



ACTUALIZACIONES

USO DE INHIBIDORES DE LA BOMBA DE PROTONES EN LA PRÁCTICA CLÍNICA: ¿TERAPIA ADECUADA PARA TODOS?

Dr. Guillermo Urquiza Ayala*, Dr. Raúl Arteaga Coarite*

INTRODUCCIÓN

Desde el año 1989, los inhibidores de la bomba de protones (IBP) se encuentran entre los medicamentos más utilizados en todo el mundo, tanto en consulta ambulatoria como en pacientes hospitalizados, ya que combinan una eficacia alta con una toxicidad baja. Los IBP han sido un avance terapéutico enorme, mejorando especialmente a largo plazo la calidad de vida de los pacientes con síntomas de reflujo gastroesofágico y de sus complicaciones asociadas, así como en enfermedades gastroduodenales relacionadas con el ácido en tratamientos a corto plazo. Sin embargo, su prescripción a largo plazo se ha incrementado, aspecto que mantiene una tendencia creciente a nivel mundial (1-3).

Su uso además está extendido en el paciente hospitalizado, de

manera casi rutinaria, a veces por periodos prolongados de tiempo y en ocasiones sin una clara indicación médica. Por esta situación en particular es que creemos importante esta revisión.

Cuando se comparan con agentes anteriores como los antagonistas del receptor de histamina₂ (ARH₂), análogos de prostaglandina sintéticos y anticolinérgicos, los IBP han demostrado una tolerancia consistente del paciente, una excelente seguridad y, en general, una capacidad supresora de ácido superior que los agentes anteriores (5). Hay seis IBP aprobados por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA), de los que prácticamente disponemos todos en nuestro medio, excepto el rabeprazol (6). Se describen sus características farmacológicas en la Cuadro N° 1.

**Cuadro N° 1
Resumen de características farmacológicas de fármacos IBPs**

	Omeprazol	Esomeprazol	Lanzoprazol	Dexlanzaprazol	Pantoprazol	Rabeprazol
Biodisponibilidad %	30-40%	64%-90%	80%-85%	-	77%	52%
Tiempo para alcanzar nivel plasmático pico (T máx, hrs)	0,5-3,5	1,5	1,7	1-2; 4-5	2-3	2-5
Unión a proteínas %	95%	97%	97%	96%	98%	96,3%
Vida media (hrs)	0,5 -1	1 - 1,5	1,6	1-2	1-1,9	1-2
Excreción	Hepática	Hepática	Hepática	Hepática	Hepática	Hepática
Metabolismo primario	CYP2C19	CYP2C19	CYP2C19	CYP2C19	CYP2C19 CYP3A4	CYP2C19

Modificado de: Strand DS, Kim D, Peura DA. 25 Years of Proton Pump Inhibitors: A Comprehensive Review. *Gut Liver. Editorial Office of Gut and Liver*; 2017 Jan 15; 11(1):27-37.

* Unidad de Medicina Interna, Hospital de Clínicas Universitario

Esta clase de fármacos representa la primera opción para el tratamiento de la esofagitis, enfermedad por reflujo gastroesofágico no erosiva, úlcera péptica, prevención de las úlceras asociadas a los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE), síndrome de Zollinger-Ellison y dispepsia funcional. En combinación con antibióticos, los IBP también son una parte integral de la terapia de erradicación para *Helicobacter pylori* (1-5).

Los IBP requieren la expresión activa de canalículos de H^+ / K^+ ATPasa para ejercer su acción, formando uniones disulfuro con el sector luminal de la ATPasa- H^+/K^+ y origina el denominado complejo inhibitorio. En condiciones biológicas (de la célula parietal) esta unión es prácticamente irreversible y, por lo tanto, una vez producido, no necesita, para mantenerse, una concentración plasmática sostenida de IBP. La única forma que tiene la célula parietal para restaurar su capacidad de segregar ácido consiste en sintetizar una nueva molécula de la enzima y, dado que la semivida de la ATPasa- H^+/K^+ humana se estima superior a las 18 horas, esta necesidad de génesis enzimática *de novo* determina una larga duración del efecto inhibitorio sobre la secreción de H^+ (6). La expresión proteica enzimática se da en respuesta a una comida. Durante una sola comida, ni todas las células parietales ni todas sus bombas de protones están activas, existe cierta discrepancia sobre el porcentaje de bombas de protones que llegan a ser inactivadas por una dosis de IBP, algunos autores afirman que solo dos tercios de las bombas de protones se inhiben con una única dosis, mientras que otros indican una inhibición cercana al 90%, de todas formas, podríamos decir que el resultado deja sin inhibir hasta un tercio de las bombas (5, 6).

