

Inhibidores de la bomba de protones. ¿Cómo se utilizan?

Sumario

1 Consumo de antiulcerosos a través de receta de Castilla y León. **2** ¿Por qué el consumo de IBP es tan elevado? Análisis de la situación. **3** Prevención de gastropatía por AINE. **4** Dispepsia y esofagitis por reflujo gastroesofágico. **5** Seguridad de los IBP. **6** IBP y clopidogrel.

Presentación

Los **Inhibidores de la Bomba de Protones (IBP)** es uno de los **subgrupos terapéuticos más prescritos** tanto en atención primaria como en especializada. El Observatorio del Uso del Medicamento de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) recoge en uno de sus informes que la prescripción de antiulcerosos se multiplicó por 8 entre 1992 y 2006, debido fundamentalmente al crecimiento de los IBP¹. Un trabajo que amplía el periodo de estudio hasta el 2008 estima que el uso de antiulcerosos creció un 200,8% desde el 2000. En 2008 el consumo de IBP supuso el 96% del consumo total de antiulcerosos en España².

Los IBP comercializados en nuestro país son: omeprazol, lansoprazol, pantoprazol, rabeprazol y esomeprazol. Están indicados en el tratamiento de esofagitis por reflujo, erradicación de *H. pylori* y síndrome de Zollinger Ellison, en el tratamiento de la úlcera duodenal y gástrica (excepto esomeprazol), en el tratamiento de úlcera gastroduodenal inducida por AINE (excepto rabeprazol y pantoprazol) y en la pre-

vención de úlcera gastroduodenal inducida por AINE en pacientes de riesgo (excepto rabeprazol).

Frecuentemente, los IBP se utilizan asociados a AINE, antiagregantes, anticoagulantes u otros medicamentos que pueden ser gastrolesivos. En ocasiones, **los IBP se prescriben de forma inapropiada durante largos periodos de tiempo a pacientes polimedcados en tratamiento con AINE, sin factores de riesgo o a pacientes con afecciones gástricas menores como la dispepsia²⁻⁴.**

Desde su aparición se han considerado fármacos seguros y han sido ampliamente promocionados, lo cual ha extendido su utilización. La publicación reciente de estudios observacionales que asocian el uso crónico de IBP con graves problemas de salud como las fracturas, la neumonía, etc. ha puesto en duda su seguridad.

El presente boletín muestra la utilización de IBP en Castilla y León (CyL), analiza la situación actual, revisa los datos de seguridad y su interacción con clopidogrel y establece unas recomendaciones claras para lograr una prescripción racional de los mismos.

Resumen

- Todos los IBP son **equivalentes** en cuanto a su **eficacia y seguridad** en las indicaciones autorizadas. El **omeprazol** es el **más coste-efectivo** y para el que existe mayor experiencia de uso.
- El **consumo de IBP es exagerado** y no siempre está justificado (tratamientos demasiado largos, indicaciones no claras, utilización como gastroprotectores en pacientes sin factores de riesgo...).
- **No existen evidencias que apoyen la prescripción de IBP a todos los pacientes en tratamiento con AINE.** La prevención de gastropatía por AINE está indicada en pacientes que reciben un AINE durante largos periodos de tiempo o a altas dosis y además presentan algún factor de riesgo adicional: historia previa de úlcera o sangrado, edad avanzada, comorbilidad grave, uso concomitante de otro AINE, antiagregantes, anticoagulantes o corticoides orales.
- Los pacientes **polimedcados sin factores de riesgo** adicionales **no** necesitan gastroprotección con IBP.
- En **dispepsia y esofagitis por reflujo gastroesofágico**, la primera opción de tratamiento es **adoptar medidas no farmacológicas** (recomendaciones de estilo de vida). Solo en pacientes que no respondan a estas medidas se optará por la terapia farmacológica.
- El **uso crónico de IBP** se ha asociado con un incremento del riesgo de sufrir **graves efectos adversos** (fracturas, neumonía, nefritis intersticial, etc).
- La AEMPS, en su nota informativa de abril de 2010, recomienda evitar la asociación de clopidogrel con omeprazol y con su isómero esomeprazol. También afirma que aunque no puede descartarse completamente la interacción con otros IBP, no hay suficiente evidencia que la apoye.
- **La relevancia clínica de la interacción IBP-clopidogrel no ha sido establecida.** Los datos son inconsistentes, y aunque afectan mayoritariamente al omeprazol (IBP más extendido y para el que existen mayor número de estudios), no debemos olvidar que esta interacción también ha sido descrita para otros IBP. Lo más prudente es asociar un IBP con clopidogrel solo en aquellos pacientes en los que el beneficio de la gastroprotección supere los riesgos.
- Los IBP se deben **prescribir a la menor dosis eficaz**, durante el **menor tiempo posible**, reevaluando periódicamente la necesidad de tratamiento.
- **Es responsabilidad de todos evitar el uso inapropiado e innecesario de IBP** para reducir los riesgos potenciales asociados al tratamiento continuado.

