

BOLETÍN INFORMATIVO

Centro de Información de Medicamentos - CIM

Área Farmacia Asistencial

Facultad de Ciencias Bioquímicas y Farmacéuticas.

Universidad Nacional de Rosario - Argentina



Año 41 - N° 271

Mayo - Junio 2024

Prazoles de venta libre

Recientemente la Administración Nacional De Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) informó sobre un **cambio en la condición de venta de los principios activos conocidos como prazoles: Omeprazol, Lansoprazol, Pantoprazol y Esomeprazol**. Con este cambio, dichos medicamentos comienzan a ser de **venta libre**, ya que ANMAT considera que se trata de especialidades medicinales de probada **calidad, seguridad y eficacia** a través del tiempo para ser usadas en el alivio de **síntomas o signos fácilmente reconocibles por el usuario**, y que a través de la permanencia en el mercado nacional bajo condición de venta bajo receta han probado la ausencia de **efectos adversos graves** que afecten el balance riesgo-beneficio. Además, poseen un **amplio margen terapéutico** de manera tal que la administración de una dosis mayor a la recomendada o la utilización por más tiempo del indicado no represente un daño grave para la salud de la población, resaltando en este sentido que la **duración del tratamiento esté acotado a la indicación propuesta y posología**.

Asimismo, ANMAT recomienda a los profesionales de la salud estar atentos a posibles efectos adversos y realizar los **reportes de farmacovigilancia**, de tal forma de actualizar la información sobre **seguridad de estos principios activos**. En: <https://www.argentina.gob.ar/anmat/farmacovigilancia/notificanos>

Ante esta situación, es importante reforzar el asesoramiento al paciente sobre su uso correcto, además de evitar que esta nueva condición de venta fomente un consumo irracional.

Sumado a la venta libre, los medicamentos de este grupo suelen ser prescritos en casos que no están incluidos en las recomendaciones actuales. Por ejemplo, un estudio reciente llevado a cabo en pacientes internados en el Centro Hospitalario de Portugal, mostró que casi la mitad de los pacientes (46,5% al ingreso y 55% al alta) estaban bajo terapia con prazoles, y se consideró que la indicación era incorrecta en más de la mitad de ellos (61,5% al ingreso y 62,3% al alta), ya que una gran proporción de los pacientes en los cuales sí era necesaria la indicación fueron dados de alta sin la prescripción correspondiente.

Prazoles - Inhibidores de la Bomba de Protones (IBP)

Mecanismo de acción e indicaciones: Los IBP reducen la producción de ácido en el estómago. Actúan bloqueando irreversiblemente una enzima llamada H⁺/K⁺ ATPasa que controla la producción de ácido. Esta enzima también se conoce como bomba de protones y se encuentra en las células parietales de la pared del estómago. Todos los IBP tienen el mismo mecanismo, sin embargo, existen diferencias en la forma en que se unen a la bomba de protones, esto puede afectar su duración.

Los IBP se indican para tratar afecciones causadas o exacerbadas por la producción de ácido estomacal. Su administración una vez al día inhibe alrededor del 70% de las bombas de protones, por lo que todavía queda una pequeña cantidad de ácido disponible para la digestión de los alimentos.

Los IBP están indicados para el tratamiento de:

- Reflujo ácido, también llamado enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE)

- Condiciones caracterizadas por una sobreproducción de ácido estomacal (como el síndrome de Zollinger-Ellison)
- Úlceras duodenales o estomacales, incluidas las causadas por antiinflamatorios no esteroides (AINE).
- En combinación con ciertos antibióticos para la erradicación de *Helicobacter pylori*, bacteria asociada con la recurrencia de la úlcera duodenal.
- Esofagitis erosiva, y para mantener la curación de la esofagitis erosiva.

Dosis orales equipotenciales entre los IBP:

IPB	Dosis mínima	Dosis estándar
Omeprazol	10 mg	20 mg
Pantoprazol	20 mg	40 mg
Lansoprazol	15 mg	30 mg
Esomeprazol	10 mg	20 mg

En general, la duración del tratamiento es de 4 a 8 semanas en el caso del reflujo gastroesofágico, y en el caso de la úlcera péptica de 2 a 12 semanas. Existen ciertas excepciones que deben evaluarse en cada paciente en particular (pacientes con esofagitis severa, esofagitis de Barrett, úlceras con sangrado gastrointestinal previas y pacientes que usen AINEs de manera crónica y presenten riesgo de sangrado). En los pacientes con indicación de síntomas gastrointestinales puede suspenderse su uso después de 3 días sin presentar síntomas.

Como alternativa al uso crónico se sugieren medidas higiénico dietéticas, usar dosis menores, hacer un uso “a demanda” o cambiar por un antagonista del receptor de histamina-2.

