



Método multicriterio neutrosófico para clasificar las fuentes de información sobre el uso crónico de inhibidores de la bomba de protones

Neutrosophic multicriteria method for classifying sources of information on chronic use of proton pump inhibitors

Alejandro Sebastián Mayorga Garcés¹ Kathya Verónica Suaste Pazmiño²

Carlos Omar Blacio Villa³

¹ Universidad Regional Autónoma de Los Andes, Ecuador, Orcid: <https://orcid.org/0000-0001-9831-8559>.
E-mail: ua.alejandromayorga@uniandes.edu.ec

² Universidad Regional Autónoma de Los Andes, Ecuador, Orcid: <https://orcid.org/0000-0001-7547-7602>
E-mail: ua.kathyasuaste@uniandes.edu.ec

³ Universidad Regional Autónoma de Los Andes, Ecuador, Orcid: <https://orcid.org/0000-0003-0547-3360>
E-mail: ua.carlosblacio@uniandes.edu.ec

Resumen. Los Inhibidores de la Bomba de Protones (IBP) son de los medicamentos más utilizados en el ámbito sanitario. Debido a su bajo costo y perfil de seguridad, recientemente se ha encontrado evidencia que su uso crónico se asocia al desarrollo de enfermedad con las que previamente no tenía relación. El objetivo de esta investigación es implementar un método multicriterio neutrosófico para la clasificación de fuentes de información sobre el uso crónico de IBP. La investigación establece el uso de IBP y su relación con el desarrollo de diferentes patologías. Se realiza una revisión integrativa, donde se incluyen 10 ensayos clínicos que evaluaron la asociación entre el consumo de IBP y distintas patologías. Como resultado se obtuvo que el IBP se asoció con cambios en el microbioma esofágico (P:0.004), hipocalcemia (P:0.001), disminución de la infiltración de neutrófilos en la mucosa gástrica (P:0.005) y atrofia gástrica (P:0.023); lo que permitió concluir que la relación del uso de IBP con el desarrollo de atrofia, alteración del microbioma, hipocalcemia no han demostrado significancia clínica.

Palabras Claves: Inhibidor de la bomba de protones, eventos adversos, uso a largo plazo, efectos colaterales.

Abstract. Proton Pump Inhibitors (PPIs) are one of the most widely used drugs in the health field. Due to its low cost and safety profile, evidence has recently been found that its chronic use is associated with the development of diseases with which it was previously unrelated. The objective of this research is to implement a neutrosophic multicriteria method for the classification of sources of information on the chronic use of PPIs. The research establishes the use of PPIs and their relationship with the development of different pathologies. An integrative review is carried out, including 10 clinical trials that evaluated the association between the consumption of PPIs and different pathologies. As a result, it was obtained that the PPI was associated with changes in the esophageal microbiome (P:0.004), hypocalcemia (P:0.001), decreased infiltration of neutrophils in the gastric mucosa (P:0.005) and gastric atrophy (P:0.023).); which allowed us to conclude that the relationship between the use of PPIs and the development of atrophy, alteration of the microbiome, and hypocalcaemia have not shown clinical significance.

Keywords: Proton pump inhibitor, adverse events, long-term use, side effects.

1 Introducción

Los inhibidores de la bomba de protones (IBP), son de los fármacos más usados a nivel mundial, tanto en la práctica ambulatoria, como en la práctica hospitalaria [1]. En España en el periodo comprendido entre los años 2004 a 2010 se observó un alza del 227% en su prescripción, siendo su principal representante el omeprazol, en 2019 fue el octavo fármaco más utilizado en Estados Unidos. Sus indicaciones son varias, entre las principales encontramos: el reflujo gastroesofágico (ERGE), tratamiento y profilaxis de úlceras gastroduodenales, tratamiento y prevención de úlceras secundarias al uso de antiinflamatorios no esteroideos (AINES), terapia del sangrado digestivo alto, tratamiento del estados hipersecretorios como el síndrome de Zollinger Ellison, y formar parte fundamental del tratamiento para la erradicación del *Helicobacter pylori* [2].

Existen otras patologías donde los IBP no tiene un verdadero motivo en ser prescritos, y son indicados debido a creencias o conceptos sin fundamento científico; como profilaxis de úlceras en personas sin factores de riesgo, prevención de úlceras de estrés en pacientes hospitalizados en cuidados intermedios, terapia de profilaxis en usuarios de antiagregantes plaquetarios y anticoagulantes sin factores de riesgo y recientemente se ha indicado como terapia de la dispepsia funcional, llevando a exposiciones innecesarias y altos costos en salud [3].

Recientes publicaciones indican sobre la sospecha de los IBP y los efectos a largo plazo que podrían desencadenarse, los cuales eran desconocidos ya que no constan en la ficha técnica del medicamento, lo que genera la incertidumbre si estamos usando el medicamento adecuadamente y si es seguro su uso durante periodos prolongados, se han propuesto diversas patologías derivadas del uso crónico de los IBP en los sistemas renal, cardíaco, gastrointestinal, neurológico, óseo, muscular, articular, nutricional, interacciones medicamentosas y mortalidad; por esta razón es necesario evaluar la evidencia de mejor calidad disponible para emitir recomendaciones en quienes en verdad deberán usar el medicamento de manera crónica.

2 Proceso de toma de decisiones

La toma de decisiones es un proceso de selección entre cursos de alternativas, basado en un conjunto de criterios, para alcanzar uno o más objetivos [4-6]. Con respecto al concepto toma de decisiones, Schein, plantea [7]: “es el proceso de identificación de un problema u oportunidad y la selección de una alternativa de acción entre varias existentes, es una actividad diligente clave en todo tipo de organización” [8-10].

Un proceso de toma de decisiones donde varían los objetos o decisiones, es considerado como un problema de toma de decisiones multicriterio [11-13]. La evaluación multicriterio constituye una optimización con varias funciones objetivo simultaneas y un agente decisor. La ecuación 1 formaliza el problema planteado[14-16].

$$\text{Max} = F(x), x \in X \quad (1)$$

Donde:

x: es un vector $[x_1, x_n]$ de las variables de decisión.

X: es la denominada región factible. Representa el dominio de valores posible que puede tomar la variable.

F(x): es un vector $[F_1x, F_nx]$ de las P funciones objetivos que recogen los criterios.

Max: representa la función a maximizar, esta no es restrictiva[17-20].

Específicamente los problemas multicriterio discretos constan básicamente de dos tipos de datos que constituyen el punto de partida para diferentes problemas de toma de decisiones multicriterio discreto (DMD)[21-24].

