tres situaciones. En un estudio recientemente publicado en la *Revista Española de Enfermedades Digestivas* (14) en un 63,6% de los pacientes hospitalizados la indicación de tratamiento con IBP fue considerada como inapropiada, mayoritariamente como consecuencia a la inclusión de este medicamento de forma innecesaria en protocolos quirúrgicos, de procedimientos diagnósticos o terapéuticos o de enfermedades. Cuando se analizan los informes al alta, se

observa que no suele existir información que justifique la recomendación de seguir tratamiento continuado con IBP en el 54,5% de los casos; la indicación es incierta en el 12,7% y solo en el 32,7% está basada en la evidencia científica (12). En un estudio posterior que valoró la prescripción 6 meses antes y después del alta hospitalaria se reprodujeron los datos, encontrando que la indicación de IBP al alta hospitalaria era inadecuada en el 52%, adecuada solo en el 35% e incierta en el 13%; de estos continúan el tratamiento después del alta el 58%, 67% y 73%, respectivamente. Es destacable que dos tercios de la prescripción inadecuada se iniciaron en el hospital (16). La prescripción inadecuada de IBP es un problema común y afecta a todos los niveles asistenciales.

Por todo ello es fundamental establecer claramente las indicaciones, y en la medida de lo posible, ajustarse a las mismas. Las indicaciones actuales recomendadas están recogidas en la tabla III (17-19).

Se recomienda la prescripción de un IBP asociado a la toma de antiinflamatorios no esteroideos (AINE) en los pacientes con antecedentes de úlcera péptica o hemorragia digestiva, mayores de 60 años, historia de comorbilidad grave, altas dosis de AINE, uso concomitante de otro AINE (incluido ácido acetilsalicílico –AAS– a dosis bajas) o de anticoagulantes, antiagregantes o glucocorticoides (20). Una indicación que puede suscitar controversia es la profilaxis de la úlcera de estrés. Actualmente se recomienda su uso en pacientes que se encuentran en una Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) y que además presentan algún factor de riesgo como el antecedente de úlcera péptica, fracaso renal, coagulopatía, shock o sepsis grave, necesidad de ventilación mecánica, traumatismo craneoencefálico, quemaduras o realización de una neurocirugía (21). En la hemorragia digestiva por úlcera péptica el uso de IBP ha demostrado reducir el resangrado frente al placebo (22). Respecto a la pauta de administración, las principales guías clínicas recomiendan su uso en perfusión continua a 8 mg/hora; sin embargo, recientemente,

se han publicado dos estudios donde la administración en bolos i.v. y oral presentan una eficacia comparable a la perfusión continua (23,24). En la dispepsia no investigada y funcional, los IBP representan una de las opciones de tratamiento frente a la erradicación de *Helicobacter pylori* y la realización de una endoscopia digestiva alta (25). Por último, en la esofagitis eosinofílica se utilizan para el diagnóstico diferencial entre la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) y la esofagitis eosinofílica respondedora a IBP (26,27); si bien empiezan a considerarse como primera línea de tratamiento para esta entidad (27,28). En la insuficiencia pancreática exocrina que no responde al tratamiento con enzimas pancreáticos aislados, la administración de un IBP conlleva una mejora en la digestión de las grasas (29). En base a lo comentado, por tanto, actualmente solo es recomendable utilizar IBP en los supuestos anteriormente descritos.

¿PUEDEN LOS IBP PROVOCAR DÉFICIT DE VITAMINA B₁₂ Y ALTERACIONES NEUROLÓGICAS?

La vitamina B₁₂ o cobalamina juega un papel clave en la síntesis de mielina y en diferentes pasos de la mielopoiesis. Se localiza principalmente en alimentos de origen animal unida a diferentes compuestos de naturaleza proteica. La separación de la vitamina B₁₂ de los alimentos en la cavidad gástrica es un paso necesario para su unión al factor intrínseco y ulterior absorción en el íleon terminal (30). La pepsina actúa como enzima catalizadora del proceso y solo se activa cuando el pH del estómago es inferior a 4. Se ha postulado que los IBP, al disminuir la acidez del jugo gástrico, pueden originar un déficit de tipo malabsortivo de esta vitamina.

La evidencia disponible que apoya esta asociación procede principalmente de datos *in vitro*, trabajos experimentales de pequeño tamaño muestral, estudios obser-

Tabla III. Indicaciones actuales de uso de los IBP

Patología	Dosis de omeprazol y tiempo de tratamiento
Úlcera gástrica y duodenal	Omeprazol 20 mg/día 4-8 semanas
Síndrome Zollinger Ellison	Omeprazol 20-60 mg/día
Profilaxis gastroenteropatía por AINE/AAS	Omeprazol 20 mg/ día
Profilaxis úlcera de estrés	Omeprazol 20 mg i.v./ día
Erradicación <i>Helicobacter pylori</i>	Omeprazol 40 mg cada 12 horas 10-14 días
Hemorragia digestiva alta	Bolo por vía intravenosa de Omeprazol 80 mg i.v. seguido de Omeprazol 40 i.v. cada 8 horas o perfusión 8 mg i.v. /hora 72 horas
Enfermedad por reflujo gastroesofágico leve-moderado	Omeprazol 20 mg/ día 4-8 semanas (Incrementar a 40 mg en caso de mayor gravedad)
Dispepsia no investigada y dispepsia funcional en pacientes sin síntomas de alarma y menores de 55 años	Omeprazol 20 mg/día 4-8 semanas

vacionales y una revisión sistemática con metaanálisis del año 2014 que incluyó 5 estudios observacionales (31-40).

Destaca el trabajo de Lam y cols. por su tamaño muestral y la repercusión que tuvo en la comunidad científica (32). Es un estudio de casos-controles que incluyó 25.956 pacientes mayores de 18 años diagnosticados de déficit de vitamina B₁₂ y 184.199 controles sanos pareados. Se tuvieron en consideración posibles factores de confusión como el diagnóstico de diabetes mellitus, enfermedad tiroidea, infección por *Helicobacter pylori*, gastritis atrófica, consumo de otros fármacos asociados al déficit de B₁₂ como la metformina, etc. En ambos grupos, el tratamiento con IBP (OR: 1,65; IC 95%: 1,58-1,73) o con antagonistas del receptor H₂ (anti-H₂) (OR: 1,25; IC 95%: 1,17-1,34) durante 2 o más años se asoció a un riesgo mayor de déficit de vitamina B₁₂. También se encontró una relación dosis dependiente y un descenso en la magnitud de la asociación tras la interrupción del medicamento (p = 0,007). Sin embargo, este trabajo no evaluó la dieta como posible factor de confusión, la definición de caso no se realizó de manera uniforme, no tuvo en cuenta las limitaciones que presentan los valores séricos de cobalamina como marcador de déficit de B₁₂, no analizó los IBP consumidos en ambos grupos sin receta médica (algo frecuente en Estados Unidos) y midió la dosis de IBP por comprimidos en vez de en miligramos, cuando los comprimidos de los distintos IBP no incluyen siempre una dosis equivalente.

Por otro lado, un número importante de estudios no ha encontrado asociación entre consumo de IBP y déficit de vitamina B₁₂ (41-48). Recientemente se han conocido los resultados del análisis pormenorizado de los efectos adversos de los ensayos clínicos LOTUS (*Long-Term Usage of Esomeprazole vs. Surgery for Treatment of Chronic GERD*) (n = 514) y SOPRAN (*Safety of Omeprazole in Peptic Reflux Esophagitis: A Nordic Open Study*) (n = 298) con 5 y 12 años de tratamiento con IBP respectivamente, en los que no se encontraron diferencias significativas en los niveles séricos de B₁₂ entre los grupos tratamiento y control (48). El primer caso descrito de una anomalía clínica directamente relacionada con el déficit de vitamina B₁₂ secundario a toma de IBP (consumo de 40-60 mg de omeprazol durante cuatro años por un ERGE complicado con una esofagitis péptica y aparición de anemia megaloblástica) (49), no se ha reproducido con consistencia. Por lo que a pesar del riesgo potencial de anemia y daño neurológico que pudiera ocasionar el déficit de B₁₂ asociado a uso crónico de IBP, no se ha demostrado que esta posible asociación sea clínicamente relevante. Los IBP también podrían ocasionar un daño neurológico por un mecanismo no mediado por déficit de B₁₂. En este sentido, a finales de 2014 se publicó un estudio de casos-controles que asociaba el uso crónico de IBP con el riesgo de cualquier tipo de demencia (cociente de riesgo, CR o *hazard ratio*: 1,38, IC 95%: 1,04-1,83) y enfermedad de Alzheimer (CR: 1,44, IC 95%: 1,01-2,06) (50). En la literatura se recogen casos aislados de neuropatía periférica reversibles con el cese del tratamiento (51,52).

Por todo lo anteriormente expuesto, la escasez y calidad de los datos disponibles no permite concluir que el uso crónico de IBP sea un factor de riesgo de daño neurológico por déficit de vitamina B₁₂.

Por último, la determinación de los niveles séricos de vitamina B₁₂ para evaluar los depósitos reales en el organismo presenta muchas limitaciones. Su sensibilidad para cifras de < 200 pg/ml se sitúa entre el 65-95%, con una especificidad estimada del 50%. Se estima que de forma global, la tasa de falsos negativos y positivos se encuentra cercana al 50% (30). La homocisteína y el ácido metilmalónico se elevan en el déficit de B₁₂ y tienen una capacidad diagnóstica superior. Siempre que exista sospecha clínica o analítica de un déficit de vitamina B₁₂ (valores < 300-350 pg/ml) es recomendable ampliar el estudio con ambas determinaciones (30).

En definitiva, a la luz de la evidencia actualmente disponible, no es posible recomendar un cribado generalizado de los niveles de vitamina B₁₂ en todos los pacientes en tratamiento crónico de IBP. En personas de edad avanzada, y especialmente en aquellas con algún factor de riesgo para el déficit de esta vitamina, como la enfermedad de Crohn, antecedentes de cirugía gástrica y/o intestinal, anemia perniciosa, dietas vegetarianas estrictas o desnutrición parece razonable evaluar los depósitos de cobalamina a los 2-3 años de tratamiento con un seguimiento anual/bianual, pautando tratamiento sustitutivo si se detecta la carencia vitamínica. En cualquier caso, es necesaria la realización de estudios prospectivos específicamente diseñados para conocer el alcance real de una posible asociación entre el consumo crónico de IBP y el déficit de vitamina B₁₂.

¿Y DÉFICIT DE MAGNESIO?

Los niveles de magnesio en sangre dependen del balance entre la absorción intestinal y la excreción renal. Habitualmente, la hipomagnesemia aparece por disminución en el consumo o la absorción, por exceso de pérdidas (uritarias o gastrointestinales) o por alteración en el transporte. Recientemente, se ha asociado la hipomagnesemia con el uso de los IBP a largo plazo (53-56). Se trata de un efecto adverso con una prevalencia desconocida que ha provocado gran controversia entre los prescriptores. A pesar de no conocerse completamente el mecanismo biológico de la hipomagnesemia asociada a los IBP, se cree que el aumento de pH producido por estos fármacos alteraría el receptor transitorio del canal potencial de melastatina 6 y 7 reduciendo así el transporte activo del magnesio y su absorción (57).

