



Resultados en salud de la deprescripción de inhibidores de la bomba de protones: protocolo de estudio

Health outcomes of deprescribing proton pump inhibitors: study protocol

AUTORES

- (1,2) Amaya Echeverría Gorriti [ORCID: 0000-0001-9225-5323]
 (1,2) Andrea Rodríguez Esquíroz [ORCID: 0009-0006-8635-6084]
 (1,2) Patricia García González [ORCID: 0000-0002-5029-9368]
 (1,2) Lorea Sanz Álvarez [ORCID: 0000-0003-0571-5438]
 (1,2) Marta Marín Marín [ORCID: 0000-0002-0609-6467]
 (1) Javier Gorricho Mendivil [ORCID: 0000-0003-3609-9922]
 (2,3) Julen Fernández González [ORCID: 0000-0003-4435-2780]
 (1) M^a Concepción Celaya Lecea [ORCID: 0000-0001-7700-7911]
 (4) Ana Campillo Arregui
 (5) Rebeca Irizarri Garde
 (1,2) Javier Garjón Parra [ORCID: 0000-0002-0126-7431]

CONTRIBUCIONES DE AUTORÍA

Amaya Echeverría Gorriti es la investigadora principal del proyecto y lideró la redacción del protocolo de investigación. Todos los autores participaron en las diferentes fases del proyecto y contribuyeron a la publicación del manuscrito, tanto en la idea inicial y el diseño del proyecto, como en la redacción y revisión crítica, dando su aprobación a la versión final del manuscrito. Todos ellos son corresponsables de la revisión del manuscrito, así como de la discusión de todos los aspectos incluidos en él.

FILIACIONES

- (1) Subdirección de Farmacia y Prestaciones; Servicio Navarro de Salud-Osasunbidea. PAMPLONA, ESPAÑA.
 (2) Instituto de Investigación Sanitaria de Navarra (IdISNA). PAMPLONA, ESPAÑA.
 (3) Osakidetza-Servicio Vasco de Salud. Servicio de Farmacia; Hospital de Zumárraga. ZUMÁRRAGA, ESPAÑA.
 (4) Servicio Navarro de Salud-Osasunbidea; Gerencia del Área de Salud de Tudela. Hospital Reina Sofía. TUDELA, ESPAÑA.
 (5) Servicio Navarro de Salud-Osasunbidea. Servicio de Digestivo; Hospital Universitario de Navarra. PAMPLONA, ESPAÑA.

FINANCIACIÓN

Este proyecto fue financiado por el Gobierno de Navarra en la convocatoria de subvenciones para la promoción de proyectos de investigación por el Departamento de Salud en el año 2022.

CORRESPONDENCIA

Amaya Echeverría Gorriti aeeveveg@navarra.es
 Subdirección de Farmacia y Prestaciones. Servicio Navarro de Salud-Osasunbidea. Pza de la Paz, s/n, 4^o. CP 31003. Pamplona, España.

CITA SUGERIDA

Echeverría Gorriti A, Rodríguez Esquíroz A, García González P, Sanz Álvarez L, Marín Marín M, Gorricho Mendivil J, Fernández González J, Celaya Lecea MC, Campillo Arregui A, Irizarri Garde R, Garjón Parra J. Resultados en salud de la deprescripción de inhibidores de la bomba de protones: protocolo de estudio. Rev Esp Salud Pública. 2025; 99: 26 de febrero e202502011.

Los autores declaran que no existe ningún conflicto de intereses

RESUMEN

FUNDAMENTOS // Los inhibidores de la bomba de protones (IBP) son el tratamiento de elección para varias patologías digestivas y uno de los grupos de fármacos con mayor prevalencia de uso. Sin embargo, en muchas ocasiones se utilizan para indicaciones no aprobadas. Por ello, en Navarra se implementó una estrategia para deprescribir los IBP en aquellos casos en los que no estuvieran indicados. El objetivo de este proyecto de investigación fue analizar los resultados en salud de dicha estrategia de deprescripción de IBP.

