Generalitat de Catalunya
Departament de Salut

Butlletí d'informació terapèutica

Vol. 24, núm. 2. 2013.

INHIBIDORES DE LA BOMBA DE PROTONES Y EL BALANCE RIESGO/BENEFICIO

Rosa Madridejos
Farmacéutica. Unidad de Farmacia de Atención Primaria
Mutua de Terrassa.

Resumen

Los inhibidores de la bomba de protones (IBP) son el subgrupo terapéutico más prescrito al Estado español y en Cataluña; el consumo se ha cuadruplicado en los últimos años y se sitúa muy por encima de la media europea. Este incremento parece causado por una utilización inadecuada, principalmente en protecciones gástricas no justificadas.

A pesar de que los IBP son medicamentos que presentan un buen perfil de efectos adversos, están apareciendo algunos problemas de seguridad a largo plazo, fundamentalmente, debido a la elevada exposición poblacional y la duración indefinida de los tratamientos; entre estos problemas hay que destacar el posible riesgo de tumores carcinoides, fracturas osteoporóticas, infecciones entéricas, interacción con clopidogrel y otras, como hipomagnesemia.

Los beneficios del tratamiento con los IBP en las indicaciones aprobadas superan los posibles riesgos; aun así, en los pacientes polimedicados y de edad avanzada, especialmente –donde la indicación no es clara–, la exposición a estos riesgos no está justificada.

Consumo de inhibidores de la bomba de protones, el subgrupo terapéutico más prescrito

La comercialización de omeprazol a principios de la década de los años 90 revolucionó el arsenal farmacológico para el tratamiento de la enfermedad digestiva, puesto que el nuevo mecanismo de acción –inhibición irreversible de la enzima H^+/K^+-ATPasa de las células parietales de la mucosa gástrica– confería al omeprazol una potencia para inhibir la secreción ácida muy superior a los antihistamínicos H_2. Posteriormente, se han comercializado cuatro inhibidores más de la bomba de protones (IBP): lansoprazol, pantoprazol, rabeprazol y esomeprazol, y su utilización ha ido aumentando de forma importante.

Los IBP son el subgrupo terapéutico más prescrito en el Estado español, los cuales representaron en 2010 el 7,32% del total de envases. Las dosis diarias definidas (DDD) por 1000 habitantes por día (DHD) de los IBP se han cuadruplicado durante los últimos diez años, y han pasado de 33,33 en 2000 hasta 112,14 en 2010.[1, 2] Según datos facilitados por el CatSalut, en Cataluña la situación es similar: han aumentado los últimos cinco años de 92,1 DHD en 2008 a 106 DHD en 2012.

Aun así, el coste del tratamiento por día (CTD) ha disminuido mucho sobre todo a expensas del omeprazol, que es el principio activo más prescrito del grupo (aproximadamente representa el 80% del total de IBP). El CTD del grupo de IBP fue de 1,20 euros en 2000 y de 0,33 en 2010;[1] el CTD del omeprazol en 2012 fue de 0,11 euros.

Si comparamos los datos con las de los países europeos, observamos que España lidera el consumo de antiulcerosos, puesto que en 2007 superó en más del 70% la media de consumo de la Europa que forma parte de la Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económico (OCDE).[3]

Las indicaciones de los inhibidores de la bomba de protones justifican esta amplia utilización?

Las indicaciones autorizadas de los IBP son las que podemos observar en la tabla 1.

