

INHIBIDORS DE LA BOMBA DE PROTONS I EL BALANÇ RISC/BENEFICI

Rosa Madrideojos

Farmacèutica d'Atenció Primària
Mútua de Terrassa

Resum

Els inhibidors de la bomba de protons (IBP) són el subgrup terapèutic més prescrit a l'Estat espanyol i a Catalunya; el consum s'ha quadruplicat en els últims anys i se situa molt per sobre de la mitjana europea. Aquest increment sembla causat per una utilització inadequada, principalment en proteccions gàstriques no justificades.

Tot i que els IBP són medicaments que presenten un bon perfil d'efectes adversos, estan apareixent alguns problemes de seguretat a llarg termini, fonamentalment, a causa de l'elevada exposició poblacional i la durada indefinida dels tractaments; entre aquests problemes cal destacar el possible risc de tumors carcinoïdes, fractures osteoporòtiques, infeccions entèriques, interacció amb clopidogrel i altres, i hipomagnesèmia.

Els beneficis del tractament amb els IBP en les indicacions aprovades superen els possibles riscos; tanmateix, en els pacients polimedicats i d'edat avançada, especialment –on la indicació no és clara–, l'exposició a aquests riscos no està justificada.

Consum d'inhibidors de la bomba de protons, el subgrup terapèutic més prescrit

La comercialització d'omeprazole a principis de la dècada dels anys 90 va revolucionar l'arsenal farmacològic per al tractament de la malaltia digestiva, ja que el nou mecanisme d'acció –inhibició irreversible de l'enzim H⁺/K⁺-ATPasa de les cèl·lules parietals de

la mucosa gàstrica– conferia a l'omeprazole una potència per inhibir la secreció àcida molt superior als antihistamínics H₂. Posteriorment, s'han comercialitzat quatre inhibidors més de la bomba de protons (IBP): lansoprazole, pantoprazole, rabeprazole i esomeprazole, i la seva utilització ha anat augmentant de forma important.

Els IBP són el subgrup terapèutic més prescrit a l'Estat espanyol, els quals van representar l'any 2010 el 7,32% del total d'envasos. Les dosis diàries definides (DDD) per 1.000 habitant i dia (DHD) dels IBP s'han quadruplicat durant els últims deu anys, i han passat de 33,33 l'any 2000 fins a 112,14 l'any 2010.^{1,2} Segons dades facilitades pel CatSalut, a Catalunya la situació és similar: han augmentat els darrers cinc anys de 92,1 DHD l'any 2008 a 106 DHD l'any 2012.

Tanmateix, el cost del tractament per dia (CTD) ha disminuït molt sobretot a expenses de l'omeprazole, que és el principi actiu més prescrit del grup (aproximadament representa el 80% del total d'IBP). El CTD del grup d'IBP va ser d'1,20 euros l'any 2000 i de 0,33 l'any 2010;¹ el CTD de l'omeprazole l'any 2012 va ser de 0,11 euros.

Si comparem les dades amb les dels països europeus, observem que Espanya lidera el consum d'antiulcerosos, ja que l'any 2007 va superar en més del 70% la mitjana de consum de l'Europa que forma part de l'Organització per a la Cooperació i el Desenvolupament Econòmic (OCDE).³

Les indicacions dels inhibidors de la bomba de protons justifiquen aquesta àmplia utilització?

Les indicacions autoritzades dels IBP són les que podem observar en la taula 1.