MÉTODOS // Se realizará un estudio retrospectivo de cohortes para evaluar los resultados en salud obtenidos tras la implementación de la estrategia de optimización del tratamiento con IBP. La variable principal de resultado será el tiempo hasta evento grave definido como el que causa ingreso hospitalario o muerte. Se analizará si existen diferencias en la incidencia de eventos adversos entre los pacientes que suspendieron el tratamiento y quienes lo mantuvieron.

CONCLUSIONES // Se espera obtener información sobre los resultados en salud de la estrategia de deprescripción de inhibidores de la bomba de protones que informarán sobre la conveniencia de continuarla.

PALABRAS CLAVE // Deprescripción; Inhibidores de la bomba de protones; Gastropatía.

ABSTRACT

BACKGROUND // Proton pump inhibitors (PPI) are one of the groups of drugs with the highest prevalence of use. However, in many cases they are used for the treatment of unapproved indications. For this reason, in Navarra a strategy was implemented to deprescribe PPI in those cases in which their use was not indicated. Subsequently, a project was designed in order to analyze the health outcomes of that PPI deprescription strategy.

METHODS // A retrospective cohort study will be developed to evaluate health outcomes obtained after the implementation of the PPI deprescription strategy. The primary outcome will be the time until a serious adverse event, defined as one that causes hospital admission or death. We will analyze whether there are differences between patients who stopped PPI treatment and those who maintained it.

CONCLUSIONS // It is expected to obtain information on the health outcomes of the proton pump inhibitor deprescription strategy and information about the convenience of continuing it.

KEYWORDS // Deprescribing; Proton pump inhibitors; Gastropathy.

INTRODUCCIÓN

Los inhibidores de la bomba de protones (IBP) son un grupo de fármacos ampliamente utilizados. Según la información recogida en la Base de datos de facturación de la receta electrónica del Servicio Navarro de Salud-Osasunbidea, en 2023 en Navarra aproximadamente una de cada cinco personas fueron tratadas con algún IBP, siendo el tercer grupo de fármacos más utilizado. Esta prevalencia de uso está en el rango superior de lo observado en estudios de otros países (1). Además, los IBP ocuparon la tercera posición en cuanto a gasto farmacéutico por receta en Navarra, con un gasto de alrededor de 6.000.000 € en el mismo periodo.

Las indicaciones de uso de estos medicamentos (omeprazol, esomeprazol, lansoprazol, pantoprazol y rabeprazol) incluyen, entre otras, las úlceras gástricas y duodenales, la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE), la erradicación de *Helicobacter pylori*, la prevención de hemorragia por antiinflamatorios no esteroideos o el tratamiento del síndrome de Zollinger Ellison (2).

Sin embargo, en muchas ocasiones la prescripción de estos medicamentos no está claramente justificada o, si lo está, se prolonga durante más tiempo del recomendado, por lo que la prevalencia de prescripción inapropiada de IBP es elevada (3-6).

Aunque son medicamentos bastante seguros, el uso a largo plazo se ha relacionado con la aparición de efectos adversos muy diversos, que incluyen déficit de distintos micronutrientes (vitamina B₁₂, magnesio, hierro, calcio), fracturas óseas, neumonía o infecciones entéricas, entre otros (7-16).

Por todo esto, este estudio pretendió evaluar los resultados en salud de una estrategia de deprescripción de inhibidores de la bomba de protones en pacientes adultos, para lo cual se medirá como variable principal el tiempo hasta evento grave que cause ingreso hospitalario o muerte.

SUJETOS Y MÉTODOS

Estrategia de deprescripción. Para el diseño y aplicación de la estrategia se creó un grupo de trabajo multidisciplinar formado por médicos especialistas en Digestivo, médicos de Atención Primaria (AP) y farmacéuticos de AP. Se analizó la evidencia disponible y se establecieron los criterios para la inclusión de pacientes.

