



## **Aspectos farmacológicos y reacciones adversas a nivel gástrico y hepático de inhibidores de la bomba de protones**

### **Pharmacological Aspects and Adverse Reactions at Gastric and Hepatic Level of the Proton Pump Inhibitors**

Alfredo Hierro González<sup>1\*</sup> <https://orcid.org/0000-0002-5543-8822>

Carolina Monserrath Lema Ramos<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0002-9893-4447>

<sup>1</sup>Universidad de Ciencias Médicas de La Habana, Facultad de Ciencias Médicas Calixto García, Instituto de Gastroenterología. La Habana, Cuba.

\*Autor para la correspondencia: [ahierroglez@infomed.sld.cu](mailto:ahierroglez@infomed.sld.cu)

#### **RESUMEN**

**Introducción:** Los inhibidores de bomba de protones (IBP) son los supresores de la secreción gástrica más eficaces, por lo que se encuentran entre los fármacos de primera elección en enfermedades que cursan con aumento de la secreción ácida gástrica. En los últimos años, diversos estudios básicos, clínicos y epidemiológicos han advertido sobre posibles eventos adversos potencialmente graves relacionados con la administración continuada y a largo plazo de este grupo de medicamentos.

**Objetivo:** Describir las principales reacciones adversas asociadas al consumo prolongado de inhibidores de la bomba de protones.

**Métodos:** Se efectúa revisión de la bibliografía disponible en CUMED, Scielo-Cuba y PubMed, entre los que se encuentran artículos de revisión, estudios básicos, clínicos, observacionales retrospectivos y prospectivos de cohorte, y metaanálisis.

**Desarrollo:** Se realiza una descripción de las principales características de los de IBP y se describen algunas de las reacciones adversas a largo plazo a nivel gástrico y en pacientes con cirrosis hepática.

**Conclusiones:** La asociación del uso de IBP con la aparición de efectos adversos puede conducir a una morbilidad y mortalidad no despreciables. Su prescripción inadecuada es un problema común y afecta a todos los niveles asistenciales. Las reacciones adversas de los IBP son las primarias (cefalea, diarrea, estreñimiento, náuseas y *rash*) y las secundarias (reducción del efecto antitrombótico del clopidogrel, riesgo de osteoporosis y fracturas, neumonía adquirida en la comunidad y neumonía nosocomial, infecciones por *Clostridium difficile*, eventos perinatales y posnatales, nefritis intersticial aguda, deficiencia de vitamina B12, hipomagnesemia, neoplasias y peritonitis bacteriana espontánea en pacientes con cirrosis).

**Palabras clave:** inhibidores de la bomba de protones; reacciones adversas; omeprazol; bensimidazoles; antisecretores gástricos.

#### ABSTRACT

**Introduction:** Proton pump inhibitors (PPIs) are the most effective suppressors of gastric secretion, which is why they are among the drugs of first choice in diseases that cause increased gastric acid secretion. In recent years, various basic, clinical, and epidemiological studies have warned of potentially serious adverse events related to continued and long-term administration of this group of drugs.

**Objective:** To describe the main adverse reactions associated with prolonged intake of proton pump inhibitors.

**Methods:** A review of the bibliography available in CUMED, Scielo-Cuba and PubMed is carried out, including review articles, basic, clinical, retrospective and prospective observational cohort studies, and Meta-analyzes.

**Discussion:** A description is made of PPIs main characteristics and some of the long-term adverse reactions at the gastric level and in patients with liver cirrhosis are described.

**Conclusions:** The association of PPIs use with the appearance of adverse effects can lead to non-negligible morbidity and mortality. The inadequate prescription is a common problem and it affects all levels of care. The primary PPIs adverse reactions are headache, diarrhea, constipation, nausea and rash and those secondary are reduction of clopidogrel antithrombotic effect, risk of osteoporosis and fractures, community-acquired pneumonia and nosocomial pneumonia, *Clostridium difficile* infections, perinatal and postnatal events, acute interstitial nephritis, vitamin B12 deficiency, hypomagnesemia, malignancies, and spontaneous bacterial peritonitis in patients with cirrhosis.

**Keywords:** proton pump inhibitors; adverse reactions; omeprazole; bensimidazoles; gastric antisecretory.

Recibido: 10/06/2019

Aceptado: 14/07/2019

## Introducción

Los inhibidores de bomba de protones (IBP) son los supresores de la secreción gástrica más eficaces, por lo que se encuentran entre los fármacos de primera elección en enfermedades que cursan con aumento de la secreción ácida.<sup>(1,2,3,4)</sup>

Su uso se inicia experimentalmente con el timoprazol en 1975, hasta que en 1979 se sintetiza el primero de uso clínico: el omeprazol.<sup>(2,3,4,5)</sup>

Se encuentran entre los grupos de medicamentos más recetados y con mayores niveles de facturación en el Sistema Nacional de Salud Español, cuyo consumo aumentó de forma considerable en los últimos años, y pasó de 21,8 dosis diarias definidas por 1000 habitantes en el año 2000 a 96,57 dosis diarias definidas por 1000 habitantes en el año 2008.<sup>(2)</sup> El omeprazol fue el fármaco en envases más consumido en ese país durante el año 2010. Entre los años 2000 y 2008 su prescripción aumentó un 200 % y entre el 2004 y el 2010, su consumo aumentó un 227 %.<sup>(2)</sup>

En España se prescriben en un 70 % por encima de la media europea.<sup>(2,4,5,6,7,8)</sup> Aproximadamente 85 personas de cada 1000 españoles están tomando algún IBP diariamente, mientras que en países como Noruega e Italia lo consumen 30 y 27 de cada 1000 personas, respectivamente.<sup>(2)</sup>

En México, los IBP también se encuentran entre los medicamentos más vendidos. Se producen 80 toneladas anuales de omeprazol, el cual genera ganancias netas por más de 42 721 millones de pesos a la industria farmacéutica.<sup>(9)</sup> De los IBP es el más comercializado (disponible en el 80 % de los establecimientos de farmacia), el de menor costo y el más solicitado por la población (79,1 % del consumo de los IBP y 76,1 % del consumo del total del grupo de antiulcerosos), entre otras razones, porque no requiere

receta médica, es eficaz y su efecto es duradero. Los IBP constituyen poco más del 8 % del total de los fármacos prescritos.<sup>(9)</sup>

