

# Revisión Bibliográfica de los Efectos Secundarios del **OMEPRAZOL**

Alumna: Anthea Jelenia Évora Fumero

Tutor: Dr. Juan Carlos Romero Pérez

Trabajo de Fin de Grado

Grado en Farmacia

Curso 2016 - 2017



## INDICE

1.	Resumen y Abstract.....	1
2.	Introducción.....	2
2.1.	Que es el omeprazol.....	2
2.2.	Propiedades Químico-Farmacéuticas.....	2
2.3.	Mecanismo de acción. ....	2
2.4.	Indicaciones. ....	3
2.5.	Contraindicaciones.....	3
3.	Objetivos.....	5
4.	Material y Métodos.....	6
5.	Resultados y discusión.....	7
5.1.	Alérgicos – Nefritis intersticial aguda. ....	7
5.2.	Desarrollo de Insuficiencia renal crónica. ....	9
5.3.	Efectos de la Hipoclorhidria. ....	10
5.3.1.	Cáncer gástrico.....	11
5.3.2.	Disminución de la vitamina B12. ....	11
5.3.3.	Disminución del magnesio.....	11
5.3.4.	Disminución del calcio y riesgo de fracturas.....	12
6.	Conclusiones.....	14
7.	Bibliografía.....	15

## 1. RESUMEN Y ABSTRACT

Currently the most prescribed gastric protectors are the proton pump inhibitors, specifically omeprazole, releasing a second position to the H<sub>2</sub> antagonists. This group of drugs have proven their effectiveness in the different indications included in their respective datasheets and for that reason, their consumption have increased in recent years.

Omeprazole is one of the most prescribed drugs in the Spanish National Health System. Treatment with this drug, in most cases, is done in a timely manner, either because the patient has been prescribed an antibiotic or a non steroidal antiinflammatory drug or present some of the pathologies for which it is prescribed.

Its safety profile is considered to be good and the drug is well tolerated by the population.

The risk of minor adverse effects from proton pump inhibitors is low, approximately 1%-3%. The main side effects are headaches, diarrhea, nausea and rashes. All this leads to a very low drop-out rate of the drug treatment. For these reasons omeprazole is said to be a harmless drug.

Nevertheless, there are different adverse reactions described in the summary of product characteristics, some of them, although somewhat rare or very rare, are considered serious.

Taking into account that there is a high rate of self-medication and that a large part of the population, especially the elderly (over 65 years old) take omeprazole in a daily and chronic way, it is necessary to carry out a larger number of studies on the long-term use of this drug.

To date, there is an increasing evidence of a number of complications associated with prolonged proton pump inhibitors use. These complications include an acute interstitial nephritis, vitamin B12 deficiency or hypomagnesemia.

In addition, PPIs have been associated with a negative effect on bone mineral metabolism, with a subsequent decline in bone mineral density and an associated increase risk of fractures.

## 2. INTRODUCCIÓN

### 3.1. QUE ES EL OMEPRAZOL.

Fármaco que pertenece al grupo farmacoterapéutico de los inhibidores de la bomba de protones; subgrupo terapéutico: agentes para el tratamiento de alteraciones causadas por ácidos. Código ATC<sup>1</sup>: A02BC01 (1).

### 3.2. PROPIEDADES FARMACODINÁMICAS.

Es un benzimidazol, un hidrocarburo aromático y heterocíclico caracterizado por la fusión del benceno e imidazol, capaz de reducir la secreción de ácido gástrico a través de un mecanismo de acción altamente selectivo (1).

### 3.3. MECANISMO DE ACCIÓN.

La enzima ATPasa H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> se localiza en las membranas de las células parietales de la mucosa gástrica responsables de la secreción de ácido en el estómago. Es una base débil, que se concentra y pasa a su forma activa en el medio extremadamente ácido de los canalículos intracelulares de estas células parietales, inhibiendo en ellos a la enzima ATPasa H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>, la bomba de protones. Su mecanismo de acción requiere de esta activación previa y por ello debe considerarse un profármaco (1).

La estructura del omeprazol y su mecanismo de bioactivación se indican en la Figura 1.

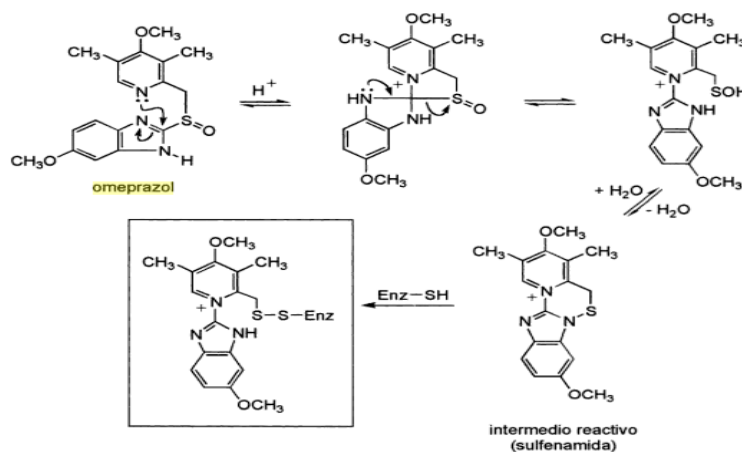


Figura 1: Mecanismo de activación metabólica del omeprazol.

Este efecto es dosis-dependiente y proporciona una inhibición eficaz de la secreción ácida, tanto basal como de la estimulada independientemente del origen del estímulo (1).

