

*Inhibidores de la bomba de
protones:
efectos adversos a largo plazo.*

Daniel Meneses Hernández

Tutor: Francisco Javier Martín Hernández,

Departamento de Medicina interna y Psiquiatría.

Grado en Farmacia de la ULL

Curso 2017-2018

1) Resumen

Los inhibidores de la bomba de protones (IBP), son uno de los grupos farmacológicos más usados en nuestro país, siendo el omeprazol el más consumido en España entre 2014 y 2017 (3). Sólo en Canarias en 2017 se dispensaron un total de 2.757.174 envases de pantoprazol, omeprazol y esomeprazol (2). Sabemos que la seguridad de estos fármacos es bastante alta, pero se cree que son prescritos en exceso además de mal usados por la población general, por lo que sus potenciales efectos adversos pueden ser frecuentes. En este trabajo intentaremos aclarar la naturaleza y base científica de esos efectos adversos mediante revisión bibliográfica.

- Abstract

Proton pump inhibitors is one of the most consumed pharmacological groups in our country, being among the ten most consumed between 2014-2017, with omeprazol as the most. Only in the year 2017, 2.757.174 boxes of pantoprazol, omeprazol and esomeprazol were sold in Canary Islands. We know that the safety of these drugs is quite high, but we also believe that they are prescribed in excess in addition to the wrong use of the population, so their adverse effects can be frequent. In this work we will try to clarify the nature and the scientific bases of the adverse effects through the bibliographic review.

1) Resumen.....	1
2) Objetivo.....	3
3) Material y métodos.....	4
4) Introducción.....	5
5) Prescripción IBP.....	7
6) Riesgo y seguridad de IBP.....	8
6.1) IBP y riesgo de fracturas	
6.2) IBP y enfermedad renal	
6.3) IBP y riesgo de infecciones	
6.4) IBP y riesgo de demencia	
6.5) IBP y riesgo de anemia	
6.6) IBP e hipomagnesemia	
7) Consumo IBP en Canarias.....	14
8) Conclusión.....	14
9) Bibliografía.....	15

2) Objetivos

El objetivo de este estudio es valorar la seguridad de los IBP a largo plazo, y analizar sus efectos adversos.

3) Material y métodos

Se ha realizado mediante una revisión bibliográfica de artículos publicados relacionados con los principales efectos adversos asociados a la toma de los IBP. Para ello, se han utilizado diferentes herramientas de búsqueda como PubMed, Scielo, Servicio Canario de Salud, mediante las palabras clave "efectos adversos IBP" o "adverse effects PPI".

4) Introducción

Los IBP (omeprazol, esomeprazol -isómero óptico de omeprazol-, rabeprazol, lansoprazol, pantoprazol), son un grupo de fármacos de la familia de los benzimidazoles, que actúan en la última etapa de la secreción ácida gástrica, inhibiendo la enzima H^+/K^+ -ATPasa o bomba de protones. Su metabolismo es vía hepática, a través de un grupo de hemoproteínas denominadas Citocromo P-450, dando lugar diferentes metabolitos. Son los más prescritos en patologías relacionadas con la secreción ácida del estómago, ya que son los más potentes en su grupo. Son bases débiles (pK_a entre 3,8 y 4,5) y son absorbidos en el intestino para pasar seguidamente a la sangre, transportados hacia la célula parietal del estómago. A pH fisiológicos atraviesan la membrana de la célula, pero cuando alcanzan el pH ácido en el canalículo secretor se protonizan y se transforman en el derivado sulfonamido activo, que es un compuesto tetracíclico que forma enlaces covalentes mediante uniones disulfuro con los residuos de cisteína de la subunidad α de la H^+/K^+ -ATPasa, localizada en la interfase entre el citoplasma y el canalículo secretor. La semivida de eliminación plasmática es de aproximadamente 1h, excretándose principalmente por vía renal (aproximadamente 80% de la dosis administrada) y el resto por bilis, a excepción del lansoprazol, donde la vía biliar es la mayoritaria.

El grado inhibitorio se determina según su mayor o menor estabilidad (Tabla I). El pantoprazol que es el más estable, es el que tarda más en inducir la capacidad inhibitoria del ácido ya que es el que más lentamente cambia a su forma benzimidazólica. esomeprazol y omeprazol son los que están en una posición intermedia en cuanto a su estabilidad y su capacidad inhibitoria y el rabeprazol es el que más rápido induce su transformación, por lo que es el menos estable del grupo. El esomeprazol tiene un pK_a similar al omeprazol, pero sus características farmacocinéticas hacen que sea uno de los compuestos más rápidos en realizar su función. El grado de eficacia se mira a través de la dosis administrada (1).