Para la resolución de problemas de toma de decisiones, diversos han sido los métodos multicriterios propuestos [25, 26]. Cuando se desea emitir una ponderación para una determinada alternativa, los métodos de ordenamiento y agregación representan una forma viable para su aplicación, [27], [28]. Dentro de los métodos multicriterio clásicos se encuentra la ponderación lineal. El método consiste en calcular una puntuación global r_i para cada alternativa A_i tal como expresa la ecuación 2, [29].

$$R_i = \sum_j W_j r_{ij} \quad (2)$$

La ponderación lineal representa un método compensatorio, se aplica posterior a una normalización previa. El método es aplicado en casos donde se posee un conjunto m de alternativas y n criterios [30-32]. Para cada criterio j el decisor estima cada alternativa i. Se obtiene la evaluación a_{ij} de la matriz de decisión que posee una ponderación cardinal ratio. Se asigna un peso W_j ($j = 1, n$) también del tipo cardinal ratio para cada uno de los criterios C_j .

En el contexto de los métodos multicriterio, se introducen los números neutrosóficos con el objetivo de representar la neutralidad [33],[34]. Constituye las bases de teorías matemáticas que generalizan las teorías clásicas y difusas tales como los conjuntos neutrosóficos y la lógica neutrosófica [35], [36, 37]. Un número neutrosófico (N) se representa de la siguiente forma [38], [39]:

Sean $N = \{(T, I, F) : T, I, F \subseteq [0, 1]\}n$, una valuación neutrosófica es un mapeo de un grupo de fórmulas proporcionales a N, esto es que por cada sentencia p se tiene [40-42]:

$$v(p) = (T, I, F) \quad (3)$$

Donde:

T: representa la dimensión del espacio que representa la verdad,

I: representa la falsedad,

F: representa la indeterminación.

Matemáticamente se puede definir un método de Ponderación Lineal Neutrosófico como una 3-tupla (R,W,r)

tal como representa la ecuación 4.

$$R_{i(T,I,F)} = \sum_j W_{j(T,I,F)} r_{ij(T,I,F)} \tag{4}$$

Donde:

$R_{i(T,I,F)}$: representa la función resultante que refiere una dimensión del espacio verdad, falsedad e indeterminación (T, I, F) .

$W_{j(T,I,F)}$: representa el peso del criterio j , asociados a los criterios que refiere una dimensión del espacio verdad, falsedad e indeterminación (T, I, F) .

r_{ij} : representa la evaluación de la alternativa i respecto al criterio j que refiere una dimensión del espacio verdad, falsedad e indeterminación (T, I, F) .

3 Implementación del método para la toma de decisiones

Para la implementación del método propuesto se realizó un estudio de caso donde se realizó una revisión de tipo integrativa.

La búsqueda bibliográfica se realizó en las bases de datos Pubmed y Scielo, utilizando las palabras claves: ("Proton pump inhibitors"[Mesh] AND "side-effects"[Mesh]), ("Proton pump inhibitors"[Mesh] AND "long term use"[Mesh]), ("Proton pump inhibitors"[Mesh] AND "adverse effects"[Mesh])[6, 9, 10].

Se incluyeron artículos en idioma inglés y español, ensayos clínicos y además se filtró la búsqueda en individuos, mayores de 18 años y una fecha de publicación correspondiente a los últimos 5 años.

Se excluyeron los artículos donde los individuos estaban consumiendo ARH2, antecedente de cancer gastrointestinal actual o previo y cirugias gástricas.

Finalmente se incluyeron artículos que a criterio del autor deben ser parte de la revisión por su importancia en el tema.

Etapas 1: Identificación de las fuentes de información

Para el análisis y funcionamiento del método propuesto se utilizaron los buscadores arrojaron un total de 461 artículos: 409 en Pubmed y 52 en Scielo, luego de aplicar los diferentes filtros de búsqueda: idioma, tipo de estudio, edad, especie y fecha de publicación, se obtuvieron en total 89 artículos.

Etapas 2: Discriminación de datos

De los artículos obtenidos 69 no correspondían a ensayos clínicos, diez no presentaban información relevante para el estudio, por lo que fueron eliminados.

Se incluyen finalmente 10 artículos para la revisión.

Etapas 3: Evaluación neutrosófica de las fuentes

A partir del comportamiento de los pesos atribuidos a las fuentes de información, se determina mediante un proceso de agregación el grado de pertenencia de cada fuente. La tabla 1 muestra el resultado del cálculo realizado[43-45].

Tabla 1: Procesamiento del sistema de toma de decisiones.

Artículos	Pesos $W_{(T,I,F)}$	Preferencias	$R_{i(T,I,F)}$
C ₁	[1,0.15,0.10]	[1,0.10,0.15]	[0,1,0.015,0.15]
C ₂	[0.75,0.25,0.25]	[0.75,0.10,0.15]	[0.56,0.025,0.037]
C ₃	[0.90,0.15,0.25]	[1,0.10,0.15]	[0.9,0.025,0.015]
C ₄	[0.75,0.25,0.25]	[0.50,0.10,0.15]	[0.37,0.025,0.025]
C ₅	[0.80,0.25,0.25]	[0.75,0.10,0.15]	[0.6,0.025,0.0375]
C ₆	[1,0.15,0.10]	[1,0.10,0.15]	[1,0.025,0.0375]
C ₇	[0.75,0.25,0.25]	[0.75,0.10,0.15]	[0.56,0.025,0.037]
C ₈	[0.90,0.15,0.25]	[1,0.10,0.15]	[0.9,0.025,0.015]
C ₉	[0.75,0.25,0.25]	[0.50,0.10,0.15]	[0.37,0.025,0.025]
C ₁₀	[0.80,0.25,0.25]	[0.75,0.10,0.15]	[0.6,0.025,0.0375]
Índice			0.84

El conjunto final de artículos se clasificados muestran un índice de calidad recomendado de 0.84 considerándose adecuado para su selección[5, 6, 30].

4 Resultados y discusión

Se incluyeron ensayos clínicos que cumplieran los objetivos del estudio, destacando las características de los pacientes, el tipo de IBP utilizado, su dosis y el tiempo de duración. De los 10 estudios seleccionados todos se centraron en población adulta, 3 estudios fueron multicéntricos, 2 estudios se realizaron en Asia en los países de

Corea del Sur y Taiwán, 1 estudio fue realizado en Estados Unidos y el resto se realizó en 1 país europeo.

