

# Inhibidores de la Bomba de Protones: Recomendaciones de Uso

Mayo 2016



Eusko Jaurlaritzaren Argitalpen Zerbitzu Nagusia  
Servicio Central de Publicaciones del Gobierno Vasco

Vitoria-Gasteiz, 2016

Un registro bibliográfico de esta obra puede consultarse en el catálogo de la red *Bibliotekak* del Gobierno Vasco:

<http://www.bibliotekak.euskadi.net/WebOpac>

**Autores:**

**Iñigo Aizpurua Imaz.** CEVIME. Dirección de Farmacia.

**Leire Braceras Izaguirre.** Servicio de Prestaciones Farmacéuticas. Dirección de Farmacia.

**Isabel Elizondo López de Landache.** Farmacia. Delegación Territorial de Álava.

**Ana Belén Fernández Laso.** Sociedad Vasco-Navarra de Patología Digestiva. Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Universitario de Álava.

**Nekane Jaio Atela.** Sociedad Española de Farmacéuticos de Atención Primaria-Vocalía Euskadi. Servicio de Farmacia. OSI Barrualde-Galdakao.

**Zorione Lekue Alberdi.** Osatzen-Sociedad Vasca de Medicina de Familia y Comunitaria. Centro de Salud de Torrekua. OSI Bajo Deba.

**M<sup>a</sup> José López Varona.** CEVIME. Dirección de Farmacia.

**Isabel Porrás Arregui.** CEVIME. Dirección de Farmacia.

**Elena Ruiz de Velasco Artaza.** Sociedad Española de Farmacéuticos de Atención Primaria-Vocalía Euskadi. Servicio de Farmacia. OSI Bilbao-Basurto.

**Pablo Velasco López.** Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria. SEMERGEN.

**Edición:** 1.<sup>a</sup>, mayo 2016  
**©** Administración de la Comunidad Autónoma del País Vasco  
Departamento de Salud  
**Edita:** Eusko Jaurlaritzaren Argitalpen Zerbitzu Nagusia  
Servicio Central de Publicaciones del Gobierno Vasco  
Donostia-San Sebastián, I  
01010 Vitoria-Gasteiz  
**Diseño:** EkipoPO

# Índice

Introducción .....	5
¿En qué situaciones están indicados los IBP?.....	5
Enfermedades relacionadas con la secreción gástrica.....	5
Prevención de gastropatías secundarias a fármacos.....	6
¿Cuál es el IBP de elección?.....	7
Deprescripción .....	7
¿Cuándo se puede considerar una deprescripción (retirada o disminución de dosis) del IBP? .....	8
¿Cómo retirar los IBP? .....	8
Interacción Clopidogrel-IBP.....	9
Recomendaciones .....	9
Bibliografía.....	10
Anexo I .....	12
Anexo II.....	12
Anexo III .....	13

## Introducción

Los inhibidores de la bomba de protones (IBP) se encuentran entre los fármacos más prescritos y utilizados por la población en nuestro medio, y su consumo sigue aumentando en Euskadi siendo el omeprazol el fármaco más prescrito en Osakidetza. Se estima que una de cada 10 personas toma un IBP diariamente (Ver anexo I)<sup>1</sup>, cifra que se encuentra por encima de la de otros países europeos (Ver anexo II)<sup>1-4</sup>. No existen datos epidemiológicos que expliquen estas discrepancias, por lo que se plantean dudas sobre la adecuación de los tratamientos y/o su duración, indefinida en muchos casos.

En general, se considera que los IBP son fármacos seguros, aunque no están exentos de riesgos, sobre todo en su utilización a largo plazo; se han descrito fracturas osteoporóticas, infecciones entéricas, hipomagnesemia o déficit de hierro y vitamina B12 asociados a su consumo, entre otros. Resulta, por ello, relevante replantearse si la elevada exposición poblacional a estos fármacos se ajusta a una prescripción prudente y basada en la evidencia.

La elaboración de este documento busca sensibilizar a las y los profesionales sanitarios sobre el problema del sobreconsumo de los IBP y poner a su disposición un documento que ayude a determinar cuándo utilizar IBP, qué IBP seleccionar y en qué circunstancias y cómo deprescribir los IBP.