Con las comidas futuras, como las enzimas inactivas previamente se reclutan en los canalículos secretores, el intercambio de protones aumentará nuevamente (aunque atenuado)

siendo responsables del remanente de secreción existente tras la dosificación convencional de IBP. Cuando la célula parietal no está segregando ácido, el IBP ni se acumula en el canalículo secretor ni se transforma en el producto activo, por lo que no actúa sobre la ATPasa- H^+/K^+ en reposo que, además, en estas condiciones no se localiza en la membrana del canalículo sino en el interior de vesículas citoplásmicas y, en consecuencia, fuera del alcance del fármaco. Para obtener niveles de inhibición del 100 % son necesarias dosis muy altas asociadas a intervalos de dosificación breves o bien la perfusión continua intravenosa (6). Estas razones forman en resumen los motivos por los cuales se justifican una prescripción preprandial matinal, la doble dosificación (en caso de fármacos de vida corta como el omeprazol) y la infusión continua, para obtener una mayor eficacia farmacológica en casos específicos.

Los IBPs están altamente unidos a proteínas y están sujetos a degradación por los citocromos hepáticos P450. Aunque la vía CYP2C19 es predominante en general, aunque algunos tienen variaciones metabólicas. El omeprazol y su estereoisómero esomeprazol se metabolizan casi por completo por el CYP2C19, lo que ofrece el mayor potencial de interacción con otros medicamentos. Rabeprazol y lansoprazol / dexlansoprazol también son metabolizados por CYP2C19, pero poseen una afinidad significativa por CYP3A4. Diversos autores coinciden en que las interacciones son menos significativas con estos agentes, basados en esta diferencia. Pantoprazol, por otro lado, se degrada principalmente por CYP2C19 resultando un menor potencial para la inducción de citocromo. Por esta razón se favorece el uso de pantoprazol o lansoprazol / dexlansoprazol en pacientes en quienes esta interacción farmacológica es una preocupación principal (por ejemplo en pacientes con alto riesgo de eventos cardiovasculares que toman clopidogrel) (1, 2, 5).

EFFECTOS INDESEABLES ASOCIADOS A LA PRESCRIPCIÓN A LARGO PLAZO

El uso prolongado de IBP se ha asociado con diversos problemas debido a mecanismos que están especialmente relacionados con la inhibición extensa

y persistente de la secreción de ácido gástrico y la inhibición competitiva del citocromo hepático P450, como ya se detalló previamente. De todas formas adjuntamos una tabla con un resumen de los principales efectos asociados al consumo crónico de IBP. (Cuadro N° 2)

Cuadro N° 2
Riesgo absoluto y relativo de efectos adversos relacionados a administración crónica de IBP

Efecto adverso potencial	Riesgo relativo	Referencia para riesgo estimado	Referencia para incidencia estimada	Exceso de Riesgo absoluto
Enfermedad renal crónica	Incremento de 10 - 20%	Lazarus et al (37)	Lazarus et al (37)	0,1% - 0,3% por paciente/año
Demencia	4 - 80%	Haenisch et al (38)	Haenisch et al (38)	0,07% - 1,5% por paciente / año
Fractura ósea	30% a 4 veces (400%)	Yang et al (8)	Yang et al (8)	0,1% - 0,5% por paciente/año
Sobrecrecimiento de la flora microbiana intestinal	2 - 8 veces incrementado	Lo et al (20)	No disponible	No posible realizar el calculo
Infeccion por Campylobacter o Salmonella	2 - 6 veces incrementado	Bavishi et al (39)	Crim et al (40)	0,03% - 0,2% por paciente/año
Peritonitis bacteriana espontanea	50% - 3 veces incrementado	Xu et al (41)	Fernandez et al (42)	3% - 16% por paciente/año
Infección por Clostridium difficile	3 veces incremento del riesgo	Furuya et al (43)	Lessa et al (44)	0,3% - 0,4% por paciente/año
Malignidad gastrointestinal	Sin asociacion			