A través de la historia clínica informatizada se envió una propuesta de deprescripción del IBP prescrito en cada caso, recomendando su suspensión mediante un mensaje de texto sobre la línea de prescripción del fármaco. Este mensaje llegaba al médico de Atención Primaria responsable de cada paciente. La estrategia se presentó a los equipos de AP y se acom-

Este artículo tiene una licencia Creative Commons Atribución-NoComercial-SinDerivadas 4.0 Internacional. Usted es libre de Compartir (copiar y redistribuir el material en cualquier medio o formato) bajo los siguientes términos: Atribución (debe darse el crédito apropiado, proporcionar un enlace a la licencia e indicar si se realizaron cambios. Puede hacerlo en cualquier manera razonable, pero no de alguna manera que sugiera que el licenciente lo respalda a usted o su uso); No comercial (no podrá utilizar el material con fines comerciales); Sin derivados (si remezcla, transforma o construye sobre el material, no puede distribuir el material modificado); Sin restricciones adicionales (no puede aplicar términos legales o medidas tecnológicas que restrinjan legalmente a otros hacer cualquier cosa que la licencia permita).
<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>

pañó de carteles y folletos informativos para los pacientes.

El tamaño muestral fueron los 23.174 pacientes a los que se les aplicó la estrategia.

Diseño del estudio. Se realizará un estudio retrospectivo de cohortes para evaluar los resultados en salud obtenidos tras la implementación de una estrategia de deprescripción de IBP. El seguimiento de la cohorte comenzará en el momento de la suspensión del IBP. Es en ese momento cuando a cada paciente del grupo intervención se le emparejará con hasta tres pacientes a los que no se les haya deprescrito el IBP.

Sujetos del estudio.

Criterios de inclusión: pacientes adultos con derecho a asistencia sanitaria y prestación farmacéutica en el Servicio Navarro de Salud-Osasunbidea, en tratamiento con IBP (omeprazol, esomeprazol, lansoprazol, pantoprazol, rabeprazol), que no tuvieran registrado en su historia clínica ningún diagnóstico de dispepsia (códigos CIAP: D07, D90), hemorragia digestiva alta (D14), enfermedad por reflujo gastroesofágico (D84), úlcera gastroduodenal (D84, D85, D86, D87), enfermedad de Barret, síndrome de Zollinger-Ellison o erradicación de *Helicobacter pylori*, y que tampoco llevaran tratamiento con fármacos que aumenten el riesgo de hemorragia digestiva, como antiinflamatorios no esteroideos, anticoagulantes o corticoides más inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina o venlafaxina **[TABLA 1]**.

Criterios de exclusión: pacientes institucionalizados en residencias privadas

con médico propio en el centro, por no disponer de información acerca de su tratamiento farmacológico.

Variables analizadas. Teniendo en cuenta la recomendación de retirada progresiva de los IBP (administrando a días alternos en lugar de suspender bruscamente), se considerará que un IBP está suspendido a partir de un mes desde la suspensión de la prescripción.

Todos los datos necesarios para el estudio proceden de las bases de datos del Servicio Navarro de Salud-Osasunbidea y, específicamente, de BARDENA, base de datos poblacional de Navarra que integra datos de las distintas fuentes del Servicio Navarro de Salud-Osasunbidea (SNS-O).

Variable principal: tiempo hasta evento grave definido como el que causa ingreso hospitalario o muerte.

Variables secundarias:

- Tiempo hasta reintroducción de IBP.
- Tiempo hasta episodio de úlcera gastroduodenal o esofágica (CIAP: D84, D85, D86, CIE-10-ES: K25-28, K22.1, K22.7), esofagitis (CIAP: D84, CIE-10-ES: K20), gastritis (CIAP D87, CIE-10-ES: K29), hemorragia digestiva (CIAP: D14, CIE-10-ES K25.4, K92.0, K92.2) o ERGE (CIAP: D84, CIE-10-ES: K20-21).
- Hipovitaminosis B12, definida como un valor de cobalamina sérico inferior a 145 ng/L.
- Hipomagnesemia, definida como un valor de magnesio sérico inferior a 1,6 mg/dL.

Tabla 1
Principios activos considerados gastrolesivos prescritos a partir de los cuáles se excluyeron a los pacientes del estudio.

