

Inhibidores de la Bomba de Protones -mitos y realidades-

Sociedad de Gastroenterología del Uruguay (SGU)

Cruells Alvarez, María
Troncone, Fabiana
De Souza, María
Gutiérrez Galiana, H
Terra, María
Szafer, Ethel

Gardil, Inés
Rodríguez, Ana Laura
Ibargoyen, José P.
Annuiti, Guido
Stefanolli, Claudia
Torres, Cecilia

Pagani, Leticia
Suárez. Leticia
Gutiérrez Galiana, E
Batalla, Carlos
Pérez Medeiros, Alicia
San Martín Javier

Introducción

En la historia de la Gastroenterología y de la Medicina en general, podemos decir que la aparición de los inhibidores de la bomba de protones (IBP), cuyo fundador fue el viejo y aún vigente omeprazol, marcaron un antes y un después.

Desde su aparición, *la efectividad y seguridad de estos fármacos, los hace únicos*. Incluso son capaces de actuar plenamente sin necesidad de asociarse con otros fármacos. Su uso se ha generalizado en el mundo, debido a que inhiben la acidez de modo irreversible y su efecto es más prolongado. Son uno de los grupos farmacológicos más recetados a nivel mundial y por tanto, con mayor rendimiento económico en el Sistema Nacional de Salud.

Actualmente se estima, que alrededor del 60-70% de las personas que consumen prazoles, *no poseen una indicación formal*, pero la sensación de bienestar provocada y la amplia dieta que posibilitan, sumado a su venta libre, llevan a su consumo masivo. Éste no es un problema menor, debemos educar a nuestra población, sobre la importancia del uso consciente y racional de estos fármacos.

Cualquier medicamento utilizado con una correcta prescripción puede llevar al control o curación de una enfermedad, pero usado de manera incorrecta, puede tener efectos adversos serios. Esto no necesariamente significa que ese fármaco pase a ser un mal fármaco. En tal sentido, debemos ser extremadamente cuidadosos y responsables de nuestras prescripciones.

En los últimos años, se ha intentado frenar ese consumo, a través de la adjudicación a los IBP de posibles efectos adversos serios, que han llegado a crear cierta **alarma social**. Se agrega incluso información inadecuada que también ha alcanzado al cuerpo médico, quienes modifican estas prescripciones por fármacos de menor efectividad y consecuencias más serias, que generan un costo aún mayor, al sistema de salud.

La SGU desea adoptar una postura institucional responsable ante estos hechos. Por ello, nos hemos planteado como objetivo revisar la múltiple literatura disponible y en una segunda etapa, consensuar con el resto de los

actores, partiendo desde la Cátedra hasta las diferentes sociedades de especialidades involucradas (*Medicina Interna, Cardiología, Nefrología, Reumatología, Hematología, Neurología, etc.*).

Por otra parte, la Comisión Directiva asume la responsabilidad durante su ejercicio de mantener actualizada la información y frente al surgimiento de nuevas evidencias, reafirmar o corregir su posicionamiento. El dinamismo de estos hechos amerita que nuestra actitud también se mantenga dinámica.

Los múltiples trabajos realizados concluyen que **los IBP son fármacos seguros, siendo los beneficios de su utilización a corto o largo plazo, mayores que los posibles efectos secundarios, siempre que estén indicados, que se utilicen en dosis adecuadas y por tiempos bien establecidos**. Incluso hay situaciones en las cuales la utilización de inhibidores es aconsejada **para toda la vida del individuo**, sin que esto conlleve hasta la fecha, riesgos mayores.

El ejemplo más parecido es el uso de los corticoides. Fueron descubiertos en la década del 30, poseen efectos adversos bien demostrados, algunos de ellos serios, pero es indiscutible el beneficio que nos otorgan en situaciones bien establecidas, al punto que nadie se plantea sus efectos adversos, sino que prioriza sus beneficios.

La garantía más importante que se tiene referente a los IBP, es que la FDA (*Food Drug Association*) y la EMA (*European Medication Agency*) mantienen su aprobación para estos fármacos e incluso en Estados Unidos como en la mayoría de los países europeos, son medicamentos de venta libre. Es reconocido el prestigio y la seriedad de ambas agencias que para la aprobación de un fármaco exigen dos requisitos fundamentales: eficacia y seguridad. También sabemos que cuando un fármaco escapa a su confianza, le es retirada su aprobación. En Gastroenterología, tenemos el antecedente de un fármaco que fugazmente pasó por el mercado uruguayo, el **tegaserod**, que fue retirado por efectos adversos.

A continuación, analizaremos las consultas más frecuentes vinculadas con los efectos adversos, adjudicados al omeprazol y sus derivados.

IBP y Metabolismo Fosfocálcico

Desde hace varios años se vienen realizando estudios observacionales^(1,2) y meta-análisis⁽³⁻⁷⁾ con el fin de evaluar la asociación entre el uso de los IBP -solos o en combinación con bifosfonatos- y el riesgo de fracturas óseas. Estos trabajos han asociado el uso de IBP con un mayor riesgo de fracturas óseas secundarias a osteoporosis, principalmente a nivel de cadera y columna vertebral. Sin embargo, el peso de dicha asociación es bajo, en virtud de la concurrencia de factores de confusión como son la edad, el índice de masa corporal, el sexo femenino, la ingesta de otros fármacos, caídas previas, consumo de tabaco y alcohol. Todos ellos por sí mismos, aumentan el riesgo de fracturas.