En promedio 40% de los estudios evidenciaron una asociación entre el uso de IBP y aparición de efectos adversos previamente no descritos con el uso de los IBP[46-48].

Los resultados de los ensayos clínicos incluidos se describen en la tabla 2.

Tabla 2. Resultados de los ensayos clínicos incluidos en la revisión.

Patología	Revista, tipo de estudio, autor	País y año	Sujetos y origen	Medida de resultado	IBP utilizado, dosis diaria y tiempo	Conclusiones
Disbiosis esofágica	Park CH. Sci Rep. Estudio prospectivo, multicéntrico de un brazo. [49]	Korea, 2020	18 pacientes mayores de 19 años, se sometieron a una endoscopia digestiva alta y biopsias, al inicio y luego de 8 semanas de terapia con IBP, y se realizó una secuenciación genética para identificar su composición del microbioma	Antes de la terapia con IBP, la microbiota orofaríngea y esófago, tenía una diferencia estadísticamente significativa (P:0.004), después de 8 semanas de uso de IBP, no había diferencias (P:0.140)	Esomeprazol 20 mg, 8 semanas	El uso de IBP en un periodo corto produjo cambios entre la microbiota orofaríngea y esofágica, haciendo que sean similares entre sí.
Eficacia de la terapia antiagregante	Eur J Gastroenterol Hepatol. Estudio controlado aleatorizado. [50]	Dinamarca, 2017	Se incluyeron 2009 pacientes, sometidos a una intervención coronaria percutánea, que están recibiendo doble antiagregación plaquetaria (clopidogrel, ticagrelor, prasugrel), de estos 997 son asignados al grupo de estudio y 1012 al grupo control.	No se evidenció incremento del infarto de miocardio o cualquier causa de mortalidad. (13.3 vs. 14.4%), (P=0.51). Necesidad de endoscopia 5.4 vs 8%), (P:0.026)	Pantoprazol 40 mg, 1 Año	No existen mayores complicaciones cardiacas ni mortalidad en usuarios de IBP y agregantes plaquetarios. facilita el cumplimiento de la doble antiagregación plaquetaria. Existe menor incidencia de Angina y necesidad de endoscopia digestiva al usar IBP.

Mortalidad, Neumonía, Infección por <i>Clostridium difficile</i>	AmJ Nephrol. Estudio Randomizado Controlado, [51]	Suiza Dinamarca, Gales, Noruega, Finlandia, China, 2019	3291 pacientes admitidos en la unidad de cuidados intensivos	No existió diferencias significativas en la mortalidad a 90 días (P:0.69), tampoco en el desarrollo de neumonía ni infección por <i>Clostridium difficile</i> (p:0.24)	Pantoprazol 40 mg IV, hasta su alta hospitalaria o máximo 90 días	Los IBP no se asocian a mayor mortalidad o incrementen la incidencia de neumonía o infección por <i>Clostridium difficile</i> en paciente críticos
Demencia	Gastroenterology. Estudio Randomizado Controlado. [3]	América del Norte y Europa, 2019	Se incluyeron 17598 pacientes con antecedente de enfermedad coronaria o arterial periférica, quienes reciben dabigatrán y aspirina, de estos 8971 fueron asignados al grupo que recibió IBP	Se presentaron 55 eventos de demencia en el grupo de estudio vs 46 en el grupo control (P:0.36),	Pantoprazol 40mg, hasta por 3 años	No se demostró una asociación estadística entre el uso crónico de IBP y el desarrollo de Demencia
Insuficiencia renal crónica	Gastroenterology. Estudio Randomizado Controlado. [52]	América del Norte y Europa, 2019	Se incluyeron 17598 pacientes con antecedente de enfermedad coronaria o arterial periférica, quienes reciben dabigatrán y aspirina, de estos 8971 fueron asignados al grupo que recibió IBP	342 personas desarrollaron insuficiencia renal crónica: 184 en quienes reciben IBP vs 158 en el grupo control (P:0.15)	Pantoprazol 40mg, hasta por 3 años	No se encontró asociación entre el uso crónico de IBP y el desarrollo de enfermedad renal crónica
Microambiente de la mucosa gástrica	Adv Clin Exp Med. Estudio controlado Aleatorizado. [53]	Taiwan, 2017	Fueron incluidos 76 pacientes, 19 estaban usando los 3 meses previos IBP, y se sometieron a una endoscopia digestiva para evaluar la mucosa	En el grupo de usuarios de IBP, la infiltración de neutrófilos y atrofia gástrica fue menor que en el grupo	No se especifica el IBP, el tiempo de tratamiento fue de 3 meses	Los usuarios de IBP, presentaron niveles más bajos de infiltración por neutrófilos, y

			gástrica mediante biopsias.	control (P:0.005) (P:0.023) respectivamente, no se evidenciaron diferencias en la metaplasia intestinal (P:0.548)		además menos atrofia gástrica, pero no se evidenciaron diferencias en la presencia de metaplasia que tiene mayor implicación que las anteriores en la progresión a estados neoplásicos
Homeostasis ósea	Gastroenterology. 2019, Estudio prospectivo, multicéntrico, doble ciego. [54]	Estados Unidos, 2019	Se incluyeron a 115 mujeres posmenopáusicas de entre 45 y 75 años, las cuales fueron asignadas a un grupo que recibió dexlansoprazol (n=38), otro esomeprazol (n=35) y otro placebo (n=41), luego del tratamiento con IBP se realizaron controles de su densidad mineral ósea hasta la semana 52	El recambio óseo se mantuvo igual entre los 3 grupos. Existió un ligero incremento de CTX y P1NP en el grupo de los IBP, pero no llegó a superar el límite de la normalidad. No hubo cambios en los niveles de DMO en sangre o suero. Los niveles de PTH y AVC no mostraron diferencias significativas.	Dexlansoprazol 60 mg, esomeprazol 40 mg, por 26 semanas	La relación causal entre los IBP y la alteración de la homeostasis ósea no puede explicarse por las vías clásicas que predisponen a fracturas, la formación y reabsorción se mantuvieron intactas, por lo tanto no se justifica evaluaciones de la densidad ósea en usuarios de IBP.
Hipomagnesemia	Turk J Gastroenterol. 2017. Estudio prospectivo comparativo [55]	Kosovo, 2017	De 250 participantes, 209 concluyeron el estudio, el rango de edad fue de 18 a 65 años, y presentaban enfermedades degenerativas articulares y consumo AINES	No se encontraron diferencias en los niveles de magnesio entre los grupos (P:0.724), se presentó en 41 casos del grupo que tomaban IBP vs 6 casos del grupo control (P: 0.001)	Omeprazol 20 mg, esomeprazol 20 mg, lansoprazol 30 mg, pantoprazol 40 mg, durante 12 meses	No se encontraron diferencias en los niveles de magnesio en los usuarios de IBP, sin embargo se evidenció una marcada reducción del calcio y elevación de PTH

