



# UNIVERSIDAD DE CUENCA

Facultad de Ciencias Químicas  
Carrera de Bioquímica y Farmacia

**Revisión bibliográfica descriptiva de los resultados negativos de seguridad asociados al uso crónico de los fármacos inhibidores de la bomba de protones en pacientes adultos y adultos mayores.**

Trabajo de titulación previo a la  
obtención del título de:  
Bioquímico Farmacéutico

**Autoras:**

Maritza Cristina Segarra Balladarez

CI. 015035835-6

Correo electrónico: mary.criti97@gmail.com

Diana Paulina Morocho Erraez

CI. 010578663-6

Correo electrónico: dpaulinaerraez@hotmail.com

**Tutora:**

Dra. Eugenia Peñaherrera Wilches, Mgt.

CI. 010245207-5

**Asesora:**

Ing. Dolores Susana Andrade Tenesaca, PhD.

CI. 010347552-1

**Cuenca - Ecuador**

**05 - Abril - 2022**



## RESUMEN

Los inhibidores de la bomba de protones (IBPs), son un grupo farmacológico utilizado a nivel mundial, en donde su prescripción o automedicación ha incrementado considerablemente, lo que ha despertado el interés de la comunidad médica y científica, frente a la aparición de diversos resultados negativos de seguridad asociados a la medicación (RNM). En este contexto, el objetivo de esta investigación fue determinar los resultados negativos de seguridad de importancia clínica, asociados al uso prolongado de los IBPs. Para ello, se realizó la búsqueda y revisión bibliográfica, la cual incluyó 66 estudios observacionales, publicados entre los años 2000 a 2021, los cuales se recuperaron de las siguientes bases de datos: Cochrane library, Base Search, Google Scholar, PubMed, ScienceDirect, Scopus y Springer link. Los resultados obtenidos de la revisión bibliográfica indicaron que, tras el uso mayor a 1 año de inhibidores de bomba de protones, los problemas de seguridad más reportados fueron: riesgo de desarrollar fracturas (25,76%), enfermedad renal crónica (12,12%) e infecciones por *Clostridium difficile* (10,61%). En menor proporción se reportaron: infecciones respiratorias, cáncer, pólipos de la glándula fúndica, hipomagnesemia, gastritis infecciosa, colangitis, insuficiencia renal aguda (IRA), cálculos renales, déficit de hierro, déficit de vitamina B12, absceso hepático como posibles riesgos debido al uso prolongado de IBPs. Además, los estudios indicaron una mayor prevalencia en adultos mayores, en donde el género femenino fue el que se vio afectado mayoritariamente, representando el 55,6% de los pacientes. De la revisión bibliográfica se concluye que el uso prolongado de IBPs puede aumentar el riesgo la aparición de los RNM de seguridad ya mencionados, recomendando así, una mayor vigilancia ante el uso de estos medicamentos.

**Palabras clave:** Inhibidores de la Bomba de Protones. Uso prolongado. Resultados negativos asociados a la medicación. Problemas de seguridad. Eventos adversos.



## ABSTRACT

Proton pump inhibitors (PPIs) are a pharmacological group used worldwide, where their prescription or self-medication has increased considerably, which has aroused the interest of the medical and scientific community, due to the appearance of diverse negative safety results associated with the medication (NRM). In this context, the aim of this research was to determine the clinically important negative safety outcomes associated with the long term use of PPIs. For this purpose, a literature search and review were performed, which included 66 observational studies, published between 2000 and 2021, which were retrieved from the following databases: Cochrane library, Base Search, Google Scholar, PubMed, ScienceDirect, Scopus and Springer link. The results obtained from the bibliographic review indicated that, after the use more than 1 year of proton pump inhibitor, the most reported safety problems were: risk of developing fractures (25,76%), chronic kidney disease (12,12%) and *Clostridium difficile* infections (10,61%). In smaller proportions: respiratory infections, cancer, fundic gland polyps, hypomagnesemia, infectious gastritis, cholangitis, AKI, kidney stones, iron deficiency, vitamin B12 deficiency, pyogenic liver abscess were reported as possible risks due to prolonged use of PPIs. In addition, the studies indicated a higher prevalence in older adults, where the female gender was the most affected, representing 55,6% of the patients. From the literature review, it is concluded that the prolonged use of PPIs may increase the risk of the aforementioned safety NRM, thus recommending greater vigilance in the use of these drugs.

**Key words:** Proton-pump inhibitor. Long term use. Negative results associated with medication. Safety problems. Adverse events.



## ÍNDICE GENERAL

CLÁUSULAS	¡Error! Marcador no definido.
DEDICATORIA	8
AGRADECIMIENTOS	13
ABREVIATURAS	14
INTRODUCCIÓN	15
JUSTIFICACIÓN	17
OBJETIVOS	18
Objetivo general.	18
Objetivos específicos.	18
CAPÍTULO 1.	19
MARCO TEÓRICO	19
1. Resultados negativos asociados a la medicación (RNM).	19
1.1. Clasificación de los RNM.	19
1.2. Reacciones adversas medicamentosas (RAM).	20
1.3. Seguridad.	20
1.4. Interacciones medicamentosas.	20
1.5. Dosis diaria definida (DDD).	21
2. Fisiología de la secreción ácido-gástrica.	21
2.1. Anatomía e histología del estómago.	21
2.2. Célula parietal.	22
2.2.1. Secreción de ácido clorhídrico (HCl).	23
2.3. Bomba de protones o $H^+/K^+$ trifosfatasa de adenosina ( $H^+/K^+$ -ATPasa).	24
3. Inhibidores de la bomba de protones (IBPs).	25
3.1. Mecanismo de acción de los IBPs.	26
3.2. Farmacocinética de los IBPs.	27
3.3. Tipos de IBPs y dosis.	28
3.3.1. Omeprazol.	29
3.3.2. Esomeprazol.	29
3.3.3. Lansoprazol.	30
3.3.4. Pantoprazol.	30
3.3.5. Rabeprazol.	31



3.3.6. Dexlansoprazol.	31
3.4. Indicaciones terapéuticas de los IBPs.	33
3.4.1. Enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE).	33
3.4.2. Esofagitis eosinofílica (EEo).	33
3.4.3. Gastropatía asociada al uso de antiinflamatorios no esteroideos (AINE).	33
3.4.4. Erradicación de <i>Helicobacter pylori</i> ( <i>H. pylori</i> ).	34
3.4.5. Síndrome de Zollinger-Ellison (ZES).	34
3.4.6. Úlcera duodenal (UD).	34
3.4. Reacciones adversas de los IBPs.	35
3.4.1. Metabolismo de calcio, fracturas y osteoporosis.	36
3.4.2. Metabolismo del hierro.	36
3.4.3. Deficiencia de Vitamina B12.	36
3.4.4. Déficit de magnesio ( $Mg^{+2}$ ).	37
3.4.5. Infección por <i>Clostridium difficile</i> (CDI).	37
3.4.6. Encefalopatía hepática y peritonitis bacteriana espontánea.	37
3.4.7. Pólipos de glándulas fúndicas.	38
3.4.8. Enfermedad renal aguda y crónica.	38
3.5. Interacciones medicamentosas de los IBPs.	38
3.5.1. Supresión de la secreción de ácido gástrico.	38
3.5.2. Metabolismo hepático (Citocromos P450).	39
CAPÍTULO 2.	40
METODOLOGÍA	40
CAPÍTULO 3.	44
RESULTADOS	44
DISCUSIÓN	58
CONCLUSIONES	61
RECOMENDACIONES	62
BIBLIOGRAFÍA	63
ANEXOS	79



## ÍNDICE DE TABLAS

<b>Tabla 1.</b> <i>Dosis equipotenciales de los distintos tipos de IBPs</i> .....	27
<b>Tabla 2.</b> <i>Principales características farmacocinéticas de los IBPs a dosis estándar</i> .....	31
<b>Tabla 3.</b> <i>Dosis administradas de los IBPs en distintas patologías</i> .....	34
<b>Tabla 4.</b> <i>Número de estudios recuperados para el análisis en las bases digitales</i> .....	39



## ÍNDICE DE FIGURAS

<b>Figura 1.</b> <i>Célula parietal</i> .....	21
<b>Figura 2.</b> <i>Secreción de HCl por parte de la célula parietal gástrica</i> .....	23
<b>Figura 3.</b> <i>Bomba de protones o H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>trifosfatasa de adenosina</i> .....	24
<b>Figura 4.</b> <i>Formación del complejo enzima - inhibidor</i> .....	26
<b>Figura 5.</b> <i>Mecanismo de acción del omeprazol</i> .....	26
<b>Figura 6.</b> <i>Estructura del omeprazol</i> .....	28
<b>Figura 7.</b> <i>Estructura del esomeprazol</i> .....	28
<b>Figura 8.</b> <i>Estructura del lansoprazol</i> .....	29
<b>Figura 9.</b> <i>Estructura del pantoprazol</i> .....	30
<b>Figura 10.</b> <i>Estructura del rabeprazol</i> .....	30
<b>Figura 11.</b> <i>Estructura del dexlansoprazol</i> .....	31
<b>Figura 12.</b> <i>Flujograma de búsqueda adaptado de la declaración PRISMA 2020</i> .....	43
<b>Figura 13.</b> <i>Representación gráfica de los tipos de estudios recopilados</i> .....	44
<b>Figura 14.</b> <i>Representación gráfica de la distribución geográfica reportada en los estudios seleccionados</i> .....	45
<b>Figura 15.</b> <i>Género en base a la población total de pacientes que fueron parte de los estudios seleccionados</i> .....	45
<b>Figura 16.</b> <i>RMN de seguridad reportadas en estudios de cohorte recopilados</i> .....	47
<b>Figura 17.</b> <i>RMN de seguridad reportadas en estudios de casos y controles recopilados</i> .....	50
<b>Figura 18.</b> <i>RMN de seguridad reportadas en estudios transversales recopilados</i> .....	53
<b>Figura 19.</b> <i>RNM reportadas en el total de estudios recopilados</i> .....	54
<b>Figura 20.</b> <i>Motivos de prescripción de IBPs en los estudios recopilados</i> .....	55
<b>Figura 21.</b> <i>Tipos de IBPs reportados en los estudios recopilados</i> .....	56



## ÍNDICE DE ANEXOS

<b>Anexo 1.</b> <i>Declaración STROBE: lista de puntos esenciales que deben describirse en la publicación de estudios observacionales.....</i>	78
<b>Anexo 2.</b> <i>Base de datos de la información extraída de los estudios recuperados.....</i>	79
<b>Anexo 3.</b> <i>Análisis de los criterios de calidad individual de los estudios incluidos en la revisión bibliográfica en función de la lista de verificación STROBE estudios de cohortes, de casos y controles y transversales (combinados).....</i>	94



## Cláusula de licencia y autorización para publicación en el Repositorio Institucional

---

Diana Paulina Morocho Erraez, en calidad de autora y titular de los derechos morales y patrimoniales del trabajo de titulación **“Revisión bibliográfica descriptiva de los resultados negativos de seguridad asociados al uso crónico de los fármacos inhibidores de la bomba de protones en pacientes adultos y adultos mayores”**, de conformidad con el Art. 114 del CÓDIGO ORGÁNICO DE LA ECONOMÍA SOCIAL DE LOS CONOCIMIENTOS, CREATIVIDAD E INNOVACIÓN reconozco a favor de la Universidad de Cuenca una licencia gratuita, intransferible y no exclusiva para el uso no comercial de la obra, con fines estrictamente académicos.

Asimismo, autorizo a la Universidad de Cuenca para que realice la publicación de este trabajo de titulación en el repositorio institucional, de conformidad a lo dispuesto en el Art. 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior.

Cuenca, 05 de Abril del 2022.

---

Diana Paulina Morocho Erraez

C.I: 0105786636



## Cláusula de licencia y autorización para publicación en el Repositorio Institucional

---

Maritza Cristina Segarra Balladarez, en calidad de autora y titular de los derechos morales y patrimoniales del trabajo de titulación **“Revisión bibliográfica descriptiva de los resultados negativos de seguridad asociados al uso crónico de los fármacos inhibidores de la bomba de protones en pacientes adultos y adultos mayores”**, de conformidad con el Art. 114 del CÓDIGO ORGÁNICO DE LA ECONOMÍA SOCIAL DE LOS CONOCIMIENTOS, CREATIVIDAD E INNOVACIÓN reconozco a favor de la Universidad de Cuenca una licencia gratuita, intransferible y no exclusiva para el uso no comercial de la obra, con fines estrictamente académicos.

Asimismo, autorizo a la Universidad de Cuenca para que realice la publicación de este trabajo de titulación en el repositorio institucional, de conformidad a lo dispuesto en el Art. 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior.

Cuenca, 05 de Abril del 2022.

---

Maritza Cristina Segarra Balladarez

C.I: 0150358356



## Cláusula de Propiedad Intelectual

---

Diana Paulina Morocho Erraez, autora del trabajo de titulación **“Revisión bibliográfica descriptiva de los resultados negativos de seguridad asociados al uso crónico de los fármacos inhibidores de la bomba de protones en pacientes adultos y adultos mayores”**, certifico que todas las ideas, opiniones y contenidos expuestos en la presente investigación son de exclusiva responsabilidad de su autora.

Cuenca, 05 de Abril de 2022

---

Diana Paulina Morocho Erraez

C.I: 0105786636



## Cláusula de Propiedad Intelectual

---

Maritza Cristina Segarra Balladarez, autora del trabajo de titulación **“Revisión bibliográfica descriptiva de los resultados negativos de seguridad asociados al uso crónico de los fármacos inhibidores de la bomba de protones en pacientes adultos y adultos mayores”**, certifico que todas las ideas, opiniones y contenidos expuestos en la presente investigación son de exclusiva responsabilidad de su autora.

Cuenca, 05 de Abril de 2022

---

Maritza Cristina Segarra Balladarez

C.I: 0150358356



## DEDICATORIA

Dedico el presente trabajo a mis padres, los cuales me apoyaron incondicionalmente de manera emocional y económica, en especial a mi madre, la cual siempre me motivó a continuar cada día y luchar por mis sueños y aspiraciones. A mis hermanos y sobrinas, los cuales me dieron la motivación para cumplir mis metas. A mis demás familiares, amigos y docentes los cuales con su apoyo, compañía y enseñanzas formaron parte de mi crecimiento personal y académico durante todos mis años de carrera Universitaria.

Diana Paulina Morocho Erraez

El presente trabajo de titulación se la dedico a mi familia, amigos y docentes, incondicionalmente a mis padres, hermanas y hermano, quienes son el pilar fundamental de mi vida, enseñándome valores de responsabilidad y perseverancia, además de apoyarme de manera incondicional en cada paso, a mis amigos con quienes compartí momentos de felicidad y de angustia ante cada adversidad académica y a los docentes que siempre buscaban compartir su conocimiento e inspirarnos a seguir creciendo profesionalmente en esta carrera.

Maritza Cristina Segarra Balladarez



## AGRADECIMIENTOS

Nuestro sincero agradecimiento va hacia todas aquellas personas que estuvieron a lo largo de toda esta etapa académica, formando parte de nuestra formación profesional.

Principalmente a la Dra. Eugenia Peñaherrera, quien confió en nuestras capacidades y aceptó ser tutora de nuestro trabajo de titulación, compartiendo sus conocimientos, tiempo y apoyo para la realización de este trabajo. De igual manera a la Ing. Susana Andrade quien con su asesoramiento orientó la parte metodológica y presentación de resultados del presente trabajo de titulación.



## ABREVIATURAS

**AINE:** Antiinflamatorios no esteroideos.

**CCK2:** Receptor de colecistoquinina B.

**CDI:** Infección por *Clostridium difficile*.

**DDD:** Dosis diaria definida.

**EEO:** Esofagitis eosinofílica.

**ERC:** Enfermedad renal crónica.

**ERGE:** Enfermedad por reflujo gastro esofágico.

**FDA:** Food and drug administration.

**H2RA:** Antagonistas de los receptores de histamina-2.

**IBPs:** Inhibidores de la bomba de protones.

**IRA:** Insuficiencia renal aguda.

**MEN 1:** Neoplasia endocrina múltiple tipo 1.

**OMS:** Organización Mundial de la Salud.

**PTH:** Paratohormona.

**RAM:** Reacciones adversas asociadas a la medicación.

**RNM:** Resultados negativos asociados a la medicación.

**STROBE:** Strengthening the Reporting of Observational studies in Epidemiology.

**TRPM-6/ TRPM-7:** Canales del potencial receptor transitorio de melastatina.

**UD:** Úlcera duodenal.

**ZES:** Síndrome de Sollinger Ellison.



## INTRODUCCIÓN

Los inhibidores de la bomba de protones (IBPs), químicamente, son bases débiles de carácter lipofílico administrados en forma de profármaco, posibilitando traspasar la membrana celular (Zhang et al., 2020). Este grupo farmacológico actúa a nivel de las células parietales que, por acción del pH ácido, la molécula se transforma en su forma activa, permitiendo así su unión irreversible con la bomba  $H^+/K^+$  ATPasa, inhibiendo de esta manera la síntesis de ácido gástrico (Ellis & Monge, 2021). Es por ello que los IBPs, son los fármacos antiulcerosos de elección para el tratamiento de: las úlceras gastroduodenales, reflujo gastroesofágico, síndrome de Zollinger Ellison, infección por *Helicobacter pylori*, gastroprotector ante el uso de antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), entre otras (Fontecha et al., 2020). La prescripción o automedicación con IBPs, se ha incrementado a nivel mundial con el pasar de los años, desencadenado un uso deliberado de éstos y más aún al ser tratado como un fármaco gastroprotector por lo que, Gomez & Casado (2020) mencionan que, en el ministerio de sanidad, consumo y bienestar de España, los IBPs, se encuentran situados en el primer lugar de consumo a nivel nacional, pues se reporta que un 11,7 % de la población española utiliza esta medicación, mientras que en Reino Unido se indica un uso del 15 % por parte de sus habitantes.

El empleo inadecuado y prolongado de los IBPs, en los últimos años ha despertado el interés de la comunidad médica y científica, frente a la aparición de resultados negativos de seguridad asociados a la medicación, así Makhoul & Waked (2018) observaron en su estudio que el 47.1% de los casos de la población libanesa, emplearon IBPs por un lapso superior a 2 años, presentando déficit de vitamina B12. Así mismo Hart et al. (2019) mencionan que, en su estudio, la insuficiencia renal aguda (IRA) y la enfermedad renal crónica (ERC), mantuvo una mayor prevalencia en los usuarios de IBPs en relación a los no usuarios. De igual manera, la presencia de: fracturas osteoporóticas (67%), neoplasias (42%), y neumonía (55%) se vinculó en mayor proporción a los usuarios crónicos de IBPs, además de indicarse otros RNM como: la deficiencia de magnesio y hierro, infección por *Clostridium difficile*, entre otras (Yu et al., 2017).

La administración de los IBPs frente a la alta tasa de prescripción y uso prolongado ha incrementado la preocupación por la aparición de efectos negativo asociados a esta medicación, llevando a la investigación y publicación de numerosos estudios relacionados a este tema, no obstante la recopilación poco difundida de la información que indique la asociación entre el uso



crónico IBPs y los RNM, entre los farmacéuticos es importante con el fin de llevar a cabo una dispensación informada de IBPs, con lo que se contribuiría a un conocimiento más crítico y profundo sobre el tema (Haastrup et al., 2016).

En vista de que la práctica de la medicina basada en la evidencia es la tendencia a nivel mundial, nos hemos planteado la necesidad de realizar una recopilación bibliográfica de estudios que demuestren la asociación antes mencionada, complementando y aclarando la información científica disponible actualmente.



## JUSTIFICACIÓN

Con lo descrito en la introducción, y como lo corroboran Bendezu et al. (2012) el interés en la comunidad científica por los problemas de seguridad en los pacientes, especialmente de los IBPs que se administran por periodos prolongados ha ganado espacio. Por lo tanto, se ha observado la necesidad de realizar una revisión bibliográfica narrativa de los resultados negativos de seguridad asociados al uso prolongado de IBPs a nivel mundial en función de: la edad, el género, tiempo de uso y dosis de administración, pues, estudios similares como los citados por Cardona et al. (2016) y De la Coba et al. (2016) reportan los resultados negativos de seguridad, sin asociarlos con las variables antes mencionadas, las cuales son de interés al momento de evaluar la aparición de los resultados negativos.

Los estudios de revisión sobre los efectos negativos de los IBPs a largo plazo tienen el potencial de brindar información necesaria de los distintos trabajos realizados en los últimos años, para así realizar una síntesis y facilitar el acceso a datos relevantes de cada estudio publicado sobre este tema, lo que permitirá obtener una base de datos sintetizada, para conseguir un nivel de evidencia científica de la información analizada y así contribuir al conocimiento del personal de salud acerca de los eventos de seguridad de los IBPs que no son frecuentes, pero que tienen gran relevancia clínica; siendo una referencia de gran ayuda al momento de la prescripción de estos fármacos, brindando una mejor asesoría farmacoterapéutica a los pacientes, e incentivando a la realización de estudios acerca de la utilización de IBPs a nivel local y nacional.



## OBJETIVOS

### Objetivo general.

Determinar los resultados negativos de seguridad de importancia clínica, asociados al uso prolongado de los fármacos inhibidores de la bomba de protones (IBPs), a través de una recopilación de estudios originales reportados en bases científicas entre 2000 y 2021.

### Objetivos específicos.

- Identificar los estudios que reporten resultados negativos de seguridad de interés clínico, asociados al uso crónico de IBPs en personas mayores de 18 años.
- Sistematizar la información de los estudios recopilados a través de una base de datos, sobre los resultados negativos de seguridad de importancia clínica, el género, edad y tipo de IBPs.
- Sintetizar los resultados negativos de seguridad asociados al uso prolongado de los fármacos IBPs de importancia clínica en base al género, edad, tipo de IBPs y determinar la frecuencia con la cual se reportan en los estudios recopilados de las bases científicas.



## CAPÍTULO 1.

### MARCO TEÓRICO

#### 1. Resultados negativos asociados a la medicación (RNM).

Según el III Consenso de Granada, los RNM se definen como “aquellos problemas de salud del paciente atribuibles al uso o desuso de los medicamentos que no cumplen con los objetivos terapéuticos” (Gastelurrutia et al., 2016). La aparición de los RNM se debe a factores como: el número de fármacos consumidos, el sexo, la clase social, la presencia de enfermedades de base y la información proporcionada al paciente, su idiosincrasia, etc. (Serrano et al., 2017).

Según el III Consenso de Granada y en el Foro de Atención Farmacéutica en los años 2007 - 2008 se elaboró la clasificación de los RNM (Gastelurrutia et al., 2016), la misma que se indica a continuación:

##### 1.1. Clasificación de los RNM.

- **Necesidad.**
  - **Problema de salud no tratado.** El paciente sufre un problema de salud asociado a no recibir una medicación que necesita.
  - **Efecto de medicamentos innecesarios.** El paciente sufre un problema de salud asociado a recibir un medicamento que no necesita.
- **Efectividad.**
  - **Inefectividad no cuantitativa.** El paciente sufre un problema de salud asociado a una inefectividad no cuantitativa de la medicación.
  - **Inefectividad cuantitativa.** El paciente sufre un problema de salud asociado a una inefectividad cuantitativa de la medicación.
- **Seguridad.**
  - **Inseguridad no cuantitativa.** El paciente sufre un problema de salud asociado a una inseguridad no cuantitativa de un medicamento.
  - **Inseguridad cuantitativa.** El paciente sufre un problema de salud asociado a una



inseguridad cuantitativa de un medicamento.

## 1.2. Reacciones adversas medicamentosas (RAM).

Respuesta nociva y no intencionada generada por un medicamento, administrado en dosis normales en los seres humanos. Se puede clasificar de acuerdo a su intensidad como:

- **Leves:** Presencia de cuadros clínicos de baja relevancia e intensidad, el cual no requiere medidas terapéuticas o interrupción del tratamiento.
- **Moderadas:** Presencia de cuadros clínicos relevantes, sin riesgo inmediato para la vida del paciente, sin embargo, requiere medidas terapéuticas o interrupción del tratamiento.
- **Graves o severas:** Presencia de cuadros clínicos que puedan amenazar la vida del paciente, originar incapacidad permanente o sustancial, necesidad de ingreso hospitalario o una mayor estancia hospitalaria y aparición de anomalías congénitas o procesos malignos.

(ARCSA, 2018)

## 1.3. Seguridad.

Propiedad de usar un medicamento con una baja probabilidad de causar resultados tóxicos injustificados. Generalmente la seguridad de un medicamento es una característica relativa y en el área de farmacología clínica su medición es discutible, debido a la falta de definiciones operativas, además de razones éticas y legales (ARCSA, 2018).

## 1.4. Interacciones medicamentosas.

Implican la modificación de los efectos farmacoterapéuticos de un medicamento al administrarse conjuntamente con otro, esta modificación puede ser por potenciación o por antagonismo. El gran impedimento que presentan las interacciones reside en detectar y evaluar su magnitud clínica, siendo esta última la más importante. Debido a esto se perfilan como uno de los problemas asociados a la medicación, de mayor preocupación entre los profesionales de la salud (Zabalegui & Lombraña, 2019).



### 1.5. Dosis diaria definida (DDD).

Es la dosis diaria media de mantenimiento pronosticada para un fármaco, empleada principalmente en adultos. Esta medida está asociada a la clasificación Anatomical Therapeutic Chemical (ATC), la cual es empleada en estudios relacionados con la utilización de medicamentos, por sugerencia de la Organización Mundial de la Salud (OMS) (Llop Margalef et al., 2021).