En este documento, impulsado por la Dirección de Farmacia del Departamento de Salud del Gobierno Vasco, han participado miembros de las Sociedades Científicas más implicadas en el tema (patología digestiva, medicina de familia y farmacia de atención primaria), junto con profesionales sanitarios de Osakidetza y del Departamento de Salud.

## ¿En qué situaciones están indicados los IBP?

Los IBP están indicados principalmente en enfermedades relacionadas con la secreción ácida gástrica, donde han demostrado ser más eficaces que otros antiulcerosos como los antihistamínicos-H2. Además, se utilizan para la prevención de gastropatías secundarias a fármacos y también pueden tener su indicación en patologías más específicas que requieren tratamiento a corto plazo y que no son objetivo de este documento (como, por ejemplo, úlcera sangrante, colocación de bandas esofágicas, etc).

### Enfermedades relacionadas con la secreción gástrica<sup>5</sup>

- Tratamiento de la úlcera gastroduodenal.
- Erradicación de *Helicobacter pylori*.
- Enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) incluyendo la enfermedad de Barrett.
- Tratamiento del síndrome Zollinger-Ellison.
- Dispepsia funcional tipo pirosis (fuera de ficha técnica).

## Prevención de gastropatías secundarias a fármacos

El uso injustificado de los IBP como gastroprotectores se considera una causa frecuente de sobreconsumo. Como gastroprotectores, los IBP sólo están indicados en ficha técnica para la prevención de la úlcera gastroduodenal inducida por AINE en pacientes de riesgo. Sin embargo, existen otros fármacos potencialmente gastrolesivos y los IBP podrían ser beneficiosos para prevenir sus complicaciones gastrointestinales.

En la siguiente tabla se hacen recomendaciones teniendo en cuenta los siguientes factores de riesgo gastrointestinal: antecedentes de úlcera o hemorragia digestiva alta (HDA), edad, tratamiento concomitante con otros fármacos potencialmente gastrolesivos (AINE, antiagregantes, anticoagulantes, corticoides, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS)). Para su elaboración, este grupo de trabajo ha tomado como referencia diversas guías de práctica clínica y revisiones<sup>6-13</sup>, consensuando las situaciones en las que se recomienda utilizar un IBP en la prevención de gastropatías secundarias a fármacos.

	Antecedentes HDA o úlcera péptica	No asociados a otros fármacos gastrolesivos		Asociados a otros fármacos gastrolesivos	
		< 65 años	> 65 años	< 65 años	> 65 años
<b>AINE agudo (7-30 días)</b>	SI	NO	SI	SI	
<b>AINE crónico (&gt;30 días)</b>	SI	NO	SI	SI	
<b>Otros analgésicos (paracetamol, tramadol)</b>	NO	NO		NO	
<b>Antiagregantes</b>	SI	NO	SI con AAS* NO con clopidogrel**	SI (incluida doble antiagregación)	
<b>Anticoagulantes</b>	SI	NO	Individualizar*	SI	
<b>Corticoides</b>	Individualizar*	NO		SI	
<b>ISRS</b>	Individualizar*	NO	NO*	SI	
<b>Polimedicación (excluidos medicamentos anteriores)</b>	NO	NO		NO	

\* No hay evidencia clara ni unanimidad en las recomendaciones de los distintos autores.

\*\* No hay unanimidad en las recomendaciones. El uso de clopidogrel con IBP podría reducir la actividad antiagregante de clopidogrel lo que conllevaría un mayor riesgo de sufrir acontecimientos cardiovasculares de tipo aterotrombótico (ver apartado interacciones). Individualizar tratamiento.

## ¿Cuál es el IBP de elección?

La bibliografía revisada coincide en señalar que no existen diferencias importantes en cuanto a eficacia y seguridad entre los diferentes IBP (omeprazol, lansoprazol, pantoprazol, rabeprazol y esomeprazol) cuando se comparan a dosis equivalentes<sup>14</sup>.

