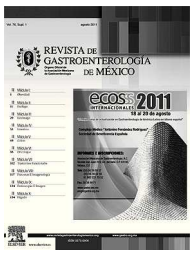
ELSEVIER

REVISTA DE GASTROENTEROLOGÍA DE MÉXICO

www.elsevier.es



■ Estómago

Efectos adversos y falla a los inhibidores de la bomba de protones (IBP)

Ricardo Raña Garibay

Gastroenterólogo, Médico Adscrito al Servicio de Gastroenterología, Hospital Español de México

El uso de los inhibidores de la bomba de protones (IBP) se ha relacionado con efectos adversos, como cefalea, diarrea y dolor abdominal. Sin embargo, algunas fórmulas los presentan más que otras. Por ejemplo, la incidencia de cefalea con lansoprazol es mayor de 1%. Al incrementar la dosis de este fármaco, la diarrea se presenta con más frecuencia; no obstante, no se ha observado este efecto con pantoprazol, rabeprazol, esomeprazol ni omeprazol. En estudios de seguridad que comparan el omeprazol con otros IBP, el rabeprazol fue el que presentó menores efectos secundarios.[1]

Desde hace tres años ha existido la inquietud acerca de algunos efectos secundarios que se han considerado como de clase. En fecha reciente se realizó un estudio prospectivo[2] en pacientes que habían sufrido infarto agudo del miocardio un mes antes y que se mantuvieron con terapia antiagregante plaquetaria dual (ácido acetilsalicílico/clopidogrel). Se agregó a la prescripción en meses consecutivos omeprazol (40 mg), primero, y pantoprazol (40 mg), después. La eficacia del clopidogrel se midió en cada paciente durante cada escenario. Al administrar omeprazol hubo una menor eficacia del tratamiento antiagregante comparado con el basal (sin IBP), mientras que los valores basales se conservaron con el pantoprazol, lo que demuestra que el efecto no es de clase para estas dos sales y que la administración de la terapia antiagregante dual es más segura con el pantoprazol.

Con respecto a la necesidad de instituir terapia concomitante de clopidogrel e IBP en pacientes con alto riesgo de hemorragia gastrointestinal, un estudio[3] realizó dos entrevistas (aplicadas en octubre de 2009 y octubre de 2010) a pacientes previamente sometidos a intervención coronaria percutánea y que utilizaban clopidogrel de forma crónica. Se valoraron los datos demográficos de los pacientes, los fármacos utilizados, así como los factores de riesgo de hemorragia del tubo digestivo (HTD). Los sujetos con más de un factor de riesgo de sangrado se consideraron como de alto riesgo para HTD. El tiempo de observación (salida del hospital hasta la entrevista) fue de 25 meses y 37 meses para cada entrevista, respectivamente. Ciento siete pacientes participaron en las encuestas. En esta muestra de pacientes, 49 de los 107 (47%) tuvieron alto riesgo de HTD. Al salir del hospital, 98% de los individuos incluían clopidogrel como parte de su prescripción; sin embargo, al momento de las entrevistas sólo 45% y 39%, respectivamente, continuaban con él. Por otro lado, sólo al 42% de los pacientes se les prescribió un IBP al egreso hospitalario y de ellos sólo 28 de 45 tomaban aún el IBP a la primera entrevista y 26 de 28 a la segunda entrevista. A una mayor proporción de pacientes con alto riesgo de HTD se les suspendió el IBP en comparación con los de bajo riesgo (60% *vs* 20%, $p = 0.007$). De los pacientes de alto riesgo, 65% no ingería IBP al ser entrevistados. Los médicos no tomaron en cuenta el uso del clopidogrel

Correspondencia: Eugenio Sue No. 355 Piso 6, Col. Polanco, C.P. 11550, México, D.F. Tel.: 52 55 5545 1003. ***Correo electrónico:*** rhrg@prodigy.net.mx

0375-0906/$ - see front matter © 2011 Asociación Mexicana de Gastroenterología. Publicado por Elsevier México. Todos los derechos reservados.

ni los factores de riesgo de HTD para indicar un IBP. Los autores llaman la atención sobre la escasa prevención de hemorragia en pacientes con clopidogrel y riesgo alto de sangrado.