## 2. Fisiología de la secreción ácido-gástrica.

### 2.1. Anatomía e histología del estómago.

El estómago es un órgano vital del sistema digestivo, que tiene forma de una bolsa y se encuentra ubicado en la región umbilical, parte inferior del diafragma, en el epigastrio y el hipocondrio izquierdo. Estructuralmente se encuentra conformado por cinco regiones: cardias, el fondo, cuerpo, antro y píloro (Tortora & Derrickson, 2011).

En cuanto a la pared estomacal se encuentra conformado por cuatro capas:

- **Mucosa:** Esta capa se encuentra constituida por una superficie de células epiteliales cilíndricas simples (mucosas superficiales), además de una lámina propia y músculo liso.
- **Submucosa:** Conformada por tejido conectivo areolar.
- **Muscular:** Compuesta por tres capas de músculo liso: una capa longitudinal externa, una capa circular media y una capa circular oblicua interna.
- **Serosa:** Compuesta por epitelio pavimentoso simple y por tejido conectivo areolar.

(Tortora & Derrickson, 2011)

En la mucosa gástrica se encuentran células epiteliales hasta dentro de la lámina propia, las cuales forman columnas de células secretoras o glándulas gástricas, seguida de conductos estrechos conocidos como criptas gástricas, cuya función es liberar hacia la luz estomacal las secreciones de las glándulas gástricas (Cascales et al., 2020; Tortora & Derrickson, 2011).

La glándula gástrica es considerada como la unidad secretora de ácido, compuesta por células glandulares exocrinas como:

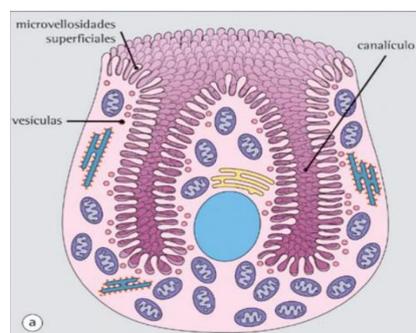


- Células mucosas del cuello: Secretan moco al igual que las células mucosas superficiales.
- Células principales: Secretan lipasa gástrica y pepsinógeno.
- Células parietales: Producen ácido clorhídrico y factor intrínseco fundamental para la absorción de vitamina B12.

(Cascales et al., 2020; Tortora & Derrickson, 2011)

## 2.2. Célula parietal.

Las células parietales están ubicadas en las glándulas oxínticas del fondo y cuerpo del estómago. En base a su histología son células de gran tamaño con forma piramidal, que poseen núcleos centrales y citoplasma eosinófilo pálido, el cual suele aparecer vacuolado, especialmente alrededor del núcleo. La inserción de la célula en la membrana basal es amplia, pero su cara luminal es estrecha, ya que es comprimida por las células adyacentes. Sin embargo, estas células poseen una amplia superficie luminal, debido a las profundas invaginaciones recubiertas por microvellosidades que conforman los canalículos. En el citoplasma cerca de los canalículos se encuentran agrupaciones de vesículas redondas u ovaladas con centro claro y bordes membranosos definidos, posiblemente implicados en el transporte de sustancias del citoplasma a la luz del sistema canalicular, el resto del citoplasma celular está colmado de mitocondrias llenas de crestas, las cuales son responsables del citoplasma eosinófilo de la célula. Además, se puede observar un pequeño complejo de Golgi y retículo endoplasmático rugoso (figura 1) (Lowe et al., 2020; Lazcano, 2018).



**Figura 1.** *Célula parietal.*  
Fuente: Lowe et al. (2020).



La producción de ácido en las células parietales tiene como mediadores principales a los factores neuronales (acetilcolina, ACh), paracrinos excitatorios e inhibitorios (histamina y prostaglandinas E2 e I2) y endocrinos excitatorios e inhibitorios (gastrina y somatostatina), siendo sus receptores específicos M3, H2 y CCK2, respectivamente, los cuales se encuentran localizados en la membrana basolateral de las células parietales en el cuerpo y el fondo del estómago (Rang et al., 2012; Brunton et al., 2012).

### 2.2.1. Secreción de ácido clorhídrico (HCl).

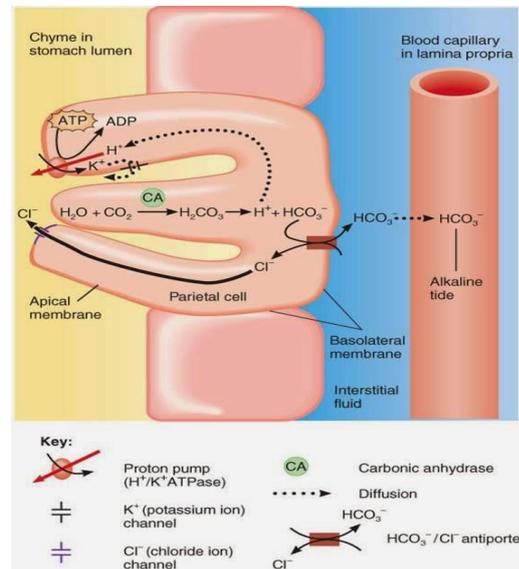
El estómago humano contiene más de 1.000 millones de células parietales, siendo una de las sus funciones principales la secreción de HCl a una concentración aproximada de 150 mmol/L, en donde cada una puede generar por su porción apical unos 3.300 millones de hidrogeniones ( $H^+$ ) por segundo, el cual acidifica el contenido gástrico hasta un pH de entre 1 y 2. Desde el punto de vista fisiológico, la función del pH gástrico bajo es convertir el pepsinógeno inactivo en su forma activa, la pepsina, una proteasa que inicia el proceso de digestión proteica (Costanzo, 2018; Rang et al., 2012).

La secreción de HCl se realiza de la siguiente manera:

1. En el líquido intracelular, el dióxido de carbono ( $CO_2$ ) producido en el metabolismo aerobio se combina con agua ( $H_2O$ ) para formar ácido carbónico ( $H_2CO_3$ ), en una reacción catalizada por la anhidrasa carbónica. El  $H_2CO_3$  se disocia en  $H^+$  y  $HCO_3^-$  se absorbe hacia la sangre como se indica en los pasos 2 y 3 respectivamente (figura 2).
2. En la membrana apical, los  $H^+$  se agregan hacia el lumen del estómago a través de la  $H^+-K^+$  ATPasa utilizando como fuente de energía el ATP, el cual es un proceso activo primario que transporta  $H^+$  y  $K^+$  en contra de sus gradientes electrónicos. El  $Cl^-$  sigue a los  $H^+$  hacia el lumen difundiendo a través de los canales de  $Cl^-$  en la membrana apical, finalmente el  $H^+$  y  $Cl^-$  penetran en la luz de los canalículos intracelulares por separado y allí se combinan formando el HCl (figura 2).
3. En la membrana basolateral se absorbe el  $HCO_3^-$  desde la célula hacia la sangre a través de intercambios de  $Cl^- / HCO_3^-$ , en donde este último es segregado de vuelta al tracto gastrointestinal en las secreciones pancreáticas (figura 2).

4. El agua procedente del líquido extracelular, penetra en la célula parietal y seguidamente abandona el citoplasma, para entrar en el canalículo intracelular como consecuencia de las fuerzas osmóticas que genera el movimiento de iones. Como el canalículo intracelular se continúa con la luz del estómago, el HCl producido por la célula parietal accede a la luz gástrica (figura 2).

(Costanzo, 2018; Gartner, 2021).



**Figura 2.** Secreción de HCl por parte de la célula parietal gástrica.

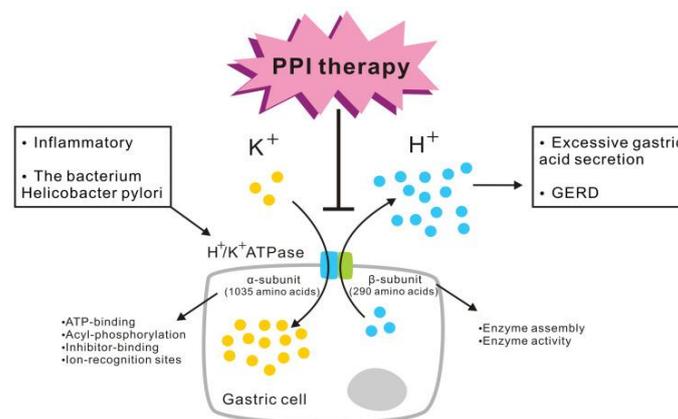
Fuente: Tortora & Derrickson (2011).

### 2.3. Bomba de protones o $H^+/K^+$ trifosfatasa de adenosina ( $H^+/K^+$ -ATPasa).

La bomba de protones ó  $H^+/K^+$ -ATPasa, es un miembro de la familia P2 ATPasa, en donde también se encuentran la  $Ca^{2+}$  y  $Na^+ / K^+$  ATPasas. Esta bomba es mediadora del transporte de iones  $K^+$  en el líquido extracelular hacia la célula, por medio del acoplamiento de fosforilación y desfosforilación, mientras que para la secreción de  $H^+$  intracelular los iones son bombeados simultáneamente hacia el exterior de la célula contra un gradiente de concentración de 2,5 millones de veces para completar el transporte de iones y la secreción de ácido gástrico. Por ende, esta bomba produce el gradiente de iones de mayor importancia conocido en los seres vertebrados, con aproximadamente un pH intracelular de 7.3 y 0.8 de pH intracanalicular (Zhang et al., 2020; Brunton et al., 2012).

La estructura de la bomba  $H^+/K^+$ -ATPasa está compuesta por la subunidad  $\alpha$  catalítica y la subunidad  $\beta$  de glicosilación no catalítica. En donde la subunidad  $\alpha$  está formada por 1.035

aminoácidos e incluyen el centro catalítico, que reside en el gran dominio citoplasmático de la enzima, en esta subunidad también se encuentran los sitios de unión de ATP, acilfosforilación, unión de inhibidores y reconocimiento de iones. Además de estas funciones, la subunidad  $\alpha$  es importante para el funcionamiento de las bombas  $H^+/K^+$ -ATPasa, pues son responsables del suministro de energía para el transporte de iones transmembrana y confiere estabilidad a la holoenzima. En cuanto a la subunidad  $\beta$ , está constituida por 290 aminoácidos y es responsable del ensamblaje enzimático y desempeña un papel en la actividad enzimática (figura 3) (Zhang et al., 2020).



**Figura 3.** Bomba de protones o  $H^+/K^+$  trifosfatasa de adenosina.  
Fuente: Zhang et al. (2020).

### 3. Inhibidores de la bomba de protones (IBPs).

Los inhibidores de la bomba de protones son fármacos de bases débiles, lábiles a los ácidos y tienen la capacidad de atravesar la membrana plasmática, lo que facilita su acumulación en los canalículos secretores que estimulan a las células parietales o en la superficie externa de la bomba  $H^+/K^+$ -ATPasa, en donde se une de manera covalente e irreversible para inhibir la secreción del ácido gástrico. Para prevenir la activación y degradación anticipada de estos fármacos por el ácido gástrico luminal, se administra en diferentes presentaciones como: tabletas con recubrimiento entérico, cápsulas de gelatina o gránulos recubiertos como polvo para suspensión, también pueden ser combinados con bicarbonato para otorgar neutralización temporal del pH luminal (Strand et al., 2017; Engevik et al., 2020).

Históricamente, el timoprazol fue el primer IBPs sintetizado en 1975; a pesar de ello el omeprazol fue el primer IBPs que se usó clínicamente en 1989 y desde su incorporación al mercado farmacológico a finales de 1980, su uso ha aumentado de manera paulatina hasta



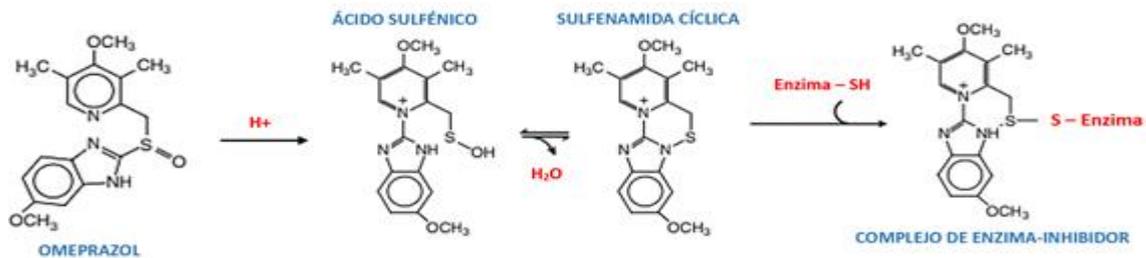
alcanzar un 450% en la década de 1990. Los IBPs representaron una mejora con respecto a los antagonistas de los receptores H<sub>2</sub>, ya que la unión covalente e irreversible de la bomba H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPasa da como resultado una vida media más prolongada de inhibición del ácido gástrico. En la actualidad se comercializan seis moléculas de la familia de los IBPs los cuales son: el omeprazol, lansoprazol, rabeprazol, pantoprazol, esomeprazol y dexlansoprazol (Bustamante et al., 2012; Engevik et al., 2020; Gómez & Casado, 2020).

### 3.1. Mecanismo de acción de los IBPs.

Los inhibidores de la bomba de protones son bases débiles en un medio con pH ácido, como el existente en el canalículo secretor de la célula parietal activa, en donde se protonizan y se convierten en derivados sulfonaminados, capaces de formar enlaces covalentes irreversibles, con los residuos de cisteína de la subunidad alfa de la enzima H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPasa inhibiendo su capacidad de bombear protones, pues son profármacos que se activan con el ácido. Por ende, los IBPs se acumulan en el canalículo secretor de las células parietales después de la protonación de piridina y posterior a una siguiente protonación en la superficie de la bomba de protones, esta se activa y establecen enlaces disulfuro con las cisteínas (Cys) accesibles de la enzima (figura 4). Generalmente los IBPs crean enlaces con la cys 813 en la subunidad  $\alpha$  de la H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPasa, suprimiendo su actividad enzimática; además, ciertos IBPs pueden unirse a otros lugares en la superficie extra-citoplasmática de la subunidad  $\alpha$  de la H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPasa gástrica, como en el caso del omeprazol que se une a la cys 892 y el pantoprazol a la cys 822. La reversibilidad del omeprazol se podría dar debido a la exposición luminal de la cys 813 y 892 de la bomba de protones. No obstante, la irreversibilidad de los IBPs, se debe a que el enlace covalente de los IBPs con la cys 822, se encuentra en el dominio de transporte de la bomba de protones, misma que es proximal a sitios de unión de iones, ocasionando inaccesibilidad a los agentes reductores. Por ende, se origina una hiposecreción persistente, observándose la necesidad de sintetizar nuevas enzimas H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPasa para así restablecer la secreción gástrica (figura 5) (Palacios et al., 2018).

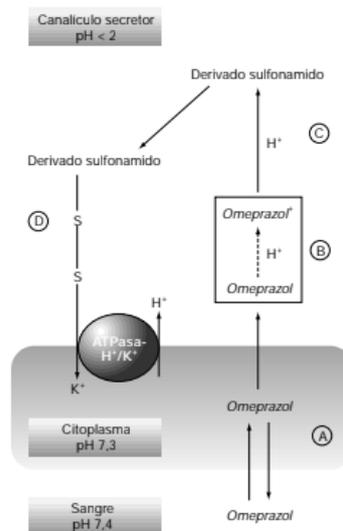
La vida media de cada IBPs, dependerá si hay más de un enlace covalente en los residuos de cisteína. Una dosis única de estos fármacos puede inhibir aproximadamente el 70% de las bombas H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPasa activadas, por otro lado, en individuos sanos, se observa una restauración total de la secreción gástrica en un periodo de 48 a 96 horas tras la suspensión de la terapia con IBPs, sin embargo, esto podría generar la aparición de hipersecreción ácida por

efecto de rebote, debido a la hiperplasia e hipertrofia de las células parietales (Palacios et al., 2018).



**Figura 4.** Formación del complejo enzima - inhibidor.

Fuente: adaptado de Brunton et al., (2012).



**Figura 5.** Mecanismo de acción del omeprazol.

Fuente: Florez & Armijo (2013).

### 3.2. Farmacocinética de los IBPs.

La absorción de los IBPs se realiza a nivel del duodeno, presentando una biodisponibilidad del 35% al 90% dependiendo del tipo de IBPs y del número de dosis administradas. Se unen a proteínas plasmáticas en un 95% a 98% y al ser fármacos inactivos en su forma nativa, estos son metabolizados fácilmente a nivel hepático en el sistema del citocromo P450, por las isoformas principales CYP2C19 y la CYP3A4, teniendo una semivida de eliminación corta lo que impide mantener niveles plasmáticos elevados. En cuanto a su eliminación, se realiza alrededor del 80% a nivel renal y el remanente por la bilis (Shim & Kim, 2013; Palacios et al., 2018).



La acción farmacológica de los IBPs es más efectiva cuando la célula parietal se encuentra estimulada, es decir con una gran cantidad de bombas  $H^+/K^+$ -ATPasa, esto ocurre después de un ayuno prolongado, por lo que se recomienda administrar este fármaco una hora antes de la primera comida del día (Palacios et al., 2018).

### 3.3. Tipos de IBPs y dosis.

A lo largo del desarrollo de la investigación farmacéutica se logró desarrollar nuevos IBPs como: omeprazol, esomeprazol, lansoprazol, rabeprazol, pantoprazol y dexlansoprazol, siendo éstos los más dispensados a nivel mundial. Este grupo de fármacos posee una estructura química que consta de 2 restos heterocíclicos (bencimidazol) y un resto de piridina unido a un grupo metilsulfinilo, formando así el 2-piridilmetilsulfinilbencimidazol con diferentes grupos sustituyentes para diferenciarlos entre sí. Generalmente, no existen diferencias significativas de efectividad y seguridad entre estos fármacos, ya que son considerados equivalentes terapéuticos intercambiables (Koyyada, 2020; Bañón et al., 2015; Gómez & Casado, 2020).

Los fármacos omeprazol, esomeprazol y pantoprazol, se administran por vía oral y por vía endovenosa para aquellos pacientes hospitalizados que no sean tolerantes a vía oral. En cuanto a la dosificación de los IBPs, las dosis farmacológicamente equivalentes no se han establecido, por lo que aún la comparación es difícil (tabla 1) (Palacios et al., 2018).

**Tabla 1.** Dosis equipotenciales de los distintos tipos de IBPs.

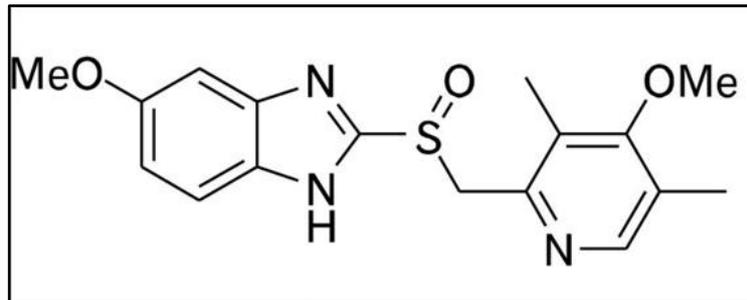
	Dosis baja	Dosis estándar	Dosis alta
<b>Omeprazol</b>	10 mg	20 mg	40 mg
<b>Pantoprazol</b>	20 mg	40 mg	80 mg
<b>Lansoprazol</b>	15 mg	30 mg	60 mg
<b>Esomeprazol</b>	-	20 mg	40 mg
<b>Rabeprazol</b>	10 mg	20 mg	40 mg
<b>Dexlansoprazol</b>	-	30 mg	60 mg

**Fuente:** Bañón *et al.* (2015); Gómez & Casado (2020).



### 3.3.1. Omeprazol.

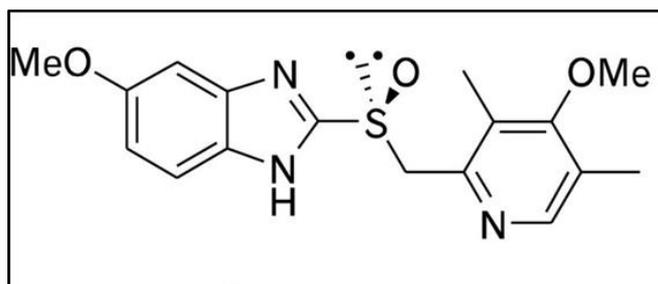
Este fármaco es un benzimidazol y es considerado el representante de los IBPs (figura 6). El proceso de absorción se realiza a nivel del intestino delgado, llegando a una  $C_{máx}$  en 0,5 a 3 horas tras la administración, tiene una biodisponibilidad del 35% ante una sola dosificación, no obstante en dosis repetidas la biodisponibilidad se eleva hasta el 60% sin presentar ninguna alteración por la administración en conjunto con alimentos, su tiempo de vida media es de 0,5 a 1 hora y se metaboliza por el citocromo P450, obteniendo metabolitos como: hidroxioimeprazol, el sulfuro y la sulfona que no tienen efecto sobre la secreción ácida, además se ha determinado que más del 90% está unido a proteínas plasmáticas (albúmina y  $\alpha 1$  glucoproteína ácida) (tabla 2) (Florez & Armijo, 2013; Mendoza, 2020; Palacios et al., 2018).



**Figura 6.** Estructura del omeprazol.  
Fuente: Shin & Kim (2013).

### 3.3.2. Esomeprazol.

Es la forma S-enantiomérica del omeprazol (figura 7) que fue aprobado en el año 2001. Este fármaco alcanza una  $C_{max}$  en 1 a 2 horas después de administrarse por vía oral, presenta una biodisponibilidad del 64% que puede incrementarse al 89%, tras la ingerir dosis repetidas durante el día, su tiempo de vida media es de 1 a 1,5 horas, se une a proteínas en un 97% y se metaboliza por el citocromo P450 formando metabolitos como: hidroxio y desmetil-esomeprazol por la isoforma CYP2C19 y esomeprazol sulfona por la CYP3A4, los cuales carecen de actividad en la secreción gástrica. Generalmente, el esomeprazol tiene una mayor estabilidad metabólica, biodisponibilidad y eficacia en el control de la secreción de ácido gástrico a comparación de otros IBPs, siendo utilizado de manera más amplia que el omeprazol. Sin embargo, al administrarse en conjunto con la comida disminuye la biodisponibilidad del fármaco (tabla 2) (Eltahir & Nazmy, 2018; Mendoza, 2020).

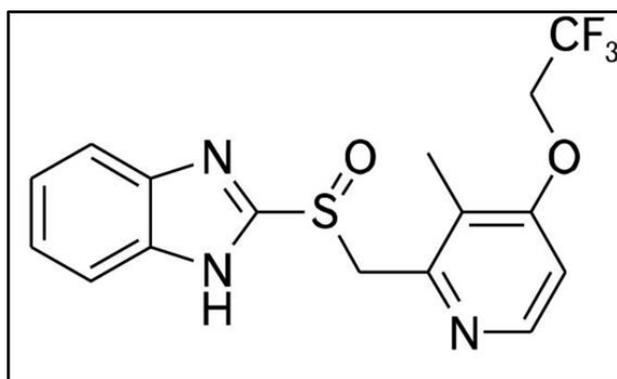


**Figura 7.** Estructura del esomeprazol.

Fuente: Shin & Kim (2013).

### 3.3.3. Lansoprazol.

Comparte la misma estructura química central que el omeprazol, lo que difiere es la presencia de un grupo trifluoroetoxi en la posición 4 del anillo piridina y carece de grupos metilo y metoxi en los anillos benzimidazol y piridina (figura 8). En relación a la eficacia, potencia y farmacocinética es muy similar al omeprazol, sin embargo, presenta una biodisponibilidad del 90%, tras su metabolismo hepático se obtiene metabolitos inactivos como: 5 hidroxilansoprazol, sulfona de lansoprazol y el sulfuro de lansoprazol. La eliminación de este fármaco es de aproximadamente un 30% a nivel renal (tabla 2) (Florez & Armijo, 2013; Palacios et al., 2018).



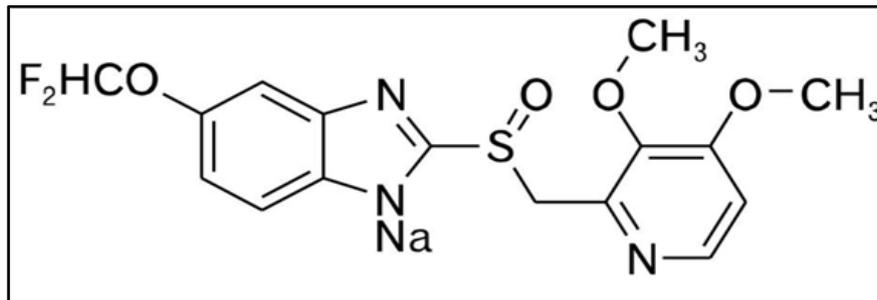
**Figura 8.** Estructura del lansoprazol.

Fuente: Shin & Kim (2013).

### 3.3.4. Pantoprazol.

Comprende el mismo perfil farmacológico que los otros IBPs, sin embargo, lo distingue de presentar pequeñas diferencias del sitio de unión con la bomba de protones (figura 9). Presenta una biodisponibilidad del 77% y en cuanto a su metabolismo, se ve afectado en menor medida por los citocromos, lo que le confiere menor riesgo teórico de presentar interacciones

medicamentosas, sin embargo, presenta metabolitos inactivos como: sulfuro de pantoprazol, la sulfona y el 5 hidroxipantoprazol (tabla 2) (Florez & Armijo, 2013; Palacios et al., 2018).

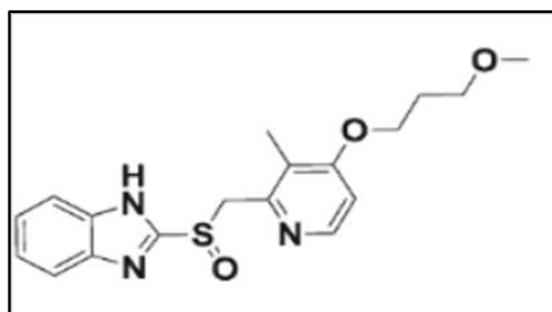


**Figura 9.** Estructura del pantoprazol.

Fuente: Shin & Kim (2013).

