



Efectos adversos del uso crónico de inhibidores de la bomba de protones

Adverse effects of chronic proton pump inhibitor use



¹**Dra. Catherine Gamboa Ellis**

Hospital San Juan de Dios, San José, Costa Rica

<https://orcid.org/0000-0002-2924-504X>

²**Dr. Daniel Zúñiga Monge**

Investigador independiente, San José, Costa Rica

<https://orcid.org/0000-0001-7948-2740>

Recibido
14/04/2021

Corregido
05/06/2021

Aceptado
20/08/2021

RESUMEN

Los inhibidores de bomba de protones (IBP) son el tratamiento actual más efectivo contra las enfermedades relacionadas con hiperacidez gástrica. Su prescripción ha aumentado de forma exponencial a nivel mundial. En Estados Unidos representan el tercer grupo más utilizado de medicamentos, y desde su introducción en 1989, su uso en adultos se incrementó de un 2.1% a un 4.2% para el 2012. Dicho lo anterior, ha sido de sumo interés en la comunidad científica y la empresa farmacológica investigar y plantear hipótesis acerca de los posibles efectos adversos que se presentan por el uso desmedido y a largo plazo de este grupo de fármacos. Algunos son sustentados por la literatura, sin embargo, otros son sólo “falsas alarmas”.

PALABRAS CLAVE: omeprazole; inhibidor de bomba de protones; nefropatía; desmineralización ósea; infecciones intestinales; hipomagnesemia; pólipos de glándulas fúndicas.

ABSTRACT

Proton pump inhibitors (PPIs) are the most effective current treatment against diseases related to gastric hyperacidity. The prescription of this drugs has been increasing exponentially worldwide. In the United States, it represents the third most used group of drugs, and since its introduction in 1989, its use in adults increased from 2.1% to 4.2% in 2012. It has been of great interest in the scientific community and the pharmacological company to investigate and



hypothesize about the possible adverse effects that arise from the excessive and long-term use of this group of drugs. Some are supported by literature, yet others are just "false alarms".

KEYWORDS: omeprazole; proton pump inhibitor; kidney disease; bone demineralization; intestinal infections; hypomagnesemia; fundic gland polyps.

¹Médica general, graduada de la Universidad Latina de Costa Rica (U. Latina). Cód. [MED11354](#). Correo: cathygamboaellis@gmail.com

²Médico gastroenterólogo y endoscopía digestiva, graduado de la Universidad de Costa Rica (UCR). Cód. [MED11615](#). Correo: dr.danielzunigam@gmail.com

INTRODUCCIÓN

Los inhibidores de bomba de protones (IBP) son bases débiles lipofílicas que se administran como prodrogas (en una forma inactiva neutra estructuralmente similar a los benzimidazoles). Esta forma lipofílica les permite atravesar la membrana celular y llegar a los compartimentos intracelulares. Se dirigen hacia los canalículos de las células parietales donde se encuentran con un pH ácido que les transforma en una forma protonada activa (sulfonamida) la cual se une irreversiblemente por un enlace disulfuro con los grupos sulfidriilo de residuos de cisteína del canal hidrogenión/potasio dependiente de ATP (H⁺/K⁺ ATPasa) inhibiendo su acción (1).

Los IBP son más efectivos cuando hay mayor saturación de la bomba H⁺/K⁺ ATPasa en la célula parietal. Esto se logra durante el ayuno especialmente 30 minutos antes de cada comida. El efecto máximo de la inhibición ácida es retardado; teóricamente al día cinco se ha reducido la secreción de ácido gástrico en un 66% (2).

Se registran 7 fármacos del mismo grupo aprobados por la administración de alimentos y medicamentos (FDA por sus siglas en inglés).

El primer fármaco en surgir al mercado fue el omeprazole en 1989 y de ahí se incorporaron seis medicamentos más: lansoprazole (1995), rabeprazole (1999),

pantoprazole (2000), esomeprazole (2001), dexlansoprazole (2009) e ilaprazole (en fase de prueba en ensayos clínicos, disponible solamente en países asiáticos). Cabe recalcar que tanto el omeprazole como el lansoprazole y el esomeprazole son de libre venta en los Estados Unidos (3). Las características farmacocinéticas y farmacodinámicas son muy similares entre los diferentes IBP; sin embargo, hay ligeras variaciones. No se han determinado diferencias consistentes entre los IBP respecto a resolución de síntomas ni tasas de curación (4). El uso y abuso de este grupo de fármacos ha despertado el interés por analizar y determinar las complicaciones asociadas a dichos medicamentos.