En cuanto a la presunción de que los IBP disminuyen la efectividad antiagregante plaquetaria del clopidogrel, un meta-análisis[4] estudió el uso concomitante del clopidogrel más IBP (clopidogrel + IBP) contra el clopidogrel solo para valorar los episodios cardiovasculares (infarto del miocardio, revascularización, accidente vascular cerebral y muerte) en pacientes con enfermedad coronaria aguda. Se incluyó a 11 609 personas de tres estudios aleatorizados, controlados y se asignaron a clopidogrel más IBP (n = 4 309) y a clopidogrel solo (n = 7 300). El riesgo relativo de presentar un episodio adverso cardiovascular en el grupo de clopidogrel más IBP fue de 1.10 en comparación con el grupo de clopidogrel solo, lo que indica que el uso concomitante de clopidogrel más BP no incrementa el riesgo de episodios cardiovasculares en pacientes con enfermedad coronaria aguda.

En individuos consumidores crónicos de IBP (U-IBP) se ha informado hipomagnesemia. Un estudio retrospectivo[5] en adultos de 50 años o más (n = 1 109) hospitalizados durante 2008 incluyó a U-IBP (n = 381) y no consumidores (n = 728). Sólo 280 pacientes (25%) tenían determinación de magnesio (Mg) inicial y de ellos 51 sufrían hipomagnesemia (Mg < 1.7 mg/dL). La cifra media de Mg para los U-IBP fue de 1.89 ± 0.34 mg/dL y para los no consumidores (NU-IBP) de 1.96 ± 0.32 mg/dL. Al ajustar la probabilidad de riesgo (RM) de acuerdo con la edad, sexo, fármacos (complementos de calcio, potasio o Mg, antidepresivos, diuréticos), presencia de diabetes mellitus o insuficiencia cardiaca, la probabilidad de riesgo (RM) fue de 2.78. Concluyeron que el uso de IBP se vincula con niveles de Mg significativamente menores. Se requieren mayores estudios que confirmen dichos datos, ya que los valores séricos de Mg fueron muy similares en ambos grupos.

El sobrecrecimiento bacteriano intestinal (SBI) es una alteración de la microbiota intestinal y se ha postulado que el uso crónico de IBP puede ser un factor de riesgo debido a la hipoclorhidria que genera. Los resultados de estudios previos no han sido concluyentes. Un reciente estudio retrospectivo[6] revisó los expedientes de pacientes consumidores (U-IBP) y no consumidores de IBP (NU-IBP), a quienes se les hubiera realizado una prueba de aliento para glucosa/hidrógeno (PAGH). De acuerdo con sus resultados, ni las cifras de hidrógeno ni las de metano tuvieron diferencia entre ambos grupos, aunque las alteraciones en la prueba de PAGH si se correlacionaron con edad mayor (RM, 1.02), uso de antidiarreicos (RM, 2.31), diarrea (RM, 1.48) y bajo índice de masa corporal (RM, 1.3). Concluyeron que el uso crónico de IBP no predispone al desarrollo de SBI. Sin embargo, otro estudio retrospectivo[7] que midió SBI por medio de prueba de aliento con lactulosa (PAL) en lugar de PAGH mostró resultados diferentes. Se dividió a los pacientes de acuerdo con la dosis diaria de IBP en: dosis estándar (≤ 20 mg/día), dosis moderada (20 a 40 mg/día) y dosis alta (> 40 mg/día). Más U-IBP tuvieron PAL positiva que los NU-IBP (46.4% *vs* 27.1%) lo que señala cierta relación dosis dependiente de IBP. Los pacientes con IBP a dosis estándar no tuvieron diferencia de PAL con los NU-IBP mientras que los que utilizaban dosis moderadas o altas tuvieron PAL positivas (51.3%, p = 0.003; y 57.6%, p = 0.001). Concluyeron que la dosis estándar de IBP es segura, pero dosis mayores son factor independiente del desarrollo de SBI.

El aumento de la incidencia de infecciones bacterianas se ha propuesto como un factor de riesgo del uso prolongado de IBP; las reconocidas hasta ahora son infecciones respiratorias nosocomiales, gastrointestinales e infección por *Clostridium difficile* (ICD). En cuanto a la neumonía adquirida en la comunidad, en Holanda se realizó un estudio prospectivo[8] en pacientes con este trastorno y se registraron en dos grupos: U-IBP y NU-IBP, con la finalidad de conocer si alguna cepa bacteriana en especial se relacionaba en estos pacientes con el uso de IBP. Al final del estudio, 136 de 463 pacientes con neumonía adquirida en la comunidad eran consumidores de IBP. La distribución de gérmenes etiológicos de acuerdo con el uso o no de IBP fue *Streptococcus pneumoniae* (28% *vs* 14%), *Haemophilus influenzae* (10% *vs* 6%), *Coxiella burnetti* (8% *vs* 19%) y virus de la influenza A H1N1 (2% *vs* 7%), respectivamente. En resumen: los consumidores de IBP tuvieron 2.18 veces más riesgo de ser infectados por *S. pneumoniae* y quienes toman dosis mayor a la estándar presentan 1.48 veces más riesgo. El consumo de IBP se vinculó con una mayor estancia hospitalaria y mortalidad (11% *vs* 4%). La ICD se ha notificado como un efecto adverso por uso prolongado de IBP tanto en animales como en seres humanos, aunque no se ha emitido