### 3.3.5. Rabeprazol.

Presenta una estructura en común con el resto de IBPs (figura 10), alcanza su  $C_{max}$  plasmática a las 3,5 horas tras la administración por vía oral, obteniendo una biodisponibilidad del 52%, el cual puede verse afectado por la ingesta de alimentos que disminuye su absorción. Al pasar por el proceso de metabolización por el citocromo P450 se genera metabolitos inactivos como: el ácido carboxílico, la sulfona, el tioéter, desmetil-tioéter, el ácido mercaptúrico conjugado y desmetil-rabeprazol, este último posee cierta actividad antisecretora, no obstante, no se encuentra en el plasma sanguíneo. Presenta un tiempo de vida media de 1 a 1,5 horas, misma que puede aumentar en pacientes con hepatopatías y se elimina un 90% de este fármaco por la orina (tabla 2) (Mendoza, 2020).



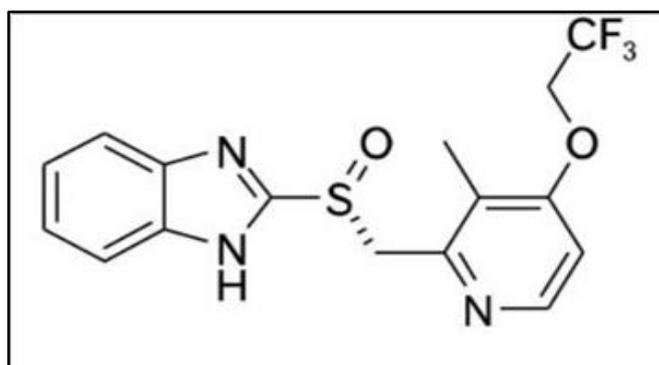
**Figura 10.** Estructura del rabeprazol.

Fuente: Vardanyan & Hruby (2016).

### 3.3.6. Dexlansoprazol.

Es el R-enantiómero del lansoprazol (figura 11), posee una vida media de 1 a 2 horas tras su administración, mantiene una biodisponibilidad del 80%. A partir del metabolismo a nivel

hepático se obtiene metabolitos como: 5 hidroxilansoprazol y el lansoprazol sulfona y su eliminación ocurre por vía renal en un 53% y por vía biliar en un 47% (tabla 2) (Schwabe & Paffrath, 2015; Roemmers, 2010).



**Figura 11.** Estructura del dexlansoprazol.

Fuente: Shin & Kim (2013).

**Tabla 2.** Principales características farmacocinéticas de los IBPs a dosis estándar.

Fármaco	Absorción		Distribución		Metabolismo hepático	Eliminación		
	C <sub>max</sub> (horas)	Biodisponibilidad (%)	Unión a proteínas (%)	V <sub>d</sub> (l/Kg)		t <sub>1/2</sub> (horas)	Aclaramiento (l/kg/hora)	Vía
Omeprazol	1-3	35-65	95	0,31-0,34		0,6-1	0,45	Renal (80%)
Pantoprazol	2-4	77	97	0,13-0,17		0,9-1,9	0,08-0,13	Renal (80%)
Lansoprazol	1,5-2,2	80-91	98	0,4-0,5	Citocromo P450 (CYP2C19 y CYP3A4/5)	0,9-1,6	0,2-0,28	Biliar (70-85%)
Esomeprazol	1-2	64-89	97	0,22		1,3	0,24	Renal (80%)
Dexlansoprazol	1-2	80	98	0,4		1-2	***	Renal (53%)
Rabeprazol	3,1	52	97	0,34	Citocromo P450. Reacciones no enzimáticas	0,8	0,5	Renal (90%)

C<sub>max</sub>: concentración plasmática posterior a la administración de una dosis única; V<sub>d</sub>: volumen de distribución; t<sub>1/2</sub>: tiempo de vida media en plasma sanguíneo.

**Fuente:** adaptado de Velázquez (2008) y Oscanoa (2011).



### **3.4. Indicaciones terapéuticas de los IBPs.**

Actualmente los IBPs forman parte esencial en la farmacoterapia de diversas patologías relacionadas con la acidez gástrica, es por ello que existen indicaciones aprobadas por entidades como la FDA (Estados Unidos) o NICE (Gran Bretaña), entre estas se encuentran: el reflujo gastroesofágico, la úlcera péptica, la erradicación de *H. pylori*, la gastropatía asociada a AINE, entre otras (tabla 3) (Bustamante et al., 2012; Lazcano, 2018).

Según Ali et al. (2018) las indicaciones dadas por la FDA son:

#### **3.4.1. Enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE).**

La ERGE es un fenómeno fisiológico que se genera por una relajación del esfínter esofágico interior, incitada por la distensión de la cámara gástrica, observándose síntomas como: la disfagia, pirosis retroesternal y la regurgitación ácida. Además, se pueden presentar otros síntomas como el dolor torácico, alteraciones del esmalte dental, laringitis, entre otras. En cuanto al tratamiento farmacológico, se ha descrito que los IBPs presentan una eficacia alta casi comparable con la cirugía antirreflujo, sin embargo, hay que recalcar que los IBPs, no son fármacos del todo eficientes, pues la secreción del ácido gástrico no es inhibida completamente y tampoco actúa a nivel de la barrera esofago-gástrica, por lo que su tratamiento con los IBPs debe ser bajo (Rozman & Cardellach, 2020).

#### **3.4.2. Esofagitis eosinofílica (EEo).**

Es una patología crónica del esófago, caracterizada por síntomas relacionados con disfunción esofágica, e histológicamente por la presencia de un infiltrado inflamatorio, que se caracteriza por la aparición predominante de eosinófilos, en donde su diagnóstico se establece por la combinación de síntomas de disfunción esofágica con inflamación de la mucosa esofágica predominantemente eosinofílica, se ha observado que el tratamiento con IBPs induce a la remisión histológica en un 50 a 75% de los pacientes (Pérez et al., 2018).

#### **3.4.3. Gastropatía asociada al uso de antiinflamatorios no esteroideos (AINE).**

Los AINE son fármacos que actúan inhibiendo la enzima ciclooxigenasa (COX), en donde su función es convertir el ácido araquidónico en prostaglandinas (PG). Sin embargo, su administración puede generar mayor riesgo de gastropatías cuando la edad de los pacientes es mayor a 65 años y presentan antecedentes de úlcera péptica, infecciones por *H. pylori*,



comorbilidades graves, empleo de dos o más AINE o dosis altas de estos y su uso concomitante con antiagregantes plaquetarios. A los pacientes que presentan estos riesgos se recomienda el uso de gastroprotectores, la cual se basa en la administración de omeprazol (20 mg/día), sin embargo, cuando se presenta lesiones inducidas por AINE se recomienda el cese de la terapia con el AINE y se induce el tratamiento con omeprazol (20 - 40mg/día) por cuatro semanas para la gastritis o duodenitis u 8 semanas para la enfermedad ulcerosa (Cascales et al., 2020).

#### **3.4.4. Erradicación de *Helicobacter pylori* (*H. pylori*).**

La presencia de este microorganismo en la mucosa gástrica se ha visto relacionada fuertemente con la gastritis, etiopatogenia de la úlcera péptica y hasta con cáncer gástrico; observándose el vínculo existente. Ya que, ante la erradicación *H. pylori* reduce notablemente las recidivas ulcerosas. La farmacoterapia para erradicar este microorganismo consiste en el uso de antibióticos clásicos en diferentes combinaciones, asociadas con dosis altas de IBPs (Florez & Armijo, 2013; Otero et al., 2018).

#### **3.4.5. Síndrome de Zollinger-Ellison (ZES).**

El ZES es un grupo de síntomas que consta de úlcera péptica grave, ERGE y diarrea crónica causada por un tumor secretor de gastrina del duodeno o páncreas que produce una elevada estimulación de las células secretoras de ácido gástrico. El gastrinoma que causa ZES ocurre esporádicamente en aproximadamente el 80% de los casos y se informa que es del 20% al 25% como neoplasia endocrina múltiple tipo 1 (MEN1) según múltiples informes en la literatura. La sintomatología más común se presenta como: dolor abdominal, diarrea y acidez estomacal, debido a la secreción excesiva de gastrina del gastrinoma. Antes del descubrimiento de los antagonistas H<sub>2</sub> y de los IBPs el único tratamiento era una gastrectomía total y en la actualidad se utilizan los IBPs como el omeprazol oral y pantoprazol intravenoso, en donde las dosis se deben ajustarse para normalizar los niveles de producción de ácido basal a menos de 15 mEq por hora y menos de 5 mEq por hora para aquellos que se sometieron a cirugía para disminuir la secreción de ácido y para aquellos pacientes intolerantes a los IBPs se usa como opción un antagonista del receptor H<sub>2</sub> (Cho & Kasi, 2021).

#### **3.4.6. Úlcera duodenal (UD).**

Es una alteración de la integridad de la mucosa del duodeno que conduce a una exposición de la submucosa, por lo que los hallazgos endoscópicos de las UD pueden clasificarse en base a



sus etapas las cuales son: activas, perforante y cicatrizante, en donde las complicaciones de la UD incluyen el sangrado, la perforación y la estenosis. La infección por *H. pylori* y las lesiones producidas por el uso de AINE, son las principales causas de las úlceras duodenales, por ende, la farmacoterapia de elección para esta patología son los IBPs (Chun et al., 2018).

**Tabla 3.** Dosis administradas de los IBPs en distintas patologías.

Patología	Tiempo de tratamiento	Omeprazol	Lansoprazol	Pantoprazol	Rabeprazol	Esomeprazol	Dexlansoprazol
Úlcera duodenal y gástrica.	2 a 4 semanas	20 mg/día	30 mg/día	40 mg/día	20 mg/día	***	***
Úlcera gástrica inducida por AINE.	4 a 8 semanas	20 mg/día	30 mg/día	20 mg/día	***	20 mg/día	***
ERGE.	4 a 8 semanas	20-40 mg/día	30 mg/día	40 mg/día	20 mg/día	20-40 mg/día	30 mg/día
Mantenimiento de la ERGE.	6 a 12 meses	20 mg/día	15 mg/día	20-40 mg/día	10-20 mg/día	20 mg/día	30 mg/día
Erradicación del <i>H. pylori</i> .	10 a 12 días	40 mg/12 horas	30 mg/12 horas	40 mg/12 horas	20 mg/12 horas	20 mg/12 horas	***
Prevención de úlcera gastroduodenal inducida por AINE.	***	20 mg/día	30 mg/día	20 mg/día	***	***	***
SEZ	***	20-60	60 mg/día, dosis ajustada	80-160 mg/día	60-120 mg/día	60-120 mg/día	***

Nota: SEZ: Síndrome de Zollinger Ellison, ERGE: Enfermedad de reflujo gastroesofágico, AINE: Antiinflamatorios no esteroideos.

**Fuente:** Adaptado de Machado et al. (2016) y Palacios et al. (2018).

### 3.4. Reacciones adversas de los IBPs.

Los IBPs han demostrado tener un perfil de seguridad muy favorable y es poco común que un paciente suspenda estos medicamentos debido a efectos secundarios. Sin embargo, varios estudios fundamentan que el ácido gástrico puede interferir en la absorción de nutrientes y vitaminas y debido a que hay cada vez más pacientes que toman IBPs de manera crónica por lo que los posibles efectos adversos a largo plazo que se pueden presentar son: déficit de calcio, fracturas y osteoporosis, déficit de hierro, déficit de vitamina B12, hipomagnesemia, daño renal



agudo y crónico, neumonía, infección por *Clostridium difficile* y neoplasias (Lau et al., 2015; De la Coba et al., 2016).

### **3.4.1. Metabolismo de calcio, fracturas y osteoporosis.**

La inhibición de la secreción ácida puede alterar la absorción de calcio, pues impide el transporte de calcio paracelular por la elevación del pH luminal, lo que genera una hipocalcemia. Además, se considera como otro posible mecanismo a la hipergastrinemia inducida por IBPs, ya que, desencadena hiperplasia e hipertrofia paratiroidea, conllevando a un incremento de la secreción de paratohormona (PTH), lo que podría conducir a una posterior desmineralización ósea acelerada, osteoporosis posterior y un elevado riesgo de fractura ósea. Es por ello que en el año 2010 la FDA publicó un informe acerca de la seguridad de los IBPs de venta sin receta y su posible relación con un aumento de riesgo de fracturas de cadera, muñeca y columna vertebral. Además, los estudios observacionales y los metanálisis de este tipo de estudios han demostrado una asociación entre el uso de IBPs y las fracturas óseas; sin embargo, las asociaciones encontradas son débiles y conflictivas (Lazcano, 2018; Oscanoa, 2011; Haastrup et al., 2018).

### **3.4.2. Metabolismo del hierro.**

En la alimentación diaria se puede encontrar el hierro forma de hierrohemo (32%) y no hemo (66%), en donde la absorción de este último aumenta por acción del ácido gástrico, ya que permite la transformación del hierro de su estado férrico al estado ferroso, permitiéndole una mejor absorción. Además, se ha observado que diversas afecciones clínicas vinculadas con la aclorhidria, hipoclorhidria, generan una disminución de la absorción de hierro. Por lo tanto, los IBPs y los antagonistas de los receptores de histamina-2 (H2RA), que suprimen la producción de ácido gástrico, pueden provocar malabsorción de hierro (Lam et al., 2017; Lazcano, 2018).

### **3.4.3. Deficiencia de Vitamina B12.**

La cianocobalamina, o vitamina B12, presenta una unión estrechamente a las proteínas, necesitando de la acidez gástrica para ser liberada y absorbida. Un ejemplo de la deficiencia de vitamina B12 se observa con frecuencia en ancianos, en donde el principal factor es la disminución de la secreción ácida, debido a la limitada liberación de la unión proteica, disminuyendo su disponibilidad. Por ende, el ácido gástrico es importante para la liberación de vitamina B12 de los alimentos ingeridos, al igual que las células parietales gástricas, ya que son



un factor intrínseco necesario para la absorción de vitamina B12, es así que dosis elevadas de IBPs podrían generar una reducción crítica del factor intrínseco (Arnold et al., 2018).

#### **3.4.4. Déficit de magnesio ( $Mg^{+2}$ ).**

El magnesio es un oligoelemento primordial, cuyo 67% se encuentra en el tejido óseo, considerándose un componente fundamental y cumple un papel indispensable en diversos procesos celulares, como: la síntesis de ácidos nucleicos, la replicación celular y las reacciones enzimáticas. Además, se ha descrito que los IBPs, pueden inducir hipomagnesemia mediante la inhibición de la absorción activa de  $Mg^{+2}$  dependiente del pH por medio del TRPM6 y TRPM7 (canales del potencial receptor transitorio de melastatina) ubicados en el intestino. Por ende, la depleción de  $Mg^{+2}$  es de relevancia clínica, ya que puede generar desmineralización ósea, debido a las alteraciones en la secreción de la hormona paratiroidea provocada por la aterosclerosis e hipocalcemia. Así mismo la hipomagnesemia ha presentado la probabilidad de generar arritmias cardíacas, bradicardia, hipotensión, hiperexcitabilidad neuromuscular, tetania y convulsiones (Kunutsor et al., 2017; Asim & Abbas, 2016; Douwes et al., 2019).

#### **3.4.5. Infección por *Clostridium difficile* (CDI).**

La terapia con IBPs, se encuentra asociada a la CDI, que es una causa frecuente de la diarrea nosocomial, representando un 12% de las infecciones adquiridas en los hospitales, provocando un elevado índice de morbilidad y mortalidad. Sin embargo, la literatura indica que el riesgo de CDI debido al uso de IBPs ha aumentado y aunque las causas de esta relación no están del todo claras, se ha descrito que puede deberse a que el *C. difficile* en condiciones normales es destruido por el ácido gástrico, pero el aumento del pH gástrico por acción de los IBPs, genera un crecimiento elevado de estas bacterias, lo que incrementa el riesgo de aspiración bacteriana en el esófago y estómago (Yu et al., 2017; Lazcano, 2018).

#### **3.4.6. Encefalopatía hepática y peritonitis bacteriana espontánea.**

El efecto deseado de los IBPs es disminuir la producción de ácido gástrico y elevar el pH del estómago, no obstante, esta acción da origen a un efecto secundario, ya que la eliminación de la barrera del ácido gástrico facilita el crecimiento excesivo de bacterias intestinales. Esto aumenta el riesgo de translocación de los microorganismos intestinales a los ganglios mesentéricos y, desde allí, a la sangre y los glóbulos (Lazcano, 2018).



### **3.4.7. Pólipos de glándulas fúndicas.**

El uso prolongado de IBPs se asocia con un incremento de hasta cuatro veces el riesgo de pólipos de glándulas fúndicas. Desde el punto de vista etiológico, estos pólipos parecen surgir debido a la hiperplasia de las células parietales y las protuberancias de estas, las cuales resultan de la supresión ácida (Lazcano, 2018).

### **3.4.8. Enfermedad renal aguda y crónica.**

En años anteriores se han reportado casos de insuficiencia renal aguda (IRA) asociadas al uso de IBPs y actualmente se ha descrito un aumento en el riesgo de enfermedad renal crónica (ERC), pues la IRA representa un riesgo significativo para la evolución a ERC, sin embargo, el uso crónico de IBPs puede acelerar la evolución de la lesión renal. Aparentemente, el principal mecanismo que conduce a la patología renal por la administración de IBPs se debería a que los IBPs no inhiben únicamente la  $H^+/K^+$  ATPasa gástrica, pues existe la probabilidad de que actúen a nivel de otras bombas como la  $H^+/K^+$  ATPasa del túbulo renal, sin embargo, este proceso no es claro por la falta de evidencia clínica. Por ello, se han mencionado otros mecanismos que incluyen la progresión de nefritis intersticial aguda; una reacción de hipersensibilidad que conlleva a un descenso de la tasa de filtración glomerular y consecuentes afecciones renales; la presencia de especies reactivas de oxígeno y descenso en la síntesis de óxido nítrico, por la inhibición de la bomba de protones lisosomal (Yibirin et al., 2021; Xie et al., 2017; Hart et al., 2019).

## **3.5. Interacciones medicamentosas de los IBPs.**

Las interacciones medicamentosas asociadas al uso de IBPs, se centran principalmente en la acción farmacológica de inhibición en la secreción de ácido gástrico y por el metabolismo hepático de los citocromos P450, compartido con distintos fármacos (Kanno & Moayyedi, 2019).

### **3.5.1. Supresión de la secreción de ácido gástrico.**

Ante la supresión de la secreción ácida, ocurren cambios en parámetros como la absorción, activación y unión a proteínas de los medicamentos administrados por vía oral, alterando su biodisponibilidad. Debido a esto cuando se administran IBPs, se observa una disminución de la biodisponibilidad en medicamentos como: rilpivirina, atazanavir y nelfinavir (tratamiento del



VIH), gefitinib y erlotinib (inhibidores de la tirosina quinasa), ledipasvir y sofosbuvir (tratamiento de la Hepatitis C), ketoconazol y atazanavir pues requieren del ácido gástrico para una correcta absorción. Contrario a lo mencionado anteriormente, el uso de IBPs pueden aumentar los niveles plasmáticos de digoxina, ya que la hipoclorhidria facilita una mayor absorción, alcanzando niveles tóxicos, no obstante, la interacción entre los IBPs y la digoxina puede ser modesta (Kanno & Moayyedi, 2019; Velazquez, 2008).

Otros fármacos que se ven afectados por acción de los IBPs, son el diazepam en 30% y de fenitoína en el 10%, pues hay una disminución de su aclaramiento sistémico. Además, se han observado alteraciones farmacocinéticas del metotrexato y del micofenolato de mofetilo (Bañón et al., 2015; Velázquez, 2008).

### **3.5.2. Metabolismo hepático (Citocromos P450).**

Diversos fármacos siguen el mismo proceso metabólico hepático que las IBPs, lo que genera una inhibición competitiva de las vías metabólicas del citocromo P450, incrementando la concentración plasmática de fármacos como: diazepam, warfarina, cilostazol, citalopram y fenitoína, los cuales se metabolizan por la vía enzimática CYP2C19. Por el contrario, este mismo proceso ha generado la disminución de la transformación de metabolitos activos de pro-fármacos como es el caso del clopidogrel (Kanno & Moayyedi, 2019).

En cuanto a los distintos IBPs, el omeprazol posee un mayor potencial para aparición de interacciones farmacológicas, por su alta y moderada afinidad a las isoenzimas CYP2C19 y CYP3A4 respectivamente y también se ha evidenciado que puede activar la CYP1A2 a dosis altas (120 mg/día). De la misma manera el lansoprazol y rabeprazol parecen presentar menor cantidad de interacciones que el omeprazol, sin embargo, los perfiles de interacción de estos en conjunto con el esomeprazol y dexlansoprazol, no se han investigado minuciosamente. Finalmente, el pantoprazol muestra una menor cantidad de interacciones potenciales con otros fármacos (Bañón et al., 2015; Velázquez, 2008).



## CAPÍTULO 2.

### METODOLOGÍA

#### 2.1. Tipo de investigación.

Revisión bibliográfica de tipo descriptiva de información relacionada a los resultados negativos de seguridad asociados al uso crónico de inhibidores de la bomba de protones en población adulta y adultos mayores, mediante la aplicación de tres fases: la búsqueda, extracción y evaluación, para su posterior análisis y síntesis de la información científica.

#### 2.2. Búsqueda de la información.

##### 2.2.1. Fuentes de información y estrategias de búsqueda.

Se llevó a cabo una búsqueda minuciosa de la literatura mediante la aplicación de la declaración PRIMA 2020 (Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses), obteniéndose al final de la búsqueda y selección de la información un total de 66 estudios en las siguientes bases digitales (tabla 4).

**Tabla 4.** *Número de estudios recuperados para el análisis en las bases digitales.*

<b>Base digital</b>	<b>N° de estudios recuperados</b>
Cochrane library	2
Base Search	2
Google scholar	14
PubMed	20
ScienceDirect	11
Scopus	5
Springer link	12
<b>Total</b>	<b>66</b>

Para la selección de los estudios, se aplicaron diversos filtros en la búsqueda los cuales fueron: estudios completos, publicados entre los años 2000 al 2021, en idioma inglés o español, estudios realizados únicamente en humanos con edad superior a los 18 años. Así mismo, se utilizaron las siguientes claves de búsqueda: (Proton pump inhibitors) AND (long term use) AND



(elderly) OR (Adult); (Proton pump inhibitors) AND (safety problem) AND NOT (efficacy); (Proton pump inhibitors) AND (Interactions); (Proton pump inhibitors) AND (vitamin B12 deficiency); (Proton pump inhibitors) AND (hypomagnesemia); (Proton pump inhibitors) AND (Ferrum deficiency OR Anemia); (Proton pump inhibitors) AND (Fractures); (Proton pump inhibitors) AND (Infections AND clostridium difficile); (Proton pump inhibitors) AND (Neoplasia); (Proton pump inhibitors) AND (Kidney diseases), adicionalmente se utilizaron las mismas ecuaciones de búsqueda reemplazando las palabras “Proton pump inhibitors” por los tipos de IBPs siendo estas “omeprazole”, “pantoprazole”, “esomeprazole”, “rabeprazole”, “lansoprazole” y “dexlansoprazole”.

### **2.2.2. Criterios de inclusión y exclusión.**

Para la recopilación de la información se aplicaron los siguientes criterios de inclusión:

- Tipos de estudio: estudios observacionales de cohorte, transversales y casos y controles.
- Características de los estudios: estudios completos originales, realizados únicamente en humanos, orientados a una población mayor a 18 años, que contengan información sobre resultados negativos de seguridad asociadas al uso crónico de IBPs, publicados a nivel mundial en idioma inglés o español, con fecha de publicación comprendida entre los años 2000 y 2021.

Así mismo, se excluyeron estudios sin información completa, publicados antes del año 2000, estudios que no refirieron una relación entre los resultados negativos de seguridad y el uso de IBPs, pacientes menores de 18 años, estudios de metaanálisis y revisiones sistémicas.

### **2.2.3. Procesos de selección y validación de la información.**

La selección de los estudios se inició con la aplicación de las claves de búsqueda, en las bases de datos indicadas previamente, en donde como primera selección se escogieron los estudios cuyos títulos y resúmenes contenían información relacionada los resultados negativos de seguridad asociados al uso crónico de IBPs, posteriormente se colocaron en una base de datos de Microsoft Excel donde se colocó: los autores del artículo, año de publicación, título del estudio, base de datos de la cual se recuperó el estudio, tipo de estudio, edad media de los pacientes, tiempo de uso de IBPs, RNM reportada y resumen del artículo, además se descargaron los estudios seleccionados, en donde se identificó cada estudio de la siguiente manera: Apellido (Primer autor)\_año de publicación\_título del estudio en formato pdf.



A continuación, se realizó la lectura completa de cada artículo descargado previamente, en donde, aquellos estudios que cumplieren con todos los criterios de inclusión y fuesen relevantes para la investigación se agruparon en una matriz de Microsoft Excel, en la cual se extrajo la información necesaria.

## **2.3. Extracción y evaluación.**

### **2.3.1. Procesos de recopilación de datos.**

Una vez seleccionados los estudios para nuestro análisis, se ingresaron los datos de estos en el gestor Mendeley para procesar la bibliografía de los mismos y se procedió a extraer la información necesaria en una matriz de Microsoft Excel en donde se tomó la siguiente información: Código del artículo, apellido del primer autor del artículo y año de publicación (cita), tipo de estudios, distribución geográfica (continente y país), muestra seleccionada para el estudio, Edad de los pacientes (edad media o rangos), género (en porcentaje), motivo de la prescripción de IBPs, tipos de IBPs reportados, tiempo de uso de los IBPs, dosis administrada, RNM reportado en el estudio e interacciones medicamentosas.