A pesar de que los IBP se empezaron a comercializar en 1989, el primer caso publicado de IBP e hipomagnesemia data del año 2006 (58). Tras esto, se han publicado varios estudios observacionales que han evaluado la asociación entre el consumo de IBP y la hipomagnesemia con resultados contradictorios (54,55) o con muy baja prevalen-

cia (56). Algunos de ellos han sido criticados al no tener en cuenta el tipo de dieta de los pacientes; por otro lado al ser un ión intracelular las concentraciones séricas no reflejan el magnesio total lo cual dificulta su medición. A pesar de la poca consistencia de los estudios, en 2011 tanto la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) como la *Food and Drug Administration* (FDA) y la *Australian Medicines Safety Update of Therapeutic Goods Administration*, publicaron una nota informativa donde se aconsejaba valorar dicha posibilidad diagnóstica ante la aparición de síntomas compatibles en el tratamiento prolongado con IBP y determinar los niveles de magnesio al inicio y periódicamente en ciertas situaciones (59-61). Más tarde, en una revisión sistemática y metaanálisis de 2014 (62) se observó una asociación entre la toma de IBP y la hipomagnesemia; sin embargo, la elevada heterogeneidad entre los estudios impidió alcanzar una conclusión definitiva. En el estudio transversal de Luk (63) donde se recogieron 693 pacientes que consumían IBP y presentaban hipomagnesemia, se observó que el riesgo de hipomagnesemia puede variar entre los IBP, siendo más alto con el pantoprazol y el más bajo con el esomeprazol. También la reciente revisión sistemática y metaanálisis de estudios observacionales de Cheungpasitporn (64) constata un aumento de riesgo asociado estadísticamente significativo entre IBP e hipomagnesemia. Las actuales teorías sobre el mecanismo de la hipomagnesemia asociada al consumo de IBP no explicarían la diferencia de riesgos entre los tipos de IBP y, hasta la fecha, no existe ningún estudio cuyo objetivo sea comparar las diferencias en el riesgo de hipomagnesemia entre los IBP.

En los estudios publicados sobre la alteración de la absorción de magnesio con el uso de IBP, los pacientes se encontraban en tratamiento con IBP durante mínimo un año, deduciéndose que la toma durante cortos periodos no disminuye los niveles de magnesio. La hipomagnesemia puede ser asintomática o producir vómitos, diarrea, e incluso tetania, confusión y convulsiones. Además, se asocia a la prolongación del intervalo QT en el ECG y a alteraciones electrolíticas como la hipocalcemia y la hipopotasemia. A pesar de no conocerse la frecuencia de este efecto adverso al poder pasar desapercibido; la AEMPS y la FDA recomiendan controles de magnesemia al inicio del tratamiento y valorar la monitorización especialmente en uso prolongado de IBP y en pacientes con toma concomitante de IBP y otros fármacos con riesgo de hipomagnesemia, como diuréticos de asas o tiazídicos, o medicamentos que se puedan alterar por los niveles séricos de magnesio como la digoxina (57,59,60). Otros pacientes con edad avanzada, diabetes mellitus, insuficiencia renal y enfermedades cardiovasculares también se podrían beneficiar de revisiones periódicas de magnesio. El manejo de los pacientes con hipomagnesemia en tratamiento con IBP debe individualizarse, suspendiéndose este medicamento si la indicación no es la correcta. En el caso de que fuera conveniente su administración, se recomienda utilizarlo a las dosis míni-

mas necesarias con suplementos de magnesio, a pesar de no haberse evaluado prospectivamente este manejo.

¿AUMENTAN LOS IBP EL RIESGO DE FRACTURAS ÓSEAS?

Numerosos estudios observacionales (65-88) y metaanálisis han evaluado (89-93) el uso de IBP, solos o en combinación con bifosfonatos, y el riesgo de fracturas óseas. En estos trabajos el uso de IBP está asociado a un mayor riesgo de fracturas óseas por fragilidad relacionadas con la osteoporosis, especialmente vertebrales y de cadera (Tablas IV –estudios sobre IBP y fracturas óseas- y Tabla V –metaanálisis de estudios sobre IBP y fracturas óseas-). La fuerza de esta asociación es baja, siendo algo mayor si la adherencia al tratamiento es elevada (76) o con dosis diarias de IBP más altas (71,73,75,85). Sin embargo, aunque probable, no existe una relación dosis respuesta o una relación duración respuesta bien establecida (72,75,80,86).

Esta debilidad hace suponer que existen factores que pueden confundir la asociación estimada. Kaye (68) realiza un estudio excluyendo a todos los pacientes con condiciones médicas que se asocian con fuerza al riesgo de fractura de cadera, y no encuentra que el uso de IBP aumente este riesgo RR 0,99 (IC95%: 0,7-1,1). La edad, el sexo femenino, el índice de masa corporal, el consumo de alcohol y tabaco, la historia previa de caídas o fracturas, enfermedades neurológicas y hematológicas, comorbilidad y el uso de ciertos fármacos como antidepresivos, ansiolíticos, antipsicóticos, antiepilépticos, diuréticos o antidiabéticos son factores de confusión relacionados con el riesgo de fracturas óseas que modulan el riesgo asociado a los IBP (68,74-76,81,82,89,94,95).

La mayoría de los estudios se han realizado en países nórdicos o anglosajones en los que existe una alta prevalencia de fracturas por fragilidad; como es conocido en España la prevalencia es menor. En un estudio caso control retrospectivo realizado en Cataluña (74) el uso de IBP se asocia al riesgo de fracturas con una OR 1,44 (IC95%: 1,09-1,89; p = 0,009), aunque desaparece al ajustar por factores de confusión. En una cohorte poblacional también catalana (96) de pacientes que han tomado bifosfonatos, con 21.385 participantes de los que 2.026 sufren al menos una fractura, los IBP se relacionan con el riesgo de fractura con un CR 1,41 (IC95%: 1,22-1,65; p < 0,001).

Para completar la información aportada por los estudios observacionales no disponemos prácticamente de ensayos clínicos. Itoh (87) compara risedronato frente a risedronato más rabeprazol (10 mg) sin encontrar diferencias en el número de fracturas entre grupos, aunque el estudio no está diseñado para ello. Los estudios SOPRAN y LOTUS, ya comentados, no encuentran diferencias en cuanto al número de fracturas (48).

De todos modos, no se ha encontrado el mecanismo por el que los IBP producirían fracturas.

Tabla IV. Estudios observacionales sobre uso de IBP y fracturas óseas

Año	Estudio País	Años (n fracturas)	Tipo de estudio	Objetivo	Odds ratio ajustado o RR (IC95%)	Comentarios
2015	van der Hoorn (77) Australia	2003-2012 (579)	Cohorte	Dosis y tipo de IBP y riesgo de fracturas	1,29 (1,08-1,55)	Mayor riesgo con rabeprazol 2,06 (1,37-3,1)
2015	Freedberg (78) EE. UU.	1994-2013 (124.799)	Caso control	IBP y fracturas en niños y adultos jóvenes	1,13 (0,92-1,39) < 18 a 1,39 (1,26-1,53) 18-29 a	Efecto dosis-respuesta en > 18 a
2014	Cea Soriano (75) Reino Unido	2000-2008 (11.007)	Caso control	IBP y fracturas de cadera en ancianos	1,40 (1,32-1,50)	Pierde significancia al ajustar por factores de confusión, no relación duración-respuesta, pequeño aumento de riesgo en dosis altas
2014	Ding (76) EE. UU.	1999-2002 (26.580)	Cohorte	IBP y fracturas en ancianos	1,27 (1,12-1,43) p = 0,0002	Mayor riesgo con adherencia > 80% de días de tratamiento
2014	Adams (80) California	1997-2006 (6.774)	Caso control	IBP (omeprazol y pantoprazol) y fracturas en hombres	Omeprazol 1,31 (1,18-1,46) Pantoprazol 1,25 (1,11-1,41)	La asociación es significativa sólo con una adherencia > 80% con omeprazol. En los dos casos pierde significancia al ajustar por factores de confusión
2014	Moberg (82) Suecia	1995-2012 (1.137)	Cohorte	IBP y fracturas en mujeres	2,03 (1,34-3,09)	El riesgo parece mayor en pacientes con tratamiento hormonal
2014	Lewis (81) Australia	1998-2008 (204)	Cohorte	Uso de IBP > 1 año y fracturas en mujeres postmenopáusicas	1,78 (1,01-3,12) p = 0,046	Establece un mayor riesgo de caídas y menores niveles de vitamina B12, como posibles mecanismos de la asociación entre IBP y fracturas óseas
2013	Reyes (74) España	2007-2010 (358)	Caso control	IBP y fractura de cadera	1,44 (1,09-1,89) Ajustada 1,24 (0,93-1,65)	No diferencias entre Risedronato con o sin rabeprazol 10 mg. No hay alteraciones del metabolismo óseo
2013	Itoh (87) Japón	2007-2012	Ensayo clínico aleatorizado	IBP y fracturas en 180 mujeres con osteoporosis y tratamiento con risedronato		
2013	Lee (88) Corea del Sur	2005-2006 (24.710)	Caso control	IBP y fractura de cadera en > 65	1,58 (1,48-1,69), ajustado 1,34 (1,24-1,44)	Mayor riesgo en tomadores de bifosfonatos con dosis diarias altas. Efecto dosis-respuesta sólo en tomadores de bifosfonatos. Lansoprazol no presenta riesgo de fracturas
2013	Fraser (84) Canadá	1995-2007 (1.295)	Cohorte	IBP y fracturas óseas	1,75 (1,41-2,17) p > 0,001, ajustado 1,40 (1,11-1,17)	Se multiplica por 6 el consumo de IBP en 10 años. Efecto duración-respuesta
2012	Khalili (79) EE. UU.	2000-2008 (893)	Cohorte	IBP y fractura de cadera en mujeres postmenopáusicas enfermeras	1,35 (1,13-1,62) p = 0,01	No riesgo en no fumadoras. Mayor riesgo en uso prolongado
2011	Pouwels (739) Holanda	1991-2002 (6.763)	Caso control	IBP y fractura de cadera	1,20 (1,04-1,40)	No relación duración-respuesta, mayor riesgo en dosis diarias altas

(Continúa en la página siguiente)

Tabla IV. (Cont.) Estudios observacionales sobre uso de IBP y fracturas óseas

Año	Estudio País	Años (n fracturas)	Tipo de estudio	Objetivo	Odds ratio ajustado o RR (IC95%)	Comentarios
2011	Abrahammsen (85) Dinamarca	1996-2005 (3.181)	Cohorte	IBP y fracturas en pacientes con toma de Alendronato	Alendronato + IBP no reduce riesgo de fracturas 0,81 (0,64-1,01) p = 0,06	En pacientes mayores de 70 años y con dosis diarias más altas se incrementa el riesgo de fractura
2010	Corley (71) EE. UU.	1995-2007 (33.752)	Caso control	IBP y fractura de cadera	1,30 (1,21-1,39)	No relación duración-respuesta, mayor riesgo en dosis diarias altas
2010	Gray (72) EE. UU.	1993-2005 (21.247)	Cohorte	IBP y fractura de cadera en mujeres postmenopáusicas	1,25 (1,15-1,36) Cadera 1,00 (0,71-1,4)	
2010	Chiu (83) Taiwan	2005-2006 (1.241)	Caso control	IBP y fractura de cadera	> 28 dosis diarias 1,67 (1,11-2,51)	Mayor riesgo con la acumulación de dosis diarias. Relación dosis-respuesta significativa
2009	Roux (70) Unión Europea	1999-2007 (69)	Cohorte	IBP y fractura vertebral en mujeres postmenopáusicas	3,50 (1,14-8,44)	
2009	De Vries (86) Reino Unido	1988-2007 (4.399)	Cohorte	IBP y fracturas óseas	1,15 (1,10-1,20)	Mayor riesgo para fracturas vertebrales y dosis diarias altas
2008	Targownik (67) Canadá	1996-2004 (15.792)	Caso control	IBP y fracturas óseas en tratamientos prolongados	1,92 (1,16-3,18) (a partir 6 años)	Solo es significativo a partir de 6 años de duración del tratamiento, pero n muy pequeña
2008	Kaye (68) Reino Unido	2005 (1.098)	Caso control anidado	IBP y fractura de cadera	0,9 (0,7-1,1)	
2008	Yu (69) EE. UU.	1997-2007 (2.439)	Cohorte	IBP y fracturas óseas en mayores de 65 años	1,16 (0,80-1,67) mujeres 0,62 (0,26-1,44) hombres	Más del 50% de la población estudiada toma IBP en algún momento del seguimiento. En hombres el riesgo desaparece con suplementos de calcio
2006	Vestergaard (65) Dinamarca	2000 (124.655)	Caso control	IBP y fracturas óseas	1,18 (1,12-1,43), menos de un año de la toma de IBP Cadera 1,45 (1,28-1,65)	No efecto dosis-respuesta
2006	Yang (66) Reino Unido	1987-2003 (13.556)	Caso control anidado	IBP y fractura de cadera	1,44 (1,30-1,59) > 1 y DD altas 2,65 (1,80-3,90)	Mayor riesgo con duración del tratamiento superior al año y dosis diarias altas. Análisis posterior con diferente metodología no encuentra riesgo