<sup>1</sup> Anatomical, Therapeutic, Chemical classification system.

## Revisión Bibliográfica De Los Efectos Secundarios Del Omeprazol

### 3.4. INDICACIONES.

Las indicaciones autorizadas para este grupo de medicamentos son, en términos generales, el tratamiento de la úlcera duodenal, úlcera gástrica benigna, reflujo gastroesofágico, esofagitis por reflujo, síndrome de Zollinger-Ellison, úlceras gástricas y duodenales relacionadas con tratamientos con AINE<sup>2</sup> y en las úlceras gástricas y duodenales asociadas a infecciones por *Helicobacter pylori* (1).

### 3.5. CONTRAINDICACIONES.

Este fármaco se encuentra contraindicado en aquellos pacientes que presenten reacciones de hipersensibilidad al PA<sup>3</sup>, a los benzoimidazoles o a algunos de los excipientes junto a los que se acompañe el PA en la forma farmacéutica. Además, el omeprazol junto con otros IBP<sup>4</sup> no debe administrarse de forma concomitante con nelfinavir y atazanavir ya que se ha comprobado que disminuye las concentraciones plasmáticas de ambos fármacos (1).

Ya desde el periodo entre 1992-2006, el empleo de antiulcerosos en España se había multiplicado por 8 (figura 2), principalmente a causa de que los IBP constituían el 94% del consumo (figura 3) (2).

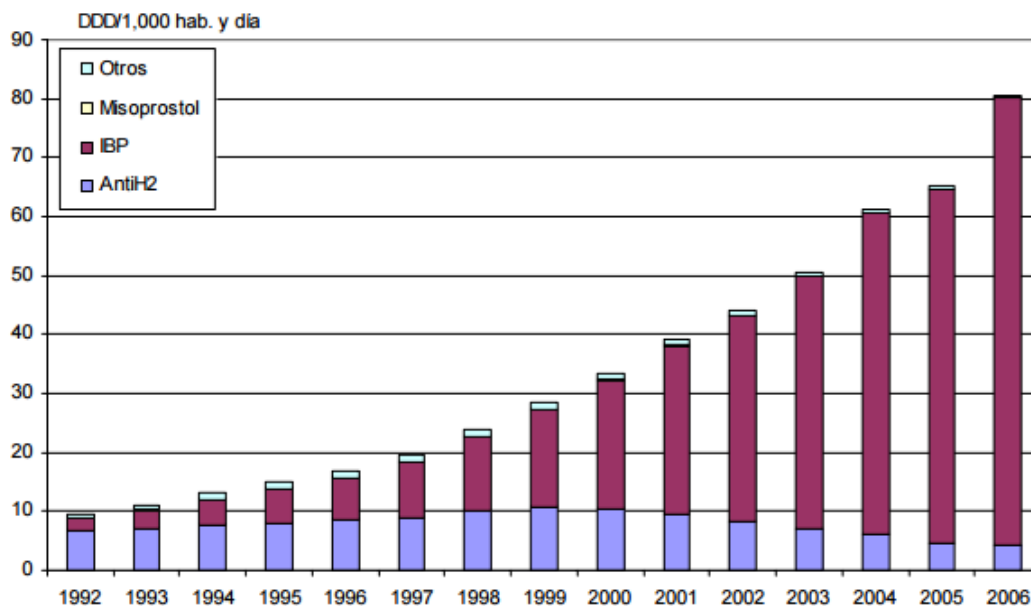


Figura 2: Utilización de antiulcerosos en España. Datos expresados en DDD/1.000 hab. y día.

<sup>2</sup> Antiinflamatorios no esteroideos.

<sup>3</sup> Principio Activo.

<sup>4</sup> Inhibidores de la Bomba de Protones.

## Revisión Bibliográfica De Los Efectos Secundarios Del Omeprazol

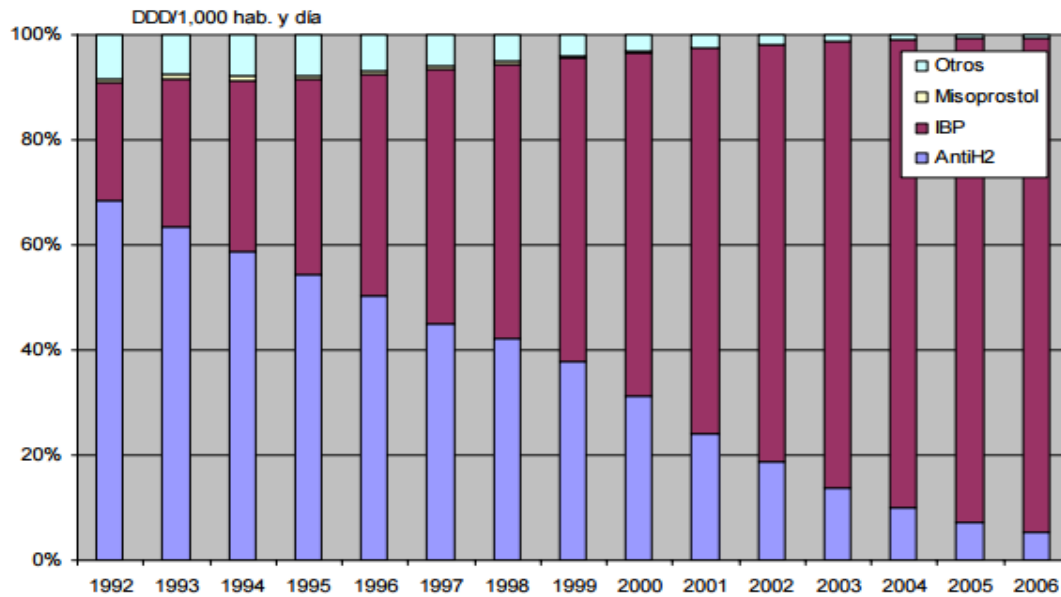


Figura 3: Utilización porcentual de antiulcerosos en España. Datos expresados en DDD<sup>5</sup>/1.000 hab. y día.