El objetivo de este artículo es analizar, determinar y establecer los diferentes eventos adversos asociados al uso crónico de inhibidores de la bomba de protones y en qué casos hay significancia estadística suficiente para tomarlos como válidos.

MÉTODO

En esta revisión bibliográfica, se revisaron 21 diferentes fuentes bibliográficas que comprenden entre los años 2004 al 2019. Dentro de los artículos utilizados la mayoría provienen de investigaciones realizadas en los Estados Unidos y Europa. Se consultaron estudios de prestigiosas revistas como revista Clínica y de investigación de

Hepatología y Gastroenterología de los Estados Unidos, Asociación Americana de Gastroenterología, Pubmed, Elsevier, New England Journal of Medicine y Clínica de Mayo, entre otras.

Los temas de dichos artículos abarcan desde complicaciones a largo plazo del uso crónico de inhibidores de bomba de protones, efecto de los inhibidores de bomba de protones en pacientes con enfermedad hepática, riesgo de cáncer gástrico por uso crónico de inhibidores de bomba de protones entre otros temas.

GENERALIDADES

Se han establecido indicaciones claras para el uso limitado y crónico de IBP (**tabla 1**). Se entiende como uso limitado o agudo de estos medicamentos cuando se indica por un tiempo de ocho a doce semanas (5). El uso desmedido tanto en dosis como en temporalidad radica principalmente en indicaciones fallidas e inexistentes para su uso tanto agudo como crónico. Lo anterior, ha despertado el interés por conocer los posibles efectos adversos de este grupo de medicamentos, algunos con apoyo científico y estadístico, pero otros sin un claro sustento, y además de identificar los “mitos y realidades” del uso crónico de los IBP basados en la evidencia actual.

Los efectos adversos del uso crónico de IBP mencionados en diferentes estudios abarcan casi todos los órganos y sistemas corporales. Desde el sistema nervioso central hasta el sistema hematopoyético y la piel, se han propuesto mecanismos e hipótesis para explicar posibles eventos indeseables asociados al uso continuo de este grupo de fármacos. En la **tabla 2** se mencionan los principales eventos adversos discutidos en la actualidad.

FISIOPATOGENIA

Los mecanismos propuestos en diferentes estudios tratan de explicar si hay una relación causa / efecto. Un aspecto de vital importancia radica en valorar cuales de estas complicaciones presentan significancia estadística, y cuales se comportan como “falsas alarmas” en este momento.

Un evento adverso que ha tomado especial importancia es la relación entre el aumento del riesgo de fracturas y el uso crónico de IBP. Se ha planteado como mecanismos la disminución de absorción de calcio asociado a disminución del pH gástrico lo cual lleva a un hiperparatiroidismo secundario y además una acción directa de los IBP sobre los osteoclastos (6). En cuanto al sistema nervioso central estudios recientes plantean un incremento en el riesgo de desarrollar síndromes demenciales, esto asociado a un aumento en los niveles de beta amiloide (a causa de una inhibición de la ATPasa vacuolar de la microglia), añadido al posible déficit de vitamina B12 (7,8).

Con respecto al daño renal el mecanismo no está claro aún. Se plantea un efecto idiosincrático que produce nefritis intersticial aguda (AIN) y en el caso de la enfermedad renal crónica como resultado de múltiples episodios de AIN (9,10). Se ha estudiado la posible asociación del uso crónico de IBP con un incremento de eventos cardiovasculares isquémicos. Se plantea un aumento en el riesgo de infarto agudo al miocardio en pacientes que consumen clopidogrel debido a la inhibición competitiva con el sistema de citocromo CYP 2C19, además de la disminución de la producción del óxido nítrico endotelial (como riesgo protrombótico) (11). En el músculo esquelético la rabdomiolisis por uso crónico

está asociado hipotéticamente a pacientes que utilicen IBP en conjunto con estatinas, debido a la inhibición competitiva del sistema de citocromos CYP3A4(12). La razón del aumento de riesgo de neumonías en pacientes con uso a largo plazo de este grupo de medicamentos se debe a dos aspectos principalmente: una disminución de la acidez gástrica que propicia un sobrecrecimiento bacteriano con una probable traslocación a vía aérea por microaspiraciones y /o episodios de regurgitación; además de un posible efecto antineutrofílico de los IBP (13).

