



bg

## Inhibidores de la bomba de protones: no son “protectores”, son fármacos

Los inhibidores de la bomba de protones (IBP) son ampliamente prescritos, sobre todo en personas de edad avanzada. Aunque son bien tolerados cuando se utilizan durante semanas, su uso prolongado se ha asociado a efectos adversos graves, como fracturas, hipomagnesemia, infección y colitis por *Clostridium difficile*, y neumonía, así como a una posible interacción con clopidogrel (véase la tabla 1).<sup>1</sup> Los resultados de un estudio reciente sugieren que también pueden aumentar el riesgo de enfermedad renal crónica. En este número revisamos los nuevos datos sobre estos riesgos y su consumo en Cataluña, y proponemos medidas clínicas para usarlos de manera más razonable.

### Riesgo de fractura

En un número anterior concluíamos que los resultados de numerosos estudios en grandes poblaciones indican que el uso de IBP aumenta el riesgo de fractura.<sup>2</sup> Calculábamos que de las 9.300 fracturas de fémur que ocurren anualmente en Cataluña, más de 1.000 podrían ser atribuibles al consumo de IBP. Los resultados de un metanálisis actualizado de 18 estudios observacionales, con un total de 244.109 casos de fractura, sugieren que el uso de IBP puede aumentar de manera modesta el riesgo de fractura de cadera (RR=1,26; IC95%, 1,16-1,36), vertebral (RR=1,58; IC95%, 1,38-1,82) y de cualquier localización (RR=1,33; IC95%, 1,15-1,54), sin diferencias significativas según la duración.<sup>3</sup>

El tratamiento prolongado con IBP en mujeres de edad avanzada también se ha asociado a una incidencia del doble de riesgo de caída y de ingreso por fractura.<sup>4,5</sup>

Se han sugerido varios mecanismos:

- una **reducción de la absorción de calcio** secundaria a la hipoclorhidria inducida por los IBP,
- un posible **efecto directo sobre la mineralización ósea** (sobre la bomba de protones de los osteoclastos),
- el **déficit de vitamina B12** por malabsorción con el uso prolongado de IBP y la consiguiente neuropatía periférica y aumento del riesgo de caída, y
- el hipoparatiroidismo y la hipocalcemia secundarios a la hipomagnesemia, consecuencia también de la malabsorción del magnesio.<sup>6</sup>

Tabla 1. Magnitud del riesgo de los principales efectos adversos de los inhibidores de la bomba de protones observados en los estudios publicados.

Estudio	Efecto adverso	OR ajustado (IC95%)
Lazarus, 2015	Enfermedad renal crónica	1,50 (1,11-1,90)
Antoniou, 2015	Enfermedad renal aguda Nefritis intersticial aguda	2,52 (2,27-2,79) 3,00 (1,47-6,14)
Cheungpasitporn, 2015	Hipomagnesemia	1,43 (1,08-1,88)
Kwok, 2012	Colitis por <i>C. difficile</i>	1,74 (1,47-2,85)
Lambert, 2015	Neumonía comunitaria	1,49 (1,16-1,92)
Zhou, 2015	Fractura ósea	1,33 (1,15-1,54)
Grönhagen, 2012	Lupus cutáneo	2,9 (2,0-4,0)

(Adaptado de Schoenfeld et al).<sup>1</sup>

## Hipomagnesemia

Cuando es grave, la hipomagnesemia puede dar lugar a debilidad muscular, tetania, arritmias cardíacas y convulsiones, y posiblemente favorece que la función renal no se recupere tras una alteración renal aguda. En 2011 la FDA alertó de casos notificados de hipomagnesemia en pacientes tratados con IBP durante períodos prolongados, que no mejoraban con los suplementos de magnesio solos y que requirieron la suspensión del IBP.<sup>7</sup> El déficit de magnesio provoca hipoparatiroidismo, que es un factor conocido de osteoporosis, de manera que la hipomagnesemia podría contribuir también a incrementar el riesgo de fractura.<sup>8</sup> Un metanálisis de nueve estudios observacionales con casi 109.800 participantes mostró que los tratados con IBP tenían un riesgo de hipomagnesemia un 40% más alto.<sup>9</sup>

## Infección por *C difficile* y neumonía

Al reducir la acidez gástrica, los IBP pueden promover la colonización bacteriana en el tubo digestivo y aumentar el riesgo de **infección por *C difficile***. En 2012 la FDA alertó de este riesgo, después de que un metanálisis de 39 estudios mostrara **un aumento de un 74%** del riesgo de infección por *C difficile*, y de 2,5 veces del riesgo de infección recurrente entre los usuarios de IBP.<sup>10</sup>