Taula 1. Indicacions aprovades dels IBP

INDICACIÓ EN ADULTS (fitxa tècnica)	DURADA DEL TRACTAMENT
Tractament de l'úlcus duodenal	2-4 setmanes
Prevenió de la recidiva de l'úlcus duodenal	Segons risc/No definida
Tractament de l'úlcus gàstric	4-8 setmanes
Prevenió de la recidiva de l'úlcus gàstric	Segons risc/No definida
En combinació amb antibiòtics, eradicació d' <i>Helicobacter pylori</i>	1 setmana
Tractament d'úlcus gàstric i duodenal associats a AINE	4-8 setmanes
Prevenió d'úlcus gàstric i duodenal associats a AINE en pacients de risc*	Segons AINE
Tractament de l'esofagitis per reflux	4-8 setmanes
Control a llarg termini de la malaltia per reflux gastroesofàgic	No definida. Utilitzar dosi mínima quan el pacient està simptomàtic
Tractament de la malaltia per reflux gastroesofàgic simptomàtic	Reavaluar a les 4 setmanes
Tractament de la síndrome de Zollinger-Ellison	Llarg termini

* excepte rabeprazole

Durant l'última dècada no ha aparegut cap nova indicació ni sembla que les indicacions existents hagin variat tant la seva prevalença com per poder justificar aquests increments en el consum. Així, la prevalença de les úlceres gastroduodenals ha disminuït notòriament els darrers anys amb l'eradicació d'*Helicobacter pylori* en els pacients afectats, ja que la teràpia eradicatoria no només cura la malaltia ulcerosa sinó que també redueix les recidives i, per tant no és necessari mantenir el tractament antisecretor.⁴ Tampoc no hi ha constància d'un augment important de la síndrome de Zollinger-Ellison ni de la malaltia per reflux gastroesofàgic, ni que l'augment de l'edat de la població sigui la responsable d'aquest creixement.

Probablement, el que ha succeït és que s'ha desplaçat el consum d'antiàcids simples cap als IBP en la piroisi ocasional –moltes vegades associada a transgressions dietètiques o estils de vida–, però aquest fet no pot justificar per si mateix l'elevat consum dels darrers anys.

El consum d'AINE tampoc no sembla ser el responsable principal d'aquest augment en el consum, ja que durant els primer anys de la dècada del 2000, potser sí que hi ha hagut increments paral·lels,⁵ però a partir de l'any 2009 la tendència per disminuir el consum d'AINE no ha estat observada en els antiulcerosos.

Malgrat això, diversos estudis demostren una elevada prescripció no adequada tant en medi ambulatori^{6,7} com hospitalari⁸ i indiquen que el causant d'aquests increments ha estat la incorrecta utilització de la mal anomenada “protecció gàstrica”. En un inici, el terme *gastroprotecció* tenia com a objectiu, en l'atenció primària, la prevenició de les complicacions greus associades al consum d'AINE en pacients amb risc elevat i, en l'atenció hospitalària, la profilaxi de l'úlcus per estrès en pacients crítics; actualment, s'ha ampliat de manera indiscriminada a *protegir* qualsevol molèstia dispèptica produïda per medicaments, tot i que no hi ha proves de l'eficàcia ni de la seguretat d'aquesta actuació terapèutica.⁹

A més, altres factors hi han pogut influir de manera destacada: d'una banda, la irracionalitat del marc regulador d'un mercat farmacèutic, que ha autoritzat

cinc IBP i més de dues-centes marques diferents (entre originals, còpies i genèrics, majoritàriament de l'omeprazole), fet que ha comportat una competència ferotge entre tots aquests medicaments per a les mateixes indicacions terapèutiques i ha dibuixat un territori propici a l'ampliació de les indicacions de la protecció gàstrica; d'altra banda, la política de contenció de la despesa farmacèutica, basada exclusivament en la reducció del preu d'alguns medicaments –en especial de l'omeprazole– ha donat poca importància al volum d'utilització que ha anat augmentant paral·lelament a les contínues rebaixes en el preu.