ATC	Principio activo	ATC	Principio activo
M01AA01	FENILBUTAZONA	B01AC23	CILOSTAZOL
M01AB01	INDOMETACINA	B01AC04	CLOPIDOGREL
M01AB05	DICLOFENACO	B01AC30	CLOPIDOGREL/ACETILSALICÍLICO, ÁCIDO
M01AB15	KETOROLACO	B01AC07	DIPIRIDAMOL
M01AB16	ACECLOFENACO	B01AC09	EPOPROSTENOL
M01AC01	PIROXICAM	B01AC16	EPTIFIBATIDA
M01AC02	TENOXICAM	B01AC11	ILOPROST
M01AC05	LORNOXICAM	B01AC11	ILOPROST (INHALADO)
M01AC06	MELOXICAM	B01AC22	PRASUGREL
M01AE01	IBUPROFENO	B01AC24	TICAGRELOR
M01AE02	NAPROXENO	B01AC05	TICLOPIDINA
M01AE03	KETOPROFENO	B01AC17	TIROFIBAN
M01AE09	FLURBIPROFENO	B01AC18	TRIFLUSAL
M01AE14	DEXIBUPROFENO	B01AD02	ALTEPLASA
M01AE17	DEKXETOPROFENO	B01AD01	ESTREPTOQUINASA
M01AE51	IBUPROFENO/PSEUDOEFEDRINA	B01AD12	PROTEINA C HUMANA
M01AG01	MEFENAMICO, ÁCIDO	B01AD07	RETEPLASA
M01AG03	FLUFENAMICO, ÁCIDO	B01AD11	TENECTEPLASA
M01AH01	CELECOXIB	B01AD04	UROQUINASA
M01AH04	PARECOXIB	B01AE03	ARGATROBAN
M01AH05	ETORICOXIB	B01AE06	BIVALIRUDINA
M01AX	ISONIXINA	B01AE07	DABIGATRAN ETEXILATO
M01AX01	NABUMETONA	B01AF02	APIXABAN
M01AX02	NIFLUMICO, ÁCIDO	B01AF03	EDOXABAN
N02AJ08	IBUPROFENO/CODEINA	B01AF01	RIVAROXABAN
N02AJ14	TRAMADOL/DEXKETOPROFENO	B01AX05	FONDAPARINUX
N02BA01	ACETILSALICILICO, ÁCIDO	H02AB01	BETAMETASONA
N02BA51	ACETILSALICÍLICO, ÁCIDO/ASCORBICO, ÁCIDO	H02AB13	DEFLAZACORT
N02BA51	ACETILSALICÍLICO, ACIDO/CAFEÍNA	H02AB02	DEXAMETASONA
B01AA07	ACENOCUMAROL	H02AB09	HIDROCORTISONA
B01AA03	WARFARINA	H02AB04	METILPREDNISOLONA
B01AB02	ANTITROMBINA ALFA RECOMBINANTE	H02AB06	PREDNISOLONA
B01AB02	ANTITROMBINA III HUMANA	H02AB07	PREDNISONA
B01AB12	BEMIPARINA	H02AB08	TRIAMCINOLONA
B01AB04	DALTEPARINA	N06AB04	CITALOPRAM
B01AB05	ENOXAPARINA	N06AB10	ESCITALOPRAM
B01AB01	HEPARINA	N06AB03	FLUOXETINA
B01AB06	NADROPARINA	N06AB08	FLUVOXAMINA
B01AB11	SULODEXIDA	N06AB05	PAROXETINA
B01AB10	TINZAPARINA SODICA	N06AB06	SERTRALINA
B01AC13	ABCIXIMAB	N06AX16	VENLAFAXINA
B01AC06	ACETILSALICILICO, ÁCIDO (CARDIOLOGÍA)		

- Hipocalcemia, definida como un valor de calcio sérico inferior a 8,8 mg/dL.
- Déficit de hierro, definido como un valor de hierro sérico inferior a 50 mcg/dL.
- Inicio de fármacos antihistamínicos anti H₂ (ATC: A02BA).
- Prescripción de suplementos de calcio/hierro/vitamina B₁₂ (ATC: A12AA, B03A, B03BA).
- Fracturas óseas (CIAP: L72-76, CIE-10-ES: S22, S32, S42, S52, S62, S72, S82, S92).
- Hemorragia digestiva (CIAP: D14, CIE-10-ES: K25.4, K92.0, K92.2).
- Neumonía (se recogerá información del microorganismo causante) (CIAP: R81, CIE-10-ES: J09-J18).
- Infección por *Clostridioides difficile*.
- Gastritis (CIAP: D87, CIE-10: K29).

