



**FACULTAD DE FARMACIA**  
**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

**Trabajo Fin de Grado**

**TÍTULO:** Inhibidores de la bomba de protones ¿Uso adecuado o indiscriminado?

**Autor:** Borja Martínez Pérez

**DNI:** 71286548-A

**Tutor:** Mario Fernández Román

**Convocatoria:** Junio



## **Resumen:**

Existen cinco IBP actualmente comercializados en España, aprobados para las mismas indicaciones, con mecanismos de acción similares, pero con pequeñas diferencias, que se traducen en particulares interacciones medicamentosas.

El consumo en España ha aumentado mucho en los últimos años (33,3 DDH en 2000 a 136,8 DDH en 2012) según la AEMPS. Este elevado consumo no siempre es el apropiado, ya que según un Estudio de prescripción-indicación de inhibidores de la bomba de protones se utilizan mal en más de un 60% de casos en atención primaria.

Se ha realizado el estudio con el propósito de descubrir si el uso era adecuado en oficina de farmacia en la comunidad de Madrid, para lo cual se realizó una encuesta que cumplimentaron los pacientes que se prestaban a la realización de la misma y que consumían algún tipo de IBP.

Tras el análisis de los resultados se ha llegado a la conclusión de que el uso inadecuado esta cercano al 40% y que un 11% de los pacientes consume este tipo de fármacos sin prescripción médica.

## **Abstract:**

There are five kinds of PBI being sold in Spain nowadays, they have common indications, similar mechanisms of action, but there are tiny differences between them that provoke different interactions.

In the last few years the consumption of this drugs has increased a lot in Spain (33,3 DHD in 2000 to 136,8 DHD in 2012) according to the AEMPS. This increment is not always right, according to a recent study they have been used wrongly in nearly 60% of the cases in primary health-care centres.

I decided to make a study with the purpose of identifying whether the PBI were being used rightly or not in the Madrid's drugstores. In order to find out it I made a survey that was filled in by those patients who volunteered.

After analyzing the results I have come to the conclusion that about the 40% use PBI wrongly and that 11% of the patients use this drugs with out medical prescription.



## 1.-INTRODUCCIÓN

Actualmente en España se comercializan cinco moléculas de la familia de los IBP: omeprazol, lansoprazol, rabeprazol, pantoprazol y esomeprazol. Todas ellas son moléculas bencimidazólicas en su estructura. Existen diferencias a nivel celular con respecto a la velocidad con la que estos IBP se ligan y disocian de la  $H^+/K^+$ -ATPasa, así como los distintos residuos cisteínicos a los que se unen. Sin embargo, no se ha demostrado que estas diferencias se traduzcan en desigualdades clínicamente significativas lo que hace que se considere que los actuales IBP son esencialmente intercambiables en la práctica clínica siempre que se usen en dosis equipotenciales (tabla 1) con la excepción de ciertas interacciones medicamentosas muy seleccionadas. (1)

**TABLA 1**

**Dosis equipotenciales de los distintos IBP**

Omeprazol	Esomeprazol	Lansoprazol	Pantoprazol	Rabeprazol
10 mg	10 mg	15 mg	20 mg	10 mg
20 mg	20 mg	30 mg	40 mg	20 mg

IBP: inhibidores de la bomba de protones.

218

AMF 2012;8(4):218-220

44

### Mecanismo de acción:

Este grupo de medicamentos basa su eficacia antiulcerosa en la inhibición de la bomba de potasio/protones o hidrogeniones (la ATPasa -  $H^+/K^+$ ), que constituye el elemento principal del mecanismo secretor de ácido en el estómago. Esto permite alcanzar porcentajes de eficiencia terapéutica, expresada en % de curación a las 4 semanas, del 70-80% (úlcera gástrica) y 85-95% (úlcera duodenal). La inhibición enzimática es irreversible; por tanto, el efecto terapéutico dura mucho más de lo que podría esperarse de la corta semivida biológica de los medicamentos, y permite una sola administración al día. Actúan inhibiendo el mecanismo único por el cual las células parietales gástricas liberan hidrogeniones al jugo gástrico, intercambiándolos por potasio, con independencia del estímulo que haya sufrido la célula parietal. Estos fármacos son protonados en el entorno ácido de los canalículos de las células parietales dando lugar a un proceso de reorganización molecular, determinante para la formación de los verdaderos agentes inhibidores de la ATPasa. (2)

La bomba de protones está constituida por dos subunidades: la alfa, de 111.000 dalton que cataliza la hidrólisis de ATP y transporta los iones, y la beta, más pequeña y con función desconocida hasta ahora.



En estados no secretores, la enzima está contenida en vesículas celulares citoplasmáticas carentes de potasio; las membranas vesiculares son impermeables a los iones potásicos, por lo que la bomba está inactiva. La activación de las células parietales mediante el estímulo adecuado, altera las membranas vesiculares y dirige la enzima hacia los canalículos secretores de la membrana plasmática de las células parietales con lo que se expone al contacto con los iones potasio extracelulares y, a consecuencia del incremento asociado de la permeabilidad de la membrana al potasio, las células son capaces de segregar ácido hasta conseguir un pH de 1,0.

Existen al menos tres tipos de estimulación: colinérgica o vagal, histaminérgica y gastrinérgica, por lo que cualquier antagonista individual de uno o más de los tres tipos de receptores bloqueará parcialmente la secreción ácida; sin embargo existen datos experimentales que demuestran que el sistema de estimulación por la histamina puede ser dominante debido a que los fármacos antagonistas de los receptores H<sub>2</sub> de la histamina son capaces de inhibir en mayor grado la secreción ácida gástrica. Por último, la inhibición de la bomba de protones gástrica, que constituye la fase terminal de la secreción de ácido clorhídrico por las células parietales, debe bloquear la secreción ácida gástrica en mayor proporción (3-4).

El omeprazol es una base débil lipofílica con un pK de 4,0. A un pH de aproximadamente 7, el omeprazol no presenta carga eléctrica y es altamente liposoluble, por lo que puede atravesar las membranas celulares con facilidad. Cuando alcanza la célula parietal, atraviesa la membrana celular por difusión pasiva; en los canalículos secretores de estas células en fase activa, el fármaco está expuesto a pH menor de 2,0 (próximo a 1), a partir del cual el omeprazol se ioniza por un proceso de protonación, originando una molécula activa estable a pH ácido llamada sulfenamida que no es lipofílica y cuya carga positiva le impide atravesar la membrana de la célula parietal, siendo acumulado y concentrado en el canalículo.

El omeprazol como tal, es inactivo pero en medio ácido, al pasar a la forma activa sulfenamida, reacciona formando una unión covalente mediante los grupos sulfhidrilo (tiol) de los radicales de la cisteína de la superficie extracelular de su subunidad alfa y la H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPasa, inhibiendo la actividad de esta última de forma irreversible. Esta acumulación es esencial para el efecto del omeprazol, pues permite conseguir un efecto prolongado a pesar de su corta semivida plasmática. El posterior inicio de la actividad secretora, inhibida por el omeprazol, requiere nueva aparición, mediante síntesis de la enzima inhibida cuya vida media aproximada es de 18 horas (4-5).

Omeprazol fue el primer medicamento del grupo y los restantes se diferencian únicamente en los agrupamientos colaterales de los grupos piridínico y benzoimidazólico, salvo el esomeprazol.

El lansoprazol se diferencia del omeprazol en la estructura química. Al igual que los demás, es un profármaco que actúa a través de sus dos metabolitos activos (AG1812 y AG2000). Con algunas diferencias puntuales, la similitud con el omeprazol se mantiene en términos de potencia, farmacocinética, eficacia clínica y toxicidad.

El pantoprazol tiene un perfil farmacológico similar al resto de los miembros de la familia y se distingue por mostrar pequeñas diferencias en la localización de su unión con el enzima. Lo mismo ocurre con rabeprazol.