**Tabla de dosis equivalentes y precio\***

IBP	Dosis baja	Dosis estándar	Dosis alta
<b>Omeprazol</b>	10 mg 0,08-0,15 €	20 mg 0,07-0,09 €	40 mg 0,15-0,18 €
<b>Esomeprazol</b>		20 mg 0,45 €	40 mg 0,90 €
<b>Lansoprazol</b>	15 mg 0,28 €	30 mg 0,57 €	60 mg 1,14 €
<b>Pantoprazol</b>	20 mg 0,31 €	40 mg 0,62 €	80 mg 1,24 €
<b>Rabeprazol</b>	10 mg 0,44 €	20 mg 0,87 €	40 mg 1,74 €

\*Costes según Nomenclátor del Ministerio de Sanidad. Mayo de 2016.

**Omeprazol es el IBP con mayor experiencia de uso y menor coste; por ello es el fármaco más eficiente del grupo y el IBP de elección**, a excepción de aquellos pacientes en tratamiento con clopidogrel en los que esté indicado un IBP (ver apartado interacciones).

En 2015 el consumo de IBP en la CAPV ascendió a 18,65 M€. El 69% de los envases correspondían al omeprazol suponiendo únicamente el 27% del importe total del gasto de los IBP. Por el contrario, si tomamos el IBP más caro, el rabeprazol, éste constituyó el 2,4% de los envases de IBP de la CAPV y supuso el 8,3% del importe del gasto total de IBP<sup>1</sup>.

Por ello, si a los pacientes en tratamiento con otros IBP diferentes al omeprazol, se les cambiara el tratamiento a éste, se conseguirían ahorros considerables sin reducir la eficacia ni la seguridad de su tratamiento. Se ha calculado el impacto presupuestario que tendría esta medida dependiendo del grado de sustitución por omeprazol (ver Anexo III). Por ejemplo, si del consumo del resto de los IBP, el 70% hubiera sido omeprazol, el ahorro potencial obtenido habría sido de casi 8 millones de euros<sup>1</sup>.

## Deprescripción

Cuando el IBP está indicado, sus beneficios superan con creces los teóricos riesgos. Sin embargo, si no existe indicación **actual**, es prudente considerar la **deprescripción**, englobando este término **tanto a la retirada**

**como a la disminución de dosis del IBP**, ya que su utilización a largo plazo se ha asociado con la aparición de efectos adversos como infecciones entéricas, neumonía, fracturas, déficit de vitamina B12, hipomagnesemia, nefritis intersticial aguda, enfermedad renal crónica, lupus eritematoso cutáneo subagudo... A pesar de que el riesgo absoluto de efectos adversos es pequeño, debe ser considerado<sup>15,16</sup>.

Es importante asimismo intentar prevenir el uso prolongado e injustificado de los IBP y establecer con el o la paciente en la prescripción inicial la duración del tratamiento, abordando los posibles riesgos de la toma continuada sin necesidad.

## **¿Cuándo se puede considerar una deprescripción (retirada o disminución de dosis) del IBP?**

—Pacientes asintomáticos en los que no hay una indicación clara para el uso de IBP.

—Pacientes con dosis altas de mantenimiento del IBP son candidatos a una reducción de dosis.

—Pacientes con ERGE o dispepsia tratados con IBP que están asintomáticos un mínimo de tres meses<sup>14</sup>.

—Pacientes que han sufrido úlceras gastroduodenales y que han completado el tratamiento de 4-8 semanas o el tratamiento erradicador de *H. pylori* (no hace falta retirada gradual<sup>14</sup>).

No se recomienda mantener el tratamiento a largo plazo con IBP para síntomas gastrointestinales sin intentar, al menos una vez al año, retirar el tratamiento o disminuir la dosis, excepto en pacientes con esófago de Barret, esofagitis grado D (Clasificación de Los Ángeles) o hemorragias gastrointestinales<sup>17</sup>.

## **¿Cómo retirar los IBP?**

Una revisión sistemática de 6 ensayos (aleatorizados y no aleatorizados) que evaluaron diferentes estrategias para la deprescripción de los IBP muestra que es posible interrumpir el tratamiento con IBP, sin deterioro de los síntomas, en un porcentaje sustancial de pacientes que variaba, según los estudios, entre el 14 y 64% de los pacientes y que la reducción gradual podría ser más efectiva que la retirada brusca<sup>18</sup>.