	Omeprazol	Lansoprazol	Pantoprazol	Rabeprazol	Esomeprazol
pK_a^f	4.06	3.83	3.83	4.53	4.06
Biodisponibilidad (%)	65	80-91	77	52	89
T_{max} (h)	1.25	1.5	2.7	4	1-3.5
$T_{1/2}$	0.5-1.0	0.9-1.6	0.9-1.9	1-2	1.25
Unión a proteínas (%)	97	97	98	96	97
Excreción renal (%)	77	33	80	90	80

Tabla I. Parámetros farmacocinéticos obtenidos tras la administración durante aproximadamente una semana, en cápsulas o comprimidos con cubierta entérica de una dosis diaria de omeprazol, 20mg; lansoprazol, 30mg; pantoprazol, 40mg; rabeprazol, 20mg; y esomeprazol, 20mg. (1)

Este grupo de fármacos es ampliamente utilizado en nuestro país. En general, España es el país donde hay mayor consumo: desde el año 2000 hasta la actualidad su consumo ha crecido más de un 500%, cifra preocupante.

Este estudio se centra en los efectos adversos más relevantes que produce esta familia de fármacos, entre los que se encuentran: riesgo de fracturas óseas, déficit de vitamina B12, demencia, riesgo de infecciones, nefritis intersticial aguda, déficit de hierro y déficit de magnesio.

5) Prescripción IBP

Los IBP llevan consigo una prescripción razonada, que va ajustada a la dosis y a su periodo de toma, según sea la indicación terapéutica y su grado de complicación. Estos fármacos están prescritos para dolencias gástricas tales como dispepsia, enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE), prevención de la gastropatía por AINE's, úlcera péptica y erradicación por *Helicobacter pylori*. En cuanto a la profilaxis de úlcera por estrés a nivel hospitalario su uso está en consideración ya que esta indicación no está aprobada al igual que en el caso de polimedicación (5).

	DOSIS BAJA	DOSIS ESTANDAR	DOSIS ALTA
Omeprazol	10mg	20mg	40mg
Pantoprazol	20mg	40mg	80mg
Lansoprazol	15mg	30mg	60mg
Esomeprazol	-	20mg	40mg
Rabeprazol	10mg	20mg	40mg

Tabla 2. Comparativa de dosis equipotentes de IBP (3).

6) Riesgo y seguridad de IBP

Los IBP son un grupo de fármacos bastante eficaces en los problemas relacionados con la secreción excesiva de ácido en el estómago, tanto adultos como niños, incluso de un año para adelante en caso de esomeprazol. En caso de embarazadas, su uso no está aconsejado, salvo en los tres primeros meses de gestación, con explícita prescripción del médico. Los demás no se recomienda, a pesar de esto, los IBP han tenido buen perfil de seguridad para el feto (6).

La toma de IBP no está exenta de efectos adversos. Por lo general, la toma continuada de IBP está asociada a la aparición de enfermedades en cascada cuando son tomados por tiempos prolongados (3). Esto puede ser debido a la mala prescripción e incluso a la toma abusiva de éstos sin previa indicación, produciendo que la relación riesgo-beneficio se altere, posponiendo el beneficio ante los efectos perjudiciales que puede conllevar la toma abusiva de estos fármacos.

Esta clase de fármacos inhiben la salida del ácido clorhídrico a la luz desde las células parietales del estómago. Producido este efecto, el pH del estómago aumenta considerablemente a un pH 4 aproximadamente. La continuada administración de estos fármacos por plazos largos de tiempo acarrea un problema y es que necesitamos el ácido del estómago para digerir el alimento que entra en nuestro organismo vía oral, y en ausencia de éste, la absorción puede verse alterada y elementos como el magnesio, calcio, vitamina B₁₂ entre otros pueden llegar a carecer en algún momento del tratamiento. Estos déficits están relacionados con la resorción ósea, demencia, anemia, además de las posibilidades de adquirir infecciones. Asimismo, como su metabolismo es vía hepática, a través del citocromo P-450, puede alterar la metabolización de otras sustancias y a su vez producir efectos indeseados, como por ejemplo con benzodiazepinas, anticoagulantes orales, clopidogrel y levotiroxina. (3)