Desde el punto de vista fisiológico, el pH ácido del estómago ioniza y disuelve las sales de calcio, transformándolas en cloruro de calcio. Este libera ion calcio altamente hidrosoluble y se absorbe rápidamente a nivel del intestino delgado. Los IBP aumentan el pH gástrico y llevan a una disminución de la absorción de sales de calcio, con hipocalcemia. Para intentar corregir esta situación, la paratiroides hace que se produzca un aumento de la resorción ósea por los osteoclastos y que aumente la absorción intestinal de calcio. Es por ello, que algunos estudios sostienen que con el uso crónico (*mayor a 18 meses*) de IBP a dosis estándar o mayores, se produce un hiperparatiroidismo sostenido que llevaría a la disminución de la densidad ósea y un mayor riesgo de fracturas⁽⁸⁻¹¹⁾. Sin embargo, más allá de la lógica de esta hipótesis, múltiples autores no han podido demostrar que los IBP alteren el proceso de remodelación ósea⁽¹¹⁾, disminuyan la absorción de calcio⁽¹²⁻¹⁴⁾ ni produzcan cambios significativos en la densidad mineral ósea⁽¹⁵⁻²¹⁾.

La asociación entre consumo de IBP y fracturas óseas parece ser más clara cuando se utilizan dosis elevadas de los mismos en forma sostenida, sobre todo en cadera, muñeca y columna. Este aumento de riesgo estaría entre 10 y 40%. Sin embargo -aunque probable- no existe una relación bien establecida entre mayor tiempo de consumo y dosis^(17,22,24,25-27).

Queremos destacar una vez más, que en el momento de sacar conclusiones existen factores de confusión relacionados per se con el riesgo de fracturas óseas.

Ellos son:

- edad avanzada,
- sexo femenino,
- índice de masa corporal elevado,
- consumo de alcohol y tabaco,
- historia previa de caídas o fracturas,
- enfermedades neurológicas y hematológicas,
- otras comorbilidades y
- el uso de ciertos fármacos como antidepresivos, corticoides, ansiolíticos, antipsicóticos, antiepilépticos, diuréticos o antidiabéticos.

La osteoporosis y las fracturas son de importancia relevante en la edad avanzada dadas sus consecuencias invalidantes y el mal pronóstico que implican, sin embargo, algunos estudios sostienen que la evidencia clínica de la potencial relación entre las mismas y la administración de IBP es limitada⁽²⁸⁾.

Kaye y Jick⁽²⁹⁾ realizaron un estudio con alrededor de 15000 pacientes sin factores de riesgo de fractura de cadera. Habían excluido de una muestra mayor 4500 pacientes por tener factores confusionales. Sus conclusiones son que **el uso de IBP no aumenta el riesgo de fracturas en pacientes sin factores de riesgo importantes**: RR 0,99 (IC95%: 0,7-1,1).

Otro estudio realizado por Vera Rodríguez y colaboradores en Madrid, de tipo observacional, transversal y abierto con 411 pacientes, de los que 54% recibían IBP (*con una media de edad de 63,3 años*) y 46% que no lo recibían (*mediana de edad 50,9 años*), concluyó que el primer grupo presentaban mayor prevalencia. Sin embargo, hay factores de desviación, como la edad, que es notoriamente mayor en el grupo que consumía IBP. El mismo estudio agrega que, sólo el 40% de los pacientes que recibían IBP tenían indicación de uso correcta⁽³⁰⁾. Teniendo en cuenta la variable etaria, concluyen que **el uso de IBP se asocia a un mayor riesgo de fracturas óseas, sin poder concluir que exista una relación causal**.

Por tanto, no podemos recomendar suspender el tratamiento con IBP con el fin de evitar fracturas óseas. Es oportuno insistir en evitar la prescripción inadecuada, buscando la dosis y el tiempo de tratamiento mínimo eficaz^(31,32), así como tener en cuenta la comorbilidad del paciente y la presencia de factores de riesgo de fractura.

IBP y riesgo de Demencia

En la etiopatogénesis de la Enfermedad de Alzheimer (EA), el principal evento es el procesamiento anormal por parte de la proteína precursora amiloide (APP), del péptido beta amiloide (*sus funciones, no vinculadas a la EA son antioxidantes, antimicrobianas, regulan el transporte de colesterol y se relaciona con el metabolismo del ATP*) dando como resultado la formación de una variante, el beta amiloide fibrilar (BAF). Este es fagocitado por la microglia cerebral y digerido por ácido a nivel lisosomal⁽³³⁾. Los lisosomas de los pacientes con EA son menos ácidos y por tanto, menos capaces de realizar el aclaramiento del BAF⁽³³⁾.

Las ATPasas vacuolares, abundantes en la microglia y fagocitos, acidifican los lisosomas al bombear protones hacia el interior de estas estructuras. Los IBP, al atravesar la barrera hemato-encefálica podrían inhibir la acción de las ATPasas vacuolares⁽³⁴⁾. Como consecuencia, se acumula BAF en las placas seniles del cerebro de los pacientes con EA. Estas placas no son exclusividad de la EA, observándose en otras demencias (*demencia de Lewys*), miopatías, angiopatía amiloide, etc.⁽³⁵⁾

El uso crónico de IBP podría exponer al cerebro humano a cantidades elevadas de estas drogas favoreciendo el medio básico en los lisosomas y en consecuencia, disminuyendo la degradación del BAF. De lo anterior se desprende que el uso crónico de IBP podría ser un factor de riesgo de EA⁽³³⁾.