Posteriormente en un informe emitido por la AEMPS<sup>5</sup> sobre la utilización de medicamentos antiulcerosos en España durante el periodo 2000-2012, se observó que el consumo de este tipo de fármacos había seguido en aumento, pasando de 33.3 DHD<sup>6</sup> en 2000 a 136,8 DHD en 2012, lo que supondría un aumento de un 310,4% (3).

El principal motivo por el cual los pacientes requieren de la prescripción de un IBP es por una condición crónica, por ejemplo, la enfermedad por reflujo gastroesofágico, que precisa de un tratamiento continuado cuya finalidad es la de suprimir los síntomas causados por esta patología. Los IBP, como clase, son considerados como medicamentos seguros y en general son bien tolerados por la población. El riesgo de efectos adversos menores de los IBP es bajo, entre un 1 y 3%, y la tasa de abandono del tratamiento está entre un 1 y 2% sin que se aprecien diferencias significativas entre ellos (4).

En el conjunto de datos de ensayos publicados que incluían a 2812 pacientes, los principales efectos adversos comunicados del omeprazol fueron los dolores de cabeza (2,4%), diarrea (1,9%), náuseas (0,9%) y erupciones cutáneas (1,1%) (4).

Los efectos adversos graves son menos comunes, reportándose casos de nefritis intersticial aguda, déficit en los niveles de vitamina B<sub>12</sub>, calcio y magnesio, una posible asociación con los estados de demencia, cáncer gástrico e insuficiencia renal crónica.

Debido a la amplia utilización que se le está dando al omeprazol, ya sea por prescripción o automedicación, hemos decidido revisar sus efectos adversos a largo plazo.

<sup>5</sup> Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios.

<sup>6</sup> Dosis Habitante Día.

### 3. OBJETIVOS

Los objetivos del presente estudio son obtener más información acerca de los posibles efectos secundarios tras el consumo a corto y largo plazo del omeprazol por la población general.

#### 4. MATERIAL Y MÉTODOS

Para la elaboración del trabajo se ha realizado una revisión bibliográfica buscando diversos artículos en páginas de divulgación científica como PubMed, AEMPS, etc.

Se seleccionaron aquellos ensayos clínicos y revisiones bibliográficas que estaban dentro de los criterios de búsqueda, escritos tanto en español como en inglés, que incluyesen las palabras claves “omeprazol”, “IBP” y “side effects”.



## 5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

A continuación, pasamos a describir cada uno de los ítems encontrados, describiendo los efectos secundarios, la bibliografía que lo avala y discutiendo su importancia en la actualidad.

### 5.1. ALÉRGICOS: NEFRITIS INTERSTICIAL AGUDA

La NIA<sup>7</sup> es un trastorno renal caracterizado por la presencia de edema e infiltrado inflamatorio compuesto principalmente por linfocitos T que invaden el intersticio y los túbulos del riñón. Este trastorno puede conducir al desarrollo de una IRA<sup>8</sup> y se estima de que el NIA puede ser la causa del 15% de los pacientes que son hospitalizados por fallo renal (5).

Como se muestra en la tabla 1, las principales causas de NIA pueden agruparse en 3 grupos, constituyendo los fármacos >75% (6).

Drugs (> 75% of AIN)	Antibiotics: ampicillin, cephalosporins, ciprofloxacin, cloxacillin, methicillin, penicillin, rifampicin, sulfonamides, vancomycin. NSAIDs Other: allopurinol, acyclovir, famotidine, furosemide, omeprazole, phenytoin
Infections (5–10%)	Bacteria: <i>Brucella</i> , <i>Campylobacter</i> , <i>Escherichia coli</i> , <i>Legionella</i> , <i>Salmonella</i> , <i>Streptococcus</i> , <i>Staphylococcus</i> , <i>Yersinia</i> Viruses: cytomegalovirus, Epstein-Barr, hantavirus, human immunodeficiency virus, polyomavirus Other: <i>Leptospira</i> , <i>Mycobacterium tuberculosis</i> , <i>Mycoplasma</i> , <i>Rickettsia</i> , <i>Schistosoma</i> , <i>Toxoplasma</i>
Idiopathic (5–10%)	Anti-TBM TINU
Associated with systemic diseases (10–15%)	Sarcoidosis, Sjögren, systemic lupus erythematosus

Abbreviations: AIN, acute interstitial nephritis; NSAID, nonsteroidal anti-inflammatory drug; TBM, tubular basement membrane; TINU, tubulointerstitial nephritis and uveitis syndrome.  
Most commonly involved causative agents.

Tabla 1: Etiología de las biopsias confirmadas NIA

La primera asociación entre el omeprazol y la NIA fue descrita en 1992 (7). Desde entonces se han publicado más casos de NIA inducida por otros IBP como es el caso del pantoprazol en 2004 o el rabeprazol en 2005, llegando a la conclusión de que se trata de un efecto secundario de grupo y no exclusivo del omeprazol (5), aunque mayormente causado por este último (Tabla 2).