No hay evidencia suficiente para determinar cuál es la mejor estrategia para la retirada de los IBP, pudiéndose seleccionar cualquiera de estas opciones:

—Disminuir dosis de IBP un 50% durante una o dos semanas y retirar tras una semana de mantenimiento en la dosis más baja de IBP.

—Aumentar el intervalo entre dosis cada 2-3 días.

—Interrumpir el IBP y usar a demanda si reaparecen los síntomas (diariamente hasta su resolución).

Es recomendable proporcionar al o a la paciente información verbal y escrita sobre su patología con recomendaciones sobre estilos de vida y alternativas terapéuticas. Se podrían usar antiácidos, alginatos o antiH2 como ranitidina durante la retirada.

En el caso de reincidencia de síntomas, se recomienda reinstaurar el tratamiento a la mínima dosis y frecuencia eficaces.

## Interacción Clopidogrel-IBP

Desde que en el año 2009 la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) informó sobre la posible reducción de la efectividad del clopidogrel cuando se administraba conjuntamente con IBP<sup>19</sup> (datos más consistentes para omeprazol y esomeprazol que para el resto de los IBP), se han publicado distintos estudios<sup>20-23</sup> sin que se haya conseguido establecer con seguridad la relevancia clínica de esta interacción. Hasta que se resuelva la controversia, las recomendaciones vigentes actualmente son las dadas por la AEMPS en el año 2010<sup>24</sup>:

- En pacientes en tratamiento con clopidogrel se desaconseja el uso concomitante de omeprazol o esomeprazol, excepto que se considere estrictamente necesario. En este último caso, no se recomienda espaciar en el tiempo la administración de ambos medicamentos, ya que no previene la interacción entre clopidogrel y omeprazol o esomeprazol.
- Estas recomendaciones no se aplican actualmente al resto de IBP ya que, aunque no puede descartarse completamente esta interacción, la evidencia disponible no apoya esta precaución. En cualquier caso, se recomienda valorar individualmente la necesidad del tratamiento con IBP en pacientes tratados con clopidogrel y los beneficios esperados del mismo en relación a sus posibles riesgos.

### Recomendaciones

- Antes de iniciar un tratamiento con IBP, se debe valorar la adecuada indicación y el balance beneficio-riesgo.
- Omeprazol es el IBP de elección por su mayor experiencia de uso y menor coste.
- Se debe prevenir el uso injustificado de dosis altas y/o de tratamientos prolongados de los IBP y se recomienda intentar, al menos una vez al año, retirar el tratamiento o disminuir la dosis excepto en casos seleccionados (esófago de Barret, etc).
- En general, se recomienda la retirada gradual para la suspensión definitiva del fármaco.