Variables demográficas y clínicas basales: para describir las características basales de la población se recogerán las siguientes variables: sexo; edad; fumador (sí/no/exfumador); índice de masa corporal (IMC); diagnósticos relevantes; osteoporosis (CIAP: L95, CIE-10-ES: M80, M81); grupo de morbilidad ajustado (GMA), índice de Charlson; ingresos urgentes previos; visitas en Atención Primaria; número de medicamentos prescritos; IBP utilizado y dosis; dosis diarias definidas y número de envases consumidos; duración del tratamiento con el IBP (menor a un año o igual o superior a un año); medicación concomitante; datos analíticos (deter-

minaciones de vitamina B₁₂, hierro, magnesio y calcio).

Análisis de los datos. Se realizará un análisis descriptivo de las características basales de la población. Las variables categóricas se describirán mediante porcentajes, las variables cuantitativas se describirán mediante media y desviación estándar si siguen una distribución normal, o mediana y rango intercuartílico si no siguen una distribución normal. Además, las variables categóricas se compararán entre grupos mediante el test X² o test de Fisher, según corresponda, y las continuas mediante el test de la t-Student o el test de U-Mann-Whitney, según corresponda.

Se calculará un índice de Propensión (IP), que se define como la probabilidad de que se deprescriba el IBP según una serie de covariables; en este caso, las consideradas como características basales. Se utiliza para ajustar por posibles sesgos debidos a la asignación no aleatoria de los pacientes a los distintos grupos. Se calculará un IP para cada paciente utilizando una regresión logística, en la que la variable de resultado será la deprescripción o no del IBP. Este IP tendrá en cuenta las siguientes covariables: edad; sexo; tabaquismo; IMC; diagnósticos relevantes; duración del tratamiento con IBP; fármaco IBP utilizado y dosis; datos analíticos de vitamina B₁₂, hierro, magnesio y calcio; y medicación concomitante.

Para el grupo de deprescripción, la fecha de entrada en la cohorte se considerará la de la suspensión del IBP. Cada paciente de este grupo se emparejará con hasta tres pacientes a los que no se les haya deprescrito el fármaco (controles). El emparejamiento se rea-

lizará en base al sexo, edad (± 5 años) y quintil del IP. Como fecha de entrada en la cohorte para cada paciente del grupo control, se considerará la misma fecha que la de su pareja del grupo de deprescripción.

Dado que la fecha de deprescripción es distinta en cada paciente, para evitar sesgos por el diferente seguimiento, se va a realizar un emparejamiento igualando la fecha de entrada en la cohorte de cada paciente del grupo de deprescripción con el de su control/controles.

Para las variables de tiempo hasta el evento, se compararán los grupos con y sin deprescripción de IBP mediante un análisis de supervivencia, utilizando un modelo de riesgos proporcionales de Cox para estimar el *hazard ratio* (HR). Se ajustará por edad, sexo e IP.

Para las variables de hipovitaminosis, ferropenia, hipocalcemia e hipomagnesemia, así como para la variable reintroducción del IBP, neumonías e infecciones bacterianas, se proporcionará el porcentaje.

Se calcularán los intervalos de confianza al 95% siempre que sea necesario. La significación estadística se fijará en un nivel de probabilidad menor a 0,05.

Todos los resultados se informarán también de forma separada para hombres y mujeres, analizando si existen diferencias estadísticamente significativas entre sexos en las variables estudiadas.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

El estudio fue aprobado por el Comité de Ética de la Investigación con medicamentos de Navarra (EO_2022/8).

DISCUSIÓN

Los IBP se encuentran entre los fármacos más utilizados en nuestro medio. Según el último informe publicado por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) sobre el consumo de medicamentos antiulcerosos en España, se observa un aumento del consumo de este grupo de medicamentos entre 2018 y 2022 (17).

Aunque en general se considera que los IBP son fármacos seguros, no están exentos de riesgos, sobre todo en su utilización a largo plazo. De hecho, se han descrito riesgos como fracturas óseas, hipomagnesemia o déficit de hierro y vitamina B₁₂ (2) secundarios a la utilización de IBP que pueden llegar a ser graves. Además, el uso de este grupo de fármacos se ha asociado a infecciones por *Clostridioi-des difficile* (2,14-16) y otras infecciones entéricas (7).