El omeprazol es un racémico, mezcla equimolecular de los dos isómeros (estereoenantiómeros) R-omeprazol y S-omeprazol; esomeprazol es uno de los dos estereo-enantiómeros del omeprazol, concretamente el estereoenantiómero S, lo que proporciona también la base para la denominación del principio activo (S-omeprazol). (6,7,8)



## Farmacocinética

Es similar en todos ellos. Se degradan con rapidez cuando están en un medio de pH bajo por lo que es necesario protegerlos del ácido gástrico cuando se administran por vía oral. Se absorben con facilidad tras una dosis única en suspensión tamponada alcanzando su concentración máxima unos 30 minutos después. Se eliminan rápidamente del plasma, con unas semividas de alrededor de 1 hora. Cuando se administran en cápsulas de liberación entérica (lo más habitual), el proceso es más lento y se alcanza la concentración máxima de 1 a 3 horas tras la ingesta. Hay que resaltar que cuando la célula parietal no está secretando ácido (en reposo), estos medicamentos ni se acumulan en el canalículo secretor ni se transforman en el producto activo, por lo que no actúan sobre la ATPasa - H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> en reposo que además, en estas condiciones, no se localiza en la membrana del canalículo, sino en el interior de vesículas citoplásmicas y, en consecuencia, fuera del alcance de estos medicamentos. Por esta causa, la efectividad de los medicamentos es mucho mayor cuando se administran con comida, cuando la secreción gástrica está estimulada. Son metabolizados rápidamente en el hígado por el citocromo P-450, fundamentalmente por los isoenzimas CYP2C19, CYP3A4 y, en menor grado, los CYP2C9 y 2D6, dando lugar a metabolitos sin efecto antisecretor; aproximadamente un 80% de la dosis se elimina por la orina y un 20% a través de la bilis. Los parámetros farmacocinéticos no son modificados por condiciones incluso muy graves de insuficiencia renal. En ancianos y, sobre todo, en pacientes con insuficiencia hepática, su semivida de eliminación se ve aumentada, pero aún así, en los casos más graves su semivida no supera las 4 horas, por lo que no es necesario modificar su posología ni en ancianos ni en insuficiencia hepática. (9)

## Indicaciones:

Se consideran fármacos de elección en el manejo de la úlcera péptica, erradicación de *Helicobacter pylori*, enfermedad por reflujo gastroesofágico, tratamiento y profilaxis de las úlceras por AINE, síndrome de Zollinger-Ellison y hemorragia digestiva alta. Indicaciones como la dispepsia no ulcerosa y las úlceras por stress son algo más controvertidas.

### 1. - Enfermedad por úlcera péptica:

Son múltiples los trabajos que demuestran la superioridad de los IBP sobre los AntiH<sub>2</sub> en la curación de la úlcera duodenal y gástrica. Dosis de 20 mg/día de omeprazol, 40 mg/día de pantoprazol, 30 mg/día de lansoprazol y 20 mg/día de rabeprazol durante cuatro semanas para la úlcera duodenal y ocho semanas para la úlcera gástrica son las recomendadas. No existen datos concluyentes sobre el beneficio de un particular IBP respecto al resto en la curación de la úlcera gastroduodenal (10)

### 2. - Erradicación de *Helicobacter pylori*:

El descubrimiento del papel del *H. Pylori* en la etiopatogenia y la recidiva de la úlcera péptica ha supuesto un cambio significativo en el protocolo del tratamiento de ésta. La reducción de la tasa de recidiva de la enfermedad ulcerosa a 1-3% al año justifica el tratamiento erradicador. El tratamiento óptimo para la infección por *H.*



*Pylori* continúa siendo un área de continua investigación. En la actualidad los regímenes terapéuticos más recomendados son los que combinan durante 7-10 días la triple terapia (IBP a dosis estándar, dos veces al día y dos antibióticos).

### 3. - Enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE):

Numerosos estudios han documentado la marcada eficacia de los IBP tanto en el control de los síntomas por reflujo como en la curación de la esofagitis, con una eficacia superior a la ofrecida por los AntiH<sub>2</sub> (11). Por regla general una dosis estándar de IBP (20 mg de omeprazol, 40 mg de pantoprazol, 30 mg de lansoprazol, 20 mg de rabeprazol) en ayuno suele ser suficiente para aliviar los síntomas de reflujo y curar la esofagitis hasta en un 85-90% de pacientes aunque ante un fracaso terapéutico se debe considerar doblar la dosis de estos fármacos.

Los IBP son igualmente recomendables en el tratamiento de mantenimiento y control de las recidivas de la enfermedad así como en las complicaciones de ésta como la estenosis péptica, el esófago de Barrett y los síntomas extraesofágicos (dolor torácico no cardíaco, laringitis crónica, asma, tos).

No existen diferencias entre los IBP disponibles actualmente para uso clínico (omeprazol, lansoprazol, pantoprazol, rabeprazol y esomeprazol) en la ERGE (12).

### 4. - Tratamiento y profilaxis de las úlceras por AINE:

Los IBP son también efectivos en la curación y prevención de lesiones gastrointestinales en pacientes de alto riesgo en tratamiento con AINE. Dosis diarias de 20 mg de Omeprazol son superiores a la Ranitidina y Misoprostol en la curación y prevención de úlceras y erosiones con mejor control sintomático en consumidores de AINE (13, 14).

Se consideran factores de riesgo de gastropatía por AINE (15) (en orden de importancia):

1. - Historia ulcerosa previa/complicaciones previas
2. - Características del AINE: Dosis altas, asociación de varios AINE, asociación con corticoides, asociación con anticoagulantes
3. - Edad > 60 años: a mayor edad mayor riesgo
4. - Enfermedad concomitante grave, enfermedad cardiovascular.

### 5. - Síndrome de Zollinger-Ellison:

Los pacientes con S. de Zollinger –Ellison requieren antisecreción a altas dosis. El tratamiento inicial hasta la definitiva resección quirúrgica del gastrinoma son los IBP, por lo general, a doble dosis de la estándar (40 mg de omeprazol o rabeprazol, 60 mg de lansoprazol, 80 mg de pantoprazol, en una sola toma antes del desayuno) que se irá disminuyendo o aumentando en función de los niveles de secreción ácida basal.

### 6. -Dispepsia:

Tanto los anti-H<sub>2</sub> como los IBP se han mostrado superiores al placebo en la desaparición y/o mejora de los síntomas de la dispepsia funcional. No se dispone sin embargo de suficientes estudios que muestren si existen diferencias entre ellos. Parece ser que los IBP son más eficaces entre los pacientes que presentan síntomas ulcerosos que entre los que presentan síntomas de dismotilidad y la estrategia inicial mediante el tratamiento empírico con IBP se ha mostrado eficaz en la mejora de los síntomas (16).



#### 7. - Profilaxis de las úlceras por stress:

Las úlceras por stress son una causa importante de morbilidad y mortalidad en UCI, en especial pacientes con ventilación mecánica, coagulopatía, shock, sepsis, fallo hepático, fallo renal, politraumatismo, quemaduras de más del 35% de la superficie corporal, trasplantados, traumatismos craneales o medulares, fallo multiorgánico o antecedentes de enfermedad ulcerosa o sangrado digestivo. En todos ellos estaría indicada la profilaxis. La mayoría de los trabajos disponibles emplean los anti-H<sub>2</sub> o el sucralfato como profilaxis del sangrado por úlcera de stress con buenos resultados. No obstante, recientes publicaciones hablan ya del beneficio adicional que pudiera ofrecer una supresión ácida más potente con los IBP, sin el temido riesgo de la neumonía nosocomial (17).

#### 8. - Hemorragia digestiva alta no varicosa:

Los fármacos antisecretores se utilizan habitualmente en el tratamiento de la hemorragia por úlcera péptica, aunque los numerosos ensayos clínicos publicados hasta la actualidad no hayan podido demostrar su efecto beneficioso. La mayoría de estudios incluyen un número insuficiente de pacientes y su heterogeneidad los hace difícilmente comparables. No obstante, algunos estudios más recientes sugieren que la inhibición intensa de la secreción ácida gástrica, mediante la utilización de IBP, podría tener un efecto beneficioso en pacientes seleccionados.

Existen evidencias que indican que el ácido gástrico y la pepsina alteran el mecanismo normal de formación del coágulo en la lesión sangrante y aceleran el proceso de fibrinólisis. A un valor de pH gástrico de 6 se prolonga el tiempo de formación del agregado plaquetario y del coágulo de fibrina, mientras que a un pH  $\leq 5$  estos procesos hemostáticos están completamente abolidos. El empleo de fármacos antisecretores se basa en su capacidad de aumentar el pH intragástrico (de forma ideal a un valor superior a 6 de forma sostenida) para optimizar los mecanismos hemostáticos sobre la lesión y prevenir la recurrencia del sangrado. En este sentido, son numerosos los estudios que confirman la eficacia, tanto del omeprazol como el pantoprazol administrados en forma de bolo iv de 80 mg seguido de una infusión continua de 8 mg/h, en conseguir un ph  $> 6$  durante más del 90 % del tiempo de administración (18), constituyendo una alternativa adecuada y posiblemente superior a la administración de Anti-H<sub>2</sub> intravenoso (19). Los trabajos con el uso de pantoprazol intravenoso, aunque más limitados, parecen ofrecer datos similares (20). La administración de altas dosis de IBP por vía iv en infusión continua reduce la incidencia de recidiva hemorrágica y la necesidad de cirugía. Hay estudios que también muestran estos resultados con la administración de omeprazol oral a altas dosis dos veces al día (40 mg/12 h) en pacientes sin terapéutica endoscópica (21).