Los IBP también se encuentran entre los de mayor prescripción en los Estados Unidos; su uso en pacientes no hospitalizados se duplicó entre 1999 y 2012, con más de 11 billones de dólares en gastos al año.<sup>(4,5,10)</sup>

Se considera que del 54 al 69 % de las prescripciones de este grupo de medicamentos son inadecuadas, y la hospitalización es un factor de riesgo.<sup>(2,11,12,13)</sup>

*De la Coba* y otros refieren un estudio realizado en un hospital terciario español, en el que se plantea que el 28,7 % de los pacientes ya consumían IBP al ser admitidos; el 82,6 % los recibieron durante el periodo de hospitalización y al 54,8 % se les recomendaba el tratamiento al alta hospitalaria.<sup>(2)</sup> Se consideró que la prescripción era inadecuada en el 74,5 %; 61,3 % y 80,2 % de cada una de las tres situaciones, respectivamente.

No conocemos el consumo real de IBP en la población cubana; la experiencia acumulada de los autores permite afirmar que existe un subregistro debido a la obtención de estos a partir de otras fuentes.

El presente trabajo tiene como objetivo describir algunos elementos farmacológicos de los inhibidores de la bomba de protones, así como las principales reacciones adversas asociadas al consumo prolongado de este grupo de medicamentos.

## **Aspectos farmacológicos de los inhibidores de la bomba de protones**

La producción de ácido por el estómago es controlada por los mediadores endógenos. La somatostatina y las prostaglandinas son los principales inhibidores de esta secreción, mientras que los estimuladores más importantes son la acetilcolina, la gastrina y la histamina. Estos últimos se unen a un receptor específico mediado por la proteína G en la membrana basolateral de la célula parietal y producen —por diferentes vías— la activación de la bomba de protones ATPasa dependiente. Esta bomba intercambia hidrógeno por potasio y se sitúa en la membrana apical de la célula parietal.<sup>(5,14)</sup>

Los IBP son supresores de la secreción gástrica que actúan inhibiendo la  $H^+K^+$ -ATPasa en las células parietales del cuerpo y el fondo gástrico. Son profármacos que al ser ingeridos pasan a la circulación general y se difunden por las membranas de las células parietales hasta los canalículos, donde el pH ácido (alrededor de 0,8) induce la formación de una sulfonamida tetracíclica que se une covalentemente con los grupos sulfidrilo de los aminoácidos cisteína en la  $H^+K^+$ -ATPasa, inactivándola irreversiblemente e inhibiendo la secreción ácida gástrica hasta que nuevas bombas de protones son sintetizadas.<sup>(2,4)</sup>

Aunque su semivida plasmática es corta (de 1 a 2 h), su efecto se prolonga al requerirse la síntesis de nuevas bombas de protones para reanudar la secreción ácida.<sup>(2)</sup>

La característica diferencial y principal de los IBP es su capacidad de unirse de forma directa e irreversible a la bomba de protones —último eslabón metabólico en la producción del ácido clorhídrico— e inhibirla de forma eficaz. A pesar de ser una unión irreversible, para tratar de alcanzar el 100 % de inhibición de la secreción de ácido clorhídrico son necesarias altas dosis en cortos intervalos o su perfusión intravenosa continua, debido a varios factores entre los que se destacan: la corta vida media plasmática del fármaco, la continua síntesis de nuevas bombas de protones por la célula parietal y a que solo son bloqueadas las bombas activas que se encuentren expuestas a la luz del canalículo.<sup>(5,13,15)</sup>

Mediante este mecanismo, los IBP consiguen inhibir la secreción gástrica ácida basal y la inducida por estímulos como la ingestión, disminuir los niveles de pepsinógeno secretado y la actividad proteolítica de la pepsina. No se ha demostrado en modelos *in vivo* que los IBP sean capaces de erradicar *Helicobacter pylori*. Sin embargo, en estudios *in vitro*, se ha observado que estos fármacos inhiben la enzima ureasa de dicho microorganismo y que son capaces de estimular la acción bactericida de algunos antibióticos como la claritromicina.<sup>(5,16)</sup>

Las formulaciones de estos medicamentos requieren de una cubierta gastrorresistente para evitar su inactivación en el medio ácido del estómago; se absorben en el duodeno, donde alcanzan el pico de concentración plasmática entre 30 min y 3 h, después de una dosis estándar de IBP. La secreción ácida se recupera completamente a las 72-96 h. Su biodisponibilidad aumenta con la repetición de la dosis, mientras que la ingestión con alimentos retrasa su absorción.<sup>(5,14)</sup>

La corta vida media plasmática de los IBP condiciona una baja incidencia de toxicidad plasmática, incluso en situaciones de aclaramiento reducido. Solo en casos de marcada disminución de la función hepática será necesario reducir la dosis de estos medicamentos.<sup>(5,17)</sup>

Dado que la semivida de la ATPasa-H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> humana se estima superior a las 18 h, esta necesidad de génesis enzimática *de novo* determina una larga duración del efecto inhibitorio sobre la secreción de H<sup>+</sup>.<sup>(13,18)</sup>

En la actualidad, hay seis IBP aprobados por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA, por sus siglas en inglés): omeprazol, esomeprazol, lanzoprazol, dexlanzaprazol, pantoprazol y rabeprazol.<sup>(13,19)</sup> Tienen diferencias en sus grupos piridina o benzimidazol, pero son similares en sus propiedades farmacológicas.<sup>(2,4)</sup>

Sin embargo, se pueden diferenciar por la dosis equivalente, las vías de administración disponibles, el precio o las interacciones medicamentosas. Si bien existen ciertas disparidades farmacológicas entre los distintos tipos de IBP, las repercusiones de estas diferencias en su eficacia son difíciles de establecer.<sup>(5)</sup>

Los IBP son principalmente metabolizados en el hígado por la acción del citocromo P450, esencialmente por las isoenzimas CYP2C19 y CYP3A4.<sup>(5,20)</sup>

La mayoría presentan mayor afinidad por la CYP2C19 que por la CYP3A4, y se reserva esta última cuando la vía de metabolización principal se encuentra saturada.<sup>(5)</sup>