1 Consumo de antiulcerosos a través de receta de Castilla y León

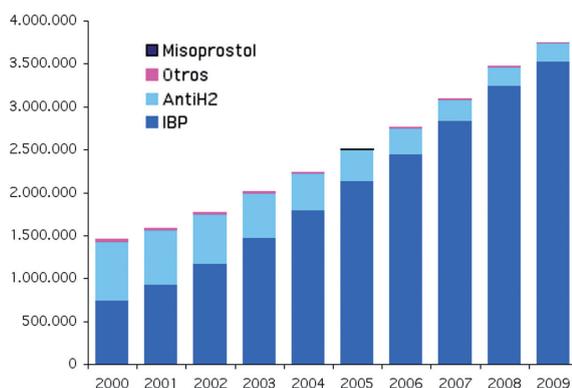
Datos de consumo obtenidos de Concylia correspondientes al año 2009

En los últimos 10 años, el consumo de fármacos para el tratamiento de la úlcera péptica y el reflujo gastroesofágico (A02B) se ha incrementado un 157%, debido básicamente al aumento en la utilización de IBP, que ha multiplicado por 4-5 su consumo entre los años 2000 y 2009. Por el contrario, la utilización de anti-H2 se ha reducido ampliamente de un 47% a un 6% en este periodo. Actual-

mente, el consumo de otros antiulcerosos (acexamato de zinc, dosmalfato, bismuto subnitrito coloidal y sucralfato) y de misoprostol es muy bajo.

En 2009 los IBP fueron el subgrupo terapéutico más prescrito y el segundo en importe facturado superando los 37 millones de euros.

Utilización de antiulcerosos en CyL

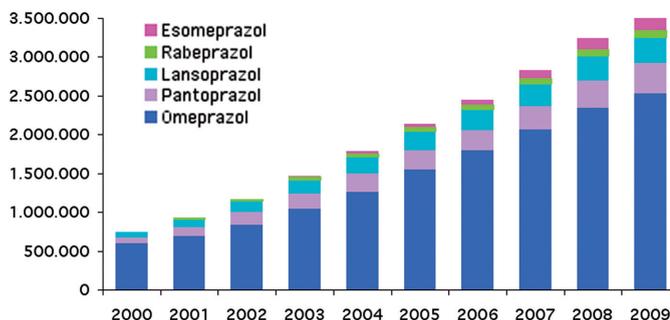


PRINCIPIO ACTIVO	DOSIS EQUIPOTENTES	Nº ENVASES	% ENVASES	IMPORTE FACTURADO	% IMPORTE FACTURADO
Omeprazol	20 mg	2.528.208	71,8	9.726.795	26,2
Pantoprazol	40 mg	396.117	11,2	8.626.456	23,2
Lansoprazol	30 mg	329.784	9,4	7.856.841	21,1
Esomeprazol	20 mg	175.706	5,0	7.420.551	20,0
Rabeprazol	20 mg	93.519	2,7	3.527.252	9,5

En la evolución del consumo desglosado por principio activo, se observa que el esomeprazol es el IBP con mayor tasa de crecimiento (un 44% y un 24% anual, en 2008 y 2009 respectivamente). En todo el periodo analizado (2000-2009) **omeprazol fue el más utilizado, en 2009 supuso un 72% del consumo en volumen del total de IBP. Sin embargo, el importe facturado para omeprazol fue**

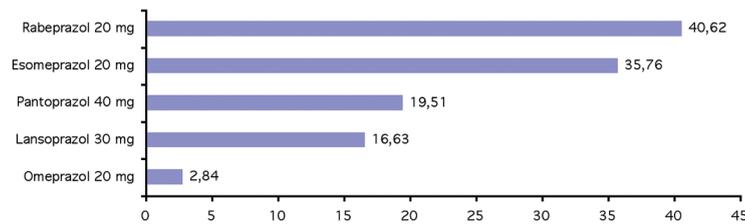
mucho menor que para el resto de IBP, un 26% (9,7 millones de €) frente a un 74% (27,4 millones de €). Hay que tener presente, que aunque existen genéricos de pantoprazol y lansoprazol, éstos tienen un coste 5-6 veces superior a omeprazol, y el impacto económico de prescribir un genérico distinto a omeprazol puede suponer hasta 217 € por paciente y año.