Modificado de: Vaezi MF, Yang Y-X, Howden CW. *Complications of Proton Pump Inhibitor Therapy. Gastroenterology. 2017 Jul; 153(1):35-48.*

a. Riesgo de fracturas

En 2006, una serie de casos controlados que incluyó a más de 13,000 pacientes del Reino Unido sugirió que el riesgo de fractura de cadera aumentaba en pacientes con el uso de IBP superior a 1 año (OR: 1,44) y aumentaba especialmente en aquellos pacientes que recibieron dosis altas (dosificación mayor a una vez al día) de IBP (OR: 2.65) (8), posterior a este surgieron varios trabajos retrospectivos con

resultados a favor y en contra de esta terapéutica (9, 10, 12, 13, 32). Sin embargo, debemos destacar que la FDA en el 2010, exigió a todos los fabricantes de IBP que incluyeran una advertencia sobre posibles riesgos de fracturas de cadera, muñeca y columna vertebral cuando se usan a dosis altas o durante una larga duración (más de 1 año). Es también interesante destacar un estudio prospectivo comparativo a 12 meses entre pacientes usuarios y no usuarios de IBP. Detallando una

asociación estadística significativa entre los usuarios crónicos de IBP y reducción de masa ósea medida por densitometría (31). El mecanismo detrás de la resistencia ósea deteriorada es dependiente del nivel de supresión ácida y su triple efecto: disminución de la absorción de la vitamina B12 y calcio, e hipergastrinemia. La disminución de la absorción de B12 disminuye la actividad osteoblástica, disminuyendo la formación de hueso al tiempo que aumenta los niveles de homocisteína, lo que afecta negativamente la reticulación del colágeno, lo que resulta en una menor densidad ósea metabólica y resistencia ósea. La hipergastrinemia causa la liberación de la hormona paratiroidea a partir de las glándulas paratiroides hiperplásicas, lo que contribuye al aumento de la absorción ósea y la disminución de la densidad ósea metabólica y la resistencia ósea. Disminución de la absorción de calcio influye negativamente en la homeostasis del calcio y reduce los niveles plasmáticos de calcio, activando la liberación de la hormona paratiroidea con el consiguiente aumento de la hormona paratiroidea circulante, lo que favorece la disminución de la densidad ósea metabólica y la resistencia ósea (10, 11). Los múltiples estudios a favor y en contra de la posibilidad de este efecto sin duda seguirán sumándose; de todas formas, como clínicos debemos valorar la posibilidad latente en pacientes con factores de riesgo (14).

b. Incremento del riesgo de infecciones comunitarias e intrahospitalarias

Estudios observacionales retrospectivos, metanálisis y artículos de revisión también han reportado un posible vínculo entre el uso de IBP y el desarrollo de neumonía adquirida en la comunidad intrahospitalaria (5, 11, 15 - 19). Un metaanálisis sugiere que el uso de IBP se asoció con un incremento del 27% de riesgo de neumonía adquirida en el hospital o en la comunidad (OR: 1,27) pero que el mayor riesgo ocurrió dentro de los 7 días de comenzar el tratamiento