Tabla V. Metaanálisis de estudios sobre el uso de IBP y fracturas óseas

Metaanálisis	Año	Estudios	Odds ratio ajustado o RR (IC95%)	Comentarios
Zhou (93)	Hasta 2015 (2015)	Vestergaard (65), Yang (66), Targownik (67), Yu (69), Roux (70), Gray (72), Corley (71), Chiu (83), Pouwels (73), Khalili (79), Reyes (74), Fraser (84), Cea Soriano (75), Moberg (82), Ding (76), Lewis (81), Adams (80) (204.109 fracturas)	1,33 (1,15-1,54)	Heterogeneidad entre estudios. Mayor riesgo en fracturas vertebrales. No relación duración-respuesta
Yang (92)	Hasta 2014 (2015)	Itoh (87), Roux (70), Abrahamsen (85), Lee (88)	1,52 (1,05-2,19)	Compara bifosfonatos vs. bifosfonatos + IBP. Heterogeneidad entre estudios. Mayor riesgo en pacientes asiáticos y fracturas vertebrales
Eom (89)	Hasta 2010 (2011)	Vestergaard (65), Yang (66), Kaye (83), Targownik (67), Yu (69), Roux (70), Gray (72), Corley (71), Chiu (83), Pouwels (73)	1,29 (1,18-1,41)	
Ngamruengphong (90)	Hasta 2010 (2011)	Vestergaard (65), Yang (66), Kaye (83), Targownik (67), Yu (69), Roux (70), Gray (72), Corley (71), de Vries (86), Pouwels (73)	Cadera 1,25 (1,14-1,37) Vertebral 1,50 (1,32-1,72)	No claro efecto dosis-respuesta ni duración-respuesta
Yu (91)	Hasta 2010 (2011)	Vestergaard (65), Yang (66), Targownik (67), Yu (69), Roux (70), Gray (72), Corley (71), Chiu (83), Pouwels (73)	1,16 (1,04-1,30) Cadera 1,30 (1,19-1,43)	No claro efecto dosis-respuesta ni duración-respuesta 4,7% fracturas de cadera atribuibles a IBP. Heterogeneidad entre estudios

No se ha demostrado que su uso disminuya la absorción de calcio (48,97,98) ni produzca cambios significativos en la densidad mineral ósea (69,70,72,87,99-101) y en algún estudio se sugiere que la inhibición de la bomba de protones de los osteoclastos por los IBP podría alterar el proceso de remodelado óseo (102).

Aunque las fracturas óseas por fragilidad relacionadas con la osteoporosis conllevan un elevado impacto socioeconómico y una elevada morbimortalidad, solo entre un 1% y un 5% de estas se podrían atribuir al uso de IBP (91,103). Por tanto, la relevancia clínica parece baja. En este sentido, la FDA señala que no existe evidencia suficiente para recomendar suplementos de calcio o realizar densitometrías periódicas (60).

En conclusión, el uso de IBP se asocia a un mayor riesgo de fracturas óseas, aunque no es posible concluir que esta asociación sea causal. Con la evidencia disponible no se puede recomendar suspender el tratamiento con IBP para evitar fracturas óseas, aunque se debe insistir en evitar la prescripción inadecuada y buscar la dosis mínima eficaz (60,104).

¿FAVORECEN LOS IBP INFECCIONES ENTÉRICAS Y NEUMONÍAS?

La evidencia científica disponible, basada en estudios de casos-controles y de cohortes, sugiere que el consumo de

IBP se asocia a un leve incremento del riesgo de infección entérica, especialmente por *Clostridium difficile* (CD), y de neumonía adquirida en la comunidad (NAC). El ácido gástrico es una barrera antimicrobiana fisiológica. El riesgo de infecciones durante el consumo de IBP es consecuencia de la inhibición de la secreción gástrica y por tanto del efecto beneficioso de estos fármacos.

Leonard (105), mediante metaanálisis, evalúan la asociación entre infecciones entéricas y antiseoretos gástricos. El consumo de estos fármacos se asociaba a un incremento de riesgo de infecciones por *Salmonella*, *Campylobacter* y otros gérmenes distintos a CD (OR 2,55; IC95% 1,53-4,26), siendo la asociación superior con IBP (OR 3,33; IC95% 1,84-6,02) que con anti-H₂ (OR 2,03; IC95% 1,05-3,92). En dos estudios recientemente publicados se asocia el uso de IBP con *Salmonella* (106,107). García-Rodríguez (108) realizan en España un estudio de casos-controles y detectan también un mayor riesgo de infecciones por estos gérmenes durante el tratamiento con IBP (RR 2,9; IC95% 2,5-3,5) pero no con anti-H₂ (RR 1,1; IC95% 0,9-1,4). La asociación entre consumo de IBP e infección por CD ha sido más estudiada. En tres metaanálisis publicados en 2012 (109-111) se detecta un incremento de riesgo de infección por CD (OR 1,74; IC95% 1,47-2,85; OR 2,31; IC95% 1,72-3,10 para estudios de cohorte y OR 1,48; IC95% 1,25-1,75 para estudios caso-control; y OR 2,15; IC95% 1,81-2,55). En

el metaanálisis de Kwok (109) se observa que el riesgo durante el consumo de IBP (OR 1,74; IC95% 1,47-2,85) se incrementaba con el consumo simultáneo de antibióticos (OR 1,96; IC95% 1,03-3,70). La asociación causal entre consumo de IBP e infección por CD puede considerarse débil o moderada. En la mayoría de los estudios no se aporta información sobre la influencia de variables como la duración del tratamiento, comorbilidad, hospitalización, edad avanzada, etc., siendo complejo realizar recomendaciones sobre medidas preventivas en nuestra práctica clínica, si bien deberíamos ser especialmente cautos en el consumo de IBP en pacientes con factores de riesgo para la infección por CD y así en un estudio retrospectivo recientemente publicado (112) se concluye que en pacientes con infecciones recurrentes por CD se debería evitar el uso de IBP. En este sentido la FDA recomienda considerar el diagnóstico de diarrea asociada a CD en pacientes en tratamiento con IBP y diarrea persistente. Además debido al riesgo de infección por CD recomienda prescribir IBP a la menor dosis y durante el periodo más corto posible para conseguir el tratamiento adecuado de la patología del paciente (113).

En cuanto a la asociación de la neumonía con el consumo de IBP, en estudios de casos-controles publicados durante los años 2004-08 (114-116) y en posteriores metaanálisis (117-120) se sugiere que el consumo de IBP se asocia a un leve incremento de riesgo de NAC. En la revisión de Lambert (119) se observa un OR de 1,49 (IC95% 1,16-1,92). La relación patogénica no está bien establecida pero podría explicarse por la colonización bacteriana gástrica, por modificaciones en la flora bacteriana orofaríngea y por microaspiración pulmonar. Es destacable que el incremento del riesgo se relaciona con la duración del tratamiento siendo superior cuando el inicio del tratamiento es más reciente, durante el primer mes (OR 2,10; IC95% 1,39-3,16), independientemente de dosis y edad del paciente. También se asocia a mayor riesgo de hospitalización por NAC (OR 1,61; IC95% 1,12-2,31).

En resumen, el incremento de riesgo de NAC observado durante el tratamiento con IBP es bajo, siendo relevante únicamente en tratamientos de corta duración, sin una explicación convincente. La ausencia de estudios de mayor calidad científica, como en el caso de las infecciones entéricas, dificulta la valoración de una asociación causal, y muy probable influencia de factores de confusión (121,122). No se puede, con la información disponible, recomendar medidas preventivas de NAC en nuestra práctica clínica salvo ser estrictos en las indicaciones del tratamiento con IBP.

¿ES SEGURO EL USO DE IBP JUNTO A LOS DERIVADOS DE LAS TIENOPIRIDINAS O AUMENTAN EL RIESGO CARDIOVASCULAR?

El clopidogrel y la ticlopidina son derivados de las tienopiridinas con acción antiagregante plaquetaria que

conlleva un mayor riesgo de hemorragia digestiva, sobre todo en pacientes con antecedentes de hemorragia digestiva y de úlcera péptica. El más usado actualmente es el clopidogrel que se transforma en el metabolito activo en el hígado mediante los isoenzimas del citocromo P450, fundamentalmente CYP2C19 y CYP3A4. Dichos isoenzimas intervienen también en la metabolización de todos los IBP, y por ello estos fármacos, al producir una inhibición de los mismos, inducen una menor activación metabólica del clopidogrel (123,124). El prasugrel es una nueva tienopiridina que solo requiere un paso metabólico de las isoenzimas hepáticas CYP para convertirse en un agente activo. Por ello, produce una inhibición plaquetaria más rápida, pronunciada con dosis inferiores y menos variabilidad de respuesta, siendo más ventajoso en situaciones que requieren una rápida inhibición plaquetaria. Igualmente, la respuesta al prasugrel no se ve tan afectada por el uso concomitante de inhibidores de CYP (125).

El primer estudio que llamó la atención sobre la interacción entre omeprazol (20 mg al día) y clopidogrel (75 mg al día) fue publicado por Gilard (126). El porcentaje de inhibición de la función plaquetaria después de 7 días de tratamiento con ambos fármacos, fue muy inferior en los tratados con omeprazol (39,8 ± 15,4%) con respecto al grupo placebo (51,4 ± 16,4%, $p < 0,0001$). En este estudio no se analizaron las potenciales consecuencias clínicas de este efecto. Y, si bien existen múltiples estudios observacionales, son pocos los estudios controlados aleatorizados (127-129) y los metaanálisis (130-133) que permiten analizar el efecto clínico del uso concomitante de los IBP en la eficacia del clopidogrel.

En el estudio COGENT (127) se comparó clopidogrel frente a clopidogrel + omeprazol (20 mg). Se incluyeron 3.873 pacientes, bien con síndrome coronario agudo o bien sometidos a revascularización percutánea. No existieron diferencias entre los eventos cardiovasculares entre ambos grupos, pero sí una reducción de la tasa de hemorragia digestiva alta en los tratados con omeprazol. En el TRITON-TIMI (128) se incluyeron 13.608 pacientes y no se demostró asociación entre el uso de IBP y el riesgo cardiovascular. Otro estudio, PLATO (129), incluye 18.624 pacientes tratados con clopidogrel o ticagrelor. Si bien se objetivó un ligero aumento del riesgo cardiovascular en los tratados con IBP, dicho riesgo también ocurrió en los tratados con otros fármacos como los anti- H_2 , por lo que los autores concluyen que el empleo de IBP puede ser más bien un marcador de riesgo cardiovascular que el causante del mismo.

Respecto a los metaanálisis publicados (130-133) hasta el momento, la mayoría de los estudios que se incluyen son retrospectivos o prospectivos observacionales. Los resultados son discordantes, pues unos muestran un incremento en acontecimientos adversos cardiovasculares graves y otros concluyen que dicho incremento, así como el riesgo de reingreso, es escaso o nulo.