Evolución de la utilización de IBP en CyL desglosado por principio activo



- La diferencia en el coste del tratamiento entre omeprazol y otros IBP puede alcanzar hasta 490 € anuales/paciente.
- Revisiones sistemáticas apoyan la **equivalencia clínica entre los distintos IBP cuando se utilizan a dosis equipotentes**. Las pequeñas diferencias detectadas entre ellos afectan a sus propiedades farmacocinéticas y a su perfil de interacciones, pero no a su eficacia clínica ni a su seguridad. **El omeprazol es el principio activo con más experiencia del grupo, el que posee más datos de seguridad y el más coste-efectivo.**
- Por su **repercusión económica** es importante realizar una buena **selección del principio activo** y solo utilizar IBP distintos a omeprazol en casos justificados.

Coste 28 días de tratamiento a dosis equipotentes (PVP €, julio 2010)



2 ¿Por qué el consumo de IBP es tan elevado? Análisis de la situación

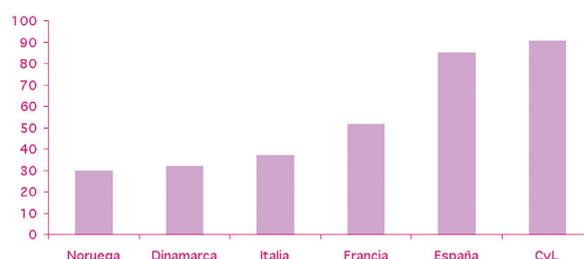
En CyL el consumo de IBP es ligeramente superior al consumo global de España² (98,3 frente a 96,6 DDD/1.000 habitantes y día en 2008). Las pequeñas diferencias encontradas podrían ser explicadas por las características de la población, más envejecida y posiblemente con mayor patología gástrica.

En comparación con otros países europeos, España presenta un consumo de IBP tan exagerado que no podría ser justificado por ninguna característica poblacional ni de prevalencia. Este comportamiento ha motivado el desarrollo de diferentes estrategias, tanto a nivel de Comunidades Autónomas como de Áreas concretas, que promuevan una utilización adecuada de estos medicamentos. En CyL se están utilizando indicadores de calidad que valoran la utilización de IBP, tanto a nivel individual de médico como a nivel de área en el ámbito de la Atención Primaria. En la Gerencia de Ávila se ha

elaborado recientemente un "Protocolo para la prevención de gastropatía por AINE", con la finalidad de reducir la aparición de complicaciones gastrointestinales graves por el empleo de AINE y de utilizar fármacos gastroprotectores solamente en los casos necesarios⁵.

La actual situación podría ser atribuida al **empleo excesivo de IBP como gastroprotectores en pacientes tratados con AINE** o en **pacientes polimedicados sin factores de riesgo** y a la **sobreutilización en trastornos gástricos menores** como la dispepsia. Otros factores que también podrían haber contribuido al incremento observado son la **automedicación** y la **prescripción inducida** (a muchos pacientes hospitalizados con bajo riesgo se les prescribe innecesariamente un IBP como profilaxis de úlcera de estrés, e incluso se les mantiene después del alta hospitalaria)⁶.

Utilización de IBP en otros países. Datos expresados en DDD/1.000 hab. y día (DHD)²



Los datos se refieren al año 2007, excepto en Francia que se refieren al año 2006.
Adaptado del "Estudio de utilización de antiulcerosos en España (2000-2008).
Sistema Nacional de Salud.

3 Prevención de gastropatía por AINE

En España el consumo de AINE muestra un crecimiento paralelo al de IBP. Entre 1992 y 2006, el uso total de AINE en el ámbito extrahospitalario se ha incrementado un 74% pasando de 26,3 a 45,8 DHD⁷.

No todos los pacientes en tratamiento con AINE tienen que recibir de manera sistemática gastroprotección con un IBP. La prevención de gastropatía por AINE está recomendada en pacientes que reciben un AINE durante **largos periodos de tiempo o a altas dosis** y además presentan **algún factor de riesgo adicional**: historia previa de úlcera o sangrado, edad avanzada, uso concomitante de otro AINE, antiagregantes, anticoagulantes o corticoides orales. En ancianos o pacientes con historia previa de sangrado que tomen concomitantemente AINE + ISRS (inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina) utilizar gastroprotección. En pacientes con AINE + comorbilidad grave la necesidad de gastroprotección será valorada individualmente⁸.

Son pacientes de **alto riesgo** los que presentan **historia previa de úlcera complicada o múltiples factores de riesgo (>2)**. En estos pacientes se debe evitar la utilización de AINE y valorar otras alternativas⁹.