Como medicamentos de **venta libre** en Argentina, solo se permite su **uso en adultos mayores de 18 años durante un período de 14 días, en las formas farmacéuticas administradas por vía oral sólidas (comprimidos o cápsulas), en concentraciones de hasta 20 mg de Omeprazol, Pantoprazol y Esomeprazol y hasta 15 mg de Lansoprazol.**

Uso para la profilaxis del sangrado gastrointestinal: Los prazoles se consideran apropiados para la profilaxis del sangrado gastrointestinal superior **solo en las siguientes condiciones:**

- Ventilación mecánica por más de 48 horas
- Coagulopatía definida como recuento de plaquetas <50.000/4L, INR >1,5
- Lesión de la médula espinal
- Hepatectomía parcial
- Trasplante de órganos sólidos
- Quemaduras que afectan >35% de la superficie corporal total
- Traumatismo mayor con una puntuación de gravedad de la lesión >16
- Lesiones traumáticas en la cabeza con una puntuación de coma de Glasgow <10 o incapacidad para seguir comandos simples
- Terapia antiplaquetaria (generalmente aspirina + clopidogrel, prasugrel o ticagrelor) en pacientes con alto riesgo de hemorragia gastrointestinal (antecedentes previos de hemorragia gastrointestinal; edad >60 años)
- Uso concurrente de anticoagulantes, corticosteroides o AINE; infección por *Helicobacter pylori*).
- **Uso de AINE a largo plazo en pacientes con riesgo moderado a alto de hemorragia gastrointestinal:** El riesgo moderado se define como 1 ó 2 de los siguientes riesgos: edad >65 años; Terapia con dosis altas de AINE (ibuprofeno 2400 mg al día, naproxeno >1000 mg diariamente, meloxicam >7,5 mg al día); Historia previa de úlcera no complicada, uso concomitante de aspirina, corticosteroides o anticoagulantes.



El riesgo alto se define como antecedentes de úlcera complicada, especialmente reciente, o >2 factores de riesgo descritos en el grupo de riesgo moderado. Cualquier 2 de los siguientes: septicemia, estancia en cuidados intensivos > 7 días, sangrado oculto que dura más de 6 días, corticosteroides en dosis altas (> 250 mg/día de hidrocortisona, 50 mg/día de metilprednisolona, >60 mg/día de prednisona, >10 mg/día de dexametasona).

Uso conjunto con AINEs: El consumo crónico de AINE es la segunda causa más común de hemorragia por úlcera gastroduodenal. Factores de riesgo para el sangrado por úlcera gastroduodenal causada por AINE: edad avanzada, úlcera gastrointestinal previa, infección por *Helicobacter pylori*, antecedentes de consumo de diferentes AINE, su uso en altas dosis, prescripción de anticoagulantes y corticoides.

Efectos adversos: Cuando se toman en la dosis recomendada durante el tiempo recomendado, los IBP se consideran seguros. Los efectos adversos más comunes son: estreñimiento, náuseas, gases, vómitos, mareos, vértigos, dolor de cabeza, diarrea, erupciones en la piel, dolor muscular.

Sin embargo, **se han asociado con varios efectos adversos graves**, especialmente ante el uso prolongado:

- **Nefritis intersticial aguda (insuficiencia renal):** puede ocurrir en cualquier momento del tratamiento.
- **Infecciones:** la disminución del ambiente ácido del estómago conduce a un crecimiento excesivo de bacterias y a un mayor riesgo de aspiración bacteriana, ya que el ambiente ácido del estómago sirve como una barrera química contra las infecciones bacterianas. Los IBP tienen correlaciones con una mayor cantidad de infecciones por *Clostridium difficile* (que genera una diarrea particularmente grave y persistente), otras infecciones entéricas transmitidas por alimentos y un riesgo potencialmente mayor de neumonía adquirida en la comunidad.
- **Aumento del riesgo de fracturas** de cadera, muñeca o columna relacionadas con la osteoporosis : el riesgo es mayor en personas que recibieron terapia de dosis altas (generalmente múltiples dosis diarias) y con un tratamiento con IBP que dura más de un año.
- **Lupus eritematoso cutáneo y lupus eritematoso sistémico.**
- **Hipomagnesemia:** es un efecto poco común pero grave que predispone al paciente a tetania, convulsiones, debilidad muscular, delirio y arritmias cardíacas. Una hipótesis sugiere que puede deberse a una disminución de la absorción intestinal activa de magnesio estimulada por protones extracelulares.
- **Secreción ácida de rebote:** Al interrumpirse los IBP después de un uso prolongado, en algunos casos se han observado niveles de ácido más altos que antes del inicio de los IBP. Los IBP pueden aumentar los niveles de gastrina, lo que a su vez conduce a una mayor proliferación de las células que producen histamina, estimulando a las células parietales a activar su H⁺/K⁺ ATPasa y producir ácido en el estómago.
- **Deficiencia vitamínica:** la vitamina B12 requiere un ambiente ácido para su absorción. La alteración del ambiente ácido del estómago por los IBP puede provocar una deficiencia de vitamina B12, aunque esto parece ser clínicamente raro. También se ha informado deficiencia de hierro con el uso prolongado de IBP, aunque el mecanismo exacto sigue siendo desconocido.
- Existe el riesgo de que el uso de IBP pueda enmascarar los síntomas del **cáncer gástrico**. Todos los pacientes con una respuesta subóptima a los IBP o cuyos síntomas reaparecen después de la retirada de los IBP deben someterse a pruebas de diagnóstico adicionales y se debe considerar una endoscopia en personas mayores antes de iniciar el tratamiento. Se ha demostrado que el uso crónico aumenta el riesgo de cáncer gástrico, como lo presentan los estudios de Cheung y Brusselsaers.