En el 2015, un estudio de cohorte prospectivo multicéntrico en atención primaria, con 3327 adultos mayores de 75 años y un seguimiento de 18 meses, identificó 431 pacientes con cualquier incidencia de demencia, incluidos 260 con EA. Aquellos con consumo de IBP, mostraban un

riesgo significativamente elevado de demencia y de EA en comparación con los que no recibían la droga.⁽³⁶⁾

En un estudio reciente, realizado en Taiwán a escala nacional, se nuclearon 15726 pacientes, de los cuales 7863 recibieron IBP con un seguimiento promedio de 9 años. Se encontró un ligero incremento del riesgo de demencia en la población asiática que consumía IBP⁽³⁷⁾ y una asociación significativa con su uso acumulado. Sin embargo, cuando se analizaron por subgrupos, se observó que existían factores confusionales. En los pacientes que recibían IBP, se observó una excesiva incidencia de demencia, en pacientes con otras comorbilidades o bajo consumo de otros fármacos: depresión (*HR 2,73 IC 1,91-3,89*), hiperlipidemia (*HR 1,81 IC 1,38-2,38*), cardiopatía isquémica (*HR 1,55 IC 1,12-2,14*) e Hipertensión arterial (*HR 1,54 IC 1,21-1,95*), enfermedad isquémica cerebrovascular (*HR 1,25 IC 1,09-1,52*) y enfermedad vascular sistémica. Los fármacos que demostraron una mayor incidencia de demencia fueron los antiagregantes plaquetarios, hipoglucemiantes orales, estatinas, o AINE, todos con un HR entre 1,20 y 1,30 y un IC de 95%. Otro factor confusional es la edad, ya que el análisis fue efectuado en personas mayores de 60 años^(37,38).

A lo anterior, un estudio polaco publicado el pasado año, concluyó que el uso prolongado de IBP constituye, junto con otros factores, un predictor de desarrollo de delirio en el paciente ingresado en unidades geriátricas, sin embargo, el mecanismo permanece siendo desconocido⁽³⁹⁾.

Gomm realizó un estudio prospectivo con 73679 pacientes mayores de 75 años, de los cuales 2950, recibían regularmente IBP. La edad promedio era de 84 años (*80% mujeres*) y observó un incremento significativo de demencia incidental vs los que no recibían IBP. El análisis estadístico de este estudio presentó un hazard ratio de 1,44, lo cual no implicaría la toma de decisiones para retirar el fármaco⁽⁴⁰⁾. Goldstein et al. en un trabajo reciente, concluye que el uso de IBP no se asocia con mayor riesgo de demencia o EA⁽⁴¹⁾.

Por lo tanto, la información sobre la asociación entre el uso prolongado de IBP y el riesgo de algún tipo de deterioro cognitivo o demencia, son encontradas. Algunos de los trabajos más recientes no la avalan o la consideran limitada por sesgos metodológicos ya analizados^(41,42). Incluso en uno de ellos que nuclea 14000 pacientes, observó una disminución estadísticamente significativa del riesgo de demencia con el uso de IBP^(41,43).

Luego de revisar la bibliografía sobre el tema, apoyamos la opinión de Badiola y Gomm, quienes plantean en sus respectivos trabajos, **que se necesitan más estudios prospectivos y randomizados para establecer la causa efecto entre el uso de IBP y la demencia en el adulto mayor**^(38,40).

Concluimos que por el momento no es necesario suspender el tratamiento con IBP, siempre y cuando la indicación del mismo sea adecuada e individualizada.

Antiagregantes plaquetarios e inhibidores de la bomba de protones

Los antiagregantes plaquetarios son usados de forma rutinaria tanto en prevención primaria como secundaria

de accidentes cardiovasculares. El desarrollo de nuevos agentes y el auge del intervencionismo coronario, han hecho que el tratamiento antiagregante sea más prescrito y utilizado durante más tiempo. El efecto secundario más importante, en especial de las tienopiridinas (*clopidogrel y ticlopidina*) es el aumento de la incidencia de complicaciones hemorrágicas, siendo las gastrointestinales las más prevalentes.

El clopidogrel, es un profármaco que se activa en el hígado por el citocromo P450, en especial las isoenzimas CYP2C19 y CYP3A4. La disminución de la conversión hepática de este agente en su metabolito activo, se ha relacionado con la utilización conjunta de omeprazol. Este IBP como los restantes, son inhibidores de dicha enzima, aunque no todos lo hacen de la misma forma. Sin embargo, los resultados sobre la relevancia clínica de la interacción clopidogrel-omeprazol son contradictorios.

Adicionalmente, el uso de clopidogrel incide en hemorragias gastrointestinales (*1 al 2,5% de los pacientes*), frecuencia que aumenta cuando se combina con el ácido acetilsalicílico. Por ello, en la práctica clínica es común realizar protección gastrointestinal, fundamentalmente con inhibidores de la bomba de protones, entre ellos el omeprazol.

La antiagregación en los pacientes en prevención cardiovascular primaria o secundaria ha experimentado cambios muy significativos durante los últimos 20 años, pasando de uno a ocho antiagregantes plaquetarios en el arsenal farmacéutico con otros muchos fármacos en desarrollo.

La evaluación cuantitativa del riesgo hemorrágico gastrointestinal (*la edad ≥ 70 años, historia ulcerosa previa, infección por H. pylori, toma simultánea de anticoagulantes orales, AINE o corticoides*) ha ido por detrás del desarrollo y la validación de herramientas terapéuticas para evitar complicaciones vasculares. Una gran parte de la información sobre los determinantes del riesgo hemorrágico está disponible en estudios observacionales, pero la información en los ensayos clínicos es limitada^(44,45).

La relevancia clínica de la interacción clopidogrel-omeprazol se mantiene sin resolver. En este contexto, se considera necesario diseñar y realizar ensayos clínicos controlados con el objetivo primario de valorar la relevancia clínica de esta interacción. Mientras no se dispone de este tipo de evidencia, sería conveniente seguir las recomendaciones realizadas por la FDA, como son: **evaluar la necesidad del tratamiento con inhibidores de la bomba de protones y, en caso de ser necesario, preferir el pantoprazol al omeprazol**⁽⁴⁶⁾.