Una revisión sistemática de la Cochrane (2009)¹⁰ que incluye 41 ensayos clínicos en pacientes tratados de forma crónica con AINE, concluye que tanto los **IBP**, como los **anti-H2 (a dosis doble de la estándar)** y el **misoprostol** (a 400 y a 800 mcg/día) son **efectivos en prevenir las úlceras endoscópicas duodenales** (RR=0,2; IC 95%: 0,10-0,39; RR=0,26; IC 95%: 0,11-0,65; RR=0,42; IC 95%: 0,22-0,81; respectivamente) y **gástricas** (RR=0,39; IC 95%: 0,31-0,50; RR=0,44; IC 95%: 0,26-0,74; RR=0,26; IC 95%: 0,17-0,39; respectivamente). En pacientes de alto riesgo con sangrado gastrointestinal previo, no fueron eficaces ni los AINE+IBP ni los COX-2. La estrategia COX-2+IBP se asoció con mayor protección gástrica.

Misoprostol, aunque es un fármaco mal tolerado por producir diarrea dosis dependiente, **es el único que ha demostrado eficacia**

4 Dispepsia y esofagitis por reflujo gastroesofágico¹²

El tratamiento inicial tanto en la dispepsia como en la esofagitis por reflujo gastroesofágico (ERGE) incluye adoptar medidas no farmacológicas como son: reducir el tabaco y la ingesta de alcohol, medidas dietéticas, medidas posturales, etc. Además, es importante revisar la medicación del paciente, por si algún fármaco pudiera contribuir a la sintomatología observada (AINE, corticoides, etc.). Se tendrá en cuenta la edad del paciente y la presencia de síntomas de alarma (disfagia, vómitos, anemia, etc.) por si fuera necesario realizar una investigación más profunda.

Cuando a pesar de las medidas anteriores, la sintomatología persiste nos plantearemos instaurar un tratamiento farmacológico empírico.

Dispepsia¹³

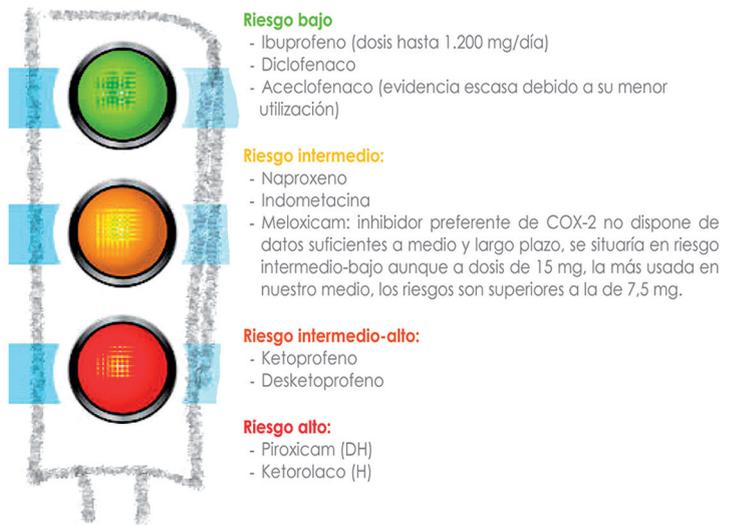
La dispepsia (indigestión o pirosis) suele ser debida a úlceras (estomacales o duodenales) y al ácido en el esófago, aunque en muchas personas la causa es incierta. Las personas sin una causa para la dispepsia sufren de dispepsia no ulcerosa. Los fármacos que se utilizan para tratar de aliviarla son los antiácidos, los supresores de los ácidos del estómago y los fármacos que promueven el vaciado gástrico.

Según una revisión de la Cochrane Plus el tratamiento antisecretor con anti-H2 (RRR 23%; IC95%: 8%-35%) y con IBP (RRR 13%; IC95%: 4%-20%) es efectivo comparado con placebo; mientras que para los procinéticos y los antiácidos la evidencia es insuficiente para extraer conclusiones¹⁴.

- Es habitual que las **medidas no farmacológicas** sean suficientes para aliviar la dispepsia, los antiácidos pueden ayudar a con-

en la prevención de complicaciones graves (perforación, sangrado, etc)¹¹ producidas por AINE.

En pacientes de riesgo se recomienda prescribir AINE cuando sea estrictamente necesario, se administrará la mínima dosis eficaz, durante el menor tiempo posible y se seleccionará el AINE con menor riesgo de toxicidad gastrointestinal.