Finalment, alguns autors assenyalen que la interrupció del tractament amb IBP després de deu setmanes, o més, pot produir una hipersecreció gàstrica de rebot i, per tant, dificultar la interrupció del tractament amb el consegüent augment en l'ús crònic d'IBP.¹⁰

Evidència de l'eficàcia de la profilaxi gastrolesiva amb IBP

Hi ha molts medicaments que poden causar efectes indesitjables sobre l'aparell digestiu, però només hi ha evidència provada de la relació causal entre AINE i antiagregants, i l'aparició d'úlcus i les seves complicacions.⁹

L'evidència disponible sobre el benefici de l'ús d'IBP en la prevenició de l'úlcus per estrès en els pacients hospitalitzats no és consistent; cal limitar-ne la indicació a pacients crítics en UCI i que presentin factors de risc específics.¹¹

Seguretat de la utilització d'IBP a llarg termini

Una publicació recent ha relacionat el consum d'IBP amb l'augment de la mortalitat al cap d'un any en pacients d'edat avançada que són donats d'alta de l'hospital.¹² Malgrat que es tracta d'un estudi observacional sotmès a diverses limitacions metodològiques, és consistent amb molts altres estudis que estan associant el consum d'IBP a llarg termini amb riscos preocupants.¹³ A continuació, us presentem de

Taula 2. Risc en la utilització d'IBP a llarg termini

RISC	EVIDÈNCIA	FITXA TÈCNICA	ALERTA DE SEURETAT AEMPS
CÀNCER GÀSTRIC	Estudis epidemiològics no han establert associació Primer cas de carcinoma secundari a l'ús d'IBP >15 anys	Estudis amb rates mostren hiperplàsia i carcinoïdes de cèl·lules gàstriques entero-cromafines	No
FRACTURES	Dades no concloents Estudis observacionals indiquen que poden augmentar el risc de fractura entre el 10-40%	Precaució: els IBP poden augmentar el risc de fractura sobretot en pacients d'edat avançada i amb altres factors de risc	No
INFECCIONS	Evidència en infeccions entèriques Dades no consistents en pneumònia	El tractament amb IBP pot augmentar lleugerament el risc d'infeccions gastrointestinals	No
INTERACCIÓ AMB CLOPIDOGREL	Dades controvertides Possible efecte de classe no confirmat Es recomana no utilitzar omeprazole/esomeprazole	Amb omeprazole, la inhibició mitjana de l'agregació plaquetària va disminuir en un 47% (24 hores) Dades inconsistents sobre la implicació clínica	http://www.aemps.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2009/docs/NI_2009-07_clopidogrel.pdf http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2010/docs/NI_2010-04_clopidogrel.pdf
HIPOMAGNESÈMIA	Casos greus però poc freqüents d'hipomagnesèmia	Precaució en pacients que prenen digoxina o diürètics	http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2011/docs/NI-MUH_27-2011.pdf

forma resumida els més rellevants^{11, 14} (vegeu també la taula 2):

Fractures

Els IBP poden interaccionar amb el mecanisme homeostàtic del calci per vies diferents. L'increment del pH gàstric pot reduir l'absorció del calci i disminuir la calcèmia, fet que provoca un increment de les concentracions de parathormona, que estimula l'activitat dels osteoclasts i accelera la pèrdua de massa òssia; aquest mecanisme pot veure's afavorit també per la inhibició de les bombes de protons localitzades a l'osteoclast.¹⁵

Tot i que no existeixen estudis prospectius que demostrin un increment de les fractures relacionat amb el consum d'IBP i que els estudis observacionals mostren resultats variables,^{11, 14, 16} la fitxa tècnica dels IBP inclou el risc de fractures dins l'apartat d'advertències (en especial en persones d'edat avançada i amb altres factors de risc).

Cal destacar també que un estudi observacional va trobar una relació entre el consum d'IBP a llarg termini i la disminució de l'efecte de l'alendronat en pacients osteoporòtics d'edat avançada.¹⁷

Infeccions

És un fet conegut que el risc d'infeccions entèriques augmenta quan el pH del tracte gastrointestinal és superior a 4; així estudis en el medi hospitalari han demostrat una relació entre diverses infeccions entèriques (diarrea per *Clostridium difficile* i altres) i el consum d'IBP durant l'hospitalització.^{11, 14}

D'igual manera s'ha postulat una possible relació entre consum d'IBP i la pneumònia comunitària, ja que els

canvis produïts pel consum crònic d'IBP s'han relacionat amb colonitzacions gàstriques per microorganismes i invasió pulmonar posterior per microaspiració, així com amb altres alteracions immunosupressores que podrien afavorir aquest tipus d'infecció.^{11, 14}

