



Revisión

Lo que un médico de familia debe de saber sobre los inhibidores de la bomba de protones

Emiliano Enríquez-Gutiérrez^{a,*}, María Jesús Hernández-Arroyo^b, Eva Sánchez-Martín^a, Alfonso Díaz-Madero^b, María Consolación Teijeiro-Bermejo^c, Elena Sáez-Rodríguez^c

^aCentro de Salud Parada del Molino. Zamora. ^bServicio de Farmacia de Atención Primaria. Gerencia de Asistencia Sanitaria. Zamora.

^cUnidad Docente de Medicina Familiar y Comunitaria. Gerencia de Asistencia Sanitaria. Zamora

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 9 de abril de 2017

Aceptado el 14 de julio de 2017

On-line el 21 de diciembre de 2018

Palabras clave:

Atención primaria
 Inhibidores de la bomba de protones
 Indicaciones
 Seguridad del tratamiento
 Retirada de tratamiento

Keywords

Primary care
 Proton pump inhibitors
 Indications
 Safety of the treatment
 Withdrawal of prescription

R E S U M E N

El ácido clorhídrico cumple múltiples funciones en el sistema gastrointestinal. El consumo de inhibidores de la bomba de protones (IBP) se ha incrementado de forma notoria en los últimos años influido por su consideración como un simple "protector gástrico" sin prácticamente efectos adversos.

Las indicaciones de uso (profilaxis y tratamiento de las enfermedades ácido-pépticas) no han variado sustancialmente en los últimos años; sin embargo, han proliferado los estudios sobre su seguridad (principalmente a largo plazo) sin que ninguno demuestre una certeza clara y creen incertidumbres entre los prescriptores. La retirada de prescripción, cuando está indicada, debe realizarse de manera escalonada.

Los IBP son fármacos no exentos de riesgo y deben prescribirse cuando existe una indicación adecuada, a la menor dosis eficaz, durante el menor tiempo posible y reevaluando periódicamente la necesidad de tratamiento. Es precisa una formación continuada para garantizar la adecuación de uso de los IBP.

© 2018 Sociedad Española de Médicos Generales y de Familia.

Publicado por Ergon Creación, S.A.

What a family doctor should know about proton pump inhibitors

A B S T R A C T

Hydrochloric acid fulfills multiple functions in the gastrointestinal tract. Proton pump inhibitors (PPI) which suppress acid secretion, has been promoted as "gastric protectors" without major adverse effects. As a result, the number of prescriptions of PPIs is increasing significantly.

Main indications (prophylaxis and treatment of acid-peptic diseases) have not changed substantially in the recent years; however, in numerous safety studies the long-term security of PPIs is questioned leading to uncertainty among prescribers. If the withdrawal of

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: eenriquez@saludcastillayleon.es (E. Enríquez Gutiérrez).

<http://dx.doi.org/10.24038/mgyf.2018.046>

2254-5506 / © 2018 Sociedad Española de Médicos Generales y de Familia

prescription was necessary it shall be reduced gradually before its final withdrawal. In fact, the use of PPI might be associated with important side effects.

Therefore PPI shall be prescribed only in case of clear indication, at the lowest effective dose, for the shortest possible time and the need for treatment continuation shall be reviewed periodically. Continuous training for prescribers is required in order to guarantee the adequate use of PPI.

© 2018 Sociedad Española de Médicos Generales y de Familia.
Published by Ergon Creación, S.A

Introducción

El ácido clorhídrico, producto de la secreción de las células parietales gástricas, cumple múltiples funciones en el sistema gastrointestinal. La característica más importante para la secreción ácida es la presencia de la bomba de protones en la célula parietal, una enzima ATPasa H⁺/K⁺ específica que permite la secreción gástrica; sin embargo, los tejidos del estómago están capacitados para soportar dichas concentraciones de ácido gracias a la barrera protectora¹.