A la luz de las limitaciones metodológicas importantes, en lo que respecta a la interacción entre IBP y clopidogrel, la falta de evidencia de una hipótesis plausible metodológicamente, tanto en este aspecto, como en el caso de resistencia al AAS, la tendencia actual de retirar los IBP no está justificada y puede hacer más daño que beneficio en pacientes de alto riesgo de hemorragia gastrointestinal. Similar situación es la sustitución del IBP por bloqueadores H2. Estos últimos, ofrecen una gastroprotección insuficiente, notoriamente inferior a la brindada por los IBP. *La*

administración de ranitidina o famotidina en un paciente bajo tratamiento con warfarinicos o tienopiridinas, cuando esté indicada la gastroprotección, en lugar de IBP es incorrecta y sinónimo de mala praxis.

Debe enfatizarse el hecho de que el tratamiento concomitante con múltiples fármacos puede modificar el balance riesgo/beneficio del tratamiento antiagregante, debido a las interacciones farmacocinéticas (*clopidogrel*) y farmacodinámicas (*aspirina*) con los diferentes tipos de antiagregantes utilizados, a modificar el riesgo de episodios vasculares con otras medicaciones que disminuyen el riesgo cardiovascular global (*estatinas*) o al uso de agentes que aumentan el riesgo de hemorragia digestiva (*anticoagulantes* y *AINE*).

La elección individualizada, de uno o más antiagregantes específicos y la dosificación para cada paciente de forma individualizada, parece una opción realista y la más adecuada en un futuro próximo. Es necesaria la utilización de herramientas para cuantificar la disminución del riesgo del tratamiento antiagregante tanto en prevención primaria como secundaria de episodios vasculares, así como la cuantificación del beneficio de añadir un fármaco gastroprotector en pacientes con riesgo de hemorragia gastrointestinal⁽⁴⁷⁾.

Actualmente existe un nuevo fármaco, el *prasugrel* que pertenece a la misma familia, con más rápida acción, menor dosis, respuesta más estable y sin interacción aparente con ningún IBP⁽⁴⁸⁾.

IBP y su relación con la carcinogénesis

Las asociaciones de riesgo de cáncer gástrico con antagonistas de los receptores H2 de histamina (*H2RA*) y con IBP a largo plazo son controvertidos^(49,50). La información es limitada y diversos estudios epidemiológicos, muestran que exposiciones moderadas a fármacos supresores de ácido, no favorecen la aparición, tipo ni localización tumoral.⁽⁴⁹⁻⁵²⁾

El uso prolongado de IBP, produce hipergastrinemia e hiperplasia de las células enterocromafines (*ECL*), lo que tendría dos consecuencias. Una de ellas es la hipersecreción ácida rebote, que puede inducir síntomas, en la retirada de la terapia^(49,50,52-55). La otra es la aparición de displasia y la consecuente formación del carcinoma^(56,57) o del adenocarcinoma gástrico⁽⁵⁸⁾. No hay estudios que confirmen estas hipótesis⁽⁵⁹⁾.

Tradicionalmente se ha dicho que el consumo de IBP sería capaz de enmascarar los síntomas del cáncer. Recientemente, en este año, el Consenso Delphi⁽⁵²⁾ afirma con alto grado de evidencia que no ha sido demostrado que el consumo de IBP, enmascare los síntomas de cáncer de esófago-gástrico o demore significativamente la presentación. Basándose en la evidencia empírica disponible y la experiencia clínica acumulada durante casi 30 años con IBP, dicho panel considera que los IBP son fármacos seguros y efectivos. Es responsabilidad del médico iden-

tificar factores de riesgo para cáncer gástrico y pautar su seguimiento^(60,61).

Ni la dosis ni la duración del uso de IBP se asoció con el riesgo de cáncer de páncreas. No se observaron patrones consistentes de asociación cuando se examinó la exposición acumulativa (dosis y duración) a estos fármacos, así como tampoco se vio aumento de riesgo de cáncer colorrectal^(57,62,63).

IBP y Pólipos Fúndicos

Los pólipos de las glándulas fúndicas (*FGP*) son el tipo más común de pólipos gástricos, y asientan principalmente en el fondo y cuerpo del estómago. Se forman a partir de la hiperplasia de las células parietales y los quistes de las glándulas fúndicas. De esta forma se lo ha relacionado con el consumo de IBP y no sería dosis dependiente^(49,50,51,52).

Estos FGP suelen regresar tras la retirada del IBP y no son de riesgo. Habitualmente su hallazgo es incidental, suelen ser numerosos, pero sólo se suelen reseca los de mayor tamaño a los efectos de confirmar su naturaleza. No implican supresión del fármaco ni reducción de su dosis si la indicación es precisa⁽⁵⁴⁻⁶²⁾.

IBP y déficit de vitamina B 12

La vitamina B12 se encuentra en los alimentos proteicos y es en el estómago que por efecto de la pepsina es separada, uniéndose posteriormente al factor intrínseco para su absorción en el ileon terminal⁽⁶³⁾. La pepsina solo actúa a un pH ácido, menor de 4. Es lógico plantear que si inhibimos la acidez gástrica, no se absorbería la vitamina B 12. Finalmente, si no hay B12 se alteran la mielopoyesis y la síntesis de mielina.

De todos los datos disponibles (*trabajos in vitro, observacionales y meta-análisis*⁽⁶⁴⁻⁷²⁾, merece mención el de Lam, Schneider y Zhao publicado en el 2013⁽⁶⁵⁾ con 25956 pacientes mayores de 18 años que recibían IBP o bloqueadores H2 por 2 años o más. En ambos casos existió mayor riesgo de déficit de B12 (OR 1,25 IC 95%), dosis dependiente y reversible tras la supresión del fármaco (p0,007).

Este trabajo consideró factores confusionales para el déficit de B12 como la diabetes mellitus, gastritis atrófica con o sin *helicobacter pylori* y fármacos como la metformina. Sin embargo, no tuvo en consideración 3 aspectos importantes: la dieta como fuente de vitamina B12, el uso de IBP consumido sin receta y en lugar de utilizar dosis de los diferentes IBP referenció el número de comprimidos, sin considerar que, no es lo mismo un comprimido de esomeprazol 20 que uno de 40. Por tanto, con un *n* tan amplio, pero con factores confusionales no menores, no se puede establecer una relación absoluta.