con IBP (OR: 3,95), de todas formas al basarse en estudios observacionales fue bastante debatido (15, 5). Un estudio previo que usando una serie de casos y controles utilizó una base de datos de atención primaria en los Países Bajos encontró un aumento del 80%-90% en el riesgo de neumonía adquirida en la comunidad con el uso reciente de IBP en comparación con pacientes previamente expuestos (17), conclusión que se vio apoyada por otro estudio realizado en una cohorte danesa, en la que se demostró un aumento del 50% en el riesgo de hospitalización por neumonía adquirida en la comunidad en pacientes con uso reciente de IBP (18). Como vemos se sugiere una relación inversa entre la magnitud de la asociación y la duración de la exposición al IBP, relatando una asociación débil entre los usuarios crónicos. Estos datos se encuentran corroborados por una revisión sistemática más reciente, que reporta que el uso de IBP en pacientes ambulatorios se asocia con un riesgo 1.5 veces mayor de NAC, con el mayor riesgo dentro de los primeros 30 días después del inicio de la terapia (19). En general, la evidencia epidemiológica con respecto a la asociación entre el tratamiento con IBP y la neumonía adquirida en la comunidad es muy controvertida, de todas formas no debe ser menospreciada.

Además, hay evidencia de que el uso de IBP puede incrementar la susceptibilidad del paciente a una multitud de infecciones entéricas, incluyendo sobrecrecimiento bacteriano en la saliva, jugo gástrico (21) intestino delgado, (20), de especies como Salmonella, Campylobacter jejuni y Clostridium difficile. La infección por C. difficile (CDI) es de particular importancia dada la morbilidad asociada y la creciente carga de salud que plantea este problema. En 2012, un metaanálisis de 42 estudios observacionales que incluyó a más de 313,000 pacientes encontró que el uso de PPI se asoció con eventos nuevos (OR: 1.7) así como recurrentes (OR: 2.5) de CDI (22), la evidencia de esta asociación solo ha ido

creciendo con el tiempo (5, 10, 11, 23, 24, 25, 31). La repercusión de este tipo de evidenciallevó a la FDA a emitir un comunicado de seguridad con respecto a la importancia de la exposición a IBP, aunque el impacto de la dosis y la duración del tratamiento con IBP en esta asociación sigue siendo debatida.

En las últimas dos décadas, se han publicado resultados contradictorios con respecto a la posible asociación entre el sobrecrecimiento bacteriano del intestino delgado (SIBO) y el uso de IBP. Actualmente no existe un método preciso y fácil de realizar para diagnosticar SIBO, y solo se puede utilizar una evaluación de los síntomas clínicos. Un metanálisis (20) mostró una asociación estadísticamente significativa entre el uso de IBP y SIBO solo en estudios en los que el diagnóstico de SIBO se realizó mediante cultivo de aspirado duodenal / yeyunal. Otros estudios informaron un mayor riesgo de SIBO en pacientes mayores de 50 años que recibieron tratamiento con PPI a largo plazo (27). En 2008, se examinó una relación entre el uso de IBP y el desarrollo de peritonitis bacteriana espontánea en (PBE) pacientes cirróticos con ascitis, y se informó una asociación significativa. Un metanálisis que incluyó 3815 pacientes cirróticos mostró un riesgo tres veces mayor de desarrollar PBE en pacientes que reciben IBP. También se describió una tendencia similar en pacientes que recibían antagonistas H₂, apoyando un posible papel de los medicamentos supresores de ácido en SPB al facilitar la colonización bacteriana del intestino delgado y el sobrecrecimiento (28).

c. Alteración en la absorción de micronutrientes

El ácido gástrico juega un papel importante en los mecanismos fisiológicos de absorción de diferentes micronutrientes y drogas. Aunque la mayoría de los micronutrientes no se evalúan rutinariamente en la práctica clínica durante el tratamiento con IBP, se ha informado de cierta interferencia

causada por la inhibición del ácido gástrico a largo plazo para la absorción de hierro, calcio, magnesio y vitamina B12 [29].

Hierro. - Un estudio retrospectivo de cohortes describió la asociación entre el tratamiento crónico con IBP y la disminución tanto de la hemoglobina como del hematocrito (30). Todo lo opuesto, un estudio clásico, frecuentemente citado por bibliografía del tema, mostró, que pacientes con síndrome de Zollinger Ellison, en tratamiento con IBP de dosis altas presentaron evidencia de deficiencia de hierro durante un período de seguimiento a 4 años (33). Un estudio reciente (34) identificó asociación estadística límite ($p=0,049$) en pacientes seguidos a 12 meses. Recientemente, un estudio retrospectivo informó una mayor tasa de respuesta subóptima a la administración de suplementos de sulfato ferroso en pacientes que al mismo tiempo usaban IBP. Estos resultados destacan un posible efecto de hipoclorhidria inducida por PPI sobre la absorción de la suplementación oral con hierro [6].