En el más reciente, de Kwok (133), se incluyen 23 estudios con 222.311 pacientes, y aunque el riesgo cardiovas-

cular agrupado es significativamente elevado en los tratados con IBP, no se han demostrado diferencias entre los diferentes IBP, incluyendo el pantoprazol, en directa oposición con sus datos farmacocinéticos y de evaluación de la función plaquetaria por lo que los autores concluyen que es muy posible que existan factores de confusión y sesgo en muchos estudios.

Varios organismos internacionales y comités de expertos se han pronunciado al respecto. La EMA (*European Medicines Agency*) publicó una alerta en mayo de 2009 (matizada en marzo de 2010) indicando que el clopidogrel podría ser menos eficaz en pacientes con IBP y por ello aumentar el riesgo de efectos adversos cardiovasculares (134,135). La FDA se pronunció en unos términos similares en el 2010 (136) y la AEMPS publicó una alerta en la que recomendaba no usar ni omeprazol ni esomeprazol en combinación con clopidogrel y permitía el uso de los otros IBP (137). La Sociedad Canadiense de Cardiología (2011) y la Sociedad Europea de Cardiología (2013) recomiendan el empleo de aquellos IBP con menor inhibición del CYP2C19 en pacientes que toman clopidogrel con elevado riesgo de hemorragia digestiva alta (138,139).

La complejidad aumenta tras la reciente publicación de un estudio observacional (140) que utiliza una novedosa técnica de minería de datos para extraer información de registros clínicos electrónicos. En el análisis primario que incluye 70.477 pacientes con enfermedad por reflujo gastroesofágico, los autores concluyen que el uso de IBP se asocia al infarto de miocardio con una OR de 1,16 (IC 95%: 1,09-1,24). El incremento del riesgo absoluto es modesto, por cada 4.000 pacientes tratados con IBP solo uno podría sufrir un infarto de miocardio. Este efecto es independiente del uso de clopidogrel, por lo que el aumento de eventos cardiovasculares en pacientes que toman clopidogrel más IBP también podría explicarse por un supuesto efecto de clase de estos últimos. La debilidad de la asociación, las diferencias entre distintos IBP, la falta de análisis por factores de confusión o factores independientes de riesgo cardiovascular y la técnica de obtención de la información nos obligan a ser cautelosos a la hora de interpretar los resultados de este estudio.

En el estudio SOPRAN (141), aleatorizado, multicéntrico y prospectivo con pacientes seguidos durante 12 años, comunican 8 infartos de miocardio en el grupo de omeprazol frente a 2 en el grupo de tratamiento quirúrgico. Aunque se atribuye a que en el grupo de omeprazol la edad media era mayor y existían más antecedentes de infartos previos, así como más pérdidas en el seguimiento en el grupo de tratamiento quirúrgico.

Durante el año 2015 se han publicado al menos 5 estudios más (142-146) que tratan de correlacionar el uso de los IBP con clopidogrel con un mayor riesgo de eventos cardiovasculares sin que finalmente podamos obtener más datos concluyentes: si bien los estudios observacionales apuntan a una interrelación IBP-clopidogrel, esta interacción no es detectable clínicamente en ensayos clínicos aleatorizados (147-149).

Por ello, en base a los datos actualmente disponibles, en los pacientes con síndrome coronario agudo o sometidos a revascularización coronaria y tratados con tienopiridinas se debe prescribir un IBP cuando exista una clara indicación para ello y, sobre todo, en aquellos con antecedentes de úlcera péptica o de hemorragia digestiva alta. En cualquier caso, se debe ser cauto y tratar de promover más estudios prospectivos y aleatorizados que arrojen luz sobre esta posible interacción.

¿PUEDEN LOS IBP AUMENTAR EL RIESGO DE COMPLICACIONES EN LOS PACIENTES CON CIRROSIS HEPÁTICA?

Los IBP fueron introducidos en la práctica clínica en los años 80 y, desde entonces, han sido ampliamente utilizados en pacientes con cirrosis hepática para múltiples indicaciones (úlceras pépticas, reflujo gastroesofágico, gastropatía de la hipertensión portal, prevención de las úlceras post-esclerosis de varices, hemorragia digestiva o esófago de Barrett, entre otras). Considerados desde el inicio como fármacos prácticamente inocuos, en los últimos años se han publicado distintos estudios alertando del aumento de infecciones relacionadas con su uso, principalmente la neumonía nosocomial (150), las infecciones por *Clostridium difficile* (151) y la peritonitis bacteriana espontánea (PBE) (152,153).

Numerosos estudios han sugerido que el uso de IBP en pacientes con cirrosis incrementa el riesgo de PBE, pero otros arrojan conclusiones opuestas (152-166) (Tabla VI). Dos metaanálisis pioneros (155,158) que apoyan la primera hipótesis han sido criticados por su baja calidad metodológica, concretada en la inclusión de un reducido número de estudios y la carencia de estrategia de búsqueda de sesgos. En un reciente metaanálisis de Xu (153) se concluye que estos fármacos usados en pacientes con cirrosis y ascitis incrementan el riesgo de PBE de forma significativa con una OR 2,17 (IC95% 1,46-3,23), aunque con una heterogeneidad alta ($I^2 = 85,6\%$). Por el contrario, un estudio multicéntrico (165) publicado simultáneamente, realizado en Argentina con 521 pacientes, rebate esta hipótesis al no encontrar diferencias en el uso de IBP en pacientes que desarrollan o no un episodio de PBE. Sin embargo, este último estudio presentado como prospectivo se basaba en la encuesta realizada al ingreso de los pacientes en el hospital sobre el consumo de IBP en los 3 meses previos.

En cuanto a la dosis, se ha descrito un riesgo aumentado con la dosis estándar respecto a la mitad de la misma (162) (CR: 2,184; IC95% 0,935-5,103; $p = 0,07$). Con respecto a la duración del tratamiento, es complicado establecer comparaciones por no existir definiciones consistentes que varían entre cada estudio realizado. Con esta limitación, se ha comunicado tanto un aumento de riesgo de desarrollo de PBE con tratamientos de mayor duración (167) como ausencia de efecto de esta variable (157).

Tabla VI. IBP y peritonitis bacteriana espontánea (PBE)

Año	Primer Autor	Revista	n	Tipo de estudio	Resultado
2015	Xu HB (153)	Genet Mol Res	8204	Metaanálisis	Asociación OR 2,17 (95% IC: 1,46-3,23); p < 0,05
2015	Chang SS (166)	Medicine (Baltimore)	947	Retrospectivo de casos-contrroles	Asociación 2,77 (95% IC: 1,90-4,04)
2015	Terg R (165)	J Hepatol	226	Observacional y prospectivo	No asociación 44,3% vs. 42,8%
2015	O'Leary JG (164)	Clin Gastroenterol Hepatol	188	Observacional y prospectivo	Asociación OR 2,94 (95% IC: 1,39-6,20)
2014	Mandorfer M (163)	Plos One	86	Retrospectivo	No asociación OR 1,11 (95% IC: 0,6-2,06); p = 0,731 10,8% vs. 6,0%, p = 0,038. Hazard ratio 1,396 (95% IC: 1,057-1,843); p = 0,019
2014	Min YW (162)	Aliment Pharmacol Ther	1554	Retrospectivo de casos-contrroles	Asociación OR 2,09 (95% IC 1,04-4,23) p = 0,04
2014	Ratelle M (161)	Can J Gastroenterol Hepatol	51 PBE 102 contrroles	Retrospectivo de casos-contrroles	Asociación OR = 6,41 (95% IC: 1,16-35,7) p = 0,033
2014	Miura K (160)	Intern Med	18 PBE 47 controles	Retrospectivo de casos-contrroles	Asociación 49% vs. 25%, p = 0,014
2013	de Vos M (159)	Liver Int	102	Retrospectivo de casos-contrroles	Asociación OR 3,15 (95% IC: 2,09-4,74)
2013	Deshpande A (158)	J Gastroenterol Hepatol	3815	Meta-análisis	Asociación 71% vs. 42%
2012	Goel GA (157)	Clin Gastroenterol Hepatol	65 PBE 65 controles	Retrospectivo de casos-contrroles	Asociación OR 3,443 (95% IC 1,164-10,188) p = 0,025
2011	Choi EJ (156)	Scand J Gastroenterol	176	Retrospectivo	Asociación OR 2,77 (95% IC 1,82-4,23)
2011	Trikudanathan G (155)	Int J Clin Pract	772	Metaanálisis	Asociación 69% vs. 31%
2009	Bajaj JS (152)	Am J Gastroenterol	70 PBE 70 controles	Retrospectivo de casos-contrroles	Asociación OR 1,22 (95% IC: 0,52-2,87)
2008	Campbell MS (154)	Dig Dis Sci	116	Retrospectivo de casos-contrroles	No asociación

En lo que se refiere al riesgo de infecciones bacterianas en general, en el metaanálisis se describe un aumento del mismo, con una OR 1,98 (IC95% 1,36-2,87; $p < 0,05$) (153). En el estudio de Merli (168) se sugiere que el tratamiento crónico con IBP incrementa la prevalencia de infecciones, particularmente en aquellos pacientes con hepatopatía severa, hospitalizados en los últimos 6 meses o que han sufrido una infección en el año previo. Estudios experimentales con modelos animales (ratas) evidencian que los IBP inducen un sobrecrecimiento bacteriano intestinal. Sin embargo, el factor predominante que determina el riesgo de infección en los pacientes cirróticos es el estadio funcional, siendo la probabilidad tres veces mayor en los grados Child-Pugh B y C, respecto al grado A, pudiendo ser un factor contribuyente el aumento de la permeabilidad intestinal producido por estos fármacos (169), hipótesis que apoyan otros estudios (163).

Un reciente estudio prospectivo unicéntrico (170) relaciona el uso de IBP con un aumento del riesgo de mortalidad en una cohorte de 272 pacientes cirróticos (CR 2,363; IC95% 1,264-4,296; $p = 0,007$ en el análisis multivariante), aunque los pacientes que tomaban IBP presentaban un mayor deterioro de la función hepática (Child-Pugh y MELD), respecto al otro grupo (84% frente al 59,3% eran Child B-C). En el estudio univariante, los IBP se relacionaron con la colonización por bacterias multirresistentes, y dicha tendencia se mantuvo en el multivariante, aunque sin alcanzar significación estadística.

Se precisan futuros estudios prospectivos bien diseñados para clarificar la relación de los diferentes tipos de IBP con el riesgo de infección en pacientes cirróticos, así como el potencial efecto en dicho riesgo de la dosis y duración de la terapia.

En resumen, el uso de IBP en pacientes con cirrosis hepática, particularmente en aquellos con descompensación, podría ocasionar un efecto deletéreo y por tanto, deben ser indicados de forma cuidadosa e individualizada en este subgrupo. La secreción ácida está reducida en estos pacientes, por lo que no hay suficiente evidencia que indique su uso como profilaxis de las complicaciones pépticas de pacientes con gastropatía de la hipertensión portal o varices esofágicas.

DISCUSIÓN

En términos generales, podemos afirmar que los IBP son un grupo farmacológico seguro con efectos adversos, en su mayoría leves, como cefalea, estreñimiento, diarrea, dispepsia, erupciones cutáneas; y otros más raros, como la hipomagnesemia sintomática, entre otros. No hay descritos casos de cáncer ni tumores carcinoides asociados al consumo prolongado de estos medicamentos. Pueden producirse interacciones con otros fármacos por distintos mecanismos, como la alteración de la absorción por cambios en el pH gástrico o por la competición por el citocromo P450.

Destacan entre otros, las interacciones con atazanavir, clopidogrel, ciclosporina, warfarina, acenocumarol, carbamacepina y antifúngicos (171). La evaluación cuidadosa de las potenciales interacciones entre medicamentos es también esencial para prevenir efectos adversos o riesgos innecesarios de fracaso terapéutico con los nuevos agentes antivirales directos como sofosbuvir, ledipasvir, etc. desaconsejando el uso concomitante con IBP (172).