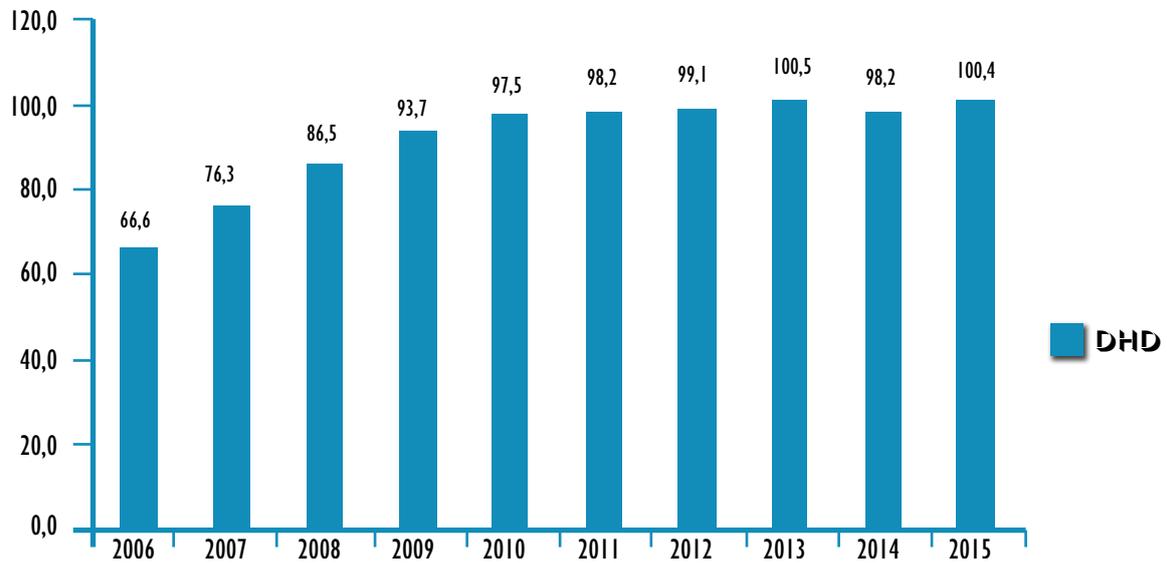
# Bibliografía

- 1.- Datos obtenidos del Servicio de Prestaciones Farmacéuticas de la Dirección de Farmacia. Departamento de Salud Gobierno Vasco.
- 2.- Sakshaug S, Strøm H, Berg C, Salvesen Blix H, Litleskare I, Granum T. Legemiddelforbruket i Norge 2010–2014 - Drug Consumption in Norway 2010–2014. Nasjonalt folkehelseinstitutt. Disponible en: <http://www.legemiddelforbruk.no/english/>
- 3.- Analyse des ventes de médicaments aux officines et aux hôpitaux en France - 1999-2009 11e édition – Juillet 2011. Afssaps - Rapport d'expertise - juillet 2011. Disponible en: [http://ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/6949f3707b826ada566544613ee8dafa.pdf](http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/6949f3707b826ada566544613ee8dafa.pdf)
- 4.- Osservatorio Nazionale sull'impiego dei Medicinali. L'uso dei farmaci in Italia. Rapporto Nazionale 2014. Roma: Agenzia Italiana del Farmaco, 2015. Disponible en: [http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/Rapporto\\_Os-Med\\_2014\\_0.pdf](http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/Rapporto_Os-Med_2014_0.pdf)
- 5.- Fichas técnicas omeprazol, esomeprazol, lansoprazol, pantoprazol, rabeprazol. Disponibles en: <http://www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=detalleForm>
- 6.- Grupo de Trabajo del Sector Zaragoza I SALUD. Actualización de la guía de práctica clínica de empleo de los inhibidores de la bomba de protones en la prevención de gastropatías secundarias a fármacos. Unidad docente de MFYC. Sector Zaragoza I. Diciembre 2014. Disponible en: [http://www.guiasalud.es/GPC/GPC\\_509\\_IBP\\_gastropatias\\_2rias\\_fcoc\\_completa.pdf](http://www.guiasalud.es/GPC/GPC_509_IBP_gastropatias_2rias_fcoc_completa.pdf)
- 7.- Lanza FL, Chan KL, Quigley EMM and the Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Guidelines for Prevention of NSAID-Related Ulcer Complications. Am J Gastroenterol. 2009;104:728 – 38. Disponible en: <http://s3.gi.org/physicians/guidelines/NSAIDJournalPublicationFebruary2009.pdf>
- 8.- Bhatt DL, Scheiman J, Abraham NS, Antman EM, Chan KL, Furberg CD, et al. ACCF/ACG/AHA 2008 Expert Consensus Document on Reducing the Gastrointestinal Risks of Antiplatelet Therapy and NSAID Use. Circulation. 2008;118:1894-1909. Disponible en: <http://circ.ahajournals.org/content/118/18/1894.full.pdf+html>
- 9.- January CT, Wann LS, Alpert JS, Calkins H, Cigarroa JE, Cleveland JC Jr, et al. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. J Am Coll Cardiol. 2014;64:e1–76. Disponible en: <http://content.onlinejacc.org/article.aspx?articleid=1854230#tab1>
- 10.- Agewall S, Cattaneo M, Collet JP, et al. Expert position paper on the use of proton pump inhibitors in patients with cardiovascular disease and antithrombotic therapy. Eur Heart J. 2013;34:1708–13.1713a–b. Disponible en: <http://eurheartj.oxfordjournals.org/content/ehj/early/2015/07/09/eurheartj.ehv304.full.pdf>
- 11.- Corticoids-oral. NICE. Evidence services. Clinical Knowledge summaries. Consultado: marzo 2016.
- 12.- Vakil NB. Unusual causes of peptic ulcer disease. In: UpToDate, Post TW (ed), UpToDate, Waltham, MA. (Accessed on February 2016).
- 13.- Hirsch M, Birnbaum RJ. Selective serotonin reuptake inhibitors: Pharmacology, administration, and side effects. In: UpToDate, Post TW (ed), UpToDate, Waltham, MA. (Accessed on February 2016).

