

EL RIESGO DEL USO CRÓNICO DE INHIBIDORES DE LA BOMBA DE PROTONES

Los inhibidores de la bomba de protones (IBP) han sido un avance terapéutico enorme en las enfermedades gástricas. Sin embargo, se realiza un uso indebido de este grupo de medicamentos. En el Reino Unido, omeprazol ocupa el 80 % de todas las prescripciones de IBP sin razones suficientes que lo justifique. Este medicamento es un derivado bencilimidazólico sustituido, con alta potencia y selectividad en su acción inhibitoria de la secreción ácida gástrica, es un inhibidor específico de la bomba de hidrogeniones en la célula parietal gástrica. Actúa rápidamente y produce un control mediante la inhibición reversible de la secreción ácida del estómago, con sólo una dosis diaria.

USO CRÓNICO DE IBP

Desde su introducción hace más de quince años, el uso clínico de los medicamentos inhibidores de la bomba de protones se ha incrementado notoriamente. Las razones de esta situación son el aumento de pacientes con enfermedad por reflujo gastroesofágico y la necesidad de gastroprotección en consumidores crónicos de aspirina o de analgésicos antiinflamatorios no esteroideos. La mayoría de los pacientes usa los IBP por corto tiempo, sin embargo, se calcula que una tercera parte de ellos continúa su consumo por tiempo prolongado. Como sucede con todos los medicamentos, al utilizarse masivamente, comienzan a identificarse efectos adversos de los mismos; algunos de mucha significación clínica y otros que se encuentran en estudio. Es importante tener en cuenta que dentro de los efectos que pueden corresponder al uso prolongado de los IBP; se reconocen:

1- Interacción con Clopidogrel:

El clopidogrel es una prodroga usada para inhibir la agregación plaquetaria en pacientes con riesgo cardiovascular elevado. Posterior a su absorción, éste necesita ser convertido a metabolito activo por el citocromo P450 2C19. Algunos IBP, entre ellos el Omeprazol y el Esomeprazol, se metabolizan por la misma vía de éste citocromo, pueden competir así con la conversión del clopidogrel a su metabolito activo y por lo tanto provocar una reducción del efecto antiplaquetario del clopidogrel hasta en un 20%-40%.

2- Inhibición de “barrera” ácida gástrica.

La secreción de ácido gástrico es una parte importante en la barrera fisiológica que evita el paso de microorganismos al intestino; en el estómago e intestino superior hay muy poca proliferación bacteriana. El empleo de IBP incrementa el pH gástrico, retarda el vaciamiento gástrico, incrementa la translocación bacteriana, disminuye la viscosidad del moco gástrico, lo que lleva a un aumento de la carga bacteriana, así como cambio en la flora bacteriana gastrointestinal y respiratoria, incrementando el riesgo de infecciones respiratorias e intestinales y diarrea por Clostridium difficile.

3-Fractura de cadera y otros huesos

Se han analizado las bases fisiofarmacológicas y la evidencia clínica de una relación potencial entre la administración continuada de IBP y la aparición de osteoporosis y fracturas óseas. Ambas están claramente relacionadas con la homeostasis del calcio y son de gran importancia en pacientes de edad avanzada por su mal pronóstico general y las consecuencias invalidantes que conllevan. La solubilidad de las sales de calcio es dependiente del pH y el ambiente ácido en la luz gástrica facilita la liberación del ión calcio desde sales relativamente insolubles. El incremento del pH puede reducir la absorción de calcio (al igual que la de otros minerales, nutrientes o fármacos) y generar un déficit del mismo. Al disminuir la calcemia se incrementa la concentración plasmática de paratiroides (PTH) (también se aumenta directamente por la hipergastrinemia) que estimularía la actividad de los osteoclastos y aceleraría la pérdida de mineral óseo con un eventual desarrollo de osteoporosis y la subsiguiente posibilidad de fracturas óseas. Este mecanismo es el más frecuentemente utilizado para explicar una relación causal entre el incremento del riesgo de fracturas óseas y, en particular, la administración crónica de IBP.

4- Trastornos de absorción. Hipomagnesemia.

