

Facultade de Enfermaría e Podoloxía



**REVISIÓN SISTEMÁTICA DE LAS PRINCIPALES REACCIONES ADVERSAS  
DESCRITAS TRAS EL CONSUMO A LARGO PLAZO DE INHIBIDORES DE LA  
BOMBA DE PROTONES**

CURSO ACADÉMICO 2018/2019  
REVISIÓN SISTEMÁTICA

ANDREA LEMA CALVO

DIRECTOR: DRA. LUCÍA NUÑEZ FERNÁNDEZ

# ÍNDICE

1.	RESUMEN.....	4
2.	ABREVIATURAS.....	7
3.	INTRODUCCIÓN.....	8
4.	FORMULACIÓN DE LA PREGUNTA DE ESTUDIO.....	10
5.	METODOLOGÍA.....	10
	5.1 Criterios de inclusión.....	10
	5.2 Criterios de exclusión.....	11
	5.3 Estrategia de búsqueda bibliográfica.....	11
	5.4 Otras fuentes de información.....	13
6.	RESULTADOS.....	13
	6.1 Artículos seleccionados.....	13
	6.2 Hipovitaminosis.....	16
	6.2.1 Déficit de vitamina B <sub>12</sub> .....	16
	6.3 Trastornos electrolíticos.....	16
	6.3.1 Hipomagnesemia.....	16
	6.3.2 Hipocalcemia.....	17
	6.4 Infecciones.....	18
	6.4.1 Neumonía.....	18
	6.4.2 Infecciones entéricas.....	19
	6.4.3 Colitis por CD.....	19
	6.5 Inflamaciones.....	19
	6.5.1 Colitis colagenosa.....	19
	6.5.2 Gastritis atrófica corporal.....	20
	6.6 Tumoraciones.....	20
	6.6.1 Poliposis hiperplásica gástrica.....	20
	6.7 Trastornos en el sistema inmunitario.....	21
	6.7.1 Lupus eritematoso cutáneo subagudo (LECSA).....	21
	6.8 Reacciones adversas recogidas en la ficha técnica de los principales IBP.....	21
7.	DISCUSIÓN.....	23
8.	CONCLUSIONES.....	25
9.	BIBLIOGRAFÍA.....	26

## 1. RESUMEN

**Introducción:** debido al incremento de pacientes con enfermedad por reflujo gastroesofágico y a la necesidad de gastroprotección en consumidores crónicos de antiinflamatorios no esteroideos, el consumo de inhibidores de la bomba de protones ha aumentado considerablemente en los últimos años. Sin embargo, estos fármacos pueden producir reacciones adversas importantes si se consumen durante largos períodos de tiempo.

**Objetivo:** analizar las reacciones adversas descritas tras el consumo a largo plazo de inhibidores de la bomba de protones.

**Metodología:** para identificar las principales reacciones adversas a largo plazo de los inhibidores de la bomba de protones, se ha llevado a cabo una búsqueda exhaustiva en las principales bases de datos en ciencias de la salud (PubMed, Dialnet, Scopus y Web of science), y se han seleccionado 12 artículos.

**Resultados:** las principales reacciones adversas a largo plazo encontradas fueron déficit de vitamina B<sub>12</sub>, hipomagnesemia, hipocalcemia, neumonía, infecciones entéricas, colitis por *Clostridium Difficile*, colitis colagenosa, gastritis atrófica corporal, poliposis hiperplásica gástrica y lupus eritematoso cutáneo subagudo.

**Conclusiones:** los inhibidores de la bomba de protones producen importantes reacciones adversas a largo plazo que el personal de enfermería debe conocer para poder prevenir su aparición.

## SUMMARY

**Introduction:** the number of patients with gastroesophageal reflux disease and the need for gastroprotection in chronic users of non-steroidal anti-inflammatory drugs has increased. Because of this, the consumption of proton pump inhibitors has increased considerably in recent years. However, these drugs can produce important adverse reactions if they are taken for long periods of time.

**Objective:** analyze the adverse reactions described after the long-term use of proton pump inhibitors.

**Methodology:** to identify the main long-term adverse reactions of proton pump inhibitors, an exhaustive search was carried out in the main databases in health sciences (PubMed, Dialnet, Scopus and Web of science), and 12 articles were selected.

**Results:** the main long-term adverse reactions found were vitamin B<sub>12</sub> deficiency, hypomagnesemia, hypocalcemia, pneumonia, enteric infections, *Clostridium Difficile* colitis, collagenous colitis, body atrophic gastritis, gastric hyperplastic polyposis and subacute cutaneous lupus erythematosus.

**Conclusions:** proton pump inhibitors produce important long-term adverse reactions that nurses must know in order to prevent their appearance.

## RESUMO

**Introducción:** debido ao aumento de pacientes con enfermidade por refluxo gastroesofáxico e á necesidade de gastroprotección nos consumidores crónicos de antiinflamatorios non esteroideos, o consumo de inhibidores da bomba de protóns aumentou considerablemente nos últimos anos. Non obstante, estes fármacos poden producir reaccións adversas importantes se se consumen durante longos períodos de tempo.

**Obxectivo:** analizar as reaccións adversas descritas tras o consumo a longo prazo de inhibidores da bomba de protóns.

**Metodoloxía:** para identificar as principais reaccións adversas a longo prazo dos inhibidores da bomba de protóns, levouse a cabo unha búsqueda exhaustiva nas principais bases de datos en ciencias da Saúde (PubMed, Dialnet, Scopus e Web of science), e seleccionáronse 12 artigos.

**Resultados:** as principais reaccións adversas a longo prazo atopadas foron deficiencia da vitamina B<sub>12</sub>, hipomagnesemia, hipocalcemia, neumonía, infeccións entéricas, colitis por *Clostridium Difficile*, colitis colaxenosa, gastritis atrófica do corporal, polipose hiperplásica gástrica e lupus eritematoso cutáneo subagudo.

**Conclusiones:** os inhibidores da bomba de protóns producen importantes reaccións adversas a longo prazo que o persoal de enfermería debe coñecer para poder prever a súa aparición.