En el 2015, se conocieron los resultados de 2 estudios: *LOTUS* (*Long Term usage of Esomeprazole vs. Surgery for treatment of chronic GERD*) y *SOPRAN* (*Safety of omeprazole in Peptic reflux Esophagitis: a Nordic open study*) con 514 y 298 pacientes a 5 y 12 años de tratamiento respectivamente. Tras un cuidadoso análisis de las variables de

contaminación, ninguno de ellos observó un descenso en los niveles de B12⁽⁷⁴⁾.

Por tanto, no es recomendable el cribado generalizado de B12, en consumidores crónicos de IBP. En personas con factores de riesgo⁽⁶⁴⁾: edad avanzada, lleitis, cirugía gástrica, anemia perniciosa, desnutrición severa o hábitos vegetarianos o veganos, puede realizar un seguimiento anual o bianual. En caso de déficit, si la indicación del IBP es adecuada, no se aconseja su interrupción, pero sí realizar vitaminoterapia.

IBP, magnesio y daño renal

Al igual que con la B12, el capital de Magnesio (*Mg*) en sangre, depende del balance entre ingresos (*absorción*) y egresos (*excreción renal*).

En los últimos años se ha asociado la hipomagnesemia con el consumo a largo plazo de IBP⁽⁷⁵⁻⁷⁸⁾. El descenso del ácido reduciría el transporte activo del Mg y su absorción⁽⁷⁹⁾.

Al igual que con la vitamina B12, hay múltiples estudios con resultados contradictorios y con factores confusionales^(76-78,80), por ejemplo, edad avanzada, la dieta, comorbilidades como la diabetes, insuficiencia renal o patología cardiovascular y el consumo de otros fármacos depletores, como los diuréticos (*asa* o *tiazidas*) y la digoxina^(78,79,81).

En el 2013 Luk, Parsons⁽⁸²⁾ y Lee y en el 2014, Park, Kim y Rhoo⁽⁸³⁾ observaron asociación entre el consumo crónico de IBP mayor a un año, la hipomagnesemia y el tipo de IBP. Este riesgo es mayor con pantoprazol, que con esomeprazol.

La hipomagnesemia se acompaña de alteraciones en el intervalo QT en el Electrocardiograma, hipocalcemia e hipopotasemia.

Una vez más si la indicación del IBP no es correcta, se suspende. Si es correcta, se mantiene, controlando periódicamente y administrando suplementos de magnesio. Para subsanar esta situación, las últimas generaciones de IBP han incorporado el Mg en su molécula.

En cuanto al riñón, se ha relacionado el uso crónico de IBP, con nefritis intersticial aguda y menos con enfermedad renal crónica. Al igual que en las situaciones previas, existe mucha información, con múltiples factores de contaminación. Recientemente se ha publicado un estudio que reúne 15792 pacientes, controlados en 13,9 años⁽⁸⁴⁾. La edad media fue de 63 años y el 43,9% eran hombres. Concluyen que el uso de IBP se asocia con un mayor uso de ERC incidente. Sin embargo, no se conoce el mecanismo etiopatogénico y la hipomagnesemia por debajo de 0,7 mmol/l⁽⁸⁵⁾ posee una fuerte asociación con enfermedad renal crónica episódica y con enfermedad renal crónica terminal (HR 1,58 Vs 2,39 respectivamente y un IC para ambos de 95%).

Se realizó un ajuste para algunas variables confusionales: demográficas (*edad, raza y centro de referencia*), socioeconómicas (*escolaridad y seguro de salud*), mediciones clínicas (*filtrado glomerular basal, tabaquismo, presión arterial sistólica media, IMC*), comorbilidades (*diabetes y enfermedad cardiovascular*) y el uso de medicamentos (*antihipertensivos*)

anticoagulantes). Sin embargo, se consideraron como variables de confusión muy importantes, que para los autores no incidieron en los resultados, el uso de antiinflamatorios no esteroideos, AAS, diuréticos y estatinas. El riesgo inicial fue mayor entre los usuarios de IBP; asemejándose a los no usuarios, una vez que se ajustaron posibles factores de confusión. Finalmente, concluyen que el riesgo de ERC a 10 años y de lesión renal aguda, fue mayor en consumidores de IBP que en la población no usuaria. **El uso de IBP es un factor de riesgo independiente para el desarrollo de lesión renal, tanto agudo como crónico.** Si bien existe un sesgo potencial, se analizó individualmente cada variable, reflejando dichas diferencias.

Es decir que, la fortaleza de este estudio es el número poblacional, pero no carece de contaminación. Los propios autores concluyen que se requieren estudios adicionales para establecer la culpabilidad de los IBP en el daño renal.

En cuanto al daño renal agudo, los IBP causan nefritis intersticial⁽⁸⁶⁾. Es la conclusión de un estudio que enroló 290592 personas entre el 2002 y el 2011, llevado a cabo por Macdonald. Sin embargo, son condiciones reversibles, no fácilmente atribuibles a fármacos.

Por ahora, no existe pronunciamiento alguno, de los organismos reguladores (*FDA, EMA*). De todos modos, es oportuno reiterar el consejo de **monitorear a los pacientes con IBP e insistir en su indicación individual y uso racional.**

IBP, Microbiota e infecciones

Si el ácido es la primera barrera de defensas, es lógico pensar que su inhibición disminuya nuestra inmunidad.