La reducción de la acidez gástrica y el aumento de la colonización bacteriana en el estómago relacionados con el uso de IBP también pueden incrementar el riesgo de **neumonía**. Un metanálisis de cinco estudios observacionales mostró un **incremento de 34%** del riesgo de neumonía comunitaria.<sup>11</sup> En un nuevo metanálisis, con 26 estudios, se registró un **incremento de 50%** del riesgo de neumonía comunitaria y de 60% del de ingreso por neumonía comunitaria.<sup>12</sup>

## Enfermedad renal

El uso de IBP se ha asociado a un aumento del riesgo de enfermedad renal aguda, posiblemente a causa de una **nefritis intersticial aguda (NIA)**.<sup>13</sup> En dos estudios recientes las tasas de enfermedad renal aguda y de NIA fueron entre 2 y 3 veces más altas, respectivamente, en usuarios de IBP que en los no usuarios.<sup>14,15</sup>

La mayoría de casos de NIA en personas de edad avanzada son secundarios a fármacos, sobre todo a IBP y antibióticos, mientras que los de causa autoinmune o sistémica son raros. En un

estudio en pacientes con NIA, los de edad avanzada presentaban significativamente más NIA inducida por medicamentos (87%, frente a 64%) y por IBP (18%, frente a 6%) que los jóvenes.<sup>16</sup>

La exposición a IBP también se asocia a mayor riesgo de **enfermedad renal crónica**. En más de 10.000 pacientes seguidos durante una media de 14 años, los expuestos a IBP mostraron un riesgo 50% más alto de enfermedad renal crónica.<sup>17</sup> En otro estudio con 173.321 nuevos usuarios de IBP y 20.270 de antihistamínicos H<sub>2</sub>, el riesgo de enfermedad renal crónica en los tratados con IBP fue un 28% mayor que con los antihistamínicos H<sub>2</sub>.<sup>18</sup>

## ¿Demencia?

Los resultados de algunos estudios observacionales recientes han asociado el uso de IBP a un aumento del riesgo de demencia. En un estudio alemán con 2.911 personas de edad avanzada, el uso de IBP se asoció a un **aumento de un 33% del riesgo de demencia y de un 44% de enfermedad de Alzheimer**.<sup>19</sup> En otro estudio, también reciente, con unas 74.000 personas de 75 años o más sin demencia, el uso de IBP se asoció a un aumento de 44% del riesgo de demencia.<sup>20</sup>

Un estudio observacional que asocie la exposición a IBP a un riesgo de demencia hace pensar casi automáticamente en un sesgo de selección: el consumo de IBP se concentra en personas de edad avanzada vulnerables, y por tanto es lógico que aparezcan más diagnósticos de demencia en los expuestos a IBP, sin que ello implique una relación de causalidad. No obstante, los IBP pueden cruzar la barrera hematoencefálica, y en modelos animales aumentan la producción de beta amiloide. También se plantea que la hipovitaminosis B<sub>12</sub> causada por los IBP podría aumentar el riesgo de demencia. Dada la alta prevalencia del uso prolongado de estos fármacos en personas de edad avanzada, un pequeño incremento del riesgo podría tener un fuerte impacto.

## ¿Interacción con clopidogrel?

Sigue la polémica sobre si la adición de un IBP reduciría el efecto antiagregante del clopidogrel. Los resultados de los estudios han sido discordantes. En una revisión sistemática de 31 estudios observacionales y cuatro ensayos clínicos se observó que la morbimortalidad cardiovascular era un 30% mayor en los tratados con IBP que en los no tratados, pero en ninguno de los cuatro ensayos clínicos se observó este aumento.<sup>21</sup> En otro ensayo clínico reciente tampoco se han observado diferencias entre los

tratados con IBP y los no tratados.<sup>22</sup> Dadas las limitaciones de los estudios observacionales, la relevancia clínica de esta interacción ha sido cuestionada. Además, aunque se ha sugerido que algunos IBP con escasa o nula actividad inhibitoria del CYP2C19, como pantoprazol, lansoprazol y esomeprazol, podrían ser seguros en combinación con clopidogrel, los resultados de los estudios realizados no han mostrado diferencias entre ellos.<sup>23</sup> Recuérdese que el clopidogrel tiene indicaciones limitadas, y que la doble antiagregación plaquetaria sólo está indicada en pacientes seleccionados, durante períodos definidos (6 meses tras un infarto y colocación de un stent).<sup>24</sup>

## Lupus eritematoso cutáneo subagudo

Recientemente se han publicado algunos casos de lupus eritematoso cutáneo subagudo (LECS) en pacientes tratados con IBP.<sup>25</sup> En un estudio sueco de casos y controles se observó que el riesgo era tres veces más alto en los tratados con un IBP que en la población general.<sup>26,27</sup>

## Uso de IBP en Cataluña

Entre 2000 y 2012, en España el consumo de IBP pasó de 21 a 131 DDD por 1.000 habitantes y día (incremento de 310%).