## 2. ABREVIATURAS

AAS: Ácido Acetilsalicílico

AEMPS: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

AINE: Antiinflamatorios No Esteroideos

CD: *Clostridium Difficile*

CIMA: Aplicación del Centro de Información de Medicamentos Online

FDA: *Food and Drug Administration*

FI: Factor de impacto

IBP: Inhibidores de la bomba de protones

LECSA: Lupus eritematoso cutáneo subagudo

NAC: Neumonía adquirida en la comunidad

OR: *Odds Ratio*

RA.: Reacciones adversas

SEFV-H: Sistema Español de Farmacovigilancia

SJR: *Scimago Journal & Country Rank*

SNS: Sistema Nacional de Salud

### 3. INTRODUCCIÓN

Los inhibidores de la bomba de protones (IBP) son fármacos que inhiben la secreción ácida del estómago. En España, los fármacos IBP que se encuentran comercializados actualmente son: omeprazol, esomeprazol (isómero óptico del omeprazol), lansoprazol, pantoprazol y rabeprazol (1). Es importante destacar que son de los fármacos más recetados en el Sistema Nacional de Salud (SNS), en especial, el omeprazol que fue el fármaco más consumido en 2010 (2).

Las indicaciones de los IBP aprobadas en España por la Asociación Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) son: tratamiento y prevención de recidivas de úlceras gástricas y duodenales, esofagitis por reflujo, síndrome de Zollinger-Ellison, profilaxis en la gastroenteropatía por Antiinflamatorios No Esteroideos (AINE), profilaxis en la úlcera de estrés, erradicación de *Helicobacter pylori*, hemorragia digestiva alta y dispepsia funcional (2).

Esto se debe a que presentan como acciones farmacológicas:

- Inhibición de la secreción ácida gástrica basal y la inducida por cualquier clase de estímulo, incluida la comida (1); ya que actúan selectivamente inhibiendo la H<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-ATPasa e interfieren en el último paso de la secreción ácida (3).
- Aceleración de la cicatrización de las úlceras duodenales, efecto que se consigue de manera más rápida que con los antihistamínicos cimetidina y ranitidina (3).
- Modificación de la microflora gástrica por la disminución del volumen y la acidez del jugo gástrico (3).
- Aumento de los niveles plasmáticos de gastrina tras tratamientos prolongados (3).

Debido al incremento de pacientes con enfermedad por reflujo gastroesofágico y a la necesidad de gastroprotección en consumidores crónicos de AINE, el consumo de IBP ha aumentado considerablemente en los últimos años. Aunque la mayoría de estos pacientes consume los IBP durante un corto período de tiempo, se calcula que una tercera parte de ellos continúa su consumo durante más de dos años (2).

Una de las principales complicaciones debido al uso prolongado de los IBP es que en numerosos estudios publicados en los últimos años se ha relacionado con la aparición de

Revisión sistemática de las principales reacciones adversas descritas tras el consumo a largo plazo de inhibidores de la bomba de protones



reacciones adversas (RA) y esto ha generado inquietud entre los prescriptores y los pacientes (2).

Debemos recordar que se define como RA producida por un medicamento a cualquier efecto perjudicial o indeseado que se presente tras la administración de las dosis normalmente utilizadas en el hombre para la profilaxis, el diagnóstico o el tratamiento de una enfermedad. Es importante conocer los cuatro tipos de RA que nos podemos encontrar (4):

- Reacciones de tipo A: son consecuencia inseparable del fármaco y ocurre a dosis terapéuticas. Se incrementan a medida que se aumenta la dosis, es decir, son dosis-dependiente.
- Reacciones de tipo B: no son consecuencia de la acción del fármaco, aparecen en casos circunstanciales y cuando el enfermo tiene características especiales.
- Reacciones de tipo C: aparecen tras el tratamiento crónico prolongado del fármaco.
- Reacciones de tipo D: son efectos de aparición diferida en el tiempo, principalmente efectos carcinogénicos y teratogénicos.

Dado el incremento del consumo de IBP en los últimos años, los profesionales sanitarios debemos conocer las posibles RA de estos medicamentos para poder prevenirlas, lograr detectarlas a tiempo y notificarlas cuando se tenga la sospecha de que un paciente esté sufriendo una. En el campo de la enfermería existe una gran responsabilidad y debemos conocer muy bien estas RA ya que las enfermeras son las que más contacto tienen con los pacientes y si un paciente sufre una RA serían las primeras en atenderlo. Pero no es fácil conocer las RA a largo plazo ya que algunas de ellas tienen una baja incidencia, otras son inesperadas con respecto a su mecanismo de acción y muchas veces los ensayos son de corta duración o la exposición al medicamento se realiza en un número reducido de personas (5).

Por lo tanto, que el personal de enfermería conozca las posibles RA de los IBP permitiría mejorar la seguridad de los pacientes detectando con mayor rapidez RA que antes no eran conocidas (5).

Revisión sistemática de las principales reacciones adversas descritas tras el consumo a largo plazo de inhibidores de la bomba de protones

Por eso, el objetivo de este trabajo es identificar, evaluar y revisar las principales evidencias disponibles sobre las reacciones adversas asociadas al consumo de IBP a largo plazo.

#### **4. FORMULACIÓN DE LA PREGUNTA DE ESTUDIO**

Como hemos visto en la introducción, los IBP son fármacos de primera elección en el tratamiento de úlceras gástricas y duodenales, esofagitis por reflujo y síndrome de Zollinger-Ellison. Sin embargo, aunque estos medicamentos son seguros, pueden presentar RA importantes a largo plazo en la práctica clínica.

Es importante que las enfermeras conozcan cuales son las posibles RA de estos medicamentos para poder prevenirlas, detectarlas y notificarlas posteriormente. Además, si se amplían los conocimientos sobre estas RA, mejoraría la seguridad de los pacientes pudiendo detectar en menor tiempo las RA, disminuiría el riesgo de estos medicamentos y se podría proporcionar una mejor educación sanitaria a los pacientes.

Es por ello, que la pregunta de estudio de la presente revisión sistemática será conocer cuáles son las principales RA en el consumo a largo plazo de estos fármacos.

#### **5. METODOLOGÍA**

Para contestar a la pregunta del estudio, se ha realizado una búsqueda bibliográfica en las principales bases de datos con los siguientes criterios de inclusión y de exclusión:

##### **5.1 Criterios de inclusión**

- Idioma: español, gallego, inglés y portugués.
- Selección de publicaciones con un máximo de antigüedad de 10 años.
- Tipo de publicaciones: ensayos clínicos, investigaciones y revisiones.
- Población del ensayo: mayores de 18 años.
- Consumo de IBP superior a 1 año.