El tratamiento farmacológico de las enfermedades ácido-pépticas y la profilaxis de los trastornos relacionados han variado en las últimas décadas, desde el empleo de antiácidos y el posterior uso de antagonistas de los receptores de la histamina (antiH₂), hasta el uso de los inhibidores de la bomba de protones (IBP)^{2,3}, que son los antiulcerosos más utilizados en la actualidad. Estos inactivan de manera irreversible la bomba H⁺/K⁺ATPasa gástrica y son los supresores más potentes de la secreción gástrica^{3,4}, pues disminuyen un 80-95 % la producción diaria de ácido; aunque la vida media de los IBP es corta (1-2 horas^{5,6}), sus efectos se mantienen hasta la síntesis de nuevas bombas de protones que regeneren la secreción ácida⁵⁻⁷. Para que las bombas de protones puedan ser inhibidas deben estar activas (70 % por la mañana), momento en que se recomienda realizar el tratamiento^{5,7}.

El consumo de fármacos antiulcerosos se ha incrementado de forma notoria en los últimos años⁴ (310,4 %) fundamentalmente a expensas de IBP (más del 500 %). Estos han pasado de representar el 65,4 % de antiulcerosos en 2000 al 96,2 % en 2012³. La consideración de los IBP como un simple "protector gástrico" sin prácticamente efectos adversos, ha disparado su utilización sin una indicación clara^{5,8,9} o incluso por síntomas no asociados a hipersecreción ácida⁶. En España se prescribe IBP un 70 % por encima de la media europea^{5,10}.

Los IBP comercializados en España (Tabla 1) presentan diferencias farmacodinámicas; sin embargo, no se ha demostrado que se traduzcan en desigualdades clínicamente significativas^{11,12}, por lo que en la práctica clínica se consideran intercambiables a dosis equipotentes^{4,10,13}. El omeprazol es el IBP con más experiencia del grupo, el que posee más datos de

seguridad y el más coste-efectivo^{4,14}. Por ello se recomienda realizar una buena selección del principio activo¹³.

Indicaciones

Las indicaciones de uso de los IBP^{4,10,14} y las dosis precisas se reflejan en la tabla 2, en la que se muestran las indicaciones aprobadas por la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS); en la tabla 3 se muestran las recomendaciones de uso de IBP en profilaxis de gastropatía por fármacos, según las guías clínicas⁴. Se aconseja que la pauta de IBP sea en dosis única diaria 30-60 minutos antes⁵ de la primera comida del día⁷, aunque puede realizarse en otro momento si la anamnesis lo aconseja, especialmente en los no respondedores. Debido a la demora en la inhibición de la secreción ácida óptima (66 % a los 5 días de tratamiento), el uso inicial (dos o tres primeros días) de dosis de IBP dos veces al día puede conseguir una más rápida inhibición de la secreción ácida. No se deben administrar los IBP junto a fármacos antiH₂; si fuera necesario, debe realizarse por separado, por ejemplo IBP con la primera comida del día y antiH₂ con la cena⁷.

En la indicación de prevención de gastropatía inducida por AINE, la duración del tratamiento dependerá del AINE (incluyendo inhibidores de la ciclooxigenasa-2)^{4,8} y del tiempo de tratamiento. Los pacientes polimedicados sin factores de riesgo adicionales no precisan gastroprotección con IBP^{4,9,11,14}. En esta indicación, los IBP parecen ser más efectivos que los antiH₂ y que el misoprostol⁷, pero posiblemente esta sea la indicación que más comúnmente se aplica mal¹¹, pues se sobrestima el riesgo de gastropatía y se pauta a pacientes con bajo o nulo riesgo gastrolesivo⁴ (Tabla 2).

Seguridad de utilización

Los IBP presentan complicaciones por su uso. Los efectos adversos más comunes son leves⁶, como cefalea, estreñimiento, diarrea, dispepsia y erupciones cutáneas^{6,15}, y más frecuentes

Tabla 1 – Dosis equipotenciales de los IBP¹¹.

Omeprazol	Esomeprazol	Lansoprazol	Pantoprazol	Rabeprazol
10 mg	10 mg	15 mg	20 mg	10 mg
20 mg	20 mg	30 mg	40 mg	20 mg
40 mg	40 mg	60 mg	80 mg	40 mg

Tabla 2 – Indicaciones y posologías autorizadas por la AEMPS para los IBP²³.