Por otro lado, considerar a los IBP como un simple –protector– gástrico sin prácticamente efectos adversos ha disparado su utilización en muchos casos sin existir una indicación clara o por síntomas no asociados a una hipersecreción ácida. Además, el bajo coste actual de estos medicamentos y la facilidad para obtenerlos sin receta ha favorecido su consumo y la automedicación. En los últimos años se han descrito efectos secundarios potencialmente graves que se han relacionado con la administración continuada y a largo plazo de los IBP, entre los que destacan: la hipomagnesemia sintomática, mayor riesgo de fracturas óseas, mayor riesgo de infecciones (entéricas o neumonías), déficit en la absorción de vitaminas, riesgo de interacciones potencialmente graves (clopidogrel), complicaciones, fundamentalmente infecciosas, en los pacientes cirróticos y la posibilidad de desarrollar enfermedad renal crónica, como se destaca en un reciente estudio observacional (173). Sin embargo, al analizar la evidencia científica actual sobre estos potenciales riesgos con la utilización de los IBP, esta se encuentra apoyada en numerosas ocasiones por estudios observacionales o publicaciones de casos clínicos con evidentes sesgos entre los que destacan otras posibles causas del efecto secundario descrito o inconsistencia en los resultados. Asimismo, existe una evidente heterogeneidad y un control inadecuado de potenciales factores de confusión en la mayoría de los estudios publicados. El sistema GRADE de clasificación de la calidad de la evidencia clasifica inicialmente como de calidad baja la obtenida de estudios observacionales, aunque puede clasificarse como calidad moderada si existe un efecto estimado muy grande y consistente entre estudios, existencia de relación dosis-respuesta o plausibilidad de un factor de confusión. Además se considera que el efecto observado de una intervención muestra una asociación débil si el riesgo relativo u *odds ratio* es menor de 2, como ocurre en la mayoría de estudios revisados en este documento. Por otra parte, estos efectos suelen concernir al anciano frágil polimedcado con comorbilidad grave y a pacientes en situación de inmunosupresión y malnutrición, por lo que el uso de IBP podría ser un marcador de riesgo más que una asociación causal.

La asociación del uso de IBP con la aparición de una neumonía, una fractura ósea o un evento cardiovascular no se debe minusvalorar porque puede conllevar una morbimortalidad no despreciable. Es preciso tener en cuenta este hecho y considerar el uso de IBP como un factor más, que, asociado a otros, puede desencadenar efectos indeseables.

En resumen, la evidencia que apoya la asociación de estos efectos adversos con el uso de IBP a largo plazo es difícil de interpretar y carece del peso necesario,

pudiendo estar sesgada. Aún así debemos ser prudentes y estar alertas para evitar el desarrollo de estas complicaciones en los pacientes con alto riesgo. Es evidente que se necesitan más estudios y ensayos clínicos aleatorizados, aunque es poco probable que se consiga evidencia de mayor calidad.

En la actualidad, los beneficios del tratamiento con IBP tanto a corto como a largo plazo superan los posibles riesgos o efectos secundarios, siempre y cuando la indicación clínica de su administración además de la dosis y duración del tratamiento sean las adecuadas. Se deben destinar esfuerzos a evitar la prescripción inadecuada, especialmente en el anciano frágil polimedcado y tras la hospitalización, y a informar a los pacientes de la duración adecuada de su tratamiento y de cómo evitar otros factores de riesgo asociados a estos efectos adversos.

CONCLUSIONES Y POSICIONAMIENTO

En resumen, y en base a todo lo anteriormente comentado, los puntos considerados en el posicionamiento de la SEPD en relación a los IBP y sus posibles efectos adversos graves son:

1. En general, se puede afirmar que los IBP son un grupo farmacológico seguro con efectos adversos escasos y en su mayoría, leves.
2. La consideración de los IBP como un simple “protector” gástrico sin prácticamente efectos adversos ha disparado su utilización en muchos casos sin una indicación clara o por síntomas no asociados a una hipersecreción ácida.
3. Desde la SEPD se subraya la necesidad de utilizar los IBP solo cuando estén indicados, por el tiempo necesario, a la dosis mínima eficaz y siempre bajo prescripción facultativa.
4. Son varios los efectos adversos potencialmente graves, que se han relacionado con la administración continuada y a largo plazo de los IBP, pero la evidencia que apoya la asociación de estos efectos secundarios con el uso de IBP es difícil de interpretar y carece del peso necesario pudiendo estar sesgada en muchos casos.
5. No obstante, existen efectos adversos con una morbi-mortalidad no despreciable por lo que se debe vigilar, especialmente en situaciones de riesgo la adecuada prescripción de estos medicamentos.

AGRADECIMIENTOS

A los miembros del Comité Ejecutivo de la SEPD que no siendo autores han contribuido a la revisión y aval institucional de este documento: Fernando Carballo, Enrique Domínguez, Cecilio Santander, Javier Crespo, Alfredo Lucendo, Enrique Pérez-Cuadrado, José Luis Calleja, Fer-

nando Azpiroz, Joaquín Hinojosa, José Miguel Esteban, Julio Iglesias, Miguel Muñoz-Navas. También al apoyo documental y bibliográfico de Joaquín León.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores firmantes de este posicionamiento lo hacen en nombre de la Sociedad Española de Patología Digestiva (SEPD). Ni la sociedad científica ni ninguno de los integrantes de su grupo de trabajo tienen vinculación alguna con las compañías que desarrollan los fármacos IBP a los que se refiere este posicionamiento. La SEPD y los componentes del grupo pertenecientes a la misma, no tienen intereses económicos en las compañías que han realizado la investigación y distribuyen los IBP, si bien mantienen, tanto sociedad como integrantes del grupo, una sostenida relación con las mismas en la promoción de formación, investigación y mejora de la práctica clínica en las patologías asociadas al uso de IBP. Finalmente, la SEPD y los autores firmantes declaran que la iniciativa de constitución del grupo y elaboración del posicionamiento surge y se desarrolla en ausencia de cualquier tipo de contacto formal o informal con la industria, que ha carecido de cualquier tipo de influencia en el mismo y no ha conocido la composición del grupo ni el contenido del texto preliminar, intermedio o final, antes de su publicación efectiva en la *Revista Española de Enfermedades Digestivas*.

BIBLIOGRAFÍA

1. Robinson M, Horn J. Clinical pharmacology of proton pump inhibitors - What the practising physician needs to know. *Drugs* 2003;63:2739-54.
2. García del Pozo J. Estudio de utilización de antiulcerosos en España (2000-2008). *Inf Ter Sist Nac Salud* 2009;33:49-54.
3. Ministerio de Sanidad. Subgrupos ATC y Principios activos de mayor consumo en el Sistema Nacional de Salud en 2010. *Inf Ter Sist Nac Salud* 2010;35:124-8.
4. Ponce J, Esplugues JV. Rationalizing the use of PPIs: An unresolved matter. *Rev Esp Enferm Dig* 2013;105:121-4. DOI: 10.4321/S1130-01082013000300001
5. Simo Minana J. Use of prescription drugs in Spain and Europe. *Aten Primaria*. 2012;44:335-47.
6. Zink DA, Pohlman M, Barnes M, et al. Long-term use of acid suppression started inappropriately during hospitalization. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;21:1203-9. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2005.02454.x
7. Eid SM, Boueiz A, Paranjli S, et al. Patterns and predictors of proton pump inhibitor overuse among academic and non-academic hospitalists. *Intern Med* 2010;49:2561-8. DOI: 10.2169/internalmedicine.49.4064
8. Walker NM, McDonald J. An evaluation of the use of proton pump inhibitors. *Pharm World Sci* 2001;23:116-7.
9. de Burgos Lunar C, Novo del Castillo S, Llorente Diaz E, et al. Study of prescription-indication of proton pump inhibitors. *Rev Clin Esp* 2006;206:266-70.
10. Martín-Echevarría E, Pereira Julia A, Torralba M, et al. Assessing the use of proton pump inhibitors in an internal medicine department. *Rev Esp Enferm Dig* 2008;100:76-81.
11. Batuwitage BT, Kingham JGC, Morgan NE, et al. Inappropriate prescribing of proton pump inhibitors in primary care. *Postgrad Med J* 2007;83:66-8. DOI: 10.1136/pgmj.2006.051151