6.1) IBP y riesgo de fracturas

La toma de los IBP está asociada a la pérdida de densidad ósea y de su consecuencia la osteoporosis y las fracturas óseas. En el caso de esta familia de fármacos, las fracturas que más prevalecen son las de cadera, muñeca y vertebrales (7). Se relaciona la supresión ácida con la mala absorción del calcio, induciendo la hipocalcemia. También se habla de que podrían alterar la reabsorción ósea mediante la inhibición de la bomba de protones vacuolar de los osteoclastos, pero en principio ésta no es una diana específica de los IBP, aunque se ha observado que omeprazol y lansoprazol pueden disminuir la actividad osteoclástica y la resorción ósea, pero en menor medida que fármacos específicos para este sistema como puede ser la bafilomicina A₁ (8).

En la siguiente tabla (9), vemos el incremento del riesgo de fractura de cadera en una serie de estudios realizados en hombres.

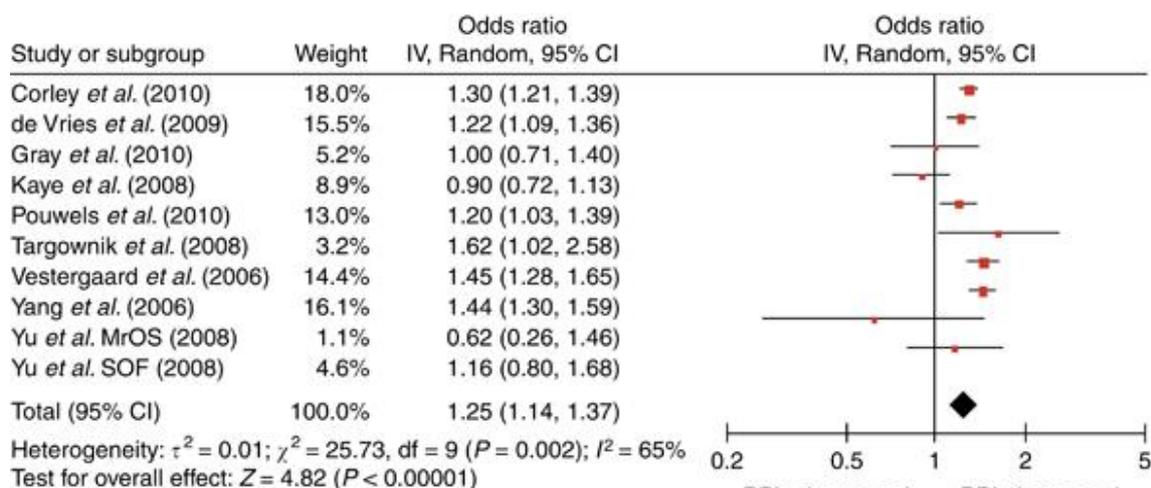


Tabla 3. Odds ratios and 95% confidence intervals (CIs) from studies of risk of hip fracture in patients receiving proton pump inhibitors (PPIs). MrOS, Osteoporotic Fractures Men Study; SOF, Study of Osteoporotic Fractures (9).

El uso de IBP por periodos largos de tiempo (superiores a un año), en pacientes de edad avanzada y con factores de riesgo asociados, pueden tener un modesto incremento en la pérdida de densidad ósea y fracturas, por lo que el Grupo de Farmacovigilancia del CHMP (The Committee for Medical Products for Human Use) ha recomendado que se incluya en la ficha técnica del prospecto de los medicamentos autorizados que contengan IBP (7).

En un estudio en el que se utilizó IBP asociado a un bifosfonato, en concreto alendronato, para comparar la eficacia del tratamiento conjunto se vio como la eficacia del alendronato disminuye y se incrementaba el riesgo de fractura en un 28%. En el caso del grupo que sólo tomaba el alendronato la reducción del riesgo de fractura fue del 39% (HR 0,61; IC 95% 0,52-0,71), mientras que los que recibían el tratamiento en conjunto, la reducción del riesgo de fractura disminuyó a 19% (HR 0,81; IC 95% 0,64-1,01), llegando a la conclusión de que la toma conjunta incrementa el riesgo de fractura (10).