Tabla1. Indicaciones aprobadas de los IBP

INDICACIÓN EN ADULTOS (ficha técnica)	**DURACIÓN DEL TRATAMIENTO**
Tratamiento del ulcus duodenal	2-4 semanas
Prevención de la recidiva del ulcus duodenal	Según riesgo/No definida
Tratamiento del ulcus gástrico	4-8 semanas
Prevención de la recidiva del ulcus gástrico	Según riesgo/No definida
En combinación con antibióticos, erradicación de *Helicobacter pylori*	1 semana
Tratamiento de ulcus gástrico y duodenal asociados a AINE	4-8 semanas
Prevención de ulcus gástrico y duodenal asociados a AINE en pacientes de riesgo*	Según AINE
Tratamiento de esofagitis por reflujo	4-8 semanas
Control a largo plazo de la enfermedad por reflujo gastroesofágico	No definida. Utilizar dosis mínima cuando el paciente está sintomático
Tratamiento de la enfermedad por reflujo gastroesofágico sintomático	Reavaluar a las 4 semanas
Tratamiento del síndrome de Zollinger-Ellison	Largo plazo

* excepto rabeprazol

Durante la última década no ha aparecido ninguna nueva indicación ni parece que las indicaciones existentes hayan variado tanto su prevalencia como para poder justificar estos incrementos en el consumo. Así, la prevalencia de las úlceras gastroduodenales ha disminuido notoriamente los últimos años con la erradicación de *Helicobacter pylori* en los pacientes afectados, puesto que la terapia eradicativa no sólo cura la enfermedad ulcerosa sino que también reduce las recidivas y, por lo tanto no es necesario mantener el tratamiento antisecretor.[4] Tampoco hay constancia de un aumento importante del síndrome de Zollinger-Ellison ni de la enfermedad por reflujo gastroesofágico, ni que el aumento de la edad de la población sea la responsable de este crecimiento.

Probablemente, lo que ha sucedido es que se ha desplazado el consumo de antiácidos simples hacia los IBP en la pirosis ocasional –muchas veces asociada a transgresiones dietéticas o estilos de vida–, pero este hecho no puede justificar por si mismo el elevado consumo de los últimos años.

El consumo de AINE tampoco parece ser el responsable principal de este aumento en el consumo, puesto que durante los primeros años de la década del 2000, quizás ha habido incrementos paralelos,[5] pero a partir del año 2009 la tendencia para disminuir el consumo de AINE no ha sido observada en los antiulcerosos.

A pesar de esto, varios estudios demuestran una elevada prescripción no adecuada tanto en medio ambulatorio[6,7] como hospitalario[8] e indican que el causante de estos incrementos ha sido la incorrecta utilización de la mal llamada "protección gástrica". En un inicio, el término gastroprotección tenía como objetivo, en la atención primaria, la prevención de las complicaciones graves asociadas al consumo de AINE en pacientes con riesgo elevado y, en la atención hospitalaria, la profilaxis de ulcus por estrés en pacientes críticos; actualmente, se ha ampliado de manera indiscriminada para proteger cualquier molestia dispéptica producida por medicamentos, a pesar de que no hay pruebas de la eficacia ni de la seguridad de esta actuación terapéutica.[9]

Además, otros factores han podido influir de manera destacada: por un lado, la irracionalidad del marco regulatorio de un mercado farmacéutico, que ha autorizado cinco IBP y más de doscientas marcas diferentes (entre originales, copias y genéricos, mayoritariamente del omeprazol), hecho que ha comportado una competencia feroz entre todos estos medicamentos para las mismas indicaciones terapéuticas y ha dibujado un territorio propicio a la ampliación de las indicaciones de la protección gástrica; por otro lado, la política de contención del gasto farmacéutico, basada exclusivamente en la reducción del precio de algunos medicamentos –en especial del omeprazol– ha dado poca importancia al volumen de utilización que ha ido aumentando paralelamente a las continuas rebajas en el precio.

Finalmente, algunos autores señalan que la interrupción del tratamiento con IBP después de diez semanas, o más, puede producir una hipersecreción gástrica de rebote y, por lo tanto, dificultar la interrupción del tratamiento con el consiguiente aumento en el uso crónico de IBP.[10]

Evidencia de la eficacia de la profilaxis gastrolesiva con IBP

Hay muchos medicamentos que pueden causar efectos indeseables sobre el aparato digestivo, pero sólo hay evidencia probada de la relación causal entre AINE y antiagregantes, y la aparición de ulcus y sus complicaciones.[9]