### **2.3.2. Criterios de calidad.**

Para la determinación de la calidad de los estudios se aplicó como primer filtro la búsqueda en bases digitales, lo que nos permite obtener información con mayor peso científico, posteriormente para verificar la calidad de los estudios recuperados, se utilizó la Declaración de la Iniciativa STROBE (Strengthening the Reporting of Observational studies in Epidemiology): directrices para la comunicación de estudios observacionales (Anexo 1), mediante el seguimiento de la lista de verificación STROBE: estudios de cohortes, de casos y controles y transversales (combinados), en donde se colocó en una matriz de Excel la codificación de los estudios y cada uno de los criterios indicados en la lista de verificación STROBE, posteriormente se le dio a cada criterio una ponderación de 1 si el artículo cumplía con este y 0 si no cumplía con la especificación (Anexo 3).

## **2.4. Análisis y síntesis de la información.**

Una vez terminada la extracción de datos de los estudios seleccionados a la matriz de Microsoft Excel, se realizó el análisis de los datos de manera general, en donde se ejecutó la tabulación de datos y se representaron las variables de tipo de estudio, distribución geográfica y



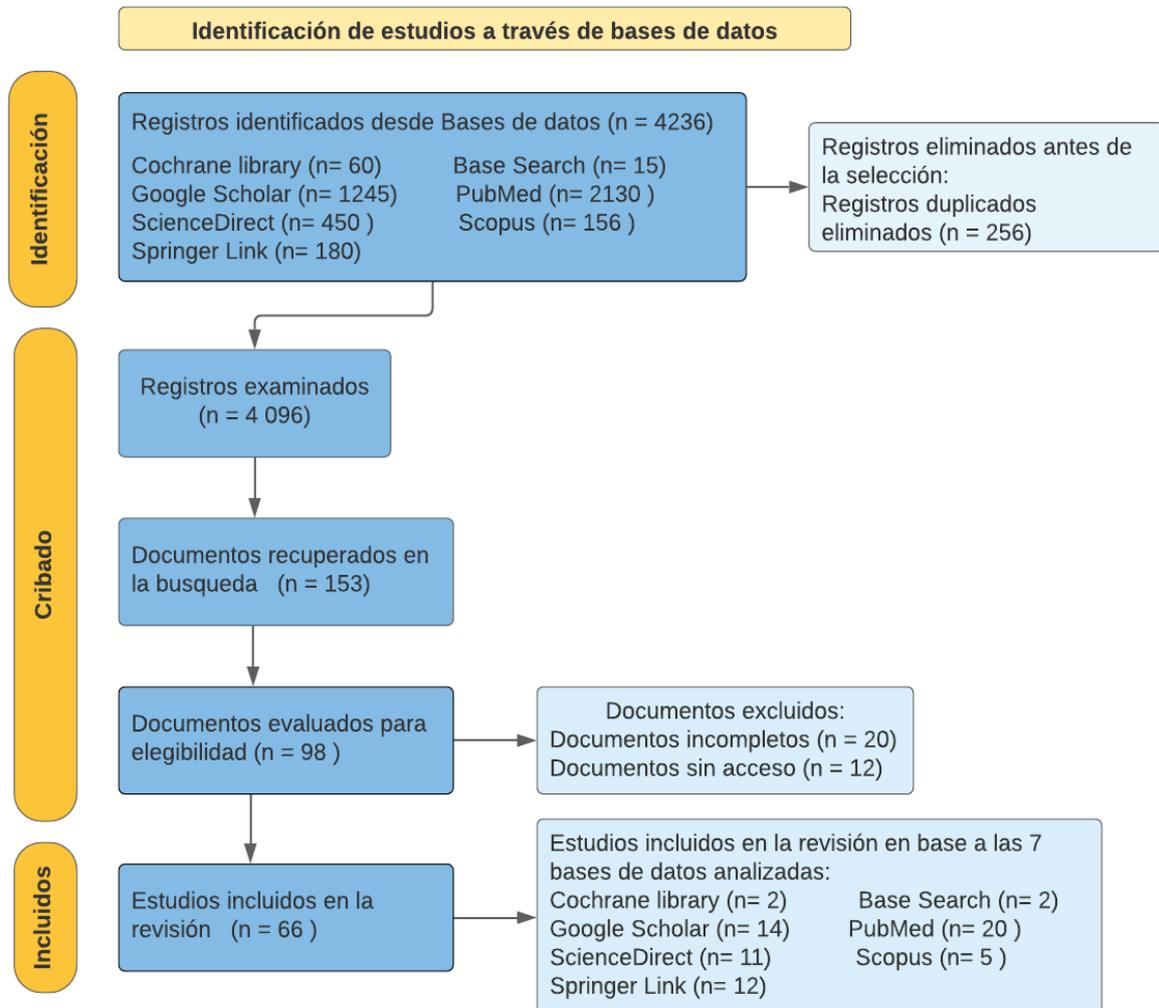
nacionalidad, género de los pacientes y edad media de la población de estudio, mediante el empleo de gráficas de barras. Posteriormente, se clasificaron los datos en función del tipo de estudio de: cohorte, casos y controles y transversales, en donde, se analizó la prevalencia con la cual se reportan los RNM de seguridad y se relacionó cada uno de estos riesgos en función del tiempo de uso y en caso de indicarse en los estudios su asociación con: la edad y género de los pacientes, dosis administrada, motivo de prescripción y tipos de IBPs reportados en los estudios, para la representación de la información extraída se utilizaron gráficas de barras y los resultados se expresaron en porcentajes a excepción de la edad media, la cual se expresó en años.

### CAPÍTULO 3.

### RESULTADOS

#### 3.1. Flujograma de búsqueda en base al criterio PRISMA.

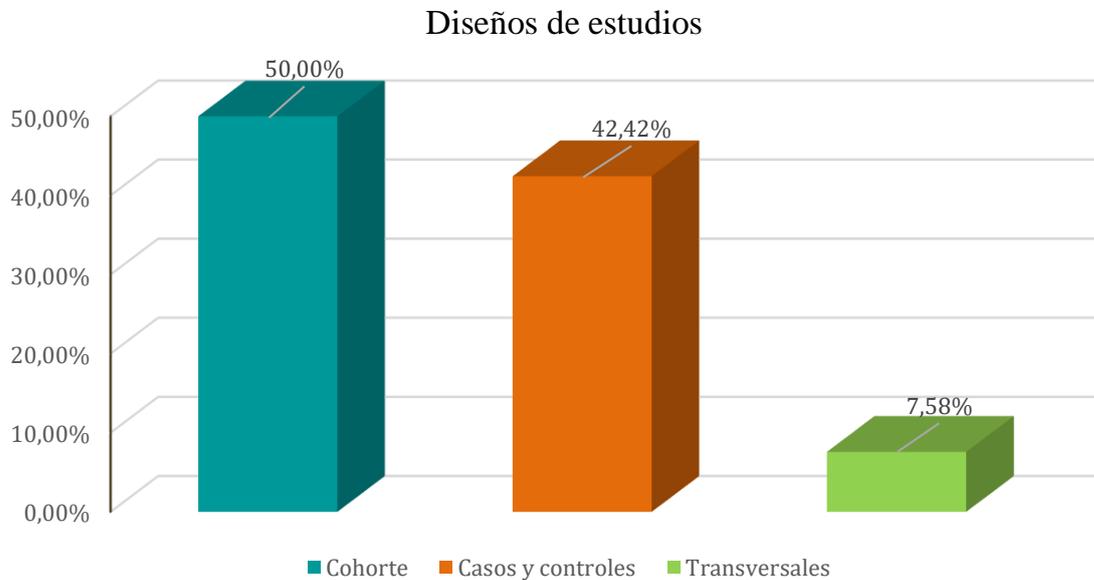
Mediante la aplicación del método PRISMA 2020 citado por Page et al. (2021) se analizaron 7 bases de datos obteniéndose un total de 4.236 estudios, de los cuales se eliminaron 256 estudios duplicados. Posteriormente, a la lectura del título y resumen de los mismos se recuperaron 153 estudios, en donde 98 fueron considerados elegibles, sin embargo 20 estudios fueron incompletos y 12 sin acceso, obteniéndose finalmente 66 estudios para la presente revisión bibliográfica (figura 12).



**Figura 12.** Flujograma de búsqueda adaptado de la declaración PRISMA 2020. Fuente: Las autoras.

### 3.2. Resultados generales.

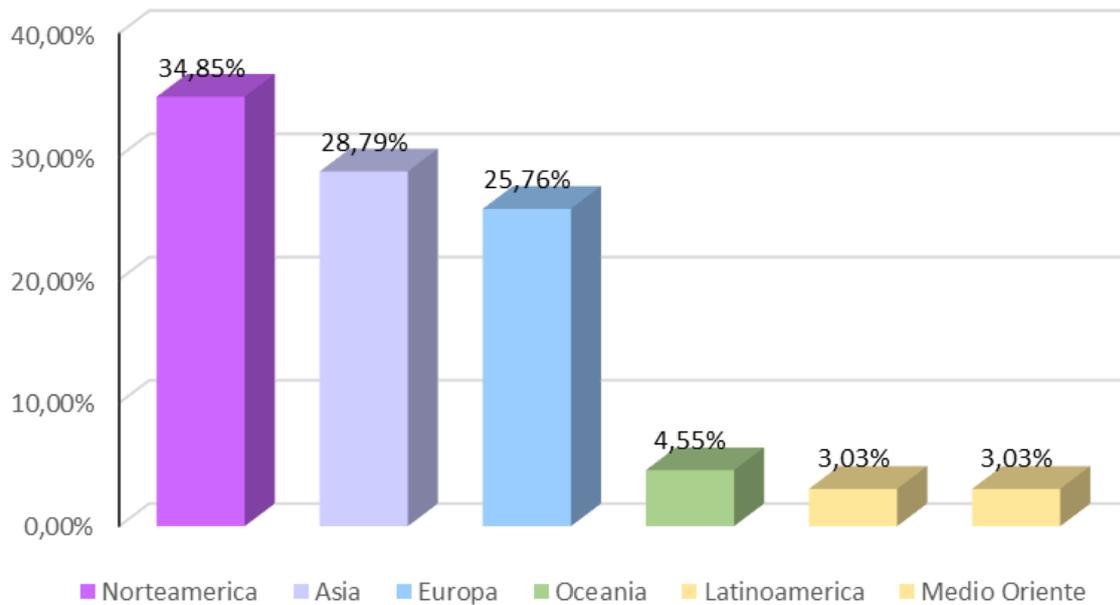
**3.2.1. Estudios recopilados:** La muestra de análisis del presente trabajo incluyó 66 estudios, en su orden, estudios de cohorte con un 50% (n=33), seguido de estudios de casos y controles con un 42,42% (n=28) y estudios transversales con un 7,58% (n=5) (figura 13).



**Figura 13.** Representación gráfica de los diseños de estudios recopilados.

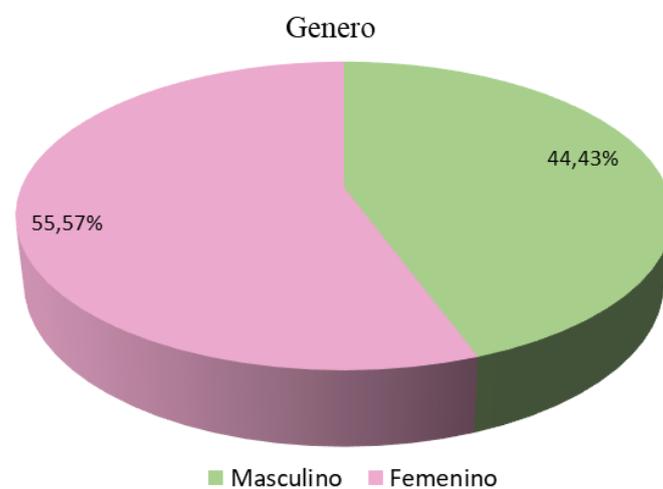
**3.2.2. Distribución geográfica de los estudios recopilados:** A partir de la información de los estudios seleccionados se obtuvo que el 34,85% (n=23) corresponde a estudios publicados en Norteamérica; el 28,79% (n=19) a Asia; el 25,76% (n=17) a Europa; el 4,55% (n=3) a Oceanía y 3,03% (n=2) a Latinoamérica y 3,03% (n=2) Medio Oriente (figura 14), en donde los tres países más reportados en los estudios fueron: Estados Unidos con el 28,79% (n=19), Taiwán con el 15,15% (n=10) y Corea del Sur con el 10,61% (n=7), además se reportaron otros países en menor porcentaje como: Canadá, Dinamarca, Reino Unido y Suecia cada uno con un 6,06% (n=4); Australia con un 4,55% (n=3); los Países Bajos y España con un 3,03% (n=2) individualmente y finalmente Afganistán, Brasil, China, Israel, Italia, Japón y México con un 1,52% (n=1) respectivamente.

### Distribución geográfica



**Figura 14.** Representación gráfica de la distribución geográfica reportada en los estudios seleccionados.

**3.2.3. Género:** Mediante la extracción de la información de interés de los estudios analizados se obtuvo una población total de 7.590.009 pacientes, en donde el género predominante fue el femenino con un 55,6% ( $n= 4.217.752$ ), mientras que el género masculino fue de un 44,4% ( $n= 3.372.257$ ) (Figura 15).



**Figura 15.** Género en base a la población total de pacientes que fueron parte de los estudios seleccionados.



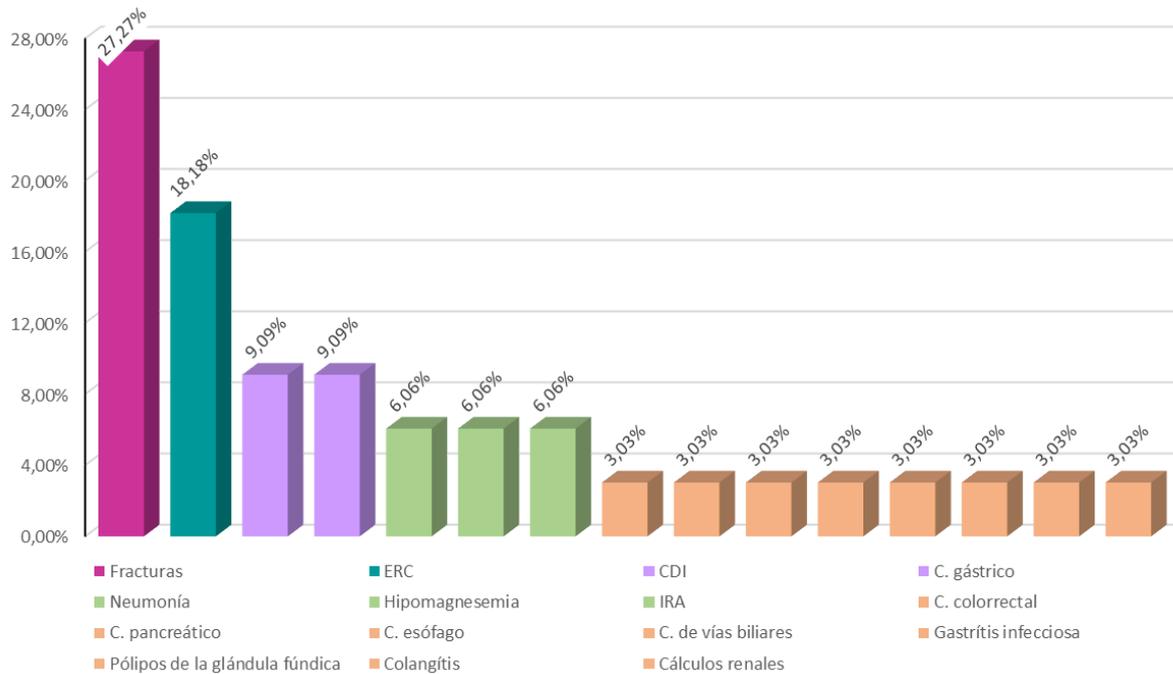
**3.2.4. Edad.** El 75,76% (n= 50) de los estudios reportaron la edad media de los pacientes, la cual fue de 65,54 años, mientras que el 24,24% (n=16) de los estudios presentaron la edad mediante rangos, en donde la edad mínima reportada fue de 18 años.

### **3.3. Resultados de los RNM.**

En los 66 estudios recopilados se reportaron como principales resultados negativos de seguridad los riesgos de fracturas, ERC, CDI y neumonía representando un 25,76% (n=17), 12,12% (n=8), 10,61% (n=7) y 7,58% (n=5) respectivamente, seguido por los riesgos de cáncer gástrico e hipomagnesemia indicándose un 6,06% (n=4) individualmente. Adicionalmente se han reportado otros RNM en menor medida siendo estos: la IRA, cáncer pancreático, déficit de hierro y vitamina B12 correspondiera a un 3,03% (n=2) de cada una, finalmente el riesgo de presentar: cáncer colorrectal, de esófago, de vías biliares, gastroenteritis infecciosa, pólipos de la glándula fúndica, colangitis, cálculos renales, cáncer periampular, absceso hepático piógeno, carcinoma hepatocelular, infección respiratoria, pólipos gástricos, episodios de epilepsia, hipergastrinemia y sobrecrecimiento bacteriano intestinal presentaron individualmente un 1,52% (n=1) de los reportes (figura 19).

#### **3.3.1. RNM reportadas en estudios de cohorte.**

Los estudios de cohorte reportaron como principales resultados negativos de seguridad el riesgo de fracturas y el de enfermedad renal crónica, representando un 27,27% (n=9) y 18,18% (n=6) respectivamente, seguido por el riesgo de infección por *Clostridium difficile* y cáncer gástrico indicándose un 9,09% (n=3) de cada una. Otros riesgos reportados en los estudios de cohorte son: la neumonía adquirida en la comunidad, hipomagnesemia e insuficiencia renal aguda, a las cuales les corresponde un 6,06% (n=2) de manera individual; finalmente, el riesgo de presentar cáncer colorrectal, pancreático, de esófago y vías biliares, la gastritis infecciosa, los pólipos de la glándula fúndica, la colangitis y los cálculos renales correspondieron individualmente a un 3,03% (n=1) de los reportes (Figura 16).



**Figura 16.** RMN de seguridad reportadas en estudios de cohorte recopilados.

Nota: ERC: enfermedad renal crónica; CDI: infección por *Clostridium difficile*; IRA: insuficiencia renal aguda.

- **Riesgo de desarrollar ERC (enfermedad renal crónica):** Los reportes indicaron que el uso de IBPs por un lapso superior a 6 meses, aumentó la probabilidad de presentar ERC, así mismo se ha reportado una relación dosis dependiente, pues una posología superior a 1 DDD eleva el riesgo de la presente RNM. Además, se ha reportado que en usuarios de IBPs con ERC preexistente aumenta el riesgo de evolucionar la patología a enfermedad renal terminal.
- **Riesgo de CDI (infección por *Clostridium difficile*):** El uso de IBPs incrementa la probabilidad de presentar o desarrollar CDI debido al aumento del pH gástrico, además se indicó que el riesgo es más predominante en hombres que en mujeres, el cual se intensificó con un tiempo de uso de IBPs superior a 1 año. Así mismo, se refleja que el uso concomitante de IBPs con antibióticos como la cefazolina y quinolonas incrementa el riesgo de CDI.
- **Riesgo de cáncer gástrico:** Se ha reportado que la población predominante en los estudios asociados a este riesgo, es aquella que supera los 70 años y prevalece en el género femenino. Este RNM se presenta con una asociación dependiente del tiempo de



uso, pues el riesgo se ha reportado en lapsos de tiempo superior a 1 año y son aún más elevados en un tiempo superior a 5 años.

- **Riesgo de fracturas:** Se ha reportado que el riesgo de presentar fracturas es más elevado en mujeres post menopáusia en donde se han presentado distintos tipos de fracturas osteoporóticas, entre las cuales se encuentran las vertebrales, de cadera y en menor medida de muñeca y húmero. Este riesgo es más representativo al transcurrir un tiempo de uso superior a 5 años. Adicionalmente se reportó que el uso concomitante de IBPs con bifosfonatos incrementa el riesgo de presentar fracturas en mujeres de edad avanzada.
- **Riesgo de neumonía:** El uso de IBPs incrementa el riesgo de presentar neumonía principalmente en adultos mayores reportándose una edad media de 72,95 años, aunque el riesgo es más significativo posterior a los 7 días de administración de IBPs, no obstante, se ha reportado que un uso prolongado, superior a 1 año presenta un riesgo menos significativo pero relevante. Así mismo, el uso combinado de IBPs con antibióticos como: amoxicilina, amoxicilina + ácido clavulánico, cefuroxima, eritromicina, doxiciclina, ciprofloxacina incrementa el riesgo de hospitalización por neumonía adquirida en la comunidad.
- **Riesgo de cáncer colorrectal:** Se determinó que los pacientes entre 40 y 50 años fueron los más prevalentes. Se observó que existe una asociación entre el tiempo de uso y la dosis, el riesgo es más elevado con un tiempo de uso de IBPs superior a 1 año y con dosis superiores a 30 DDD por año.
- **Riesgo de hipomagnesemia:** Este evento no deseado se reporta especialmente en aquellos pacientes que han presentado un tiempo de administración superior a 1 año y aunque el promedio de edad de los pacientes es de 60,3 años, se pudo observar que el riesgo se presentó en mayor medida en pacientes menores a 45 años.

Adicionalmente se indica que el uso concomitante de IBPs con diuréticos del asa, diuréticos tiazídicos y cisplatino o carboplatino podría incrementar significativamente el riesgo de hipomagnesemia, siendo las sales de platino las de mayor riesgo, seguido de los diuréticos del asa y en menor medida los diuréticos tiazídicos.



- **Riesgo de IRA:** Se determinó una edad media de 59,5 años, en donde las mujeres superan a los hombres, sin embargo, la diferencia no fue significativa. En los estudios se describió que los pacientes sanos que recibieron tratamiento con IBPs presentaron un incremento en el riesgo de desarrollar IRA, asociado con un tiempo de uso superior a los 6 meses de administración. Adicionalmente, los pacientes a los que se les identificó con nefritis intersticial y se los dio de alta presentaron un mayor riesgo de reingreso por desarrollo de IRA.
- **Riesgo de cáncer pancreático, vías biliares y esófago:** La población predominante frente a estos riesgos fueron pacientes mayores a 70 años. Sin embargo, se describe que el riesgo de cáncer pancreático se reportó en mayor cantidad en pacientes menores de 60 años mientras que para el cáncer de esófago se presentó un mayor riesgo en pacientes menores de 40 años. Nuevamente el tiempo de uso superior a 1 año o más de IBPs incrementó significativamente el riesgo.

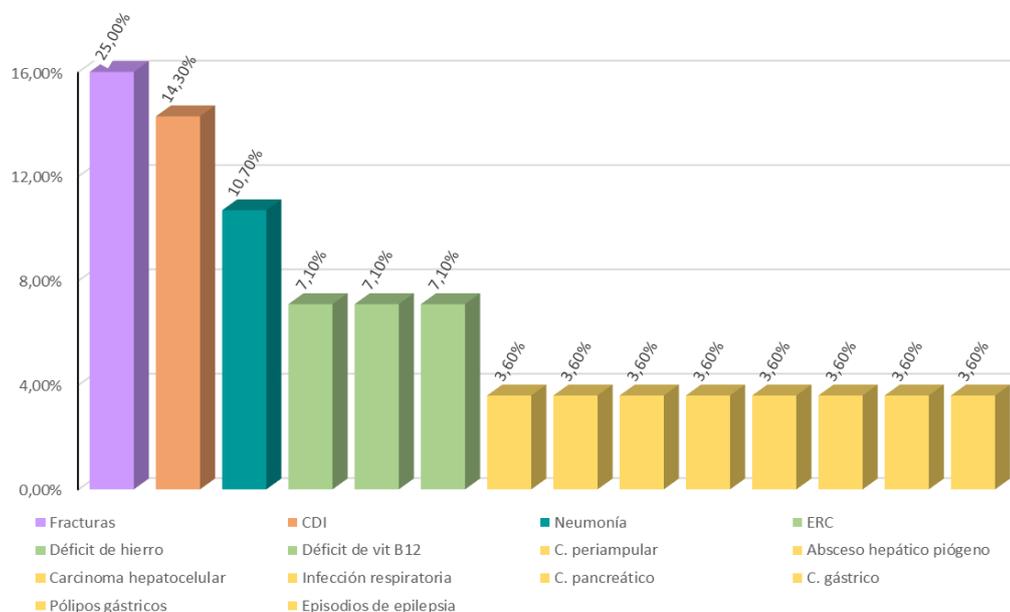
Adicionalmente se reporta que el uso concomitante de IBPs con AINE o aspirina incrementa la probabilidad de desarrollar cáncer pancreático o de vías biliares, en donde los AINE presentan un riesgo más elevado en comparación con la aspirina.

- **Riesgo de gastroenteritis infecciosa:** Se determinó una edad media de 69,7 años en donde los pacientes que recibieron tratamiento con algún inhibidor de la bomba de protones presentaban un mayor riesgo de ser hospitalizado por presentar gastritis infecciosa en comparación con aquellos pacientes que no usaron este medicamento. Así mismo se determinó una asociación dependiente del tiempo de uso y de la dosis, pues la probabilidad de presentar gastritis infecciosa era significativa de los 3 a 12 meses e iba en aumento posterior a los 12 meses, de igual manera este riesgo era mayor cuando se administran dosis superiores a 1 DDD.
- **Riesgo de pólipos de la glándula fúndica:** Se reportó que los pacientes presentaron una edad media de 52 años y una población igualitaria de hombres y mujeres, reportándose que el uso de IBPs por un tiempo superior a 4 años incrementa 4 veces el riesgo de desarrollar pólipos de la glándula fúndica. Adicionalmente, se indicó que este riesgo no se asocia con la dosis de IBPs pues no se presentaron diferencias significativas entre la administración de 1 DDD o 2 DDD.