Uno de los grupos de pacientes con consumo más elevado de IBP es la población anciana, que a su vez es especialmente sensible a las reacciones adversas por medicamentos. La deprescripción de este grupo de medicamentos está avalada por los criterios BEERS, STOPP-START y STOPP-FRAIL. Estos criterios recomiendan principal-

mente evitar tratamientos prolongados en pacientes sin patologías que justifiquen el uso crónico o que no estén en tratamiento con fármacos gastrolesivos (18-20).

Resulta por todo ello relevante replantearse si la elevada exposición poblacional a estos fármacos se ajusta a una prescripción prudente y basada en la evidencia. Por este motivo, se decidió implementar en nuestra comunidad una estrategia con el fin de optimizar la utilización de los IBP e intentar que no se utilizaran en pacientes que no cumplieran las indicaciones aprobadas (21). Más allá de los resultados obtenidos en cuanto al grado de deprescripción de IBP (22), el actual proyecto pretende analizar los resultados en salud de esta estrategia y la conveniencia de la misma en la práctica clínica habitual.

Una revisión sistemática sobre la deprescripción o continuación de IBP en adultos con tratamientos crónicos no pudo concluir sobre su beneficio o perjuicio debido a que los datos eran insuficientes (23). La experiencia publicada por Boster *et al.* sobre deprescripción de IBP en 217 pacientes ambulatorios sin indicación para su uso consiguió la deprescripción satisfactoria en el 44% de los casos (6). Otro estudio realizado en el ámbito hospitalario evaluó el éxito de una intervención multidisciplinar en la deprescripción de IBP (24). En España, el proyecto *DESPIBP* se realizó en un Servicio de Digestivo y consiguió la deprescripción de IBP en el 20% de los casos, sin observarse efectos adversos a la deprescripción (25). Los resultados que proporcionan describen la aceptación de la deprescripción y la duración de la misma. En algunos casos, las intervenciones se limitan a pacientes de edad avanzada (26,27), en

ocasiones se trata de pacientes hospitalizados (24) y en otros casos se trata de pacientes de Atención Primaria (28). Sin embargo, no se ha encontrado ningún estudio en la bibliografía que evalúe resultados en salud similares a los que proponemos, que tenga en cuenta mortalidad e ingresos hospitalarios en la población general tratada con IBP.

Hay que tener en cuenta las limitaciones del estudio. Los datos utilizados para el envío de propuestas de suspensión son los recogidos en la historia clínica, por lo que la validez de los mismos depende fundamentalmente de la calidad del registro. En los casos en los que la historia farmacoterapéutica esté incompleta, podrían haber llegado recomendaciones de deprescripción a pacientes que no sean objeto de la estrategia.

Otro aspecto a tener en cuenta es la pérdida de información de los pacientes que ingresan en centros sociosanitarios privados durante el periodo de seguimiento.

En cuanto al diseño, a pesar de que se va a hacer un ajuste por las características basales de los pacientes, no se pueden excluir posibles sesgos residuales en la decisión de deprescripción o no del IBP por parte del médico y del paciente. También puede darse un sesgo de indicación, ya que la deprescripción puede haber estado motivada por factores no recogidos en nuestro estudio (paciente paliativo, situación de final de vida...).

En conclusión, los resultados obtenidos de este estudio nos aportarán información sobre los resultados en vida real tras la deprescripción de los inhibidores de la bomba de protones

en pacientes que no los requieren de forma crónica y permitirá decidir sobre la conveniencia o no de continuar con la estrategia de deprescripción. Además, nos dará información sobre el perfil de pacientes que más se pueden beneficiar de la deprescripción, con el fin de mejorar la estrategia y dirigirla a ellos en un futuro. 🎯