Magnesio. - Un metanálisis en el que se basó en tres estudios de cohortes, cinco estudios transversales y un estudio de casos y controles incluyendo de esta manera un total de 109.798 pacientes, demostró que el riesgo relativo (RR) agrupado de hipomagnesemia en pacientes con uso crónico de IBP fue 1,43 (IC 95%, 1,08-1,88). Aun después del análisis de sensibilidad, incluidos solo los estudios con puntaje de alta calidad con se mostró un RR agrupado de 1,63 (IC 95%, 1,14-2,23). Por lo que el citado metanálisis demuestra un incremento estadísticamente significativo del riesgo de hipomagnesemia en pacientes con uso crónico de IBP, situación que a juicio de los autores puede afectar el manejo clínico de los pacientes que toman IBP por la mayor probabilidad de eventos cardiovasculares relacionados con hipomagnesemia (36). En 2011, la FDA emitió una advertencia de clase basada en 61 informes de

casos individuales que indican que el uso prolongado de IBP podría estar asociada a hipomagnesemia (35). Si bien se desconocen los mecanismos responsables de la hipomagnesemia asociada a IBP y su incidencia real, la FDA recomendó medición del magnesio sérico de forma periódica en pacientes que se espera que reciban tratamiento prolongado con IBP o que toman IBP con medicamentos como digoxina o que pueden causar hipomagnesemia.

d. Progresión de enfermedad renal crónica, nefritis intersticial

La creciente prevalencia de ERC en la comunidad no puede explicarse completamente por las tendencias en los factores de riesgo conocidos, como la diabetes mellitus y la hipertensión, lo que sugiere que otros factores pueden contribuir al proceso de la enfermedad. Bajo ese concepto los medicamentos se estudian como un factor potencial, particularmente bajo las actuales tendencias hacia la polifarmacia. Un estudio relativamente reciente estudio la asociación hacia nefritis intersticial, incluyendo a 572,661 pacientes sin antecedentes de nefritis intersticial u otras enfermedades renales, pacientes que iniciaron uso de IBP entre 2005 y 2009. Las tasas brutas de incidencia y los intervalos de confianza por 100,000 personas /año fueron 11.98 (9.11-15.47) y 1.68 (0.91-2.86) para el uso actual y el pasado, respectivamente. Por lo tanto, el uso reciente de un IBP se asoció con un aumento significativo del riesgo de nefritis intersticial aguda, en relación con prescripciones previas. (46)

Igualmente existe asociación hacia enfermedad renal crónica, o progresión de la misma. Un estudio publicado en una prestigiosa revista internacional que tomo una cohorte de 248,751 pacientes con eGFR ≥ 60 ml / min / 1,73 m² en el que se comparan pacientes en tratamiento con fármacos antagonistas del receptor de histamina-2 (H₂), que se consideró control negativo, y paciente en tratamiento con IBP. Mostrando una asociación positiva entre los pacientes en tratamiento con IBP de larga data. La asociación persistió cuando los usuarios iniciales de IBP se compararon directamente con los usuarios de antagonistas de H₂ (HR ajustado, 1,39; IC del 95%, 1,01-1,91). En la cohorte de replicación, el uso de IBP se asoció con ERC en todos los análisis, incluido un nuevo diseño de usuario variable en el tiempo (RR ajustado 1.24, IC 95%, 1.20-1.28). La dosificación diaria de IBP se asoció con un mayor riesgo (RR ajustado, 1,46; IC del 95%, 1,28-1,67) que la administración una vez al día (HR ajustada, 1,15; IC del 95%, 1,09-1,21) (37).