El CYP2C19 metaboliza casi por completo al omeprazol y su estereoisómero, el esomeprazol, por lo que ofrece el mayor potencial de interacción con otros medicamentos. El rabeprazol y lansoprazol/dexlansoprazol también son metabolizados por CYP2C19, pero poseen una afinidad significativa por la isoenzima CYP3A4. Diversos autores coinciden en que las interacciones son menos significativas con estos agentes, basados en esta diferencia. Al pantoprazol lo degrada principalmente por CYP2C19, lo que resulta en un menor potencial para la inducción de citocromo.<sup>(13,19,21,22)</sup>

En la CYP2C19 se han demostrado polimorfismos que causan alteraciones en el metabolismo y variaciones en la vida plasmática del fármaco. En función de los fenotipos de la CYP2C19, se describen personas metabolizadoras rápidas o lentas de los IBP.<sup>(5)</sup>

Se calcula que los metabolizadores rápidos corresponden al 1 % de la población negra, el 2-6 % de la población caucásica y el 15-23 % de la población asiática. Este grupo de pacientes metaboliza a mayor velocidad el fármaco, pues se ha observado una disminución significativa de su concentración en sangre, lo que influye en la respuesta terapéutica.<sup>(5,23)</sup>

Se ha observado que los metabolizadores lentos presentan tasas de erradicación de *H. pylori* mayores en comparación con los rápidos. Además, en la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) no erosiva, la esofagitis por reflujo y la úlcera duodenal también existen variaciones en los resultados terapéuticos en función del fenotipo metabolizador.<sup>(5)</sup>

En zonas del este asiático, donde la tasa de metabolizadores rápidos puede alcanzar el 23 % de la población, se podría considerar la prescripción de dosis adecuadas de IBP según el polimorfismo detectado, y ofrecer una prescripción terapéutica más personalizada.<sup>(5)</sup>

### **Indicaciones de los inhibidores de bomba de protones**

Los IBP están indicados para el tratamiento de la úlcera gástrica y duodenal, síndrome Zollinger-Ellison, profilaxis de la úlcera por estrés y de la gastroenteropatía por antiinflamatorios no esteroideos/ácido acetil salicílico (AINE/AAS), erradicación del *H. pylori*, sangrado digestivo alto, ERGE, esofagitis, esófago de Barrett y estenosis péptica, dispepsia no investigada y dispepsia funcional, esofagitis eosinofílica e insuficiencia pancreática exocrina.<sup>(5)</sup>

La profilaxis de la gastroenteropatía por AINE/AAS se recomienda en pacientes con antecedente de úlcera gástrica o duodenal, hemorragia digestiva, mayores de 60 años, pacientes con comorbilidades graves, necesidad de altas dosis de AINE, uso concomitante de otro AINE, incluido el AAS, uso concomitante de anticoagulantes, antiagregantes plaquetarios o glucocorticoides.<sup>(2,5,24)</sup>

Se ha demostrado que los IBP aumentan las tasas de erradicación del *H. pylori*, y la inhibición potente de la secreción ácida gástrica induce la estabilidad de los antibióticos y aumenta la sensibilidad de algunos antibióticos frente a la bacteria.<sup>(5,25)</sup>

Los IBP de última generación (rabeprazol y esomeprazol) han demostrado tener una mayor capacidad inhibitoria sobre *H. pylori* que los de primera generación.<sup>(5,26)</sup>

*Aguilera Castro* y otros observaron que con el empleo de los IBP de última generación en la triple terapia estándar se obtienen tasas de erradicación más elevadas que cuando se utilizan los IBP de primera generación.<sup>(5)</sup> Demostraron, además, que las tasas de erradicación del *H. pylori* con IBP de la nueva generación no se vieron afectadas por el fenotipo de CYP2C19, mientras que en los de primera generación había una tendencia a tasas de menor erradicación en los pacientes metabolizadores rápidos de IBP. Esto sugiere que a dosis estándar cualquier IBP produce máxima inhibición en metabolizadores lentos, mientras que en metabolizadores rápidos se requieren altas dosis de IBP para alcanzar el mismo grado de inhibición. Por ello, los IBP de nueva generación pueden ser una opción interesante en países con altas tasas de metabolizadores rápidos.

En pacientes con ERGE se ha confirmado una mejoría clínica más rápida en los primeros 5 días con esomeprazol (40 mg) en comparación con el omeprazol (20 mg), lansoprazol (30 mg) y pantoprazol (40 mg). Pero estas diferencias no se mantuvieron a partir del quinto día de tratamiento.<sup>(5,27)</sup>

Una indicación que puede suscitar controversia es la profilaxis de la úlcera por estrés. Actualmente se recomienda su uso en pacientes que se encuentran en una unidad de cuidados intensivos y que, además, presentan algún factor de riesgo (FR).<sup>(28)</sup>

En la hemorragia digestiva por úlcera gastroduodenal, el uso de IBP ha demostrado reducir el resangrado frente al placebo. En estos casos, las principales guías clínicas recomiendan su uso en perfusión continua a 8 mg/h. Pero recientemente se han publicado dos estudios donde la administración en bolos intravenosos y oral presenta una eficacia comparable a la perfusión continua.<sup>(2,29,30)</sup>

Por último, se utilizan para el diagnóstico diferencial entre la ERGE y la esofagitis eosinofílica que responde a los IBP, si bien empiezan a considerarse como primera línea de tratamiento para esta entidad.<sup>(2,31,32,33)</sup>

En la insuficiencia pancreática exocrina que no responde al tratamiento aislado con enzimas pancreáticas, la administración de un IBP asociado a las mismas conduce a una mejora en la digestión de las grasas.<sup>(2,34)</sup>

## Eventos adversos de los inhibidores de la bomba de protones

En los últimos años, diversos estudios básicos, clínicos y epidemiológicos han alertado sobre posibles eventos adversos potencialmente graves relacionados con la administración continuada y a largo plazo de este grupo de medicamentos.<sup>(1,2,10,13,21)</sup>

No está definido el periodo necesario para considerar el consumo prolongado de este grupo farmacológico. La mayoría de las investigaciones referenciadas en este texto se realizaron en pacientes que los consumían por más de 1 año y de forma continuada.