A pesar de todos los análisis de datos y controles, hay incertidumbre en cuanto a la certeza de éstos, debido a la limitación que ha habido en los estudios realizados. Sin embargo, la FDA decidió en 2011 notificar a los especialistas médicos y a los proveedores sobre esta situación de posibles fracturas óseas (11).

6.2) IBP y Enfermedad renal aguda y crónica.

En varios informes se ha expresado la preocupación con respecto a la asociación entre el uso de IBP y la enfermedad renal aguda (ERA) y crónica (ERC). En un estudio prospectivo de Atherosclerosis Risk in Communities Study, 10.482 pacientes con función renal basal normal fueron seguidos por una media de 13,9 años. Tras el análisis ajustado, los usuarios de IBP tenían un riesgo 50% mayor de desarrollo de ERC que los no usuarios, con un crecimiento absoluto a los 10 años del 3,3%. Había también un 64% mayor de riesgo de ERA entre estos los usuarios IBP. Sin embargo, se encontró una variante de confusión como fue el uso concomitante de AINE's entre los usuarios IBP. A pesar de esto, la fortaleza de este estudio fue la inclusión de un análisis ajustado multivariado (12).

En otro estudio que utilizó la base de datos nacional del Departamento de Asuntos de Veteranos, Xie et al. también evaluó resultados renales entre una cohorte de 173.321 usuarios nuevos de IBP frente 20.270 usuarios nuevos de antagonistas del receptor 2 de histamina (Anti-H₂), durante un período de 5 años. En comparación con pacientes tratados con Anti-H₂, los usuarios IBP's tenían un riesgo 28% mayor de desarrollar nueva ERC (13).

El mecanismo para el desarrollo de ERC puede ser el resultado de nefritis aguda intersticial, la cual, si no se trata progresa a lesiones irreversibles de las nefronas.

No se ha propuesto ninguna recomendación para el control de la función renal en pacientes que reciben IBP a largo plazo, aunque hasta que esto se aclare, es razonable monitorizar el filtrado glomerular estimado anualmente (14).

6.3) IBP y riesgo de infecciones.

El ácido del estómago podría servir como barrera antibacteriana, sin embargo, el uso de IBP provoca un aumento significativo del pH estomacal, lo que significa que dicha barrera antibacteriana podría verse alterada, con el correspondiente aumento de contraer infecciones bacterianas. La FDA alarmó en febrero de 2012 de la asociación del consumo de IBP con la aparición de diarreas asociadas a *Clostridium difficile*, *Campylobacter* y neumonías adquiridas en hospitales debido al uso profiláctico de este grupo de fármacos. Según la FDA, la correlación que se recogió en varios estudios con la posibilidad de adquirir *C. difficile* varía entre 1,4 y 2,75 veces mayor al no empleo de IBP (15).

La hipocloridria inducida por el uso excesivo de IBP puede conducir a un sobrecrecimiento bacteriano en el intestino delgado (SIBO). Un metaanálisis encontró un riesgo aumentado para el desarrollo de SIBO entre los usuarios de IBP en comparación con los no usuarios (OR 2,28, IC 95%, 1,24-4,21). Este riesgo fue 7,5 veces mayor

en los estudios que utilizaron el aspirado duodenal/yejunal, más sensible y específico para el diagnóstico de SIBO (16).

Otros estudios usando la prueba de aliento de hidrógeno de la glucosa para el diagnóstico, una técnica menos sensible y menos específica, no encontró esta relación. Esta asociación es probablemente causal, aunque su importancia clínica sigue siendo polémica.

6.4) IBP asociados a demencia.

La demencia se ha asociado a la toma de derivados de benzimidazoles, pero los mecanismos están todavía por averiguarse. Entre estos mecanismos hipotéticos se encuentra que la supresión ácida puede promover una malabsorción de cobalamina (Vitamina B₁₂). La absorción de esta vitamina, con el aumento del pH gástrico, puede verse alterada ya que disminuye la capacidad de ser extraída de la proteína de la dieta, al igual que su consiguiente unión a la proteína R salivar. Otro punto relacionado con el pH gástrico es que la microbiota intestinal puede verse alterada, produciéndose un sobrecrecimiento bacteriano y con éste, un aumento en el consumo de cobalamina (17).