<sup>7</sup> Nefritis Intersticial Aguda.

<sup>8</sup> Insuficiencia Renal Aguda.

## Revisión Bibliográfica De Los Efectos Secundarios Del Omeprazol

Drug	Number of reports	ROR	95% CI
Esomeprazole	7	6.6	3.2, 13.9
Lansoprazole	18	4.9	3.1, 7.8
Omeprazole	109	9.4	7.8, 9.4
Pantoprazole	15	9.0	5.4, 15.0
Rabeprazol	10	8.8	4.7, 16.3

*Tabla 2: Number of reports and reporting odds ratios, with a 95% confidence interval, on the association IBP and NIA received by the World Health Organization Collaborating Centre for International Drug Monitoring in Uppsala, Sweden.*

Se desconoce el mecanismo por el cual los fármacos inducen a una NIA, pero se sospecha que tiene una base inmunológica. Las principales teorías son que el fármaco: (5)

- Actúe como un hapteno y se una a un componente normal de la MBT<sup>9</sup>.
- Imite a un antígeno presente de forma normal dentro del MBT o el intersticio e induzca una respuesta inmune dirigida contra este antígeno.
- Provoque la producción de anticuerpos y se deposite en el intersticio como inmunocomplejos circulantes.

En todos los pacientes que han desarrollado esta patología el tratamiento consistió, en la retirada del fármaco y en algunos fue necesario el tratamiento con inmunomoduladores, principalmente corticoesteroides (Prednisona), obteniendo una mejoría clínica y apoyando la teoría de que existe una base inmunológica (5) (8).

En la NIA los síntomas son inespecíficos, las manifestaciones más frecuentes fueron las náuseas, vómitos y anorexia; efectos adversos que comparte con los IBP y dificulta el realizar un diagnóstico certero. Merece mención el hecho de que no en todos los casos apareció la tríada típica de la NIA: fiebre, rash y eosinofilia (8).

Es importante que los profesionales de la salud estén alerta frente a esta reacción adversa, ya que un diagnóstico y una retirada del fármaco a tiempo puede prevenir la aparición de una insuficiencia renal potencialmente mortal.

<sup>9</sup> Membrana Basal Tubular.

## Revisión Bibliográfica De Los Efectos Secundarios Del Omeprazol

### 5.2. DESARROLLO DE INSUFICIENCIA RENAL CRÓNICA.

A partir de una base de datos se realizó un estudio de cohortes de nuevos usuarios de IBP y nuevos usuarios de antagonistas de los receptores de histamina 2 y se hizo un seguimiento de estos pacientes durante 5 años para determinar los resultados renales. Al final del estudio, al comparar ambos grupos se observó que el grupo de los IBP presentaba un mayor riesgo de incidencia de eGFR<sup>10</sup><60 ml/min por 1.73 m<sup>2</sup> y de incidencia de IRC<sup>11</sup> (Tabla 3). Además, se detectó una asociación entra la duración de la exposición al IBP y el riesgo de IRC (Tabla 4, Figura 4) (9).

Outcome		H <sub>2</sub> Blockers (n=20,270)	PPI (n=173,321)
Incident eGFR<60 ml/min per 1.73 m <sup>2</sup>	Number of events (%)	4,429 (21.85)	48,171 (27.79)
	Incident rate (95% CI)	5408.24 (5248.96 to 5567.52)	7241.27 (7176.61 to 7305.94)
	HR (95% CI)	1.0	1.22 (1.18 to 1.26)
Incident chronic kidney disease	Number of events (%)	2,234 (11.02)	26,193 (15.11)
	Incident rate (95% CI)	2569.86 (2463.30 to 2676.43)	3683.12 (3638.52 to 3727.72)
	HR (95% CI)	1.0	1.28 (1.23 to 1.34)

Incident rate as incident per 100,000 person-years.

HRs were obtained from Cox models adjusted for baseline eGFR, age, race, sex, diabetes mellitus, hypertension, cardiovascular disease, peripheral artery disease, cerebrovascular disease, chronic lung disease, hepatitis C, HIV, dementia, gastroesophageal reflux disease, upper gastrointestinal tract bleeding, ulcer disease, *H. pylori* infection, Barrett esophagus, achalasia, stricture, and esophageal adenocarcinoma.

Tabla 3: Asociación entre IBP y riesgo de eGFR<60 ml/min por 1,73 m<sup>2</sup>, y riesgo de IRC.