Sin embargo, al analizar la evidencia científica actual sobre los riesgos potenciales de la utilización de los IBP, la mayoría proviene de estudios observacionales retrospectivos, los cuales revelan de ligera a moderada asociación entre el uso de IBP y los eventos adversos asociados, pero no han podido probar causa y efecto. Otros consisten en publicaciones de casos clínicos con evidentes sesgos, entre los que destacan otras posibles causas del efecto secundario descrito, inconsistencia en los resultados, evidente heterogeneidad o un control inadecuado de potenciales factores de confusión.<sup>(2,10)</sup>

Se considera que el efecto observado de una determinada intervención muestra una asociación débil si el riesgo relativo u *odds ratio* (OR) es menor de 2, y así ocurre en la mayoría de estudios revisados. Cabe destacar que estos efectos suelen concernir al anciano frágil, polimedicado, con comorbilidades graves y a pacientes en situación de inmunosupresión y malnutrición, por lo que el uso de IBP podría ser un marcador de riesgo, más que una asociación causal.<sup>(2)</sup>

La asociación del uso de IBP con la aparición de efectos adversos no se debe minusvalorar porque puede conllevar a una morbilidad y mortalidad no despreciable.<sup>(2)</sup>

La prescripción inadecuada de IBP es un problema común y afecta a todos los niveles asistenciales. Por eso, es fundamental establecer claramente las indicaciones, y en la medida de lo posible ajustarse a ellas.<sup>(2,3,4,5,6,7,8,10,11,12,24)</sup>

Las *reacciones adversas asociadas* (RAA) con el empleo de los IBP se han clasificado en dos grupos:<sup>(4)</sup>

- *A corto plazo o primarias*: Se reportan en el 1 al 5 % de los pacientes. Entre estas se describen la cefalea, diarrea, estreñimiento, náuseas y *rash*, las cuales son

comunes al grupo farmacológico y cuyas frecuencias no se han comparado entre los distintos tipos de IBP.

- *A largo plazo o secundarias:* Se describen la reducción del efecto antitrombótico del clopidogrel; incremento del riesgo de osteoporosis y fracturas, así como del riesgo de neumonía adquirida en la comunidad y neumonía nosocomial, incremento del riesgo de infecciones por *Clostridium difficile* y otras infecciones entéricas, eventos perinatales y posnatales adversos con el uso durante el embarazo, nefritis intersticial aguda, deficiencia de vitamina B12, hipomagnesemia, inhibición de la absorción de hierro, incremento en el riesgo de neoplasias y de peritonitis bacteriana espontánea (PBE) en pacientes con cirrosis, y neutropenia.

En términos generales, se puede afirmar que los IBP son un grupo farmacológico seguro, con buena tolerancia para el paciente, una excelente seguridad y en general, una capacidad supresora de ácido superior que los agentes anteriores.<sup>(2,13,19)</sup>

Pero considerar a los IBP como un simple “protector gástrico” sin prácticamente efectos adversos ha disparado su administración, en muchos casos sin que exista una indicación clara o por síntomas no asociados a una hipersecreción ácida.<sup>(2)</sup>

Es innegable que los IBP han sido un avance terapéutico enorme, y han mejorado especialmente a largo plazo la calidad vida de los pacientes con síntomas de reflujo gastroesofágico y 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.<sup>(21,22,35)</sup>

El tratamiento prolongado con IBP eleva el pH gástrico, lo que incrementa la secreción de gastrina y sus niveles plasmáticos. Los efectos tróficos de esta hormona llevan a la hiperplasia de células similares a enterocromafines, por lo que se ha planteado que el tratamiento con IBP conduciría al desarrollo de pólipos gástricos, cáncer gástrico y colorrectal y tumores neuroendocrinos.<sup>(4,36,37)</sup>

El grado de supresión de secreción ácida depende de la duración del tratamiento, la dosis, el tipo de IBP y la respuesta individual de cada individuo. Estas variables se asocian a distintas consecuencias, tanto estructurales como funcionales en la mucosa gástrica, entre

las que se encuentra la hiperplasia e hipertrofia de células parietales. La suspensión abrupta de IBP después de su uso prolongado, específicamente por un tiempo mayor de 8 semanas se ha relacionado con síntomas atribuidos a un incremento de la secreción ácida gástrica, por lo que se sugiere una disminución gradual de la dosis después de un uso prolongado, aunque no existen actualmente recomendaciones estandarizadas para su titulación.<sup>(1)</sup>

En ciertos pacientes el uso prolongado de los IBP y su efecto trófico sobre la mucosa gástrica se han asociado a la aparición de pólipos glandulares fúndicos (PGF), hasta cuatro veces más frecuente en este grupo de pacientes que en la población general.<sup>(38)</sup>

*Tran-Duy* y otros llevaron a cabo una revisión sistemática de estudios randomizados y observacionales, donde observaron que con el uso por más de 12 meses de los IBP hubo un incremento del riesgo de desarrollar PGF, pero sin evidencias consistentes ni concluyentes de un incremento del riesgo a desarrollar cáncer.<sup>(38)</sup>

Otro de los hallazgos generados por la hipergastrinemia en usuarios de los IBP en forma prolongada es la hiperplasia de *células enterocromafines-like* (ECL) en un 10-20 %, asociados a un incremento en los niveles de cromogranina A. Sin embargo, no se ha descrito asociación del uso de los IBP con el incremento de neoplasia de tipo neuroendocrina.<sup>(1)</sup>

Algunos datos sugieren un aumento del riesgo de gastritis atrófica, especialmente en personas con *H. pylori*. Sin embargo, no hay evidencia suficiente que apoye su progresión a enfermedad maligna.<sup>(4,36,37)</sup>

En 2009, *Poulsen* y otros, en un estudio prospectivo de cohorte llevado a cabo en pacientes tratados con IBP, durante un tiempo promedio de 3 años y medio, observaron una tasa de incidencia estimada de cáncer gástrico de 1,3 que aumentó a 2,3 cuando el IBP se utilizaba por 5 años o más.<sup>(39)</sup>

En el estudio realizado por *García Rodríguez* y otros, el riesgo de desarrollar adenocarcinoma gástrico (ADCG) era cuatro veces superior en pacientes que consumían IBP a largo plazo.<sup>(40)</sup>