En una publicación realizada a través de la revista JAMA (18), se realiza un estudio con un total de 73 679 pacientes de ambos sexos y rango de edades entre 75-85 años o más. Se encontró un incremento en el riesgo de demencia de 1,44 [HR 95%; CI 1,36-1,52; *P*<0,001] con el uso de IBP en relación con aquellos pacientes que no usaban estos fármacos previo al diagnóstico de demencia. Este estudio se realizó eliminando los posibles factores de riesgo (Tabla 5).

Table 3. Data on Risk of Incident Dementia by PPI Use, Age-Group Analysis

Risk Factor	Risk of Incident Dementia					
	75-79 y		80-84 y		≥85 y	
	HR (95% CI)	P Value	HR (95% CI)	P Value	HR (95% CI)	P Value
PPI use calculated ^a						
With potential confounding factors	1.69 (1.49-1.92)	<.001	1.49 (1.35-1.66)	<.001	1.32 (1.22-1.43)	<.001
Without potential confounding factors	2.01 (1.78-2.28)	<.001	1.68 (1.51-1.86)	<.001	1.35 (1.25-1.46)	<.001
Age ^b	1.128 (1.109-1.148)	<.001	1.092 (1.076-1.107)	<.001	1.045 (1.040-1.051)	<.001
Sex ^c	1.10 (1.04-1.16)	<.001	1.15 (1.09-1.21)	<.001	1.16 (1.11-1.22)	<.001
Depression	1.44 (1.34-1.54)	<.001	1.35 (1.27-1.43)	<.001	1.15 (1.09-1.21)	<.001
Diabetes	1.16 (1.10-1.22)	<.001	1.04 (0.99-1.08)	.15	0.99 (0.95-1.03)	.45
Stroke	1.78 (1.59-2.00)	<.001	1.37 (1.23-1.54)	<.001	1.15 (1.04-1.27)	.01
Ischemic heart disease	0.94 (0.89-0.99)	.02	0.96 (0.92-1.00)	.07	0.90 (0.87-0.93)	<.001
Polypharmacy ^d	1.27 (1.21-1.34)	<.001	1.21 (1.15-1.26)	<.001	1.05 (1.02-1.09)	.003

Abbreviations: HR, hazard ratio; PPI, proton pump inhibitor.

^c Male sex as reference.

^a Use of PPI before the diagnosis of dementia.

^d Defined as the administration of 5 or more drugs.

^b At the beginning of the study in 2004.

Tabla 5: Datos sobre el riesgo de incidencia de demencia por el uso de IBP. Análisis de grupos de edad (18).

6.5) IBP y riesgo de anemia.

Otra de las causas a las que se le asocia la toma de los IBP es a la deficiencia de hierro. En un estudio de cohortes retrospectivo, se encontró en adultos con terapias superiores a un año disminución en los niveles hematológicos, cuyos índices fueron seguidos desde el comienzo del tratamiento con IBP. En estos últimos observaron que aproximadamente el 35% de los pacientes no tenían indicación en el tratamiento (19).

Esto puede deberse ya que se necesita del ácido estomacal para disociar el hierro de los alimentos, y a su vez, reduce el hierro de su forma férrica a ferrosa, más soluble, y que además facilita la formación de complejos con ascorbatos, azúcares y aminos, lo que produce una mejor absorción de este mineral en el duodeno (21). Sin embargo, no se han encontrado evidencias de que altere su absorción cuando se están tomando complejos de hierro junto a IBP (20).

Otros estudios de al menos 4 años de duración no hallan causas de malabsorción de Hierro.

6.6) IBP e hipomagnesemia.

Los niveles bajos del catión magnesio está asociado a tetania, arritmia y convulsiones. La AEMPS asoció la toma de IBP a la disminución de este catión en sangre, cuando se toman por periodos prolongados (22), superiores a 5,5 años (23), pero su mecanismo no es exactamente conocido. La hipomagnesemia remite al dejar el tratamiento con estos fármacos o cuando se toman suplementos de magnesio. Por lo tanto, se recomienda realizar una monitorización de los niveles séricos de magnesio desde un inicio cuando se va a realizar un tratamiento a largo plazo con IBP y sobre todo si hay concomitancia en el uso con digoxina o con cualquier otro medicamento con capacidad de reducir los niveles plasmáticos de magnesio, como por ejemplo el uso de diuréticos, cisplatino, carboplatino, casos de fallos renales, etc. (24).

7) Consumo de IBP en Canarias.