<p>Tabla 1. Indicaciones más frecuentes para uso agudo y crónico de IBP</p> <p>Indicaciones para uso agudo de IBP (8-12 semanas)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Esofagitis erosiva • Esofagitis eosinofílica • Como complemento a terapia de erradicación contra <i>H. pylori</i> • Profilaxis de enfermedad úlcera péptica en pacientes críticos de alto riesgo • Dispepsia funcional • Enfermedad úlcera péptica <p>Control y seguimiento por sangrado digestivo alto no variceal</p> <p>Indicaciones para uso crónico de IBP</p> <ul style="list-style-type: none"> • Síndrome Zollinger Ellison • Prevención de sangrado por uso crónico de analgésico no esteroideo (AINE) • Esteatorrea refractaria a terapia enzimática en pancreatitis crónica • En pacientes con terapia antiplaquetaria con alto riesgo de eventos gastro intestinales. • Esófago de Barrett • Esofagitis erosiva severa (clasificación C y D de Los Ángeles) <p>Enfermedad úlcera péptica idiopática</p> <p>Fuente. Corsonello, F. Lattanzio. Cardiovascular and non-cardiovascular concerns in proton pump inhibitor use. Are they safe?. Trends in Cardiovascular Medicine 29 (2019) 353–360</p>

<p>Tabla 2. Eventos adversos propuestos según órgano y/o sistema</p>	
Localización	Efecto adverso
Sistema nervioso central	Síndrome demencial Enfermedad cerebrovascular
Sistema cardiovascular	Cardiopatía isquémica Infarto agudo al miocardio.
Pulmón	Neumonía
Hígado	Encefalopatía hepática Peritonitis bacteriana primaria
Estómago	Pólipos de glándulas fúndicas Cáncer gástrico Tumores neuroendocrinos gástricos
Intestino delgado	Síndrome de sobrecrecimiento bacteriano (SIBO)
Colon	Infecciones intestinales (<i>C. difficile</i> , <i>Salmonella</i> , <i>Campilobacter</i>) Colitis microscópica
Riñón	Enfermedad renal crónica Nefritis intersticial aguda
Hueso	Desmineralización ósea Fracturas
Músculo	Rabdomiolisis
Sangre	Anemia
Electrolitos, vitaminas y minerales	Disminución de los niveles de hierro, calcio, magnesio y vitamina B12
Piel	Lupus eritematoso cutánea subaguda
<p>Fuente. Vaezi MF, Yang YX, Howden CW. Complications of proton pump inhibitor therapy. Gastroenterology 2017; 153:35–48.</p>	

En el intestino delgado y colon la disminución de la acidez gástrica con alteración de la microbiota y el efecto trófico de la gastrina (en un ambiente de hipergastrinemia debido a la misma supresión crónica de ácido gástrico) en los colonocitos desencadena un síndrome de sobrecrecimiento bacteriano (SIBO), un aumento de riesgo de infecciones intestinales, así como de la aparición de colitis microscópica (14).

A nivel del sistema hematopoyético y sobre el balance de electrolitos se menciona que la disminución en la acidez gástrica lleva malabsorción de hierro y vitamina B12, así como una reducción en la absorción intestinal de magnesio (15). En pacientes con hepatopatía crónica avanzada la alteración de la microbiota por supresión del ácido gástrico desencadena un aumento en el riesgo de traslocación bacteriana y la consecuente aparición de peritonitis bacteriana primaria.

Además, la deficiencia de vitamina B12 se ha planteado como un factor de riesgo para desarrollar encefalopatía hepática en estos pacientes (16). A nivel gástrico se ha estudiado la relación entre el uso crónico de IBP y el aumento en la aparición de tumores neuroendocrinos gástricos (TNEG) así como de pólipos fúndicos. La hipergastrinemia por el uso de IBP produce una hiperplasia de células neuroendocrinas lo cual puede conducir eventualmente al desarrollo de TNEG (17). Los pólipos de glándulas fúndicas surgen por la hiperplasia de glándulas fúndicas asociado al uso a largo plazo de este grupo de medicamentos (18).

VALIDEZ ESTADÍSTICA ACTUAL

Es de vital importancia establecer cuáles de estos efectos adversos se tratan de explicar por los mecanismos previamente

propuestos, tienen asociación estadísticamente significativa en la literatura actual. De esta forma, en la **tabla 3** se recopila la evidencia más reciente y con diferente relevancia estadística, respecto a los potenciales efectos adversos relacionados con el uso de IBP. Esta información es respaldada por la Asociación Americana de Gastroenterología quien en el 2019 se pronuncia respecto al tema (19).