- **Riesgo de colangitis:** Se reportó que los participantes usuarios de IBPs con mayor predominio son aquellos con una edad entre 40 y 49 años, evidenciándose una relación dependiente del tiempo, pues tras un seguimiento de 10 años de los pacientes se reportó un aumento del riesgo de colangitis.
- **Riesgo de cálculos renales:** Se han estudiado pacientes con una edad media de 31,58 años, con una población predominante del género masculino, reportándose que el tiempo de uso de los IBPs es de entre 3 a 12 meses, con una posología de 90 DDD, en donde se reportó un leve aumento del riesgo de desarrollar nefrolitiasis asociado al uso de IBPs con una asociación dosis dependiente.

### 3.3.2. RNM reportadas en estudios de casos y controles.

Se reportó en los estudios de casos y controles que las fracturas e infecciones por *Clostridium difficile* fueron los RNM más reportados, a las cuales corresponden respectivamente el 25% (n=7) y 14,3% (n=4) de los estudios. En tercer lugar, se encontró la neumonía, con el 10,7% (n=3) de los estudios. En cuarto lugar, se tiene: ERC, déficit de hierro, déficit de vitamina B12 y cáncer periampular que ocupó individualmente el 7,1% (n=2) y finalmente en quinto lugar se reportaron: absceso hepático, carcinoma hepatocelular, infección respiratoria, cáncer pancreático, cáncer gástrico, pólipos gástricos y epilepsia los cuales comprendieron el 3,6% (n=1) de los estudios de manera individual (Figura 17).



**Figura 17.** RNM de seguridad reportadas en estudios de casos y controles recopilados.  
Nota: ERC: enfermedad renal crónica; CDI: infección por *Clostridium difficile*.



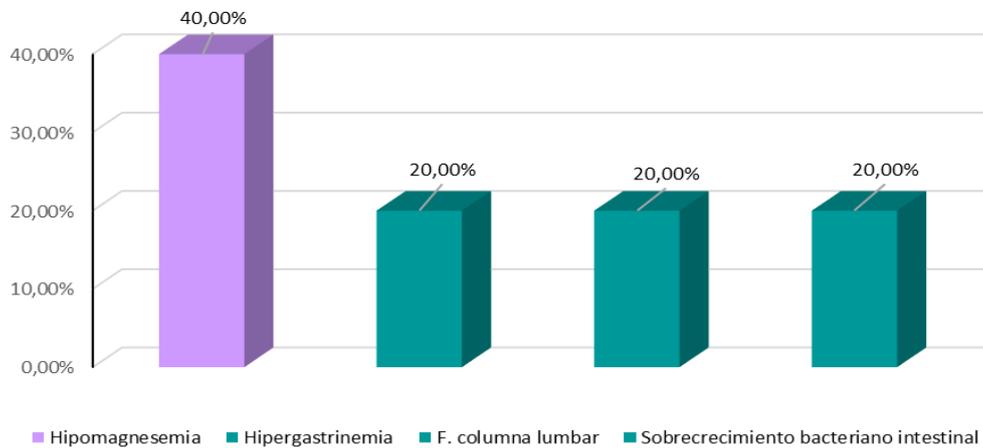
- **Riesgo de fracturas:** Se ha reportado que el riesgo de fracturas osteoporóticas, aumenta ante un uso prolongado de IBPs mayor de un año y es más significativo a partir de 21 años. Las fracturas de cadera y vertebrales, fueron las más reportadas en una población con edad media de 66,80 años. En cuanto al género el femenino fue más prevalente; sin embargo, en uno de los estudios se puntualizó que el género masculino obtuvo una mayor fuerza de asociación con este RNM. Además, se reportó un fuerte vínculo entre la dosificación con el riesgo de fractura a dosis mayores de 1,75 DDD, a pesar de que generalmente no todos los estudios reportaron la dosis empleada. Por otro lado, se determinó que el uso concomitante con bifosfonatos, desencadenó un mayor riesgo de presentar alguna fractura.
- **Riesgo de CDI:** Este RNM se presentó ante un uso mayor de 3 meses de IBPs, aumentando en función del tiempo. El género femenino con una edad media de 64,52 años fue predominante. Además, el uso concomitante con fluoroquinolonas generó una mayor susceptibilidad de infección.
- **Riesgo de neumonía:** El género masculino fue el más susceptible con un uso mayor de 3 meses y una edad media de 56,16 años. La relación dosis-dependencia fue significativa al emplearse dosis iguales o superiores de 1 DDD, y el riesgo fue más delicado para aquellos pacientes con tuberculosis.
- **Riesgo de infecciones respiratorias:** Se reportó un predominio del género femenino, a una edad media de 86,6 años y un incremento de este riesgo a consecuencia del uso crónico de IBPs, especialmente con el empleo de esomeprazol de 60 mg.
- **Riesgo de ERC:** La administración mayor a 3 meses puede aumentar el riesgo de presentar ERC, en una edad media de 66,29 años, con una población mayoritaria del género masculino. Se señaló la relación dosis- dependencia con ERC, pues se logró observar que este riesgo aumenta a cada mg de dosis administrada de IBPs.
- **Riesgo de déficit de hierro:** Se reportó un incremento del riesgo tras 2 años o más a dosis superiores de 1DDD, presentando una población dividida entre el género masculino y femenino.
- **Riesgo de déficit de vitamina B12:** Fue más significativo a partir de los dos años de uso de IBPs, en la población femenina y mayores de 70 años.



- **Riesgo de cáncer periampular:** Se presentó en una edad media de 69,47 años, con predominio masculino, con un uso mayor a los 6,6 años; además, se encontró una relación dosis- dependencia, en donde el riesgo se incrementa en la administración de 91-180 DDD por año.
- **Riesgo de cáncer pancreático:** Los reportes indicaron como edad media 68,38 años con predominio femenino y ante un uso de IBPs superior a 4,45 meses. observándose que este riesgo aumentó con la edad.
- **Riesgo de cáncer gástrico:** La población predominante fue masculina con una edad media de 65,3 años, con un uso de IBPs mayor a un año.
- **Riesgo carcinoma hepatocelular:** En el análisis se observó que el riesgo de presentar carcinoma hepatocelular aumento 2,86 veces en pacientes que tienen una farmacoterapia con IBPs en comparación de los que no, la mayor parte de los casos se registraron dentro de los 60-70 años en donde predominó el género masculino. Además, se determinó un incremento del riesgo, con el uso de los IBPs por más de 5 años con un uso de 300 DDD por año.
- **Riesgo de absceso hepático:** Se presentó tras un uso mayor a 3 meses y dosificaciones superiores a 30 mg, en el género masculino a una edad media de 59,7 años.
- **Riesgo de pólipos gástricos:** Tras el uso de IBPs por más de un año se asoció significativamente al riesgo de presentar pólipos gástricos, en pacientes del género femenino de edad media de 64 años.
- **Riesgo de episodios de epilepsia:** Se evidenció que la farmacoterapia con IBPs por más de 4,13 años es un agente causal significativo para el riesgo de presentar episodios de epilepsia, no obstante, la asociación del uso de IBPs y el riesgo de convulsiones no se ha definido una razón causal. Por otro lado, el mayor número de casos se presentó en el género masculino a una edad media de 62 años, siendo la población anciana la más vulnerable, además se evidenció mayor incidencia en dosificaciones superiores a 121 DDD por año.

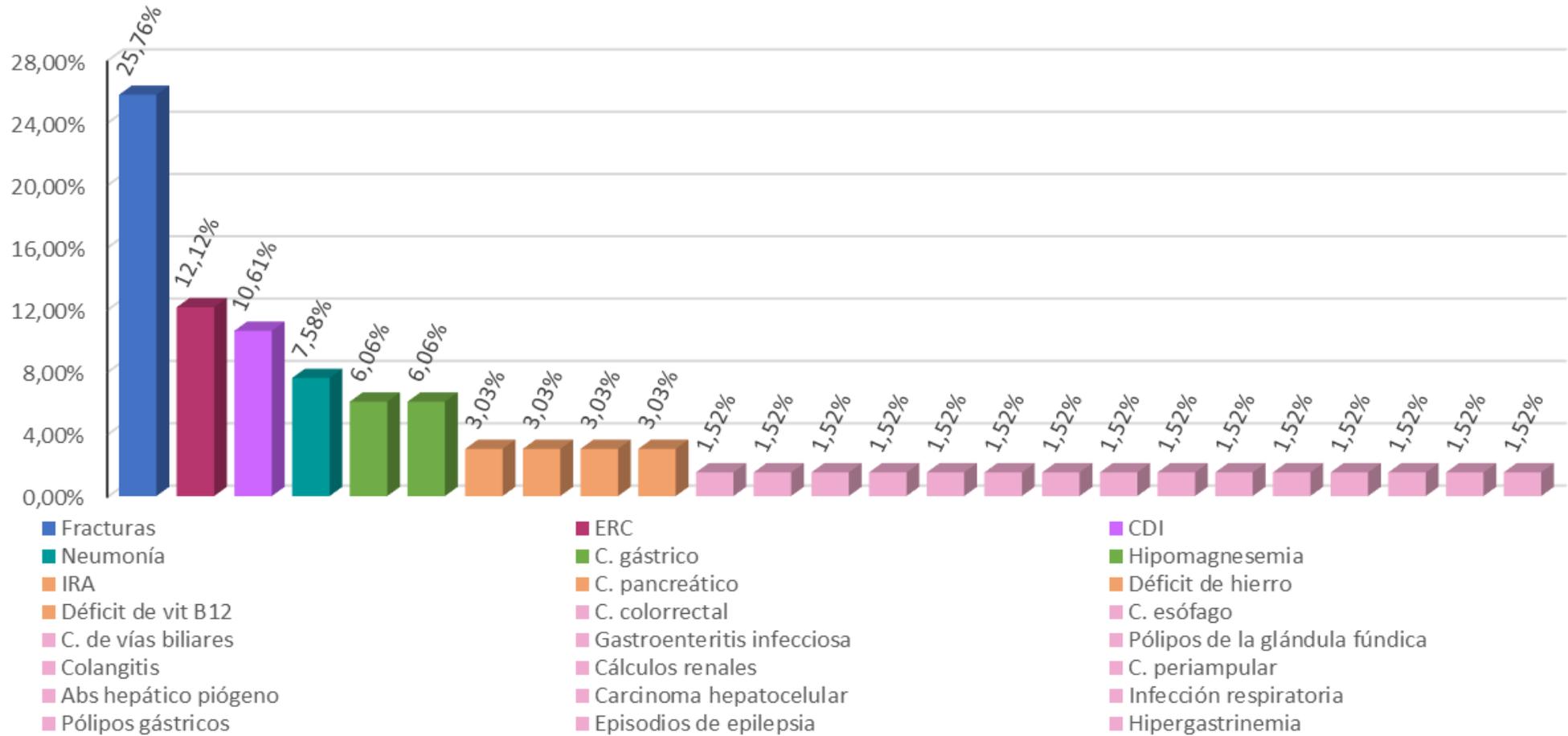
### 3.3.3. RNM reportadas de estudios transversales.

En los estudios transversales seleccionados, se reportó que el RNM más reportada fue el riesgo de hipomagnesemia representada con el 40 % (n=2), seguida del riesgo de hipergastrinemia que abarcó el 20% (n=1), el cual se encontró en el mismo porcentaje que el riesgo de fractura de columna lumbar y sobrecrecimiento bacteriano intestinal (Figura 18).



**Figura 18:** RMN de seguridad reportadas en estudios transversales recopilados.

- **Riesgo de hipomagnesemia:** Se registró como hipomagnesemia aquellos niveles de magnesio sérico inferiores a 0,70 mmol/L, reportándose que este riesgo aumentó significativamente tras una farmacoterapia mayor a 4 meses en comparación con los no usuarios de IBPs, demostrando una asociación con el uso de dicho fármaco sin embargo no confirma una relación causa y efecto. Por otra parte, se observó un mayor porcentaje de casos en el género femenino y una edad promedio ligeramente distante entre los estudios siendo esta de 48,1 y 73,3 años, además se reportó una relación dosis-dependencia mayor a 1 DDD.
- **Riesgo de hipergastrinemia:** Tras un uso mayor a 6 meses, con predominio del género femenino en la edad media de 71 años, y se presentó una independencia por el tipo de IBPs utilizado.
- **Riesgo de fractura de columna lumbar:** El riesgo de la desmineralización ósea de la columna lumbar se asoció con el uso mayor de 3 meses mayoritariamente en el género femenino en pacientes de más de 70 años.
- **Riesgo de sobrecrecimiento bacteriano intestinal:** Se reportó este RNM ante un uso de 7 años de IBPs en pacientes con ERGE. El género masculino fue predominante con una edad de 39 años.

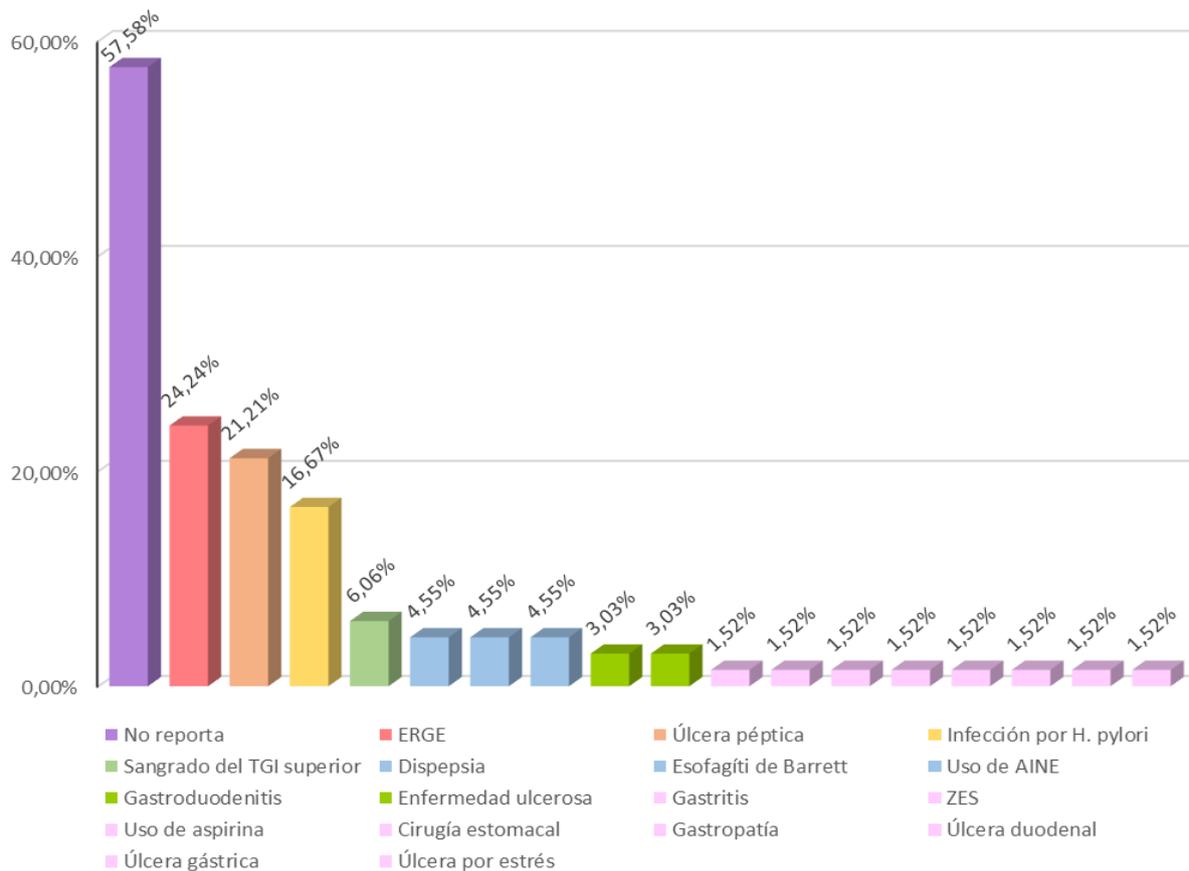


**Figura 19.** RNM reportadas en el total de estudios recopilados.

Nota: ERC: enfermedad renal crónica; CDI: infección por *Clostridium difficile*; IRA: insuficiencia renal aguda.

### 3.4. Motivos de prescripción de IBPs.

En el presente análisis se ha determinado que el 42,42% (n=28) del total de estudios reportan el motivo de prescripción de IBPs, mientras que el 57,58% (n=38) de estos no lo indican. Es así que dentro de los estudios que indican los motivos de prescripción los principales fueron ERGE con un 24,24 % (n=16), úlcera péptica con un 21,21 (n=14), infección por *Helicobacter pylori* con un 16,67% (n=11) y sangrado del TGI superior 6,06% (n=4). No obstante, otras causas de prescripción de IBPs son: la dispepsia, la esofagitis de Barrett y el uso de AINE con un 4,55% (n=3) individualmente, la gastroduodenitis y enfermedad ulcerosa con un 3,03% (n=2) por separado y finalmente la gastritis; ZES; uso de aspirina; cirugía estomacal; gastropatías; úlceras duodenales, gástrica y por estrés representan un 1,52% (n=1), (figura 20).



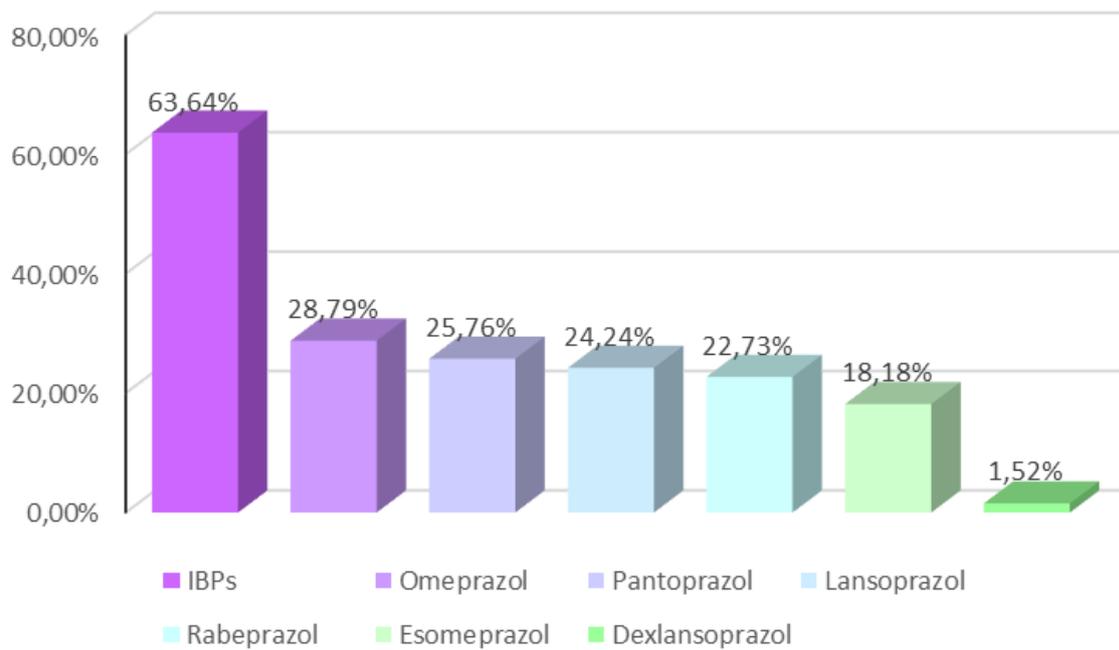
**Figura 20.** Motivos de prescripción de IBPs en los estudios recopilados.

Nota: *H. pylori*: *helicobacter pylori*; ERGE: enfermedad por reflujo gastroesofágico, AINE: medicamentos antiinflamatorios no esteroideos; TGI: tracto gastrointestinal; ZES: síndrome de Zollinger Ellison.



### 3.5. Tipos de IBPs reportados.

Se ha reportado que el 63,64% (n=42) reportan el uso de estos fármacos únicamente como IBPs, mientras que el 36,36% (n=24) indican los tipos de IBPs prescritos, en donde los estudios que reportaron uso de omeprazol abarcan el 29,79% (n=19), pantoprazol 25,76% (n=17), lansoprazol 24,24% (n=16), rabeprazol 22,73% (n=15), esomeprazol 18,18% (n=12) y finalmente el dexlansoprazol con 1,52% (n=1) (Figura 21).



**Figura 21.** Tipos de IBPs reportados en los estudios recopilados.



## DISCUSIÓN

Mediante la presente revisión bibliográfica, hemos logrado determinar los RNM de seguridad asociados al uso prolongado de los IBPs, reportándose en mayor frecuencia: las fracturas (25,76%), la enfermedad renal crónica (12,12%) e infecciones por *C. difficile* (10,61%) en los diferentes estudios recopilados. Estos resultados se obtuvieron a partir del análisis de 66 estudios, en donde se agrupó a un total de 5.790.009 pacientes, los cuales presentaron una edad media de 65,54 años y una población femenina de un 55,6% concordando con el estudio realizado por Hernández et al. (2018) pues en éste se indica que el 70% de los pacientes estudiados fueron mayores de 65 años y el 52,5% pertenecían al género femenino, los cuales llevaron un tratamiento por un tiempo promedio de 2,7 años.

De igual manera, en función de la aparición de RNM de seguridad asociados a un uso crónico de IBPs, Lema (2019) señala que estos se clasifican en: trastornos electrolíticos, hipovitaminosis, infecciones, tumoraciones y autoinmunes, así mismo, Hierro & Lema (2020) mencionan que los resultados negativos por un uso de IBPs superior a 1 años pueden desencadenar: un déficit de vitamina B12, hipomagnesemia, hipocalcemia, infecciones respiratorias, neumonía, infecciones entéricas, CDI, colitis colagenosa, gastritis atrófica corporal, poliposis hiperplásica gástrica, lupus eritematoso cutáneo subagudo e interacción con clopidogrel a nivel de su efecto antitrombótico. Es así que en los resultados de esta revisión bibliográfica se han recuperado en su mayoría estudios sobre RNM ya mencionadas, en donde se han reportado con mayor frecuencia el riesgo de desarrollar: fracturas (n=17), ERC (n=8) y CDI (n=7). Adicionalmente, a pesar de que estos riesgos son reportados frecuentemente en estudios que presentan una relación de causalidad significativa, no se les da el peso que merecen, pues la literatura se centra en mencionar riesgos como: la hipovitaminosis, demencia, trastornos electrolíticos, entre otros, los cuales son relevantes, sin embargo, su relación causa efecto es baja.

Posteriormente, se ha indicado que los motivos de prescripción de los IBPs es un factor relevante frente a la posible aparición de RNM, pues, como reporta Damián (2019) un 47,6% de la población en su estudio fueron prescritos con IBPs sin presentar una causa aparente, mientras que el 32,5% de las prescripciones fue por gastritis asociada a *H. pylori*, el 18% correspondió a dispepsia, úlcera péptica y ERGE. Adicionalmente, Rosenberg et al. (2021) indica que la prescripción de estos fármacos se dio en un 11% a pacientes que usaron fármacos



ulcerogénicos, 5% para enfermedades pépticas y un 0,5% para hemorragia gastrointestinal, además de indicar que aproximadamente el 14% de los pacientes tenían una combinación de dos indicaciones y a diferencia de lo indicado anteriormente, en este estudio únicamente el 27% de la población recibieron IBPs sin presentar un motivo de prescripción. Mientras tanto en el presente análisis se ha descrito, que los motivos de prescripción reportados con mayor frecuencia son: la ERGE (n=18), úlcera péptica (n=14) e infección por *H. pylori* (n=11), no obstante, el 57.58% del total de estudios recopilados no reportaron las causas por las cuales se prescribieron los IBPs. Es así, que se puede corroborar que los motivos de prescripción más frecuentes se encuentran dentro de los mencionados por los autores citados previamente.

Finalmente, en el estudio realizado por Madrid & Pérez (2021) se reportó que, dentro del grupo de los IBPs, el omeprazol representa un 75,9% de las dispensaciones en el distrito de Barranca - Perú, seguido del esomeprazol con un 15,2%, pantoprazol con un 4,7% y finalmente el lansoprazol con un 4,2%, en una población de 321 pacientes. No obstante, en el estudio realizado por Ali et al. (2018) se indicó que dentro de los IBPs el más usado entre 174 pacientes, fue el esomeprazol con un 54,1%, seguido de pantoprazol con un 22,3%, lansoprazol con un 4,2% y omeprazol con un 3,7%. De esta manera, se podría decir que el primer estudio, presentó mayor relevancia que el segundo, pues la población de análisis es más representativa, concordando así con lo reportado en nuestros estudios seleccionados, pues el omeprazol fue uno de los IBPs más reportados a nivel mundial con un 28,79%, tomándose en cuenta que únicamente 24 de los 66 estudios indicaron los tipos de IBPs utilizados, así mismo los reportes de los otros tipos de IBPs fueron similares a los mencionado anteriormente.

En cuanto a las limitaciones de nuestro análisis, se menciona la falta de información relacionada a los motivos de prescripción de IBPs, pues los estudios que omiten esta información abarcan a la mayoría de estos, evitando así, conocer una asociación más precisa entre esta variable con la aparición de RNM, adicionalmente se observó este mismo inconveniente con las variables tipo de IBPs y dosis, en donde, para esta última la OMS sugiere que la unidad de reporte de dosis en estudios asociados al uso de medicamentos sea la DDD, sin embargo esto no se cumplió en nuestro caso, pues las dosis reportadas se indicaron en diversas unidades y difieren dependiendo del tipo de IBPs, lo que desencadenó dificultad al momento de expresar los resultados. Además, a pesar que el 100% de los estudios reportaron la edad de los pacientes, el 24.24% (n=16) de estos, lo reportó en rangos de edad, evitando así, obtener una edad media más precisa (Llop Margalef et al., 2021).