ninguna recomendación al respecto por los resultados controversiales. Un estudio longitudinal de cohorte[9] valoró si la duración del tratamiento con IBP influye en el riesgo de desarrollar ICD. Se dividió a la población estudiada en tres grupos en relación con el tiempo de uso de IBP: grupo 1 (< 3 meses); grupo 2 (3 a 12 meses); y grupo 3 (> 12 meses). De 61 833 pacientes con IBP, sólo 534 tenían diagnóstico de ICD (319, 177 y 2 137, respectivamente, para los grupos 1, 2 y 3). La duración del tratamiento de IBP se vinculó con el riesgo de ICD (grupo 2: RR, 2.70; grupo 3: RR, 1.85). Aunque los resultados sugieren un riesgo potencial de ICD en consumidores de IBP por más de tres meses, existe menos riesgo conforme el IBP se mantiene por más de 12 meses. Se requieren más estudios que definan la relación entre ICD e IBP.

En estudios previos de tipo observacional y casos y controles se ha establecido el riesgo de fracturas patológicas secundarias al uso crónico de IBP de acuerdo con la duración del tratamiento (RM, 1.22 a un año hasta 1.92 a siete años) y consumo crónico (RM, 1.12-1.44).[10] Khalili y colaboradores[11] condujeron del año 2000 al 2008 un estudio de cohorte prospectivo de 79 899 mujeres posmenopáusicas, sin antecedente de fractura de cadera, para valorar la relación entre el uso de IBP y la fractura incidental de cadera. Se envió un cuestionario en el que se interrogaba el uso de IBP y fractura de cadera. Un total de 2 000 pacientes respondió el cuestionario. En el año 2000, un 6.7% de las paciente usaba IBP, lo que aumentó a 18.9% para el 2008. Se documentaron 893 fracturas incidentales de cadera. El índice de riesgo (HR) ajustado por edad para mujeres U-IBP fue de 1.35 en comparación con NU-IBP. Se realizaron ajustes para estado de fumador, IMC, actividad física, ingesta de alcohol, consumo total diario de calcio y vitamina D, uso de terapia hormonal de remplazo, empleo de bifosfonatos, tiazidas y antecedente de osteoporosis. En comparación con NU-IBP, el grupo U-IBP tuvo un HR de 1.36 para dos años de uso, 1.42 para cuatro años y 1.55 para seis años. El uso de IBP en fumadoras tuvo un HR de 1.51 (HR, 1.06 en U-IBP no fumadoras). Existe un nexo significativo entre IBP y el riesgo de fractura de cadera, el cual persiste a pesar de tomar en cuenta otros factores de riesgo; sin embargo, de acuerdo con estos resultados, este riesgo está limitado a mujeres fumadoras. Un meta-análisis reciente[12] evaluó el riesgo de fracturas osteoporóticas en consumidores de IBP. De 1 534 487 sujetos incluidos, 334 259 usaban IBP (U-IBP). El riesgo relativo (RR) para fractura de cadera fue de 1.16, para fracturas vertebrales de 1.07 y para fracturas en general de 1.14. El RR para U-IBP por más de un año fue de 1.15 y para más de tres años de 1.18. Aunque el riesgo es menor que en el estudio de Khalili,[11] los autores llaman la atención sobre el uso racional de los IBP. Otro estudio[13] publicó tres veces más riesgo de fracturas óseas en varones con hepatitis C y consumo crónico de IBP.

La falla al tratamiento con IBP es un episodio común (10% a 40%) en pacientes con enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE). Un estudio valoró[14] la efectividad de IBP en pacientes con ERGE que recibieron dosis estándar de omeprazol, lansoprazol y pantoprazol. Se notificó la falla del tratamiento en el 13.6% de los pacientes. Las principales causas fueron metabolizadores rápidos (4.5%) y trastornos psicológicos (ansiedad, hipocondria, depresión) como generadores directos de los síntomas (9.1%). Otro factor descrito en la falla al tratamiento con IBP es la falta de adherencia a éste (incumplimiento del paciente). Hungin y colaboradores[15] llevaron a cabo una revisión sistematizada para incluir aquellos estudios que informan un cumplimiento de más del 80% de los días de tratamiento para ERGE. Los investigadores encontraron un buen nivel de adherencia en la mayor parte de los estudios; la gravedad de los síntomas, el esófago de Barrett y el uso concomitante de bloqueadores de los receptores H_2 fueron los factores que generaron una mayor adherencia en los pacientes.