- 14.- Wolfe MM. Overview and comparison of the proton pump inhibitors for the treatment of acid-related disorders. In: UpToDate, Post TW (ed), UpToDate, Waltham, MA. (Accessed December 2015).
- 15.- PPIs – too much of a good thing? Medicinewise. News April 2015. Disponible en: [https://www.nps.org.au/\\_data/assets/pdf\\_file/0005/298796/Medicinewise-News-April-2015-Proton-pump-inhibitors.pdf](https://www.nps.org.au/_data/assets/pdf_file/0005/298796/Medicinewise-News-April-2015-Proton-pump-inhibitors.pdf)
- 16.- Lazarus B, Chen Y, Wilson F, Sang Y, Chang AR, Coresh J, et al. Proton Pump Inhibitor Use and the Risk of Chronic Kidney Disease. *JAMA Intern Med.* 2016;176:238-46.
- 17.- Deprescribing – PPI. Approaches for stopping or dose reduction of PPIs in those who may not need lifelong treatment. RxFiles. April 2015. Disponible en: <http://www.rxfiles.ca/rxfiles/uploads/documents/PPI-Deprescribing-Newsletter.pdf>
- 18.- Haastrup P, Paulsen MS, Begtrup LM, Hansen JM, Jarbøl DE. Strategies for discontinuation of proton pump inhibitors: a systematic review. *Fam Pract.* 2014;31(6):625-30.
- 19.- Nota informativa de la AEMPS 2009/07. Posible interacción de clopidogrel con los inhibidores de la bomba de protones, 3 de junio de 2009. Disponible en: [http://www.aemps.gob.es/eu/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2009/docs/NI\\_2009-07\\_clopidogrel.pdf](http://www.aemps.gob.es/eu/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2009/docs/NI_2009-07_clopidogrel.pdf)
- 20.- Shih CJ, Chen YT, Ou SM, Li SY, Chen TJ, Wang SJ. Proton pump inhibitor use represents an independent risk factor for myocardial infarction. *Inter J Cardiol.* 2014;177:292-7.
- 21.- Weisz G, Smilowitz NR, Kirtane SJ, Rinaldi MJ, Parvataneni R, Xu K, et al. Proton Pump Inhibitors, platelet Reactivity, and cardiovascular Outcomes after Drug-Eluting Stents in Clopidogrel-Treated Patients. The ADAPT-DES Study. *Circ Cardiovasc Interv.* 2015 Oct;8(10). pii: e001952. doi: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.114.001952.
- 22.- Shah NH, LePendu P, Bauer-Mehren A, Ghebremariam YT, Iyer SV, Marcus J, et al. Proton Pump Inhibitor Usage and the Risk of Myocardial Infarction in the General Population. *PLoS One.* 2015 Jun 10;10(6):e0124653. doi: 10.1371/journal.pone.0124653. eCollection 2015. Disponible en: <http://www.plosone.org/article/fetchObject.action?uri=info:doi/10.1371/journal.pone.0124653&representation=PDF>
- 23.- Cardoso RN, Benjo AM, DiNicolantonio JJ, García DC, Macedo FYB, El-Hayek G, et al. Incidence of cardiovascular events and gastrointestinal bleeding in patients receiving clopidogrel with and without proton pump inhibitors: an updated meta-analysis. *Open Heart.* 2015;2:e000248. doi:10.1136/openhrt-2015-000248. Disponible en: <http://openheart.bmj.com/content/2/1/e000248.full.pdf+html>
- 24.- Nota informativa de la AEMPS 2010/04. Interacción de clopidogrel con los inhibidores de la bomba de protones: actualización de la información y recomendaciones de uso, 27 de abril de 2010. Disponible en: [http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2010/docs/NI\\_2010-04\\_clopidogrel.pdf](http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2010/docs/NI_2010-04_clopidogrel.pdf)