Revisión sistemática de las principales reacciones adversas descritas tras el consumo a largo plazo de inhibidores de la bomba de protones

- Intervenciones: IBP actualmente comercializados (omeprazol, esomeprazol, pantoprazol, lansoprazol, rabeprazol).
- Pacientes humanos.

## 5.2 Criterios de exclusión

- Ensayos clínicos, investigaciones y revisiones en los que el consumo de IBP sea inferior a un año de duración.
- Estudios en animales.
- Estudios *in vitro*.
- Artículos en los que no se describan las RA.

## 5.3 Estrategia de búsqueda bibliográfica

Con el objetivo de encontrar la literatura existente sobre este tema, se realizó una búsqueda exhaustiva en las principales bases de datos en ciencias de la salud que son las siguientes: PubMed, Dialnet, Scopus y Web of science; y también se consultaron varios libros de farmacología y medicina.

En primer lugar, se tradujo la pregunta del estudio a términos Mesh y/o Desh; y junto con el empleo de los operadores booleanos se realizó la búsqueda bibliográfica. Después se establecieron los límites de búsqueda necesarios como son el idioma, el año de publicación y el tipo de artículo.

Por último, se realizó una búsqueda bibliográfica de los artículos originales, ensayos clínicos, casos clínicos y revisiones existentes sobre el tema a tratar con el fin de conseguir responder a la pregunta del estudio.

En la Tabla I se muestra el número de artículos, n=953, obtenidos tras utilizar la siguiente estrategia de búsqueda: "Adverse reactions AND proton pump inhibitors AND long term" (Tabla I).

Tabla I: Resultados obtenidos en la búsqueda bibliográfica.

<b>BASE DE DATOS</b>	<b>RESULTADOS</b>
PubMED	309
Dialnet	217
Scopus	187
Web of Science	240

Tras la lectura de títulos y comprobación del cumplimiento de los criterios de inclusión y exclusión, se seleccionaron 45 artículos (Tabla II).

Tabla II: Artículos seleccionados tras la lectura de títulos y comprobación de los criterios de inclusión y exclusión.

<b>BASE DE DATOS</b>	<b>RESULTADOS</b>
PubMED	20
Dialnet	6
Scopus	16
Web of Science	3

Después de la lectura completa y la valoración del contenido de los artículos seleccionados anteriormente, se eligieron 12 artículos para la elaboración de esta revisión sistemática (Tabla III).

Tabla III: Artículos finalmente seleccionados tras haber valorado su contenido.

<b>BASE DE DATOS</b>	<b>RESULTADOS</b>
PubMED	5
Dialnet	2
Scopus	4
Web of Science	1

Revisión sistemática de las principales reacciones adversas descritas tras el consumo a largo plazo de inhibidores de la bomba de protones

#### **5.4 Otras fuentes de información**

Para realizar una búsqueda completa de las reacciones adversas de los IBP, también se han revisado sus fichas técnicas a través de la aplicación del centro de información de medicamentos online (CIMA) de la AEMPS.

### **6. RESULTADOS**

#### **6.1 Artículos seleccionados**

Tras la lectura de los artículos y el análisis de su contenido se seleccionaron 12 artículos, de los cuales 5 son revisiones, 6 son ensayos clínicos y 1 es un caso clínico. De los 8 artículos que aparecen indexados en *Scimago Journal & Country Rank* (SJR), la media del factor de impacto (FI) es de 0,59.

Los 12 artículos seleccionados para la elaboración de este trabajo se recogen en la Tabla IV.

Tabla IV: Características de los artículos seleccionados.

<b>AUTOR</b>	<b>TÍTULO</b>	<b>AÑO</b>	<b>REVISTA</b>	<b>TIPO DE ARTÍCULO</b>	<b>FI</b>
Martínez <i>et al</i> (6)	Consumo crónico de medicamentos IBP y el desarrollo de gastritis atrófica corporal	2008	Revista colombiana de gastroenterología	Ensayo clínico	0,17
Quintana <i>et al</i> (7)	Inhibidores de bomba de protones y riesgo de osteoporosis	2009	Revista colombiana de gastroenterología	Ensayo clínico	0,17
Martí-Cabrera <i>et al</i> (8)	¿Es real el riesgo de osteoporosis y riesgo de fracturas con el uso crónico de inhibidores de la bomba de protones? Efectos a largo plazo de los IBP	2011	Revista de gastroenterología y hepatología	Ensayo clínico	0,22
Pérez J. (9)	Colitis microscópica	2011	Revista de gastroenterología de México	Ensayo clínico	0,34
Martí <i>et al</i> (10)	Inhibidores de la bomba de protones y la homeostasis del calcio	2013	Revista cubana de investigaciones biomédicas	Ensayo clínico	0,19
Othman <i>et al</i> (11)	Community acquired pneumonia incidence before and after proton pump inhibitor prescription: population based study	2016	British Medical Journal	Ensayo clínico	2,89

Revisión sistemática de las principales reacciones adversas descritas tras el consumo a largo plazo de inhibidores de la bomba de protones

Tabla IV (continuación I): Características de los artículos seleccionados.

<b>AUTOR</b>	<b>TÍTULO</b>	<b>AÑO</b>	<b>REVISTA</b>	<b>TIPO DE ARTÍCULO</b>	<b>FI</b>
Marín <i>et al</i> (12)	Poliposis hiperplásica gástrica asociada a la toma inhibidores de la bomba de protones	2010	Revista andaluza de patología digestiva	Caso clínico	-
Pérez G <i>et al</i> (13)	Inhibidores de la bomba, posibles consecuencias de su uso a largo plazo	2011	Revista de la sociedad venezolana de gastroenterología	Revisión sistemática	-
Palencia <i>et al</i> (14)	Inhibidores de la bomba de protones y riesgo de infección	2011	Revista española de quimioterapia	Revisión sistemática	0,35
Bendezú <i>et al</i> (15)	Efectos a largo plazo de los inhibidores de la bomba de protones	2012	Revista andaluza de patología digestiva	Revisión sistemática	-
Madurga (16)	Inhibidores de la bomba de protones y lupus eritematoso cutáneo subagudo	2015	Revista actualidad en farmacología y terapéutica	Revisión sistemática	-
De la Coba <i>et al</i> (2)	Efectos adversos de los IBP: revisión de evidencias y posicionamiento de la Sociedad Española de Patología Digestiva	2016	Revista española de enfermedades digestivas	Revisión sistemática	0,42

FI: Factor de impacto consultado en *Scimago Journal & Country Rank* (SJR).