CONCLUSIONES

El uso creciente y en ocasiones irracional de estos fármacos podría asociarse, como hemos visto en la revisión, a efectos indeseables que pueden llevar a complicaciones que son evitables en los pacientes tratados. Por lo tanto no debería considerarse el uso extenso y prolongado de IBP sin tener una clara indicación y control médico.

REFERENCIAS

1. Nehra AK, Alexander JA, Loftus CG, Nehra V. Proton Pump Inhibitors: Review of Emerging Concerns. *Mayo Clin Proc.* 2018 Feb;93(2):240–6.
2. Aronson JK. Inhibiting the proton pump: mechanisms, benefits, harms, and questions. *BMC Med. BioMed Central;* 2016 Nov 9;14(1):172.
3. Yu L-Y, Sun L-N, Zhang X-H, Li Y-Q, Yu L, Yuan Z-Q-Y, et al. A Review of the Novel Application and Potential Adverse Effects of Proton Pump Inhibitors. *AdvTher. SpringerHealthcare;* 2017 Apr 20;34(5):1070–86.
4. Tosetti C, Nanni I. Use of proton pump inhibitors in general practice. *World J Gastrointest Pharmacol Ther.* 2017 Aug 6;8(3):180–5.
5. Strand DS, Kim D, Peura DA. 25 Years of Proton Pump Inhibitors: A Comprehensive Review. *Gut Liver. Editorial Office of Gut and Liver;* 2017 Jan 15;11(1):27–37.

