

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Inhibidores de la Bomba de protones. Aspectos farmacológicos basados en la fisiología digestiva

Proton Pump Inhibitors. Pharmacological aspects based on digestive physiology

J Mariol Palacios-Lara,^a J Jaimes-García,^{b,*} HL Ocaña- Servín,^b RP Gallardo-Díaz^b, A García-Rillo^b

Recibido: 10 de julio de 2018

Aceptado: 23 de octubre de 2018

PALABRAS CLAVE:

Farmacología;
Tratamiento médico;
Enzima; Salud.

KEY WORDS:

Pharmacology;
Medical treatment;
Enzymes; Health.

RESUMEN

Introducción: los inhibidores de la bomba de protones (IBP) surgen en 1979 como Omeprazol. Posteriormente, surgieron otros fármacos, como el esomeprazol (isómero óptico del omeprazol), lansoprazol, dexlansoprazol pantoprazol y rabepranzol. Comparten un mismo mecanismo de acción, además de muchas propiedades tanto farmacocinéticas como farmacodinámicas. El objetivo del presente artículo es realizar una revisión no basada solamente en la efectividad terapéutica de estos fármacos sino en que el lector tenga el conocimiento fisiológico de la célula parietal, así como de la bomba de protones, para entender con mayor precisión el manejo que debe establecer en cada paciente en particular.

Mecanismo de acción y propiedades farmacológicas: Los IBP inhiben de forma dosis-dependiente la secreción ácida gástrica basal, así como la inducida por cualquier estímulo, incluido el de los alimentos. Al cambiar el pH a un estado menos ácido se inhibe la conversión de pepsinógeno en pepsina.

Conclusiones: en general se puede afirmar que los IBP son un grupo de fármacos seguros con escasos efectos adversos, en su mayoría leves. Si el uso de IBP es necesario, deberá ser a la dosis mínima eficaz, por el tiempo necesario y bajo supervisión médica.

ABSTRACT

Introduction: Proton pump inhibitors (PPI) emerged in 1979 as omeprazole. Subsequently, other drugs such as esomeprazole (optical isomer of omeprazole), lansoprazole, dexlansoprazole, pantoprazole and rabepranzole have emerged. They share the same mechanism of action and many pharmacokinetic and pharmacodynamic properties. The objective of this article is to perform a review not based solely on the therapeutic effectiveness of these drugs, but on the reader having in his mind the physiological knowledge of the parietal cell and the proton pump, to understand more precisely the management that should be established in each particular patient.

Mechanism of action and pharmacological properties: PPI inhibit in a dose-dependent manner the basal gastric acid secretion as well as that induced by any stimulus, including that of food. By changing the pH to a less acidic state, the conversion of pepsinogen to pepsin is inhibited.

Conclusions: In general, it can be said that PPIs are a group of safe drugs with few adverse effects, which are mostly mild. If the use of PPIs is necessary, it must be at the minimum effective dose, for the necessary time and under medical supervision.

^a Instituto de Salud del Estado de México, México.

^b Universidad Autónoma del Estado de México, México.

* Autor para correspondencia: drjavierjaimes@hotmail.com

INTRODUCCIÓN

Las principales enfermedades gastrointestinales han cambiado en el siglo XXI, disminuyendo sobre todo los problemas infecto-contagiosos e incrementándose las enfermedades crónico-degenerativas, dentro de las que destacan: el reflujo gastroesofágico, gastritis, úlceras pépticas duodenales gástricas y la esofagitis erosiva. Los primeros fármacos controladores de estos problemas fueron los antagonistas del receptor de histamina H₂. Sin embargo, los inhibidores de la bomba de protones logran cambiar el panorama para un mejor control, en algunos casos curaron los padecimientos. Estos fármacos se complementan muy bien con los citoprotectores, como el sucralfato y carbenoxolona; con el subcitrato y el subsalicilato de bismuto y los análogos de prostaglandinas, como el misoprostol, y ha caído en desuso la asociación con los antagonistas muscarínicos.¹

El estómago es el reservorio muscular en el que ingresan los alimentos al ser deglutidos, permite una ingesta y absorción más rápida en el intestino delgado. El jugo gástrico con bajas tasas de secreción en un estado basal en ayuno es una solución de NaCl con pequeñas cantidades de H⁺ y K⁺, siendo realmente un ultrafiltrado del plasma. Durante la ingesta de alimentos, la concentración de H⁺ aumenta sustancialmente disminuyendo la de Na⁺ en proporciones equivalentes, se llegan a producir hasta 2 litros de HCl (ácido clorhídrico) con un pH tan bajo como 1, esto representa incluso 2.5 millones de veces el pH sanguíneo.²