En conclusión, los IBP presentan efectos secundarios, pero el uso racional (la dosis adecuada y el tiempo apropiado)[9] es lo que ayudará a atenuar dichos efectos.

Referencias

1. United States Department of Veteran Affairs [homepage on internet]. Washington: The Department; c2011 [updated 2011 Jun 16; cited 2011 Jun 16]. VHA Pharmacy Benefits Management SHG/Medical Advisory Panel: Abbreviated Drug Class Review: Proton Pump Inhibitors. Available from:pbm.va.gov/reviews/ppiabbreviatedreview.pdf.
2. Fontes-Carbalho R, Alburquerque A, Araujo C, et al. The clopidogrel-proton pump inhibitors drug interaction is not a class effect: a randomized clinical study in patients after acute myocardial infarction under dual anti-platelet therapy [abstract]. Gut 2010; 59 (Suppl III): OP006.
3. Prabhu A, Ghannam M, Saini SD, et al. Long-term follow-up of patients on dual antiplatelet therapy: clopidogrel use does not predict lack of persistence with PPI therapy [abstract]. Sesión de carteles presentada en DDW 2011; mayo 7-11; Chicago, IL. Mo 1218.
4. Shukla S, Guha S. Cardiovascular implications of proton pump inhibitors and clopidogrel interaction: a meta-analysis of randomized controlled trials [abstract]. Sesión de trabajos orales presentada en DDW 2011; mayo 7-11; Chicago, IL. 375.
5. Gau JT, Chen R, Kao TC. Hypomagnesaemia and uses of proton pump inhibitors [abstract]. Sesión de trabajos orales presentada en DDW 2011; mayo 7-11; Chicago, IL. 377.

6. Ratuapli SK, Ellington TG, O'Neill M, et al. Proton pump inhibitors therapy use does not predispose to small intestinal bacterial overgrowth [abstract]. Sesión de carteles presentada en DDW 2011; mayo 7-11; Chicago, IL. Tu 1361.
7. Chan WW, Lo W-K, Feldman N, et al. Proton pump inhibitor use above standard daily dose increases the risk of small intestinal bacterial overgrowth [abstract]. Sesión de carteles presentada en DDW 2011; mayo 7-11; Chicago, IL. Su 1362.
8. Laheij R, de Jeger P, Gemen E, et al. Gastric acid suppressive therapy an community-acquired pneumonia, etiology and outcome [abstract]. Sesión de carteles presentada en DDW 2011; mayo 7-11; Chicago, IL. Su 1043.
9. Hong KS, Kang SJ, Im JP, et al. Are proton pump inhibitors a true risk factor in *Clostridium difficile* infection?: a longitudinal cohort study [abstract]. Sesión de trabajos orales presentada en DDW 2011; mayo 7-11; Chicago, IL. 373.
10. Laine L. Proton pump inhibitors and bone fractures? Am J Gastroenterol 2009;104: S21–S26.
11. Khalili H, Huang ES, Jacobson BC, et al. Chronic proton pump inhibitor (PPI) use and risk of HIP fracture: results from the nurses' health study [abstract]. Sesión de trabajos orales presentada en DDW 2011; mayo 7-11; Chicago, IL. 836
12. Tsoi KK, Ng SC, Wong MC, et al. Current use of proton pump inhibitors is associated with an increased risk of osteoporotic fractures: a meta-analysis [abstract]. Sesión de carteles presentada en DDW 2011; mayo 7-11; Chicago, IL. Sa 1039.
13. Mello M, Weiderman R, Cryer BL, et al. Proton pump inhibitors increase the incidence of bone fractures in hepatitis C patients [abstract]. Sesión de carteles presentada en: DDW 2011; mayo 7-11; Chicago, IL. Tu 1064.
14. Bordin DS, Lazebnik L, Masharova AA, et al. Pharmacokinetics of proton Inhibitors and psychical status of patients as the factors influencing to efficacy of GERD treatment [abstract]. Sesión de carteles presentada en: DDW 2011; mayo 7-11; Chicago, IL. Mo 1200.
15. Hungin AA, Hill C, Bland MV, et al. Systematic review: patterns of proton pump inhibitor use and adherence in gastroesophageal reflux disease [abstract]. Sesión de carteles presentada en DDW 2011; mayo 7-11; Chicago, IL. Mo 1207.