Por otra parte, nuestra microbiota (*MB*) se compone de billones de bacterias, en su mayoría, benignas en relación de simbiosis comunitaria, ayudando, desde la digestión y síntesis de vitaminas hasta la regulación del sistema inmunitario entre otras funciones⁽⁸⁷⁾. Múltiples factores inciden en forma natural, como la alimentación, el ejercicio, el medio ambiente, pero también se producen cambios importantes por fármacos, como antibióticos e IBP entre otros. Esto lleva a una disbiosis (*pérdida de la diversidad bacteriana*) con crecimiento dominante de especies patógenas.

Es por ello, que diversos autores, han concluido que los IBP a largo plazo, aumentan levemente el riesgo de infecciones entéricas (*especialmente Clostridium difficile* (*CD*) y *salmonella*) y neumopatía aguda adquirida en la comunidad (*NAC*)⁽⁸⁸⁻⁹¹⁾. De los agentes, quien posee mayor investigación, ha sido *CD*. Sin embargo, de varios meta-análisis⁽⁹⁰⁻⁹⁴⁾ se concluye que la asociación IBP-*CD* es débil a moderada, pero se incrementa notoriamente con el uso simultáneo de antibióticos (OR 1,96 IC 95%).

Al igual que en aspectos anteriores, la mayoría de los trabajos poseen variables confusionales (*edad, duración del tratamiento, comorbilidades, uso de inmunosupresores u otros fármacos*) que no son discriminadas. Es por ello que, **se recomienda evitar el uso de IBP en pacientes con antecedentes de infecciones recurrentes por CD o con factores**

de riesgo de adquirir la infección ⁽⁹⁵⁾. Recientemente la FDA aconseja prescribir el IBP a la menor dosis efectiva y durante el menor tiempo posible (*acorde con la patología del enfermo*) y considerar el diagnóstico de diarrea asociada a CD en todo paciente bajo tratamiento con IBP y diarrea persistente ⁽⁹⁷⁾.

En cuanto a la asociación de consumo de IBP con NAC, existen varias publicaciones. Ellas sugieren que el riesgo de NAC es bajo, mayor al inicio del tratamiento y no dependiente de la edad ni del tipo de IBP ni su dosis. ⁽⁹⁸⁻¹⁰³⁾ Con los datos disponibles hasta ahora ningún organismo internacional, recomienda medidas preventivas en la práctica diaria. La SGU se adhiere y considera que se debe racionalizar en cada paciente, la prescripción del IBP, su dosis y la asociación con otros fármacos ^(104,105).

IBP y Cirrosis

La cirrosis y sus complicaciones no escapan al denominador cada vez más común de todas las enfermedades, la disbiosis. La cirrosis per se constituye un estado de inmunosupresión. El uso de IBP parece incrementar el riesgo de peritonitis bacteriana espontánea ^(106,107). Incluso algunos trabajos han descrito un riesgo mayor dependiendo de la dosis y del tiempo de administración ⁽¹⁰⁵⁻¹¹⁷⁾.

Sin embargo, los resultados son contradictorios y una vez más, existen variables de confusión que no permiten sacar conclusiones no sesgadas ⁽¹¹⁸⁾.

Se ha sugerido que el uso crónico de IBP está en relación con mayor prevalencia de infecciones en el paciente cirrótico. Existiría un sobre-crecimiento bacteriano intestinal pero el factor determinante más importante, es el estadio evolutivo de la enfermedad, siendo más frecuente en pacientes con enfermedad más evolucionada, Child B-C ^(119,120).

La cirrosis per se no es una condición que lleve al uso sistemático de IBP ya que incluso que estos pacientes son hiposecretorios ácidos.

Discusión y conclusiones

Los inhibidores de la bomba de protones (IBP) son fármacos seguros, con efectos adversos leves en su mayoría. Pueden interactuar con otros fármacos por compartir la vía metabólica o por modificación del pH gástrico. Dentro de las interacciones destaca la descrita con las tienopiridinas, Warfarina, ciclosporina, antifúngicos, carbamazepina y antivirales de acción directa utilizados en el tratamiento de las hepatitis por virus C como sofosbuvir y ledipasvir.

Son múltiples los estudios que analizan sus efectos adversos y complicaciones. La **hipomagnesemia** es la única que posee evidencias reales. En el resto, referente a la carcinogénesis, riesgos cardiovasculares, de fracturas, hipovitaminosis, alteraciones neurológicas, demencia, etc., la mayoría de los estudios son sesgados y no existe motivo para su inutilización.

La ecuación riesgo beneficio es favorable a su uso, siempre que este sea adecuado, consciente y por prescripción médica.

Los IBP deben considerarse como un factor más, que asociado a otros, puede generar efectos indeseables. Se debe estar alerta e informar a la población para el uso adecuado de estos medicamentos. Una situación que merece especial atención es el **anciano con polifarmacia** y un equilibrio precario. Lo mismo en niños, en los que cada vez más se administran IBP.

Recibido: 24/09/2017
Aprobado: 20/10/2017

Conflictos de interés

Ni la SGU ni quienes la dirigimos actualmente, autores del presente artículo, tenemos ningún vínculo de dependencia económica o laboral, con la industria de los medicamentos.

Somos una sociedad comprometida con nuestra población y nuestros colegas y nos interesa realizar una medicina responsable. Mantenemos con todos los laboratorios una relación cordial, con promoción de formación, investigación, etc. Conocemos el significado de la palabra ética que rige y regirá, nuestro camino.