Duration		Less or Equal to 30 Days	31–90 Days	91–180 Days	181–360 Days	361–720 Days	>720 days
Incident eGFR<60 ml/min per 1.73 m <sup>2</sup>	n (%)	25,912 (14.95)	31,192 (18.00)	18,889 (10.90)	20,770 (11.98)	23,446 (13.53)	53,112 (30.64)
	HR (95% CI)	1	1.94 (1.88 to 2.00)	2.30 (2.22 to 2.39)	2.65 (2.56 to 2.74)	2.75 (2.66 to 2.85)	1.95 (1.87 to 2.02)
Incident CKD	n (%)	23,621 (13.63)	29,886 (17.24)	18,338 (10.58)	20,148 (11.62)	23,293 (13.44)	58,035 (33.48)
	HR (95% CI)	1	1.82 (1.74 to 1.89)	2.00 (1.91 to 2.10)	2.16 (2.06 to 2.26)	1.96 (1.87 to 2.06)	0.84 (0.79 to 0.89)
Doubling of serum creatinine	n (%)	19,602 (11.31)	27,234 (15.71)	16,989 (9.80)	19,116 (11.03)	23,603 (13.62)	66,777 (38.53)
	HR (95% CI)	1	1.22 (1.13 to 1.30)	1.50 (1.39 to 1.62)	1.74 (1.61 to 1.87)	1.99 (1.85 to 2.14)	1.47 (1.37 to 1.59)
>30% decline in eGFR	n (%)	22,751 (13.13)	29,291 (16.90)	18,209 (10.51)	20,444 (11.80)	24,371 (14.06)	58,255 (33.61)
	HR (95% CI)	1	1.76 (1.70 to 1.83)	2.31 (2.22 to 2.40)	2.87 (2.76 to 2.99)	3.48 (3.34 to 3.61)	3.29 (3.17 to 3.42)
ESRD	n (%)	18,529 (10.69)	26,469 (15.27)	16,649 (9.61)	18,792 (10.84)	23,500 (13.56)	69,382 (40.03)
	HR (95% CI)	1	1.04 (0.70 to 1.56)	1.80 (1.18 to 2.75)	2.04 (1.33 to 3.12)	3.12 (2.07 to 4.71)	2.25 (1.46 to 3.47)
ESRD or >50% decline in eGFR	n (%)	19,799 (11.42)	27,349 (15.78)	17,105 (9.87)	19,248 (11.11)	23,695 (13.67)	66,125 (38.15)
	HR (95% CI)	1	1.23 (1.16 to 1.31)	1.57 (1.47 to 1.69)	1.85 (1.72 to 1.98)	2.13 (1.99 to 2.28)	1.58 (1.47 to 1.69)

HRs were obtained from Cox models adjusted for PPI duration, baseline eGFR, age, race, sex, diabetes mellitus, hypertension, cardiovascular disease, peripheral artery disease, cerebrovascular disease, chronic lung disease, hepatitis C, HIV, dementia, gastroesophageal reflux disease, upper gastrointestinal tract bleeding, ulcer disease, *H. pylori* infection, Barrett esophagus, achalasia, stricture, and esophageal adenocarcinoma.

Beginning of follow up (T0) was defined as the date of last use of PPI before event occurrence.

PPI duration was computed between first PPI prescription date and T0.

Tabla 4: Duración de la exposición a IBP y riesgo renal entre los usuarios de IBP (n= 173,321)

<sup>10</sup> Glomerular Filtration Rate.

<sup>11</sup> Insuficiencia Renal Crónica.

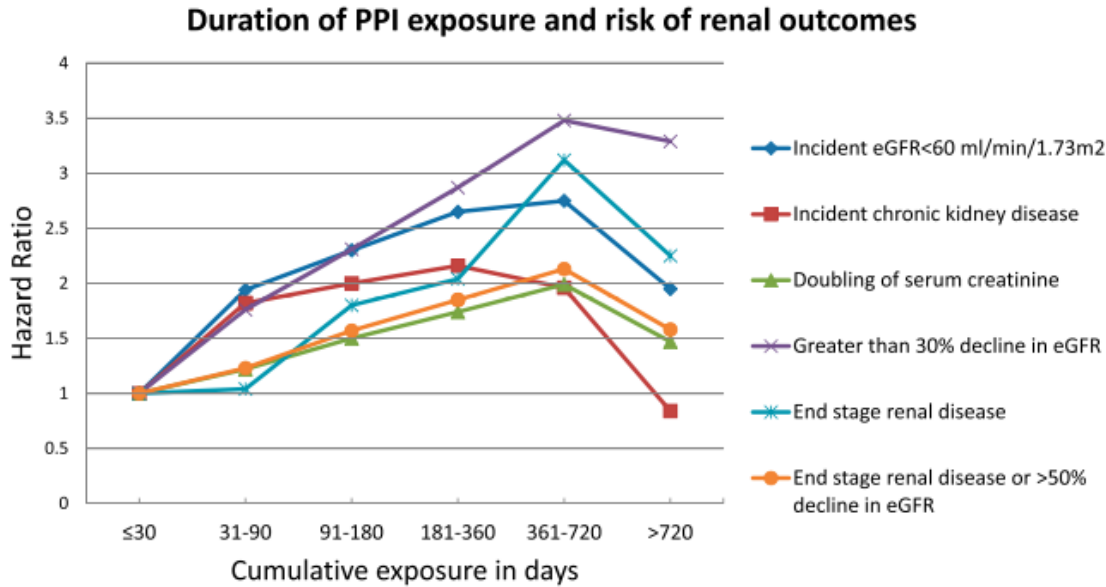


Figura 4: Duración de la exposición a IBP y riesgo renal entre los usuarios de IBP (n= 173,321)

### 5.3. EFECTOS DE LA HIPOCLORHIDRIA

La gastrina es una hormona polipeptídica producida por las células G de la mucosa gástrica en respuesta a estímulos químicos, mecánicos o nerviosos. Su función principal es la de estimular la secreción ácida gástrica, ya sea actuando directamente sobre las células parietales o bien estimulando la liberación de histamina (10). El sistema nervioso entérico integra la información sensorial periférica con la procedente del nervio vago y regula la liberación de sustancias mediadoras que activan la célula parietal. Las principales sustancias liberadas son la acetilcolina, por las fibras del nervio vago, y la histamina, por células semejantes a las enterocromafines (ECL). Esta estimulación de las ECL para que liberen histamina, constituye la mayor vía de regulación de la secreción de ácido, y la gastrina constituye el primer mecanismo activador de este proceso.