6. Flores Jesus, Antonio Armijo Simón, Mediavilla Martínez África. *Farmacología humana*. 6° edición. Editorial Elsevier; 2013
7. Ito T, Jensen RT. Association of Long-Term Proton Pump Inhibitor Therapy with Bone Fractures and Effects on Absorption of Calcium, Vitamin B12, Iron, and Magnesium. *Current Gastroenterology Reports*. Current Science Inc; 2010 Sep 30;12(6):448–57.
8. Yang Y-X, Lewis JD, Epstein S, Metz DC. Long-term Proton Pump Inhibitor Therapy and Risk of Hip Fracture. *JAMA*. American Medical Association; 2006 Dec 27;296(24):2947–53.
9. Kaye JA, Jick H. Proton Pump Inhibitor Use and Risk of Hip Fractures in Patients without Major Risk Factors. *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy*. Wiley-Blackwell; 2008 Aug 1;28(8):951–9.
10. Abraham NS. Proton pump inhibitors: potential adverse effects. *Current Opinion in Gastroenterology*. 2012 Nov 1;28(6):615–20.
11. Yang Y-X, Metz DC. Safety of proton pump inhibitor exposure. *Gastroenterology*. 2010 Oct;139(4):1115–27.
12. Ngamruengphong S, Leontiadis GI, Radhi S, Dentino A, Nugent K. Proton Pump Inhibitors and Risk of Fracture: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *The American Journal of Gastroenterology*. Nature Publishing Group; 2011 Apr 12;106(7):1209–18.
13. Corley DA, Kubo A, Zhao W, Quesenberry C. Proton pump inhibitors and histamine-2 receptor antagonists are associated with hip fractures among at-risk patients. *Gastroenterology*. 2010 Jul;139(1):93–101.
14. Khalili H, Huang ES, Jacobson BC, Camargo CA, Feskanich D, Chan AT. Use of proton pump inhibitors and risk of hip fracture in relation to dietary and lifestyle factors: a prospective cohort study. *BMJ*. BMJ Publishing Group; 2012 Jan 30;344(jan30 5):e372–2.
15. Eom C-S, Jeon CY, Lim J-W, Cho E-G, Park SM, Lee K-S. Use of acid-suppressive drugs and risk of pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *Canadian Medical Association Journal*. Canadian Medical Association Journal; 2011 Feb 22;183(3):310–9.
16. Fillion KB, Chateau D, Targownik LE, Gershon A, Durand M, Tamim H, et al. Proton pump inhibitors and the risk of hospitalisation for community-acquired pneumonia: replicated cohort studies with meta-analysis. *Gut*. 2nd ed. BMJ Publishing Group; 2014 Apr;63(4):552–8.
17. Laheij RJF, Sturkenboom MCJM, Hassing R-J, Dieleman J, Stricker BHC, Jansen JBMJ. Risk of community-acquired pneumonia and use of gastric acid-suppressive drugs. *JAMA*. 2004 Oct 27;292(16):1955–60.
18. Gulmez SE, Holm A, Frederiksen H, Jensen TG, Pedersen C, Hallas J. Use of proton pump inhibitors and the risk of community-acquired pneumonia: a population-based case-control study. *Archives of Internal Medicine*. American Medical Association; 2007 May 14;167(9):950–5.
19. Lambert AA, Lam JO, Paik JJ, Ugarte-Gil C, Drummond MB, Crowell TA. Risk of community-acquired pneumonia with outpatient proton-pump inhibitor therapy: a systematic review and meta-analysis. Deshpande A, editor. *PLoS ONE*. Public Library of Science; 2015;10(6):e0128004.
20. Lo W-K, Chan WW. Proton pump inhibitor use and the risk of small intestinal bacterial overgrowth: a meta-analysis. *Clin GastroenterolHepatol*. 2013 May;11(5):483–90.
21. Tsuda A, Suda W, Morita H, Takanashi K, Takagi A, Koga Y, et al. Influence of Proton-Pump Inhibitors on the Luminal Microbiota in the Gastrointestinal Tract. *Clin TranslGastroenterol*. 2015 Jun 11;6(6):e89–9.
22. Kwok CS, Arthur AK, Anibueze CI, Singh S, Cavallazzi R, Loke YK. Risk of *Clostridium difficile* infection with acid suppressing drugs and antibiotics: meta-analysis. *The American Journal of Gastroenterology*. Nature Publishing Group; 2012 Jul;107(7):1011–9.
23. RashmeePatil LB. Proton Pump Inhibitors and *Clostridium Difficile* Infection: Are We Propagating an Already Rapidly Growing Healthcare Problem? *Gastroenterology Research*. Elmer Press; 2013 Oct 1;6(5):171–3.
24. McDonald EG, Milligan J, Frenette C, Lee TC. Continuous Proton Pump Inhibitor Therapy and the Associated Risk of Recurrent *Clostridium difficile* Infection. *JAMA Intern Med*. 2015 May;175(5):784–91.
25. Doshi S, KhamarKa, Sehgal I, Marshall University School of Pharmacy, Potential adverse effects of long term use of Proton Pump Inhibitors. *mjm*. 2016 Jul;2(3).
26. Corleto VD, Festa S, Di Giulio E, Annibale B. Proton pump inhibitor therapy and potential long-term harm. *CurrOpin Endocrinol Diabetes Obes*. 2014 Feb;21(1):3–8.
27. Choung RS, Ruff KC, Malhotra A, Herrick L, Locke GR, Harmsen WS, et al. Clinical predictors of small intestinal bacterial overgrowth by duodenal aspirate culture. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. Wiley/Blackwell (10.1111); 2011 May 1;33(9):1059–67.
28. Deshpande A, Pasupuleti V, Thota P, Pant C, Mapara S, Hassan S, et al. Acid-suppressive therapy