Se ha evaluado además la posible utilidad del tratamiento complementario con IBP tras la terapia endoscópica en úlceras de alto riesgo, mostrándose que el omeprazol, administrado a dosis elevadas por vía intravenosa, puede reducir la incidencia de recidiva hemorrágica, necesidad de transfusión y de cirugía tras el tratamiento endoscópico hemostático de úlceras pépticas de alto riesgo de recidiva (22), siendo además un tratamiento coste-efectivo (23).

Considerando los datos actualmente disponibles, el tratamiento más recomendado en pacientes con hemorragia digestiva aguda por úlcera péptica serían los IBP por vía intravenosa (omeprazol o pantoprazol) administrados tras el tratamiento



endoscópico.

#### USO DE LOS IBP POR VIA INTRAVENOSA:

Todos los IBP están disponibles en presentación oral. En el caso de omeprazol y pantoprazol, se dispone además de formulación intravenosa. Sin embargo, las indicaciones precisas para el uso de estos IBP por vía intravenosa no están firmemente establecidas y siempre que sea posible, la vía oral es de elección. Dos situaciones claras en las que el uso de las formulaciones intravenosas estaría recomendado son la hemorragia gastrointestinal aguda y pacientes con indicación de tratamiento con IBP en los que no fuera posible su administración por vía oral o estuviera desaconsejada esta vía (ej. , Pacientes en estado crítico, que presentan algún tipo de incapacidad para la deglución- absorción, etc).

#### 1. - Hemorragia digestiva alta aguda por úlcera péptica:

Indicaciones:

Pacientes con alto riesgo de recidiva hemorrágica (hemorragia activa, vaso visible no sangrante, coágulo adherido) tras el tratamiento endoscópico hemostático.

Pacientes con riesgo elevado de fracaso del tratamiento endoscópico (shock hipovolémico, úlcera de cara posterior del bulbo duodenal o parte alta de curvatura menor gástrica, úlcera > 2 cm, hemorragia activa).

Es poco probable que la administración intravenosa de IBP aporte beneficios en pacientes sin sangrado activo o sin estigmas endoscópicos de alto riesgo de recidiva hemorrágica. En estos casos la tasa de recurrencia es muy baja y en ellos el principal objetivo del tratamiento debiera ser la cicatrización ulcerosa (a las dosis habituales) y la eliminación de los factores de riesgo que pudieran estar implicados (*Helicobacter pylori*, AINE.). Emplear la vía oral

La administración en perfusión intravenosa de los IBP en la prevención de hemorragia por úlceras de stress no está aún determinada. Emplear la vía oral.

Dosis:

Bolo iv inicial de omeprazol o pantoprazol de 80 mg seguido de una infusión continua de 8 mg/h durante 72 horas. Pasadas las 72 horas se administra el IBP por vía oral a las dosis recomendadas según el proceso de base (úlcera duodenal, gástrica, ERGE, Infección por *H. Pylori*...). Si la vía oral no fuese posible se administraría por vía intravenosa (40 mg iv/día).

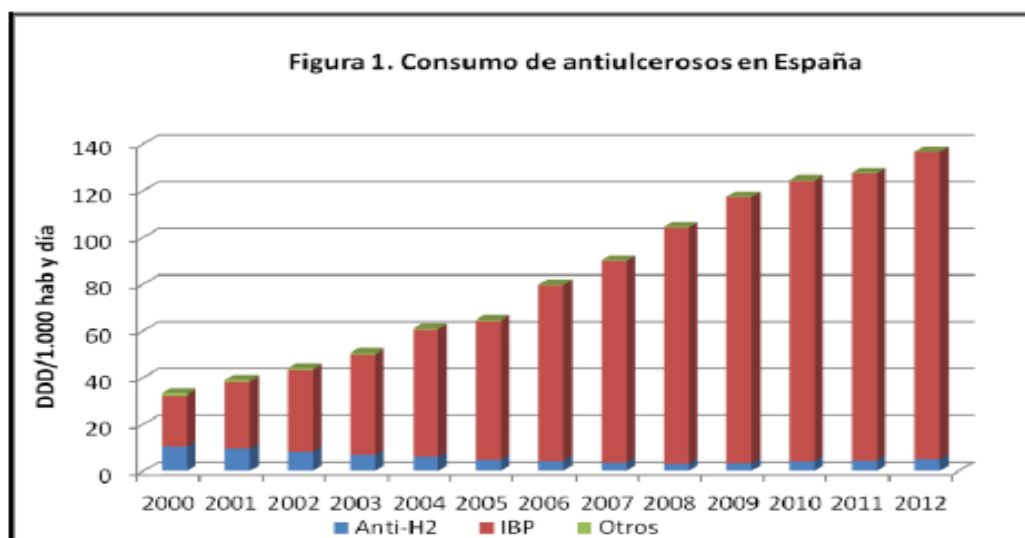
#### 2. - Pacientes con necesidad de IBP con intolerancia/ imposibilidad de la administración por vía oral:

En los pacientes con indicación de tratamiento antisecretor en que la vía oral no sea posible se administra el IBP por vía intravenosa (dosis de 40 mg/ 24 h ó 40 mg / 12 h, según la patología y el grado de inhibición de la secreción ácida que se precise).

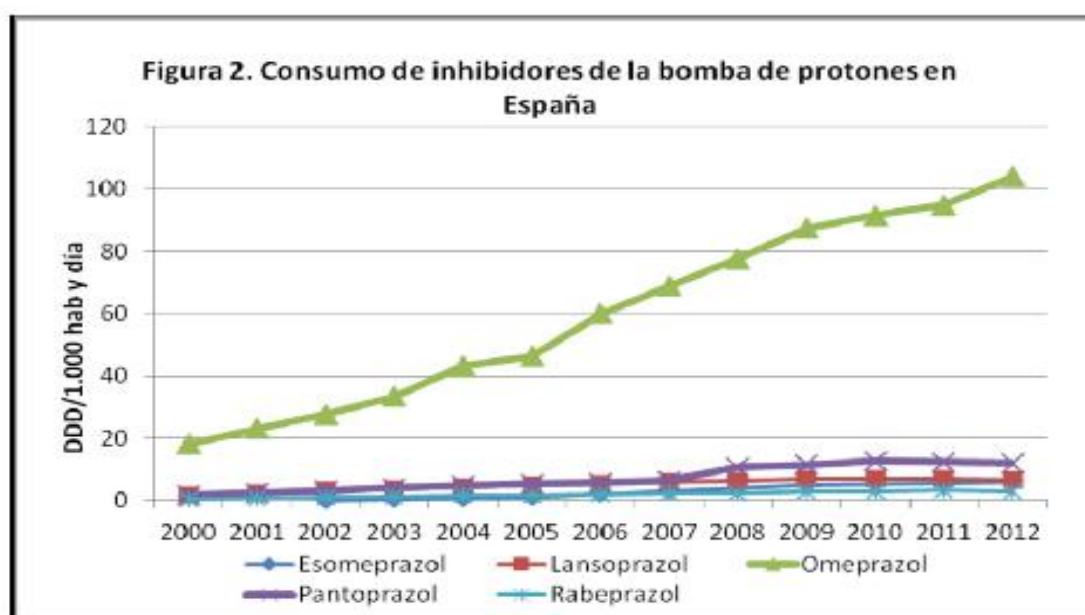


## 2.-PROBLEMA Y PORQUE DEL ESTUDIO:

El consumo de antiulcerosos en España ha pasado de 33,3 DHD en 2000 a 136,8 DHD en 2012 (**(tabla 2 anexo 1) y (figura 1)**), lo que supone un incremento de 310,4%, en parte explicado por el aumento del consumo de IBP (más del 500%). Estos últimos son el grupo más utilizado en todo el periodo, y ha pasado de representar el 65,4% del consumo total de antiulcerosos en el 2000 al 96,2% en el 2012.



Entre los IBP el más utilizado es omeprazol, con 18,1 DHD en 2000 y 104,0 DHD en 2012. En el año 2012 omeprazol representó el 79,1% del consumo de los IBP y el 76,1% del consumo del total del grupo de antiulcerosos. El resto de IBP (esomeprazol, lansoprazol, pantoprazol y rabeprazol) también han aumentado en este periodo aunque en menor medida que omeprazol en términos absolutos (figura 2). (24)





Cabría preguntarse si existen razones para justificar un uso tan amplio de los IBP en nuestro medio, y cuál es el motivo de esta diferencia respecto a otros países, pues parece poco probable que la razón sea la diferencia en las prevalencias de las patologías en las que están indicados. En un estudio observacional de prescripción-indicación de IBP realizado en nuestro país en el año 2003, la prescripción de IBP en Atención Primaria se ajustó sólo en un 36,4% a las indicaciones aprobadas(25) . Se han apuntado algunas posibles causas del uso excesivo de IBP, como la elevada utilización de AINE a largo plazo, el envejecimiento de la población, el uso en indicaciones «poco precisas» o incluso en afecciones gástricas menores...