Debido a que la secreción de gastrina es inhibida por el pH ácido estomacal, la neutralización de este pH lleva a una desinhibición de las células G del antro y al aumento de la secreción de gastrina, desembocando en una hipergastrinemia.

Se han estudiado los efectos a largo plazo de la hipergastrinemia debida a la profunda supresión de ácido causada por los IBP, así como los efectos de la hipoclorhidria per se. Las principales patologías que se podrían esperar incluyen la formación de carcinoides gástricos, la posibilidad de aumentar el riesgo de cáncer gástrico y el posible efecto de la hipoclorhidria sobre la absorción de nutrientes, en especial el hierro y la vitamina B12.

### 5.3.1. CÁNCER GÁSTRICO

Actualmente sigue sin verificarse si la hipergastrinemia asociada al uso de IBPs aumenta el número de ECL, así como la hiperplasia lineal o micronodular. La asociada con el síndrome de Zollinger-Ellison (ZES), rara vez tiene relación con un aumento en el crecimiento de ECL o carcinoides ECL (11), aunque existe un artículo publicado de un paciente ZES tratado con IBP que desarrollo cáncer gástrico (12).

Aun así, la hipergastrinemia sigue siendo una respuesta fisiológica a la reducción de la secreción ácida y no se ha podido demostrar de manera convincente que el uso a largo plazo de los IBP cause hiperplasia de células ECL o tumores carcinoides, incluido en casos como el ZES donde la hipergastrinemia es marcada y prolongada.

### 5.3.2. DISMINUCIÓN DE LA VITAMINA B12

En muchas revisiones sobre la etiología de la deficiencia de vitamina B12, se afirma que el uso de IBP provoca este déficit. Los estudios han demostrado que el uso a corto plazo de los IBP disminuye la absorción de esta vitamina. Sin embargo, los resultados sobre el uso prolongado son inconsistentes observándose disminuciones en los niveles en suero, desconociéndose si poseen de un valor clínico significativo (13).

En un estudio sobre B12 en el uso a largo plazo del omeprazol por ZES (media 4.5 años), un 6% de 111 pacientes tuvieron bajos niveles en suero, afectando particularmente a aquellos en estado de aclorhidria prolongada. Ningún paciente tuvo repercusiones clínicas significativas (14).

Un estudio prospectivo de cohorte encontró que aquellos pacientes tratados con IBP eran más propensos a tener bajos niveles de vitamina B12 comparados con aquellos que no recibían tratamiento con estos fármacos (15).

### 5.3.3. DISMINUCIÓN DEL MAGNESIO

En 2008 se publican casos aislados de hipomagnesemia asociados al tratamiento con Omeprazol y otros IBP, notificados como efectos adversos en Centros de Farmacovigilancia de distintos países.

En septiembre de este año el Centro Andaluz de Farmacovigilancia recibió una notificación de un caso de hipomagnesemia grave en un paciente sometido a tratamiento a largo plazo con Omeprazol 20 mg/día; convirtiéndose en la primera notificación al Sistema Español de Farmacovigilancia (SEFV-H) que dejaba entrever una reacción adversa asociada al omeprazol, aunque también descrita con otros IBP, hasta entonces desconocida (16).

El mecanismo por el cual se produce este efecto secundario es poco claro; en el caso de este paciente ingresado con un cuadro de tetania desarrolló posteriormente una crisis convulsiva y episodio de taquicardia ventricular en relación con la hipocalcemia severa secundaria a la hipomagnesemia. Tras realizarle diversas pruebas y medidas correctivas se observó que no había mejoría clínica. Entonces se sospechó de la posible asociación con el omeprazol, suspendiendo el tratamiento y dando como resultado la normalización de las cifras de magnesio en sangre. El diagnóstico clínico al alta fue de hipomagnesemia severa secundaria a déficit de absorción por IBP. Por lo tanto, se desconoce con exactitud si este grupo de fármacos afectan al transporte activo o pasivo de Mg, pero si se sabe que su uso prolongado puede disminuir su absorción intestinal (17).

Los informes de casos publicados sobre esta posible asociación han ido aumentando considerablemente y aunque la mayoría están asociados al uso del omeprazol, también se describen para otros IBP (17).

Esto ha llevado a que en el 2010 se incluyera en la ficha técnica del omeprazol a la hipomagnesemia como reacción adversa rara o poco frecuente (1).

Es necesario poner en aviso a los profesionales sanitarios para que tengan en cuenta que la prescripción de este fármaco puede causar niveles bajos de magnesio en aquellos pacientes que lo tomen durante periodos de tiempo prolongados, y que esta precaución es especialmente importante en pacientes que estén siendo tratados simultáneamente con digoxina, ya que aumenta el riesgo de sufrir una intoxicación digitálica, o con medicamentos que puedan causar una hipomagnesemia, como es el caso de los diuréticos. En estos pacientes se debe valorar la determinación de los niveles de magnesio antes de comenzar el tratamiento y periódicamente durante el mismo.

#### 5.3.4. DISMINUCIÓN DEL CALCIO Y RIESGO DE FRACTURAS

Una malabsorción del calcio procedente de la dieta es una futura causa de osteoporosis. Las sales de calcio, como por ejemplo el carbonato cálcico, son poco solubles. El pH ácido del estómago aumenta la ionización y disolución de estas sales transformándolas en cloruro de calcio, el cual al disociarse libera al ion calcio ( $\text{Ca}^{2+}$ ), muy soluble en agua, permitiendo una absorción apropiada de éste en el intestino delgado proximal. Si la secreción de ácido no es la adecuada, las sales de calcio estarán mínimamente ionizadas y su absorción se verá disminuida.