Bibliografía

- Vestergaard P, Rejnmark L, Mosekilde L. Proton pump inhibitors, histamine H-2-receptor antagonists, and other antacid medications and the risk of fracture. *Calcif Tissue Int* 2006; 79:76-83. DOI: 10.1007/s00223-006-0021-7
- Lee J, Youn K, Choi NK, et al. A population-based case-control study: proton pump inhibition and risk of hip fracture by use of bisphosphonate. *J Gastroenterol* 2013; 48:1016-22. DOI: 10.1007/s00535-012-0722-9
- Eom C-S, Park SM, Myung S-K, et al. Use of acid-suppressive drugs and risk of fracture: A meta-analysis of observational studies. *Ann Fam Med* 2011; 9:257-67. DOI: 10.1370/afm.1243
- Ngamruengphong S, Leontiadis GI, Radhi S, et al. Proton pump inhibitors and risk of fracture: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Am J Gastroenterol* 2011; 106:1209-18. DOI: 10.1038/ajg.2011.113
- Yu EW, Bauer SR, Bain PA, et al. Proton pump inhibitors and risk of fractures: A meta-analysis of 11 international studies. *Am J Med* 2011; 124:519-26.
- Yang S-D, Chen Q, Wei H-K, et al. Bone fracture and the interaction between bisphosphonates and proton pump inhibitors: a meta-analysis. *Int J Clin Exp Med* 2015; 8:4899-910.
- Zhou B, Huang Y, Li H, et al. Proton-pump inhibitors and risk of fractures: an update meta-analysis. *Osteoporos Int* 2015. Accessible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26462494>
- Den Elzen WPJ, Groeneveld Y, De Ruijter W, Souverein 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.
- 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.
- 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.
- Jo Y, Park E, Ahn SB, et al. A proton pump inhibitor's effect on bone metabolism mediated by osteoclast action in old age: A prospective randomized study. *Gut Liver* 2015; 9:607-14. DOI: 10.5009/gnl14135
- Attwood SE, Ell C, Galmiche JP, et al. Long-term safety of proton pump inhibitor therapy assessed under controlled, randomised clinical trial conditions: data from the SOPRAN and LOTUS studies. *Aliment Pharmacol Ther* 2015; 41:1162-74. DOI: 10.1111/apt.13194
- O'Connell MB, Madden DM, Murray AM, et al. Effects of proton pump inhibitors on calcium carbonate absorption in women: A randomized crossover trial. *Am J Med* 2005; 118:778-81. DOI: 10.1016/j.amjmed.2005.02.007
- Wright MJ, Sullivan RR, Gaffney-Stomberg E, et al. Inhibiting gastric acid production does not affect intestinal calcium absorption in young, healthy individuals: A randomized, crossover, controlled clinical trial. *J Bone Miner Res* 2010; 25:2205-11. DOI: 10.1002/jbmr.108
- Yu EW, Blackwell T, Ensrud KE, et al. Acid-suppressive medications and risk of bone loss and fracture in older adults. *Calcif Tissue Int* 2008; 83:251-9. DOI: 10.1007/s00223-008-9170-1
- Roux C, Briot K, Gossec L, et al. Increase in vertebral fracture risk in postmenopausal women using omeprazole. *Calcif Tissue Int* 2009; 84:13-9. DOI: 10.1007/s00223-008-9188-4
- Gray SL, LaCroix AZ, Larson J, et al. Proton pump inhibitor use, hip fracture, and change in bone mineral density in postmenopausal women results from the women's health initiative. *Arch Intern Med* 2010; 170:765-71. DOI: 10.1001/archinternmed.2010.94
- Itoh S, Sekino Y, Shinomiya K-i, et al. The effects of risendronate administered in combination with a proton pump inhibitor for the treatment of osteoporosis. *J Bone Miner Metab* 2013; 31:206-11. DOI: 10.1007/s00774-012-0406-9
- Targownik LE, Leslie WD, Davison KS, et al. The relationship between proton pump inhibitor use and longitudinal change in bone mineral density: A population-based from the Canadian Multicentre Osteoporosis Study (CaMos). *Am J Gastroenterol* 2012; 107:1361-9. DOI: 10.1038/ajg.2012.200
- Lau YT, Ahmed NN. Fracture risk and bone mineral density reduction associated with proton pump inhibitors. *Pharmacotherapy* 2012; 32:67-79. DOI: 10.1002/PHAR.1007
- Solomon DH, Diem SJ, Ruppert K, et al. Bone mineral density changes among women initiating proton pump inhibitors or H2 receptor antagonists: A SWAN Cohort Study. *J Bone Miner Res* 2015; 30:232-9. DOI: 10.1002/jbmr.2344
- Corley DA, Kubo A, Zhao W, et al. Proton pump inhibitors and histamine-2-receptor antagonists are associated with hip fractures among at-risk patients. *Gastroenterology* 2010; 139:93-101. DOI: 10.1053/j.gastro.2010.03.055
- Pouwels S, Lalmohamed A, Souverein P, et al. Use of proton pump inhibitors and risk of hip/femur fracture: a population-based casecontrol study. *Osteoporos Int* 2011; 22:903-10. DOI: 10.1007/s00198-010-1337-8
- Cea Soriano L, Ruigomez A, Johansson S, et al. Study of the association between hip fracture and acid-suppressive drug use in a UK primary care setting. *Pharmacotherapy* 2014; 34:570-81. DOI: 10.1002/phar.1410