12. Ahrens D, Chenot J-F, Behrens G, et al. Appropriateness of treatment recommendations for PPI in hospital discharge letters. *Eur J Clin Pharmacol* 2010;66:1265-71. DOI: 10.1007/s00228-010-0871-9
13. Cahir C, Fahey T, Teeling M, et al. Potentially inappropriate prescribing and cost outcomes for older people: a national population study. *Brit J Clin Pharmacol* 2010;69:543-52. DOI: 10.1111/j.1365-2125.2010.03628.x
14. Villamanan E, Ruano M, Lara C, et al. Reasons for initiation of proton pump inhibitor therapy for hospitalised patients and its impact on outpatient prescription in primary care. *Rev Esp Enferm Dig* 2015;107:652-8.
15. Ramirez E, Lei SH, Borobia AM, et al. Overuse of PPIs in patients at admission, during treatment, and at discharge in a tertiary Spanish hospital. *Curr Clin Pharmacol* 2010;5:288-97.
16. Ahrens D, Behrens G, Himmelf W, et al. Appropriateness of proton pump inhibitor recommendations at hospital discharge and continuation in primary care. *Int J Clin Pract* 2012; 66:767-73. DOI: 10.1111/j.1742-1241.2012.02973.x
17. Ponce Romero M, Berenguer Lapuerta J. Current indications for proton pump inhibitors. *Rev Clin Esp* 2003;203:136-8.
18. Grupo de trabajo Sector Zaragoza I Salud. Empleo de los inhibidores de la bomba de protones en la prevención de gastropatías secundarias a fármacos. Guía de Práctica Clínica. Zaragoza: Guía Salud; 2012.
19. Product Characteristics. Spanish Agency of Medicines and Medical Devices.
20. Arroyo Villarino M, Lanas Arbeloa A. Gastroenteropatía por AINE. En: Ponce García J, editor. Asociación Española de Gastroenterología. Tratamiento de las enfermedades gastroenterológicas. Barcelona: Elsevier; 2011. p. 123-31.
21. Pérez Gisbert J, Martín Argila C. Úlcera péptica e infección por *Helicobacter pylori*. En: Ponce García J, editor. Asociación Española de Gastroenterología. Tratamiento de las enfermedades gastroenterológicas. Barcelona: Elsevier; 2011. p. 109-21.
22. Sung JY, Barkun A, Kuipers EJ, et al. Intravenous esomeprazole for prevention of recurrent peptic ulcer bleeding - a randomized trial. *Ann Intern Med* 2009;150:455-64. DOI: 10.7326/0003-4819-150-7-200904070-00105
23. Sachar H, Vaidya K, Laine L. Intermittent vs continuous proton pump inhibitor therapy for high-risk bleeding ulcers - a systematic review and meta-analysis. *JAMA Intern Med* 2014;174:1755-62. DOI: 10.1001/jamainternmed.2014.4056
24. Yen H-H, Yang C-W, Su W-W, et al. Oral versus intravenous proton pump inhibitors in preventing re-bleeding for patients with peptic ulcer bleeding after successful endoscopic therapy. *BMC Gastroenterol* 2012;12:66. DOI: 10.1186/1471-230X-12-66
25. Pérez-Gisbert J, Calvet X, Ferrandiz J, et al. Clinical practice guideline on the management of patients with dyspepsia. Update 2012. *Gastroenterol Hepatol* 2012;35:725.e1-38.
26. Dellon ES. Diagnosis and management of eosinophilic esophagitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012;10:1066-78.
27. Lucendo AJ, Arias Á, Molina-Infante J. Efficacy of proton pump inhibitor drugs for inducing clinical and histologic remission in patients with symptomatic esophageal eosinophilia: A systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2016;14:13-22.e1. DOI: 10.1016/j.cgh.2015.07.041
28. Molina-Infante J, Bredenoord AJ, Cheng E, et al. Proton pump inhibitor-responsive oesophageal eosinophilia: an entity challenging current diagnostic criteria for eosinophilic oesophagitis. *Gut* 2015; (online first): pii: gutjnl-2015-310991. Accesible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26685124> DOI: 10.1136/gutjnl-2015-310991
29. Dominguez-Munoz JE, Iglesias-García J, Iglesias-Rey M. Optimising the therapy of exocrine pancreatic insufficiency by the association of a proton pump inhibitor to enteric coated pancreatic extracts. *Gut* 2006;55:1056-7. DOI: 10.1136/gut.2006.094912
30. Stabler SP. Vitamin B-12 Deficiency. *N Engl J Med* 2013;368:149-60.
31. Jung SB, Nagaraja V, Kapur A, et al. Association between vitamin B12 deficiency and long-term use of acid-lowering agents: a systematic review and meta-analysis. *Intern Med J* 2015;45:409-16.
32. Lam JR, Schneider JL, Zhao W, et al. Proton pump inhibitor and histamine 2 receptor antagonist use and vitamin B-12 deficiency. *JAMA* 2013;310:2435-42. DOI: 10.1001/jama.2013.280490
33. Dharmarajan TS, Kanagala MR, Murakonda P, et al. Do acid-lowering agents affect vitamin B12 status in older adults? *J Am Med Dir Assoc* 2008;9:162-7. DOI: 10.1016/j.jamda.2007.10.004
34. Valuck RJ, Ruscin JM. A case-control study on adverse effects: H2 blocker or proton pump inhibitor use and risk of vitamin B-12 deficiency in older adults. *J Clin Epidemiol* 2004;57:422-8. DOI: 10.1016/j.jclinepi.2003.08.015
35. Force RW, Meeker AD, Cady PS, et al. Increased vitamin B-12 requirement associated with chronic acid suppression therapy. *Ann Pharmacother* 2003;37:490-3.
36. Marcuard SP, Albernaz L, Khazanie PG. Omeprazole therapy causes malabsorption of cyanocobalamin (vitamin B12). *Ann Intern Med* 1994;120:211-5. DOI: 10.7326/0003-4819-120-3-199402010-00006
37. Mitchell SL, Rockwood K. The association between antiulcer medication and initiation of cobalamin replacement in older persons. *J Clin Epidemiol* 2001;54:531-4. DOI: 10.1016/S0895-4356(00)00340-1
38. Koop H. Review article: Metabolic consequences of long-term inhibition of acid secretion by omeprazole. *Aliment Pharmacol Ther* 1992;6:399-406. DOI: 10.1111/j.1365-2036.1992.tb00553.x
39. Termanini B, Gibril F, Sutliff VE, et al. Effect of long-term gastric acid suppressive therapy on serum vitamin B-12 levels in patients with Zollinger-Ellison syndrome. *Am J Med* 1998;104:422-30. DOI: 10.1016/S0002-9343(98)00087-4
40. Rozgony NR, Fang C, Kuczmarski MF, et al. Vitamin B(12) deficiency is linked with long-term use of proton pump inhibitors in institutionalized older adults: could a cyanocobalamin nasal spray be beneficial? *J Nutr Elder* 2010;29:87-99. DOI: 10.1080/01639360903574734
41. Koop H, Bachem MG. Serum iron, ferritin, and vitamin B12 during prolonged omeprazole therapy. *J Clin Gastroenterol* 1992;14:288-92. DOI: 10.1097/00004836-199206000-00005
42. Schenk BE, Festen HPM, Kuipers EJ, et al. Effect of short- and long-term treatment with omeprazole on the absorption and serum levels of cobalamin. *Aliment Pharmacol Ther* 1996;10:541-5. DOI: 10.1046/j.1365-2036.1996.27169000.x
43. Den Elzen WPJ, Groeneveld Y, De Ruijter W, et al. Long-term use of proton pump inhibitors and vitamin B12 status in elderly individuals. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;27:491-7. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2008.03601.x
44. ter Heide H, Hendriks HJE, Heijmans H, et al. Are children with cystic fibrosis who are treated with a proton-pump inhibitor at risk for vitamin B-12 deficiency? *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2001;33:342-5. DOI: 10.1097/00005176-200109000-00023
45. Tolia V, Boyer K. Long-term proton pump inhibitor use in children: A retrospective review of safety. *Dig Dis Sci* 2008;53:385-93. DOI: 10.1007/s10620-007-9880-7
46. Hirschowitz BI, Worthington J, Mohnen J. Vitamin B12 deficiency in hypersecretors during long-term acid suppression with proton pump inhibitors. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;27:1110-21. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2008.03658.x
47. Long AN, Atwell CL, Yoo W, et al. Vitamin B-12 deficiency associated with concomitant metformin and proton pump inhibitor use. *Diabetes Care* 2012;35:E84-E. DOI: 10.2337/dc12-0980
48. Attwood SE, Ell C, Galmiche JP, et al. Long-term safety of proton pump inhibitor therapy assessed under controlled, randomised clinical trial conditions: data from the SOPRAN and LOTUS studies. *Aliment Pharmacol Ther* 2015;41:1162-74. DOI: 10.1111/apt.13194
49. Bellou A, AimoneGastin I, DeKorwin JD, et al. Cobalamin deficiency with megaloblastic anaemia in one patient under long-term omeprazole therapy. *J Intern Med* 1996;240:161-4. DOI: 10.1046/j.1365-2796.1996.20846000.x
50. Haensch B, von Holt K, Wiese B, et al. Risk of dementia in elderly patients with the use of proton pump inhibitors. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2015;265:419-28. DOI: 10.1007/s00406-014-0554-0
51. Rajabally YA, Jacob S. Neuropathy associated with lansoprazole treatment. *Muscle Nerve* 2005;31:124-5. DOI: 10.1002/mus.20155
52. Sellapah S. An unusual side effect of omeprazole: case report. *Br J Gen Pract* 1990;40:389.
53. Danziger J, William JH, Scott DJ, et al. Proton-pump inhibitor use is associated with low serum magnesium concentrations. *Kidney Int* 2013;83:692-9. DOI: 10.1038/ki.2012.452
54. Sumukadas D, McMurdo MET, Habicht D. Proton pump inhibitors are associated with lower magnesium levels in older people with chronic

- kidney disease. *J Am Geriatr Soc* 2012;60:392-3. DOI: 10.1111/j.1532-5415.2011.03808.x
55. Gau J-T, Yang Y-X, Chen R, et al. Uses of proton pump inhibitors and hypomagnesemia. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2012;21:553-9. DOI: 10.1002/pds.3224
 56. Sharara AI, Chalhoub JM, Hammoud N, et al. Low prevalence of hypomagnesemia in long-term recipients of proton pump inhibitors in a managed care cohort. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2016;14:317-21. DOI: 10.1016/j.cgh.2015.10.012
 57. Chen J, Yuan YC, Leontiadis GI, et al. Recent safety concerns with proton pump inhibitors. *J Clin Gastroenterol* 2012;46:93-114. DOI: 10.1097/MCG.0b013e3182333820
 58. Epstein M, McGrath S, Law F. Proton-pump inhibitors and hypomagnesemic hypoparathyroidism. *N Engl J Med* 2006;355:1834-6. DOI: 10.1056/NEJMc066308
 59. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Riesgo de hipomagnesemia asociado a los medicamentos inhibidores de la bomba de protones (IBP). Ref. MUH (FV), 27/2011. Accesible en: http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2011/docs/Ni-MUH_27-2011.pdf. [visitado 23/12/15]
 60. FDA Drug Safety Communication. Possible increased risk of fractures of the hip, wrist, and spine with the use of proton pump inhibitors. Washington, DC: US Food and Drug Administration; 2011. Accesible en: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm213206.htm>.
 61. Administration TG. Risk of hypomagnesaemia with proton pump inhibitors. *Medicines Safety Update Vol 2, Number 3*. Australian Prescriber 2011;34:81. Accesible en: <https://www.tga.gov.au/publication-issue/medicines-safety-update-vol-2-no-3-june-2011>
 62. Park CH, Kim EH, Roh YH, et al. The association between the use of proton pump inhibitors and the risk of hypomagnesemia: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2014;9:e112558. DOI: 10.1371/journal.pone.0112558
 63. Luk CP, Parsons R, Lee YP, et al. Proton pump inhibitor-associated hypomagnesemia: what do FDA data tell us? *Ann Pharmacother* 2013;47:773-80. DOI: 10.1345/aph.1R556
 64. Cheungpasitporn W, Thongprayoon C, Kittanamongkolchai W, et al. Proton pump inhibitors linked to hypomagnesemia: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Ren Fail* 2015;37:1237-41. DOI: 10.3109/0886022X.2015.1057800
 65. Vestergaard P, Rejnmark L, Mosekilde L. Proton pump inhibitors, histamine H-2 receptor antagonists, and other antacid medications and the risk of fracture. *Calcif Tissue Int* 2006;79:76-83. DOI: 10.1007/s00223-006-0021-7
 66. Yang Y-X, Lewis JD, Epstein S, et al. Long-term proton pump inhibitor therapy and risk of hip fracture. *JAMA*. 2006;296:2947-53. DOI: 10.1001/jama.296.24.2947
 67. Targownik LE, Lix LM, Metge CJ, et al. Use of proton pump inhibitors and risk of osteoporosis-related fractures. *Can Med Assoc J* 2008;179:319-26. DOI: 10.1503/cmaj.071330
 68. Kaye JA, Jick H. Proton pump inhibitor use and risk of hip fractures in patients without major risk factors. *Pharmacotherapy* 2008;28:951-9. DOI: 10.1592/phco.28.8.951
 69. Yu EW, Blackwell T, Ensrud KE, et al. Acid-suppressive medications and risk of bone loss and fracture in older adults. *Calcif Tissue Int* 2008;83:251-9. DOI: 10.1007/s00223-008-9170-1
 70. Roux C, Briot K, Gossec L, et al. Increase in vertebral fracture risk in postmenopausal women using omeprazole. *Calcif Tissue Int* 2009;84:13-9. DOI: 10.1007/s00223-008-9188-4
 71. Corley DA, Kubo A, Zhao W, et al. Proton pump inhibitors and histamine-2 receptor antagonists are associated with hip fractures among at-risk patients. *Gastroenterology* 2010;139:93-101. DOI: 10.1053/j.gastro.2010.03.055
 72. Gray SL, LaCroix AZ, Larson J, et al. Proton pump inhibitor use, hip fracture, and change in bone mineral density in postmenopausal women results from the women's health initiative. *Arch Intern Med* 2010;170:765-71. DOI: 10.1001/archinternmed.2010.94
 73. Pouwels S, Lalmohamed A, Souverein P, et al. Use of proton pump inhibitors and risk of hip/femur fracture: a population-based case-control study. *Osteoporos Int* 2011;22:903-10. DOI: 10.1007/s00198-010-1337-8
 74. Reyes C, Formiga F, Coderch M, et al. Use of proton pump inhibitors and risk of fragility hip fracture in a Mediterranean region. *Bone* 2013;52:557-61. DOI: 10.1016/j.bone.2012.09.028
 75. Cea Soriano L, Ruigomez A, Johansson S, et al. Study of the association between hip fracture and acid-suppressive drug use in a UK primary care setting. *Pharmacotherapy* 2014;34:570-81. DOI: 10.1002/phar.1410
 76. Ding J, Heller DA, Ahern FM, et al. The relationship between proton pump inhibitor adherence and fracture risk in the elderly. *Calcif Tissue Int* 2014;94:597-607. DOI: 10.1007/s00223-014-9855-6
 77. van der Hooft MMC, Tett SE, de Vries OJ, et al. The effect of dose and type of proton pump inhibitor use on risk of fractures and osteoporosis treatment in older Australian women: A prospective cohort study. *Bone* 2015;81:675-82. DOI: 10.1016/j.bone.2015.08.024
 78. Freedberg DE, Haynes K, Denburg MR, et al. Use of proton pump inhibitors is associated with fractures in young adults: a population-based study. *Osteoporos Int* 2015; 26: 2501-7. DOI: 10.1007/s00198-015-3168-0
 79. Khalili H, Huang ES, Jacobson BC, et al. Use of proton pump inhibitors and risk of hip fracture in relation to dietary and lifestyle factors: a prospective cohort study. *Br Med J* 2012;344. DOI: 10.1136/bmj.e372
 80. Adams AL, Black MH, Zhang JL, et al. Proton-pump inhibitor use and hip fractures in men: a population-based case-control study. *Ann Epidemiol* 2014;24:286-90.
 81. Lewis JR, Barre D, Zhu K, et al. Long-Term proton pump inhibitor therapy and falls and fractures in elderly women: A prospective cohort study. *J Bone Miner Res* 2014;29:2489-97. DOI: 10.1002/jbmr.2279
 82. Moberg LME, Nilsson PM, Samsioe G, et al. Use of proton pump inhibitors (PPI) and history of earlier fracture are independent risk factors for fracture in postmenopausal women. *The WHILA study*. *Maturitas* 2014;78:310-5. DOI: 10.1016/j.maturitas.2014.05.019
 83. Chiu HF, Huang YW, Chang CC, et al. Use of proton pump inhibitors increased the risk of hip fracture: a population-based case-control study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2010;19:1131-6. DOI: 10.1002/pds.2026
 84. Fraser LA, Leslie WD, Targownik LE, et al. The effect of proton pump inhibitors on fracture risk: report from the Canadian Multicenter Osteoporosis Study. *Osteoporos Int* 2013;24:1161-8.
 85. Abrahamsen B, Eiken P, Eastell R. Proton pump inhibitor use and the antifracture efficacy of alendronate. *Arch Intern Med* 2011;171:998-1004. DOI: 10.1001/archinternmed.2011.20
 86. de Vries F, Cooper AL, Cockle SM, et al. Fracture risk in patients receiving acid-suppressant medication alone and in combination with bisphosphonates. *Osteoporos Int* 2009;20:1989-98. DOI: 10.1007/s00198-009-0891-4
 87. Itoh S, Sekino Y, Shinomiya K-i, et al. The effects of risedronate administered in combination with a proton pump inhibitor for the treatment of osteoporosis. *J Bone Miner Metab* 2013;31:206-11. DOI: 10.1007/s00774-012-0406-9
 88. Lee J, Youn K, Choi NK, et al. A population-based case-control study: proton pump inhibition and risk of hip fracture by use of bisphosphonate. *J Gastroenterol* 2013;48:1016-22. DOI: 10.1007/s00535-012-0722-9
 89. Eom C-S, Park SM, Myung S-K, et al. Use of acid-suppressive drugs and risk of fracture: A meta-analysis of observational studies. *Ann Fam Med* 2011;9:257-67. DOI: 10.1370/afm.1243
 90. Ngamruengphong S, Leontiadis GI, Radhi S, et al. Proton pump inhibitors and risk of fracture: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Am J Gastroenterol* 2011;106:1209-18. DOI: 10.1038/ajg.2011.113
 91. Yu EW, Bauer SR, Bain PA, et al. Proton pump inhibitors and risk of fractures: A meta-analysis of 11 international studies. *Am J Med* 2011;124:519-26.
 92. Yang S-D, Chen Q, Wei H-K, et al. Bone fracture and the interaction between bisphosphonates and proton pump inhibitors: a meta-analysis. *Int J Clin Exp Med* 2015; 8:4899-910.
 93. Zhou B, Huang Y, Li H, et al. Proton-pump inhibitors and risk of fractures: an update meta-analysis. *Osteoporos Int* 2015. Accesible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26462494>
 94. Cumming RG. Epidemiology of medication-related falls and fractures in the elderly. *Drugs Aging* 1998;12:43-53. DOI: 10.2165/00002512-199812010-00005