Cirrosis	Aliment Pharmacol Ther. Estudio Randomizado Controlado [56]	Italia, 2017	Se incluyeron 60 pacientes, con antecedente de cirrosis secundaria a hepatitis C, y fueron aleatorizados a distintos tipos de IBP, se midieron los niveles de PAA-C13 al inicio y a los 15 días	Los niveles de PAA-C13 no presentaron diferencias estadísticas significativas con el uso de pantoprazol (P = 0.309) y rabeprazol (P = 0.286). al contrario de los otros IBP utilizados.	Omeprazol 20 mg,esomeprazol 20 mg,rabeprazol 20 mg,lansoprazol 15 mg,pantoprazol 40 mg, durante 15 días	Pantoprazol y rabeprazol deberían ser recomendados para pacientes cirróticos, ya que no interferiría con su actividad microsomal
Hierro y vitamina B12	Open Access Maced J Med Sci. Prospectivo observacional, Abierto. [57]	Kosovo, 2018	Se incluyeron 250 pacientes, 208 al grupo de IBP, se realizó una medición de ferritina, hierro y vitamina B12 al inicio del estudio y a 12 meses después, el rango de edad fue entre 18 y 65 años, con antecedentes de osteoartritis y consumo de AINES	No se evidenciaron diferencias significativas en la aparición de hipoferritinemia (P:0.610), hipoferremia (P:0.148), hipovitaminosis B12(P:0.832)	Omeprazol 20 mg,esomeprazol 20 mg,lansoprazol 30 mg,pantoprazol 40 mg, durante 1 año	No se evidenciaron diferencias significativas en los niveles de hierro sérico luego de 1 año de uso de IBP

Abreviaturas. IV: intravenoso, P1NP: propéptido amino-terminal del procolágeno tipo 1, CTX: telopéptido carboxiterminal del colágeno tipo I sérico, DMO: densidad mineral ósea, PTH: paratohormona, AVC: absorción verdadera de calcio, AINES: antiinflamatorios no esteroideos, PAA-C13 Prueba del aliento con aminopirina - C13.

5 Discusión

Existen varios estudios acerca del uso de IBP y efectos adversos, lastimosamente la mayoría son de tipo retrospectivo, lo cual influye en su validez. Un reciente estudio realizado por Park y cols, determino que luego del tratamiento con IBP durante un lapso de 8 semanas, se dieron cambios entre el microbioma, orofaríngeo y esofágico, la principal limitación de este estudio fue el tamaño de la muestra, y la presencia de reflujo gastroesofágico como principal síntoma del que aquejaban estos pacientes. Tampoco se evaluó el microbioma a nivel gástrico, donde el IBP tiene más implicación.

Estos datos son similares a los reportados por Hojo y cols, quienes también determinaron cambios en el microbioma luego de 8 semanas de usar IBP, pero la evaluación de la microbiota se hizo en materia fecal, lo que no permitió identificar el órgano que sufrió la afección [58]. En el estudio de Bruno y cols, se determina que luego del uso de IBP, se produjeron cambios en el microbioma esofágico, el cual fue evaluado mediante biopsias y se determinó una composición a base de Firmicutes, Bacteroides y Proteobacterias, las cuales se caracterizan por producir nitrosaminas, que a su vez podrían favorecer el desarrollo de carcinoma esofágico [59].

Otro de los eventos adversos evaluados fue la inferencia de los IBP y sus posibles complicaciones cardiovascular es, ya que existe la teoría de interacción con los antiagregantes plaquetarios, y la competencia en las vías de su metabolismo enzimático, no se demostró mayor incidencia de eventos cardíacos, al contrario, se produjo una reducción en la incidencia de angina y necesidad de endoscopia por sangrado digestivo.

El reciente estudio; de los más grandes actualmente, evaluó el uso de IBP y su asociación con el incremento de la mortalidad, neumonía, o infección por Clostridium difficile en pacientes críticos [60]. Sin determinar incremento en la aparición de los eventos descrito, no se demostró asociación con ninguno. Estos datos no concuerdan con la investigación realizada en Estados Unidos, en veteranos de guerra, donde el uso de IBP se relacionó con un incremento de la mortalidad, siendo directamente proporcional al tiempo de uso, la principal limitación de esta investigación fue su modalidad retrospectiva y el hecho de que no se describe la causa de muerte. Otra investigación realizada por Shi y cols, con una muestra de más de 17.000 pacientes, tampoco

identifico relación entre el uso de IBP y mayor mortalidad en pacientes admitidos la unidad de cuidados intensivos. Otro metaanálisis multicéntrico realizado por un grupo de Taiwán y Estados Unidos, no encontró incremento del riesgo de neumonía asociado al uso de IBP, tuvo como limitante la heterogeneidad de los estudios incluidos, que podría llevar a sobreestimar los resultados [61].

Se postula que los IBP al reducir el ácido gástrico, reducen la capacidad defensiva del estómago, siendo más vulnerable a distintas bacterias entre las que destaca el *Clostridium difficile*. En los estudios de Cao y cols, se establece un riesgo incrementado de infección de *Clostridium difficile* en aquellos consumidores de IBP, lo cual difiere de los datos obtenidos en esta revisión, la principal limitante fue que también se trataba de un estudio retrospectivo lo cual detalla el autor y recomienda que estos datos sean verificados a futuro en un estudio aleatorizado [62].

La teoría de que los IBP reducen los niveles de vitamina B12, se originó en modelos animales, específicamente en roedores, en los cuales se determinó una elevación del amiloide beta, lo que podría conducir a un daño neurológico y posterior aparición de demencia. El estudio presentado en la revisión no se encontró relación entre demencia y el uso de IBP, estos datos coinciden con los trabajos de Hussain y Li, [63], [64].

donde no hallo una relación entre los IBP y la posterior presencia de demencia, tampoco existe evidencia que respalde la asociación entre IBP y otros trastornos neurológicos como el Alzheimer.

Los posibles efectos a nivel renal han desencadenado que varios médicos y pacientes suspendan los IBP, por el miedo de un daño nefrológico permanente, sin embargo al evaluar la evidencia disponible, encontramos que la gran parte de los estudios son de tipo observacional y retrospectiva, y recomiendan ser cautos con las interpretaciones de los datos, sugiriendo vigilar estrictamente la función renal durante la terapia con IBP, por el riesgo de complicaciones tanto agudas principalmente la nefritis tubulointersticial aguda como crónicas [65].