En una revisión sistemática y metaanálisis realizados en el 2016 acerca del uso de los IBP y el riesgo de cáncer gástrico, se detectó un índice de riesgo de 2,45 en sujetos en tratamiento con IBP durante más de 36 meses.<sup>(41)</sup>

Lundell y otros, mediante una revisión que incluyó 16 estudios y 1920 pacientes tratados por más de 3 años con IBP no observaron ningún caso de cáncer gástrico.<sup>(42)</sup>

Un metaanálisis publicado en el 2013 por Eslami y otros evaluó el riesgo de lesiones premalignas o malignas con el uso de IBP por más de 6 meses, pero no encontró asociación, incluso en pacientes con ERGE y terapia de mantenimiento.<sup>(43)</sup>

Más recientemente, en octubre del 2017 y en enero del 2018, han aparecido dos estudios, uno sueco que concluía que el uso a largo plazo de IBP puede ser un factor de riesgo independiente de cáncer gástrico.<sup>(41)</sup> El otro, realizado en Hong Kong, analiza el uso prolongado de IBP después del tratamiento erradicador de la infección por *H. pylori*, y los investigadores plantean que los IBP incrementan el riesgo de desarrollar cáncer gástrico probablemente en el contexto de la gastritis crónica y la atrofia gástrica subyacentes asociadas a la bacteria.<sup>(44)</sup>

Hoy no hay evidencia clínica del incremento del riesgo de lesiones malignas o premalignas a nivel gástrico o colónico. No hay estudios epidemiológicos que hayan evaluado la asociación entre el tratamiento con IBP y el riesgo de cáncer de esófago, páncreas y tumores neuroendocrinos.<sup>(4)</sup>

## Cirrosis hepática

Desde la introducción en la práctica clínica, los IBP se han utilizado ampliamente en el tratamiento de pacientes con cirrosis hepática (CH). Considerados desde el inicio como fármacos prácticamente inocuos, en los últimos años se han publicado distintos estudios que alertan acerca del aumento de infecciones relacionadas con su uso, principalmente la neumonía nosocomial, las infecciones por *Clostridium difficile* y la PBE.<sup>(2,45,46,47,48)</sup>

Numerosos estudios han sugerido que el uso de los IBP en pacientes con CH incrementa el riesgo de PBE, pero otros arriban a conclusiones opuestas.<sup>(2,49,50,51,52,53,54,55,56,57)</sup>

Un metanálisis que incluyó 3815 pacientes cirróticos mostró un riesgo tres veces mayor de desarrollar PBE en pacientes que recibían IBP. También se describió una tendencia similar en pacientes que recibían antagonistas H2. Estos resultados apoyan el posible papel de los medicamentos supresores de ácido en la PBE al facilitar la colonización bacteriana del intestino delgado y el sobrecrecimiento.<sup>(58)</sup>

Se ha sugerido que el aumento del riesgo de infecciones en pacientes con CH en tratamientos prolongados con IBP y la predisposición a la PBE, se debe posiblemente al mayor crecimiento bacteriano asociado a un aumento de la permeabilidad intestinal.<sup>(4)</sup>

En un metaanálisis publicado por *Xu* y otros se concluye que su uso en pacientes con CH y ascitis incrementa el riesgo de PBE de forma significativa, aunque con una heterogeneidad alta.<sup>(48)</sup>

En cuanto a la dosis, se ha descrito un riesgo aumentado con dosis estándar respecto a la mitad de esta.<sup>(2,52)</sup>

Con respecto a la duración del tratamiento, es complicado establecer comparaciones ya que no existen definiciones consistentes y estas varían entre los diferentes estudios realizados.<sup>(2,48,52)</sup> Con esta limitación, se ha comunicado un aumento de riesgo de desarrollo de PBE con tratamientos de mayor duración.<sup>(2)</sup>

De igual manera se describe un aumento del riesgo de infecciones bacterianas en general.<sup>(48)</sup>

En el estudio de *Merli* y otros, se sugiere que el tratamiento crónico con IBP incrementa la prevalencia de infecciones, particularmente en los pacientes con hepatopatía grave hospitalizados en los últimos 6 meses o que han sufrido una infección en el año anterior.<sup>(59)</sup>

Estudios experimentales con modelos animales (ratas) evidencian que los IBP inducen un sobrecrecimiento bacteriano intestinal.<sup>(60)</sup> Sin embargo, el factor predominante que determina el riesgo de infección en los pacientes cirróticos es el estadio funcional hepático: la probabilidad es 3 veces mayor en los grados Child-Pugh B y C, respecto al grado A, por lo que el aumento de la permeabilidad intestinal producido por estos fármacos puede ser un factor contribuyente.<sup>(2,60)</sup>

*Dultz* y otros relacionan el uso de los IBP con un aumento del riesgo de mortalidad en pacientes cirróticos, aunque los pacientes que tomaban IBP presentaban un mayor deterioro de la función hepática (Child-Pugh y MELD), respecto al otro grupo (84 % Child A vs. 59,3 % Child B-C).<sup>(61)</sup> En el análisis univariado, los IBP se relacionaron con la colonización por bacterias multirresistentes. Dicha tendencia se mantuvo en el análisis multivariado, aunque sin alcanzar significación estadística.<sup>(61)</sup>

Se precisan futuros estudios prospectivos bien diseñados para clarificar la relación de los diferentes tipos de IBP con el riesgo de infección en pacientes cirróticos, así como el potencial efecto en dicho riesgo, de la dosis y duración de la terapia.<sup>(2)</sup>

En resumen, el uso de IBP en pacientes con CH, particularmente los descompensados, podría ocasionar un efecto deletéreo y, por tanto, estos medicamentos deben ser indicados de forma cuidadosa e individualizada en este subgrupo. La secreción ácida está reducida en estos pacientes, por lo que no hay suficiente evidencia que indique su uso como profilaxis de las complicaciones pépticas en pacientes con gastropatía hipertensiva portal o varices esofágicas.<sup>(2)</sup>

### Conclusiones

La evidencia que apoya la asociación de los mencionados efectos adversos con el uso a largo plazo de los IBP es difícil de interpretar, carece del peso necesario y puede estar sesgada. Aun así, debemos ser prudentes y estar alertas para evitar el desarrollo de complicaciones en los pacientes con alto riesgo. Es evidente que se necesitan más estudios y ensayos clínicos aleatorizados, aunque es poco probable que se consiga evidencia de mayor calidad.