Lo cierto es que el uso de los IBP ha trascendido del ámbito estrictamente clínico, y se ha banalizado hasta convertirlos en un artículo de consumo (el «protector»), que los usuarios se recomiendan entre sí al igual que harían con un cosmético. A ello ha contribuido el bajo coste del envase de omeprazol, como consecuencia de las sucesivas bajadas de precios, quizá también la relativa facilidad con que a veces se obtienen los IBP sin receta y la propia automedicación. Por otra parte, la etiqueta de «fármacos eficaces y seguros» puede llevar a veces al prescriptor a infravalorar los riesgos, olvidando que, como ocurre con todos los fármacos, también los IBP tienen efectos adversos, por lo que su prescripción no debería hacerse sin una indicación clara. En este sentido, recientemente se han publicado datos que asocian el tratamiento prolongado con IBP a efectos adversos poco frecuentes pero potencialmente graves. (26) **(anexo 2 efectos adversos e interacciones)**

La hipótesis del trabajo es determinar en nuestro medio la frecuencia de indicación inadecuada en el consumo de IBP en pacientes que acuden a la oficina de farmacia, considerando que en la literatura médica la frecuencia de indicación inadecuada en el consumo de IBP es superior al 60 % en la Atención Primaria española.

Luego comienzo la realización de este estudio con el deseo de descubrir si en la comunidad madrileña que acude a la oficina de farmacia se utilizan de manera correcta o no los inhibidores de la bomba de protones.

### **3.-MATERIAL Y MÉTODOS:**

Para la elaboración del trabajo se ha realizado una revisión bibliográfica de una base de datos de PubMed en la que los criterios de inclusión fueron los siguientes:

- Artículos escritos en español o inglés
- Ensayos clínicos y revisiones bibliográficas que estaban dentro de los criterios de búsqueda “inhibidores de la bomba de protones”, “omeprazol”, “lansoprazol”, “pantoprazol”, “esomeprazol” y “rabeprazol”, seleccionando las partes más relevantes acerca de farmacocinética, farmacodinámica, mecanismo de acción e indicaciones.

Además me puse en contacto con representantes de distintos laboratorios (Cinfa, Sandoz y Normon) que me proporcionaron datos acerca de uso de los distintos IBP y otros estudios acerca de interacciones y efectos adversos.

Por último me fijé en un estudio acerca del consumo de IBP en Atención Primaria España en el que analizaron diferentes variables acerca de los inhibidores de la bomba



de protones y llegaban a la conclusión de que en el 60% de casos estaban mal utilizados, por lo que me propuse descubrir cual era este porcentaje en oficina de farmacia sin tener en cuenta la duración del tratamiento e incluyendo también a pacientes no prescritos por un médico.

Para esto se ha diseñado una encuesta de seis preguntas (**Anexo 3**), la cual se ha realizado sobre los usuarios de una oficina de farmacia de la Comunidad de Madrid, seleccionando aquellos pacientes que, utilizaban inhibidores de la bomba de protones y se prestaban a la realización de la encuesta.

Con los datos obtenidos se ha realizado un análisis estadístico descriptivo para descubrir el porcentaje de IBP mal usados. Para ello, se ha elaborado una tabla descriptiva en la que aparecen datos como sexo, edad, prescripción médica, pauta, y tipo de IBP usado y una serie de gráficas en las que se reflejaron los porcentajes en relación a los datos obtenidos en las encuestas.

#### **4.-RESULTADOS:**

Tras la realización de las encuestas correspondientes ( $M = 74$ ), se obtuvieron una serie de resultados en referencia a los objetivos que se plantearon al comienzo del estudio.

En la tabla descriptiva podemos ver que los pacientes tratados en cuanto a sexo apenas muestran diferencias, hombres 52,70% y mujeres 47,30%.

En cuanto a la edad la población que más los utiliza son las personas entre 45 y 60 años (36,49%), seguida de las personas entre 31 y 45 años (29,73%), y las de mas de 60 años (20,27%). Por ultimo se encuentran las personas entre 15 y 30 años (13,51%).

La mayoría de los pacientes los utiliza bajo prescripción médica 79,53%.

El fármaco más usado ha sido el omeprazol de 20mg (71,62%) seguido del omeprazol 40mg (8'10%) y del pantoprazol 40 mg (5,40%).

La pauta de administración más frecuente es una dosis al dia 79,72%, seguida del uso esporádico 16,21%.

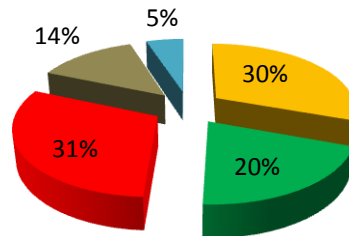


TABLA DESCRIPTIVA	PORCENTAJE (%)
<b>SEXO</b>	
Mujeres → 35	47,30%
Hombres → 39	52,70%
<b>EDAD</b>	
Entre 15-30 → 10	13,51%
Entre 31-45 → 22	29,73%
Entre 45-60 → 27	36,49%
+60 → 15	20,27%
<b>PRESCRITO POR EL MÉDICO</b>	
Si → 59	79,73%
No → 15	20,27%
<b>TIPOS DE FÁRMACO</b>	
Omeprazol 20 → 53	71,62%
40 → 6	8,10%
Esomeprazol 20 → 3	4,05%
Lansoprazol 15 → 1	1,35%
30 → 4	
Pantoprazol 40 → 7	5,40%
Rabeprazol	0%
<b>PAUTA ADMINISTRACIÓN</b>	
Esporádico → 12	16,21%
1 al día → 59	79,72%
2 al día → 2	2,70%
3 al día → 0	0%
+3 al día → 1	1,35%

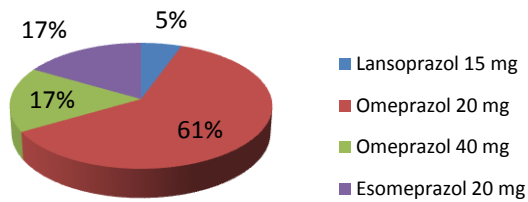


## Patologías con tto de IBP 1 vez/24h

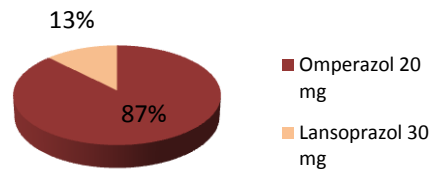
■ ERGE ■ UP ■ UP por AINES ■ DISPEPSIA ■ OTROS



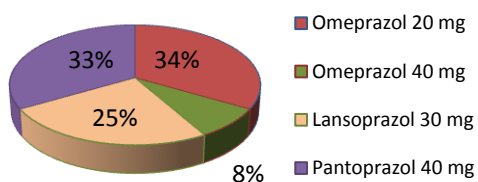
### 1 IBP/24h para ERGE



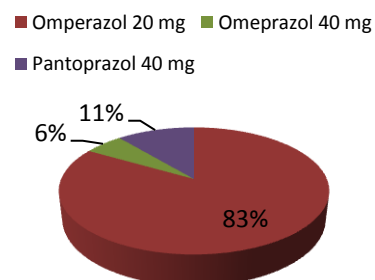
### 1 IBP/24h para Dispepsia



### 1 IBP/24 h para UP



### 1 IBP/24H para UP AINES





En el desglose de los pacientes tratados con una dosis diaria podemos ver que las dos patologías más frecuentes son ERGE y tratamiento y profilaxis de úlcera por AINES con 18 casos cada una.

En el caso de ERGE existen 4 pacientes que han sido mal indicados por parte del médico, tres con omeprazol de 40mg y uno con lansoprazol de 15mg.

En la profilaxis de úlcera por AINES se han encontrado 9 casos en los que estaban mal prescritos por parte del médico ya que los pacientes no padecían de úlceras previas, ni recibían dosis altas de AINES, ni tenían más de 60 años.

Posteriormente existen 12 pacientes tratados debido a úlcera péptica donde encontramos a otro tomando omeprazol de 40 mg, también incorrectamente indicado por parte del médico según las indicaciones oficiales.

Para el tratamiento de la dispepsia encontré a 8 pacientes todos correctamente indicados.

Por último existen 3 pacientes no prescritos que dicen utilizar todos los días estos fármacos pero ninguno bajo prescripción médica por lo que a falta de diagnóstico y prescripción están realizando un uso incorrecto.

Además existen 12 pacientes que toman algún IBP esporádicamente, en todos los casos sin prescripción médica y, por supuesto, mal utilizados.

Con dos dosis diarias existen dos pacientes uno con síndrome de Zollinger Ellison y otro con tratamiento frente a *helicobacter pylori*, en ambos casos bien utilizados.