En conclusión, a pesar de que los IBPs son considerados generalmente un grupo farmacológico seguro y eficaz, no están exentos de la aparición de RNM principalmente ante un uso prolongado de estos y una administración no controlada. Esto se observó principalmente, en adultos mayores, con una ligera tendencia al género femenino. Además, se reportó con mayor frecuencia el riesgo de presentar: fracturas, ERC y CDI, en donde, el IBPs más reportado en los estudios fue el omeprazol y los motivos de prescripción más frecuentes fueron: la ERGE, úlcera péptica e infección por *H. pylori*, siendo estos los resultados principales del presente estudio.

Es por ello, que los resultados presentados permitirán mejorar el criterio del personal médico en la prescripción de IBPs a largo plazo, ya que se evidencia la incidencia de eventos negativos tras un periodo de uso superior a 3 meses. Es preciso considerar que las reacciones adversas son más frecuentes en adultos mayores de género femenino y que presentan comorbilidades, lo cual debe ser tomado en cuenta por el médico tratante para implementar una farmacoterapia más segura. En el campo del profesional farmacéutico, el trabajo presenta relevancia clínica, ya que alerta a llevar un seguimiento farmacoterapéutico continuo en aquellos pacientes que presenten una mayor probabilidad de desarrollar efectos adversos debido a: edad avanzada, post menopausia, desnutrición, inmunodeficiencia, predisposición a fracturas, etc. Además, fortalece la necesidad de realizar farmacovigilancia tal como lo dispone la Agencia Nacional de Regulación, Control y Vigilancia Sanitaria (ARCSA).



## CONCLUSIONES

En la presente revisión bibliográfica, se recopiló un 50% de estudios de cohorte; 42,42% de estudios de casos y controles y 7,58% de estudios transversales. En donde se identificó los 5 principales RNM de seguridad asociadas al uso crónico de IBPs, reportados en los estudios que cumplieron los criterios de inclusión siendo estos: fracturas con un 25,76%, ERC con un 12,12%, CDI con un 10,61% y neumonía con un 7,58%. Además de observarse una mayor predisposición de presentar estos riesgos en pacientes con edades superiores a los 65 años de edad y mayor prevalencia en el género femenino, pues los estudios con una mayor población de mujeres se relacionan con la presencia de fracturas, ya que estos se realizaron en mujeres posmenopáusicas, lo que influyó a un mayor riesgo de padecer algún tipo de fracturas por el uso crónico de IBPs. Asimismo, se determinó que el riesgo de desarrollar los RNM reportados, es más significativo frente a 1 año de uso del medicamento, el cual incrementa con el tiempo.

Así mismo, la mayoría de reportes asociados a la presente revisión bibliográfica fueron realizados en Estados Unidos, lo cual, puede deberse a la gran población de este país y la fácil accesibilidad a la información requerida en los estudios, así como varios centros de investigación interesados en la farmacovigilancia. Adicionalmente, se puede indicar que los motivos de prescripción más reportados en los tres tipos de estudios incluidos en la presente revisión bibliográfica fueron: la ERGE con un 24,24%, la úlcera péptica con un 21,21%, la infección por *Helicobacter pylori* con un 16,67% y sangrado del TGI superior 6,06%. De la misma manera se reportó al omeprazol como uno de los IBPs con mayor número de prescripciones, pues le correspondió el 28,79% de los reportes, aunque la diferencia con los otros tipos de IBPs no es tan significativa, pues al pantoprazol, lansoprazol, rabeprazol, esomeprazol y dexlansoprazol les correspondió el 25,76%; 24,24%; 22,73%, 18,18% y 1,52% respectivamente.

Es así, que los motivos de prescripción y tipos de IBPs no se los puede asociar a la posible aparición de RNM por un uso crónico de IBPs, pues únicamente se indicó la frecuencia con la cual se reportaron estas variables y no se reportó una relación de causalidad asociada a la aparición de RNM. Por el contrario, la relación dosis dependiente se reportó más en estudios relacionados a la ERC, pues el riesgo fue directamente proporcional al incremento de la dosis.



## RECOMENDACIONES

- Se recomienda difundir al personal médico y de farmacia sobre la posible aparición de RNM por un uso prolongado de IBPs y así controlen en mayor medida la prescripción, dosis y tiempo de uso de estos medicamentos.
- Se aconseja llevar un mayor control de la dosificación en pacientes con predisposición y presencia de patologías renales.
- Se recomienda realizar estudios a nivel local o nacional sobre la relación causal de eventos adversos producidos por el uso prolongado de IBPs.
- Se aconseja estudiar además los motivos de prescripción de los IBPs, frecuencia con la cual se dispensan estos medicamentos con presencia de una prescripción o sin ésta. También se puede evaluar el conocimiento del personal de salud sobre los riesgos asociadas al uso crónico de IBPs.
- Se propone realizar investigaciones comparativas de RNM por uso prolongado de IBPs entre: mujeres pre y postmenopáusicas; mujeres y hombres; pacientes que usen 1 tipo de IBPs y pacientes que se administren 2 o más IBPs a nivel nacional.
- Se recomienda no automedicarse con IBPs, pues hay una tendencia a esta práctica en todos los grupos poblacionales, incluso por períodos mayores a 3 meses.
- Se sugiere evaluar las prescripciones a nivel hospitalario que sistemáticamente incluyen los IBPs como medicamento de base en la farmacoterapia.
- Se recomienda la utilización de IBPs en la dosis y tiempo mínimos requeridos para la recuperación del paciente.



## BIBLIOGRAFÍA

- Adams, A. L., Black, M. H., Zhang, J. L., Shi, J. M., & Jacobsen, S. J. (2014). Proton-pump inhibitor use and hip fractures in men: a population-based case-control study. *Annals of epidemiology*, 24(4), 286–290. <https://doi.org/10.1016/j.annepidem.2014.01.004>
- Ali, O., Poole, R., Okon, M., Maunick, S., & Troy, E. (2018). Irrational use of proton pump inhibitors in general practise. *Irish Journal of Medical Science (1971 -)*. doi:10.1007/s11845-018-1891-1
- Ally, M. R., Veerappan, G. R., Maydonovitch, C. L., Duncan, T. J., Perry, J. L., Osgard, E. M., & Wong, R. K. (2009). Chronic proton pump inhibitor therapy associated with increased development of fundic gland polyps. *Digestive diseases and sciences*, 54(12), 2617–2622. <https://doi.org/10.1007/s10620-009-0993-z>
- Akhtar, A. J., & Shaheen, M. (2007). Increasing incidence of clostridium difficile-associated diarrhea in African-American and Hispanic patients: association with the use of proton pump inhibitor therapy. *Journal of the National Medical Association*, 99(5), 500–504.
- Antoniou, T., Macdonald, E. M., Hollands, S., Gomes, T., Mamdani, M. M., Garg, A. X., Paterson, J. M., & Juurlink, D. N. (2015). Proton pump inhibitors and the risk of acute kidney injury in older patients: a population-based cohort study. *CMAJ open*, 3(2): 166–171. <https://doi.org/10.9778/cmajo.20140074>
- ARCSA. (2018). *Instructivo externo Buenas Prácticas de Farmacovigilancia para establecimientos Farmacéuticos (laboratorios, distribuidoras y casas de representación farmacéuticas) y para establecimientos de salud y red privada complementaria de los niveles 2 y 3 de atención hospitalaria.*
- Arnold, J., Bruning, K., Riquelme, A., & Vargas, J. I. (2018). Eventos adversos asociados al uso de inhibidores de bomba de protones: un análisis crítico de la evidencia actual. *Gastroenterología latinoamericana*, 29(2): 61-68. Retrieved from: <https://gastrolat.org/DOI/PDF/10.0716/gastrolat2018n2000.02.pdf>
- Arora, P., Gupta, A., Golzy, M., Patel, N., Carter, R. L., Jalal, K., & Lohr, J. W. (2016). Proton pump inhibitors are associated with increased risk of development of chronic kidney disease. *BMC nephrology*, 17(1), 112. <https://doi.org/10.1186/s12882-016-0325-4>



- Asim-Syed, I. A., & Abbas-Naqvi, S. H. (2016). Proton pump inhibitors use; beware of side-effects. *JPMA. The Journal of the Pakistan Medical Association*, 66(10), 1314–1318.
- Bañón, N., Montes, E., Alons, J., Pérez, J., Castellano, J., & De la Nuez, F. (2015). Prescripción razonada de IBP. *Boletín canario de uso racional del medicamento del SCS*, 7(1): 1-8. Retrieved from: [https://www3.gobiernodecanarias.org/sanidad/scs/content/0bd95e0c-2952-11e5-bfb0-bdcd7104fbae/BOLCAN\\_Vol7\\_N1\\_PRESCRIPCION\\_RAZONADA\\_IBP.pdf](https://www3.gobiernodecanarias.org/sanidad/scs/content/0bd95e0c-2952-11e5-bfb0-bdcd7104fbae/BOLCAN_Vol7_N1_PRESCRIPCION_RAZONADA_IBP.pdf)
- Barletta, J. F., & Sclar, D. A. (2014). Proton pump inhibitors increase the risk for hospital-acquired *Clostridium difficile* infection in critically ill patients. *Critical care (London, England)*, 18(6), 714. <https://doi.org/10.1186/s13054-014-0714-7>
- Bendezú-García, R., Patrón-Román, O., Lázaro-Sáez, M., Suárez-Crespo, J., & Vega-Sáez, J. (2012). Efectos a largo plazo de los inhibidores de bomba de protones. *RAPD Online*, 35(1): 36 - 41. Retrieved from: <https://www.sapd.es/revista/2012/35/1/04>
- Brunton, L., Hilal, R., & Knollmann, B. (2012). *Goodman & Gilman Las bases farmacológicas de la terapéutica (doceava edición)*. México, México DF: Mc Graw Hill.
- Brusselaers, N., Engstrand, L., & Lagergren, J. (2018). Maintenance proton pump inhibition therapy and risk of oesophageal cancer. *Cancer epidemiology*, 53, 172–177. <https://doi.org/10.1016/j.canep.2018.02.004>
- Brusselaers, N., Lagergren, J., & Engstrand, L. (2019). Duration of use of proton pump inhibitors and the risk of gastric and oesophageal cancer. *Cancer epidemiology*, 62, 101585. <https://doi.org/10.1016/j.canep.2019.101585>
- Brusselaers, N., Sadr-Azodi, O., & Engstrand, L. (2020). Long-term proton pump inhibitor usage and the association with pancreatic cancer in Sweden. *Journal of gastroenterology*, 55(4), 453–461. <https://doi.org/10.1007/s00535-019-01652-z>
- Bustamante-Robles, K. Y., Aguirre, R. T., Cánepa-Rondo, I. F., Costta-Herrera, C. G., Vasquez Kunze, S., & Sosa Valle, H. (2012). Frecuencia de la Prescripción de los Inhibidores de Bomba de Protones Basada en Guías de Práctica Clínica en Pacientes Hospitalizados en Dos Hospitales Docentes de Lima – Perú. *Rev. Gastroenterol*, 44–49. <http://www.scielo.org.pe/pdf/rgp/v32n1/a06v32n1.pdf>



- Cascales, P. A., Quiñonero-Rubio, J. M., & Ramírez-Romero, P. (2020). *Histología y biología celular: Introducción a la anatomía patológica - Google Libros*. Barcelona, España:Elsevier.
- Cardona, J., Medina, D., Rodríguez, A., & Machado, J. (2016). Vista de efectos adversos a largo plazo de los inhibidores de la bomba de protones. Perspectiva desde la medicina basada en la evidencia. *Asociaciones Colombianas de Gastroenterología*, pp. 403–408. Retrieved from <https://revistagastrocol.com/index.php/rcg/article/view/115/114>
- Chen, H. Y., Lin, J. J., Yang, B., & Lin, M. C. (2020). Risk of systemic autoimmune diseases in gastric disease patients with proton pump inhibitor use: a nationwide cohort study in Taiwan. *Clinical rheumatology*, 39(9), 2773–2780. <https://doi.org/10.1007/s10067-020-05012-8>
- Chen, Y., Liu, B., Glass, K., Du, W., Banks, E., & Kirk, M. (2016). Use of Proton Pump Inhibitors and the Risk of Hospitalization for Infectious Gastroenteritis. *PloS one*, 11(12), e0168618. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0168618>
- Cheng, K. C., Liao, K. F., Lin, C. L., & Lai, S. W. (2017). Correlation of Proton Pump Inhibitors with Pulmonary Tuberculosis: A Case-Control Study in Taiwan. *Frontiers in pharmacology*, 8, 481. <https://doi.org/10.3389/fphar.2017.00481>
- Cheung, K. S., Chan, E. W., Wong, A., Chen, L., Wong, I., & Leung, W. K. (2018). Long-term proton pump inhibitors and risk of gastric cancer development after treatment for *Helicobacter pylori*: a population-based study. *Gut*, 67(1), 28–35. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2017-314605>
- Chien, L. N., Huang, Y. J., Shao, Y. H., Chang, C. J., Chuang, M. T., Chiou, H. Y., & Yen, Y. (2016). Proton pump inhibitors and risk of periampullary cancers--A nested case-control study. *International journal of cancer*, 138(6), 1401–1409. <https://doi.org/10.1002/ijc.29896>
- Chiu, H. F., Huang, Y. W., Chang, C. C., & Yang, C. Y. (2010). Use of proton pump inhibitors increased the risk of hip fracture: a population-based case-control study. *Pharmacoepidemiology and drug safety*, 19(11), 1131–1136. <https://doi.org/10.1002/pds.2026>



- Cho, M. S., & Kasi, A. (2021). Zollinger Ellison Syndrome. *In StatPearls. StatPearls Publishing*. Retrieved from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537344/>
- Chun, H. J., Yang, S. K., & Choi, M. G. (2018). *Clinical gastrointestinal endoscopy* (second edition). Seoul, South Korea: Springer.
- Costanzo, L. (2018). *Fisiología (séptima edición)*. Barcelona, España: Elsevier.
- Damián, C. (2019). Análisis retrospectivo de la prescripción de gastroprotectores en pacientes del Servicio de Medicina General del Centro de Salud n° 3 Chambo-Riobamba (Tesis de pregrado). Escuela Superior Politécnica De Chimborazo, Riobamba, Ecuador. Retrieved from: <http://dspace.epoch.edu.ec/bitstream/123456789/10970/1/56T00877.PDF>
- De la Coba, C., Argüelles-Arias, F., Argila, C., Júdez, J., Linares, A., Ortega-Alonso, A., Rodríguez, E., Rodríguez-Téllez, M., Vera, I., Aguilera, L., Álvarez, A., Andrade, R., Bao, F., Castro, M., & Giganto, F. (2016). Efectos adversos de los inhibidores de la bomba de protones: una revisión de la evidencia y la posición de declaración de la Sociedad Española de Patología Digestiva. *Revista española de enfermedades digestivas*, 108(4): 207-224.
- Dial, S., Alrasadi, K., Manoukian, C., Huang, A., & Menzies, D. (2004). Risk of *Clostridium difficile* diarrhea among hospital inpatients prescribed proton pump inhibitors: cohort and case-control studies. *CMAJ: Canadian Medical Association journal*, 171(1), 33–38. <https://doi.org/10.1503/cmaj.1040876>
- Ding, J., Heller, D. A., Ahern, F. M., & Brown, T. V. (2014). The relationship between proton pump inhibitor adherence and fracture risk in the elderly. *Calcified tissue international*, 94(6), 597–607. <https://doi.org/10.1007/s00223-014-9855-6>
- Dos Santos-Schaller, O., Boisset, S., Seigneurin, A., & Epaulard, O. (2016). Recurrence and death after *Clostridium difficile* infection: gender-dependent influence of proton pump inhibitor therapy. *SpringerPlus*, 5, 430. <https://doi.org/10.1186/s40064-016-2058-z>
- Douwes, R. M., Gomes-Neto, A. W., Schutten, J. C., van den Berg, E., de Borst, M. H., Berger, S. P., Touw, D. J., Hak, E., Blokzijl, H., Navis, G., & Bakker, S. (2019). Proton-Pump Inhibitors and Hypomagnesaemia in Kidney Transplant Recipients. *Journal of clinical medicine*, 8(12): 1-11. <https://doi.org/10.3390/jcm8122162>



- Ellis, C. G., & Monge, D. Z. (2021). Efectos adversos del uso crónico de inhibidores de la bomba de protones. *Revista Médica Sinergia*, 6(10). Retrieved from: <https://www.medigraphic.com/pdfs/sinergia/rms-2021/rms2110h.pdf>
- Engevik, A. C., Kaji, I., & Goldenring, J. R. (2020). The Physiology of the Gastric Parietal Cell. *Physiological reviews*, 100 (2): 573–602. <https://doi.org/10.1152/physrev.00016.2019>
- Eltahir, H., & Nazmy, H. (2018). Esomeprazole ameliorates CCl 4 induced liver fibrosis in rats via modulating oxidative stress, inflammatory, fibrogenic and apoptotic markers. *Biomedicine & Pharmacotherapy* 97, 1356–1365. doi:10.1016/j.biopha.2017.11.028
- Fontecha-Barriuso, M., Marti-n-Sanchez, D., Martinez-Moreno, J., Cardenas-Villacres, D., Carrasco, S., Sanchez -Niño, M.; Ruiz -Ortega, M., Ortiz, A., & Sanz, A. (2020). Molecular pathways driving omeprazole nephrotoxicity. *Redox Biology*. doi:10.1016/j.redox.2020.101464
- Florez, J & Armijo, J. (2013). *Farmacología Humana (sexta edición)*. España: Elsevier castellano.
- Fraser, L. A., Leslie, W. D., Targownik, L. E., Papaioannou, A., Adachi, J. D., & CaMos Research Group (2012). The effect of proton pump inhibitors on fracture risk: report from the Canadian Multicenter Osteoporosis Study. *Osteoporosis international: a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*, 24(4), 1161–1168. <https://doi.org/10.1007/s00198-012-2112-9>
- Gao, S., Song, W., Lin, T., Chen, W., He, W., Wei, Q., & Li, Z. (2021). Prolonged Use of Proton Pump Inhibitors, but Not Histamine-2 Receptor Antagonists, Is Associated With Lower Bone Mineral Density in Males Aged Over 70. *Frontiers in medicine*, 8, 725359. <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.725359>
- Gartner, L. (2021). *Texto de histología atlas a color (quinta edición)*. Barcelona, España: Elsevier.
- Gastelurrutia Garralda, M. A., Faus Dáder, J. M., & Martínez-Martínez, F. (2016). Resultados negativos asociados a la medicación. *Ars Pharmaceutica (Internet)*, 57(2), 89-92. <https://doi.org/10.4321/S2340-98942016000200007>



- Gau, J. T., Yang, Y. X., Chen, R., & Kao, T. C. (2012). Uses of proton pump inhibitors and hypomagnesemia. *Pharmacoeconomics and drug safety*, 21(5), 553–559. <https://doi.org/10.1002/pds.3224>
- Guedes, J., Aquino, J. A., Castro, T., Augusto de Moraes, F., Baldoni, A. O., Belo, V. S., & Otoni, A. (2020). Omeprazole use and risk of chronic kidney disease evolution. *PloS one*, 15(3), e0229344. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0229344>
- Gulmez, S. E., Holm, A., Frederiksen, H., Jensen, T. G., Pedersen, C., & Hallas, J. (2007). Use of proton pump inhibitors and the risk of community-acquired pneumonia: a population-based case-control study. *Archives of internal medicine*, 167(9), 950–955. <https://doi.org/10.1001/archinte.167.9.950>
- Gómez, B., & Casado, F. (2020). Inhibidores de la bomba de protones (IBP): Hacia la prescripción racional. *RAPD Online*, 43 (6): 380 - 389.
- Haastrup, P. F., Paulsen, M. S., Christensen, R. D., Søndergaard, J., Hansen, J. M., & Jarbøl, D. E. (2016). Medical and non-medical predictors of initiating long-term use of proton pump inhibitors: a nationwide cohort study of first-time users during a 10-year period. *Alimentary pharmacology & therapeutics*, 44(1), 78–87. <https://doi.org/10.1111/apt.13649>
- Haastrup, P. F., Thompson, W., Søndergaard, J., & Jarbøl, D. E. (2018). Side Effects of Long-Term Proton Pump Inhibitor Use: A Review. *Basic & clinical pharmacology & toxicology*, 123(2): 114–121. <https://doi.org/10.1111/bcpt.13023>
- Hart, E., Dunn, T. E., Feuerstein, S., & Jacobs, D. M. (2019). Proton Pump Inhibitors and Risk of Acute and Chronic Kidney Disease: A Retrospective Cohort Study. *Pharmacotherapy*, 39(4), 443–453. <https://doi.org/10.1002/phar.2235>
- Hernández-Arroyo, M. J., Díaz-Madero, A., Enríquez-Gutiérrez, E., Teijeiro-Bermejo, M. C., Sáez-Rodríguez, E., & Gutiérrez-Martín, M. R. (2018). Análisis de la utilización de inhibidores de la bomba de protones en Atención Primaria. *Medicina de Familia. SEMERGEN*, 44(5), 316–322. doi:10.1016/j.semerg.2017.08.007
- Hierro-González, A., & Lema-Ramos, C. (2020). Aspectos farmacológicos y reacciones adversas a nivel gástrico y hepático de inhibidores de la bomba de protones. *Archivos*



*Cubanos de Gastroenterología*, 1 (2).  
<http://revgastro.sld.cu/index.php/gast/article/view/31/110>

- Hung, S. C., Liao, K. F., Hung, H. C., Lin, C. L., Lai, S. W., Lee, P. C., & Hung, S. R. (2018). Using proton pump inhibitors correlates with an increased risk of chronic kidney disease: a nationwide database-derived case-controlled study. *Family practice*, 35(2), 166–171. <https://doi.org/10.1093/fampra/cmz102>
- Jayatilaka, S., Shakov, R., Eddi, R., Bakaj, G., Baddoura, W. J., & DeBari, V. A. (2007). Clostridium difficile infection in an urban medical center: five-year analysis of infection rates among adult admissions and association with the use of proton pump inhibitors. *Annals of clinical and laboratory science*, 37(3), 241–247.
- Jena, A. B., Sun, E., & Goldman, D. P. (2012). Confounding in the association of proton pump inhibitor use with risk of community-acquired pneumonia. *Journal of general internal medicine*, 28(2), 223–230. <https://doi.org/10.1007/s11606-012-2211-5>
- Kamal, H., Sadr-Azodi, O., Engstrand, L., & Brusselaers, N. (2021). Association Between Proton Pump Inhibitor Use and Biliary Tract Cancer Risk: A Swedish Population-Based Cohort Study. *Hepatology (Baltimore, Md.)*, 74(4), 2021–2031. <https://doi.org/10.1002/hep.31914>
- Kanno, T., & Moayyedi, P. (2019). Proton Pump Inhibitors in the Elderly, Balancing Risk and Benefit: an Age-Old Problem. *Current Gastroenterology Reports*, 21(12), 65–. [doi:10.1007/s11894-019-0732-3](https://doi.org/10.1007/s11894-019-0732-3)
- Khalili, H., Huang, E. S., Jacobson, B. C., Camargo, C. A., Jr, Feskanich, D., & Chan, A. T. (2012). Use of proton pump inhibitors and risk of hip fracture in relation to dietary and lifestyle factors: a prospective cohort study. *BMJ (Clinical research ed.)*, 344, e372. <https://doi.org/10.1136/bmj.e372>
- Kieboom, B. C., Kiefte-de Jong, J. C., Eijgelsheim, M., Franco, O. H., Kuipers, E. J., Hofman, A., Zietse, R., Stricker, B. H., & Hoorn, E. J. (2015). Proton pump inhibitors and hypomagnesemia in the general population: a population-based cohort study. *American journal of kidney diseases: the official journal of the National Kidney Foundation*, 66(5), 775–782. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2015.05.012>



- Kim, J. J., Jang, E. J., Park, J., & Sohn, H. S. (2020). Association between proton pump inhibitor use and risk of fracture: A population-based case-control study. *PloS one*, 15(7), e0235163. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0235163>
- Kim, S., Lee, H., Park, C. H., Shim, C. N., Lee, H. J., Park, J. C., Shin, S. K., Lee, S. K., Lee, Y. C., Kim, H. Y., & Kang, D. R. (2015). Clinical predictors associated with proton pump inhibitor-induced hypomagnesemia. *American journal of therapeutics*, 22(1), 14–21. <https://doi.org/10.1097/MJT.0b013e31829c4c71>
- Koyyada, Arun (2020). Long term use of proton pump inhibitors as a risk factor for various adverse manifestations. *Therapies*:1-20. S004059572030127X-. doi:10.1016/j.therap.2020.06.019
- Kunutsor, S., Whitehouse, M., Blom, A., & Laukkanen, J (2017). Low serum magnesium levels are associated with increased risk of fractures: a long-term prospective cohort study. *European Journal of Epidemiology*. doi:10.1007/s10654-017-0242-2
- Machado, J., Cardemas, M. L., & Rodríguez, M. L. (2016). *Farmacopendio: dosificaciones adultas y pediátricas*. México: CELSUS
- Mendoza, E. (2020). *Farmacología en la práctica médica (edición en español)*. Texas, Estados Unidos: Science Hall.
- Laheij, R. J., Sturkenboom, M. C., Hassing, R. J., Dieleman, J., Stricker, B. H., & Jansen, J. B. (2004). Risk of community-acquired pneumonia and use of gastric acid-suppressive drugs. *JAMA*, 292(16), 1955–1960. <https://doi.org/10.1001/jama.292.16.1955>
- Lai, S. W., Lai, H. C., Lin, C. L., & Liao, K. F. (2019). Proton pump inhibitors and risk of gastric cancer in a case-control study. *Gut*, 68(4), 765–767. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2018-316371>
- Lai, S. W., Sung, F. C., Lin, C. L., & Liao, K.F. (2014). Use of Proton Pump Inhibitors Correlates with Increased Risk of Pancreatic Cancer: A Case-Control Study in Taiwan. *Kuwait Medical Journal*, 46(1), 44-48. Retrieved from: [https://applications.emro.who.int/imemrf/Kuwait\\_Med\\_J/Kuwait\\_Med\\_J\\_2014\\_46\\_1\\_44\\_48.pdf](https://applications.emro.who.int/imemrf/Kuwait_Med_J/Kuwait_Med_J_2014_46_1_44_48.pdf)