Esto difiere de los resultados del obtenidos en la revisión, donde no se encontró un incremento en la incidencia de lesiones renales crónicas, pero se destaca que las personas incluidas en el estudio tenían varias comorbilidades y estaban recibiendo terapia con rivaroxabán y aspirina, además el resultado podría verse alterado por distintas variables como: la tasa de filtrado glomerular, la proteinuria y las comorbilidades principalmente hipertensión arterial, insuficiencia cardíaca congestiva y diabetes mellitus.

El mecanismo por el cual los IBP, podrían influir en el metabolismo óseo no está del todo claro, se ha postulado, que la inhibición ácida interfiere en la absorción de calcio, el estudio incluido en la revisión no encontró suficiente evidencia que respalde esta teoría, además no se evidencio el incremento de fracturas, estos hallazgos son similares a los arrojados por otros autores como Lyu y cols, donde con una muestra de más de mil pacientes, no se evidencio un incremento del riesgo de fracturas en enfermos renales crónicos que consumen IBP de manera crónica [66].

En esta revisión no se encontró un incremento de hipomagnesemia en usuarios de IBP, sin embargo, se determinaron algunos problemas en el estudio que pudieron influir en el resultado final como la ausencia en la medición de niveles de vitamina D, el estado nutricional, además la baja de calcio presente en ambos grupos, pero con predominio en el grupo de estudio. No hubo diferencias entre los tipos de IBP utilizados. Estos datos se contradicen con los de Srinutta [67], donde determinan una relación directa dosis respuesta entre IBP e hipomagnesemia, la principal limitante fue la inclusión de únicamente estudios observacionales.

Por el mecanismo anteriormente pospuesto y su papel sobre el ácido también se ha relacionado a los Ibp, con el sobrecrecimiento bacteriano, lo que en pacientes cirróticos mediante migración bacteriana conduce o favorece episodios de descompensación como encefalopatía hepática o peritonitis bacteriana espontánea [68].

En el estudio de Janka y cols [69], quien determinó un riesgo incrementado de peritonitis bacteriana espontánea en quienes estaban bajo prescripción de IBP y tenían hepatopatía crónica. El estudio de Shi [70], encontró mayor incidencia de encefalopatía hepática, siendo ambos estudios retrospectivos y observacionales. El estudio incluido para la revisión se basó en la medición de aminopirina C-13, la cual es utilizada como una medida de función celular a nivel hepático, al verse afectado en un paciente con hepatopatía crónica podría generar diferentes complicaciones, por lo tanto se ha postulado indirectamente que este marcador elevado e usuarios de IBP, podría conducir a estados de descompensación en cirrosis, se determinó además, que los IBP más seguros para estos pacientes son el rabeprazol y el pantoprazol.

Otra preocupación con el uso de IBP, es la alteración de la absorción de diferentes nutrientes, planteando que los estados de aclorhidria o hipoclorhidria condujeran a un estado de absorción reducida de hierro y vitamina B12. No se encontró que esta asociación se cumpla ni que exista diferencias entre los tipos de IBP utilizados en el artículo, esto difiere otros trabajos el de Linder L. [71] y Damodharan S [72], ambos de tipo retrospectivo, quienes determinaron una reducción en los niveles de Hierro y vitamina B12, resaltan que los niveles de B12, se estabilizaron luego de un periodo de 3 años.

Conclusión

A partir de la implementación del método multicriterio neutrosófico se pudo clasificar las fuentes de información sobre el uso crónico de inhibidores de la bomba de protones. La investigación establece la

asociación entre el uso de IBP y su relación con el desarrollo de diferentes patologías a partir del estudio de las fuentes de información clasificados por el método neutrosófico.

Se se determinó que existe el riesgo de presentar tumores neuroendocrinos, derivados de la hiperplasia de las células enterocromafines por la reducción ácida, no se encontró un incremento en la presencia de lesiones displásicas o neoplásicas. Sin embargo, un estudio observacional de Trinh, reportó mayor incidencia de tumores neuroendocrinos, aunque con menor potencial maligno. El tiempo estimado para su aparición fue de 10 años de terapia con IBP, pese a que su incidencia es extremadamente baja, se debe tener un estricto control en personas que utilizan este medicamento desde temprana edad. No se ha determinado el periodo exacto entre los distintos tipos de IBP.

Al no existir un periodo definido tras el cual aparecen los efectos adversos, las recomendaciones actuales se enfocan en determinar si la prescripción del IBP tiene validez, y de ser esta razón validar aplicar estrategias que reduzcan su exposición como: desprescripción abrupta, o parcial, reducir la dosis a comenzar con el uso intermitente, dosis a demanda espontánea, dosis mínima eficaz, y considerar cambio hacia un anti H2 o antiácidos.