La evidencia disponible sobre el beneficio del uso de IBP en la prevención de ulcus por estrés en los pacientes hospitalizados no es consistente; hay que limitar la indicación a pacientes críticos en UCI y que presenten factores de riesgo específicos.[11]

Seguridad de la utilización de IBP a largo plazo

Una publicación reciente ha relacionado el consumo de IBP con el aumento de la mortalidad después de un año en pacientes de edad avanzada que han sido dados de alta del hospital.[12] A pesar de que se trata de un estudio observacional sometido a varias limitaciones metodológicas, es consistente con otros muchos estudios que están asociando el consumo de IBP a largo plazo con riesgos preocupantes.[13] A continuación, os presentamos de forma

Tabla 2. Riesgo en la utilización de IBP a largo plazo

RIESGO	EVIDENCIA	FICHA TÉCNICA	ALERTA DE SEGURIDADA-EMPS
CÁNCER GÁSTRICO	Estudios epidemiológicos no han establecido asociación Primer caso de carcinoma secundario al uso de IBP >15 años	Estudios con ratas muestran hiperplasia y carcinoides de células gástricas enterocromafines	No
FRACTURAS	Datos no concluyentes Estudios observacionales indican que pueden aumentar el riesgo de fractura entre el 10-40%	Precaución: los IBP pueden aumentar el riesgo de fractura sobre todo en pacientes de edad avanzada y con otros factores de riesgo	No
INFECCIONES	Evidencia en infecciones entéricas Datos no consistentes en neumonía	El tratamiento con IBP puede aumentar ligeramente el riesgo de infecciones gastrointestinales	No
INTERACCIÓN CON CLOPIDOGREL	Datos controvertidos Posible efecto de clase no confirmado Se recomienda no utilizar omeprazol/esomeprazol	Con omeprazol, la inhibición mediana de la agregación plaquetaria disminuyó en un 47% (24 horas) Datos inconsistentes sobre la implicación clínica	http://www.aemps.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2009/docs/NI_2009-07_clopidogrel.pdf http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/ seguridad/2010/docs/NI_2010-04_clopidogrel.pdf
HIPOMAGNESEMIA	Casos graves pero poco frecuentes de hipomagnesemia	Precaución en pacientes que toman digoxina o diuréticos	http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2011/docs/NI-MUH_ 27-2011.pdf

resumida los más relevantes[11, 14] (véase también la tabla 2):

Fracturas

Los IBP pueden interaccionar con el mecanismo homeostático del calcio por vías diferentes. El incremento del pH gástrico puede reducir la absorción del calcio y disminuir la calcemia, hecho que provoca un incremento de las concentraciones de parathormona, que estimula la actividad de los osteoclastos y acelera la pérdida de masa ósea; este mecanismo puede verse favorecido también por la inhibición de las bombas de protones localizadas al osteoclasto.[15]

A pesar de que no existen estudios prospectivos que demuestren un incremento de las fracturas relacionado con el consumo de IBP y que los estudios observacionales muestran resultados variables,[11, 14, 16] la ficha técnica de los IBP incluye el riesgo de fracturas dentro del apartado de advertencias (en especial en personas de edad avanzada y con otros factores de riesgo).

Hay que destacar también que un estudio observacional encontró una relación entre el consumo de IBP a largo plazo y la disminución del efecto del alendronato en pacientes osteoporóticos de edad avanzada.[17]

Infecciones

Es un hecho conocido que el riesgo de infecciones entéricas aumenta cuando el pH del trato gastrointestinal es superior a 4; así estudios en el medio hospitalario han demostrado una relación entre varias infecciones entéricas (diarrea por *Clostridium difficile* y otras) y el consumo de IBP durante la hospitalización.[11, 14]

De igual manera se ha postulado una posible relación entre el consumo de IBP y la neumonía comunitaria, puesto que los cambios producidos por el uso crónico de IBP se han relacionado con colonizaciones gástricas por microorganismos e invasión pulmonar posterior por microaspiración, así como con otras alteraciones inmunosupresores que podrían favorecer este tipo de infección.[11, 14]