Revisión sistemática de las principales reacciones adversas descritas tras el consumo a largo plazo de inhibidores de la bomba de protones

Tras analizar los artículos, se encontraron nueve RA a largo plazo de los IBP que se clasifican por patologías en: hipovitaminosis, trastornos electrolíticos, infecciones, inflamaciones, tumoraciones y trastornos del sistema inmune. A continuación, se analizará cada una de las principales RA encontradas.

## **6.2 Hipovitaminosis**

### **6.2.1 Déficit de vitamina B<sub>12</sub>**

El déficit de vitamina B<sub>12</sub> se describe en 2 revisiones sistemáticas (2,15) de los 12 artículos analizados.

Bendezú *et al* (15) en su artículo de revisión analizan un estudio realizado por Termanini *et al* (17) de 131 pacientes con síndrome de Zollinger-Ellison que consumían IBP de forma crónica. En este estudio los autores concluían que los niveles séricos de vitamina B<sub>12</sub> disminuían significativamente tras consumir IBP aproximadamente durante una media de 4,5 años.

De la Coba *et al* (2) en su artículo de revisión describen el estudio observacional que se llevó a cabo en el año 2014 por Lam *et al* (18), donde incluían 25.956 pacientes mayores de 18 años y consumidores de IBP, diagnosticados de déficit de vitamina B<sub>12</sub> y 184.199 controles sanos. Los autores concluyeron que el tratamiento con IBP durante dos o más años se asociaba a un riesgo mayor de déficit de vitamina B<sub>12</sub>.

Es posible, que la hipoclorhidria inducida por los IBP interfiera en la actividad proteolítica del ácido gástrico o favorezca un sobrecrecimiento bacteriano intestinal, en ambos casos, disminuyendo la absorción de la vitamina B<sub>12</sub>; ya que ésta necesita el ácido gástrico para liberarse y unirse a una proteína (15).

## **6.3 Trastornos electrolíticos**

### **6.3.1 Hipomagnesemia**

La hipomagnesemia se describe en 2 revisiones sistemáticas (2,13) de los 12 artículos analizados.

De la Coba *et al* (2) en su artículo de revisión destacan que en 2011 tanto la AEMPS como la *Food and Drug Administration* (FDA), publicaron una nota informativa donde se aconsejaba valorar la hipomagnesemia como RA de los IBP ante la aparición de síntomas compatibles en el tratamiento prolongado con IBP y aconsejan determinar los niveles de

Revisión sistemática de las principales reacciones adversas descritas tras el consumo a largo plazo de inhibidores de la bomba de protones



magnesio al inicio y periódicamente en ciertas situaciones. También hacen referencia a la reciente revisión sistemática y metaanálisis de estudios observacionales de Cheungpasitporn (19), en el que los pacientes que se encontraban a tratamiento con IBP durante un mínimo de un año, tenían un aumento del riesgo asociado estadísticamente significativo entre IBP e hipomagnesemia.

Pérez G *et al* (13) en su artículo de revisión describen que en el estudio transversal de Luk (20), donde se recogieron 693 pacientes que consumían IBP y presentaban hipomagnesemia, se observó que el riesgo de hipomagnesemia puede variar entre los IBP, siendo más alto con el pantoprazol y el más bajo con el esomeprazol.

A pesar de no conocerse completamente el mecanismo biológico de la hipomagnesemia asociada a los IBP, se cree que el aumento de pH producido por estos fármacos alteraría el receptor transitorio del canal potencial de melastatina, reduciendo así el transporte activo del magnesio y su absorción (2).

### 6.3.2 Hipocalcemia

La hipocalcemia se describe en 5 de los 12 artículos analizados, 4 son revisiones sistemáticas (8,10,13,15) y 1 es un ensayo clínico (7).

En mi primer lugar Quintana *et al* (7) en su ensayo clínico llevaron a cabo un estudio de 411 pacientes, el 54% recibían tratamiento con IBP, siendo el omeprazol el principio activo más consumido en un 72,6% de los casos. Los pacientes que recibían IBP en el momento de ser encuestados tenían una mayor prevalencia de fracturas por fragilidad que aquellos que no los tomaban (12,6% frente al 2,6%, respectivamente), con un Odds Ratio (OR) de 5,28 siendo la diferencia estadísticamente significativa.

La primera revisión analizada fue la de Martí *et al* (10), y en su artículo de revisión describen el estudio realizado por Targownik *et al* (21) con 15.792 casos y 47.289 controles, en el que no se encontró una asociación significativa entre el riesgo de fractura secundaria a osteoporosis y el uso de IBP por un período menor a 6 años. Pero, por el contrario, una exposición de 7 años o más fue asociado con un incremento en el riesgo global de fractura (OR =1,92). Además, se encontró un riesgo aumentado de fractura de cadera tras 5 años de exposición a IBP (OR = 1,62) y tras 7 años (OR=4,55).

En la segunda revisión, Pérez G *et al* (13) describieron el estudio de casos y controles de Nakamura *et al* (22) de 124.655 casos y 373.962 controles, en el que se determinó que el

Revisión sistemática de las principales reacciones adversas descritas tras el consumo a largo plazo de inhibidores de la bomba de protones

uso prolongado de IBP aumenta el riesgo de fractura de cadera (OR=1,18) y de fracturas de la columna vertebral (OR=1,6).

En la tercera revisión analizada, Bendezú *et al* (15) describen el estudio realizado en el Reino Unido por Yang *et al* (23) con 150.000 pacientes, donde concluyeron que los pacientes mayores de 50 años a tratamiento con IBP durante más de un año tenían un riesgo incrementado con una incidencia de 2,65 de padecer fractura de cadera y que el riesgo se incrementaba en relación con la dosis.

Por último, en el artículo de revisión de Martí-Cabrera *et al* (8) describen el estudio que llevaron a cabo Corley *et al* (24), donde relacionaron el consumo de IBP durante más de un año con fracturas de cadera y los resultados obtenidos fueron de 2,14 casos/1.000 pacientes/año para la población no expuesta a IBP y 3,24 casos/1000 pacientes/año para la población expuesta al menos a un año de tratamiento con IBP.