Referencias

- [1] C. de la Coba Ortiz, A. Arias, M. d. A. de Prados, J. Gutiérrez, L. Rodríguez, O. Alonso, E. Rodríguez de Santiago, M. Rodríguez-Téllez, V. M. MI, and A. Castro, "Proton-pump inhibitors adverse effects: a review of the evidence and position statement by the Sociedad Española de Patología Digestiva," *Revista Espanola de Enfermedades Digestivas: Organo Oficial de la Sociedad Espanola de Patologia Digestiva*, vol. 108, no. 4, pp. 207-224, 2016.
- [2] V. Savarino, E. Marabotto, P. Zentilin, M. Furnari, G. Bodini, C. De Maria, G. Pellegatta, C. Coppo, and E. Savarino, "Proton pump inhibitors: use and misuse in the clinical setting," *Expert review of clinical pharmacology*, vol. 11, no. 11, pp. 1123-1134, 2018.
- [3] D. S. Strand, D. Kim, and D. A. Peura, "25 years of proton pump inhibitors: a comprehensive review," *Gut and liver*, vol. 11, no. 1, pp. 27, 2017.
- [4] S. Herbert, "The new science of management decision," *New York*, 1960.
- [5] J. Estupiñán Ricardo, J. J. Domínguez Menéndez, I. F. Barcos Arias, J. M. Macías Bermúdez, and N. Moreno Lemus, "Neutrosophic K-means for the analysis of earthquake data in Ecuador," *Neutrosophic Sets and Systems*, vol. 44, no. 1, pp. 29, 2021.
- [6] G. Á. Gómez, J. V. Moya, J. E. Ricardo, and C. B. V. Sánchez, *Evaluating Strategies of Continuing Education for Academics Supported in the Pedagogical Model and Based on Plithogenic Sets: Infinite Study*, 2020.
- [7] E. B. F. Fincowsky, "Toma de decisiones empresariales," *Contabilidad y Negocios* vol. Vol 6, No 11, pp. 113-120. ISSN 1992-1896, 2011.
- [8] E. SCHEIN, "Process consultation," 1988.
- [9] G. Á. Gómez, and J. E. Ricardo, "Método para medir la formación de competencias pedagógicas mediante números neutrosóficos de valor único," *Neutrosophic Computing and Machine Learning*, vol. 11, pp. 38-44, 2020.
- [10] N. B. Hernández, C. E. N. Luque, C. M. L. Segura, M. d. J. R. López, J. A. C. Hungría, and J. E. Ricardo, "La toma de decisiones en la informática jurídica basado en el uso de los Sistemas Expertos," *Investigación Operacional*, vol. 40, no. 1, pp. 131-139, 2019.
- [11] B. B. Fonseca, and O. Mar, "Implementación de operador OWA en un sistema computacional para la evaluación del desempeño," *Revista Cubana de Ciencias Informáticas*, 2021.
- [12] C. Marta Rubido, and O. M. Cornelio, "Práctica de Microbiología y Parasitología Médica integrado al Sistema de Laboratorios a Distancia en la carrera de Medicina," *Revista de Ciencias Médicas de Pinar del Río*, vol. 20, no. 2, pp. 174-181, 2016.
- [13] O. Mar, and B. Bron, "Procedimiento para determinar el índice de control organizacional utilizando Mapa Cognitivo Difuso," *Serie Científica*, pp. 79-90.
- [14] R. P. Alava, J. M. Murillo, R. B. Zambrano, and M. I. Zambrano Vélez, "PEST Analysis Based on Neutrosophic Cognitive Maps: A Case Study for Food Industry," *Neutrosophic Sets and Systems*, vol. 21, no. 1, pp. 10, 2018.
- [15] R. Bello Lara, S. González Espinosa, A. Martín Ravelo, and M. Y. Leyva Vázquez, "Modelo para el análisis estático en grafos difusos basado en indicadores compuestos de centralidad," *Revista Cubana de Ciencias Informáticas*, vol. 9, no. 2, pp. 52-65, 2015.
- [16] C. F. M. DELGADO, P. J. M. VERA, and M. Nory Analidhia PINELA MORAN, *Las habilidades del marketing como determinantes que sustentaran la competitividad de la Industria del arroz en el cantón Yaguachi: Infinite Study*, 2016.

- [17] G. A. Álvarez Gómez, J. R. Viteri Moya, D. A. Viteri Intriago, and J. Estupiñán Ricardo, "Integración de los procesos sustantivos para la mejora de la calidad del aprendizaje," *Conrado*, vol. 17, no. 80, pp. 21-27, 2021.
- [18] J. E. Ricardo, and I. R. S. Vázquez, "La educación sexual para padres de niños con retraso mental, una vía para su consolidación," *Magazine de las Ciencias: Revista de Investigación e Innovación*, vol. 4, no. 3, pp. 137-144, 2019.
- [19] R. H. Torres, and Y. I. Sánchez, "La historia en el desarrollo local con fines educativos," *Revista Asociación Latinoamericana de Ciencias Neutrosóficas. ISSN 2574-1101*, vol. 17, pp. 17-24, 2021.
- [20] G. K. R. Zambrano, J. C. A. Zambrano, and M. A. Z. Olvera, "Percepción de catedráticos de la carrera de derecho sobre uso de contratos inteligentes," *Revista Conrado*, vol. 18, no. S2, pp. 281-290, 2022.
- [21] E. G. Caballero, M. Leyva, J. E. Ricardo, and N. B. Hernández, "NeuroGroups Generated by Uninorms: A Theoretical Approach," *Theory and Applications of NeutroAlgebras as Generalizations of Classical Algebras*, pp. 155-179: IGI Global, 2022.
- [22] J. Estupiñán Ricardo, M. Y. Leyva Vázquez, C. R. Marcial Coello, and S. E. Figueroa Colin, "Importancia de la preparación de los académicos en la implementación de la investigación científica," *Conrado*, vol. 17, no. 82, pp. 337-343, 2021.
- [23] A. J. R. Fernández, G. A. Á. Gómez, and J. E. Ricardo, "La investigación científica en la educación superior como contribución al modelo educativo," *Universidad Y Sociedad*, vol. 13, no. S3, pp. 408-415, 2021.
- [24] C. M. C. Gallo, M. V. R. Tomalá, H. A. Á. Plúa, and G. M. H. Pozo, "Evaluación del pago de impuestos en el Centro Comercial Buenaventura Moreno del cantón La Libertad provincia de Santa Elena, Ecuador utilizando números neutrosóficos. Evaluation of tax payments in the Buenaventura Moreno Shopping Center in La Libertad canton, Santa Elena," *Neutrosophic Computing and Machine Learning (NCML): An International Book Series in Information Science and Engineering. Volume 16/2021*, pp. 39, 2021.
- [25] M. Cornelio, "Estación de trabajo para la práctica de Microbiología y Parasitología Médica en la carrera de medicina integrado al sistema de laboratorios a distancia," *Revista de Ciencias Médicas de Pinar del Río*, vol. 20, no. 2, pp. 174-181, 2016.
- [26] N. Caedentey Moreno, and O. Mar-Cornelio, "Monitoreo energético en los laboratorios de la Universidad de las Ciencias Informáticas," *Ingeniería Industrial*, vol. 37, no. 2, pp. 190-199, 2016.
- [27] L. A. P. Florez, and Y. L. Rodríguez-Rojas, "Procedimiento de Evaluación y Selección de Proveedores Basado en el Proceso de Análisis Jerárquico y en un Modelo de Programación Lineal Entera Mixta," *Ingeniería*, vol. 23, no. 3, pp. 230-251, 2018.
- [28] E. M. García Nové, "Nuevos problemas de agregación de rankings: Modelos y algoritmos," 2018.
- [29] F. Morey Cortès, "El sistema alimentario global: ponderación cuantitativa de las variables del modelo en el entorno de Cataluña," *Universitat Politècnica de Catalunya*, 2019.
- [30] S. D. Álvarez Gómez, A. J. Romero Fernández, J. Estupiñán Ricardo, and D. V. Ponce Ruiz, "Selección del docente tutor basado en la calidad de la docencia en metodología de la investigación," *Conrado*, vol. 17, no. 80, pp. 88-94, 2021.
- [31] J. E. Ricardo, V. M. V. Rosado, J. P. Fernández, and S. M. Martínez, "Importancia de la investigación jurídica para la formación de los profesionales del Derecho en Ecuador," *Dilemas Contemporáneos: Educación, Política y Valores*, 2020.
- [32] J. E. Ricardo, J. J. D. Menéndez, and R. L. M. Manzano, "Integración universitaria, reto actual en el siglo XXI," *Revista Conrado*, vol. 16, no. S 1, pp. 51-58, 2020.
- [33] F. Smarandache, "A Unifying Field in Logics: Neutrosophic Logic," *Philosophy*, pp. 1-141, 1999.
- [34] J. E. Ricardo, N. B. Hernández, R. J. T. Vargas, A. V. T. Suntaxi, and F. N. O. Castro, "La perspectiva ambiental en el desarrollo local," *Dilemas contemporáneos: Educación, Política y Valores*, 2017.
- [35] M. Leyva-Vázquez, and F. Smarandache, *Computación neutrosófica mediante Sympy: Infinite Study*, 2018.
- [36] B. B. Fonseca, O. M. Cornelio, and I. P. Pupo, "Sistema de recomendaciones sobre la evaluación de proyectos de desarrollo de software," *Revista Cubana de Informática Médica*, vol. 13, no. 2, 2021.
- [37] B. B. Fonseca, O. M. Cornelio, and F. R. R. Marzo, "Tratamiento de la incertidumbre en la evaluación del desempeño de los Recursos Humanos de un proyecto basado en conjuntos borrosos," *Serie Científica de la Universidad de las Ciencias Informáticas*, vol. 13, no. 6, pp. 84-93, 2020.
- [38] M. L. Vázquez, and F. Smarandache, *Neutrosofía: Nuevos avances en el tratamiento de la incertidumbre: Infinite Study*, 2018.
- [39] H. Wang, F. Smarandache, R. Sunderraman, and Y. Q. Zhang, *Interval Neutrosophic Sets and Logic: Theory and Applications in Computing: Theory and Applications in Computing*: Hexis, 2005.
- [40] J. E. Ricardo, M. Y. L. Vázquez, A. J. P. Palacios, and Y. E. A. Ojeda, "Inteligencia artificial y propiedad intelectual," *Universidad y Sociedad*, vol. 13, no. S3, pp. 362-368, 2021.
- [41] I. A. González, A. J. R. Fernández, and J. E. Ricardo, "Violación del derecho a la salud: caso Albán Cornejo Vs Ecuador," *Universidad Y Sociedad*, vol. 13, no. S2, pp. 60-65, 2021.