De forma general si se analiza la tabla 3 se puede concluir que la mayoría de los estudios son observacionales, a excepción de los realizados sobre los eventos cardiovasculares y neumonías; los efectos de los IBP sobre los eventos adversos estudiados son modestos, la mayoría se plantean como sesgos de confusión, la calidad de la evidencia es baja o muy baja, y en los eventos adversos que se ha visto aumento del riesgo con una razón de momios significativo (OR por sus siglas en inglés) es en los estudios asociados a infecciones gastrointestinales.

INVESTIGACIONES RELEVANTES

De los estudios más grandes y con mayor calidad de evidencia en este tema es el realizado por Moayyedi et al (20), un estudio experimental randomizado controlado multicéntrico en el que participan más de 17 000 pacientes de 33 países. Se evalúan los potenciales efectos adversos del pantoprazole contra placebo por un período de 3 años. Se encontró un aumento estadísticamente significativo del riesgo de infecciones bacterianas entéricas (específicamente por *Salmonella*, *Campylobacter*, *Clostridium difficile*). Asimismo, no se determinó aumento del riesgo entre grupos respecto a eventos cardiovasculares, renales, demencia, neumonía, fractura ni mortalidad en general.

Otras investigaciones importantes fueron los estudios analizan 298 pacientes en el estudio SOPRAN tratados con cirugía anti-reflujo abierta (n =144) vs omeprazole via oral (n=154) y 514 pacientes en el estudio LOTUS tratados con cirugía anti-reflujo laparoscópica (n=248) vs esomeprazole (n=266). En el estudio SOPRAN el hallazgo más significativo fue el aumento de infarto agudo al miocardio en el grupo de omeprazole, sin embargo, se concluyó que este hallazgo se asoció a las comorbilidades de los pacientes (factor de confusión) y no al efecto del fármaco. Por otro lado, en el estudio LOTUS se encontraron alteraciones en niveles de vitamina B12, gastrina y cromogranina A, sin embargo, estos hallazgos no tuvieron trascendencia clínica alguna. Por lo tanto, en estos estudios no se determinaron advertencias de importancia asociadas al uso continuo de IBP durante un periodo de 5-12 años.

Por último, vale la pena resaltar debido a su relevancia estadística el estudio realizado por Vaezi et al (3) en el 2017. En esta investigación se recopila la evidencia y se somete a los criterios de Hill, los cuales consisten en 9 variables útiles para valorar si los IBP causan la enfermedad (o evento adverso) o son un factor presente en el que no está claro su rol en el efecto adverso (conocido como factor o sesgo de confusión). Se concluye que la mayoría de las complicaciones cumplen dos criterios de Hill (entre más criterios cumple hay mayor asociación entre el fármaco y el evento indeseable) y los que obtuvieron mayor cantidad de criterios fueron las infecciones bacterianas entéricas, la hipomagnesemia y los pólipos de glándulas fúndicas.

Se puede por lo tanto analizar que la mayoría de los efectos adversos no tienen un sustento teórico ni clínico claro, no presentan un apoyo estadístico significativo

en este momento; y por lo tanto se comportan como “mitos” o “falsas alarmas”. No obstante, hay unos pocos que si lo cumplen y se presentan como “realidades”. Lo anterior se resume en la **tabla 4**.

RECOMENDACIONES

De esta forma y basado en la evidencia actual se pueden emitir las siguientes recomendaciones:

- No se recomienda realizar en forma rutinaria niveles de vitamina B12, calcio, índices férricos, y pruebas de función renal en pacientes con uso crónico de IBP.
- Es recomendable realizar niveles de magnesio en pacientes con alto riesgo para hipomagnesemia y uso crónico de IBP.
- No se recomienda suplementos de calcio, magnesio, hierro ni vitamina B12 de forma rutinaria en pacientes con uso crónico de IBP.
- La densitometría ósea, estudios endoscópicos altos y bajos y los aspirados yeyunales no se recomiendan de forma rutinaria en pacientes con uso crónico de IBP.
- No hay advertencias específicas sobre el uso concomitante de tienopiridinas, estatinas o AINES y los IBP. El uso de IBP y antiplaquetarios se considera en caso de alto riesgo de complicaciones GI.
- Considerar el riesgo / beneficio del uso crónico de IBP en pacientes con alto riesgo de infecciones bacterianas entéricas (adultos mayores/ institucionalizados / hospitalizados).
- No hay consideraciones especial entre uno u otro subtipo de IBP.