Tanmateix, els estudis disponibles no permeten extreure conclusions definitives: la majoria d'estudis en els quals s'ha demostrat una relació entre l'ús d'IBP i pneumònia indica un risc superior durant els primers dies de tractament i, per tant, no sembla que es relacioni amb el grau d'acoloridria que poden produir els IBP a llarg termini. Els estudis aleatoritzats i controlats més recents, però, no han trobat una relació estadísticament significativa.¹¹

Interaccions amb clopidogrel

Els IBP es metabolitzen pel fetge a través del citocrom P450; per tant, interaccionen amb el clopidogrel a través de la inhibició competitiva del citocrom P450 (isoenzim 2C19) i redueixen el pas de clopidogrel a la seva forma activa, amb la qual cosa disminueix l'efecte antiagregant. Malgrat això, hi ha molta controvèrsia sobre si aquesta interacció augmenta realment el risc cardiovascular en la clínica, ja que els estudis disponibles són poc concloents, tot i que suggereixen una associació entre l'ús concomitant d'IBP-clopidogrel i una disminució de la prevenció del risc cardiovascular.^{11, 14, 18} Tampoc no s'ha establert si es tracta d'un efecte de classe o si hi ha diferències importants entre els IBP.

A banda, aquest isoenzima del citocrom presenta un elevat polimorfisme genètic, per la qual cosa en els individus que presenten una metabolització lenta de clopidogrel, el pas a la forma activa tampoc no és eficaç independentment de l'IBP.¹⁸

A pesar d'aquesta indefinició, l'Agència Espanyola del Medicament (i altres agències com ara l'FDA) va recomanar evitar –en un principi– l'ús concomitant de clopidogrel i IBP, per la repercussió que pot tenir aquesta interacció (risc i gran prevalença de consum); posteriorment, l'any 2010, va emetre una nova recomanació en què puntualitzava que desaconsellava només l'ús concomitant de clopidogrel amb omeprazole i esomeprazole, i que les recomanacions no s'apliquessin a la resta d'IBP, ja que *“malgrat que no es pot descartar completament aquesta interacció amb la resta d'IBP, l'evidència disponible no recolza aquesta recomanació”*.¹⁹

Aclorhídria, hipergastrinèmia i càncer gàstric

Des de la seva introducció en terapèutica, es coneix que, després de setmanes de tractament, la hipergastrinèmia produïda pels IBP indueix la hiperplàsia de les cèl·lules enterocromafines i augmenta el risc de tumors carcinoides. Fins ara, els estudis epidemiològics²⁰ no han pogut establir una relació causal inequívoca entre el consum d'IBP i el càncer gàstric, però durant l'any 2012 s'ha publicat el primer cas de carcinoma secundari a hipergastrinèmia per IBP després de més de quinze anys de tractament.¹¹

Altres efectes adversos

Els IBP també poden fer disminuir l'absorció de medicaments així com d'electròlits i vitamines a causa de l'aclorhídria que produeixen. Així, a partir de l'any 2006, es van notificar alguns casos –poc freqüents però greus– d'hipomagnesèmia associada a l'ús d'IBP a llarg termini i va donar lloc a una alerta de l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris l'any 2011.²¹ També s'ha investigat l'efecte dels IBP sobre l'absorció de la vitamina B₁₂ i el ferro però, fins ara, no s'ha trobat un efecte clínic important.^{11, 14}

Finalment, cal destacar que els IBP són actualment la causa més freqüent de nefritis intersticial aguda.²²

Conclusions

Els beneficis del tractament amb IBP en les indicacions aprovades superen els possibles riscos; tanmateix, en pacients polimedicats i d'edat avançada, especialment, on la indicació no sigui clara, l'exposició a aquests riscos no està justificada.