- [42] G. Á. Gómez, J. V. Moya, J. E. Ricardo, and C. V. Sánchez, "La formación continua de los docentes de la educación superior como sustento del modelo pedagógico," *Revista Conrado*, vol. 17, no. S1, pp. 431-439, 2021.
- [43] N. Hernández-Díaz, M. Yelandy-Leyva, and B. Cuza-García, "Modelos causales para la Gestión de Riesgos," *Revista Cubana de Ciencias Informáticas*, vol. 7, no. 4, pp. 58-74, 2013.
- [44] M. Leyva-Vázquez, K. Pérez-Teruel, and R. I. John, "A model for enterprise architecture scenario analysis based on fuzzy cognitive maps and OWA operators." pp. 243-247.
- [45] K. P. Teruel, M. Y. L. Vázquez, and V. E. Sentí, "Proceso de consenso en modelos mentales y aplicación al desarrollo de software ágil en bioinformática," *Revista Cubana de Información en Ciencias de la Salud (ACIMED)*, vol. 25, no. 3, pp. 317-331, 2014.
- [46] J. Estupiñán Ricardo, Á. B. Martínez Vázquez, R. A. Acosta Herrera, A. E. Villacrés Álvarez, J. I. Escobar Jara, and N. Batista Hernández, "Sistema de Gestión de la Educación Superior en Ecuador. Impacto en el Proceso de Aprendizaje," *Dilemas Contemporáneos: Educación, Política y Valores*, 2018.
- [47] J. Estupiñán-Ricardo, and K. de Mora-Litardo, "La influencia de la programación neurolingüística en estudiantes universitarios en la República de Ecuador," *Luz*, vol. 16, no. 1, pp. 104-112, 2017.
- [48] J. M. B. García, J. E. Ricardo, and I. M. Villalva, "Acciones didácticas para la autorrealización física integral de los estudiantes de carreras agropecuarias," *Didasc@ lia: didáctica y educación ISSN 2224-2643*, vol. 7, no. 2, pp. 57-66, 2016.
- [49] C. H. Park, S. I. Seo, J. S. Kim, S. H. Kang, B. J. Kim, Y. J. Choi, H. J. Byun, J.-H. Yoon, and S. K. Lee, "Treatment of non-erosive reflux disease and dynamics of the esophageal microbiome: A prospective multicenter study," *Scientific reports*, vol. 10, no. 1, pp. 1-11, 2020.
- [50] B. E. Jensen, J. M. Hansen, K. S. Larsen, A. B. Junker, J. F. Lassen, S. E. Jensen, and O. B. Schaffalitzky de Muckadell, "Randomized clinical trial: the impact of gastrointestinal risk factor screening and prophylactic proton pump inhibitor therapy in patients receiving dual antiplatelet therapy," *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*, vol. 29, no. 10, pp. 1118-1125, 2017.
- [51] J. C. Schefold, M. Krag, S. Marker, A. Perner, J. Wetterslev, M. P. Wise, M. Borthwick, S. Bendel, F. Keus, and A. B. Guttormsen, "Outcomes of prophylactic pantoprazole in adult intensive care unit patients receiving dialysis: results of a randomized trial," *American journal of nephrology*, vol. 50, no. 4, pp. 312-319, 2019.
- [52] P. Moayyedi, J. W. Eikelboom, J. Bosch, S. J. Connolly, L. Dyal, O. Shestakovska, D. Leong, S. S. Anand, S. Störk, and K. R. Branch, "Safety of proton pump inhibitors based on a large, multi-year, randomized trial of patients receiving rivaroxaban or aspirin," *Gastroenterology*, vol. 157, no. 3, pp. 682-691. e2, 2019.
- [53] Y.-C. Peng, L.-R. Huang, H.-C. Ho, C.-S. Chang, S.-W. Lee, C.-C. Cheng, M.-C. Wen, H.-Z. Yeh, and S.-P. Ho, "The effect of proton pump inhibitors on the gastric mucosal microenvironment," *Advances in Clinical and Experimental Medicine: Official Organ Wroclaw Medical University*, vol. 26, no. 1, pp. 39-43, 2017.
- [54] K. E. Hansen, J. W. Nieves, S. Nudurupati, D. C. Metz, and M. C. Perez, "Dexlansoprazole and esomeprazole do not affect bone homeostasis in healthy postmenopausal women," *Gastroenterology*, vol. 156, no. 4, pp. 926-934. e6, 2019.
- [55] E. Bahtiri, H. Islami, R. Hoxha, A. Gashi, K. Thaçi, Ç. Karakulak, S. Thaçi, and H. Qorraj-Bytyqi, "Proton pump inhibitor use for 12 months is not associated with changes in serum magnesium levels: a prospective open label comparative study," *Turk J Gastroenterol*, vol. 28, no. 2, pp. 104-109, 2017.
- [56] A. Rocco, D. Compare, C. Sgamato, P. Coccoli, P. Chiodini, and G. Nardone, "Impact of proton pump inhibitors on cytochrome P450 activity assessed by ¹³C - aminopyrine breath test in patients with cirrhosis," *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, vol. 53, no. 5, pp. 608-615, 2021.
- [57] H. Qorraj-Bytyqi, R. Hoxha, S. Sadiku, I. H. Bajraktari, M. Sopjani, K. Thaçi, S. Thaçi, and E. Bahtiri, "Proton pump inhibitors intake and iron and vitamin B12 status: a prospective comparative study with a follow up of 12 months," *Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences*, vol. 6, no. 3, pp. 442, 2018.
- [58] M. Hojo, T. Asahara, A. Nagahara, T. Takeda, K. Matsumoto, H. Ueyama, K. Matsumoto, D. Asaoka, T. Takahashi, and K. Nomoto, "Gut microbiota composition before and after use of proton pump inhibitors," *Digestive diseases and sciences*, vol. 63, no. 11, pp. 2940-2949, 2018.
- [59] G. Bruno, P. Zaccari, G. Rocco, G. Scalese, C. Panetta, B. Porowska, S. Pontone, and C. Severi, "Proton pump inhibitors and dysbiosis: Current knowledge and aspects to be clarified," *World journal of gastroenterology*, vol. 25, no. 22, pp. 2706, 2019.
- [60] Y. Xie, B. Bowe, T. Li, H. Xian, Y. Yan, and Z. Al-Aly, "Risk of death among users of proton pump inhibitors: a longitudinal observational cohort study of United States veterans," *BMJ open*, vol. 7, no. 6, pp. e015735, 2017.
- [61] L. Shi, and D. Zhang, "Proton pump inhibitor use before icu admission is not associated with mortality of critically ill patients," *The Journal of Clinical Pharmacology*, vol. 60, no. 7, pp. 860-866, 2020.