Fuente: Protocolo para la prevención de gastropatía por AINE. 2009. Subcomisión de Uso Racional del Medicamento de Ávila.

trolar los síntomas en algunos pacientes.

- Si la sintomatología es persistente y afecta a la calidad de vida pueden requerirse **otras alternativas (IBP, anti-H2 o procinéticos)**. Aunque, los IBP han demostrado ser más efectivos que los anti-H2 en reducir los síntomas dispépticos, estos últimos también son una buena alternativa.
- **Cuando se opte por los IBP**, se recomienda **establecer el tratamiento durante 4 semanas**. Hay que tener en cuenta que los IBP no están indicados en el tratamiento de la dispepsia y antes de prescribirlos, se debería informar al paciente sobre sus riesgos asociados. Si los síntomas remiten, se aconseja interrumpir la terapia. Si no hay respuesta a los IBP y la dispepsia persiste investigar su causa.

ERGE

El **tratamiento de elección son los IBP**, tanto para la fase aguda¹⁵ como para la fase de mantenimiento¹⁶. Un primer ciclo de 4 semanas puede ser suficiente para aliviar los síntomas. Si no se obtiene respuesta, estará indicado doblar la dosis y prolongar el tratamiento hasta las 8 semanas, momento en el que se debe intentar la retirada del fármaco.

Si hay recurrencias frecuentes se puede instaurar un tratamiento de mantenimiento, con dosis mínimas y espaciadas para mantener al paciente asintomático.

Los anti-H2, aunque en menor medida, también han demostrado eficacia en el tratamiento del ERGE y deben ser considerados como alternativa.

5 Seguridad de los IBP

En general, los **IBP** suelen ser bien tolerados, sin embargo, se han publicado estudios observacionales que asocian su consumo con **efectos adversos poco frecuentes pero potencialmente graves**. Teniendo en cuenta que el uso de IBP está muy extendido, tales efectos pueden tener un gran impacto y deben ser considerados antes de prescribir un IBP.

El uso crónico de IBP se ha asociado con incremento del riesgo de sufrir **fractura de cadera**. Se ha postulado que podría deberse a alteraciones en la absorción de calcio, que a largo plazo aumentarían la pérdida de masa ósea y el riesgo de fractura. Sin embargo, el efecto sobre la densidad mineral ósea ha sido escasamente cuantificado. Es importante destacar que el **efecto perjudicial de los IBP sobre el riesgo de fractura no vertebral es de magnitud superior al efecto protector de los bisfosfonatos**¹⁷.

Recientemente (25 de mayo de 2010), la **FDA** ha alertado a los profesionales y a la población sobre el posible **incremento del riesgo de fracturas** de cadera, muñeca y columna al utilizar altas dosis o uso continuado de IBP, y ha comunicado que la ficha técnica de estos medicamentos incluirá próximamente esta nueva información de seguridad. Los ensayos clínicos realizados no han detectado este efecto ya que suelen ser de corta duración. Los datos en los que se basa esta alerta proceden de estudios epidemiológicos observacionales realizados a partir de los registros de bases de datos informatizadas, en los que se comparan pacientes tratados y no tratados con IBP. De momento, no se ha definido la magnitud del riesgo encontrado y existe variabilidad entre los estudios. Los profesionales sanitarios deberían considerar si una dosis más baja o una terapia más corta sería adecuada para el paciente. Un resumen de los estudios se muestra en la siguiente tabla¹⁸:

	RESULTADOS (IC 95%)	DURACION DEL TRATAMIENTO
Yang ¹⁹ 2006	Riesgo de fractura de cadera ORa=1,44 (1,30-1,59) Riesgo de fractura de cadera IBP a altas dosis ORa=2,65 (1,8-3,9)	> 1 año
	Riesgo fractura de cadera según duración de tratamiento ORa para 1 año 1,22 (1,15-1,30); 2 años 1,41 (1,28-1,56); 3 años 1,54 (1,37-1,73) y 4 años 1,59 (1,39-1,8)	
Vestergaard ²⁰ 2006	Riesgo de fractura OR=1,18 (1,12-1,43) Riesgo de fractura de cadera OR=1,45 (1,28-1,65) Riesgo de fractura de columna OR=1,60 (1,25-2,04)	1 año
Targownik ²¹ 2008	Riesgo de fractura ORa=1,92 (1,16-3,18)	≥ 7 años
	Riesgo fractura de cadera según duración de tratamiento ≥ 5 años ORa=1,62 (1,02-2,58); ≥ 6 años ORa=2,49 (1,33-4,67); ≥ 7 años ORa=4,55 (1,68-12,29)	
Kaye ²² 2008	Riesgo de fractura de cadera RR=0,9 (0,7-1,11) Los pacientes con alto riesgo de fractura fueron excluidos del análisis	
Yu ²³ 2008	Mujeres Riesgo fractura de cadera HRa=1,16 (0,8-1,67) Riesgo fractura no espinal HRa=1,34(1,10-1,64) ≥ 7 años	≥ 5 años
	Hombres Riesgo fractura de cadera HRa=0,62 (0,26-1,44) Riesgo fractura no espinal HRa=1,21(0,91-1,62)	
Courley ²⁴ 2010	Riesgo de fractura de cadera en pacientes con 1 factor de riesgo OR=1,30 (1,21-1,39) Riesgo de fractura de cadera IBP altas dosis OR=1,41 (1,21-1,39)	≥ 2 años
Gray ²⁵ 2010	Riesgo de fractura HRa=1,25 (1,15-1,36) Riesgo de fractura de cadera HRa=1,00 (0,71-1,51) Riesgo de fractura de columna HRa=1,47 (1,18-1,82) Riesgo de fractura de muñeca HRa=1,26 (1,05-1,51)	≥ 7 años