## 6.4 Infecciones

El ácido gástrico actúa como una barrera que impide que las bacterias colonicen el tracto digestivo alto, por lo tanto, la hipoclorhidria inducida por los IBP puede llevar a infecciones respiratorias, a través del reflujo o paso de las bacterias entéricas o incluso por permitir la viabilidad de gérmenes que hayan sido ingeridos (2).

### 6.4.1 Neumonía

La neumonía se describe en 3 de los 12 artículos analizados, 2 son revisiones sistemáticas (14,15) y 1 ensayo clínico (11).

En el ensayo clínico de Othman *et al* (11), se realizó un estudio en el que incluyeron 160.000 individuos y demostraron que la tasa de incidencia de neumonía adquirida en la comunidad (NAC) en pacientes tratados con IBP era 1,79 veces mayor que los que no recibían ese tratamiento.

Bendezú *et al* (15) en su artículo de revisión describen el estudio poblacional caso-control realizado por Laheij *et al* (25), que incluyó 364.683 individuos, de los cuales 5.551 desarrollaron neumonía. La incidencia de NAC en el grupo que recibió IBP fue de 2,45/100/año frente a 0,6/100/año en el grupo que no los recibió. El riesgo de desarrollar neumonía entre los consumidores actuales de IBP en comparación con los que habían dejado de tomarlos fue de 1,9.

Revisión sistemática de las principales reacciones adversas descritas tras el consumo a largo plazo de inhibidores de la bomba de protones

En el artículo de revisión de Palencia *et al* (14), se describe el estudio realizado por Rodríguez *et al* (26) de 7.297 casos y 9.993 controles, donde observaron un pequeño aumento en el riesgo de NAC asociado al uso de IBP. El riesgo de neumonía se observó solo en los pacientes que habían iniciado el tratamiento con IBP en los últimos 12 meses, especialmente con dosis altas. El riesgo fue mayor cuando la indicación de los IBP fue por enfermedad péptica, y menor cuando los IBP se prescribieron por enfermedad por reflujo gastroesofágico o como profilaxis por el uso de AINE.

#### **6.4.2 Infecciones entéricas**

Las infecciones entéricas se describen en 2 revisiones sistemáticas (2,14) de los 12 artículos analizados.

De la Coba *et al* (2) en su artículo de revisión describen el metaanálisis de estudios observacionales que llevaron a cabo Leonard *et al* (27), donde evalúan la asociación entre infecciones entéricas y el consumo de IBP y concluyen que existe un aumento del riesgo de infección por *Salmonella* y *Campylobacter* asociado al consumo de IBP con un OR de 2,55.

Palencia *et al* (14) en su artículo de revisión describen el estudio de cohortes realizado por Linsky *et al* (28), de cinco años de duración, donde evalúan el riesgo de recurrencia de la infección por *Clostridium Difficile* (CD) asociado al uso de IBP. Entre más de 1.000 pacientes con infección por CD, el 45% recibían tratamiento con IBP.

#### **6.4.3 Colitis por CD**

La colitis por CD se describe en 1 revisión sistemática (15) de los 12 artículos analizados. Bendezú *et al* (15) en su artículo de revisión describen el estudio poblacional caso-control realizado en Reino Unido por Dial *et al* (29), que incluyó 1.672 casos y estableció que existía un incremento en el riesgo de adquirir una infección por CD con un OR de 2,9 relacionado con el consumo de IBP.

### **6.5 Inflamaciones**

#### **6.5.1 Colitis colagenosa**

La colitis colagenosa se describe en 1 ensayo clínico (9) de los 12 artículos analizados.

Revisión sistemática de las principales reacciones adversas descritas tras el consumo a largo plazo de inhibidores de la bomba de protones

Pérez J *et al* (9) en su ensayo clínico presentaron un estudio prospectivo de la aparición de colitis colagenosa vinculada con el consumo crónico de IBP. Se incluyó en el estudio a 60 pacientes y se compararon lansoprazol y rabeprazol asignados de manera aleatoria. Se confirmó el diagnóstico histopatológico basado en la medición de bandas de colágena con espesor mayor o igual a 10 micras. Se realizó un cuestionario subjetivo de síntomas antes de la colonoscopia para explorar el consumo de fármacos relacionados con la colitis y se confirmó colitis colagenosa en cinco casos, en los cuales los pacientes habían sido tratados con lansoprazol.

### **6.5.2 Gastritis atrófica corporal**

La gastritis atrófica corporal se describe en 1 ensayo clínico (6) de los 12 artículos analizados.

En el ensayo clínico realizado por Martínez *et al* (6), se llevó a cabo un estudio de casos y controles de 311 pacientes con sintomatología digestiva alta para la realización de esofagogastroduodenoscopia y biopsias, de los cuales, 156 personas consumían IBP y 155 no. Se identificaron aquellos pacientes que en su biopsia presentaban cambios de gastritis atrófica corporal y se asignaron los controles teniendo en cuenta pacientes con igual sintomatología, género y edad. En ambos grupos se investigó sobre el consumo de IBP por un período no menor de 3 años. El tiempo promedio de uso de IBP fue de 5,1 años con un rango de 3 a 15 años. La causa más frecuente del uso de los IBP fue la enfermedad por reflujo gastroesofágico en el 53,8%, seguida por la dispepsia en el 46,2%. Los IBP de mayor consumo fueron el omeprazol en el 98% de los casos, seguido del lansoprazol en el 2% restante. Tras contrastar los resultados, se asoció la gastritis atrófica corporal con el consumo de IBP y el OR fue de 0,99 para los pacientes con un consumo crónico de IBP y de 1,13 si además de consumir IBP tenían una infección por *Helicobacter Pylori*.

## **6.6 Tumoraciones**

### **6.6.1 Poliposis hiperplásica gástrica**

La poliposis hiperplásica gástrica se describe en 2 de los 12 artículos analizados, uno es una revisión sistemática (15) y el otro un caso clínico (12).

Revisión sistemática de las principales reacciones adversas descritas tras el consumo a largo plazo de inhibidores de la bomba de protones

Marín *et al* (12) llevaron a cabo un caso clínico en el servicio de digestivo del hospital Alto Guadalquivir en Jaén, donde diagnosticaron a una paciente de poliposis hiperplásica tras una biopsia. La paciente era consumidora crónica de IBP y se decidió suspender el tratamiento con omeprazol y sustituirlo por ranitidina. Pasados 5 meses se realizó una endoscopia de control en la que se objetivó una notable mejoría tanto en el número de pólipos como en su tamaño. Por lo tanto, se concluyó que los pólipos tienen una relación directa con el consumo de IBP de forma crónica.