- [62] F. Cao, C. Chen, M. Wang, H. Liao, M. Wang, S. Hua, B. Huang, Y. Xiong, J. Zhang, and Y. Xu, "Updated meta-analysis of controlled observational studies: proton-pump inhibitors and risk of *Clostridium difficile* infection," *Journal of Hospital Infection*, vol. 98, no. 1, pp. 4-13, 2018.
- [63] S. Hussain, A. Singh, S. Zameer, M. C. Jamali, H. Baxi, S. O. Rahman, M. Alam, M. Altamish, A. K. Singh, and D. Anil, "No association between proton pump inhibitor use and risk of dementia: Evidence from a meta - analysis," *Journal of gastroenterology and hepatology*, vol. 35, no. 1, pp. 19-28, 2020.
- [64] M. Li, Z. Luo, S. Yu, and Z. Tang, "Proton pump inhibitor use and risk of dementia: systematic review and meta-analysis," *Medicine*, vol. 98, no. 7, 2019.
- [65] C. H. Grant, K. A. Gillis, J. S. Lees, J. P. Traynor, P. B. Mark, and K. I. Stevens, "Proton pump inhibitor use and progression to major adverse renal events: a competing risk analysis," *QJM: An International Journal of Medicine*, vol. 112, no. 11, pp. 835-840, 2019.
- [66] B. Lyu, K. E. Hansen, M. R. Jorgenson, and B. C. Astor, "Associations between proton pump inhibitor and histamine-2 receptor antagonist and bone mineral density among kidney transplant recipients," *American Journal of Nephrology*, vol. 51, no. 6, pp. 433-441, 2020.
- [67] T. Srinutta, A. Chewcharat, K. Takkavatakarn, K. Praditpornsilpa, S. Eiam-Ong, B. L. Jaber, and P. Susantitaphong, "Proton pump inhibitors and hypomagnesemia: a meta-analysis of observational studies," *Medicine*, vol. 98, no. 44, 2019.
- [68] L. Aguilera-Castro, C. Martín-de-Argila-dePrados, and A. Albillos-Martínez, "Practical considerations in the management of proton-pump inhibitors," *Rev Esp Enferm Dig*, vol. 108, no. 3, pp. 145-53, 2016.
- [69] T. Janka, T. Tornai, B. Borbély, D. Tornai, I. Altorjay, M. Papp, and Z. Vitális, "Deleterious effect of proton pump inhibitors on the disease course of cirrhosis," *European journal of gastroenterology & hepatology*, vol. 32, no. 2, pp. 257-264, 2020.
- [70] D. Shi, Z. Zhou, Y. Dai, X. Pan, and Q. Cao, "Proton pump inhibitor therapy and hepatic encephalopathy risk in cirrhotic patients: a systematic review with meta-analysis," *Clinical Drug Investigation*, vol. 39, no. 9, pp. 847-856, 2019.
- [71] L. Linder, C. Tamboue, and J. N. Clements, "Drug-induced vitamin B12 deficiency: a focus on proton pump inhibitors and histamine-2 antagonists," *Journal of pharmacy practice*, vol. 30, no. 6, pp. 639-642, 2017.
- [72] S. Damodharan, G. M. Raj, M. Sakthibalan, K. Dakshinamoorthy, and P. Muraliswaran, "Effect of long-term acid suppression therapy with proton pump inhibitors or H2 receptor blockers on serum vitamin B12 levels in elderly population," *Irish Journal of Medical Science (1971-)*, vol. 190, no. 3, pp. 1213-1217, 2021.

Recibido: Mayo 17, 2022. **Aceptado:** Junio 04, 2022