BIBLIOGRAFÍA

1. Shanika LGT, Reynolds A, Pattison S, Braund R. *Proton pump inhibitor use: systematic review of global trends and practices*. Eur J Clin Pharmacol. 2023;79(9):1159-1172. doi: <https://dx.doi.org/10.1007/s00228-023-03534-z>
2. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. [Consultado el 10 de septiembre de 2024]. <https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html>
3. Nguyen PV-Q, Boidin C, Bouin M. *Effectiveness of prescribing codes in reducing inappropriate proton pump inhibitors in ambulatory care*. J Am Pharm Assoc (2003). 2023;63(4):1197-1202. doi: <https://dx.doi.org/10.1016/j.japh.2023.05.006>
4. Vidonscky Lüthold R, Henz NC, Fuhrer C *et al.* *Inappropriate proton-pump inhibitor prescribing in primary care-an observational study with quality circles*. Swiss Med Wkly. 2023;153:40119. doi: <https://dx.doi.org/10.57187/smw.2023.40119>
5. Çelik F, Aypak C, Özdemir A, Görpelioglu S. *Inappropriate Prescribing of Proton Pump Inhibitors in Outpatient Clinics*. Gastroenterol Nurs Off J Soc Gastroenterol Nurses Assoc. 2021;44(2):84-91. doi: <https://dx.doi.org/10.1097/SGA.0000000000000500>
6. Boster J, Lowry LE, Bezzant ML, Kuiper B, Surry L. *Reducing the Inappropriate Use of Proton Pump Inhibitors in an Internal Medicine Residency Clinic*. Cureus. 2020;12(1):e6609. doi: <https://dx.doi.org/10.7759/cureus.6609>
7. UpToDate. *Proton pump inhibitors: Overview of use and adverse effects in the treatment of acid related disorders*. [Consultado el 10 de septiembre de 2024] <https://www.uptodate.com/contents/proton-pump-inhibitors-overview-of-use-and-adverse-effects-in-the-treatment-of-acid-related-disorders>
8. Chinzon D, Domingues G, Tosetto N, Perrotti M. *Safety of long-term proton pump inhibitors: facts and myths*. Arq Gastroenterol. 2022;59(2):219-225. doi: <https://dx.doi.org/10.1590/S0004-2803.202202000-40>
9. Ali MD. *Proton Pump Inhibitors' Use and Risk of Iron Deficiency Anaemia: A Systematic Review and Meta-analysis*. Curr Rev Clin Exp Pharmacol. 2023;18(2):158-166. doi: <https://dx.doi.org/10.2174/2772432817666220307121220>