Y existe un paciente que toma más de 3 dosis diarias sin prescripción y sin ningún tipo de patología diagnosticada, tan solo afirmaba tener ardor de estómago.

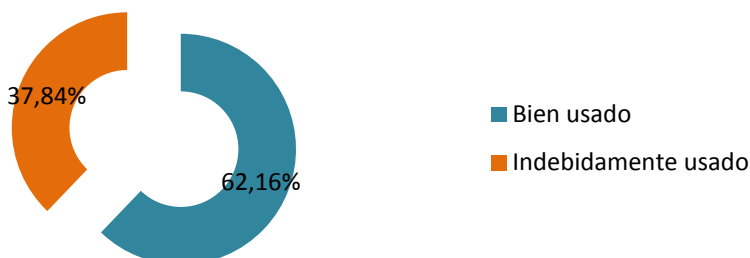
## IBP bajo prescripción médica



La mayoría de los pacientes toma los fármacos bajo prescripción medica, 76,27% vs 23,73%



## Uso de IBP incluyendo no prescritos



Por último podemos ver que un 62,16% de pacientes utiliza este grupo de fármacos de manera correcta.

### 6.- DISCUSIÓN:

En cuanto a sexo y edad no he podido encontrar diferencias significativas ya que el uso de estos fármacos es muy similar.

El fármaco más usado del estudio con mucha diferencia ha sido el omeprazol de 20 mg, considero que es debido a que estas moléculas tienen un perfil de seguridad/eficacia muy similar y éste es con diferencia el más barato de todos, así que esto supone un ahorro importante para la sanidad y para los propios pacientes.

La pauta más frecuente es la de una toma diaria, lo cuál se corresponde con que la mayoría de patologías se tratan de esta manera, así que existe una concordancia de datos.

Las patologías más frecuentes que aparecen en el estudio son el ERGE y la profilaxis o tratamiento de úlcera por AINES. Con respecto al ERGE es un trastorno patológico bastante común en la sociedad y en este caso podemos ver que según las indicaciones de IBP existen 4 pacientes de 18 mal medicados, al ser una patología tan común pienso que el médico prescriptor habrá valorado otro tipo de variables a la hora de indicar el medicamento como aumento de dosis debido a que no tenía efecto o cambio de fármaco para ver si respondía mejor al tratamiento.



En el caso de profilaxis de úlcera por AINES de los 18 pacientes que participaron en el estudio 9 estaban mal prescritos, en este caso si creo que existe un abuso de estos fármacos, ya que bajo mi punto de vista existen muchos médicos que cuando les llega un paciente polimedicado indiferentemente de los factores de riesgo que son: pacientes con más de 60 años, o que reciban altas dosis de AINES, o que padezca de una úlcera previa le prescriben un “protector de estómago” cuando muchas veces no existen factores de riesgo o ni siquiera utilizan fármacos que se metabolizan en el estómago.

También quiero resaltar que existen 15 pacientes (11,1%) que utilizan estos fármacos sin prescripción y además de una manera incorrecta, en este aspecto pienso que “los boticarios” deberíamos, primero, no dispensar ningún tipo de medicamento que requiera prescripción médica sin ella y ofrecer alternativas al paciente que puedan mejorar su sintomatología sin receta, y en el caso de que esto no fuera posible recomendarlos la visita a un médico, y segundo, comentar que el farmacéutico debería intentar mejorar en este aspecto y no sólo ofrecer el servicio de dispensación, deberíamos realizar un trabajo de comunicación con el paciente, involucrarnos más y ofrecer una atención más personalizada, ya que todos los medicamentos por seguros que parezcan tienen sus riesgos. Pienso que tenemos un gran potencial, que debemos aprovechar más para mejorar la salud del paciente.

Los pacientes que acudieron a la oficina de farmacia bajo prescripción estaban bien prescritos en el 76,27% de casos. A pesar de ser un porcentaje alto de casos bien usados considero que los médicos deberían ser más estrictos en la prescripción ya que a pesar de ser fármacos a priori bastante seguros y eficaces tienen sus efectos adversos y últimamente han aparecido nuevas RAM debido a su uso diario durante más de dos años en donde aparecen deficiencias vitamínicas. Su consumo se ha asociado a una deficiencia de vitamina B12 que puede generar demencia, daño neurológico, anemia y otras complicaciones. Los primeros síntomas son debilidad y cansancio por lo que resulta bastante difícil asociarlos al consumo de estos fármacos. La absorción de vitamina B12 se produce debido a la acción del ácido gástrico que lo libera de los alimentos y permite su absorción, estos fármacos al disminuir el ácido gástrico reducen la absorción de esta vitamina y generan las patologías antes mencionadas. (27)

Sí tenemos en cuenta todos los pacientes (también no prescritos) el porcentaje de personas que lo usa indebidamente sube a un 37,84% lo que nos indica que todos los pacientes que usan IBP sin prescripción lo hacen mal, ya sea por la pauta o porque no se utiliza para una indicación apropiada, o que no ha sido diagnosticada.





## **7.- CONCLUSIONES:**

Comencé el estudio con el objetivo de descubrir en que porcentaje se utilizaban bien o mal los IBP en oficina de farmacia, y lo concluyo afirmando que en mi estudio en el 62,16% de casos están bien utilizados, frente a un 37,84% de casos en los que se utiliza mal.



## BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Robinson M, Horn J. Clinical Pharmacology of Proton Pump Inhibitors. What the Practising Physician needs to know. *Drugs*. 2003; 63:2739-54. (Uso adecuado de IBPs)
- 2.- Prescrire Redaction. “Les inhibiteurs de la pompe à protons chez l’adulte”. *Rev Prescr* 2001; 21 (221): 687-692.
- 3.- Clissold SP, Campoli-Richards DM. Omeprazol. Preliminary Review of its Pharmacodynamic and Pharmacokinetic Properties, and Therapeutic Potential in Peptic Ulcer Disease and Zollinger-Ellison Syndrome. *Drugs* 1986;32:15-47.
- 4.- Wallmark B. Omeprazole: mode of action and effect on acid secretion in animals. *Scand J Gastroenterol* 1989;166 (Suppl 12):8.
- 5.- Creutzfeld WC, Blum AL. Safety of omeprazole (letter). *Lancet* 1994;343:1098.
- 6.- Lai KC, et al: “Lansoprazole for the prevention of recurrences of ulcer complications from long-term low-dose aspirin use”. *N Engl J Med* 2002; 346 (26): 2033-2038.
- 7.-Esomeprazole (Nexium). *The Medical Letter* 2001; 43 (1103): 36-37.
- 8.-Pantoprazole . *The Medical Letter* 2000; 22 (18): 83-84.
- 9.- Prescrire Redaction. “Les inhibiteurs de la pompe à protons chez l’adulte”. *Rev Prescr* 2001; 21 (221): 687-692.
- 10.- Richardson P, Hawkey CJ, Stack WA. Proton pump inhibitors. Pharmacology and rationale for use in gastrointestinal disorders. *Drugs* 1998; 56 (3): 307-35.
11. - Chiba, N, De Gara, CJ, Wilkinson, JM, Hunt, RH. Speed of healing and symptom relief in grade II to IV gastroesophageal reflux disease: A meta-analysis. *Gastroenterology* 1997; 112 (6): 1798-810.
12. - Grupo de trabajo de la guía de práctica clínica sobre ERGE. Manejo del paciente con ERGE. Guía de práctica clínica. Barcelona: Asociación Española de Gastroenterología, Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria y Centro Cochrane Iberoamericano; 2001.
13. - Yeomans, ND, Tulassay, Z, Juhász, L et al. A comparison of omeprazole with ranitidine for ulcers associated with nonsteroidal antiinflammatory drugs. *N Engl J Med* 1998; 338(11): 719-26.
14. - Hawkey CJ, Karrasch JA, Szczepański L, Walker D, Barkun A, Swannell AJ et al. Omeprazole compared with misoprostol for ulcers associated with nonsteroidal antiinflammatory drugs. *N Engl J Med* 1998; 338(11): 727.