Bibliografía

- Abrahamsen B, Eiken P, Eastell R. Proton pump inhibitor use and the antifracture efficacy of alendronate. *Arch Intern Med* 2011; 171:998-1004. DOI: 10.1001/archinternmed.2011.20
- Adams AL, Black MH, Zhang JL, et al. Proton-pump inhibitor use and hip fractures in men: a population-based case-control study. *Ann Epidemiol* 2014; 24:286-90.
- de Vries F, Cooper AL, Cockle SM, et al. Fracture risk in patients receiving acid-suppressant medication alone and in combination with bisphosphonates. *Osteoporos Int* 2009; 20:1989-98. DOI: 10.1007/s00198-009-0891-4
- Yu EW, Blackwell T, Ensrud KE, et al. Acid-suppressive medications and risk of bone loss and fracture in older adults. *Calcif Tissue Int* 2008; 83:251-9. DOI: 10.1007/s00223-008-9170-1
- Kaye JA, Jick H. Proton pump inhibitor use and risk of hip fractures in patients without major risk factors. *Pharmacotherapy* 2008; 28:951-9. DOI: 10.1592/phco.28.8.951
- Vera Rodríguez S, Martín Bethencourt E, Calvo Hernández L.M, Hernández Hernández D.1,2, Saavedra Santana P.1, Gómez de Tejada Romero M.J.1,3, Sosa Henríquez M.1,2 Uso inadecuado de inhibidores de la bomba de protones y riesgo de fractura por fragilidad. Estudio preliminar. *Rev Osteoporos Metab. Miner. Vol 7. No.4. Madrid nov./dic. 2015*
- FDA Drug Safety Communication. Possible increased risk of fractures of the hip, wrist, and spine with the use of proton pump inhibitors. Washington, DC: US Food and Drug Administration; 2011. Accessible en: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm213206.htm>
- Leontiadis GI, Moayyedi P. Proton pump inhibitors and risk of bone fractures. *Curr Treat Options Gastroenterol* 2014; 12:414-23. DOI: 10.1007/s11938-014-0030-y
- M. K. Fallahzadeh*, A. Borhani Haghighi MD and M. R. Namazi MD. Proton pump inhibitors: predisposers to Alzheimer disease. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics* (2010) 35, 125-126?
- Namazi MR, Jowkar F (2008) A succinct review of the general and immunological pharmacologic effects of proton pump inhibitors *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*, 33, 215-217.
- Parker MH, Reitz AB (2000). Assembly of beta miloid Aggregates at the Molecular Level. *Chemtracts Organic Chemistry* 13 (1):51 al 56.
- Britta Haenisch et al. Risk of dementia in elderly patients with the use of proton pump inhibitors. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* (2015) 265:419-428
- Tai S-Y, Chien C-Y, Wu D-C, Lin K-D, Ho B-L, Chang Y-H, et al. (2017) Risk of dementia from proton pump inhibitor use in Asian population: A nationwide cohort study in Taiwan. *PLoS ONE* 12(2):e0171006. Doi: 10.1371/journal.pone.0171006
- Badiola N, Alcalde V, Pujol A, Munter LM, Multhaup G, Lleo A, Coma M, Soler-Lopez M, Aloy P (2013) The proton-pump inhibitor lansoprazole enhances amyloid beta production. *PLoS One* 8:e58837
- Iwona Otrebma Krzysztof Wilczyński Jan Szewieczek Delirium in the geriatric unit: proton-pump inhibitors and other risk factors. *Clinical Interventions in Aging* 2016;11 397-405
- Willy Gomm, PhD; Klaus von Holt, MD, PhD; Friederike Thomé, et al. Association of Proton Pump Inhibitors With Risk of Dementia: A Pharmacoepidemiological Claims Data Analysis. *JAMA Neurol*. 2016; 73(4):410-416.
- Goldstein, FC, Steenland K, Zhao L, et al. Proton Pump Inhibitors and Risk of Mild Cognitive Impairment and Dementia. *J Am Geriatric Soc*. Sep 65, (9), 1969-1974. doi 10.1111/jgs.14956. Epub 2017 jun 7.
- Batchelor, R... Dementia, Cognitive Impairment and Proton Pump Inhibitor Therapy – A Systematic Review. *J Gastroenterol Hepatol*. 2017, Jan 27
- International Psychogeriatrics 2016:1-7. Proton Pump Inhibitors and Risk of Mild Cognitive Impairment and Dementia. *Booker A*.
- Chan FK, Chung SC, Suen BY, Lee YT, Leung WK, Leung VK, et al. Preventing recurrent upper gastrointestinal bleeding in patients with Helicobacter pylori infection who are taking low-dose aspirin or naproxen. *N Engl J Med*. 2001; 344:967-73.
- Lai KC, Lam SK, Chu KM, Wong BC, Hui WM, Hu WH, et al. Lansoprazole for the prevention of recurrences of ulcer complications from long-term low-dose aspirin use. *N Engl J Med*. 2002; 346:2033-8.
- Neubauer H, Engelhardt A, Krüger JC, Lask S, Börgel J, Mügge A, et al. Pantoprazole does not influence the antiplatelet effect of clopidogrel: a whole blood aggregometry study after coronary stenting. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2010; 56:91-7.
- Casado Arroyo R, Muñoz Villalengas M, Lamas A. Antiagregantes plaquetarios e inhibidores de la bomba de protones. ¿Cómo optimizar el riesgo beneficio en los pacientes con riesgo cardiovascular y riesgo de hemorragia gastrointestinal? *Gastroenterol Hepatol*. 2011; 34(7):478-491
- De la Coba, C Arguelles Arias, F: Martín de Argila, C et al. Efectos adversos de los inhibidores de la bomba de protones: revisión de evidencias y posicionamiento de la Sociedad Española de Patología Digestiva. *Revista Española de Enfermedades Digestivas (Madrid)*. Vol 108 N4 pp 207-224. 2016.
- Reimer C, Bytzer P. U Adverse events associated with long-term use of proton pump inhibitors. *Ugeskr Laeger* 2012 Sep 4; 174(39):2289-93
- Poulsen AH, Christensen S, McLaughlin JK, Thomsen RW, Sorensen HT, Olsen JH, Friis S. Proton pump inhibitors and Adverse events associated with long-term use of proton pump inhibitors risk of gastric cancer: a population-based cohort study. *Br J Cancer* 2009 May 5; 100: 1503-1507.
- McCarthy DM. Adverse effects of proton pump inhibitor drugs: clues and conclusions. *Curr Opin Gastroenterol*. 2010 Nov; 26(6):624-31.

Por razones de espacio la Bibliografía completa se publicará en www.tendenciasenmedicina.com