El uso a largo plazo de los antisecretores, lleva a esta situación de hipoclorhidria, y aumenta el riesgo de desencadenar una osteoporosis (18) o el riesgo de sufrir una fractura ósea (15).

Además, esta disminución de la calcemia puede llevar a un hiperparatiroidismo secundario, donde la glándula paratiroidea reaccionará aumentando la secreción de PTH<sup>12</sup> cuya función es regular el metabolismo del calcio y el fósforo. La PTH produce hipercalcemia al actuar tanto a nivel del intestino, favoreciendo la absorción del calcio, como en el hueso, al activar la función de los osteoclastos aumentando la resorción ósea. Con el tiempo esto puede llevar a una disminución de la DMO<sup>13</sup> y con ello a un aumento del riesgo de fracturas (19).

En la ficha técnica del omeprazol ya se menciona este efecto secundario. En él se enuncia que los IBP, sobre todo si se usan a dosis altas y durante largos periodos de tiempo (>1 año), pueden elevar ligeramente el riesgo, entre un 10-40%, de sufrir una fractura de cadera, muñeca y columna (1).

Incluso se ha visto que exposiciones cortas pueden disminuir la DMO y la absorción del calcio en el intestino, y que las dosis habitual (20 mg/día) disminuía la DMO después de 18 meses (18).

El uso de los antagonistas de los receptores H<sub>2</sub> a largo plazo también han dado como resultado una disminución, aunque más leve, de la DMO. Por este motivo, se apunta a que la causa sea la inhibición de la secreción ácida producida por este tipo de fármacos y no a una acción concreta de los IBP (18).

Por este motivo, si se va a prescribir un IBP a largo plazo debe considerarse la monitorización de la DMO en aquellos pacientes de mayor riesgo, por ejemplo, mujeres posmenopáusicas y asegurar que reciben una ingesta adecuada de vitamina D y calcio.

A lo comentado previamente añadir que: debido a la hipergastrinemia, las células ECL pueden estimular la producción de histamina y ésta a su vez promover la osteoclastogénesis. En un estudio observacional, se percibió que el bloqueo de los receptores de histamina 1 podían tener efectos beneficiosos en la reducción de la tasa de fracturas de cadera, independientemente del uso de los IBP, lo que sugirió que la liberación de histamina podía estar contribuyendo al mecanismo subyacente (15).

Asimismo, la asociación con bajos niveles de B12 puede provocar polineuropatía, con la consiguiente pérdida del equilibrio que, añadido a la asociación del uso de los IBP con problemas visuales aumenta el riesgo de caídas y la incidencia de fracturas (15).

A pesar que se desconoce cuál es el mecanismo exacto, existen suficientes evidencias científicas de que el uso a largo plazo de IBP aumenta el riesgo de fracturas óseas, lo que podría estar relacionado tanto con la dosis como con la duración del tratamiento.

---

<sup>12</sup> Hormona Paratiroidea.

<sup>13</sup> Densidad de Masa ósea.

## 6. CONCLUSIONES

- 1) Actualmente el omeprazol es uno de los PA que más se prescriben por parte de los facultativos, y uno de los PA que más se dispensan en las oficinas de farmacia.
- 2) Hay claras evidencias de que los IBP se asocian o podrían asociarse a efectos secundarios adversos serios y graves, tales como hipomagnesemia, hipocalcemia, NIA, IRC, déficit de vitamina B12, cáncer gástrico y aumento de la incidencia de fracturas.
- 3) Por dichos motivos el omeprazol (y por extensión otros IBP) no puede ser considerado un fármaco inocuo y debe reservarse su uso para aquellos casos en los que esté claramente indicado.
- 4) Farmacéuticos y médicos deben estar atentos ante dichos efectos secundarios y aconsejar a los pacientes al usar los IBP.

Por último recordar que todos los medicamentos pueden ocasionar RAM<sup>14</sup>, con mayor o menor frecuencia, y que desde enero del 2013 la AEMPS posee en su página web un portal para que tanto profesionales sanitarios como ciudadanos notifiquen estas sospechas. Posteriormente cada Centro Autonómico evalúa los casos recibidos y los registran en FEDRA<sup>15</sup> (base de datos del SEFV-H), que periódicamente revisa si existen casos similares de RAM no descritas y valora la posible relación causal entre el fármaco y la reacción adversa. Se discute en el PRAC<sup>16</sup> europeo y se toman las medidas oportunas, tales como actualización del contenido del prospecto y ficha técnica o en ocasiones, hasta la retirada del fármaco si la relación entre beneficio y riesgo es desfavorable.

[www.aemps.gob.es](http://www.aemps.gob.es)

[www.notificaRAM.es](http://www.notificaRAM.es)

---

<sup>14</sup> Reacciones Adversas a Medicamentos.

<sup>15</sup> Farmacovigilancia Española, Datos de Reacciones Adversas

<sup>16</sup> Comité Europeo de Farmacovigilancia.