Quan es van comercialitzar, els IBP –com altres fàrmacs– semblaven medicaments innocus i segurs, però la seva utilització massiva, de forma crònica i a llarg termini, ha fet aparèixer problemes de seguretat preocupants.

Cal, doncs, evitar al màxim l'ús del terme gastroprotecció i utilitzar-lo només en els casos en què hi ha proves científiques sobre el seu benefici (profilaxi de les úlceres i complicacions en pacients que prenen

AINE o AAS), tot i que ni en aquests casos podem parlar d'una protecció gàstrica real ja que només es redueix el risc, però no s'elimina.

La millor actitud terapèutica és restringir l'ús d'IBP als pacients que realment els necessiten, i durant un temps adequat, i tenir en compte que és més fàcil no iniciar un tractament que haver-lo de retirar després.

L'autora declara que no té cap conflicte d'interès que pugui influir en les valoracions objectives i científiques del contingut d'aquesta publicació.

Bibliografia

- Informe anual del Sistema Nacional de Salud 2010. Informes, estudios e investigación 2012. Ministerio de Sanidad, Políticas Social e Igualdad. Disponible a: <http://www.msc.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/pdf/equidad/informeAnual2010/informeAnualSNS2010.pdf> [Consultat el febrer 2013]
- García del Pozo J. Estudio de utilización de antiulcerosos en España (2000-2008). Inf Ter Sist Nac Salud. 2009;33:49-54
- Simó Miñana J. Utilización de medicamentos en España y en Europa. Aten Primaria. 2012;44(6):335-34
- 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; Actualización 2011. Programa de Elaboración de Guías de Práctica Clínica en Enfermedades Digestivas, desde la Atención Primaria a la Especializada: 3
- Simó Miñana J i Gorricho Mendivil J. Consumo creciente y en paralelo de antiulcerosos y antiinflamatorios en España. FMC. 2012;19(7):453
- De Burgos Lunar C, Novo del Castillo S, Llorente Díaz E i Salinero Fort MA. Estudio de prescripción-indicación de inhibidores de la bomba de protones. Rev Clin Esp. 2006;206(6):266-70
- San José Rodríguez AI, Velarde Mayol C i Gómez de Caso Canto JA. Variabilidad de la práctica clínica: calidad de prescripción de los inhibidores de la bomba de protones. Revista de Calidad Asistencial 2012. doi: 10.1016/j.cali.2012.01.009
- Hermida Ameijeiras A, Cabana González B i Lorenzo Zúñiga V. Prevalencia de prescripción-indicación de protectores gástricos en pacientes hospitalizados. Gac Sanit. 2007;21(5):412-5
- Guías Salud. Grupo de trabajo Sector Zaragoza I Salud. Empleo de los inhibidores de la bomba de protones en la prevención de gastropatías secundarias a fármacos. Edita Unidad Docente de Medicina Familiar y Comunitaria. Sector Zaragoza. gener 2012. Disponible a: http://www.guiasalud.es/GPC/GPC_509_IBP_gastropatias_2rias_fcoss_completa.pdf [Consultat el febrer 2013]
- McColl KEL, Gillem D. Evidence that proton-pump inhibitor therapy induces the symptoms it is used to treat. Gastroenterology. 2009;137:20-2
- Heidelbaugh JJ, Kim AH, Chang R i Walker PC. Overutilization of proton-pump inhibitors: what the clinician needs to know. Ther Adv Gastroenterol. 2012;5(4):219-32
- Maglio M, Corsonello A, Deda GP, Cattabiani C, Lauretani F, Buttò V et al. Proton pump inhibitors and risk of 1-year mortality and rehospitalization in older patients discharged from acute care hospitals. JAMA Intern Med. 2013 Apr 8;173(7):518-23 Linsky A. Reversing Gears. Discontinuing medication therapy to prevent adverse events. JAMA Intern Med. 2013 Apr 8;173(7):524-5
- Sheen E i Triadafilopoulos G. Adverse effects of long-term proton pump inhibitor therapy. Dig Dis Sci. 2011;56:931-50
- Martí-Cabrera M, Martí-Masanet M i Esplugues JV. ¿Es real el riesgo de osteoporosis y riesgo de fracturas con el uso crónico de inhibidores de la bomba de protones? Gastroenterol Hepatol. 2011;34(4):271-7
- Anònim. Ús prolongat d'inhibidors de la bomba de protons (IBP) i risc de fractures. Butlletí groc 2012;25(2):5-8
- Abrahamsen B, Eiken P i Eastell R. Proton pump inhibitor use and the antifracture efficacy of alendronate. Arch Intern Med. 2011;171(11):998-1004
- Nadal Llover M i Pellicer Jacomet A. Interacción entre clopidogrel e inhibidores de la bomba de protones. FMC. 2011;18(2):94-100
- AEMPS. Notas de seguridad. Interacción de clopidogrel con los inhibidores de la bomba de protones: actualización de la información y recomendaciones de uso. 3 de junio 2009 i 27 abril de 2010. Disponible a: http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2010/docs/NI_2010-04_clopidogrel.pdf [Consultat el febrer 2013]
- Poulsen AH, Christensen S, McLaughlin JK, Thomsen RW, Sorensen H, Olsen JH et al. Proton pump inhibitors and risk of gastric cancer: a population-based cohort study. British J of Cancer. 2009;100:1503-7
- AEMPS. Notas de seguridad. Riesgo de hipermagnesemia asociado a los medicamentos IBP. 23 de diciembre de 2011. Disponible a: http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2011/docs/NI-MUH_27-2011.pdf [Consultat el febrer 2013]
- Perazell MA. Renal vulnerability to drug toxicity. Clin J Am Soc Nephrol. 2009;4:1275-83