La secreción gástrica se considera la primera fase significativa de la digestión al exponer los alimentos a un pH bajo. Con la secreción de pepsina comienza la desnaturalización (proteólisis) de las proteínas presentes en la matriz celular. Al mezclarse permite llevar a cabo la función estomacal, que es el fraccionamiento de los alimentos a moléculas más pequeñas.³ La pepsina es secretada por exocitosis desde las células principales como pepsinógeno inactivo fragmentándose por el pH bajo, proporciona el pepsinógeno activo. Su función es realizar la digestión, en especial de los aminoácidos. Con elevaciones de pH por encima de 4 se inactiva este funcionamiento. En el caso de enfermedades se requiere mantener este pH elevado para que exista cicatrización de úlceras ácido-pépticas o gástricas.⁴

La histamina es el mayor estimulador paracrino de ácido gástrico, se localiza en los mastocitos, así como en las células enterocromafines ubicadas en la mucosa oxíntica muy cerca de la célula parietal. La gastrina producida por las células G es el estímulo principal para la liberación de histamina y su estímulo sobre receptores H₂ da la secreción de HCl. Su me-

canismo de retroalimentación negativo lo da la hormona somatostatina localizada en las células D, las cuales se ubican en toda la mucosa gástrica, que se encarga de inhibir la liberación de histamina; se secreta por la presencia de HCl, va en proporción a los niveles de gastrina.⁵

El moco gástrico es vertido por las células epiteliales superficiales de la mucosa oxíntica, tanto en moco visible como soluble. El primero, formado por glucoproteínas, da un recubrimiento gelatinoso con alta concentración de bicarbonato que protege al epitelio de la acción del HCl de la pepsina. El moco soluble difiere del visible en las uniones de proteínas mucinas, ya que no hay enlaces disulfuro, con ello facilita la mezcla y lubricación del bolo (nombre que reciben los alimentos al salir del estómago).⁶

La estabilidad de la mucosa se incrementa por la presencia de péptidos pequeños conocidos como "factor trefoil" que se producen en el cuello de la mucosa parietal, da inhibición de la apoptosis, promoción de la migración celular para facilitar la reparación tisular, inhibición de la inflamación, así como aumento en la función de barrera del moco.⁷ Por último, el jugo gástrico contribuye a la esterilización de los alimentos y absorción de vitamina B12 por acción del factor intrínseco que es producido por exocitosis de la célula parietal, se une a la vitamina B12 hasta su absorción a nivel de íleon.⁸

La regulación de la secreción gástrica depende del adecuado funcionamiento gastrointestinal como un todo, así como de un intrincado balance de quimio-transmisores con acciones excitatorias e inhibitorias simultáneas tanto por vía nerviosa, endocrina, autocrina y paracrina, la cual comprende 3 fases: cefálica, gástrica e intestinal, no es motivo de este artículo su explicación a detalle.⁹ La célula parietal gástrica tiene el proceso energético más costoso del organismo, también el mayor transporte iónico; posee receptores para histamina, gastrina y acetilcolina, en un estómago de adulto hay alrededor de un billón de células parietales secretando 0.16 M de HCl. Cuando las células son estimuladas los canalículos son invaginaciones de la membrana apical, se fusionan para aumentar el área de membrana glandular apical con un lumen hasta 10 veces mayor comparado al estado basal. Las estructuras especializadas de la membrana, llamadas túbulo vesículas, contienen en reposo la ATPasa también llamada bomba de protones, los iones de H⁺ y K⁺ se trasladan al lumen gástrico para el intercambio de H⁺ por K⁺, al activarse la ATPasa impulsa los canales de Cl⁻ que acompañan al H⁺ eliminado, mientras la membrana basolateral de la célula parietal secreta iones de HCO₃⁻ para mantener en equilibrio el pH intracelular.¹⁰