Los IBP son una de las clases más consumidas en Canarias, con casi tres millones de envases en 2017 de omeprazol, lansoprazol y esomeprazol, con un importe de más de veinte millones de euro, con el omeprazol en cabeza en cuanto a envases dispensados.

En Tenerife ese mismo año se dispensaron más de un millón de envases de IBP con un importe de más de seis millones de euro (2).

8) Conclusión.

Los IBP están asociados a efectos adversos potencialmente graves. Han entrado en la cultura popular con la consideración de simple protector gástrico, llevando a la idea de que su uso es bastante seguro. A esto, sumándole una excesiva prescripción, da lugar a un abuso en el consumo de estos medicamentos bastante significativo.

La mayor parte de los datos existentes se basan en estudios retrospectivos con variables de confusión y sesgos que no permiten demostrar de forma definitiva una relación causal entre el fármaco y el efecto adverso. A su vez, el riesgo relativo es bajo, entre 1, 2 y 3, lo que hace que el beneficio de su uso probablemente sea superior al riesgo de efectos adversos.

Por lo tanto, debemos ser conscientes de su existencia e intentar un uso racional de los IBP cuando estén indicados, el tiempo necesario y la dosis mínima eficaz, y observar a su vez las situaciones de riesgo para la adecuada prescripción de éstos.

17. Adán Lúquez Mindiola, Hernando Marulanda Fernández, Douglas Rodríguez Arciniegas and William Otero Regino. Deficit de vitamina B₁₂ asociado con el consumo de IBP. Rev Col Gastroenterol [Internet]. 2017[consultado 28 julio 2017]. Vol. 32. N.º3: pp. 197-201. Disponible en: <http://www.scielo.org.co/pdf/rcg/v32n3/0120-9957-rcg-32-03-00197.pdf>.
18. Willy Gomm, Klaus Von Holt, Fiederike Thome, Karl Broich, Wolfgang Maier, Anne Fink, et. al. Association of proton pump inhibitors with risk of dementia. A pharmacoepidemiological claims data analysis. JAMA Neurol [Internet]. 2016 [consultado 9 diciembre 2015]. Vol. 73. N.º4: pp. 410-416. Disponible en: https://jamanetwork.com/journals/jamaneurology/fullarticle/2487379?utm_campaign=articlePDF&utm_medium=articlePDFlink&utm_source=articlePDF&utm_content=jamaneurol.2015.4791.
19. Erin sarzynsky, Cethan Puttarajappa, Yan Xie, Madhusudan Grover, Heather Laird-Fick. Association between proton pump inhibitor use and anemia: a retrospective cohort study. Dig dis sci [Internet]. 2011 [agosto 2011]. Vol. 56. N.º8: 2349-53. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21318590>.
20. Mila Tempel, Anupama Chawla, Catherine Messina, Mahmut Yasae Çeliker. Effect of Omeprazol on iron absorption: preliminary study. Turk J Hematol [Internet]. 2013 [15 abril 2013]. Vol. 30: pp. 307-310. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3878540/pdf/TJH-30-307.pdf>.
21. * Alberto Ramírez Ramos. Riesgos de la administración de IBP por tiempo prolongado [Sede web]. Perú* <http://www.fihu-diagnostico.org.pe/revista/numeros/2009/abr-jun/88-90.html>
22. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Riesgo de hipomagnesemia asociado a los medicamentos IBP. AEMPS [Sede web]. Madrid. 2011 [Actualizado 23 diciembre 2011]. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2011/docs/NI-MUH_27-2011.pdf.
23. Hess M. V., Hoenderop J. P., Bildels L. J., Drenth J. P.. Systematic review: hypomagnesemia induced by proton pump inhibitor. Aliment Pharmacol Ther. [Internet]. 2012 [consultado: septiembre 2012]. Vol. 36. N.º5: 405-13. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22762246>.
24. Simone Janett, Pietro Camozzi, Gabriëlla G. A. M. Peeters, Sebastiano A. G. Lava, Giacomo D. Simonetti, Barbara Goeggel Simonetti, et. al. Hypomagnesemia induced by long-term treatment with proton pump inhibitors. Gastroenterol Res Pract [Internet]. 2015 [consultado: 16 abril 2015]. Vol. 2015. Article ID 951768. 7 pages. Disponible en: <https://www.hindawi.com/journals/grp/2015/951768/>.