95. Woolcott JC, Richardson KJ, Wiens MO, et al. Meta-analysis of the impact of 9 medication classes on falls in elderly persons. *Arch Intern Med* 2009;169:1952-60. DOI: 10.1001/archinternmed.2009.357
96. Prieto-Alhambra D, Pages-Castella A, Wallace G, et al. Predictors of fracture while on treatment with oral bisphosphonates: A population-based cohort study. *J Bone Miner Res* 2014;29:268-74. DOI: 10.1002/jbmr.2011
97. O'Connell MB, Madden DM, Murray AM, et al. Effects of proton pump inhibitors on calcium carbonate absorption in women: A randomized crossover trial. *Am J Med* 2005;118:778-81. DOI: 10.1016/j.amjmed.2005.02.007
98. Wright MJ, Sullivan RR, Gaffney-Stomberg E, et al. Inhibiting gastric acid production does not affect intestinal calcium absorption in young, healthy individuals: A randomized, crossover, controlled clinical trial. *J Bone Miner Res* 2010;25:2205-11. DOI: 10.1002/jbmr.108
99. Targownik LE, Leslie WD, Davison KS, et al. The relationship between proton pump inhibitor use and longitudinal change in bone mineral density: A population-based from the Canadian Multicentre Osteoporosis Study (CaMos). *Am J Gastroenterol* 2012;107:1361-9. DOI: 10.1038/ajg.2012.200
100. Lau YT, Ahmed NN. Fracture risk and bone mineral density reduction associated with proton pump inhibitors. *Pharmacotherapy* 2012;32:67-79. DOI: 10.1002/PHAR.1007
101. Solomon DH, Diem SJ, Ruppert K, et al. Bone mineral density changes among women initiating proton pump inhibitors or H2 receptor antagonists: A SWAN Cohort Study. *J Bone Miner Res* 2015;30:232-9. DOI: 10.1002/jbmr.2344
102. Jo Y, Park E, Ahn SB, et al. A proton pump inhibitor's effect on bone metabolism mediated by osteoclast action in old age: A prospective randomized study. *Gut Liver* 2015;9:607-14. DOI: 10.5009/gnl14135
103. Moayyedi P, Yuan Y, Leontiadis G, et al. Canadian Association of Gastroenterology position statement: Hip fracture and proton pump inhibitor therapy - a 2013 update. *Can J Gastroenterol* 2013;27:593-5. DOI: 10.1155/2013/321379
104. Leontiadis GI, Moayyedi P. Proton pump inhibitors and risk of bone fractures. *Curr Treat Options Gastroenterol* 2014;12:414-23. DOI: 10.1007/s11938-014-0030-y
105. Leonard J, Marshall JK, Moayyedi P. Systematic review of the risk of enteric infection in patients taking acid suppression. *Am J Gastroenterol* 2007;102:2047-56. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2007.01275.x
106. Freeman R, Dabrera G, Lane C, et al. Association between use of proton pump inhibitors and non-typhoidal salmonellosis identified following investigation into an outbreak of Salmonella Mikawasima in the UK, 2013. *Epidemiol Infect* 2015;1-8. DOI: 10.1017/S0950268815002332
107. Wu H-H, Chen Y-T, Shih C-J, et al. Association between recent use of proton pump inhibitors and nontyphoid salmonellosis: A nested case-control study. *Clin Infect Dis* 2014;59:1554-8. DOI: 10.1093/cid/ciu628
108. García Rodríguez LA, Ruigomez A, Panes J. Use of acid-suppressing drugs and the risk of bacterial gastroenteritis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;5:1418-23.
109. Kwok CS, Arthur AK, Anibueze CI, et al. Risk of Clostridium difficile infection with acid suppressing drugs and antibiotics: Meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2012;107:1011-9. DOI: 10.1038/ajg.2012.108
110. Janarthanan S, Ditah I, Adler DG, et al. Clostridium difficile-associated diarrhea and proton pump inhibitor therapy: A meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2012;107:1001-10. DOI: 10.1038/ajg.2012.179
111. Deshpande A, Pant C, Pasupuleti V, et al. Association between proton pump inhibitor therapy and clostridium difficile infection in a meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012;10:225-33. DOI: 10.1016/j.cgh.2011.09.030
112. McDonald EG, Milligan J, Frenette C, et al. Continuous proton pump inhibitor therapy and the associated risk of recurrent Clostridium difficile infection. *JAMA Intern Med* 2015;175:784-91. DOI: 10.1001/jamainternmed.2015.42
113. FDA Drug Safety Communication. Clostridium difficile-associated diarrhea can be associated with stomach acid drugs known as proton pump inhibitors (PPIs). Washington, DC: US. Food and Drug Administration; 2012. Accessible en: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm290510.htm>.
114. Laheij RJF, Sturkenboom M, Hassing RJ, et al. Risk of community-acquired pneumonia and use of gastric acid-suppressive drugs. *JAMA* 2004;292:1955-60. DOI: 10.1001/jama.292.16.1955
115. Gulmez SE, Holm A, Frederiksen H, et al. Use of proton pump inhibitors and the risk of community-acquired pneumonia - A population-based case-control study. *Arch Intern Med* 2007;167:950-5. DOI: 10.1001/archinte.167.9.950
116. Sarkar M, Hennessy S, Yang Y-X. Proton-pump inhibitor use and the risk for community-acquired pneumonia. *Ann Intern Med* 2008;149:391-8.
117. Johnstone J, Nerenberg K, Loeb M. Meta-analysis: proton pump inhibitor use and the risk of community-acquired pneumonia. *Aliment Pharmacol Ther* 2010;31:1165-77. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2010.04284.x
118. Giuliano C, Wilhelm SM, Kale-Pradhan PB. Are proton pump inhibitors associated with the development of community-acquired pneumonia? A meta-analysis. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2012;5:337-45. DOI: 10.1586/ecp.12.20
119. Lambert AA, Lam JO, Paik JJ, et al. Risk of community-acquired pneumonia with outpatient proton-pump inhibitor therapy: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2015;10:e0128004. DOI: 10.1371/journal.pone.0128004
120. Eom CS, Jeon CY, Lim JW, et al. Use of acid-suppressive drugs and risk of pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *CMAJ* 2011;183:310-9. DOI: 10.1503/cmaj.092129
121. Jena AB, Sun E, Goldman DP. Confounding in the association of proton pump inhibitor use with risk of community-acquired pneumonia. *J Gen Intern Med* 2013;28:223-30. DOI: 10.1007/s11606-012-2211-5
122. Filion KB, Chateau D, Targownik LE, et al. Proton pump inhibitors and the risk of hospitalisation for community-acquired pneumonia: replicated cohort studies with meta-analysis. *Gut* 2014;63:552-8. DOI: 10.1136/gutjnl-2013-304738
123. Kazui M, Nishiya Y, Ishizuka T, et al. Identification of the human cytochrome P450 enzymes involved in the two oxidative steps in the bioactivation of clopidogrel to its pharmacologically active metabolite. *Drug Metab Dispos* 2010;38:92-9. DOI: 10.1124/dmd.109.029132
124. Simon N, Finzi J, Cayla G, et al. Omeprazole, pantoprazole, and CYP2C19 effects on clopidogrel pharmacokinetic-pharmacodynamic relationships in stable coronary artery disease patients. *Eur J Clin Pharmacol* 2015;71:1059-66. DOI: 10.1007/s00228-015-1882-3
125. Norgard NB, Mathews KD, Wall GC. Drug-drug interaction between clopidogrel and the proton pump inhibitors. *Ann Pharmacother* 2009;43:1266-74. DOI: 10.1345/aph.1M051
126. Gilard M, Arnaud B, Cornily J-C, et al. Influence of omeprazole on the antiplatelet action of clopidogrel associated with aspirin. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:256-60. DOI: 10.1016/j.jacc.2007.06.064
127. Bhatt DL, Cryer BL, Contant CF, et al. Clopidogrel with or without omeprazole in coronary artery disease. *N Engl J Med* 2010;363:1909-17.
128. O'Donoghue ML, Braunwald E, Antman EM, et al. Pharmacodynamic effect and clinical efficacy of clopidogrel and prasugrel with or without a proton-pump inhibitor: an analysis of two randomised trials. *Lancet* 2009;374:989-97. DOI: 10.1016/S0140-6736(09)61525-7
129. Goodman SG, Clare R, Pieper KS, et al. Association of proton pump inhibitor use on cardiovascular outcomes with clopidogrel and ticagrelor insights from the platelet inhibition and patient outcomes trial. *Circulation* 2012;125:978-86. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.032912
130. Siller-Matula JM, Jilma B, Schroer K, et al. Effect of proton pump inhibitors on clinical outcome in patients treated with clopidogrel: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost* 2010;8:2624-41. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2010.04049.x
131. Hulot J-S, Collet J-P, Silvain J, et al. Cardiovascular risk in clopidogrel-treated patients according to cytochrome P450 2C19*2 loss-of-function allele or proton pump inhibitor coadministration a systematic meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:134-43. DOI: 10.1016/j.jacc.2009.12.071
132. Kwok CS, Loke YK. Meta-analysis: the effects of proton pump inhibitors on cardiovascular events and mortality in patients receiving clopidogrel. *Aliment Pharmacol Ther* 2010;31:810-23. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2010.04247.x
133. Kwok CS, Jeevanantham V, Dawn B, et al. No consistent evidence of differential cardiovascular risk amongst proton-pump inhibitors when