Los inhibidores de la bomba de protones (IBP) surgen en 1979 como omeprazol, aunque pasaron 10 años para que fuera introducido en la medicina y demostrara su potencial farmacológico. Posteriormente, han surgido otros fármacos como el esomeprazol (isómero óptico del omeprazol), lansoprazol, dexlansoprazol pantoprazol, así como rabeprazol. Comparten un mismo mecanismo de acción, muchas propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas.¹¹ El objetivo del presente artículo es realizar una revisión no basada sólo en la efectividad terapéutica de

estos fármacos, sino que el lector tenga el conocimiento fisiológico de la célula parietal, así como de la bomba de protones, para entender con mayor precisión el manejo establecido en cada paciente, puesto que éste tiene características propias, únicamente su médico tratante es capaz de reconocer para adecuar el plan terapéutico más apropiado en cada caso. En la tabla 1 se mencionan los IBP más utilizados de acuerdo con las patologías más frecuentes (el número de cruces indica que se obtiene el mismo resultado con cada fármaco).

Tabla 1. Indicaciones autorizadas para los IBP

Indicación	Omeprazol	Pantoprazol	Lansoprazol	Rabeprazol	Esomeprazol
Tratamiento profiláctico de la úlcera gástrica y duodenal benignas	+++		+++	+++	
Tratamiento de la úlcera gástrica y duodenal asociada a <i>Helicobacter pylori</i>	+++		+++		+++
Prevención de úlcera gastroduodenal inducida por AINE (antiinflamatorios no esteroideos)	+++	+++			
Síndrome de Zollinger Ellison	+++	+++			
Enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE)	+++		+++	+++	+++

Fuente: Rev.Esp. Econ. Sal. 2003; 2 (4): 223-228. Adaptado de las fichas técnicas de cada producto (PLM 2018).

MECANISMO DE ACCIÓN

Los inhibidores de la bomba de protones son bases débiles en un medio con pH ácido, como el existente en el canalículo secretor de la célula parietal activa, se protonizan y se convierten en derivados sulfonaminados capaces de formar enlaces covalentes, con residuos cisteína de la subunidad alfa de la enzima H⁺/ATPasa inhibiendo su capacidad de bombear protones. Esto induce una hipersecreción persistente, se trata de una unión irreversible, haciendo necesaria la síntesis de nuevas enzimas para el restablecimiento de la secreción. Las diferencias en las vidas medias de cada fármaco dependen de si se establecen o no enlaces adicionales con otros residuos de cisteína.¹² Debido a que no todas las bombas de protones se activan en un mismo momento, una sola dosis de IBP inhibe alrededor de 70% de las bombas activas. Dependiendo de la habilidad para secretar nuevamente HCl se restaura la producción de nuevas bombas, activándose en la superficie de los canalículos. Esto hace que los IBP presenten demora en alcanzar la in-

hibición óptima de HCl, es aconsejable dar dos tomas diarias en los primeros días de utilización del fármaco. Ocasionando el tratamiento intermitente, sobre todo por tomas ocasionales no de una adecuada inhibición de la producción de HCl ni una conveniente respuesta clínica.¹³ Si se suspenden los IBP, la recuperación total de la secreción ácida toma entre 48 y 96 horas en sujetos sanos. Los IBP son más efectivos cuando la célula parietal es estimulada, ya que la cantidad de H⁺·K⁺ y ATPasa son mayores después del ayuno prolongado, por eso se administran antes de la primera comida del día (alrededor de 1 hora antes). No presentan el fenómeno de tolerancia, pero sí hay rebote de hipersecreción cuando se suspenden. Este mecanismo de rebote se ha asociado a hipertrofia e hiperplasia de las células parietales, así como enterocromafines, siendo este hecho una de las causas que explican el incremento en lesiones tipo pólipos en el *fundus* gástrico. Se requieren aún un mayor número de estudios para asociar estos cambios con neoplasias gástricas.¹⁴

ACCIONES FARMACOLÓGICAS

Los inhibidores de la bomba de protones (IBP) impiden de forma dosis-dependiente la secreción ácida gástrica basal, así como la inducida por cualquier estímulo, incluido el de los alimentos. Al cambiar el pH a un estado menos ácido se invalida la conversión de pepsinógeno en pepsina. Los IBP son capaces de inhibir el crecimiento de la bacteria *Helicobacter pylori*

in vitro, aunque en el ser humano sólo se ha podido demostrar que erradica alrededor del 10-15% de los casos, pero potencian la acción bactericida de la claritromicina, por ello la asociación de ambos fármacos es una de las herramientas terapéuticas en la erradicación de *H.pylori*.¹⁵ En la tabla 2 se muestran las patologías más frecuentes con las dosis recomendadas, el tiempo de tratamiento puede variar de acuerdo a cada paciente en forma individual. Únicamente se señala el IBP más usado (omeprazol).