- Lam, J. R., Schneider, J. L., Quesenberry, C. P., & Corley, D. A. (2017). Proton Pump Inhibitor and Histamine-2 Receptor Antagonist Use and Iron Deficiency. *Gastroenterology*, 152 (4): 821–829. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2016.11.023>
- Lam, J. R., Schneider, J. L., Zhao, W., & Corley, D. A. (2013). Proton pump inhibitor and histamine 2 receptor antagonist use and vitamin B12 deficiency. *JAMA*, 310(22), 2435–2442. <https://doi.org/10.1001/jama.2013.280490>
- Lau, A. N., Tomizza, M., Wong-Pack, M., Papaioannou, A., & Adachi, J. D. (2015). The relationship between long-term proton pump inhibitor therapy and skeletal frailty. *Endocrine*, 49(3): 606–610. doi:10.1007/s12020-015-0576-z
- Lazarus, B., Chen, Y., Wilson, F. P., Sang, Y., Chang, A. R., Coresh, J., & Grams, M. E. (2016). Proton Pump Inhibitor Use and the Risk of Chronic Kidney Disease. *JAMA internal medicine*, 176(2): 238–246. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2015.7193>
- Lazcano Becerra, M., Velarde Ruiz, J., Aldana Ledesma, J., Gómez Castaños, P., Díaz Aceves, P., & García Jiménez, E. (2019). Evolución de los fármacos antiseoretos: Farmacología y usos clínicos. *Revista médica*, 10(2): 174-184
- Lei, W. Y., Wang, J. H., Yi, C. H., Liu, T. T., Hung, J. S., Wong, M. W., Bair, M. J., Vaezi, M. F., Orr, W. C., & Chen, C. L. (2020). Association between use of proton pump inhibitors and colorectal cancer: A nationwide population-based study. *Clinics and research in hepatology and gastroenterology*, 45(1), 101397. <https://doi.org/10.1016/j.clinre.2020.02.017>
- Lema-Calvo, A. (2019). *Revisión sistemática de las principales reacciones adversas descritas tras el consumo a largo plazo de inhibidores de la bomba de protones*. Universidad de La Coruña, La Coruña, España. Retrieved from: [https://ruc.udc.es/dspace/bitstream/handle/2183/21787/LemaCalvo\\_TFG\\_2019.pdf?sequence=2&isAllowed=y](https://ruc.udc.es/dspace/bitstream/handle/2183/21787/LemaCalvo_TFG_2019.pdf?sequence=2&isAllowed=y)
- Liang, C. S., Bai, Y. M., Hsu, J. W., Huang, K. L., Ko, N. Y., Tsai, C. K., Yeh, T. C., Chu, H. T., Tsai, S. J., Chen, T. J., & Chen, M. H. (2021). The Risk of Epilepsy after Long-term Proton Pump Inhibitor Therapy. *Seizure*, 87, 88–93. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2021.03.008>



- Lin, H. F., Liao, K. F., Chang, C. M., Lin, C. L., & Lai, S. W. (2017). Correlation between proton pump inhibitors and risk of pyogenic liver abscess. *European journal of clinical pharmacology*, 73(8), 1019–1025. <https://doi.org/10.1007/s00228-017-2256-9>
- Llop-Margalef, C., Llop-Paredes, D., & Guinovart-Moncunill, M. (2021). Dosis diarias definidas en fármacos con combinaciones de principios activos: diferencias entre tres métodos de cálculo. *Revista Española de Salud Pública*, 95(12): 1-2. Retrieved from: [https://www.sanidad.gob.es/biblioPublic/publicaciones/recursos\\_propios/resp/revista\\_cdr om/VOL95/O\\_BREVES/RS95C\\_202108104.pdf](https://www.sanidad.gob.es/biblioPublic/publicaciones/recursos_propios/resp/revista_cdr om/VOL95/O_BREVES/RS95C_202108104.pdf)
- Lombardo, L., Foti, M., Ruggia, O., & Chiecchio, A. (2010). Increased incidence of small intestinal bacterial overgrowth during proton pump inhibitor therapy. *Clinical gastroenterology and hepatology: the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*, 8(6), 504–508. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2009.12.022>
- Lowe, J., Anderson, P., & Anderson, S. (2020). *Histología humana (quinta edición)*. Barcelona, España: Elsevier.
- Madrid, L., & Pérez, J. B., (2021). Prevalencia del uso de inhibidores de la bomba de protones en pobladores que acuden a un establecimiento farmacéutico del distrito de Barranca, noviembre–enero, 2021. Universidad María Auxiliadora, Lima, Peru.
- Makhoul, E., & Waked, H. (2018). Proton pump inhibitor use and vitamin B12 deficiency in a lebanese population. *International Journal of Development Research*, 8(04), 20041-20044. Retrieved from:
- Markovits, N., Loebstein, R., Halkin, H., Bialik, M., Landes-Westerman, J., Lomnický, J., & Kurnik, D. (2014). The association of proton pump inhibitors and hypomagnesemia in the community setting. *Journal of clinical pharmacology*, 54(8), 889–895. <https://doi.org/10.1002/jcph.316>
- Min, Y. W., Lee, Y. C., Kim, K., Ryu, S., Hong, K. S., Jeon, H. H., Kim, Y. S., Park, J. H., Son, H. J., & Rhee, P. L. (2020). Proton pump inhibitor use is associated with hip fracture development: a nationwide population-based cohort study. *The Korean journal of internal medicine*, 35(5), 1084–1093. <https://doi.org/10.3904/kjim.2018.331>



- Min, Y. W., Kang, D., Shin, J. Y., Kang, M., Park, J. K., Lee, K. H., Lee, J. K., Lee, K. T., Rhee, P. L., Kim, J. J., Guallar, E., Cho, J., & Lee, H. (2019). Use of proton pump inhibitors and the risk of cholangitis: a nationwide cohort study. *Alimentary pharmacology & therapeutics*, 50(7), 760–768. <https://doi.org/10.1111/apt.15466>
- Tortora, G., & Derrickson, B. (2011). *Principios de Anatomía y Fisiología. (onceava edición.)*. Editorial médica panamericana.
- Oscanoa Espinoza, T. J. (2011). Seguridad de los Inhibidores de la bomba de protones. *Revista de Gastroenterología del Perú*, 31(1), 49-55. Retrieved from: [http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1022-51292011000100009&lng=es&tlng=es](http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1022-51292011000100009&lng=es&tlng=es).
- Otero R, William., Gómez Z, Martín., Otero P, Lina., & Trespalacios, A. (2018). Helicobacter pylori: ¿cómo se trata en el 2018?. *Revista de Gastroenterología del Perú*, 38(1), 54-63. Retrieved from: [http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1022-51292018000100009&lng=es&tlng=es](http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1022-51292018000100009&lng=es&tlng=es).
- Page, M. J., McKenzie, J. E., Bossuyt, P. M., Boutron, I., Hoffmann, T. C., Mulrow, C. D., Shamseer, L., Tetzlaff, J. M., Akl, E. A., Brennan, S. E., Chou, R., Glanville, J., Grimshaw, J. M., Hróbjartsson, A., Lalu, M. M., Li, T., Loder, E. W., Mayo-Wilson, E., McDonald, S., McGuinness, L. A., ... Moher, D. (2021). The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ (Clinical research ed.)*, 372 (71). <https://doi.org/10.1136/bmj.n71>
- Palacios-Lara, J., Jaimes-García, Ocaña- Servín, H., Gallardo-Díaz, R., & García-Rillo, A. (2018). Inhibidores de la Bomba de protones. Aspectos farmacológicos basados en la fisiología digestiva. *Revista de Medicina e Investigación UAEMéx*, 6(2). ISSN: 2594-0600. Retrieved from: <https://rmi.diauaemex.com/index.php/numeros/ano-2018/julio-diciembre-2018/148-inhibidores-de-la-bomba-de-protones-aspectos-farmacologicos>
- Pérez-Martínez, I., Rodrigo, L., & Lucendo, A. J. (2018). Esofagitis eosinofílica: aproximación al diagnóstico y tratamiento desde la evidencia. *Medicina Clínica*, 152 (11): 444 - 449. doi:10.1016/j.medcli.2018.10.022



- Park, J. H., Lee, J., Yu, S. Y., Jung, J. H., Han, K., Kim, D. H., & Rhee, J. (2020). Comparing proton pump inhibitors with histamin-2 receptor blockers regarding the risk of osteoporotic fractures: a nested case-control study of more than 350,000 Korean patients with GERD and peptic ulcer disease. *BMC geriatrics*, 20(1), 407. <https://doi.org/10.1186/s12877-020-01794-3>
- Park, J. H., Song, Y. M., Jung, J. H., & Han, K. (2020). Comparative analysis of the risk of osteoporotic fractures with proton pump inhibitor use and histamine-2 receptor antagonist therapy in elderly women: A nationwide population-based nested case-control study. *Bone*, 135, 115306. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2020.115306>
- Poulsen, A. H., Christensen, S., McLaughlin, J. K., Thomsen, R. W., Sørensen, H. T., Olsen, J. H., & Friis, S. (2009). Proton pump inhibitors and risk of gastric cancer: a population-based cohort study. *British journal of cancer*, 100(9), 1503–1507. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6605024>
- Roemmers. (2010). Dexopral: dexlansoprazol. Retrieved from: [https://www.roemmers.com.ar/sites/default/files/P\\_000001120402.pdf](https://www.roemmers.com.ar/sites/default/files/P_000001120402.pdf)
- Rang,H., Dale, M., Ritter, M., Flower, R., & Henderson,G.(2012). *Rang y Dale farmacología (séptima edición)*. Barcelona, España: Elsevier.
- Rodríguez-Poncelas, A., Barceló, M. A., Saez, M., & Coll-de-Tuero, G. (2018). Duration and dosing of Proton Pump Inhibitors associated with high incidence of chronic kidney disease in population-based cohort. *PloS one*, 13(10), e0204231. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0204231>
- Rosenberg, V., Tzadok, R., Chodick, G. y Kariv, R. (2021). Tendencias y patrones de uso a largo plazo de los inhibidores de la bomba de protones durante 15 años de una gran organización de mantenimiento de la salud. *Farmacoepidemiología y seguridad de medicamentos*, 30 (11), 1576-1587.
- Roughead, E. E., Ramsay, E. N., Pratt, N. L., Ryan, P., & Gilbert, A. L. (2009). Proton-pump inhibitors and the risk of antibiotic use and hospitalisation for pneumonia. *The Medical journal of Australia*, 190(3), 114–116. <https://doi.org/10.5694/j.1326-5377.2009.tb02307.x>



- Roux, C., Briot, K., Gossec, L., Kolta, S., Blenk, T., Felsenberg, D., Reid, D. M., Eastell, R., & Glüer, C. C. (2009). Increase in vertebral fracture risk in postmenopausal women using omeprazole. *Calcified tissue international*, 84(1), 13–19. <https://doi.org/10.1007/s00223-008-9188-4>
- Rozman, C., & Cardellach, F. (2020). *Farreras - Rozman medicina interna (decimonovena edición)*. Barcelona, España: Elsevier.
- Schwabe, U., & Paffrath, D. (2015). *Arzneiverordnungs Report*. Berlín, Heidelberg, Alemania: Springer-Verlag.
- Serrano López, D. R., Galán, B. G., Burgos, E. G., García, N. H., Hidalgo, A., Elena, C., & Oliveros, N. V. (2017). *Enfermería y paciente polimedcado*. España: Díaz de Santos.
- Seo, S. I., You, S. C., Park, C. H., Kim, T. J., Ko, Y. S., Kim, Y., Yoo, J. J., Kim, J., & Shin, W. G. (2020). Comparative risk of Clostridium difficile infection between proton pump inhibitors and histamine-2 receptor antagonists: A 15-year hospital cohort study using a common data model. *Journal of gastroenterology and hepatology*, 35(8), 1325–1330. <https://doi.org/10.1111/jgh.14983>
- Shao, Y. J., Chan, T. S., Tsai, K., & Wu, S. Y. (2018). Association between proton pump inhibitors and the risk of hepatocellular carcinoma. *Alimentary pharmacology & therapeutics*, 48(4), 460–468. <https://doi.org/10.1111/apt.14835>
- Shiotani, A., Katsumata, R., Gouda, K., Fukushima, S., Nakato, R., Murao, T., Ishii, M., Fujita, M., Matsumoto, H., & Sakakibara, T. (2018). Hypergastrinemia in Long-Term Use of Proton Pump Inhibitors. *Digestion*, 97(2), 154–162. <https://doi.org/10.1159/000484688>
- Shin, J. M., & Kim, N. (2013). Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the proton pump inhibitors. *Journal of neurogastroenterology and motility*, 19(1), 25–35. <https://doi.org/10.5056/jnm.2013.19.1.25>
- Simonov, M., Abel, E. A., Skanderson, M., Masoud, A., Hauser, R. G., Brandt, C. A., Wilson, F. P., & Laine, L. (2020). Use of Proton Pump Inhibitors Increases Risk of Incident Kidney Stones. *Clinical gastroenterology and hepatology: the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*, 19(1): 72–79.e21. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2020.02.053>



- Strand, D. S., Kim, D., & Peura, D. A. (2017). 25 Years of Proton Pump Inhibitors: A Comprehensive Review. *Gut and liver, 11(1)*: 27–37. <https://doi.org/10.5009/gnl15502>
- Targownik, L. E., Lix, L. M., Metge, C. J., Prior, H. J., Leung, S., & Leslie, W. D. (2008). Use of proton pump inhibitors and risk of osteoporosis-related fractures. *CMAJ: Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne, 179(4)*, 319–326. <https://doi.org/10.1503/cmaj.071330>
- Tran-Duy, A., Connell, N. J., Vanmolkot, F. H., Souverein, P. C., de Wit, N. J., Stehouwer, C., Hoes, A. W., de Vries, F., & de Boer, A. (2018). Use of proton pump inhibitors and risk of iron deficiency: a population-based case-control study. *Journal of internal medicine, 285(2)*: 205–214. <https://doi.org/10.1111/joim.12826>
- Valuck, R. J., & Ruscin, J. M. (2004). A case-control study on adverse effects: H2 blocker or proton pump inhibitor use and risk of vitamin B12 deficiency in older adults. *Journal of clinical epidemiology, 57(4)*, 422–428. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2003.08.015>
- Vardanyan, R., & Hraby, V. (2016). *Synthesis of best seller drugs*. London, London: Elsevier.
- Velázquez, P. (2008). *Velázquez farmacología básica y clínica*. Madrid, España: Médica Panamericana.
- Velazquez-Dohorn, M., López-Durand, C. F., Candanedo-González, F., Araujo-Villalvazo, E. A., & Gamboa-Domínguez, A. (2020). Case-control analysis of fundic gland polyps and proton-pump inhibitors. A pathologist's perspective. *Revista de gastroenterología de Mexico (English), 85(1)*, 42–47. <https://doi.org/10.1016/j.rgmex.2019.02.007>
- Vestergaard, P., Rejnmark, L., & Mosekilde, L. (2006). Proton pump inhibitors, histamine H2 receptor antagonists, and other antacid medications and the risk of fracture. *Calcified tissue international, 79(2)*, 76–83. <https://doi.org/10.1007/s00223-006-0021-7>
- Von Elm, E., Altman, D., Egger, M., Pocock, S., Gotsche, P., & Vandenbroucke, J. (2008). Declaración de la Iniciativa STROBE (Strengthening the Reporting of Observational studies in Epidemiology): directrices para la comunicación de estudios observacionales. *Health Gazette, 22(2)*: 144–150.



- Wang, K. N., Bell, J. S., Tan, E., Gilmartin-Thomas, J., Dooley, M. J., & Ilomäki, J. (2019). Proton Pump Inhibitors and Infection-Related Hospitalizations Among Residents of Long-Term Care Facilities: A Case-Control Study. *Drugs & aging*, 36(11), 1027–1034. <https://doi.org/10.1007/s40266-019-00704-6>
- Wei, J., Chan, A. T., Zeng, C., Bai, X., Lu, N., Lei, G., & Zhang, Y. (2020). Association between proton pump inhibitors use and risk of hip fracture: A general population-based cohort study. *Bone*, 139, 115502. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2020.115502>
- Xie, Y., Bowe, B., Li, T., Xian, H., Balasubramanian, S., & Al-Aly, Z. (2016). Proton Pump Inhibitors and Risk of Incident CKD and Progression to ESRD. *Journal of the American Society of Nephrology: JASN*, 27(10), 3153–3163. <https://doi.org/10.1681/ASN.2015121377>
- Xie, Y., Bowe, B., Li, T., Xian, H., Yan, Y., & Al-Aly, Z. (2017). Long-term kidney outcomes among users of proton pump inhibitors without intervening acute kidney injury. *Kidney international*, 91(6), 1482–1494. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2016.12.021>
- Yang, Y. X., Lewis, J. D., Epstein, S., & Metz, D. C. (2006). Long-term proton pump inhibitor therapy and risk of hip fracture. *JAMA*, 296(24), 2947–2953. <https://doi.org/10.1001/jama.296.24.2947>
- Yearsley, K. A., Gilby, L. J., Ramadas, A. V., Kubiak, E. M., Fone, D. L., & Allison, M. C. (2006). Proton pump inhibitor therapy is a risk factor for Clostridium difficile-associated diarrhoea. *Alimentary pharmacology & therapeutics*, 24(4), 613–619. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2006.03015.x>
- Yibirin, M., De Oliveira, D., Valera, R., Plitt, A. E., & Lutgen, S. (2021). Adverse Effects Associated with Proton Pump Inhibitor Use. *Cureus*, 13(1): 1-6. <https://doi.org/10.7759/cureus.12759>
- Yu, L. Y., Sun, L. N., Zhang, X. H., Li, Y. Q., Yu, L., Yuan, Z. Q., Meng, L., Zhang, H. W., & Wang, Y. Q. (2017). A Review of the Novel Application and Potential Adverse Effects of Proton Pump Inhibitors. *Advances in therapy*, 34(5): 1070–1086. <https://doi.org/10.1007/s12325-017-0532-9>



Zabalegui, A., & Lombrana, M. (2019). *Administración de medicamentos y cálculo de dosis (tercera edición)*. Barcelona, España: Elsevier.

Zhang, Z., Bao, Y. Y., & Zhou, S. H. (2020). Pump Proton and Laryngeal H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> ATPases. *International journal of general medicine*, 13: 1509-1514. <https://doi.org/10.2147/IJGM.S284952>



## ANEXOS

**Anexo 1. Declaración STROBE: lista de puntos esenciales que deben describirse en la publicación de estudios observacionales.** Fuente: Von Elm *et al.*, (2008).

Título y resumen	Punto	Recomendación
	1	(a) Indique, en el título o en el resumen, el diseño del estudio con un término habitual (b) Proporcione en el resumen una sinopsis informativa y equilibrada de lo que se ha hecho y lo que se ha encontrado
Introducción	2	Explique las razones y el fundamento científicos de la investigación que se comunica
Contexto/fundamentos	3	Indique los objetivos específicos, incluida cualquier hipótesis preespecificada
Objetivos		
Metodos		
Diseño del estudio	4	Presente al principio del documento los elementos clave del diseño del estudio
Contexto	5	Describa el marco, los lugares y las fechas relevantes, incluido los periodos de reclutamiento, exposición, seguimiento y recogida de datos
Participantes	6	(a) Estudios de cohortes: proporcione los criterios de elegibilidad, así como las fuentes y el método de selección de los participantes. Especifique los métodos de seguimiento Estudios de casos y controles: proporcione los criterios de elegibilidad así como las fuentes y el proceso diagnóstico de los casos y el de selección de los controles. Proporcione las razones para la elección de casos y controles Estudios transversales: proporcione los criterios de elegibilidad y las fuentes y métodos de selección de los participantes (b) Estudios de cohortes: en los estudios apareados, proporcione los criterios para la formación de parejas y el número de participantes con y sin exposición Estudios de casos y controles: en los estudios apareados, proporcione los criterios para la formación de las parejas y el número de controles por cada caso
Variables	7	Defina claramente todas las variables: de respuesta, exposiciones, predictoras, confusoras y modificadoras del efecto. Si proceda, proporcione los criterios diagnósticos
Fuentes de datos/medidas	8*	Para cada variable de interés, proporcione las fuentes de datos y los detalles de los métodos de valoración (medida). Si hubiera más de un grupo, especifique la comparabilidad de los procesos de medida
Sesgos	9	Especifique todas las medidas adoptadas para afrontar fuentes potenciales de sesgo
Tamaño muestral	10	Explique cómo se determinó el tamaño muestral
Variables cuantitativas	11	Explique cómo se trataron las variables cuantitativas en el análisis. Si proceda, explique qué grupos se definieron y por qué
Métodos estadísticos	12	(a) Especifique todos los métodos estadísticos, incluidos los empleados para controlar los factores de confusión (b) Especifique todos los métodos utilizados para analizar subgrupos e interacciones (c) Explique el tratamiento de los datos ausentes ( <i>missing data</i> ) (d) Estudio de cohortes: si proceda, explique cómo se afrontan las pérdidas en el seguimiento Estudios de casos y controles: si proceda, explique cómo se aparearon casos y controles Estudios transversales: si proceda, especifique cómo se tiene en cuenta en el análisis la estrategia de muestreo (e) Describa los análisis de sensibilidad
Resultados		
Participantes	13*	(a) Describa el número de participantes en cada fase del estudio; por ejemplo: cifras de los participantes potencialmente elegibles, los analizados para ser incluidos, los confirmados elegibles, los incluidos en el estudio, los que tuvieron un seguimiento completo y los analizados (b) Describa las razones de la pérdida de participantes en cada fase (c) Considere el uso de un diagrama de flujo
Datos descriptivos	14*	(a) Describa las características de los participantes en el estudio (p. ej., demográficas, clínicas, sociales) y la información sobre las exposiciones y los posibles factores de confusión (b) Indique el número de participantes con datos ausentes en cada variable de interés (c) Estudios de cohortes: resuma el periodo de seguimiento (p. ej., promedio y total)
Datos de las variables de resultado	15*	Estudios de cohortes: describa el número de eventos resultado, o bien proporcione medidas resumen a lo largo del tiempo Estudios de casos y controles: describa el número de participantes en cada categoría de exposición, o bien proporcione medidas resumen de exposición Estudios transversales: describa el número de eventos resultado, o bien proporcione medidas resumen
Resultados principales	16	(a) Proporcione estimaciones no ajustadas y, si proceda, ajustadas por factores de confusión, así como su precisión (p. ej., intervalos de confianza del 95%). Especifique los factores de confusión por los que se ajusta y las razones para incluirlos (b) Si categoriza variables continuas, describa los límites de los intervalos (c) Si fuera pertinente, valore acompañar las estimaciones del riesgo relativo con estimaciones del riesgo absoluto para un periodo de tiempo relevante
Otros análisis	17	Describa otros análisis efectuados (de subgrupos, interacciones o sensibilidad)
Discusión		
Resultados clave	18	Resuma los resultados principales de los objetivos del estudio
Limitaciones	19	Discuta las limitaciones del estudio, teniendo en cuenta posibles fuentes de sesgo o de imprecisión. Razone tanto sobre la dirección como sobre la magnitud de cualquier posible sesgo
Interpretación	20	Proporcione una interpretación global prudente de los resultados considerando objetivos, limitaciones, multiplicidad de análisis, resultados de estudios similares y otras pruebas empíricas relevantes
Generabilidad	21	Discuta la posibilidad de generalizar los resultados (validez externa)
Otra información		
Financiación	22	Especifique la financiación y el papel de los patrocinadores del estudio y, si proceda, del estudio previo en el que se basa el presente artículo



**Anexo 2.** Base de datos de la información extraída de los artículos recuperados.

N°	Cita	Tipo de Estudio	Distribución geográfica	País	Muestra	Edad	Género		Motivo de prescripción	Tipos	Tiempo de uso	Dosis	RNMs	Interacción
							Femenino (%)	Masculino (%)						Medicamento
001	Lin et al., 2017	Casos y controles	Asia	Taiwán	Casos: 1372	59.7 20-39 (n=126) 40-64 (n=670) 65-84 (n= 576)	35.6	64.4	NR	Esomeprazol Lansoprazol Omeprazol Pantoprazol Rabeprazol	< 3 meses > 3 meses	< 30 mg > 30 mg	Riesgo de absceso hepático piógeno	NR
					Controles: 1372	61.0 20-39 (n=125) 40-64 (n=671) 65-84 (n=576)	35.6	64.4						
002	Lam et al., 2017	Casos y controles	Norteamérica	EEUU	Casos: 77046	<30 (n=16220) 30-39 (n=15462) 40-49 (n=16484) 50-59 (n=9221) 60-69 (n=7251) 70-79 (n=7251) 80-89 (n=4643) ≥ 90 (n=1029)	79.0	21.0	NR	IBPs	10 años	0.01 - 0.74 c/d 0.75 - 1.49 c/d > 1.5 c/d	Riesgo de déficit de hierro	NR