- used with clopidogrel: Meta-analysis. *Int J Cardiol* 2013;167:965-74. DOI: 10.1016/j.ijcard.2012.03.085
134. European Medicines Agency. Public statement: Interaction between clopidogrel and proton pump inhibitors. 2009; (29 may). Accesible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Public_statement/2009/11/WC500014409.pdf [visitado 23/12/15]
 135. European Medicines Agency. Public statement: Interaction between clopidogrel and proton pump inhibitors (update). 2010; (17 mar). Accesible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Public_statement/2010/03/WC500076346.pdf [visitado 23/12/15]
 136. Food and Drug Administration. FDA reminder to avoid concomitant use of Plavix (clopidogrel) and omeprazole (27 oct). 2010. Accesible en: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm231161.htm>. [visitado 23/12/15]
 137. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Interacción de clopidogrel con los inhibidores de la bomba de protones: actualización de la información y recomendaciones de uso (Nota informativa). 2010. Accesible en: http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2010/docs/NI_2010-04_clopidogrel.pdf. [visitado 23/12/15]
 138. Bell AD, Roussin A, Cartier R, et al. The use of antiplatelet therapy in the outpatient setting: Canadian Cardiovascular Society Guidelines Executive Summary. *Can J Cardiol* 2011;27:208-21. DOI: 10.1016/j.cjca.2010.12.033
 139. Agewall S, Cattaneo M, Collet JP, et al. Expert position paper on the use of proton pump inhibitors in patients with cardiovascular disease and antithrombotic therapy. *Eur Heart J* 2013;34:1708-13,13a-13b. DOI: 10.1093/eurheartj/ehd042
 140. Shah NH, LePendou P, Bauer-Mehren A, et al. Proton Pump Inhibitor Usage and the Risk of Myocardial Infarction in the General Population. *PLoS One* 2015;10. DOI: 10.1371/journal.pone.0124653
 141. Lundell L, Miettinen P, Myrvold HE, et al. Comparison of outcomes twelve years after antireflux surgery or omeprazole maintenance therapy for reflux esophagitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009;7:1292-8. DOI: 10.1016/j.cgh.2009.05.021
 142. Cardoso RN, Benjo AM, DiNicolantonio JJ, et al. Incidence of cardiovascular events and gastrointestinal bleeding in patients receiving clopidogrel with and without proton pump inhibitors: an updated meta-analysis. *Open Heart* 2015;2:e000248-e. DOI: 10.1136/openhrt-2015-000248
 143. Sherwood MW, Melloni C, Jones WS, et al. Individual proton pump inhibitors and outcomes in patients with coronary artery disease on dual antiplatelet therapy: A systematic review. *J Am Heart Assoc* 2015;4. DOI: 10.1161/JAHA.115.002245
 144. Weisz G, Smilowitz NR, Kirtane AJ, et al. Proton pump inhibitors, platelet reactivity, and cardiovascular outcomes after drug-eluting stents in clopidogrel-treated patients: The ADAPT-DES Study. *Circ Cardiovasc Interv* 2015;8.
 145. Nicolau JC, Bhatt DL, Roe MT, et al. Concomitant proton-pump inhibitor use, platelet activity, and clinical outcomes in patients with acute coronary syndromes treated with prasugrel versus clopidogrel and managed without revascularization: Insights from the Targeted Platelet Inhibition to Clarify the Optimal Strategy to Medically Manage Acute Coronary Syndromes trial. *Am Heart J* 2015;170:683-94. e3. DOI: 10.1016/j.ahj.2015.05.017
 146. Hsieh C-F, Huang W-F, Chiang Y-T, et al. Effects of clopidogrel and proton pump inhibitors on cardiovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus after drug-eluting stent implantation: A Nationwide Cohort Study. *PLoS One* 2015;10:e0135915. DOI: 10.1371/journal.pone.0135915
 147. Focks JJ, Brouwer MA, van Oijen MG, et al. Concomitant use of clopidogrel and proton pump inhibitors: impact on platelet function and clinical outcome- a systematic review. *Heart* 2013;99:520-7. DOI: 10.1136/heartjnl-2012-302371
 148. Melloni C, Washam JB, Jones WS, et al. Conflicting results between randomized trials and observational studies on the impact of proton pump inhibitors on cardiovascular events when coadministered with dual antiplatelet therapy: systematic review. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2015;8:47-55. DOI: 10.1161/CIRCOUTCOMES.114.001177
 149. Berger PB. Should proton pump inhibitors be withheld from patients taking clopidogrel? The issue that has been giving me heartburn! *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2015;8:6-7. DOI: 10.1161/CIRCOUTCOMES.114.001586
 150. Herzig SJ, Howell MD, Ngo LH, et al. Acid-suppressive medication use and the risk for hospital-acquired pneumonia. *JAMA* 2009;301:2120-8. DOI: 10.1001/jama.2009.722
 151. Linsky A, Gupta K, Lawler EV, et al. Proton pump inhibitors and risk for recurrent clostridium difficile infection. *Arch Intern Med* 2010;170:772-8. DOI: 10.1001/archinternmed.2010.73
 152. Bajaj JS, Zadornova Y, Heuman DM, et al. Association of proton pump inhibitor therapy with spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotic patients with ascites. *Am J Gastroenterol* 2009;104:1130-4. DOI: 10.1038/ajg.2009.80
 153. Xu HB, Wang HD, Li CH, et al. Proton pump inhibitor use and risk of spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotic patients: a systematic review and meta-analysis. *Genet Mol Res* 2015;14:7490-501. DOI: 10.4238/2015.July.3.25
 154. Campbell MS, Obstein K, Reddy KR, et al. Association between proton pump inhibitor use and spontaneous bacterial peritonitis. *Dig Dis Sci* 2008;53:394-8. DOI: 10.1007/s10620-007-9899-9
 155. Trikudanathan G, Israel J, Cappa J, et al. Association between proton pump inhibitors and spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotic patients - a systematic review and meta-analysis. *Int J Clin Pract* 2011;65(6):674-8. DOI: 10.1111/j.1742-1241.2011.02650.x
 156. Choi EJ, Lee HJ, Kim KO, et al. Association between acid suppressive therapy and spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotic patients with ascites. *Scand J Gastroenterol* 2011;46:616-20. DOI: 10.3109/00365521.2011.551891
 157. Goel GA, Deshpande A, Lopez R, et al. Increased rate of spontaneous bacterial peritonitis among cirrhotic patients receiving pharmacologic acid suppression. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012;10:422-7. DOI: 10.1016/j.cgh.2011.11.019
 158. Deshpande A, Pasupuleti V, Thota P, et al. Acid-suppressive therapy is associated with spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotic patients: A meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol* 2013;28:235-42. DOI: 10.1111/jgh.12065
 159. de Vos M, De Vroey B, Garcia BG, et al. Role of proton pump inhibitors in the occurrence and the prognosis of spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotic patients with ascites. *Liver Int* 2013;33:1316-23. DOI: 10.1111/liv.12210
 160. Miura K, Tanaka A, Yamamoto T, et al. Proton pump inhibitor use is associated with spontaneous bacterial peritonitis in patients with liver cirrhosis. *Intern Med* 2014;53:1037-42. DOI: 10.2169/internalmedicine.53.2021
 161. Ratelle M, Perreault S, Villeneuve JP, et al. Association between proton pump inhibitor use and spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotic patients with ascites. *Can J Gastroenterol Hepatol* 2014;28:330-4. DOI: 10.1155/2014/751921
 162. Min YW, Lim KS, Min BH, et al. Proton pump inhibitor use significantly increases the risk of spontaneous bacterial peritonitis in 1965 patients with cirrhosis and ascites: a propensity score matched cohort study. *Aliment Pharmacol Ther* 2014;40:695-704. DOI: 10.1111/apt.12875
 163. Mandorfer M, Bota S, Schwabl P, et al. Proton pump inhibitor intake neither predisposes to spontaneous bacterial peritonitis or other infections nor increases mortality in patients with cirrhosis and ascites. *PLoS One* 2014;9: e110503. DOI: 10.1371/journal.pone.0110503
 164. O'Leary JG, Reddy KR, Wong F, et al. Long-term use of antibiotics and proton pump inhibitors predict development of infections in patients with cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015;13:753-9. e1-2.
 165. Terg R, Casciato P, Garbe C, et al. Proton pump inhibitor therapy does not increase the incidence of spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis: A multicenter prospective study. *J Hepatol* 2015;62:1056-60. DOI: 10.1016/j.jhep.2014.11.036
 166. Chang SS, Lai CC, Lee MT, et al. Risk of spontaneous bacterial peritonitis associated with gastric Acid suppression. *Medicine (Baltimore)* 2015;94:e944. DOI: 10.1097/MD.0000000000000944
 167. Kwon JH, Koh S-J, Kim W, et al. Mortality associated with proton pump inhibitors in cirrhotic patients with spontaneous bacterial peritonitis. *J Gastroenterol Hepatol* 2014;29:775-81. DOI: 10.1111/jgh.12426

168. Merli M, Lucidi C, Di Gregorio V, et al. The chronic use of beta-blockers and proton pump inhibitors may affect the rate of bacterial infections in cirrhosis. *Liver Int* 2015;35:362-9. DOI: 10.1111/liv.12593
169. van Vlerken LG, Huisman EJ, van Hoek B, et al. Bacterial infections in cirrhosis: role of proton pump inhibitors and intestinal permeability. *European Journal of Clinical Investigation* 2012;42:760-7. DOI: 10.1111/j.1365-2362.2011.02643.x
170. Dultz G, Piiper A, Zeuzem S, et al. Proton pump inhibitor treatment is associated with the severity of liver disease and increased mortality in patients with cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther* 2015;41:459-66. DOI: 10.1111/apt.13061
171. Emre Y, Mesut S, Aylin Y, et al. Adverse drug reactions due to drug-drug interactions with proton pump inhibitors: assessment of systematic reviews with AMSTAR method. *Expert Opin Drug Saf* 2015. Accesible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26635063>
172. Honer Zu Siederdisen C, Maasoumy B, Marra F, et al. Drug-Drug Interactions With Novel All Oral Interferon-Free Antiviral Agents in a Large Real-World Cohort. *Clin Infect Dis* 2015. Accesible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26611779>
173. Lazarus B, Chen Y, Wilson FP, et al. Proton pump inhibitor use and the risk of chronic kidney disease. *JAMA Intern Med* 2016;176:238-46.