A partir de 2006 comienzan a publicarse casos aislados de hipomagnesemia asociados al tratamiento con omeprazol y otros IBP. En 2008 aparecieron informes de casos de hipomagnesemia asociados a IBP notificados como efectos adversos en los Centros de Farmacovigilancia de distintos países. En su mayoría los casos estaban asociados a tratamientos a largo plazo con omeprazol a dosis de 20-40 mg por día, aunque también se ha descrito con otros IBP, se sugiere que podría tratarse de un efecto de grupo. El magnesio (Mg) tiene una influencia importante en la homeostasis del calcio a través de la disminución de la secreción de la hormona paratiroides (PTH) y de la sensibilidad de ésta sobre el tejido óseo y renal, dando lugar a hipocalcemia e hipopotasemia. La absorción de magnesio puede dificultarse cuando se usan IBP por más de un año. Esta condición es particularmente significativa cuando se asocian tiazidas o diuréticos del asa distal renal. Síntomas asociados a hipomagnesemia incluyen calambres, palpitaciones, mareos, temblores o convulsiones y toxicidad por digoxina. El mecanismo por el que se produce la hipomagnesemia en los pacientes tratados con IBP es poco claro. Además se relaciona la infección por *Giardia lamblia* con el uso de IBP como factor causal, lo que daría lugar a una malabsorción intestinal que sería la causa de la presentación clínica de hipomagnesemia.

Recomendaciones para la utilización de IBP

Se reconoce un uso excesivo de inhibidores de la bomba de protones en situaciones para las que no hay una indicación avalada por guías de práctica clínica. Dado que los IBP son frecuentemente utilizados en situaciones en las cuales no están recomendados, se debería restringir el uso crónico a aquellas circunstancias en las cuales está absolutamente indicado. Existen guías de práctica clínica como la del Departamento Gubernamental Australiano de la Salud en 2011, con recomendaciones para el correcto uso de los IBP. Las indicaciones reconocidas ampliamente para la terapia con IBP son:

- Enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) con y sin esofagitis
- Confirmación endoscópica de enfermedad ulcerosa péptica,
- Dispepsia no ulcerosa,
- Esófago de Barrett,
- Síndrome de Zollinger Ellison,
- Estenosis esofágica péptica por esclerodermia,
- Tratamiento corto de enfermedad ulcerosa como parte del régimen de tratamiento para erradicación del *Helicobacter pylori*

En cuanto a su uso para la **profilaxis en el consumo de antiinflamatorios no esteroideos (AINE)** sobre todo cuando se pueda deducir un mayor riesgo de dispepsia o ulceración, es decir cuando cumplan dos o más de los siguientes criterios:

- a. Pacientes con más de 65 años
- b. Antecedentes de enfermedad ulcerosa péptica
- c. Previa complicaciones gastrointestinales serias
- d. Uso concomitante de esteroides o anticoagulantes orales
- e. Uso prolongado de dosis altas de AINE
- f. Presencia de comorbilidad con enfermedad cardiovascular, renal o hepática, diabetes e hipertensión.

Cabe recordar que en nuestro país algunas presentaciones de **Omeprazol son de venta libre**, quedando a criterio del farmacéutico y del paciente su dispensación y uso. Se considera relevante destacar la necesidad de notificar eventos adversos al Sistema Nacional de Farmacovigilancia a través de la Administración Nacional de Medicamentos Alimentos y Tecnología Médica para contar con datos que muestren las dificultades en el uso de los medicamentos en nuestra población.

<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp>

BIBLIOGRAFÍA: * Martínez M J, Henao R SC. (2007) Consumo crónico de medicamentos inhibidores de la bomba de protones (IBP) y el desarrollo de gastritis atrófica corporal. Asociaciones Colombianas de Gastroenterología, Endoscopia digestiva, Coloproctología y Hepatología. * Pérez Hoyer G, Pérez Machado L (2011) Inhibidores de bomba, posibles consecuencias de su uso a largo plazo. Rev de la Soc Venezolana de Gastroenterología. 65 (4). * Martí-Cabrera M, Martí-Masaneta M., Esplugues J. (2011) ¿Es real el riesgo de osteoporosis y riesgo de fracturas con el uso crónico de inhibidores de la bomba de protones? Gastroenterología y Hepatología 34 (4):271—277. * Sistema Español de Farmacovigilancia. (2011) Hipomagnesemia Asociada al Tratamiento Con IBP. Alerta N° 37. * Sánchez Cuén J, Irineo Cabrales A, Bernal Magaña G, Peraza Garay F. Indicaciones inadecuadas en el consumo crónico de inhibidores de bomba de protones en un hospital de México. Estudio transversal. Hosp del Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores. México. Universidad Autónoma de Sinaloa. Rev española de enfermedades digestivas 105 (3) 131-137, 2013. * Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitario. (2006). Omeprazol Ficha Técnica. Min de sanidad, política social e igualdad. * Base de Datos: Drug Information Data Base. Disponible en www.drugs.com. Consultado 05/01/14.