10. Boxer M. Iron deficiency anemia from iron malabsorption caused by proton pump inhibitors. *EJHaem*. 2020;1(2):548-551. doi: <https://dx.doi.org/10.1002/jha296>
11. Gommers LMM, Hoenderop JGJ, De Baaij JHF. Mechanisms of proton pump inhibitor-induced hypomagnesemia. *Acta Physiologica (Oxf)*. 2022;235(4):e13846. doi: <https://dx.doi.org/10.1111/apha.13846>
12. Anna Vermeulen Windsant-van den Tweel AM, Derijks HJ, Gadiot NPPM, Keijsers CJPW. Proton Pump Inhibitors and Hypomagnesemia in Older Inpatients: An Observational Study. *Sr care Pharm*. 2022;37(12):623-630. doi: <https://dx.doi.org/10.4140/TCPrn.2022.623>
13. Xun X, Yin Q, Fu Y, He X, Dong Z. Proton Pump Inhibitors and the Risk of Community-Acquired Pneumonia: An Updated Meta-analysis. *Ann Pharmacother*. 2022;56(5):524-532. doi: <https://dx.doi.org/10.1177/10600280211039240>
14. Tawam D, Baladi M, Jungsuwadee P, Earl G, Han J. The Positive Association between Proton Pump Inhibitors and Clostridium Difficile Infection. *Inov Pharm*. 2021;12(1). doi: <https://dx.doi.org/10.24926/ijpv12i1.3439>
15. Inghammar M, Svanström H, Voldstedlund M, Melbye M, Hviid A, Mølbak K et al. Proton-Pump Inhibitor Use and the Risk of Community-Associated Clostridium difficile Infection. *Clin Infect Dis an Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2021;72(12):e1084-e1089. doi: <https://dx.doi.org/10.1093/cid/ciaa1857>
16. Seo SI, You SC, Park CH, Kim TJ, Ko YS, Kim Y et al. Comparative risk of Clostridium difficile infection between proton pump inhibitors and histamine-2 receptor antagonists: A 15-year hospital cohort study using a common data model. *J Gastroenterol Hepatol*. 2020;35(8):1325-1330. doi: <https://dx.doi.org/10.1111/jgh.14983>
17. AEMPS. Utilización de Medicamentos Antiulcerosos En España. 2024. [Consultado el 10 de septiembre de 2024] <https://www.aemps.gob.es/medicamentos-de-uso-humano/observatorio-de-uso-de-medicamentos/informes/#>
18. American Geriatrics Society 2023 updated AGS Beers Criteria® for potentially inappropriate medication use in older adults. *J Am Geriatr Soc*. 2023;71(7):2052-2081. doi: <https://dx.doi.org/10.1111/jgs.18372>
19. O'Mahony D, Cherubini A, Guiteras AR, Denking M, Beuscart JB, Onder G et al. STOPP/START criteria for potentially inappropriate prescribing in older people: version 3. *Eur Geriatr Med*. 2023;14(4):625-632. doi: <https://dx.doi.org/10.1007/s41999-023-00777-y>
20. Lavan AH, Gallagher P, Parsons C, O'Mahony D. STOPP-Frail (Screening Tool of Older Persons Prescriptions in Frail adults with limited life expectancy): Consensus validation. *Age Ageing*. 2017;46(4):600-607. doi: <https://dx.doi.org/10.1093/ageing/afx005>
21. Alzueta Isturiz, N, Echeverría Gorriti A, Celaya Lecea MC, Fontela Bulnes MC, Sanz Álvarez L, Acin Gerico MT. Deprescripción de inhibidores de la bomba de protones en pacientes que no cumplen indicación de tratamiento. *BMJ evidence-based Med*. 2018;Suppl 2:A58-A59. doi: <https://dx.doi.org/10.1136/bmjebm-2018-11070124>
22. Alzueta Isturiz, N, Echeverría Gorriti A, Celaya Lecea MC, Fontela Bulnes MC, Sanz Álvarez L AGM. Estrategia de optimización del tratamiento con inhibidores de la bomba de protones. Presentado en el 23er Congreso de la Sociedad Española de Farmacéuticos de Atención Primaria. Valencia, 24-26 de octubre de 2018.
23. Boghossian TA, Rashid FJ, Thompson W, Welch V, Moayyedi P, Rojas-Fernandez C et al. Deprescribing versus continuation of chronic proton pump inhibitor use in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;2017(3). doi: <https://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD011969.pub2>
24. Calvini G, Baiardi G, Mattioli F, Milano G, Calautti F, Zunino A et al. Deprescribing Strategies: A Prospective Study on Proton Pump Inhibitors. *J Clin Med*. 2023;12(8). doi: <https://dx.doi.org/10.3390/jcm12083029>
25. Lamuela Calvo LJ, García Cámara P, Llorente Barrio M, Sierra Gabarda O, Monzón Baez R, Arbonés Mainar JM et al. Successful deprescribing of proton pump inhibitors with a patient-centered process: the DESPIBP Project. *Eur J Clin Pharmacol*. 2021;77(12):1927-1933. doi: <https://dx.doi.org/10.1007/s00228-021-03186-x>
26. Visser AGR, Schols JMGA, Prevoo MALM, Janknegt R, Winkens B. Deprescribing Statins and Proton Pump Inhibitors in Nursing Home Residents: a Pragmatic Exploratory Study. *Gerontol Geriatr Med*. 2021;7:23337214211050810. doi: <https://dx.doi.org/10.1177/23337214211050807>
27. Magin P, Quain D, Tapley A, van Driel M, Davey A, Holli-day E et al. Deprescribing in older patients by early-career general practitioners: Prevalence and associations. *Int J Clin Pract*. 2021;75(8):e14325. doi: <https://dx.doi.org/10.1111/ijcp.14325>
28. Odenthal DR, Philbrick AM, Harris IM. Successful deprescribing of unnecessary proton pump inhibitors in a primary care clinic. *J Am Pharm Assoc*. 2020;60(1):100-104. doi: <https://dx.doi.org/10.1016/j.japh.2019.08.012>