Varios mecanismos pueden conducir al vínculo entre el uso crónico de IBP y el desarrollo de cáncer gástrico. Estudios en animales demostraron que existe una cadena de eventos, desde el bloqueo de la secreción ácida hasta la hipoclorhidria crónica y la hipergastrinemia, que da como resultado la proliferación de la mucosa

gástrica, la inflamación crónica, la disminución de las glándulas de la mucosa gástrica, la aparición de glándulas intestinales y la atrofia gástrica. La atrofia gástrica, un precursor del cáncer gástrico, generalmente se asocia con la infección crónica por *H. pylori* y se han realizado estudios que confirman el hecho de que el uso crónico de IBP empeora la atrofia gástrica. El uso prolongado de IBP también se ha relacionado con la formación de pólipos fúndicos, otro factor de riesgo de cáncer gástrico. Todos los cambios mencionados anteriormente promueven la carcinogénesis y, en presencia de hipoclorhidria crónica, la defensa contra las bacterias patógenas se debilita, aumentando la posibilidad de sufrir infecciones bacterianas, como se mencionó anteriormente. Estas infecciones con el tiempo causan inflamación crónica y ayudan en el desarrollo del cáncer. Sin embargo, es esencial señalar que la mayoría de estas asociaciones se basan en evidencia de bajo grado y en asociaciones observacionales más que en una causalidad clara.

Las **contraindicaciones** de los prazoles incluyen pacientes con **hipersensibilidad** conocida a esta clase de fármacos, y su uso requiere precaución en pacientes con **enfermedad hepática grave**. Los IBP se metabolizan mediante el sistema del citocromo P450 del hígado, principalmente por CYP2C19; por tanto, cualquier **disfunción grave en esta metabolización** constituye una contraindicación relativa.

Embarazo y lactancia: Aunque la mayoría de los IBP se han clasificado como fármacos de categoría B durante el embarazo, su uso en estos casos está reservado para aquellas personas con complicaciones de reflujo gastroesofágico o aquellas con síntomas que no respondan a otras terapias. El omeprazol está clasificado como fármaco de categoría C, debido al riesgo demostrado en estudios con animales. Un metanálisis de 7 estudios informó que los IBP no están asociados con un mayor riesgo de defectos congénitos importantes, abortos espontáneos o partos prematuros durante el primer trimestre.

La excreción de IBP en la leche materna es mínima; sin embargo su uso no se recomienda durante la lactancia.

Interacciones con medicamentos de uso frecuente

MEDICAMENTO	INTERACCIÓN	¿CÓMO SOLUCIONARLO?
Clopidogrel	El omeprazol y el esomeprazol bloquean la enzima CYP2C19, necesaria para activar el clopidogrel. Esto puede disminuir los niveles del anticoagulante en la sangre.	Se puede elegir otro prazol que no produzca este efecto, como el pantoprazol .
Diazepam, Warfarina Citalopram, Fenitoína	El omeprazol bloquea la capacidad del cuerpo para eliminar estos medicamentos. Eso les permite acumularse en el torrente sanguíneo.	Se puede elegir otro prazol que no produzca este efecto, como el pantoprazol .
Metotrexato	Los IBP bloquean la secreción activa del fármaco en los túbulos renales. La interacción puede causar toxicidad por metotrexato.	Se sugiere utilizar un antagonista del receptor de histamina-2 . Si se decide usar IBP, se debe monitorear los valores sanguíneos de metotrexato.
Digoxina	Los IBP aumentan la absorción de digoxina.	Se sugiere utilizar un antagonista del receptor de histamina-2 .
Levotiroxina	Los IBP reducen las secreciones ácidas del aparato digestivo, lo que podría disminuir la absorción de levotiroxina.	Tomar en primer lugar la levotiroxina y esperar 30 minutos para tomar un IBP.