## Anexo I

### Evolución consumo IBP en la CAPV

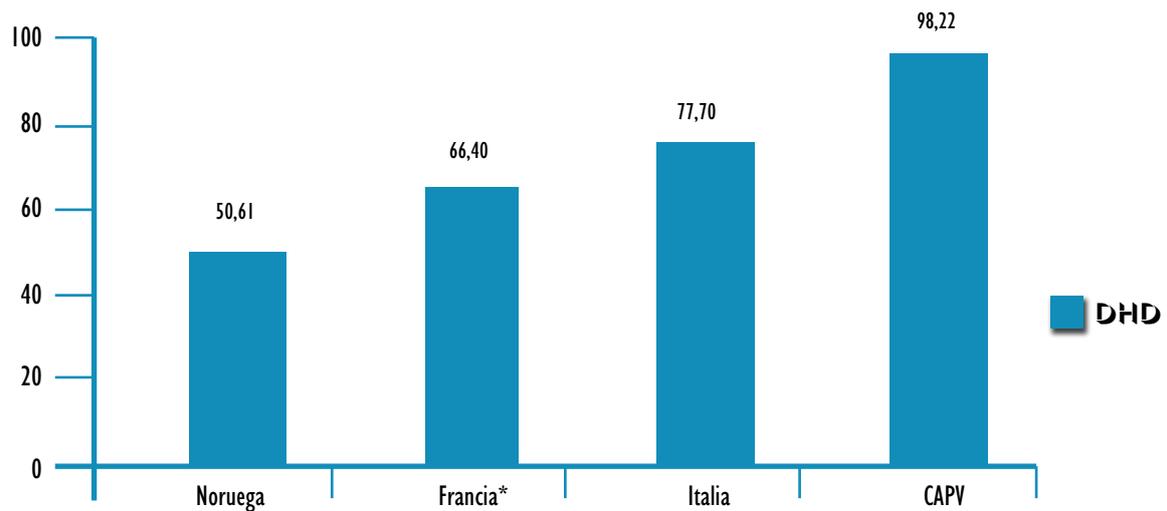


**DHD:** Dosis por 1.000 Habitantes Día: Es una unidad de medida para comparar consumos que salva las dificultades de comparación entre envases que contienen diferentes cantidades del principio activo. Se define como Dosis Diaria Definida (DDD) por mil habitantes día, referida al total de la población consumidora de medicamentos.

**DDD:** Dosis de mantenimiento promedio en la principal indicación de un fármaco en pacientes adultos.

## Anexo II

### DHD de IBP en Europa 2014



**DHD:** Dosis por 1.000 Habitantes Día

\*Datos 2011

## Anexo III

Año 2015		
Principio Activo	Importe €	N.º envases
Omeprazol	5.038.602,94	2.008.824
Esomeprazol	3.971.461,70	212.991
Lansoprazol	2.157.717,67	165.321
Pantoprazol	5.932.666,85	438.225
Rabeprazol	1.553.294,96	69.818
<b>Total</b>	<b>18.653.744,12</b>	<b>2.895.179</b>

La elección de omeprazol en la prescripción en vez de la de otros IBP, en los porcentajes abajo indicados, habría supuesto una contención del gasto de 3,4 a 8,0 M€.

	Porcentaje de sustitución por Omeprazol		
	30%	50%	70%
Esomeprazol	1.031.169,06	1.718.615,10	2.406.061,13
Lansoprazol	522.916,12	871.526,86	1.220.137,61
Pantoprazol	1.450.048,65	2.416.747,75	3.383.446,86
Rabeprazol	413.452,50	689.087,50	964.722,50
<b>Ahorro total</b>	<b>3.417.586,33</b>	<b>5.695.977,21</b>	<b>7.974.368,80</b>