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

### Referencias bibliográficas

1. Arnold J, Bruning K, Riquelme A, Vargas JI. Eventos adversos asociados al uso de inhibidores de bomba de protones: un análisis crítico de la evidencia actual. *Gastroenterol Latinoam.* 2018 [Acceso 21/02/2020];29(2):61-8. Disponible en: <https://www.bing.com/search?q=Gastroenterol+latinoam+2018%3B29%282%29%3A+61-8&pc=MOZI&form=MOZTSB>

2. de la Coba C, Arguelles 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 [Acceso 16/12/2018];108(4):207-24. Disponible en: [http://scielo.isciii.es/pdf/diges/v108n4/es\\_especial.pdf](http://scielo.isciii.es/pdf/diges/v108n4/es_especial.pdf)
3. Oscanoa ET. Seguridad de los Inhibidores de la Bomba de Protones. *Rev Gastroenterol.* 2011 [Acceso 08/12/2019];31:49-55. Disponible en: <http://perurevista.com/index.php/gastro/article/view/2314/1911>
4. Cardona Ospina JA, Medina Morales DA, Rodríguez Morales AJ, Machado Alba JE. Efectos adversos a largo plazo de los inhibidores de la bomba de protones. Perspectiva desde la medicina basada en la evidencia. [Revisión de Tema]. *Rev Col Gastroenterol* 2016 [Acceso 21/02/2020];31(4):403-8. Disponible en: <http://www.scielo.org.co/pdf/rcg/v31n4/v31n4a10.pdf>
5. Aguilera Castro L, Martín de Argila de Prados M, Albillos Martínez A. Consideraciones prácticas en el manejo de los inhibidores de la bomba de protones. *Rev Esp Enferm Dig.* 2016 [Acceso 16/11/2019];108(3). Disponible en: [http://scielo.isciii.es/pdf/diges/v108n3/es\\_revision.pdf](http://scielo.isciii.es/pdf/diges/v108n3/es_revision.pdf)
6. Simo Miñana J. Use of prescription drugs in Spain and Europe. *Aten Primaria.* 2012 [Acceso 21/02/2020];44:335-47. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22018798>
7. Zink DA, Pohlman M, Barnes M, *et al.* Long-term use of acid suppression started inappropriately during hospitalization. *Aliment Pharmacol Ther.* 2005;21(10):1203-9. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15882240> DOI: 10.1111/j.1365-2036.2005.02454.x
8. Eid SM, Boueiz A, Paranji S, *et al.* Patterns and predictors of proton pump inhibitor overuse among academic and non-academic hospitalists. *Intern Med.* 2010;49(23):2561-8. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6605652> DOI: 10.2169/internalmedicine.49.4064
9. Álvarez-Castello R. Inhibidores de la bomba de protones. *Rev Hosp Jua Mex.* 2018 [Acceso 09/01/2019];85(3):124-6. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/juarez/ju-2018/ju183a.pdf>
10. Nehra AK, Alexander JA, Loftus CG, Nehra V. Proton Pump Inhibitors: Review of Emerging Concerns. *Mayo Clin Proc.* Feb 2018 [Acceso 09/01/2019];93(2):240-246.

Available from:

<https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2017.10.022www.mayoclinicproceedings.org>

11. Martín-Echevarría E, Pereira Juliá A, Torralba M, *et al.* Assessing the use of proton pump inhibitors in an internal medicine department. *Rev Esp Enferm Dig.* 2008 [Acceso 15/01/2019];100(2):76-81. Available from:

[https://www.researchgate.net/publication/5486711\\_Assessing\\_the\\_use\\_of\\_proton\\_pump\\_inhibitors\\_in\\_an\\_internal\\_medicine\\_department](https://www.researchgate.net/publication/5486711_Assessing_the_use_of_proton_pump_inhibitors_in_an_internal_medicine_department)

12. Batuwitage BT, Kingham JGC, Morgan NE, *et al.* Inappropriate prescribing of proton pump inhibitors in primary care. *Postgrad Med J.* 2007;83:66-8. Available from:

<https://www.bing.com/search?q=12.%09Batuwitage+BT%2C+Kingham+JGC%2C+Morgan+NE%2C+et+al.+Inappropriate+prescribing+of+proton+pump+inhibitors+in+primary+care.+Postgrad+Med+J+2007%3B83%3A66-8&pc=MOZI&form=MOZLBR> DOI:

10.1136/pgmj.2006.05115

13. Urquiza Ayala G, Arteaga Coarite R. Uso de Inhibidores de la Bomba de Protones en la práctica clínica: ¿terapia adecuada para todos? *Rev Med La Paz.* 2018 Ene-Jun [Acceso 12/01/2019]24(1):70-7. Disponible en:

[www.scielo.org.bo/pdf/rmcmlp/v24n1/v24n1\\_a11.pdf](http://www.scielo.org.bo/pdf/rmcmlp/v24n1/v24n1_a11.pdf)

14. Esplugues JV. A pharmacological approach to gastric acid inhibition. *Drugs.* 2005;65(Suppl1):7-12. Available from:

[https://www.researchgate.net/publication/7433566\\_A\\_Pharmacological\\_Approach\\_to\\_Gastric\\_Acid\\_Inhibition](https://www.researchgate.net/publication/7433566_A_Pharmacological_Approach_to_Gastric_Acid_Inhibition) DOI:10.2165/00003495-20056500100003

15. Gomollon F, Calvet X. Optimizing acid inhibition treatment. *Drugs* 2005;65(Suppl1):25-33. DOI: 10.2165/00003495-200565001-00004

16. Sjostrom JE, Larsson H. Factors affecting growth and antibiotic susceptibility of *Helicobacter pylori*: Effect of pH and urea on the survival of a wild-type strain and a urease-deficient mutant. *J Med Microbiol.* 1996;44:425-33. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3474890> DOI: 10.1099/00222615-44-6-425

17. Robinson M, Horn J. Clinical pharmacology of proton pump inhibitors: What the practicing physician needs to know. *Drugs.* 2003;63:2739-54. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1637016> DOI: 10.2165/00003495-200363240-00004