¿Cómo deben tomarse los prazoles?: Se recomienda tomarlos en ayunas, de 30 a 60 minutos antes de la primera comida del día, a excepción del **dexlansoprazol** que debe tomarse con la primera comida del día.

Como las bombas de protones se reciclan periódicamente en el estómago, los IBP pueden tardar algunos días en lograr un efecto completo y, **su acción es más lenta que la de otros medicamentos que afectan la producción de ácido**, como los bloqueadores de los receptores de histamina. Administrar estos medicamentos antes de la ingesta de alimentos aumenta su eficacia, ya que las bombas de protones se activan durante las comidas. Por esta razón, se recomienda que el paciente tome el IBP a primera hora de la mañana, una vez al día. Si se emplea una dosis dos veces al día, generalmente se agrega una segunda dosis aproximadamente 30 minutos antes de la cena. Para algunos pacientes con predominio nocturno de los síntomas, el momento de la administración una vez al día puede cambiar a 30 minutos antes de la cena.

Bibliografía:

- Abbas MK, Zaidi ARZ, Robert CA, Thiha S, Malik BH. The safety of long-term daily usage of a proton pump inhibitor: a literature review. *Cureus*. 2019;11(9):e5563. DOI: 10.7759/cureus.5563.
- Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica. Disposición 4171/2024. Disponible en: <https://www.boletinoficial.gob.ar/detalleAviso/primera/307425/20240514>
- Ahmed A, Clarke JO. Proton Pump Inhibitors (PPI) [Updated 2023 May 1]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557385/>
- Ali RAR, Hassan J, Egan LJ. Review of recent evidence on the management of heartburn in pregnant and breastfeeding women. *BMC Gastroenterol*. 2022; 22:219. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12876-022-02287-w>
- Clínica Universidad de Navarra. Consejos para aliviar el reflujo gastroesofágico. España. 2023. Disponible en: <https://www.cun.es/enfermedades-tratamientos/cuidados-casa/consejos-evitar-reflujo-gastroesofagico>
- Drug Information Database. Inhibidores de la bomba de protones. Consultado 29/05/24. Disponible en: <https://www.drugs.com/drug-class/proton-pump-inhibitors.html>
- Farrell B, Pottier K, Thompson W y col. Deprescribing proton pump inhibitors: Evidence-based clinical practice guideline. *Can Fam Physician*. 2017;63(5):354-364. PMID: 28500192; PMCID: PMC5429051.
- Gamelas V, Salvado V, Dias L. Prescription Pattern of Proton Pump Inhibitors at Hospital Admission and Discharge. *GE Port J Gastroenterol*. 2019;26(2):114-120. DOI: 10.1159/000488506.
- Garegnani L, Escobar Liquitay CM, Puga-Tejada M, Franco JVA. Proton pump inhibitors for the prevention of non-steroidal anti-inflammatory drug-induced ulcers and dyspepsia (Protocol). *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2022; Issue 5. Art. No.: CD014585. DOI: 10.1002/14651858.CD014585.
- National Institute for Health and Care Excellence. Clinical guideline [CG184]. Gastro-oesophageal reflux disease and dyspepsia in adults: investigation and management. NICE-UK. 2019. Disponible en: www.nice.org.uk/guidance/CG184
- Turner T. Proton Pump Inhibitors (PPI) Interactions. *Drugwatch*. Consultado: 05/06/2024. Disponible en: <https://www.drugwatch.com/proton-pump-inhibitors/interactions/>



Medidas higiénico dietéticas para disminuir la acidez y reflujo: Hacer cambios en el estilo de vida puede reducir los síntomas sin necesidad de realizar terapia farmacológica:

- ✓ Usar ropa holgada alrededor del abdomen. La ropa apretada puede comprimir la zona del estómago y empujar el ácido hacia el esófago.
- ✓ No comer de 2 a 3 horas antes de acostarse. Evitar reclinarse y encorvarse cuando esté sentado.
- ✓ Evitar agacharse o hacer ejercicio inmediatamente después de comer.
- ✓ Elevar la cabecera de la cama de 10 a 15 cm para ayudar a prevenir el reflujo nocturno de contenido gástrico; el solo uso de almohadas adicionales no ayudará ya que esto solo flexiona el cuello. Es necesario elevar todo el tronco superior.
- ✓ Dejar de fumar y evitar ambientes con humo de cigarrillo.
- ✓ Evitar las comidas y las bebidas que favorecen la relajación del esfínter esofágico inferior como las grasas (especialmente fritos), pimienta y especias, chocolate, alcohol, bebidas con gas, café, frutos cítricos, tomate y productos mentolados.
- ✓ Disminuir el consumo de alimentos grasosos y comer porciones pequeñas y frecuentes en lugar de tres comidas grandes.
- ✓ Controlar el sobrepeso, si fuera necesario.
- ✓ Reducir el estrés.