Aun así, los estudios disponibles no permiten extraer conclusiones definitivas: la mayoría de estudios en los cuales se ha demostrado una relación entre el uso de IBP y neumonía indica un riesgo superior durante los primeros días de tratamiento y, por lo tanto, no parece que se relacione con el grado de aclorhídria que pueden producir los IBP a largo plazo. Los estudios aleatoritzados y controlados más recientes, pero, no han encontrado una relación estadísticamente significativa.[11]

Interacciones con clopidogrel

Los IBP se metabolitzan por el hígado a través del citocromo P450; por lo tanto, interaccionan con el clopidogrel a través de la inhibición competitiva del citocromo P450 (isoenzima 2C19) y reducen el paso de clopidogrel a su forma activa, con lo cual disminuye el efecto antiagregante. A pesar de esto, hay mucha controversia sobre si esta interacción aumenta realmente el riesgo cardiovascular en la clínica, puesto que los estudios disponibles son poco concluyentes, a pesar de que sugieren una asociación entre el uso concomitante de IBP-clopidogrel y una disminución de la prevención del riesgo cardiovascular.[11, 14, 18] Tampoco se ha establecido si se trata de un efecto de clase o si hay diferencias importantes entre los IBP.

Por otro lado, este isoenzima del citocromo presenta un elevado polimorfismo genético, por lo cual en los individuos que presentan una metabolitzación lenta de clopidogrel, el paso a la forma activa tampoco es eficaz independientemente del IBP.[18]

A pesar de esta indefinición, la Agencia Española del Medicamento (y otras agencias como por ejemplo la FDA) recomendó evitar –en un principio– el uso concomitante de clopidogrel y IBP, por la repercusión que puede tener esta interacción (riesgo y gran prevalencia de consumo); posteriormente, en 2010, emitió una nueva recomendación en que puntualizaba que desaconsejaba sólo el uso concomitante de clopidogrel con omeprazol y esomeprazol, y que las recomendaciones no se aplicaran al resto de IBP, puesto que "*a pesar de que no se puede descartar completamente esta interacción con el resto de IBP, la evidencia disponible no apoya esta recomendación*".[19]

Aclorhidria, hipergastrinemia y cáncer gástrico

Desde su introducción en terapéutica, se conoce que, después de semanas de tratamiento, la hipergastrinemia producida por los IBP induce la hiperplasia de las células enterocromafines y aumenta el riesgo de tumores carcinoides. Hasta ahora, los estudios epidemiológicos[20] no han podido establecer una relación causal inequívoca entre el consumo de IBP y el cáncer gástrico, pero durante el año 2012 se ha publicado el primer caso de carcinoma secundario a hipergastrinemia por IBP después de más de quince años de tratamiento.[11]

Otros efectos adversos

Los IBP también pueden hacer disminuir la absorción de medicamentos así como de electrólitos y vitaminas debido a la aclorhidria que producen. Así, a partir del año 2006, se notificaron algunos casos –poco frecuentes pero graves– de hipomagnesemia asociada al uso de IBP a largo plazo y dio lugar a una alerta de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios en 2011.[21] También se ha investigado el efecto de los IBP sobre la absorción de la vitamina B_{12} y el hierro pero, hasta ahora, no se ha encontrado un efecto clínico importante.[11, 14]

Finalmente, hay que destacar que los IBP son actualmente la causa más frecuente de nefritis intersticial aguda.[22]

Conclusiones

Los beneficios del tratamiento con IBP en las indicaciones aprobadas superan los posibles riesgos; aun así, en pacientes polimedicados y de edad avanzada, especialmente, donde la indicación no sea clara, la exposición a estos riesgos no está justificada.

Cuando se comercializaron, los IBP –como otros fármacos– parecían medicamentos inocuos y seguros, pero su utilización masiva, de forma crónica y a largo plazo, ha hecho aparecer problemas de seguridad preocupantes.