OR: odds ratio; ORa: odds ratio ajustada; HRa: hazard ratio ajustada

Los IBP también se han relacionado con la aparición de **neumonía**²⁶, y de **diarrea por C. difficile**⁸. En estos casos, se ha sugerido que la supresión ácida podría provocar sobrecrecimiento de la flora bacteriana gastrointestinal, e incluso invasión pulmonar por aspiración⁴.

La **hipersecreción ácida de rebote** es otro efecto adverso relevante, que con frecuencia ocurre tras la interrupción del tratamiento durante periodos prolongados⁴. Como consecuencia puede darse una sobreutilización de IBP para paliar unos síntomas que ellos mismos han provocado.

Otras reacciones adversas descritas, pero cuya evidencia no ha sido constatada, son el **déficit de nutrientes** (vitamina B12, hierro), **nefritis intersticial aguda**, **hipoparatiroidismo**, inducción de **hipergastrinemia** y **desarrollo de tumores gástricos**^{4,8}.

- En base a los datos publicados sobre la seguridad de los IBP, se puede concluir que al igual que la mayoría de medicamentos no son inocuos; por tanto, hay que ser prudentes en su utilización.
- Es fundamental **analizar individualmente el balance beneficio/riesgo antes de prescribir un IBP** y utilizar siempre la dosis mínima eficaz durante el menor tiempo posible, reevaluando de manera periódica la necesidad del tratamiento.
- Aconsejar a los pacientes que requieran IBP durante periodos prolongados (> 1 año) mantener una adecuada ingesta de calcio y valorar la necesidad de suplementos de calcio y vitamina D adicionales.

6 IBP y clopidogrel

En el Ojo de Markov Nº 17 se abordó la interacción IBP-clopidogrel en base a los datos disponibles hasta entonces (julio 2009). En los últimos meses, se han publicado numerosos estudios sobre esta interacción con resultados inconsistentes: mientras que unos afirman que dicha asociación no tiene relevancia clínica²⁷⁻³⁰, otros encuentran incremento significativo de acontecimientos cardiovasculares en pacientes tratados simultáneamente con clopidogrel e IBP³¹⁻³³.

Las agencias reguladoras de medicamentos han ido actualizando sus alertas informativas en función de los estudios que van apareciendo. En **junio de 2009**³⁴ se desaconsejaba el uso de IBP con clopidogrel; posteriormente, **en noviembre, la FDA**³⁵ puntualiza que no hay suficiente evidencia para considerar un efecto de clase y recomienda evitar el uso concomitante de clopidogrel con omeprazol, con su isómero esomeprazol así como con otros inhibidores del citocromo CYP2C19. En **marzo de 2010, la EMA**³⁶ adopta este cambio de criterio y limita la interacción solo para los dos IBP mencionados. El **26 de abril de 2010, la AEMPS**³⁷ se pronuncia en el mismo sentido y desaconseja el uso concomitante de clopidogrel con omeprazol o esomeprazol, pero hace el siguiente comentario: "estas recomen-

daciones no se aplican al resto de IBP diferentes a omeprazol o esomeprazol, ya que **aunque no puede descartarse completamente esta interacción, la evidencia actualmente disponible no apoya esta precaución**".

Recientemente en el Arch Intern Med³³, se ha publicado nuevo estudio que implica también al pantoprazol. El aumento del riesgo de rehospitalización por infarto de miocardio o por implantación de un stent en los pacientes tratados con clopidogrel-pantoprazol fue superior al observado en los pacientes tratados solo con clopidogrel (HR 1,91 IC95% 1,19-3,06).