18. Flores J, Antonio Armijo S, Mediavilla Martínez A. Farmacología humana. 6.<sup>a</sup> ed. Madrid: Editorial Elsevier; 2013.
19. 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 [Access 14/07/2019];11(1):27-37. Available from: <https://emedicine.medscape.com/article/181753-medication>
20. Martín de Argila C. Safety of potent gastric acid inhibition. Drugs. 2005;65(Suppl1):97-104. DOI: 10.2165/00003495-200565001-00013
21. Nehra AK, Alexander JA, Loftus CG, Nehra V. Proton Pump Inhibitors: Review of Emerging Concerns. Mayo Clin Proc. 2018 Feb [Acceso 21/02/2020];93(2):240-6. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6533960>
22. Aronson JK. Inhibiting the proton pump: mechanisms, benefits, harms, and questions. BMC. 2016 Nov [Access 12/01/2019];14(1):172. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27825384>
23. Ishizaki T, Horai Y. Review article: Cytochrome P450 and the metabolism of proton pump inhibitors -Emphasis on rabeprazole. Aliment Pharmacol Ther. 1999;13(Suppl3):27-36. DOI: 10.1046/j.13652036.1999.00022.x
24. Arroyo Villarino M, Lanás Arbeloa A. Gastroenteropatía por AINE. En: Ponce García J, ed. Asociación Española de Gastroenterología. Tratamiento de las enfermedades gastroenterológicas. Barcelona: Elsevier; 2011. p. 123-31.
25. Calvet X, Gomollon F. What is potent acid inhibition, and how can it be achieved? Drugs. 2005;65(Suppl1):13-23. Available from: [https://www.researchgate.net/publication/7433567\\_What\\_is\\_Potent\\_Acid\\_Inhibition\\_and\\_How\\_Can\\_it\\_be\\_Achieved](https://www.researchgate.net/publication/7433567_What_is_Potent_Acid_Inhibition_and_How_Can_it_be_Achieved) DOI: 10.2165/00003495200565001-00004
26. Baldwin CM, Keam SJ. Rabeprazole: A review of its use in the management of gastric acid-related diseases in adults. Drugs. 2009;69:1373-401. DOI: 10.2165/00003495-200969100-00007
27. Zheng RN. Comparative study of omeprazole, lansoprazole, pantoprazole and esomeprazole for symptom relief in patients with reflux esophagitis. World J Gastroenterol. 2009;15:990-5. DOI:10.3748/wjg.15.990
28. Pérez Gisbert J, Martín Argila C. Úlcera péptica e infección por *Helicobacter pylori*. En: Ponce García J, ed. Asociación Española de Gastroenterología. Tratamiento de las enfermedades gastroenterológicas. Barcelona: Elsevier; 2011. p. 109-21.

29. Sachar H, Vaidya K, Laine L. Intermittent vs continuous proton pump inhibitor therapy for high-risk bleeding ulcers -A systematic review and meta-analysis. *JAMA Intern Med.* 2014;174:1755-62. DOI: 10.1001/jamainternmed.2014.4056
30. Yen H-H, Yang C-W, Su W-W, *et al.* Oral versus intravenous proton pump inhibitors in preventing re-bleeding for patients with peptic ulcer bleeding after successful endoscopic therapy. *BMC Gastroenterol.* 2012;12:66. DOI: 10.1186/1471-230X-12-66
31. Dellon ES. Diagnosis and management of eosinophilic esophagitis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2012;10:1066-78.
32. Lucendo AJ, Arias Á, Molina-Infante J. Efficacy of proton pump inhibitor drugs for inducing clinical and histologic remission in patients with symptomatic esophageal eosinophilia: A systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2016;14:13-22.e1. DOI: 10.1016/j.cgh.2015.07.041
33. Molina-Infante J, Bredenoord AJ, Cheng E, Dellon ES, Furuta GT, Gupta SK, *et al.* Proton pump inhibitor-responsive oesophageal eosinophilia: An entity challenging current diagnostic criteria for eosinophilicoesophagitis. *Gut.* 2016;524-31. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26685124>. DOI: 10.1136/gutjnl-2015-310991
34. Dominguez-Munoz JE, Iglesias-Garcia J, Iglesias-Rey M. Optimising the therapy of exocrine pancreatic insufficiency by the association of a proton pump inhibitor to enteric coated pancreatic extracts. *Gut.* 2006;55:1056-7. DOI: 10.1136/gut.2006.094912
35. 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. *Adv Ther. Springer Health Care.* 2017 Apr;34(5):1070-86.
36. Yang YX, Metz DC. Safety of proton pump inhibitor exposure. *Gastroenterology.* 2010;139(4):1115-27.
37. Sebastián Domingo JJ. Inhibidores de la bomba de protones y carcinogénesis gástrica. *Med Clin (Barc).* 2017;[about 2 p] Available from: <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2018.03.028>
38. Tran-Duy A, Spaetgens B, Hoes AW, de Wit NJ, Stehouwer CD. Use of proton pump inhibitors and risks of fundic gland polyps and gastric cancer: Systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2016;14:1706-19.