Hace falta, pues, evitar al máximo el uso del término gastroprotección y utilizarlo sólo en los casos en que hay pruebas científicas sobre su beneficio (profilaxis de las úlceras y complicaciones en pacientes que toman AINE o AAS), a pesar de que ni en estos casos podemos hablar de una protección gástrica real puesto que sólo se reduce el riesgo, pero no se elimina.

La mejor actitud terapéutica es restringir el uso de IBP a los pacientes que realmente los necesitan, y durante un tiempo adecuado, y tener en cuenta que es más fácil no iniciar un tratamiento que tenerlo que retirar después.

La autora declara que no tiene ningún conflicto de interés que pueda influir en las valoraciones objetivas y científicas del contenido de esta publicación.

Bibliografía

1. Informe anual del Sistema Nacional de Salud 2010. Informes, estudios e investigación 2012. Ministerio de Sanidad, Políticas Social e Igualdad. Disponible a: http://www.msc.es/organizacion/sns/plancalidadsns/pdf/equidad/informeanual2010/informeanualsns2010. pdf [Consultado en febrero 2013]

2. García del Pozo J. Estudio de utilización de antiulcerosos en España (2000-2008). Inf Ter Sist Nac Salud. 2009;33:49-54

3. Simó Miñana J, Utilización de medicamentos en España y en Europa. Aten Primaria. 2012;44(6):335-34

4. Grupo de trabajo de la guía de práctica clínica sobre dispepsia. Manejo del paciente con dispepsia. Guía de práctica clínica. Barcelona: Asociación Española de Gastroenterología, Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria y Centro Cochrane Iberoamericano; Actualización 2011. Programa de Elaboración de Guías de Práctica Clínica en Enfermedades Digestivas, desde la Atención Primaria a la Especializada: 3

5. Simo Miñana J y Gorricho Mendívil J. Consumo creciente y en paralelo de antiulcerosos y antiinflamatorios en España. FMC. 2012;19(7):453

6. De Burgos Lunar C, Novo de Castillo S, Llorente Díaz E y Salinero Fuerte MA. Estudio de prescripción-indicación de inhibidores de la bomba de protones. Rev Clin Esp. 2006;206(6):266-70

7. San José Rodríguez AY, Velarde Mayol C y Gómez de Caso Canto YA. Variabilidad de la práctica clínica: calidad de prescripción de los inhibidores de la bomba de protones. Revista de Calidad *sistencial 2012. doi: 10.1016/j.cale.2012.01.009

8. Hermida Ameijeiras A, Cabana González B y Lorenzo Zúñiga V. Prevalencia de prescripción- indicación de protectores gástricos en pacientes hospitalizados. Gac Sanit. 2007;21(5):412-5

9. Guías Salud. Grupo de trabajo Sector Zaragoza Y Salud. Empleo de los inhibidores de la bomba de protones en la prevención de gastropatías secundarias a fármacos. Edita Unidad Docente de Medicina Familiar y Comunitaria. Sector Zaragoza. enero 2012. Disponible a: http://www.guiasalud.es/gpc/gpc_509_ibp_gastropatias_2rias_fcos_completa. pdf [Consultado enfebrero 2013]

10. McColl KEL, Gillem D. Evidence that proton-pump inhibitor therapy induces the symptoms it is used tono treat. Gatroenterology. 2009;137:20-2

11. Heidelbaugh JJ, Kim AH, Chang R y Walker PC. Overutilization of proton-pump inhibitors: what the clinician needs to know. Ther Adv Gastroenterol. 2012;5(4):219-32

12. Maglio M, Corsonello A, Deda GP, Cattabiani C, Lauretani F, Buttò V et. al. Proton pump inhibitors and risk of 1-year mortality and rehospitalization in older patients discharged from acute care hospitals. JAMA Interno Med. 2013 Apr 8;173(7):518-23 Linsky A. Reversing Gears. Discontinuing medication therapy to prevent adverse events. JAMA Interno Med. 2013 Apr 8;173(7):524-5