La evidencia disponible continúa sin ser concluyente y el efecto de clase no puede descartarse definitivamente. La mayoría de los datos proceden de estudios observacionales o de análisis a posteriori de ensayos clínicos controlados. Se precisa de ensayos clínicos diseñados para evaluar si existe un incremento en la morbi-mortalidad cardiovascular relacionado con esta interacción³⁷. No obstante, mientras no se aclare la situación lo más prudente es limitar la **asociación de clopidogrel con cualquier IBP a aquellos pacientes en los que sea estrictamente necesario**.

Bibliografía

- Utilización de antiulcerosos en España (1992-2006). Disponible en: <http://www.aemps.es/profhumana/observatorio/informes.htm>
- García del Pozo J. Estudio de utilización de antiulcerosos en España (2000-2008). Información Terapéutica del Sistema Nacional de Salud 2009;V 33;Nº 2. Disponible en: http://www.msps.es/biblioPublic/publicaciones/recursos_propios/infMedic/home.htm
- Uso generalizado de los inhibidores de la bomba de protones: causas y consecuencias. El Comprimido 2009;Nº 16. Disponible en: http://www.elcomprimido.com/elcomprimido_numerosanteriores.htm
- Inhibidores de la bomba de protones: ¿se puede vivir sin ellos?. Información Farmacoterapéutica de la Comarca 2010;V 18;Nº 3. Disponible en: http://www.osanet.euskadi.net/r85-20319/es/contenidos/informacion/infac/es_1223/infac_c.html
- Subcomisión de Uso Racional del Medicamento de Ávila. Protocolo para la prevención de gastropatía por AINE. 2009
- Khara HS, Pitchumoni CS. Proton pump inhibitors: a better prescription is needed. Journal of Clinical Gastroenterology 2009;43:597-8.
- Utilización de antiinflamatorios no esteroideos (AINE) en España, 1992-2006. Disponible en: <http://www.aemps.es/profhumana/observatorio/informes.htm>
- Navigating acid suppression options. Considerations for optimal PPI therapy. Rx file 2007. Disponible en: <http://www.rxfiles.ca/rxfiles/modules/druginfindex/druginf.asp>
- Lanza FL, Chan FK, Quigley EM. Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Guidelines for prevention of NSAID-related ulcer complications. The American Journal of Gastroenterology 2009;104:728-38.
- Rostom A, Dube C, Wells GA, et al. Prevention of NSAID-induced gastroduodenal ulcers. Cochrane Database of Systematic Reviews 2002, Issue 4. Art. No.: CD002296. DOI: 10.1002/14651858.CD002296. Up-to-date 2009. Disponible en: <http://www.mrw.interscience.wiley.com/cochrane/clsysrev/articles/CD002296/frame.html>
- Silverstein FE, Graham DY, Senior JR, et al. Misoprostol reduces serious gastrointestinal complications in patients with rheumatoid arthritis receiving nonsteroidal anti-inflammatory drugs. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Ann Intern Med 1995;123(4):241-9.
- Junta de Castilla y León. Consejería de Sanidad. Gerencia Regional de Salud. Guía terapéutica Sacyl. Problemas de salud prevalentes en Medicina Familiar. Valladolid; 2009. Disponible en: <http://intranet.sacyl.es/web/urmguiaterapeutica/medicinafamiliar>
- National Institute for Health and Clinical Excellence. Managing dyspepsia in adults in primary care (Internet). 2004. Disponible en: <http://www.nice.org.uk/guidance/CG17>
- Moayyedi P, Soo S, Deeks J, et al. Intervenciones farmacológicas para la dispepsia no ulcerosa (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2008 Número 4. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>
- Moayyedi P, Santana J, Khan M, et al. Medical treatments in the short term management of reflux oesophagitis. Cochrane Database of Systematic Reviews 2007, Issue 2. Art.No.: CD003244. DOI: 10.1002/14651858.CD003244.pub2. Disponible en: <http://mrw.interscience.wiley.com/cochrane/clsysrev/articles/CD003244/frame.html>
- Donnellan C, Preston C, Moayyedi P, et al. Medical treatments for the maintenance therapy of reflux oesophagitis and endoscopic negative reflux disease. Cochrane Database of Systematic Reviews 2004, Issue 4. Art. No.: CD003245. DOI:10.1002/14651858.CD003245.pub2. Disponible en: http://www.mrw.interscience.wiley.com/cochrane/clsysrev/articles/rel0002/CD003245/pdf_abstract_fs.html
- Inhibidores de la bomba de protones y posible riesgo de fractura. Butlletí groc 2009;V 22;Nº 1. Disponible en: <http://www.icf.uab.es/informacion/boletines/bg/bg221.09c.pdf>