	Omeprazol	Lansoprazol	Pantoprazol	Rabeprazol	Esomeprazol
ERGE	10-40 mg/24 h (4-8 semanas)	15-30mg/24 h (4-8 semanas)	40 mg/24 h (4-8 semanas)	10-20 mg/24 h (4-8 semanas)	40 mg/24 h (4-8 semanas)
Erradicación de <i>H. pylori</i> ^a	20 mg/12 h (7 días)	30 mg/ 12 h (7 días)	40 mg/12 h (7 días)	20 mg/12 h (7 días)	20 mg/12 h (7 días)
Síndrome. Zollinger Ellison	60-120 mg /24 h	60-180 mg/ 24 h	80-160 mg/24 h	60-120 mg/24 h	40 mg/12 h hasta 160 mg/24 h
Tto. ulcus gástrico	20 mg/24 h (4-8 semanas)	30 mg/24 h (4-8 semanas)	20-40 mg/24 h (4-8 semanas)		—
Tto. ulcus duodenal	20 mg/24 h (2-4 semanas)	30 mg/ 24 h (4 semanas)	40 mg/ 24 h (2-4 semanas)	20 mg/24 h (4-8 semanas)	—
Prevención de gastropatía inducida por AINE en pacientes de alto riesgo de sangrado ^b	20 mg/24 h	15 mg/ 24 h	20 mg / 24 h	No indicado	20 mg / 24 h
		Si fracasa el tto. pautar 30 mg/24 h			
Indicadas por AINE:					
• Tto. de úlceras gástricas	20 mg/24 h (4-8 semanas)	30 mg/24 h (4-8 semanas)	—	—	20 mg / 24 h (4-8 semanas)
• Tto. de úlceras duodenales	20 mg/24 h (4-8 semanas)	30 mg/24 h (4-8 semanas)	—	—	—

ERGE: enfermedad por reflujo gastroesofágico. *H. pylori*: *Helicobacter pylori*. Tto: tratamiento. AINE: antiinflamatorios no esteroideos
Como indicaciones que no figuran en las fichas técnicas, se citan en abundantes protocolos y artículos, la esofagitis eosinofílica, la insuficiencia pancreática exocrina y la dispepsia no investigada sin factores de riesgo⁶⁻⁸.
^aLas recomendaciones actuales del tratamiento de erradicación de *H. pylori* contemplan pautas de 10-14 días.
^bLa prevención de gastropatía inducida por AINE está indicada en pacientes que reciben un AINE durante largos periodos de tiempo o a altas dosis y que además presenta alguno de los siguientes factores de riesgo adicionales: edad superior a 65 años, historia de ulcus previo, hemorragia digestiva previa, complicaciones ulcerosas previas, uso concomitante con otros AINE, uso concomitante de corticoides, uso concomitante de anticoagulantes orales, enfermedad concomitante grave o ante dosis elevadas de AINE.

Tabla 3 – Profilaxis de gastropatías por fármacos^{4,11}.

	Antecedentes HDA o úlcera péptica	Asociados a otros fármacos gastrolesivos	No asociados a otros fármacos gastrolesivos	
			> 65 años	< 65 años
AINE agudo o crónico	Sí	Sí	Sí	No
Antiagregantes	Sí	Sí (incluida doble antiagregación)	Sí con AAS ^a No con clopidogrel ^b	No
Anticoagulantes	Sí	Sí	Individualizar ^a	No
Corticoides	Individualizar ^a	Sí	No	No
ISRS y venlafaxina	Individualizar ^a	Sí	No ^a	No
Polimedicación (excluidos anteriores). Analgésicos	No	No	No	No

HDA: Hemorragia digestiva alta. AAS: ácido acetilsalicílico. AINE: antiinflamatorios no esteroideos. ISRS: inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina
^aNo hay evidencia clara ni unanimidad en las recomendaciones de distintos autores
^bNo hay unanimidad en las recomendaciones. El uso de IBP podría reducir la actividad antiagregante de clopidogrel, con mayor riesgo de eventos cardiovasculares aterotrombóticos. Individualizar tratamientos.

que con antiH₂¹⁵; sin embargo, los que preocupan son otros más graves y que se suelen presentar en tratamientos prolongados^{7,13}. El riesgo aumenta de manera progresiva según aumenta el tiempo del tratamiento, por lo que se aconseja la reevaluación de uso a las 4-8 semanas¹⁶⁻¹⁹. Entre estas complicaciones podemos citar:

- Fracturas por mecanismo desconocido^{4,6,15,20,21}: el riesgo es de magnitud superior al efecto protector de los bisfosfonatos⁹, que además tienen disminuido el efecto terapéutico por el uso de IBP.
- Infección en el tracto gastrointestinal por *Clostridium difficile*^{4,5,7,8,20}. También ha sido descrita una asociación débil con neumonías^{6,20} principalmente al comienzo del tratamiento con IBP^{4-7,21} (también en tratados con fármacos antiH₂)⁷.
- Enfermedad renal, tanto aguda como crónica^{5,8,18,21,22}, con mayor riesgo en pautas de dos veces al día^{4,7,20,23}, que no parece presentarse con antiH₂^{5,7,21} y que aumenta con el uso concomitante de AINE; con frecuencia se presenta como nefritis intersticial aguda^{5,7,8,20} no dosis-dependiente^{4,5,7}.
- Hipomagnesemia, principalmente en tratamientos de larga duración^{5-7,20,21} y en uso concomitante con digoxina

o fármacos que disminuyen la magnesemia^{4,21} (diuréticos de asa o tiazídicos, por ejemplo), en que se debe valorar el control de la magnesemia^{6,21}. Para la corrección de la hipomagnesemia se exige la suspensión del IBP^{4,5,7,20}.

- Infecciones en pacientes con cirrosis, como la infección por *Clostridium difficile* y la peritonitis bacteriana espontánea^{4,6}.
- No ha podido aclararse si se asocia a un aumento del riesgo cardiovascular^{4,18,20} y si este está en relación al uso de IBP o a la asociación IBP-clopidogrel, aunque por su elevada morbi-mortalidad⁶ no se debe minusvalorar.
- Se ha asociado a colitis microscópica⁷.
- Otras complicaciones no claramente constatadas son la disminución de la absorción de calcio (se recomienda la suplementación con citrato cálcico)⁷, hierro, levotiroxina y vitamina B₁₂^{4,7,8,15,18} (sin importancia clínica al poder ser suplementados; por tanto, no se recomienda el control analítico)⁷, hipoparatiroidismo⁵, inducción de hipergastrinemia^{5,7}, gastritis atrófica⁷ y desarrollo de tumores gástricos (pólipos del fundus gástrico⁸ –regresan con la supresión del IBP– y neoplasias inducidas por gastrina)⁵; se encuentra en discusión la relación con el cáncer de estómago^{5,8} y si esta está relacionada con la presencia de *Helicobacter pylori*. También se ha relacionado el uso de IBP con demencia^{5,18}. En la actualidad se estudia un posible aumento de la mortalidad asociada a los tratamientos muy prolongados^{7,18}.

Interacciones

Se han descrito también interacciones de los IBP con numerosos fármacos por dos mecanismos:

- Alteración del pH gástrico, que puede alterar su absorción (itraconazol, atazanavir, nelfinavir, digoxina, furosemida, levotiroxina, ácido acetilsalicílico y nifedipino)^{8,10}.
- Metabolización hepática de los IBP (principalmente con omeprazol y esomeprazol)⁷ a través del citocromo P450 –esencialmente por las isoenzimas CYP2C19 Y CYP3A4–, (fenitoína, diazepam, warfarina o acenocumarol, flurazepam, triazolam, midazolam, alprazolam y clonazepam, por ejemplo)^{7,8,10,23}.

La mayoría de los IBP presenta mayor afinidad por la CYP2C19 que por la CYP3A4; esta vía se reserva para cuando la principal se encuentra saturada. En la CYP2C19 se han demostrado polimorfismos que producen alteraciones en el metabolismo y en la vida plasmática del fármaco, que clasifica en metabolizadores rápidos y lentos²⁴ de IBP con distinta respuesta terapéutica e interacciones farmacológicas^{7,15}. En nuestro país la tasa de metabolizadores rápidos es muy reducida⁷.

El uso simultáneo con claritromicina aumenta los niveles plasmáticos de ambos, lo que puede contribuir a aumentar la tasa de erradicación de *Helicobacter pylori*.

La relevancia clínica de la interacción de los IBP con clopidogrel, en posible relación con el citocromo P450^{6,7,23}, no está clara: mientras unos afirman que no tiene relevancia clínica, otros encuentran un incremento significativo de acontecimientos cardiovasculares²⁰. La FDA y la AEMPS²⁵ alertan de que no debe utilizarse omeprazol y esomeprazol^{4,8,11} en pacientes en tratamiento con clopidogrel, y recomiendan pantoprazol o, como alternativa más segura, ranitidina.