39. Poulsen AH, Christensen S, McLaughlin JK, Thomsen RW, Sørensen HT, Olsen JH, *et al.* Proton pump inhibitors cohort and risk of gastric cancer: A population-based study. *Br J Cancer*. 2009;100:1503-7.
40. García Rodríguez LA, Lagergren J, Lindblad M. Gastric acid suppression and risk oesophageal and gastric adenocarcinoma: A nested case control study in the UK. *Gut*. 2006;55:1538-44.
41. Brusselaers N, Wahlin K, Engstrand L, Lagergren Proton J. Maintenance therapy with pump inhibitors and risk of gastric cancer: A nationwide population-based cohort study in Sweden. *BMJ Open*. 2017;7:e017739.
42. Lundell L, Vieth M, Gibson F, Nagy P, Kahrilas PJ. Systematic review: The effects of long-term proton pump inhibitor use on serum gastrin levels and gastric histology. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015 [Acceso 20/02/2020];42:649-63. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26177572>
43. Eslami L, Nasseri-Moghaddam S. Meta-analyses: does long-term PPI use increase the risk of gastric premalignant lesions? *Arch Iran Med*. 2013 [Acceso 20/03/2020];16(8):449-58. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23906249>
44. Cheung KS, Chan EW, Wong AYS, Ton Chen L, Wong ICK, Leung WK. Long-term proton pump inhibitors and risk of gastric cancer development after treatment for *Helicobacter pylori*: A population-based study. *Gut*. 2018 [Access 20/02/2020];67(1):28-35. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29089382>
45. Herzig SJ, Howell MD, Ngo LH, Marcantonio ER. Acid-suppressive medication use and the risk for hospital-acquired pneumonia. *JAMA* 2009 [Acceso 20/12/2019];301(20):2120-8. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3142477>. DOI: 10.1001/jama.2009.722
46. Linsky A, Gupta K, Lawler EV, Fonda JR, Hermos JA. Proton pump inhibitors and risk for recurrent clostridium difficile infection. *Arch Intern Med*. 2010 [Acceso 10/02/2020];170(9):772-8. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4948703>. DOI:10.1001/archinternmed.2010.73
47. Bajaj JS, Zadvornova Y, Heuman DM, Hafeezullah M, Hoffmann R, Sanyal AJ, *et al.* Association of proton pump inhibitor therapy with spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotic patients with ascites. *Am J Gastroenterol*. 2009 [Acceso 20/03/2020];104:1130-

4. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3989600>. DOI:10.1038/ajg.2009.80
48. 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. *Genet Mol Res.* 2015 [Access 20/01/2020];14:7490-501. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6467129>. DOI:10.4238/2015.July.3.25
49. Goel GA, Deshpande A, Lopez R, Hall GS, Duin DV, Carey WD. Increased rate of spontaneous bacterial peritonitis among cirrhotic patients receiving pharmacologic acid suppression. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2012 [Accesso 20/02/2020];10:422-7. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3989600> DOI:10.1016/j.cgh.2011.11.019
50. Deshpande A, Pasupuleti V, Thota P, Pant Ch, Mapara S, Hassan S, *et al.* Acid-suppressive therapy is associated with spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotic patients: A meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol.* 2013 [Accesso 20/08/2019];28:235-42. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4734942>. doi: 10.1111/jgh.12065
51. Ratelle M, Perreault S, Villeneuve JP, Tremblay L. Association between proton pump inhibitor use and spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotic patients with ascites. *Can J Gastroenterol Hepatol.* 2014 [Access 20/08/2019];28(6):330-4. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5357248> DOI:10.1155/2014/751921
52. Min YW, Lim KS, Min BH, Min BH, Gwak GY, Paik YH, *et al.* Proton pump inhibitor use significantly increases the risk of spontaneous bacterial peritonitis in 1965 patients with cirrhosis and ascites: a propensity score matched cohort study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2014 [Access 25/08/2019];40:695-704. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6837385> DOI: 10.1111/apt.12875
53. Mandorfer M, Bota S, Schwabl P, Bucsics T, Pfisterer N, Summereder C, *et al.* Proton pump inhibitor intake neither predisposes to spontaneous bacterial peritonitis or other infections nor increases mortality in patients with cirrhosis and ascites. *PLoS One.* 2014 [Access 20/07/2019];9(11):e110503. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6454390> DOI:10.1371/journal.pone.0110503
54. O'Leary JG, Rajender Reddy K, Wong F, Kamath PS, Patton HM, Biggins SW, *et al.* Long-term use of antibiotics and proton pump inhibitors predict development of

infections in patients with cirrhosis. Clin Gastroenterol Hepatol. 2015 [Access 22/01/2019];13:753-9. e1-2. Available from:

<http://dx.doi.org/10.1016/j.ogh.2014.07.060>

55. Terg R, Casciato P, Garbe C, Cartier M, Stieben T, Mendizabal M, *et al.* Proton pump inhibitor therapy does not increase the incidence of spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis: A multicenter prospective study. J Hepatol. 2015 [Access 20/08/2019];62:1056-60. Available from:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6467129>

DOI:10.1016/j.jhep.2014.11.036

56. Chang SS, Lai CC, Lee MTG, Lee YC, Tsai YW, Hsu WT, *et al.* Risk of spontaneous bacterial peritonitis associated with gastric Acid suppression. Medicine. 2015 [Acceso 13/08/2019];94(22):1-7. DOI: 10.1097/MD.0000000000000944

57. Miura K, Tanaka A, Yamamoto T, Adachi M, Takikawa H. Proton pump inhibitor use is associated with spontaneous bacterial peritonitis in patients with liver cirrhosis. Intern Med. 2014 [Acceso 25/08/2019];53:1037-42. Available from:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6046475>

DOI:10.2169/internalmedicine.53.2021

58. 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. 2013 Jan [Acceso 10/08/2019];28(2):235-42. Available from:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6454390>

59. Merli M, Lucidi C, Di Gregorio V, Giannelli V, Giusto M, Ceccarelli G, *et al.* The chronic use of beta-blockers and proton pump inhibitors may affect the rate of bacterial infections in cirrhosis. Liver Int. 2015 [Acceso 12/08/2019];35:362-9. Available from:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6309867> DOI: 10.1111/liv.12593

60. Van Vlerken LG, Huisman EJ, van Hoek B, Renooij-W-de-Rooij FWM, Siersema PD, van Erpecum KJ. Bacterial infections in cirrhosis: role of proton pump inhibitors and intestinal permeability. European Journal of Clinical Investigation. 2012 [Acceso 20/06/2019];42:760-7. Available from:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22288900> DOI:10.1111/j.1365-

2362.2011.02643.x

61. Dultz G, Piiper A, Zeuzem S, Kronenberger B, Waidmann O. Proton pump inhibitor treatment is associated with the severity of liver disease and increased mortality in patients with cirrhosis. Aliment Pharmacol Ther. 2015 [Acceso 20/06/2019];41:459-66. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00228-020-02854-8> DOI: 10.1111/apt.13061

### **Conflicto de interés**

Los autores declaran que no existen conflictos de intereses.

### **Contribución de los autores**

Alfredo Hierro González: Idea general del artículo, recopilación de la información, búsqueda bibliográfica, redacción del manuscrito y aprobación de la versión final.

Carolina Monserrath Lema Ramos: participación en la búsqueda bibliográfica, redacción del manuscrito y aprobación de la versión final.