Tabla 2. Dosis usadas con omeprazol en diversas patologías

Patología	Dosis de omeprazol y tiempo de tratamiento
Úlcera gástrica y duodenal	Omeprazol 20 mg/día 4-8 semanas
Síndrome de Zollinger-Ellison	Omeprazol 20- 60 mg/día
Profilaxis para AINEs	Omeprazol 20 mg/día
Profilaxis úlcera de estrés	Omeprazol 20 mg /día i.v.
Erradicación <i>Helicobacter pylori</i>	Omeprazol 40 mg cada 12 horas 10-14 días
Hemorragia digestiva alta	Omeprazol i.v. en bolo 80 mg , seguido de omeprazol 40 mg i.v. cada 8 horas o perfusión 8 mg i.v./hora 72 horas
Enfermedad por reflujo gastroesofágico leve-moderado	Omeprazol 20 mg /día 4-8 semanas (incrementar a 40 mg en caso de mayor gravedad)
Dispepsia en pacientes sin síntomas de alarma y menores de 55 años	Omeprazol 20 mg/día 4-8 semanas

Fuente: De la Coba C, Argüelles-Arias F, Martín de Argila C, y cols. 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 (Madrid) 2016; 108 (4):207-224.

FARMACOCINÉTICA

Debido al pK ácido propio de los inhibidores de la bomba de protones se inactivan con rapidez en el medio ácido del estómago, siendo necesario para su administración oral su formulación con cubierta entérica; se absorben en el duodeno, tienen una biodisponibilidad variable de casi el 90% en el caso de lansoprazol, 77% para el pantoprazol, alrededor del 35% a 60% para omeprazol y esomeprazol, así como 50% para el rabeprazol.¹⁶ Su unión a proteínas plasmáticas es de 95 a 98%. Se hace notar el caso del omeprazol la administración de una sola dosis oral da una biodisponibilidad de 35%, pero con las dosis repetidas sube al 65%, debido al paulatino incremento en el pH ácido gástrico.¹⁷ Los IBP se metabolizan en el hígado

a través del sistema del citocromo P450, las principales isoenzimas, los metabolizan son la CYP2C19 y la CYP3A4. Dado que el pantoprazol posee el menor potencial de metabolismo por estos citocromos se considera el de menor riesgo teórico en cuanto a interacción medicamentosa.¹⁸

Los IBP se transforman completamente en metabolitos inactivos, se eliminan vía renal y urinaria en un 80% o por la bilis en un 20%, con excepción del lansoprazol, cuya eliminación urinaria es de solo el 30%.¹⁹ Presentan una semivida de eliminación muy corta, dificultando tener niveles plasmáticos elevados, incluso cuando el aclaramiento renal está disminuido. Esto último, ha permitido dar los fármacos en pacientes con insuficiencia renal sin alterar la dosis.²⁰ En los pacientes con insuficiencia hepática se presenta una ligera elevación de los niveles plasmáticos, sin rele-

vancia clínica debido a que no se ha reportado acumulación significativa.²¹

La eficacia de los IBP es superior cuanto mayor sea el número de bombas de protones integradas en el canalículo secretor de la célula, puede disminuir en forma drástica si se asocian a otros antiseoretos, los IBP requieren del medio ácido para su activación. El omeprazol, el esomeprazol y el pantoprazol se encuentran además de la administración por vía oral en vía endovenosa para pacientes hospitalizados no tolerantes a la vía oral.²² Las dosis farmacológicamente equivalentes no se han establecido, por lo que aún la comparación es difícil. A través de monitoreo de pH intragástrico se ha valorado la administración en dos dosis, antes del desayuno o cena da el mayor control del pH gástrico.²³

INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

Por lo general éstas se pueden producir por dos mecanismos:

- Alteración del pH gástrico, puede afectar la absorción de ciertos fármacos. Así el uso de IBP disminuirá la absorción de ketoconazol, itraconazol, vitamina B₁₂ y calcio. Por el contrario, aumentará la absorción de digoxina, furosemida, ácido acetilsalicílico, así como nifedipino.
- El segundo mecanismo se debe a la metabolización hepática de los IBP a través de los citocromos CYP2C19 y CYP3A4, puede prolongar la eliminación de fármacos como la fenitoína, el diazepam, la warfarina, el acenocumarol, así como benzodiazepinas con metabolismo hepático por el citocromo P450 como flurazepam y triazolam. En cambio, la asociación de lorazepam con oxazepam es más segura.²⁴