Tabla 4 – Técnicas de retirada de la medicación^{17,19,26} y su recomendación²⁶.

Técnica	Recomendación
Suspensión brusca	Fuerte recomendación, baja calidad evidencia
Disminución de dosis	
Prescripción a demanda	
Sustitución por antiH ₂	Débil recomendación, moderada calidad evidencia

Retirada de medicación

Dada la alta inadecuación de uso, que conlleva un riesgo evitable, se recomienda una reevaluación periódica de la continuidad y su retirada si fuera preciso⁵.

La reevaluación ha de valorarse tras 4-8 semanas de tratamiento, sobre todo si las dosis son elevadas, o la pauta es de dos dosis diarias⁷. Se proponen varias técnicas de actuación^{17,19,26} (Tabla 4), aunque ninguna ha demostrado ser más efectiva ni universalmente aceptada⁷.

La retirada escalonada (en tratamientos prolongados) evita el efecto rebote al suspender de manera brusca el fármaco^{4,7,11,15}; se aconseja la reducción de dosis cada 1-2 semanas o bien con tomas cada 48-72 horas^{4,11,21} y reanudar el tratamiento a la mínima dosis o frecuencia eficaz si reaparecen los síntomas^{4,5,7,11}.

El uso de los antiH₂ en vez de IBP, cuyo inicio de acción parece más rápido⁷, es menos recomendado²⁶. No se recomienda retirarlos en pacientes con esófago de Barrett, esofagitis grado C y D (clasificación de Los Ángeles), hemorragias gastrointestinales^{4,17,19,26} o en prevención de gastropatía por AINE si está indicado (Tabla 2).

Se deben emplear los IBP tras una indicación precisa, tras valorar otras medicaciones alternativas como antiH₂ y cambios en los estilos de vida^{5,11,14,21}, pautarlos a la mínima dosis y menor tiempo posible⁶, además de reevaluar periódicamente su necesidad.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Fábregas C. Fisiología gastroduodenal. Infomed especialidades Gastroenterología [internet]. [Consultado 27 Jun 2018]. Disponible en: <http://www.sld.cu/sitios/gastroenterologia/temas.php?idv=13910>
2. Ponce J. Inhibidores de la bomba de protones 25 años después. Gastroenterol Hepatol. 2010; 33: 1-4.
3. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Informe de utilización de medicamentos, 27/1/2014. Utilización de medicamentos antiulcerosos en España durante el periodo 2000-2012. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/observatorio/docs/antiulcerosos.pdf> [Consultado 19 Abr 2018].