Tabla 3. Características de las revisiones científicas sobre diferentes efectos adversos de los IBP					
Efecto adverso	Tipos de estudios	Limitaciones a la validez	calidad de la evidencia	Nueva evidencia con seguimiento promedio de 3 años	Estimación del riesgo OR (IC95%)
Enfermedad renal	Observacional	Efecto modesto. Sesgo de confusión residual. Ausencia de efecto dosis respuesta.	Muy baja	No hay asociación	1.17 (0.94-1.45)
Demencia	Observacional	Efecto modesto. Sesgo de confusión residual.	Muy baja	No hay asociación	1.20 (0.81-1.78)
Fracturas óseas	Observacional	Efecto modesto. Resultados inconsistentes.	Baja	No hay asociación	0.96 (0.79-1.17)
Eventos CV (IAM, ECV)	Observacional y RCT	Resultados difieren entre RCT y observacionales. efecto modesto. sesgo de confusión	Muy baja	No hay asociación	1.04 (0.93-1.15)
Sobrecrecimiento bacteriano en el intestino delgado	Observacional - casos cruzados	Pocos datos. Sesgo de confusión.	Baja	No ha sido evaluado	
Peritonitis bacteriana espontánea / encefalopatía hepática	Observacional	Efecto modesto. Sesgo de confusión residual. Ausencia de efecto dosis respuesta.	Muy baja	No ha sido evaluado	
infección por <i>Clostridium difficile</i> y otras	Observacional	Efecto modesto. Sesgo de confusión residual.	Baja	Aumento de riesgo.	2.26 (0.70-7.34)
Neumonía	Observacional y RCT	Efecto modesto. Resultados inconsistentes entre estudios. Ausencia de efecto dosis-respuesta. Sesgo de confusión residual.	Muy baja	No hay asociación	0.96 (0.79-1.17)
Deficiencia de micronutrientes	Observacional	Efecto modesto. Resultados inconsistentes entre estudios. Ausencia de efecto dosis-respuesta. Sesgo de confusión residual.	Muy baja	No ha sido evaluado	
Neoplasias gastrointestinales	Observacional - casos cruzados	Efecto modesto. Resultados inconsistentes entre estudios. Ausencia de efecto dosis-respuesta. Sesgo de confusión residual.	Muy baja	No hay asociación	1.04 (0.77-1.40)
Abreviatura. CV, cerebro vascular; IAM, infarto agudo al miocardio; ECV, enfermedades cerebrovasculares; RCT, estudio randomizado controlado					
Fuente. Elaboración propia del autor.					

Tabla 4. Realidades de los efectos asociados al uso crónico de IBP

Malabsorción de magnesio (reporte de casos / casos y controles)

- Efecto con > 1 año de uso de IBP
- Se necesita mayor evidencia

Malabsorción de vitamina B12

- Poco efecto sobre niveles sanguíneos
- Poca traducción clínica

Desarrollo de pólipos de glándulas fúndicas

- Nula trascendencia clínica si no es asociado a punción de aguja fina

Aumento de riesgos de infecciones bacterianas entéricas

- Mayor estimación del riesgo sobre *Campylobacter*, *Salmonella* que sobre *Clostridium difficile*.
- Importancia recae en pacientes con riesgo para infecciones entéricas

Fuente. Courley A. Douglas. Safety and Complications of Long-Term Proton Pump Inhibitor Therapy: Getting Closer to the Truth. 2019. AGA. Editorials

CONCLUSIONES

Los IBP son un grupo de medicamentos eficaces, seguros, y con pocos efectos adversos a largo plazo. Ante esta situación, individualizar cada caso según las características clínicas de cada paciente debe prevalecer sobre cualquier otra cosa. Según el juicio médico, se debe valorar la indicación concreta para iniciar IBP y continuarlo por un tiempo determinado. Una vez instaurado el tratamiento, se debe manejar la menor dosis y el menor tiempo efectivo. Posteriormente, el momento de

suspensión y desescalamiento adecuados para mantener al paciente libre de síntomas.

Los autores declaran no tener conflicto de interés.