Se ha descrito la existencia de una H⁺/K⁺-ATPasa similar a la gástrica en el colon y riñón, los valores de pH en estos órganos no permiten la activación de los IBP, haciendo que los IBP se consideren fármacos selectivos sobre la célula parietal.²⁵

EFFECTOS ADVERSOS

En relación a la dosis se han descrito efectos adversos como diarrea, náuseas/vómitos, cefalea y dolor abdominal. En pacientes ancianos hay reportes de nefritis intersticial aguda. Se han reportado posibles asociaciones con aumento en el número de infecciones enté-

ricas, déficit de absorción de Ca⁺⁺, vitamina B12, hierro, incidencia aumentada por *Clostridium difficile*, aumento en el riesgo de fracturas óseas e incremento en el número de casos de neumonía adquirida en la comunidad.²⁶

Se ha sugerido la absorción alterada de calcio que podría llevar a un estado de hiperparatiroidismo secundario en respuesta a niveles plasmáticos de calcio disminuidos, como mecanismo de compensación se presentaría reabsorción osteoclástica, con el tiempo puede llevar a disminución de la masa ósea y aumento en el riesgo de fracturas. Sin embargo, los artículos existentes de aumento en el riesgo de fracturas no dan recomendaciones para suspender tratamientos prolongados con IBP, por tanto, este aspecto continúa en revisión así como en estudio.

En general, la sobreutilización de IBP es preocupante por sus posibles efectos adversos y el consenso para su uso indica que las dosis deben ser adecuadas por el tiempo requerido mientras se esperan estudios prospectivos sobre su uso. En la tabla 3 se presentan los efectos adversos más frecuentes de los IBP, recalcando el que en general son pocas, transitorias y moderadas.²⁷

Tabla 3. Reacciones adversas más frecuentes de los IBP

Reacciones adversas	Frecuencia
Diarrea, náusea	Poco frecuente
Cinetosis, cefalea	Poco frecuente
Riesgo de fractura de cadera (>50 años, > 1 año de tratamiento Dosis altas)	Muy infrecuente
Alteración microbiota gastrointestinal (pacientes alcohólicos y fumadores)	Muy infrecuente
Alteraciones cardíacas (arritmias)	Muy infrecuente
Cambios en el pH intestinal	Poco frecuente
Hipomagnesemia	Muy infrecuente
Síndrome de malabsorción	Muy infrecuente

Fuente: De la Coba C et al, 2016.

CONCLUSIONES

- En general, se puede afirmar que los IBP son un grupo de fármacos seguros con escasos efectos adversos, en su mayoría leves.
- Casos donde no tengan una indicación clara o síntomas no asociados a una hipersecreción ácida, el uso de los IBP no estaría recomendado.
- Si el uso de IBP es necesario, deberá ser a la dosis mínima eficaz, por el tiempo necesario y bajo supervisión médica.
- Si existe relación a efectos adversos graves, los artículos carecen del peso necesario para atribuir el problema a los IBP.
- Como en cualquier fármaco, la farmacovigilancia deberá estar siempre presente.

Financiación:

Por financiación propia.

Conflicto de intereses:

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

REFERENCIAS

1. Wallace JL, Sharkey KA. Pharmacotherapy of gastric acidity, peptic ulcers, and gastroesophageal reflux disease. En: Brunton LL, Knollman BC, eds. The pharmacological basis of therapeutics. 12ª ed. Nueva York: McGraw-Hill; 2011, 1309-1322.
2. Cienfuegos A. Secreción gástrica e inhibidores de bomba de protones. Rev Col Gastroenterol. 2010; 25(1): 95-98.
3. Wolfe MM, Soll AH. The physiology of gastric acid secretion. N Engl J Med. 1998; 319: 1707-1709.
4. Feldman M. Gastric secretion. En: Feldman, Sleisenger and Fortrands. Gastrointestinal and liver disease. Filadelfia: WB Saunders Company; 2006, 647-658.
5. McQuaid KR. Fármacos utilizados en el tratamiento de las enfermedades gastrointestinales. En: Katzung BG and Trevor A.J. Farmacología Básica y Clínica. 13ª ed. Ciudad de México: McGraw-Hill Interamericana Editores; 2015, 1052-1056.
6. Schubert ML. Gastric secretion. Current Opin Gastroent 2005; 21: 633-757.
7. Barrachina-Sancho M, Calatayud SR. Farmacología de las secreciones gastrointestinales. En: Lorenzo P, Moreno A., Leza JC, Lizasoain I, Moro MA, Portolés A. Velázquez Farmacología Básica y Clínica. 19ª ed. Ciudad de México: Editorial Médica Panamericana; 2017, 549- 561.
8. Giraud AS, Jackson C, Memhenniot TR, Judd LM. Differentiation of the gastric mucosa IV: Role of trefoil peptides and IL-6 cytokine family signaling in gastric homeostasis. Am J Physiol Gastrointest liver Physiol. 2007; 292: G1-G5.
9. Rosenfeld GC, Loose DS. Farmacología. 6ª. Ed. Filadelfia: Wolters Kluwer Health; 2015, 197-202.
10. Robinson M, Jorn J. Clinical Pharmacology of Protom Pump Inhibitors. What the Practising Physician need to know. Drugs. 2003; 63: 2739-2754.
11. Fass R. Proton pum Inhibitor failure. What are the therapeutics options? Am J Gastroenterol. 2009; 104: S33- S38.
12. Chu S, Schubert ML. Gastric secretion. Curr Opin Gastroenterol. 2012 nov; 28(6): 587-593. DOI: 10.1097/MOG.0b013e328358e5cc.
13. Tangs RS. Therapeutic management of recurrent peptic ulcer disease. Drugs. 2012; 72: 1605-1610.
14. Rang HP, Dale MM, Ritter JM, Flower RJ. Farmacología. 6ª. Ed. Madrid: Elsevier; 2008.
15. Kate V. Sequential therapy versus standard triple-drug therapy for *Helicobacter pylori* eradication: A systematic review of recent evidence. Drugs. 2013; 73: 815-817.
16. Chen J. Recent safety concerns with proton pump inhibitors. J Clin Gastroenterol. 2012; 46: 93-96.
17. Motycka C. Medicamentos gastrointestinales y antieméticos. En: Whalen K. Harvey R. A. Farmacología. 6ª ed. Barcelona: Wolters Kluwer; 2016, 401-413.
18. López-Barcena J. Fármacos útiles en el tratamiento de la enfermedad acidopéptica. En: Rodríguez-Carranza R. Guía de Farmacología y Terapéutica 31. México: Elsevier/UNAM; 2014, 183-191.
19. Del Valle J. Úlcera péptica y trastornos relacionados. En: Kasper D, Braunwald E., Fauci A. Hauser S, Longo D. Harrison (eds). Principios de Medicina Interna. 16ª Ed. Ciudad de México: McGraw-Hill Interamericana; 2006, 1924-1942.
20. Sachs G, Shin JM, Hunt R. Novel approaches to inhibition of gastric acid secretion. Curr Gastroenterol Rep. Dic 2010; 12(6):437-447. DO: doi: 10.1007/s11894-010-0149-5.
21. Gomollon F, Calvet X. Optimising acid inhibition treatment. Drugs. 2005; 65 (1): 25-33.
22. Loentis G, Sharma V, Howden C. Proton pump inhibitor therapy for peptic ulcer bleeding. Clin Proc. Mayo 2007; 82: 286-296.
23. Robinson M. Proton pump inhibitor: up-to-date on their role in acid-related gastrointestinal diseases. Int J Clin Pract. 2005; 59: 709-715.
24. Madanick R. Proton pump inhibitors side effects and drug interactions: Much a do about nothing? Cleve Clin J Med. Enero 2011; 78(1):39-49.
25. Abe K, Tani K, Friedrich T. Cyro-EM structure of gastric H+, K+, -ATPase with a single occupied cation-binding site. Proc Natl Aca Sci. 2012; 109: 18401-18406.
26. De la Coba C, Argüelles-Arias F, Martín de Argila C, et al. Efectos adversos de los inhibidores de la bomba de protones: revisión de evidencias y posicionamiento de

- la Sociedad Española de Patología Digestiva. Rev Esp Enferm Dig. 2016; 108 (4): 207-224.
27. Ramírez E, Lei SH, Borobia AM, et al. Overuse of PPIs in patients at admission, during, treatment, and at discharge in a tertiary Spanish hospital. Curr Clin Pharmacol. 2010; 5: 288-297.