15. - Lanas A, Arroyo MT. Estrategias en la prevención de la gastropatía por AINE. *Gastroenterol y Hepatol* 1998; 21 (3): 48-54.
16. - Grupo de trabajo de la guía de práctica clínica sobre dispepsia. Manejo del paciente con dispepsia. Guía de práctica clínica. Barcelona: Asociación Española de Gastroenterología, Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria y Centro Cochrane Iberoamericano; 2003.
17. - Yang YX, Lewis JD. Prevention and treatment of stress ulcers in critically ill patients. *Semin Gastrointest Dis.* 2003 14 (1): 11-9.
18. - Feu F, Brullet E, Calvet X, Fernández-Llamazares J, Guardiola J, Moreno P, Panadés A, Saló J, Saperas E, Villanueva C y Planas R. Recomendaciones para el diagnóstico y el tratamiento de la hemorragia alta aguda no varicosa. *Gastroenterol y Hepatol* 2003; 2: 70-85.
19. - Huggins RM, Scates AC, Latour JK. Intravenous proton-pump inhibitor versus H2-antagonist for treatment of GI bleeding. *Ann Pharmacother.* 2003; 37 (3): 433-7.
20. - Cheer SM, Prakash A, Faulds D, Lamb HM. Pantoprazole: an update of its pharmacological properties and therapeutic use in the management of acid-related disorders. *Drugs* 2003; 63 (1): 101-33.
21. - Khuroo MS, Yattoo GN, Javid G, Khan BA, Shah AA, Gulzar GM, et al. A comparison of omeprazole and placebo for bleeding peptic ulcer. *N Engl J Med* 1997; 336: 1054-8.
22. - Lau JY, Sung JJ, Lee KK, Yung MY, Wong SK, Wu JC et al. Effect of intravenous omeprazole on recurrent bleeding after endoscopic treatment of bleeding peptic ulcers. *N Engl J Med.* 2000; 343: 310-6.
23. - Lee KK, You JH, Wong IC, Kwong SK, Lau JY, Chan TY, Lau JT, Leung WY, Sung JJ, Chung SS. Cost- effectiveness analysis of high-dose omeprazole infusion as adjuvant therapy to endoscopic treatment of bleeding peptic ulcer. *Gastrointest Endosc.* 2003; 57 (2): 160-4.
- 24.- <http://aemps.es/medicamentosUsoHumano/observatorio/docs/antiulcerosos.pdf>
- 25.- De Burgos Lunar C, Novo del Castillo S, Llorente Díaz E, Salinero Fort MA. Estudio de prescripción-indicación de inhibidores de la bomba de protones. *Rev Clin Esp.* 2006;206(6):266-70.
- 26.- Prescrire Redaction. "Les inhibiteurs de la pompe à protons chez l'adulte". *Rev Prescr* 2001; 21 (221): 687-692.
- 27.- Ensayo clínico: Organización Káiser Permanente. (EEUU).



## ANEXO 1: Tabla 1 Consumo de antiulcerosos en España 2000-2012

Tabla 1. Utilización de antiulcerosos en España. Datos expresados en DDD/1.000 hab y día. Sistema Nacional de Salud.													
	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012
Cimetidina <sup>a</sup>	0,09	0,07	0,06	0,05	0,04	0,03	0,03	0,02	0,02	0,02	0,01	<0,01	<0,01
Famotidina	1,90	1,61	1,32	1,03	0,81	0,63	0,59	0,48	0,40	0,40	0,49	0,51	0,58
Famotidina/Mg hidróxido/Ca carbonato <sup>a</sup>		0,00	0,00	0,00	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	<0,01	0,00
Nizatidina <sup>b</sup>	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01			
Ranitidina	8,30	7,66	6,79	5,78	5,18	4,06	3,69	3,18	2,79	2,92	3,76	4,02	4,30
Ranitidina/citrato de bismuto <sup>c</sup>	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	<0,01	<0,01	0,00					
Roxatidina <sup>b</sup>	0,11	0,07	0,04	0,03	0,02	0,01	0,01	0,01	0,01	<0,01			
<b>Total Anti-H2</b>	<b>10,41</b>	<b>9,42</b>	<b>8,22</b>	<b>6,89</b>	<b>6,07</b>	<b>4,76</b>	<b>4,34</b>	<b>3,71</b>	<b>3,23</b>	<b>3,35</b>	<b>4,27</b>	<b>4,53</b>	<b>4,88</b>
Esomeprazol			0,03	0,30	0,52	1,07	1,90	2,83	3,85	4,92	5,42	5,61	5,94
Lansoprazol	1,77	2,46	3,14	3,76	4,26	4,87	5,39	5,87	6,33	6,96	7,09	6,82	6,55
Omeprazol	18,1	23,12	27,56	33,43	43,14	46,36	59,96	68,79	77,70	87,35	91,61	94,82	104,02
Pantoprazol	1,78	2,41	3,19	4,03	4,84	5,39	5,72	6,42	10,61	11,58	12,69	12,39	12,04
Rabeprazol	0,15	0,66	1,06	1,39	1,62	1,76	2,00	2,20	2,40	2,87	3,06	3,16	3,01
<b>Total IBP</b>	<b>21,81</b>	<b>28,65</b>	<b>34,98</b>	<b>42,91</b>	<b>54,38</b>	<b>59,45</b>	<b>74,97</b>	<b>86,11</b>	<b>100,89</b>	<b>113,67</b>	<b>119,86</b>	<b>122,78</b>	<b>131,57</b>
Misoprostol	0,06	0,05	0,03	0,02	0,02	0,02	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01
<b>Total Misoprostol</b>	<b>0,06</b>	<b>0,05</b>	<b>0,03</b>	<b>0,02</b>	<b>0,02</b>	<b>0,02</b>	<b>0,01</b>	<b>0,01</b>	<b>0,01</b>	<b>0,01</b>	<b>0,01</b>	<b>0,01</b>	<b>0,01</b>
Aceexamato zinc	0,57	0,49	0,42	0,33	0,23	0,17	0,14	0,12	0,11	0,09	0,08	0,07	0,07
Subcitrato de bismuto	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01
Sucrafato	0,42	0,37	0,34	0,31	0,29	0,27	0,25	0,25	0,26	0,27	0,28	0,28	0,24
Dosmalfato <sup>d</sup>	0,04	0,07	0,03	0,02	0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01
<b>Total otros</b>	<b>1,04</b>	<b>0,95</b>	<b>0,80</b>	<b>0,66</b>	<b>0,53</b>	<b>0,44</b>	<b>0,40</b>	<b>0,38</b>	<b>0,37</b>	<b>0,37</b>	<b>0,36</b>	<b>0,36</b>	<b>0,31</b>
<b>TOTAL GENERAL</b>	<b>33,33</b>	<b>39,06</b>	<b>44,03</b>	<b>50,49</b>	<b>61,00</b>	<b>64,66</b>	<b>79,72</b>	<b>90,21</b>	<b>104,50</b>	<b>117,40</b>	<b>124,50</b>	<b>127,68</b>	<b>136,77</b>

a) Autorización anulada en 2012, b) Autorización anulada en 2009, c) Autorización anulada en 2007, d) Autorización anulada en 2010



## ANEXO 2: EFECTOS ADVERSOS Y INTERACCIONES

Los IBP son fármacos seguros y bien tolerados.

Los efectos adversos más frecuentes son leves y reversibles: cefalea, náuseas, dolor abdominal, estreñimiento, flatulencia y diarrea. Sin embargo, recientemente se han publicado algunos estudios que los relacionan con posibles efectos adversos poco frecuentes, aunque potencialmente graves. Las limitaciones de dichos estudios no permiten generar una verdadera señal de alerta; no obstante, la extensión de la población expuesta a estos medicamentos obliga a tener en cuenta estos efectos a la hora de prescribirlos y reevaluar periódicamente la necesidad de los mismos.

### 1.-Hipersecreción ácida de rebote:

La hipersecreción ácida de rebote consiste en el incremento de la secreción de ácido gástrico por encima de los niveles previos al tratamiento, que se produce tras la interrupción de la terapia antisecretora. Aunque inicialmente controvertido, hay estudios que señalan este efecto. Así, en un ensayo clínico doble ciego controlado con placebo(1), realizado en 120 voluntarios sanos que nunca habían tenido molestias de acidez, regurgitación o dispepsia, se observó que el tratamiento con IBP (esomeprazol 40 mg al día) durante 8 semanas indujo síntomas de acidez como pirosis, regurgitación ácida o dispepsia en el 44% de los sujetos (15% con placebo) durante el mes siguiente a la finalización del tratamiento; la diferencia fue estadísticamente significativa a partir de la semana 10. La hipersecreción ácida de rebote es probable que se dé con todos los antisecretores y, aunque son necesarios más estudios, parece que la magnitud del efecto se relaciona con el grado y la duración de la inhibición de la secreción(2). La relevancia clínica de este fenómeno fisiológico radica en que, por un lado, podría contribuir al aumento del uso de IBP («la pescadilla que se muerde la cola»), ya que sería difícil interrumpir el tratamiento, y por otro, con el uso indiscriminado de los IBP para tratar síntomas ambiguos no relacionados directamente con la acidez podría producirse el efecto paradójico de crear la enfermedad que justamente trata de paliar el IBP(10)

### 2.-Riesgo de fractura(3):

Se ha sugerido que los IBP podrían alterar la absorción del calcio y, a largo plazo, aumentarían la pérdida de masa ósea y el riesgo de fractura. Los resultados de estudios recientes sugieren que el uso de IBP se asocia a un aumento del riesgo de fracturas osteoporóticas. Así, un estudio observacional realizado en personas mayores de 50 años, mostró un aumento del 44 % en el riesgo de fractura de cadera en los pacientes tratados con IBP durante más de un año frente a los no tratados. La tasa de incidencia de fractura de cadera entre los tratados con IBP fue de 4 por 1.000 personas y año, mientras que entre los no tratados fue de 1,8 por 1.000 personas y año. Otros estudios obtienen resultados similares y de la misma magnitud, lo que, unido a la existencia de plausibilidad biológica, apoya la verosimilitud de la asociación. En algunos estudios, pero no en todos, el riesgo aumentaba con la dosis del IBP y con la duración del



tratamiento. Como limitaciones, se trata de estudios observacionales, por lo que es posible que otros factores hayan podido contribuir al aumento observado en el riesgo de fractura y tampoco la fuerza de la asociación es muy grande ( $RR < 2$ ).