## 7. BIBLIOGRAFÍA

1. Ficha técnica del omeprazol.pdf [Internet]. [citado 25 de abril de 2017]. Disponible en: [https://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/68041/FT\\_68041.pdf](https://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/68041/FT_68041.pdf)
2. antiulcerosos\_92-06.pdf [Internet]. [citado 13 de marzo de 2017]. Disponible en: [https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/observatorio/docs/antiulcerosos\\_92-06.pdf](https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/observatorio/docs/antiulcerosos_92-06.pdf)
3. antiulcerosos.pdf [Internet]. [citado 13 de marzo de 2017]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/observatorio/docs/antiulcerosos.pdf>
4. Thomson ABR, Sauve MD, Kassam N, Kamitakahara H. Safety of the long-term use of proton pump inhibitors. *World J Gastroenterol*. 21 de mayo de 2010;16(19):2323-30.
5. Härmark L, van der Wiel HE, de Groot MCH, van Grootheest AC. Proton pump inhibitor-induced acute interstitial nephritis. *Br J Clin Pharmacol*. diciembre de 2007;64(6):819-23.
6. pdf.pdf [Internet]. [citado 1 de mayo de 2017]. Disponible en: [http://www.kidney-international.theisn.org/article/S0085-2538\(15\)54176-8/pdf](http://www.kidney-international.theisn.org/article/S0085-2538(15)54176-8/pdf)
7. Ruffenach SJ, Siskind MS, Lien YH. Acute interstitial nephritis due to omeprazole. *Am J Med*. octubre de 1992;93(4):472-3.
8. Nefritis\_intersticial\_aguda\_por\_omeprazo20160402-15475-1xin2gx.pdf [Internet]. [citado 5 de mayo de 2017]. Disponible en: [http://s3.amazonaws.com/academia.edu.documents/44327687/Nefritis\\_intersticial\\_aguda\\_por\\_omeprazo20160402-15475-1xin2gx.pdf?AWSAccessKeyId=AKIAIWOWYYGZ2Y53UL3A&Expires=1493998304&Signature=ugeTj3vdEm445Dle7t3UY%2BrL%2Bn8%3D&response-content-disposition=inline%3B%20filename%3DNefritis\\_intersticial\\_aguda\\_por\\_omeprazo.pdf](http://s3.amazonaws.com/academia.edu.documents/44327687/Nefritis_intersticial_aguda_por_omeprazo20160402-15475-1xin2gx.pdf?AWSAccessKeyId=AKIAIWOWYYGZ2Y53UL3A&Expires=1493998304&Signature=ugeTj3vdEm445Dle7t3UY%2BrL%2Bn8%3D&response-content-disposition=inline%3B%20filename%3DNefritis_intersticial_aguda_por_omeprazo.pdf)
9. Xie Y, Bowe B, Li T, Xian H, Balasubramanian S, Al-Aly Z. Proton Pump Inhibitors and Risk of Incident CKD and Progression to ESRD. *J Am Soc Nephrol*. 14 de abril de 2016;ASN.2015121377.
10. bloque-3-cap-8-tema-8.-hormonas-gastrointestinales.pdf [Internet]. [citado 3 de abril de 2017]. Disponible en: <http://ocw.um.es/cc.-de-la-salud/fisiologia-animal/Material%20de%20clase/bloque-3-cap-8-tema-8.-hormonas-gastrointestinales.pdf>
11. Genta RM, Rindi G, Fiocca R, Magner DJ, D'Amico D, Levine DS. Effects of 6-12 months of esomeprazole treatment on the gastric mucosa. *Am J Gastroenterol*. junio de 2003;98(6):1257-65.
12. Jensen RT. Consequences of long-term proton pump blockade: insights from studies of patients with gastrinomas. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. enero de 2006;98(1):4-19.
13. Den Elzen WPJ, Groeneveld Y, De Ruijter W, Souverijn JHM, Le Cessie S, Assendelft WJJ, et al. Long-term use of proton pump inhibitors and vitamin B12 status in elderly individuals. *Aliment Pharmacol Ther*. 1 de marzo de 2008;27(6):491-7.
14. Hirschowitz BI, Worthington J, Mohnen J. Vitamin B12 deficiency in hypersecretors during long-term acid suppression with proton pump inhibitors. *Aliment Pharmacol Ther*. 1 de junio de 2008;27(11):1110-21.
15. Arthur N. Lau, Michael Tomizza, Matthew Wong-Pack, Alexandra Papaioannou, Jonathan D. Adachi. The relationship between long-term proton pump inhibitor therapy and skeletal frailty.

16. NI-MUH\_27-2011.pdf [Internet]. [citado 26 de marzo de 2017]. Disponible en: [https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2011/docs/NI-MUH\\_27-2011.pdf](https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2011/docs/NI-MUH_27-2011.pdf)
17. 54\_leg\_web\_28\_01\_11.pdf [Internet]. [citado 26 de marzo de 2017]. Disponible en: [http://www.juntadeandalucia.es/salud/servicios/contenidos/farmacovigilancia/up/54\\_leg\\_web\\_28\\_01\\_11.pdf](http://www.juntadeandalucia.es/salud/servicios/contenidos/farmacovigilancia/up/54_leg_web_28_01_11.pdf)
18. Sipponen P, Härkönen M. Hypochlorhydric stomach: a risk condition for calcium malabsorption and osteoporosis? Scand J Gastroenterol. 1 de febrero de 2010;45(2):133-8.
19. Wilhelm SM, Rjater RG, Kale-Pradhan PB. Perils and pitfalls of long-term effects of proton pump inhibitors. Expert Rev Clin Pharmacol. 1 de julio de 2013;6(4):443-51.