Estudio	Diseño	Región	País	Categoría	n	Prevalencia (%)	Prevalencia (%)	OR	Exposición	OR	Resultado	
003	Tran-Duy et al., 2018	Casos y controles	Europa	Reino Unido	Controles: 389314	79.7	20.3	NR	IBPs	≥ 3 años	0.10 - 0.99 DDD 1 - 1.99 DDD 2 - 2.99 DDD	Riesgo de Déficit de hierro
					Casos: 26806	24.7	75.3					
004	Lam et al., 2013	Casos y controles	Norteamérica	EEUU	Controles: 26806	24.7	75.3	NR	IBPs	2 - 3.9 años 4 - 5.9 años 6 - 8 años 8 - 10 años ≥ 10 años	< 0.75 DDD 0.75 - 1.49 DDD ≥ 1.5 DDD	Aumento de riesgo de déficit de vitamina B12
					Casos: 25956	57.4	42.6					



						70-79 (n=6426)										
						80-89 (n=5248)										
						≥ 90 (n=969)										
						<30 (n=6620)										
						30-39 (n=13100)										
						40-49 (n=19990)										
					Controles: 184199	50-59 (n=27290)	56.9	43.1								
						60-69 (n=34539)										
						70-79 (n=43755)										
						80-89 (n=33375)										
						≥ 90 (n=5530)										
005	Xie et al., 2017	Cohorte	Norteamérica	EEUU	125596	57.97	6.61	93.39	ERGE Sangrado TGI superior Enfermedad ulcerosa Infección por H. pylori Esofagitis de Barrett	IBPs	6 meses	NR	Riesgo de resultados renales crónicos	NR		
006	Rodríguez-Poncelas et al., 2018	Cohorte	Europa	España	46 541	54.53	49.8	50.2	NR	IBPs	< 1 mes 1 - 3 meses 3 - 6 meses > 6 meses	1 DDD ≥ 2 DDD	Riesgo de desarrollar ERC	NR		
007	Guedes et al., 2020	Cohorte	Latinoamérica	Brasil	199	72.0	54.3	45.7	NR	Omeprazol	2 años	NR	Evolución de ERC existente	NR		



008	Hart et al., 2019	Cohorte	Norteamérica	EEUU	16593	44.1	59.6	40.4	Infección por H. pylori	IBPs	1 año	NR	Riesgo de IRA Riesgo de ERC	NR
009	Antoniou et al., 2015	Cohorte	Norteamérica	Canadá	290 592	74.0 66-74 (n=152538) 75-84 (n=103550) ≥ 85 (n=34304)	56.7	43.3	NR	Omeprazol Pantoprazol Lansoprazol Rabeprazol	6 meses	NR	Riesgo de IRA	NR
010	Arora et al., 2016	Casos y controles	Norteamérica	EEUU	Casos: 4711 Controles: 18023	70.28 60.37	4.54 6.25	95.46 93.75	NR	IBPs	3 meses	NR	Riesgo de desarrollar ERC	NR
011	Simonov et al., 2020	Cohorte	Medio Oriente	Afganistán	89329	31.58	14.1	85.9	NR	IBPs	3-12 meses	90 DDD	Riesgo de incidencia de cálculos renales	NR
012	Lazarus et al., 2016	Cohorte	Norteamérica	EEUU	10482	50.0	56.8	43.2	NR	IBPs	6.2 años	1 c/día 2 c/día	Riesgo de ERC	
013	Kim et al., 2020	Casos y controles	Asia	Corea del Sur	Casos: 21754 Controles: 43508	74.21 73.93	100.00		ERGE Úlcera péptica	IBPs	< 1 mes 1-3 meses 3,03- 6 meses 6,03-12 meses ≥ 1 año	NR	Riesgo de fracturas osteoporóticas	Bifosfonatos
014	Wei et al., 2020	Cohorte	Europa	Reino Unido	50265	65.1	56.9	43.1	ERGE Úlcera péptica Gastritis	IBPs	6 meses	NR	Riesgo de Fractura de cadera	NR



015	Min et al., 2020	Cohorte	Asia	Corea del Sur	371 806	54.3	52.5	47.5	Úlcera gástrica ERGE Úlcera duodenal	IBPs	0,03- 3 meses 3,03 - 6 meses 6,03 meses	NR	Riesgo de presentar Fracturas de cadera	NR
016	Khalili et al., 2012	Cohorte	Norteamérica	EEUU	79 899	67.0	100.0	0.00	NR	IBPs	2 años 4 años 6 - 8 años	NR	Riesgo de Fractura de cadera	
017	Park et al., 2020	Casos y controles	Asia	Corea del Sur	Casos: 8903 Controles: 44515	66.61 66.59	100.0 100.0	0.00 0.00	NR	IBPs	≤ 1 mes 1.03- 12,13 meses ≥ 1 año	≤30 cDDD 31 - 364 cDDD ≥ 365 cDDD	Riesgo de fracturas osteoporóticas	NR
018	Park et al., 2020	Casos y controles	Asia	Corea del Sur	Casos: 59240 Controles: 296200	64.8 64.6	78.0	22.0	ERGE Úlcera péptica	IBPs	< 1 mes 1- 1,97 meses 2 - 2,97 meses 3- 5,97 meses 6 - 12 meses ≥ 1 año	NR	Riesgo de fracturas osteoporóticas	NR
019	Shiotani et al., 2018	Transversal	Asia	Japón	382	71.0	28.01	71.98	Infección por H. pylori	IBPs	≥ 6 meses	NR	Riesgo de Hipergastrinemia	NR
020	Kieboom et al., 2015	Cohorte	Europa	Países bajos	9 818	65.0	56.7	43.3	NR	IBPs	0,03-2,03 meses 2,04- 6,03 meses 6,04- 87, 27 meses	-	Riesgo de Hipomagnesemia	Diuréticos tiazídicos Diuréticos del asa



021	Gau et al., 2012	Transversal	Norteamérica	EEUU	Casos: 78 Controles: 409	73.3 76.3	71.0 63.0	29.0 37.0	NR	Omeprazol Pantoprazol Lansoprazol Esomeprazol	1 año	1 DDD > 2 DDD	Riesgo de Hipomagnesemia	
022	Kim et al., 2015	Cohorte	Asia	Corea del Sur	315	56.06	43.5	56.5	NR	Pantoprazol Lansoprazol Esomeprazol	≥ 1 año	NR	Riesgo de hipomagnesemia	Cisplatino o carboplatino
023	Markovits et al., 2014	Transversal	Medio Oriente	Israel	95 205	48.1	63.2	36.8	NR	Omeprazol	< 4 meses ≥ 4 meses	NR	Riesgo de Hipomagnesemia	NR
024	Chen et al., 2016	Cohorte	Oceanía	Australia	39 019	69.7	57.6	42.4	NR	Omeprazol Pantoprazol Lansoprazol Rabeprazol	3 - 12 meses ≥ 1 año	≤ 0.5 DDD 0.5 - 1 DDD > 1 DDD	Riesgo Gastroenteritis infecciosa	NR
025	Dos Santos-Schaller et al., 2016	Cohorte	Norteamérica	EEUU	373	70.1	46.92	53.08	NR	IBPs	> 1 mes	NR	Riesgo de Infección por C. difficile	NR
026	Cheng et al., 2017	Casos y controles	Asia	Taiwán	Casos: 9422 20 - 39 (n=1549) 40 - 64 (n=3472) 65 - 84 (n=4401) Controles: 9422 20 - 39 (n=1551) 40 - 64 (n=3474) 65 - 84 (n=4397)		31.9	68.1	NR	IBPs	3.49 meses	1 DDD	Riesgo de neumonía	NR
027	Chien et al., 2015	Casos y controles	Asia	Taiwán	Casos: 7681 Controles: 76762	69.47 69.53	41.9	58.1	Úlcera péptica ERGE	IBPs	6.6 años	28 - 90 cDDD 91 - 180 cDDD >180 cDDD	Riesgo de Cánceres periangulares	NR



028	Lei <i>et al.</i> , 2020	Cohorte	Asia	Taiwán	45 382	20 - 30 (n=5595) 30 - 40 (n=9690) 40 - 50 (n=13037) 50 - 60 (n=9068) ≥ 60 (n=7992)	42.5	52.5	NR	Lansoprazol Omeprazol Esomeprazol Pantoprazol Rabeprazol	≥ 1 año	< 30 cDDD 30 - 90 cDDD > 90 cDDD	Riesgo de Cáncer colorectal	NR
029	Brusselaers <i>et al.</i> , 2020	Cohorte	Europa	Suecia	1 733	<40 (n=10) 40 - 49 (n=65) 50 - 59 (n=230) 60 - 69 (n=602) ≥ 70 (n=826)	52.9	47.1	ERGE Úlcera péptica Gastroduodenitis Infección por H. pylori	IBPs	< 1 año 1 - 3 años 3 - 5 años > 5 años	NR	Riesgo de desarrollar cáncer pancreático	NR
030	Lai <i>et al.</i> , 2019	Casos y controles	Asia	Taiwán	Casos: 649 Controles: 649	65.5 65.7	34.7 34.2	65.3 65.8	Infección por H. pylori Gastroduodenitis ERGE Úlcera péptica		≤ 6 meses > 6 meses	NR	Probabilidad de cáncer gástrico	NR
031	Brusselaers <i>et al.</i> , 2019	Cohorte	Europa	Suecia	796492	<40 (n=88775) 40 - 49 (n=103784) 50 - 59 (n=255625) 60 - 69 (n=77 610) ≥ 70 (n=270698)	58.5%	41.5%	NR	IBPs	<1 año 1 - 3 años 3 - 5 años > 5 años	NR	Riesgo de cáncer gástrico o de esófago	NR
032	Lai <i>et al.</i> , 2014	Casos y controles	Asia	Taiwán	Casos: 977	68.38	60.59	39.41	NR	Omeprazol Pantoprazol Lansoprazol	4.45 meses	NR	Riesgo de cáncer pancreático	NR



					Controles: 3908	68.11	60.59	39.41		Rabeprazol Esomeprazol					
033	Brusselaers et al, 2018	Cohorte	Europa	Suecia	796 492	<40 (n=88775) 40-49 (n=103784) 50-59 (n=155625) 60-69 (n=177610) ≥ 70 (n=270698)	58.5	41.5	ERGE Esofagitis de Barrett S. Zollinger Ellison Úlcera péptica Gastroduodenitis Dispepsia Infección por H. pylori AINES Aspirina	IBPs	> 6 meses	NR	Riesgo de cáncer de esófago	AINES y Aspirina	
034	Cheung et al.,2018	Cohorte	Asia	China	63 397	54.7	53.5	46.5	Infección por H. pylori Dispepsia ERGE	IBPs	7,6 años	NR	Riesgo de Cáncer gástrico	NR	
035	Velázquez-Dohorn et al., 2019	Casos y controles	Latinoamérica	México	Casos: 133 Controles:133	64 58	73.68	26.32	Dispepsia Sangrado TGI superior ERGE	IBPs	≥ 1 año	> 20 mg	Riesgo de pólipos gástricos	NR	
036	Wang et al., 2019	Casos y controles	Oceanía	Australia	Casos: 181 Controles: 354	86.6 86.9	65,75 66.95	34.25 33.05	Dispepsia ERGE	Omeprazol Pantoprazol Lansoprazol Esomeprazol Rabeprazol	Largo plazo	20 mg, 40 mg, 60 mg,	Riesgo de hospitalización por infección Infecciones respiratorias	NR	
037	Ally et al., 2009	Cohorte	Norteamérica	EEUU	385	52.0	50.0	50.0	ERGE	IBPs	1-48 meses > 4 años	NR	Pólipos de las glándulas fundicas	NR	
038	Yang et al., 2006	Casos y controles	Europa	Reino Unido	Casos: 13 556	77.0	79.90	20.10	ERGE	IBPs	≥ 1 año	<1,75 DDD			



					Controles: 135 386	77.0	79.89	20.11				> 1,75 DDD	Riesgo de fractura de cadera		
039	Chiu et al., 2010	Casos y controles	Europa	Dinamarca	Casos: 1 241	74.78	57.94	42.06	NR	Omeprazol Lansoprazol Pantoprazol Rabeprazol Esomeprazol	NR	1 a 28 DDD 29 a 70 DDD > 70 DDD	Riesgo de fractura de cadera	NR	
					Controles: 1 241	74.49	57.94	42.06							
040	Gulmez et al., 2007	Casos y controles	Europa	Dinamarca	Casos: 7 642	55.5	47.2	52.8	NR	IBPs	> 90 días	< 50 DDD 50-100 DDD > 100 DDD	Riesgo de adquirir neumonía adquirida por la comunidad	NR	
					Controles: 34 176	56.5	46.5	53.5							
041	Targownik et al., 2008	Cohorte	Norteamérica	Canadá	63 081	50-59 (n=10976) 60-69 (n=12553) 70-79 (n=18041) >80 (n=21511)	70.3	29.7	NR	IBPs	≥ 1 año ≥ 2 años ≥ 3 años ≥ 4 años ≥ 5 años ≥ 6 años ≥ 7 años	NR	Riesgo de presentar una fractura /osteoporosis Fracturas vertebrales Fractura de cadera	NR	
042	Roux et al., 2009	Cohorte	Europa	Europa	1 211		65,9	100,00	0,00	NR	Omeprazol	6,1 años	NR	Riesgo de fractura vertebral Fracturas no vertebrales Fracturas vertebrales prevalentes Fracturas lumbares	NR
043	Chen et al., 2020	Cohorte	Asia	Taiwán	35 876		48.3	56.8	43.2	Úlcera péptica ERGE	Omeprazol Lansoprazol Pantoprazol Rabeprazol	Largo plazo	3.41 DDD / año 3.41-9.44 DDD 9.44- 21,67 DDD / año	Riesgo de enfermedad autoinmune	NR





049	Barletta & Sclar, 2014	Casos y controles	Norteamérica	EEUU	Controles: 212	82,14 65-74 (n=20) 75-84 (n=132) ≥ 85 (n=60)	64.20	35.80	Úlcera por estrés	IBPs	≥ 0,067 meses	NR	Riesgo de infección por <i>Clostridium difficile</i>	Antibióticos
					Casos: 204	68,6	45.00	55.00						
					Controles: 204	68,5	43.00	57.00						
050	Dial et al ,2004	Cohorte	Norteamérica	Canadá	casos: 94	75,5	63.00	37.00	Úlcera péptica ERGE	IBPs	2-3 meses	NR	Riesgo de diarrea por <i>Clostridium difficile</i>	Quinolonas, cefalosporinas penicilinas, carbapenémicos y macrólidos Antibiótico de alto riesgo (ampicilina y análogos, clindamicina y cefalosporina de segunda y tercera generación.
					Controles: 94	73	47.00	53.00						
051	Akhtar & Shaheen, 2007	Casos y controles	Norteamérica	EEUU	Casos: 640	19-65 (n=365)	55.00	45.00	NR	IBPs	3 meses	-	Riesgo de infección por <i>Clostridium difficile</i>	Antibióticos
					Controles: 650	66-75 (n=513) 76-101 (n=412)	54.31	45.69						



052	Xie et al., 2016	Cohorte	Norteamérica	EEUU	173,321	56,85	6,96	93,4	ERGE Sangrado TGI superior Enfermedad ulcerosa Infección por H. pylori Esofagitis de Barrett	Omeprazol Esomeprazol Lansoprazol Pantoprazol Rabeprazol	≤1 mes 1-3 meses 3,03- 6 meses 6,03- 12 meses 1-2 años > 2 años	NR	Riesgo de ERC incidente y progresión a ESRD	NR
053	Yearsley et al., 2006	Casos y controles	Europa	Reino Unido	Casos: 155 Controles: 153	79,1 78,7	61,00 55,00	39,00 45,00	NR	IBPs	3 meses	NR	Riesgo de infección de <i>Clostridium difficile</i>	Antibióticos
054	Ding et al., 2014	Cohorte	Norteamérica	EEUU	Usuarios: 26580 No usuarios: 23672	78,6 65-69 (n=1994) 70-74 (n=5130) 75-79 (n=7097) 80-84 (n=6671) ≥ 85 años (n=5688)	82,90	17,10	NR	IBPs	6 meses	PDC > 0,80 PDC 0,40-0,79 PDC < 0,40	Riesgo de fracturas Fractura osteoporótica importante: cadera vertebras muñeca húmero otras fracturas	NR
055	Laheij et al., 2004	Casos y controles	Europa	Países bajos	Casos : 475	20-40 (n=52) 41-60 (n=146)	55,2	40,80	NR	Omeprazol Pantoprazol Lansoprazol Rabeprazol Esomeprazol	5 meses	< 1DDD 1 DDD > 1 DDD	Riesgo de neumonía	NR



						> 60 (n=276)											
						< 20 (n=5)											
					Controles: 4690	20-40 (n=516)	55,80	40,20									
						41-60 (n=1444)											
						> 60 (n=2725)											
						40-49 (n=56174)											
056	Poulsen et al., 2009	Cohorte	Europa	Dinamarca	280872	50-59 (n=70218)	53,00	47,00	AINES Infección por H. pylori Gastropatía	Omeprazol Lansoprazol Esomeprazol Pantoprazol Rabeprazol	3,5 años	NR	Riesgo de cáncer gástrico	NR			
						60-69 (n=64600)											
						> 70 (n=89879)											
					Casos: 6774	45- 59 (n=999)											
057	Adams et al., 2014	Casos y controles	Norteamérica	EEUU		60-69 (n=1098)	0,00	100,00	NR	Omeprazol Pantoprazol	> 5 meses	NR	Fractura de cadera	NR			
					Controles 6774	70-79 (n=1969)											
						> 80 (n=2708)											
058	Lombardo et al., 2010	Transversal	Europa	Italia	450	39	40,00	60,00	ERGE	Omeprazol Rabeprazol Pantoprazol	2 meses a 7 años	NR	Probabilidad de sobrecrecimiento bacteriano intestinal	NR			
059	Roughead et al., 2009	Cohorte	Oceanía	Australia	185 533	79.4	42.0	58.0	NR	IBPs	6 meses	NR	Riesgo de Neumonía		Antibióticos (amoxicilina, amox + ac. clavulánico, cefuroxima, eritromicina, roxitromicina, doxiciclina, ciprofloxacina)		
060	Min et al., 2019	Cohorte	Asia	Corea del Sur	584 723	20 - 29 (n=111936)	50.7	49.3	Úlcera péptica	IBPs	10 años	NR	Colangitis	NR			
						30 - 39 (n=99155)											



						40 - 49 (n=164944)													
						50 - 59 (n=104326)													
						60 - 69 (n=68031)													
						70 - 79 (n=30068)													
						≥ 80 (n=6263)													
						<40 (n=85813)													
						40 - 49 (n=98502)													
061	Kamal <i>et al.</i> , 2021	Cohorte	Europa	Suecia	738 881	50 - 59 (n=145290)	57.2	42.8	ERGE Úlcera péptica Gastroduodenitis Infección por H. pylori S. Zollinger Ellison	Omeprazol Esomeprazol	1-3 años	NR	Riesgo de cáncer de vías biliares	Aspirina y AINES					
						60 - 69 (n=162820)													
						≥ 70 (n=246456)													
062	Gao <i>et al.</i> , 2021	Transversal	Norteamérica	EEUU	4232	70	57,00	43,00	NR	Omeprazol Esomeprazol Lansoprazol Pantoprazol Rabeprazol	> 3 meses	NR	Riesgo en disminuir la DMO de la Columna lumbar	NR					
063	Liang <i>et al.</i> , 2021	Casos y controles	Asia	Taiwán	Casos: 3804	62	40,5	59,5	Úlcera péptica Sangrado TGI superior ERGE	Pantoprazol Lansoprazol Omeprazol Esomeprazol Rabeprazol	4,13 años	(≤ 30 cDDD), 31–120 cDDD 121–365 cDDD > 365 CDDD	Riesgo de epilepsia	NR					
					Controles: 3804	62	40,5	59,5											
064	Shao <i>et al.</i> , 2018	Casos y controles	Asia	Taiwán	Casos: 29473	<40 (n=13931)	31,90	68,10	ERGE Infección por H. pylori	Omeprazol Dexlansoprazol	5 años	29-180 cDDD	Incrementa el riesgo de	NR					



					40-59 (n=101795)	60-79 (n=158102)	≥ 80 años (n=50217)	31,80	68,20	Esomeprazol Lansoprazol Pantoprazol Rabeprazol	181-240 cDDD 241-300 cDDD >300 cDDD	carcinoma heparocelular por el uso de IBPs			
065	Seo et al., 2020	Cohorte	Asia	Corea del Sur	67915	59		57.2	42.8	ERGE Úlcera péptica Dispepsia	IBPs	1 año	NR	Riesgo de incidencia de infección por <i>C. difficile</i>	NR
066	Hung et al., 2017	Casos y controles	Asia	Taiwán	Casos: 16 704 Controles: 16 704	64.3		58.6	41.4	NR	Omeprazol Pantoprazol Lansoprazol Esomeprazol Rabeprazol	3 meses	NR	Riesgo de ERC	NR



**Anexo 3.** *Análisis de los criterios de calidad individual de los estudios incluidos en la revisión bibliográfica en función de la lista de verificación STROBE estudios de cohortes, de casos y controles y transversales (combinados). Nota: Los puntos del 1 al 10 se encuentran especificados en el Anexo 1.*

Código	Título y resumen	Introducción				Métodos								Resultados				Discusión		Puntuación	
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19		20
001	1	1	1	1	1	1	1	0	1	0	0	1	0	1	1	1	0	1	1	1	15
002	1	1	0	1	1	1	0	1	1	1	1	1	0	1	1	1	0	1	0	1	15
003	1	1	1	1	1	1	1	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	19
004	1	1	1	1	1	1	1	1	0	0	0	1	0	1	1	1	1	1	1	1	16
005	1	1	1	1	0	1	1	1	1	1	1	1	0	1	1	1	0	1	1	1	17
006	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	1	1	19
007	1	1	1	1	1	1	1	0	1	0	1	1	1	1	1	1	0	1	1	1	17
008	1	1	1	1	1	1	1	0	1	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	18
009	1	1	0	1	1	1	1	1	1	0	1	1	0	1	1	1	1	0	1	1	16
010	1	1	1	1	1	1	1	0	1	1	1	1	0	1	1	1	1	1	1	1	18
011	1	1	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	1	1	1	18
012	1	1	1	1	1	1	1	0	1	1	1	1	0	1	1	1	1	1	1	1	18
013	1	1	1	1	1	1	1	0	1	1	1	1	0	1	1	1	1	1	1	1	18
014	1	1	0	1	1	1	0	1	1	1	1	1	0	1	1	1	1	1	0	1	16
015	1	1	1	1	1	1	1	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	19
016	1	1	1	1	1	1	1	0	1	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	18



017	1	1	1	1	1	1	1	0	1	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	18
018	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	20
019	0	1	1	1	0	1	1	0	1	1	1	1	0	1	1	1	1	1	0	1	15
020	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	1	1	1	1	1	1	1	19
021	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	19
022	1	1	1	1	1	0	1	1	1	0	1	1	1	1	1	1	0	1	1	1	17
023	1	1	1	1	1	1	1	0	1	0	1	1	0	1	1	1	1	1	1	1	17
024	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	1	1	1	1	1	0	1	17
025	1	1	1	1	1	1	1	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	19
026	1	1	1	1	0	1	1	1	1	1	1	1	0	1	1	1	1	1	1	1	18
027	1	1	1	1	1	1	1	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	19
028	1	1	1	1	0	1	1	1	1	1	1	1	0	1	1	1	1	1	1	1	18
029	1	1	1	1	1	1	1	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	1	18
030	1	1	1	0	1	1	1	1	1	0	1	0	0	1	1	1	1	1	1	1	16
031	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	1	1	1	0	1	0	1	17
032	1	1	1	1	1	1	1	0	1	1	1	1	0	1	1	1	1	1	0	1	17
033	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	1	1	1	1	1	1	1	19
034	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	20
035	1	1	1	1	1	0	1	0	1	1	1	1	0	1	1	0	1	1	1	1	16
036	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	20
037	1	1	1	1	1	1	1	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	19



038	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	20
039	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	1	1	1	19
040	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	1	1	1	0	1	1	1	18
041	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	19
042	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	1	1	1	0	1	1	0	17
043	1	1	0	1	1	1	1	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	17
044	1	1	1	1	1	1	1	0	1	1	0	1	0	1	1	1	1	1	1	1	17
045	1	1	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	1	0	17
046	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	20
047	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	1	1	1	0	1	1	1	18
048	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	1	1	1	19
049	1	1	1	1	1	1	1	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	19
050	1	1	1	1	1	1	1	1	0	1	0	1	1	1	1	1	1	0	1	1	17
051	0	1	1	1	1	1	1	0	1	1	1	1	0	1	1	1	1	1	1	1	17
052	1	1	1	1	1	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	19
053	1	1	1	1	1	1	1	0	1	1	1	1	0	1	1	1	1	1	1	1	18
054	1	1	1	1	1	1	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	18
055	0	1	1	1	1	1	1	1	1	0	1	1	0	1	1	1	1	1	1	1	17
056	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	0	0	1	1	1	1	1	1	1	0	16
057	1	1	1	1	1	1	1	1	0	0	1	1	0	1	1	1	1	1	1	0	16
058	0	1	1	1	1	1	0	0	1	0	1	1	1	1	1	1	1	1	0	1	15



059	1	1	1	1	1	1	1	0	1	1	1	1	0	1	1	1	1	1	0	1	17
060	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	1	1	1	1	1	1	1	1	0	1	18
061	1	1	1	1	1	0	1	1	0	1	1	1	0	1	1	1	1	1	1	1	17
062	1	1	1	1	1	1	1	0	1	1	0	1	1	1	1	0	1	1	1	1	17
063	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	20
064	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	20
065	1	1	1	1	0	1	1	1	1	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	18
066	1	1	1	1	1	1	1	1	0	1	0	1	0	1	1	1	1	1	1	0	16

---