Por tanto se recomienda una ingesta adecuada de calcio cuando se prescribe un IBP a largo plazo, ya que el riesgo de fractura parece aumentar.

### 3.-Nefritis intersticial aguda(4,5)

En los últimos años, varias publicaciones de centros de Farmacovigilancia señalan a los IBP como posibles causantes de nefritis intersticial aguda (NIA). En la Unidad de Farmacovigilancia del País Vasco se recogieron 10 notificaciones durante el periodo 2000-2008, procedentes del Servicio de Nefrología del Hospital de Galdakao-Usansolo. La NIA por fármacos responde a un mecanismo autoinmune, en el que el fármaco activa el sistema inmune que produce el daño renal. Principalmente se relaciona con AINE, analgésicos y antibióticos, pero a la vista de los últimos datos, habría que considerar también a los IBP. El tiempo necesario para desarrollar la NIA es variable, desde horas a meses. La recuperación ocurre generalmente con la retirada del tratamiento, pero a veces puede no ser completa. Se desconoce si un paciente que ha desarrollado NIA con un IBP puede ser tratado posteriormente de una manera segura con otro IBP.

### 4.- Infecciones(4,6)

Los IBP pueden aumentar el riesgo de infecciones entéricas debido a la alteración en la flora bacteriana intestinal provocada por la supresión de la secreción ácida. En una revisión sistemática, el uso de IBP se asoció con un ligero aumento de infecciones por *C. difficile* [ $RR 2,05 (1,47-2,85)$ ]. Aunque la infección nosocomial por *C. difficile* es una cuestión clínicamente importante, es probable que medidas de higiene y de lavado de manos contribuyan mejor al control de dicha infección que cualquier restricción en el uso de los IBP. La secreción de ácido gástrico disminuida también puede promover la colonización gástrica por microorganismos y posiblemente la invasión pulmonar por aspiración, causando neumonía. Algunos estudios observacionales muestran un pequeño aumento de la incidencia de neumonías en pacientes tratados con IBP, si bien el diagnóstico de ERGE, que se asocia por sí mismo con un riesgo aumentado de neumonía, puede ser un factor de confusión. Por tanto, la relación causal no está establecida.

### 5.- Déficit de vitamina B12 y hierro(7)

Debido a la inhibición de la secreción ácida, existe un riesgo teórico de que disminuya la absorción de algunos nutrientes como el hierro, la vitamina B12 o el calcio. Sin embargo, la evidencia que asocia el déficit de vitamina B12 con el tratamiento a largo plazo de IBP se basa en estudios observacionales retrospectivos de reducido tamaño muestral y los resultados obtenidos son dispares. En la práctica, este déficit es poco probable en los pacientes en tratamiento con IBP si la dieta es adecuada(4). Tampoco se



ha demostrado clínicamente la relación entre el déficit de hierro y el uso de IBP. Por lo tanto, actualmente no está justificada la monitorización rutinaria de niveles de vitamina B12 ni de hierro en pacientes en tratamiento continuado con IBP.

#### 6.- Cáncer(4,8)

Una de las preocupaciones relacionadas con los IBP es la inducción de hipergastrinemia y el desarrollo de tumores carcinoides en ratas. Sin embargo, estas observaciones no se han confirmado en humanos y no hay evidencias sólidas que impliquen a los IBP en el desarrollo de lesiones malignas o premalignas en el tracto gastrointestinal humano. Sí existen algunos estudios en los que se puede ver una asociación del uso de IBP con cáncer gástrico, pero probablemente se debe a factores de confusión por indicación (pacientes con úlceras gástricas o infectados por *H. pylori*, que son factores de riesgo para cáncer gástrico).

En cuanto a las interacciones con otros fármacos, pueden producirse a través de dos mecanismos:

- El primero se debe a la alteración del pH gástrico, lo que puede alterar la absorción de ciertos fármacos. Así, el uso de IBP disminuirá la absorción de ketoconazol, itraconazol, vitamina B12 y calcio. Por el contrario, aumentará la absorción de digoxina, furosemida, ácido acetilsalicílico y nifedipino6.
- El segundo mecanismo se debe a la metabolización hepática de los IBP a través de los citocromos CYP2C19 y CYP3A4, lo que puede prolongar la eliminación de fármacos como la fenitoína, el diazepam, algunos antagonistas de la vitamina K (como la warfarina o el acenocumarol) y benzodiazepinas con metabolismo hepático por el citocromo p450 (como flurazepam y triazolam pero no lorazepam u oxazepam). El rabeprazol y pantoprazol son los fármacos del grupo con menor riesgo teórico de interacción.

Importante en este segundo caso su interacción con el clopidogrel



## INTERACCION CON CLOPIDOGREL

Las pequeñas variaciones farmacocinéticas pueden ser importantes en el caso de interacciones con algunos fármacos como el clopidogrel, como podemos observar en el siguiente anexo:

Según las guías de práctica clínica, la utilización de clopidogrel como antiagregante se recomienda como alternativa al ácido acetilsalicílico, y en el síndrome coronario agudo en terapia de doble antiagregación con ácido acetilsalicílico. En este último caso se recomienda la gastroprotección, puesto que el riesgo de sangrado gastrointestinal se potencia por encima de los riesgos individuales de ambos fármacos (9). El clopidogrel es un profármaco que se transforma en su metabolito activo por medio del enzima CYP 2C19. Los IBP, principalmente omeprazol y esomeprazol, inhiben el enzima CYP 2C19 y cabe, por tanto, esperar que disminuyan el efecto antiagregante del clopidogrel. Existe cierta confusión sobre la conveniencia o no de utilizar los IBP junto con clopidogrel, debido a que a lo largo del 2009 han aparecido en la literatura médica diversas referencias de la posible interacción entre ambos, con información contradictoria:

Junio 2009: La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) emite una nota informativa(10) desaconsejando el uso de IBP en pacientes en tratamiento con clopidogrel, a menos que sea estrictamente necesario, por la posible reducción del efecto antiagregante y disminución de eficacia del clopidogrel. Los datos en los que se basa la AEMPS para publicar la nota procedían de estudios observacionales en los que se había visto un aumento de eventos cardiovasculares en pacientes en tratamiento concomitante con estos fármacos.

Septiembre 2009: Se publican los resultados de ensayos clínicos aleatorizados en los que se constata que, si bien la interacción se da a nivel farmacodinámico y se evidencia una disminución del efecto antiagregante, ésta carecería de relevancia clínica, ya que la tasa de eventos cardiovasculares no fue distinta en los pacientes tratados con la combinación de IBP+clopidogrel frente al clopidogrel solo(11). Sin embargo, los ensayos clínicos tenían sus limitaciones, por no haber sido diseñados específicamente para ver los efectos de esta interacción.

Posteriormente se conocen los resultados preliminares del ensayo clínico COGENT-119, realizado en pacientes con doble antiagregación, que comparaba la eficacia de clopidogrel+ omeprazol frente a clopidogrel en la disminución de la incidencia de sangrado gastrointestinal y úlcera sintomática. Aunque se trataba de una variable secundaria, no se registró una diferencia significativa en eventos cardiovasculares (muerte cardiovascular, infarto no fatal, revascularización percutánea o quirúrgica o ictus isquémico) entre los dos grupos. El grupo tratado con clopidogrel más omeprazol tuvo menos eventos gastrointestinales. Como limitación, el estudio tuvo que ser interrumpido prematuramente, por lo que los resultados deben ser interpretados con cautela.

Noviembre 2009: se añade confusión al tema, con la Nota que emite la FDA(12). Esta Nota se basa en los resultados de estudios farmacodinámicos realizados por los fabricantes, en los que se observa que el tratamiento concomitante de clopidogrel con omeprazol disminuye el efecto antiagregante del clopidogrel hasta un 47%. Además, esta reducción se observa independientemente de la administración simultánea o separada por 12 horas, en contra de lo señalado en algún artículo de revisión previo(13), que sugería espaciar la administración de IBP y clopidogrel para evitar la interacción.