REFERENCIAS

1. Katzung, BG. Basic and clinical pharmacology, 9th edition. New York: Lange Medical Books; 2004.
2. Spechler, Stuart Jon. Proton Pump Inhibitors What the Internist Needs to Know Med Clin N Am 103 (2019) 1–14.
3. Vaezi MF, Yang YX, Howden CW. Complications of proton pump inhibitor therapy. Gastroenterology 2017; 153:35–48.
4. Blank ML, Parkin L, Paul C, Herbison P. A nationwide nested case-control study indicates an increased risk of acute interstitial nephritis with proton pump inhibitor use. Kidney Int. 2014;86(4):837–44.
5. A. Corsonello, F. Lattanzio. Cardiovascular and non cardiovascular concerns in proton pump inhibitor use. Are they safe?. Trends in Cardiovascular Medicine 29 (2019) 353–360.
6. Martí-Cabrera, Miguel; Martí-Masanet, Miguel; Esplugues Juan. ¿Es real el riesgo de osteoporosis y riesgo de fracturas con el uso crónico de inhibidores de la bomba de protones?. Gastroenterol Hepatol. 2011;34(4):271–277.
7. B. Haenisch, K. von Holt, B. Wiese et al., "Risk of dementia in elderly patients with the use of proton pump inhibitors," European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience, vol. 265, no. 5, pp. 419–428, 2015.
8. S.-Y. Tai, C.-Y. Chien, D.-C. Wu et al., Risk of dementia from proton pump inhibitor use in Asian population: a nationwide cohort study in Taiwan. PLoS One, vol. 12, no. 2, article e0171006, 2017.
9. Freedberg, Daniel; Kim, Lawrence; Yang, Yu-Xiao. The Risks and Benefits of Long-term Use of Proton Pump Inhibitors: Expert Review and Best Practice Advice From the American Gastroenterological Association Gastroenterology. 2017;152:706–715
10. Xie Y, Bowe B, Li T, Xian H, Balasubramanian S, Al-Aly Z. Proton pump inhibitors and risk of incident CKD and progression to ESRD. J Am SocNephrol 2016; 27(10):3153–3163.
11. Corsonello, Andrea; Lattanzio, Fabrizio. Cardiovascular and non cardiovascular concerns with proton pump inhibitors: Are they safe?.

- Trends in Cardiovascular Medicine 29 (2019) 353–360.
12. Brisebois et al. Risks of Proton Pump Inhibitors. *Laryngoscope Investigative Otolaryngology* 3: December 2018.
 13. Hauben M, Horn S, Reich L, Younus M. Association between gastric acid suppressants and *Clostridium difficile* colitis and community-acquired pneumonia: analysis using pharmacovigilance tools. *Int J Infect Dis* 2007; 11: 417-422.
 14. Yamamoto Kenta et al. Influence of proton pump inhibitors on microbiota in chronic liver disease patients. *Hepatology International* (2019) 13:234–244.
 15. Kieboom BCT, Kiefte-de Jong JC, Eijgelsheim M, et al. Proton Pump Inhibitors and Hypomagnesemia in the General Population: A Population-Based Cohort Study. *Am J Kidney Dis*. 2015; 66(5):775–782.
 16. Hung, Tsung Hsing et al. Effect of proton pump inhibitors in hospitalization on mortality of patients with hepatic encephalopathy and cirrhosis but no active gastrointestinal bleeding. *Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology* (2018) 42, 353—359.
 17. Thomson Alan et al. Safety of the long term use of proton pump inhibitors. *World J Gastroenterol* 2010 May 21; 16(19): 2323-2330.
 18. Brusselaers N, Wahlin K, Engstrand L, Lagergren J: Maintenance therapy with proton pump inhibitors and risk of gastric cancer: a nationwide population-based cohort study in Sweden. *BMJ Open* 2017;7: e017739.
 19. Courley A. Douglas. Safety and Complications of Long-Term Proton Pump Inhibitor Therapy: Getting Closer to the Truth. 2019. AGA. Editorials.
 20. Moayyedi P, Eikelboom JW, Bosch J, et al. Safety of proton pump inhibitors based on a large, multi-year, randomized trial of patients receiving rivaroxaban or aspirin. *Gastroenterology* 2019;157:682–691.
 21. Attwood SE, Ell C, Galmiche JP, et al. Long-term safety of proton pump inhibitor therapy assessed under controlled, randomised clinical trial conditions: data from the SOPRAN and LOTUS studies. *Aliment Pharmacol Ther* 2015;41:1162–1174.