13. Sheen E y Triadafilopoulos G. Adverse effects of long-term proton pump inhibitor therapy. Dig Dis Sci. 2011;56:931-50

14. Martí-Cabrera M, Martí-Masanet M y Esplugues JV. ¿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):271-7

15. Anónimo. Uso prolongado de inhibidores de la bomba de protones (IBP) y riesgo de fracturas. Boletín amarillo 2012;25(2):5-8

16. Abrahamsen B, Eiken P y Eastell R. Proton pump inhibitor use and the antifracture efficacy of alendronate. Arch Interno Med. 2011;171(11):998-1004

17. Nadal Llover M y Pellicer Jacomet A. Interacción entre clopidogrel e inhibidores de la bomba de protones. FMC. 2011;18(2):94-100

18. AEMPS. Notas de seguridad. Interacción de clopidogrel con los inhibidores de la bomba de protones: actualización de la información y recomendaciones de uso. 3 de junio 2009 y 27 abril de 2010. Disponible a: http://www.aemps.gob.es/informa/notasinformativas/ medicamentosUsoHumano/seguridad/2010/docs/NI_2010-04_clopidogrel. pdf [Consultado en febrero 2013]

19. Poulsen AH, Christensen S, McLaughlin JK, Thomsen RW, Sorensen H, Olsen JH et. al. Proton pump inhibitors and risk of gastric cancer: a population-based cohort study. British J of Cancer. 2009;100:1503-7

20. AEMPS. Notas de seguridad. Riesgo de hipermagnesemia asociado a los medicamentos IBP. 23 de diciembre de 2011. Disponible a: http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2011/docs/NI-MUH_27-2011. pdf [Consultado en febrero 2013]

21. Perazell MA. Renal vulnerability to drug toxicity. Clin J Am Zoco Nephrol. 2009;4:1275-83

Visitad la web:
www.cedimcat.info

CedimCat
Centre d'informació de medicaments de Catalunya

Haga su suscripción del BIT en formato electrónico

- CIM virtual. Servicio "on line" de consultas sobre medicamentos para profesionales
- Buscador de medicamentos con más de 7.500 medicamentos, y herramienta para construir un plan de medicación personalitzado para el paciente

Fecha de redacción: **Marzo 2013**

En el próximo número: **Recomendaciones sobre el uso de antisépticos en el ámbito sanitario**

Butlletí d'informació terapèutica del Departament de Salut de la Generalitat de Catalunya.

Dirección: Roser Vallés Navarro
Subdirección: Neus Rams i Pla
Coordinación editorial: Xavier Bonafont i Pujol

Comité científico: Maite Alay, Rafael Albertí, Xavier Bonafont, Jordi Camarasa, Arantxa Catalán, Joan Costa, Laura Diego, Begoña Eguileor, Anna Feliu, Mª José Gaspar, Pilar López, Josep Manuel Llop, Rosa Madridejos, Eduardo Mariño, Carlos Martín, Laia Robert, Berta Sunyer, Amelia Troncoso.

Secretaria técnica: Adela Perisé i Piquer
Soporte técnico: CedimCat
ISSN 0213-7801

Para la reproducción total o parcial de esta publicación, se necesario realizar la solicitud a la **Secretaria Tècnica de la Comissió d'Informació Terapèutica, Subdirecció General de Farmàcia i Productes Sanitaris**, Gran Via de les Corts Catalanes, 587, 08007 Barcelona.

Se pueden consultar todos los números publicados desde el año 1999 en:
http://www20.gencat.cat/portal/site/canalsalut/menuitem.366fae3f89ecc736ba963bb4b0c0e1a0/?vgnextoid=f4ebacb0b7120310VgnVCM2000009b0c1e0aRCRD&vgnextchannel=f4ebacb0b7120310VgnVCM2000009b0c1e0aRCRD&vgnextfmt=default

El Butlletí d'Informació Terapèutica es miembro de la INTERNATIONAL SOCIETY OF DRUG BULLETINS