- is associated with spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotic patients: A meta-analysis. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. Wiley/Blackwell (10.1111); 2013 Jan 22;28(2):235–42.
29. Chu S, Schubert ML. Gastric secretion. *Current Opinion in Gastroenterology*. 2012 Nov;28(6):587–93.
 30. Grover M, Sarzynski E, Puttarajappa C, Xie Y, Laird-Fick H. Proton Pump Inhibitors Therapy and Anemia: A Retrospective Cohort Study. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2011 Feb;9(2):185–6.
 31. Barletta JF, El-Ibiary SY, Davis LE, Nguyen B, Raney CR. Proton Pump Inhibitors and the Risk for Hospital-Acquired *Clostridium difficile* Infection. *Mayo Clin Proc*. 2013 Oct;88(10):1085–90.
 32. Bahtiri E, Islami H, Hoxha R, Qorraj-Bytyqi H, Rexhepi S, Hoti K, et al. Esomeprazole use is independently associated with significant reduction of BMD: 1-year prospective comparative safety study of four proton pump inhibitors. *J Bone Miner Metab*. 12 ed. 2015 Jul 25;34(5):571–9.
 33. Stewart, Termanini, Sutliff, Serrano, Yu, Gibril, et al. Iron absorption in patients with Zollinger–Ellison syndrome treated with long-term gastric acid antisecretory therapy. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. Wiley/Blackwell (10.1111); 1998 Jan 1;12(1):83–98.
 34. Qorraj-Bytyqi H, Hoxha R, Sadiku S, Bajraktari IH. Proton Pump Inhibitors Intake and Iron and Vitamin B12 Status: A Prospective Comparative Study with a Follow up of 12 Months. *Open Access Maced J Med Sci*. 2018.
 35. U.S. Food and Drug Administration. FDA drug safety commu- nication: low magnesium levels can be associated with long- term use of proton pump inhibitor drugs (PPIs). Silver Spring: U.S. Food and Drug Administration; 2011. Disponible en: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm245011.htm>.
 36. Cheungpasitporn W, Thongprayoon C, Kittanamongkolchai W, Srivali N, Edmonds PJ, Ungprasert P, et al. Proton pump inhibitors linked to hypomagnesemia: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Ren Fail. Informa Healthcare*; 2015 Aug;37(7):1237–41.
 37. Lazarus B, Chen Y, Wilson FP, Sang Y, Chang AR, Coresh J, et al. Proton Pump Inhibitor Use and the Risk of Chronic Kidney Disease. *JAMA Intern Med. American Medical Association*; 2016 Feb 1;176(2):238–46.
 38. Haenisch B, Holt von K, Wiese B, Prokein J, Lange C, Ernst A, et al. Risk of dementia in elderly patients with the use of proton pump inhibitors. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*. Springer Berlin Heidelberg; 2014 Oct 24;265(5):419–28.
 39. Bavishi C, DuPont HL. Systematic review: the use of proton pump inhibitors and increased susceptibility to enteric infection. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. Wiley/Blackwell (10.1111); 2011 Dec 1;34(11-12):1269–81.
 40. Ellyn P Marder M. Preliminary Incidence and Trends of Infections with Pathogens Transmitted Commonly Through Food — Foodborne Diseases Active Surveillance Network, 10 U.S. Sites, 2006–2017. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2018;67(11):324–8.
 41. Xu HB, Wang HD, Li CH, Ye S, Dong MS, Xia QJ, et al. Proton pump inhibitor use and risk of spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotic patients: a systematic review and meta-analysis. *Genetics and Molecular Research*. 2015;14(3):7490–501.
 42. Fernández J, Navasa M, Planas R, Montoliu S, Monfort D, Soriano G, et al. Primary Prophylaxis of Spontaneous Bacterial Peritonitis Delays Hepatorenal Syndrome and Improves Survival in Cirrhosis. *Gastroenterology. Elsevier*; 2007 Sep 1;133(3):818–24.
 43. Furuya-Kanamori L, Stone JC, Clark J, McKenzie SJ, Yakob L, Paterson DL, et al. Comorbidities, Exposure to Medications, and the Risk of Community-Acquired *Clostridium difficile* Infection: A Systematic Review and Meta-analysis. *Infection Control & Hospital Epidemiology*. Cambridge University Press; 2015 Feb 1;36(2):132–41.
 44. Lessa FC, Mu Y, Bamberg WM, Beldavs ZG, Dumyati GK, Dunn JR, et al. Burden of *Clostridium difficile* Infection in the United States. <http://dxdoiorg/101056/NEJMoa1408913>. *Massachusetts Medical Society*; 2015 Feb 25;372(9):825–34.
 45. Vaezi MF, Yang Y-X, Howden CW. Complications of Proton Pump Inhibitor Therapy. *Gastroenterology*. 2017 Jul;153(1):35–48.
 46. Blank M-L, Parkin L, Paul C, Herbison P. A nationwide nested case-control study indicates an increased risk of acute interstitial nephritis with proton pump inhibitor use. *Kidney International*. 2014 Oct;86(4):837–44.