Bendezú *et al* (15) en su artículo de revisión describieron un estudio caso-control realizado por Jalving *et al* (30) que incluyó 599 pacientes, y se encontró un riesgo incrementado de pólipos fúndicos en pacientes a tratamiento con IBP durante más de un año al compararlo con quienes lo usaron por menor tiempo.

En la mayoría de los casos los pólipos gástricos son encontrados de manera casual al realizar una endoscopia digestiva alta por cualquier motivo, siendo en general asintomáticos. Los pólipos hiperplásicos constituyen el 75% de los pólipos gástricos, y generalmente son únicos y de pequeño tamaño, aumentando su prevalencia en gastritis crónicas (15).

## **6.7 Trastornos en el sistema inmunitario**

### **6.7.1 Lupus eritematoso cutáneo subagudo (LECSA)**

El LECSA se describe en 1 revisión sistemática (16) de los 12 artículos analizados.

Madurga (16) en su artículo de revisión destacó que la evaluación europea, en la investigación que llevó a cabo sobre los IBP y su posible relación con casos de LECSA, concluyó que existe una posible asociación entre la administración de IBP y la aparición de LECSA al comprobar la mejoría del paciente tras la suspensión del medicamento y la reaparición del cuadro clínico tras su reintroducción.

## **6.8 Reacciones adversas recogidas en la ficha técnica de los principales IBP**

También se han analizado las fichas técnicas de los cinco IBP comercializados en España. Las reacciones adversas que constan en dichas fichas, clasificadas por nivel de frecuencia y sin tener en cuenta la duración del tratamiento son las siguientes (31,32,33,34,35):

Revisión sistemática de las principales reacciones adversas descritas tras el consumo a largo plazo de inhibidores de la bomba de protones

- **Frecuentes**

- Cefalea, dolor abdominal, estreñimiento, diarrea, flatulencia, náuseas/vómitos, pólipos de las glándulas fúndicas (benignos), fatiga, dolor de espalda (rabeprazol), tos (rabeprazol), faringitis (rabeprazol), rinitis (rabeprazol).

- **Poco frecuentes**

- Insomnio, mareos, parestesia, somnolencia, vértigo, aumento de las enzimas hepáticas, dermatitis, prurito, exantema, urticaria, fractura de cadera, muñeca y columna vertebral, calambres en las piernas (rabeprazol) malestar general, edema periférico (esomeprazol), trombocitopenia, eosinofilia (lansoprazol), leucocitopenia, pancitopenia, edema, infección del trato urinario (rabeprazol), dolor de pecho (rabeprazol), bronquitis (rabeprazol), sinusitis (rabeprazol).

- **Raras**

- Leucopenia, trombocitopenia, reacciones de hipersensibilidad, hiponatremia, agitación, depresión, confusión, alteración del gusto, visión borrosa, broncoespasmo (esomeprazol y omeprazol), sequedad bucal, estomatitis, candidiasis gastrointestinal, hepatitis, alopecia, fotosensibilidad, artralgias, mialgia, nefritis intersticial, aumento de la sudoración, alopecia, anemia, petequias (lansoprazol), fiebre, hiperhidrosis, angioedema, anorexia, impotencia (lansoprazol), anemia (lansoprazol), aumento de peso (rabeprazol).

- **Muy raras**

- Agranulocitosis, pancitopenia, agresividad, alucinaciones, alteración del gusto, insuficiencia hepática, eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, debilidad muscular, ginecomastia, shock anafiláctico (lansoprazol).

- **Frecuencia desconocida**

- Hipomagnesemia, hipopotasemia (pantoprazol), hipocalcemia (pantoprazol), colitis microscópica, lupus eritematoso cutáneo subagudo, espasmo muscular (pantoprazol).

En este listado se ha señalado entre paréntesis las que se producen solo en un principio activo y no en todos los IBP.

Revisión sistemática de las principales reacciones adversas descritas tras el consumo a largo plazo de inhibidores de la bomba de protones

## 7. DISCUSIÓN

Como ya hemos comentado, los IBP son de los fármacos más consumidos en España actualmente, debido al incremento de pacientes con enfermedad por reflujo gastroesofágico y a la necesidad de gastroprotección en el consumo crónico de AINE (2). Aunque por lo general son fármacos seguros, pueden presentar RA importantes si se consumen durante largos períodos de tiempo.

En este trabajo nos planteamos la pregunta sobre las posibles RA tras el consumo a largo plazo de los IBP y para ello se realizó una búsqueda bibliográfica de 12 artículos y se completó la revisión con la información recogida en las fichas técnicas de cada IBP.

Se encontraron 10 RA tras el consumo de IBP a largo que son: déficit de vitamina B<sub>12</sub>, hipomagnesemia, hipocalcemia, neumonía, infecciones entéricas, colitis por CD, colitis colagenosa, gastritis atrófica corporal, poliposis hiperplásica gástrica y LECSA. Estas RA no son leves, y por lo tanto tienen una repercusión clínica.

La RA más destacada y recogida en mayor número de artículos (7,8,10,13,15) fue la hipocalcemia, pudiendo provocar diversas fracturas óseas, especialmente de cadera, y con una incidencia mayor en las personas mayores de 50 años, especialmente mujeres. En 2009 fue publicado por Roux *et al* (36) el primer estudio retrospectivo de casos y controles que confirma los hallazgos observados previamente. En ese estudio, 1.221 mujeres posmenopáusicas fueron seguidas durante 6 años y se encontró, en aquellas que recibían omeprazol, una incidencia de fractura vertebral de 1,89/100 persona/año comparado con 0,60/100 personas/año en aquellas que no recibieron el IBP.

En otras RA también se ve incrementado el riesgo en determinados pacientes como en el caso de la neumonía, que el riesgo es mayor en pacientes con enfermedad péptica y en la gastritis atrófica corporal, que el riesgo aumenta si el paciente tiene una infección por *Helicobacter Pylori*.