Como conclusión, recomienda evitar el uso concomitante de ambos fármacos y hace extensiva la advertencia a esomeprazol y a otros medicamentos que podrían causar la misma inhibición del enzima CYP 2C19 (cimetidina, fluconazol, ketoconazol, voriconazol, felbamato, fluoxetina, fluvoxamina, ticlopidina,..). Respecto al uso concomitante con el resto de IBP, no se hacen recomendaciones específicas por no existir suficiente información.

Diciembre 2009: un nuevo estudio retrospectivo(14) no encuentra evidencias concluyentes de una interacción de relevancia clínica entre los IBP y el clopidogrel. Aunque hubo un ligero aumento de eventos cardiovasculares en el grupo del tratamiento concomitante, las diferencias no fueron significativas.

Febrero-marzo 2010: Se publican nuevos estudios observacionales. En uno de ellos, prospectivo, realizado en 820 pacientes sometidos a intervención coronaria percutánea para implantar un stent liberador de fármaco, el uso concomitante de clopidogrel con un IBP se asoció a mayor riesgo de eventos cardiacos mayores y muerte al año de seguimiento. El estudio no tenía potencia suficiente para detectar posibles diferencias entre los distintos IBP utilizados(15).

Posteriormente, otro gran estudio de cohortes retrospectivo(16), con 20.596 pacientes que recibieron clopidogrel (7.593 de ellos asociado a IBP) tras hospitalización por enfermedad cardiocoronaria, no halló diferencias en la tasa de eventos cardiovasculares entre los pacientes que asociaron clopidogrel+ IBP frente a los que no lo asociaron. El estudio sí detectó diferencias en el riesgo de sangrado, que fue mayor entre los que utilizaron el clopidogrel solo. El pantoprazol fue el IBP más prescrito (62% de pacientes), seguido del omeprazol (9%), lo que según los autores puede haber influido en los resultados, ya que pantoprazol tiene efectos limitados sobre el CYP 2C19.

Marzo 2010: La Agencia Europea de Medicamentos (EMA) se pronuncia en contra de hacer extensiva la advertencia a todos los IBP(17). Al hilo de los resultados de los estudios farmacodinámicos, la EMA concluye que no hay evidencia robusta para confirmar que se trate de un efecto de clase y recomienda no hacer extensiva la advertencia a todos los IBP: por tanto, sólo el uso concomitante de clopidogrel con omeprazol y esomeprazol debe ser evitado. En definitiva, a fecha actual continúa la confusión sobre la relevancia clínica de la interacción, así como sobre la existencia o no de efecto de clase, aunque hay indicios de que puede haber diferencias entre los distintos IBP en función de su grado de inhibición sobre el CYP 2C19. Mientras no se disponga de evidencias más sólidas, parece adecuado seguir las siguientes recomendaciones:

- Utilizar ácido acetilsalicílico como antiagregante de elección. Sólo en caso de intolerancia o en terapia de doble antiagregación, utilizar clopidogrel. En pacientes de alto riesgo gastrointestinal es preferible utilizar ácido acetilsalicílico + omeprazol que cambiar a clopidogrel.
- En pacientes con doble antiagregación está recomendada la gastroprotección. Se debe valorar individualmente el riesgo de hemorragia digestiva alta. Entre los IBP, habría que evitar omeprazol y esomeprazol. El misoprostol y los AntiH2 (salvo cimetidina) pueden ser una alternativa, pero no hay suficiente evidencia para establecer la eficacia relativa de las diferentes estrategias.



## **BIBLIOGRAFÍA ANEXO 2:**

- 1.- Reimer C, Sondergaard B, Hilsted L, Bytzer P. Proton-pump inhibitor therapy induces acid-related symptoms in healthy volunteers after withdrawal of therapy. *Gastroenterology*. 2009;137:80-7.
- 2.- Soll A H. Physiology of gastric acid secretion. In: UpToDate, Feldman M (Ed), 2009.
- 3.- Inhibidores de la bomba de protones y posible riesgo de fractura. *Butlletí groc*. 2009;22(1):1-2.
- 4.- Nealis T B, Howden C W. Is there a dark side to long-term proton pump inhibitor therapy? *Am J Ther*. 2008;15(6):536-42.
- 5.- Anónimo. Nefritis intersticial aguda asociada a medicamentos. *Boletín Unidad de Farmacovigilancia del País Vasco*. 2009;27.  
[http://www.osanet.euskadi.net/r8520361/es/contenidos/informacion/boletines\\_farmaco/es\\_1237/adjuntos/Boletin\\_27\\_completo.pdf](http://www.osanet.euskadi.net/r8520361/es/contenidos/informacion/boletines_farmaco/es_1237/adjuntos/Boletin_27_completo.pdf)
- 6.- Leonard J, Marchall JK, Moayyedi P. Systematic review of the risk of enteric infection in patients taking acid suppression. *Am J Gastroenterol*. 2007;102:2047-56.
- 7.- Ali T, Roberts D N, Tierney W M. Long-term safety concerns with proton pump inhibitors. *Am J Med*. 2009;122: 896-903.
- 8.- Poulsen AH, Christensen S, McLaughlin JK, Thomsen RW, Sørensen HT, Olsen JH et al. Proton pump inhibitors and risk of gastric cancer: a population-based cohort study. *Br J Cancer*. 2009; 100:1503-7.
- 9.- Bhatt D L, Scheiman J, Abraham N S, Antman E M, Chan F K L, Furberg C D et al. ACCF/ACG/AHA Expert Consensus Document: Antiplatelets, NSAIDs, and gastrointestinal risk. *Circulation* [on-line]. 2008. [acceso 10 de febrero 2010]. Disponible en <http://cir.ahajournals.org>
- 10.- AEMPS. Posible interacción de clopidogrel con los inhibidores de la bomba de protones. [http://www.aemps.es/actividad/alertas /usoHumano/seguridad/NI\\_2009-07\\_clopidogrel.htm](http://www.aemps.es/actividad/alertas_usoHumano/seguridad/NI_2009-07_clopidogrel.htm)
- 11.- Sibbing D, Kastrati A. Risk of combining PPIs with thienopyridines: Fact or fiction? *Lancet*. 2009;374:952-3.
- 12.- Nota de la FDA 17 noviembre 2009. Disponible en: [http:// www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/DrugSafetyInformationforHeathcareProfessionals/ucm190787.htm](http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/DrugSafetyInformationforHeathcareProfessionals/ucm190787.htm)



- 13.- Laine L, Hennekens C. Proton pump inhibitor and clopidogrel interaction: fact or fiction? *Am J Gastroenterol*. 2010;105:34-41; doi:10.1038/ajg.2009.638;published online 10 november 2009.
- 14.- Rassen JA, Choudhry NK, Avorn J, Schneeweiss S. Cardiovascular outcomes and mortality in patients using clopidogrel with proton pump inhibitors after percutaneous coronary intervention or acute coronary syndrome. *Circulation*. 2009;120: 2322-9.
- 15.- Gaglia MA, Torguson R, Hanna N, Gonzalez MA, Collins SD, Syed AI et al. Relation of Proton Pump Inhibitors use after percutaneous coronary intervention with drug-eluting stents to outcomes. *Am J Cardiol* (article in press). 2010. Publicado el 5 de febrero en: [www.AJConline.org](http://www.AJConline.org). Doi:10.1016/j.amjcard.2009.10.063
- 16.- Ray WA, Murray KT, Griffin MR, Chung CP, Smalley WE, Hall K, et al. Outcomes with concurrent use of clopidogrel and proton-pump inhibitors. A cohort Study. *Ann Intern Med*. 2010;152:337-45.
- 17.- European Medicines Agency. Interaction between clopidogrel and proton-pump inhibitors. 17 marzo 2010. <http://www.ema.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/Plavix/17494810en.pdf>



### ANEXO 3: Encuesta IBPs

Sexo:

Hombre

Mujer

Edad:

15-30  31-45  45-60  >60

¿Qué fármaco consume?

Omeprazol  10mg  20mg  40mg

Esomeprazol  10mg  20mg

Lansoprazol  15mg  30mg

Pantoprazol  20mg  40mg

Rabeprazol  10mg  20mg

¿Lo consume indicado bajo prescripción médica?

SI

NO

¿Cuál es la pauta de administración?

1 al día  2 al día  3 al día  +3 al día  uso esporádico

¿Para que patología lo toma?

Úlcera péptica

Erradicación helicobacter pylori

Reflujo gasogástrico (ERGE)

Tratamiento y profilaxis de úlceras por AINES

en caso positivo, ¿está dentro de estos factores de riesgo? úlcera previa, dosis de aines altas, enfermedad cardiovascular concomitante grave

SI

NO

Síndrome de Zollinger-Ellison

Dispepsia

Úlcera por stress

Hemorragia digestiva alta no varicosa

Otro