CedimCat ■

Centre d'informació de
medicaments de Catalunya

Feu la vostra subscripció al BIT en format electrònic

<http://www.cedimcat.info/html/ca/cedimcat/doc11017.html>

- **CIM virtual.** Servei "on line" de consultes sobre medicaments per a professionals
- **Cercador de medicaments** amb més de 7.500 medicaments, i eina per a construir un pla de medicació personalitzat per al pacient

Data de redacció: **Març 2013**

En el proper número: **Recomanacions sobre l'ús d'antisèptics en l'àmbit sanitari**

Butlletí d'Informació Terapèutica del Departament de Salut de la Generalitat de Catalunya.

Direcció: Roser Vallés Navarro

Subdirecció: Neus Rams Pla

Coordinació editorial: Xavier Bonafont i Pujol

Comitè científic: Maite Alay, Rafael Albertí, Xavier Bonafont, Jordi Camarasa, Arantxa Catalán, Joan Costa, Laura Diego, Begoña Eguileor, Anna Feliu, M^{re} José Gaspar, Pilar López, Josep Manuel Llop, Rosa Madrdejos, Eduardo Mariño, Carlos Martín, Laia Robert, Berta Sunyer, Amelia Troncoso.

Secretaria Tècnica: Adela Perisé i Piquer

Support tècnic: CedimCat

ISSN: 1579-9441

Per a la reproducció total o parcial d'aquesta publicació, cal fer-ne la sol·licitud a la **Secretaria Tècnica de la Comissió d'Informació Terapèutica, Subdirecció General de Farmàcia i Productes Sanitaris**, Gran Via de les Corts Catalanes, 587, 08007 Barcelona.

Es poden consultar tots els números publicats des de l'any 1999 a:

<http://www20.gencat.cat/portal/site/canalsalut/menuitem.366fae3f89ecc736ba963bb4b0c0e1a0/?vgnnextoid=f4ebacb0b7120310VgnVCM2000009b0c1e0aRCRD&vgnnextchannel=f4ebacb0b7120310VgnVCM2000009b0c1e0aRCRD&vgnnextfmt=default>

**El Butlletí d'Informació
Terapèutica és
membre de la
INTERNATIONAL
SOCIETY OF DRUG
BULLETINS**



<http://medicaments.gencat.cat>