- FDA. Possible increased risk of fractures of the hip, wrist and spine with the use of proton pump inhibitors. 25 de mayo de 2010. Disponible en: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/Postmarket-DrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm213206.htm#TableofEpidemiologicalStudiesEvaluatingFractureRiskwithProtonPumpInhibitors>
- Yang YX, Lewis JD, Epstein S, et al. Long-term proton pump inhibitor therapy and risk of hip fracture. JAMA 2006;296:2947-53.
- Vestergaard P, Rejnmark L, Mosekilde L. Proton pump inhibitors, histamine H2 receptor antagonists, and other antacid medications and the risk of fracture. Calcif Tissue Int 2006;79:76-83.
- Targownik LE, Lix LM, Metzger CJ, et al. Use of proton pump inhibitors and risk of osteoporosis-related fractures. CMAJ 2008;179(4):319-26.
- Kaye JA, Jick H. Proton pump inhibitor use and risk of hip fractures in patients without major risk factors. Pharmacotherapy 2008;28:951-9.
- Yu EW, Blackwell T, Ensrud KE, et al. Acid-suppressive medications and risk of bone loss and fracture in older adults. Calcif Tissue Int 2008;83(4):251-259.
- Corley DA, Kubo A, Zhao W, et al. Proton pump inhibitors and histamine-2 receptor antagonists are associated with hip fractures among at-risk patients. Gastroenterology 2009 marzo. Disponible en: [http://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085\(10\)00488-9/abstract](http://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085(10)00488-9/abstract)
- Gray SL, LaCroix AZ, Larson J, et al. Proton pump inhibitor use, hip fracture, and change in bone mineral density in postmenopausal women. Arch Intern Med 2010;170(9):765-71
- Johnstone J, Nerenberg K, Loebe M. Meta-analysis: proton pump inhibitor use and the risk of community-acquired pneumonia. Aliment Pharmacol Ther 2010;31:1165-77.
- O'Donoghue ML, Braunwald E, Antman EM et al. Pharmacodynamic effect and clinical efficacy of clopidogrel and prasugrel with or without a proton-pump inhibitor: an analysis of two randomised trials. Lancet 2009;374:989-97.
- Rassen JA, Choudhury NK, Schneeweiss S. Cardiovascular outcomes and mortality in patients using clopidogrel with proton pump inhibitors after percutaneous coronary intervention or acute coronary syndrome. Circulation 2009;120:2322-9.
- Valentin L, Becker RC, Budaj, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. N Engl J Med 2009;361:1045-57.
- Ray WA, Murray KT, Griffin, et al. Outcomes with concurrent use of clopidogrel and proton-pump inhibitors: a cohort study. Ann Intern Med 2010;152:337-45.
- Yasuda H, Yamada M, Sawada S, et al. Upper gastrointestinal bleeding in patients receiving dual antiplatelet therapy after coronary stenting. Intern Med 2009;48:1725-30.
- Gaglia MA, Torguson R, Hanna N, et al. Relation of proton pump inhibitor use after percutaneous coronary intervention with drug-eluting stents to outcomes. Am J Cardiol 2010;105:833-8.
- Stockl KM, Le L, Zakharyan A, et al. Risk of rehospitalization for patients using clopidogrel with a proton pump inhibitor. Arch intern Med 2010;170:704-10.
- AEMPS. Posible interacción de clopidogrel con los inhibidores de la bomba de protones. 3 de junio de 2009. Disponible en: <http://www.aemps.es/actividad/alertas/usoHumano/seguridad/home.htm>
- FDA. 17 de noviembre 2009. Disponible en: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/Postmarket-DrugSafetyInformationforPatientsandProviders/DrugSafetyInformationforHealthcareProfessionals/ucm190787.htm>
- EMA Interaction between clopidogrel and proton-pump inhibitors. 17 marzo 2010. Disponible en: <http://www.ema.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/Plavix/17494810en.pdf>
- AEMPS. Interacción de clopidogrel con los inhibidores de la bomba de protones: actualización de la información y recomendaciones de uso. 26 de abril de 2010. Disponible en: <http://www.aemps.es/actividad/alertas/usoHumano/seguridad/home.htm>

Agradecimientos: Juana Obreo Pintos



Comité de Redacción: Belén Calabozo Freile, Rosa Miranda Hidalgo, Alejandra García Ortiz.

Comité Editorial: Judit Ceruelo Bermejo, Nieves Martín Sobrino, José María Pino Morales