Por lo tanto, hay que destacar la importancia de identificar a los pacientes con mayores probabilidades de presentar RA a los IBP y sería recomendable que se realizaran estudios sobre los IBP en la población con mayor riesgo de sufrir RA. Es importante que el área de la enfermería conozca esas personas de riesgo para que vigile de una manera más cercana las posibles RA a IBP.

Revisión sistemática de las principales reacciones adversas descritas tras el consumo a largo plazo de inhibidores de la bomba de protones

También, es importante resaltar que, aunque en el trabajo nos hemos referido a los principios activos como grupo farmacológico IBP, no todos producen las mismas RA. Por ejemplo, la hipomagnesemia varía su incidencia dependiendo del tipo de IBP, siendo más alta con el pantoprazol y más baja con el esomeprazol (20). En la hipocalcemia y la gastritis atrófica corporal el riesgo es mayor con el omeprazol (6,7) y en la colitis colagenosa con el lansoprazol (9).

Además, después de haber revisado las fichas técnicas de cada principio activo (31,32,33,34,35), se ha comprobado que todos presentan en común ciertas RA pero que cada principio activo presenta RA que no se producen en los demás.

Por lo tanto, es muy importante que los profesionales sanitarios tengan un alto conocimiento a nivel farmacológico para poder detectar que principio activo es mejor para cada paciente. En el campo de la enfermería esto es de vital importancia ya que es el área que más cerca y mejor conoce a los pacientes.

Es importante destacar que el número de estudios encontrados sobre nuestra pregunta de estudio es limitado y actualmente todavía no existe evidencia científica suficiente sobre el tema. En la actualidad, los beneficios del tratamiento con IBP tanto a corto como a largo plazo superan los posibles riesgos o RA, siempre y cuando la indicación clínica de su administración, además de la dosis y duración del tratamiento sean las adecuadas. Por lo tanto, desde el campo de la enfermería debemos ser capaces de transmitir esta información a los pacientes, pero siempre estar alerta de las posibles complicaciones que puedan surgir. Además, es importante que en la práctica clínica se realice formación continuada sobre farmacología para que el área de la enfermería conozca los nuevos avances que, en este caso, se realicen sobre las RA en los pacientes tratados a largo plazo con IBP.

Un nuevo concepto que se está empezando a evaluar en los pacientes tratados con IBP es la deprescripción, que permite valorar la adecuada indicación y el balance beneficio-riesgo; y comentar con el paciente la duración inicial del mismo y la necesidad de su revisión (37). Se debe prevenir el uso injustificado de dosis altas y de tratamientos

Revisión sistemática de las principales reacciones adversas descritas tras el consumo a largo plazo de inhibidores de la bomba de protones



prolongados, y se recomienda intentar, al menos una vez al año, retirar el tratamiento o disminuir la dosis, excepto en ciertas patologías como el esófago de Barret (37).

Por lo tanto, se deben destinar esfuerzos a evitar la prescripción inadecuada y a informar a los pacientes de la duración adecuada de su tratamiento y de cómo evitar otros factores de riesgo asociados a estas RA.

Por último, como profesionales de la salud, es necesario conocer los diversos riesgos que pueden presentar los pacientes con la administración de medicamentos. Además, tras la aprobación del Real Decreto 1302/2018, de 22 de octubre (38), las enfermeras podemos prescribir, y esto conlleva una mayor responsabilidad. Reconocer una RA es lo más importante para poder empezar a tratarla lo antes posible y mejorar la seguridad de los pacientes. La enfermera es la encargada de administrar la medicación, por lo que debe conocer las manifestaciones de las RA para poder actuar en caso de encontrarse con una de ellas y proporcionar educación sanitaria a los pacientes (5).

## 8. CONCLUSIONES

Tras la realización de este TFG se ha llegado a las siguientes conclusiones:

1. Las principales RA tras el consumo a largo plazo de los IBPs son: déficit de vitamina B<sub>12</sub>, hipomagnesemia, hipocalcemia, neumonía, infecciones entéricas, colitis por CD, colitis colagenosa, gastritis atrófica corporal, poliposis hiperplásica gástrica y LECSA.
2. Las RA más destacada y recogida en mayor número de artículos fue la hipocalcemia, pudiendo provocar diversas fracturas óseas, especialmente de cadera.
3. El papel de la enfermería es fundamental en la detección precoz de las RA a estos fármacos ya que estamos continuamente en contacto con el paciente y somos las

Revisión sistemática de las principales reacciones adversas descritas tras el consumo a largo plazo de inhibidores de la bomba de protones

encargadas de administrar la medicación, por lo que necesitamos conocer estas RA para mejorar la salud de nuestros pacientes y proporcionarles educación sanitaria.

## 9. BIBLIOGRAFÍA

1. Lorenzo P, Moreno A, Lizasoain I, Leza J, Moro M, Portolés A. Velázquez, farmacología básica y clínica. 18th ed. Madrid: Panamericana: 2015; 569-574.
2. De la coba C, Júdez J, Linares A, Rodríguez E, Vera I, Aguilera L, Álvarez A *et al.* Efectos adversos de los inhibidores de la bomba de protones: revisión de evidencias y posicionamiento de la Sociedad Española de Patología Digestiva. *Rev Esp Enferm Dig.* 2016; 108 (4): 207-224.
3. Velasco A, San Román L, Serrano J, Martínez R, Cadavid M.I. Farmacología fundamental. Madrid: Mcgraw-Hill; 2008; 551-558.
4. Laporte J.R, Tognoni G. Principios de epidemiología del medicamento. 2ª ed. Madrid. Masson-Salvat: 1993; 95-102.
5. Zurita A, Reis J, Ripa I, Jiménez A, Díaz A, Oroviogicoechea C. Rol de las enfermeras en la notificación de reacciones adversas medicamentosas. *Rev Enferm Clínica.* 2015; 25 (5): 239-244.
6. Martínez J.D, Henao S.C. Consumo crónico de medicamentos inhibidores de la bomba de protones (IBP) y el desarrollo de gastritis atrófica corporal. *Rev colomb gastroenterol.* 2008; 22 (4): 302-307.
7. Quintana M.A, Otero W, Melgar C. Inhibidores de bomba de protones y riesgo de osteoporosis. *Rev Col Gastroenterol.* 2009; 24 (2): 169-179.