4. INFAC. Inhibidores de la bomba de protones (IBP): recomendaciones de uso. 2016; 24(8). Disponible en: https://www.osakidetza.euskadi.eus/contenidos/informacion/cevime_infac_2016/es_def/adjuntos/INFAC_24_n_8_%20IBP%20recomendaciones.pdf [Consultado 12 Feb 2017]
5. Doshi SM, Khamar KA, Sehgal I, Shah N. Potential adverse effects of long term use of Proton Pump Inhibitors. *Marshall J Med.* 2016; 2: 68-82.
6. De la Coba C, Argüelles-Arias F, Martín de Argila C, Júdez J, Linares A, Ortega-Alonso 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: 207-24.
7. Wolfe MM. Proton pump inhibitors: Overview of use and adverse effects in the treatment of acid related disorders. UpToDate. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/proton-pump-inhibitors-overview-of-use-and-adverse-effects-in-the-treatment-of-acid-related-disorders> [Consultado 15 Mar 2018].
8. Scarpignato C, Gatta L, Zullo A, Blandizzi C. Effective and safe proton pump inhibitor therapy in acid-related diseases-A position paper addressing benefits and potential harms of acid suppression. *BMC Med.* 2016; 14: 179.
9. Hernández MJ, Díaz A, Enríquez E, Teijeiro MC, Sáez E, Gutiérrez MR. Análisis de la utilización de inhibidores de la bomba de protones en Atención Primaria. *Semergen.* 2018; 44: 316-22.
10. Bonis J. Uso adecuado de... Inhibidores de la bomba de protones. *AMF.* 2012; 8: 218-20.
11. Aizpurúa I, Braceras L, Elizondo I, Fernández AB, Jaio N, Lekue Z, et al. Inhibidores de la bomba de protones: recomendaciones de uso. Vitoria-Gasteiz Servicio Central de Publicaciones del Gobierno Vasco. 2016. Disponible en: https://www.osakidetza.euskadi.eus/contenidos/informacion/publicaciones_informes_estudio/es_pub/adjuntos/Inhibidores_de_la_Bomba_de_Protones_Recomendaciones_mayo_2016.pdf [Consultado 30 Mar 2017].
12. Therapeutics Initiative. Comparative effectiveness of proton pump inhibitors. Therapeutics letter [99]. British Columbia Ministry of Health, Pharmaceutical Services Division, Vancouver. 2016. Disponible en: <http://www.ti.ubc.ca/wordpress/wp-content/uploads/2016/06/99.pdf> [Consultado 8 Mar 2017].
13. Cadime. Inhibidores de la bomba de protones: comparación. Escuela Andaluza de Salud Pública, Consejería de Salud. 2016. Disponible en: <http://www.cadime.es/es/noticia.cfm?iid=ibp#.W6Yfl2gzbiU> [Consultado 12 Feb 2017]
14. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Fichas técnicas de omeprazol, esomeprazol, pantoprazol, lansoprazol y rabeprazol. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=detalleForm> [Consultado 5 May 2018].
15. Mössner J. The Indications, Applications, and Risks of Proton Pump Inhibitors. *Dtsch Arztebl Int.* 2016; 113: 477-83.
16. American Geriatrics Society 2015 Updated Beers Criteria for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults. *J Am Geriatr Soc.* 2015; 63: 2227-46.
17. Sluggett JK, Hendrix I, Bell JS. Evidence-based deprescribing of proton pump inhibitors in long-term care, Research in Social and Administrative Pharmacy. (2017). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.sapharm.2017.04.001> [Consultado 15 Mar 2018].
18. Kheloufi F, Frankel D, Kaspi E, Lepelley M, Mallaret M, Boucherie Q, et al. Chronic use of proton pump inhibitors, adverse events and potential biological mechanisms: A translational analysis. (2017). Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.therap.2017.08.003> [Consultado 15 Mar 2018].
19. Boghossian TA, Rashid FJ, Thompson W, Welch V, Moayyedi P, Rojas-Fernandez C, et al. Deprescribing versus continuation of chronic proton pump inhibitor use in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017; 3: CD011969.
20. Schoenfeld AJ, Grady D. Adverse Effects Associated with Proton Pump Inhibitors. *JAMA Intern Med.* 2016; 176: 172-4.
21. Portal del medicamento, Ojo de Markov. Prescripción de IBP, ¿es una costumbre segura?. 2016: n-46. Disponible en: <http://www.saludcastillayleon.es/portalmedicamento/es/cim-sacyl/ojo-markov/prescripcion-ibps-costumbre-segura> [Consultado 9 Ago 2016].
22. Grupo de trabajo del Sector Zaragoza I Salud. Guía de Práctica Clínica. Empleo de los inhibidores de la bomba de protones en la prevención de gastropatías secundarias a fármacos. 2012. Disponible en: http://www.guiasalud.es/GPC/GPC_509_IBP_gastropatias_2rias_fcoss_completa.pdf [Consultado 15 Mar 2018].
23. Vallés R, Franzi A, Ferrero JJ. Condiciones clínicas y terapéuticas que requieren gastroprotección. *FMC.* 2014; 21: 528-33.
24. Aguilera L, Martín de Argila C, Albillos A. Consideraciones prácticas en el manejo de los inhibidores de la bomba de protones. *Rev Esp Enferm Dig.* 2016; 108: 145-53.
25. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Nota informativa 04/2010. Interacción de clopidogrel con los inhibidores de la bomba de protones. Actualización de la información y recomendaciones de uso. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2010/docs/NI_2010-04_clopidogrel.pdf [Consultado 20 Jul 2016].
26. Farrell B, Pottier K, Thompson W, Boghossian T, Pizzola L, Rashid FJ, et al. Deprescribing proton pump inhibitors: Evidence-based clinical practice guideline. *Can Fam Physician.* 2017; 63: 354-64.