8. Martí-Cabrera M, Martí-Masaneta M, Esplugues J. ¿Es real el riesgo de osteoporosis y riesgo de fracturas con el uso crónico de inhibidores de la bomba de protones? *Rev Gastroenterol hepatol*. 2011; 34 (4): 271-277.
9. Pérez J. Colitis microscópica. *Rev Gastroenterol Mex*. 2011; 1 (76): 72-74.
10. Martí M, Martí-Masanet M, Ríos C, Polo M, Esplugues J.V. Inhibidores de la bomba de protones y la homeostasis del calcio. *ECIMED*. 2013; 32 (4): 431-444.
11. Othman F, Crooks J, Card T. Community acquired pneumonia incidence before and after proton pump inhibitor prescription: population based study. *BMJ*. 2016; 35 (5): 1-9.
12. Marín M, Puente J.J, Domínguez J.L, Bernal E. Poliposis hiperplásica gástrica asociada a la toma de inhibidores de la bomba de protones. *RAPD online*. 2010; 33 (6): 1-5.
13. Pérez G, Pérez L. Inhibidores de bomba, posibles consecuencias de su uso a largo plazo. *GEN*. 2011; 65 (4): 376-379.
14. Palencia E, Sánchez B, Escobar I, Gómez M.L. Inhibidores de la bomba de protones y riesgo de infección. *Rev Esp Quimioter*. 2011; 24 (1): 4-12.
15. Bendezú R.A, Patrón O, Lázaro M, Suárez J.F, Vega J.L. Efectos a largo plazo de los inhibidores de la bomba de protones. *RAPD online*. 2012; 35 (1): 1-8.
16. Madurga M. Inhibidores de la bomba de protones (IBP) y lupus eritematoso cutáneo subagudo. *AFT*. 2015; 13 (3): 191.
17. Termanini B, Gibril F, Sutliff V, et al. Effect of long-term gastric acid suppressive therapy on serum vitamin B12 levels in patients with Zollinger-Ellison syndrome. *Am J Med*. 1998; 10 (4): 422-430.

Revisión sistemática de las principales reacciones adversas descritas tras el consumo a largo plazo de inhibidores de la bomba de protones

18. Lam J, Schneider J, Zhao W, et al. Proton pump inhibitor and histamine 2 receptor antagonist use and vitamin B-12 deficiency. *JAMA*. 2013; 310 (24): 35-42.
19. Cheungpasitporn W, Thongprayoon C, Kittanamongkolchai W, et al. Proton pump inhibitors linked to hypomagnesemia: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Ren Fail*. 2015; 37 (12): 37-41.
20. Luk C, Parsons R, Lee Y, et al. Proton pump inhibitor-associated hypomagnesemia: ¿What do FDA data tell us? *Ann Pharmacother*. 2013; 47 (7): 73-80.
21. Targownik L, Lix L, Metge C. Use of proton pump inhibitors and risk of osteoporosis-related fractures. *CMAJ*. 2008; 179 (3): 19-26.
22. Nakamura M, Arisawa T, Shibata Y, *et al*. Prospective study of collagenous colitis onset associated with long term administration of proton pump inhibitors. 2011; 51(3): 253-263.
23. Yang Y, Lewis J, Epstein S, et al. Long-term proton pump inhibitor therapy and risk of hip fracture. *JAMA*. 2006; 29 (6): 2947-2953.
24. Corley D, Kubo A, Zhao W, *et al*. Proton pump inhibitors and histamine-2 receptor antagonists are associated with hip fractures among at-risk patients. *Gastroenterology*. 2010; 13 (9): 93-101.
25. Laheij, Sturkenboom M, Hassing R, *et al*. Risk of community-acquired pneumonia and use of gastric acid-suppressive drugs. *JAMA*. 2004; 29 (2): 1955-1960.
26. Rodriguez L, Ruigomez A, Wallander M, Johansson S. Acid-suppressive drugs and community-acquired pneumonia. *Epidemiology*. 2009; 20 (8): 1-6.

27. Leonard J, Marshall J, Moayyedi P. Systematic review of the risk of enteric infection in patients taking acid suppression. *Am J Gastroenterol.* 2007; 102 (20): 47-56.
28. Linsky A, Gupta K, Lawler E, Fonda J, Hermos J. Proton pump inhibitors and risk for recurrent *Clostridium difficile* infection. *Arch Intern Med.* 2010; 170 (77): 2-8.
29. Dial S, Delaney J, Barkun A, *et al.* Use of Gastric Acid–Suppressive Agents and the Risk of Community-Acquired *Clostridium difficile*–Associated Disease. *JAMA.* 2005; 29 (4): 2989-2995.
30. Jalving M, Koornstra J, Gotz J, *et al.* High-grade dysplasia in sporadic fundic gland polyps: a case report and review of the literature. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2003; 15 (1): 1229-1233.
31. Gobierno de España. Ministerio de Sanidad. Ficha técnica del Omeprazol.  
[https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/64186/FT\\_64186.html.pdf](https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/64186/FT_64186.html.pdf).
32. Gobierno de España. Ministerio de Sanidad. Ficha técnica del Esomeprazol.  
[https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/73218/FT\\_73218.html.pdf](https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/73218/FT_73218.html.pdf).
33. Gobierno de España. Ministerio de Sanidad. Ficha técnica del Pantoprazol.  
[https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/70025/FT\\_70025.html.pdf](https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/70025/FT_70025.html.pdf).
34. Gobierno de España. Ministerio de Sanidad. Ficha técnica del Lansoprazol.  
[https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/78840/FT\\_78840.html.pdf](https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/78840/FT_78840.html.pdf).
35. Gobierno de España. Ministerio de Sanidad. Ficha técnica del Rabeprazol.  
[https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/73502/FT\\_73502.html.pdf](https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/73502/FT_73502.html.pdf).

36. Roux C, Briot K, Gossec L, Kolta S, Blenk T, Felsenberg D, *et al.* Increase in vertebral fracture risk in postmenopausal women using omeprazole. *Calcif Tissue Int.* 2009; 84 (1): 13-9.
37. Aguilera L, Martín C, Albillos A. Consideraciones prácticas en el manejo de los inhibidores de la bomba de protones. *Rev Esp Enferm Dig.* 2016; 108 (3): 145-153.
38. Agencia Estatal. Boletín Oficial del Estado. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. Real Decreto 1302/2018, de 22 de octubre.  
<https://www.boe.es/boe/dias/2018/10/23/pdfs/BOE-A-2018-14474.pdf>.