En 2014 en Cataluña 1.424.684 personas (19% de la población) recibieron un IBP, a una media de 7,2 envases en 12 meses (aproximadamente 300 millones de dosis diarias definidas). **Un**

**57% de la población mayor de 65 años** y un 10,1% de los menores de 65 toma un IBP de manera crónica. La concentración del consumo en personas de edad avanzada sugiere que las indicaciones principales de los IBP no son enfermedades digestivas.

Con estas cifras de consumo, cualquier efecto adverso de baja incidencia puede tener un impacto sanitario relevante: una incidencia de 1 por 1.000 se traduciría en más de 1.400 casos. Dado que el consumo se concentra en personas de edad avanzada, el número de víctimas debe ser más alto.

En los mayores de 65 años se considera indicado el uso de un IBP cuando toman un AINE de manera simultánea. También podría estar indicado en los que toman un anticoagulante, un antiagregante o un corticoide de manera simultánea. No obstante, sólo un 19% de los usuarios de IBP mayores de 65 años toma un AINE. Un 9,1% toma un anticoagulante, un 36,1% un antiagregante y un 5,3% un corticoide; en conjunto un 60,7% toma alguno de estos fármacos.

## Conclusiones

En Cataluña el consumo de inhibidores de la bomba de protones (IBP) es de los más altos del mundo. Con frecuencia es injustificado. Estos fármacos son a menudo mencionados por la propaganda farmacéutica, ciudadanos, profesionales y las guías de práctica clínica como “protectores gástricos”, un término equívoco que denota que de estos fármacos sólo se puede esperar un efecto

### Resumen

- Cataluña es uno de los principales consumidores de inhibidores de la bomba de protones (IBP). Cada año los reciben casi un millón y medio de personas. Aproximadamente un 60% de los mayores de 65 años recibe tratamiento crónico con un IBP.
- Los IBP no son “protectores gástricos”, sino fármacos de eficacia demostrada en el tratamiento de la enfermedad ulcerosa gastroduodenal y otras patologías, que también pueden tener múltiples efectos adversos, sobre todo cuando se toman por períodos prolongados. **Lejos de ser protectores, en muchos pacientes incrementan el riesgo de enfermedades graves.**
- Los IBP no son más eficaces que los antihistamínicos H<sub>2</sub> para el tratamiento de la dispepsia no ulcerosa, en la que, a diferencia de los antihistamínicos H<sub>2</sub>, tardan unos días en tener un efecto diferenciado del de placebo.
- Una proporción importante de los pacientes que recibe IBP no los necesita, y obtendría un efecto beneficioso si deja de tomarlos.
- No hay pruebas derivadas de ensayos clínicos que indiquen que las dosis de más de 20 mg al día sean más eficaces que las de 20 mg al día. Tampoco hay pruebas de la superioridad de algún IBP sobre los demás.
- Cuando se decida retirarlos, conviene tener en cuenta que pueden tener efectos sintomáticos de rebote, y que puede ser adecuada una pauta de retirada progresiva (10 mg al día durante unas semanas; hay formas farmacéuticas de 10 mg).
- A menudo se prescribe un IBP cuando se da el alta hospitalaria. Algunas guías de práctica clínica los recomiendan en situaciones en las que no están justificados. Es preciso revisar estas prácticas y limitar el uso de IBP a los pacientes que los necesitan verdaderamente.

beneficioso general e indefinido. Muchos pacientes los toman por motivos inespecíficos; la mayoría no los necesitan. Conviene evaluar la presencia (o en todo caso el curso clínico) de la supuesta patología que motivó su prescripción: a menudo los síntomas de dispepsia o de reflujo gastroesofágico son lejanos en el tiempo, y pueden mejorar con medidas sencillas, como evitar las comidas copiosas e indigestas, sobre todo poco tiempo antes de acostarse, y las posiciones y el vestido que ejercen presión sobre el abdomen.

Dados los riesgos asociados al tratamiento prolongado con IBP, antes de prescribirlos es conveniente recomendar modificaciones practicables del estilo de vida, y valorar su relación beneficio-riesgo en cada paciente. Los antihistamínicos H<sub>2</sub> pueden ser una alternativa adecuada. En pacientes con reflujo gastroesofágico sintomático, úlcera péptica o dispepsia grave, los efectos beneficiosos superan claramente los riesgos, sobre todo si el tratamiento no dura más que unas semanas. Sin embargo, para el tratamiento de síntomas leves y la prevención de la hemorragia digestiva en pacientes de bajo riesgo, los efectos adversos potenciales pueden tener más repercusión que los efectos beneficiosos.

Muchos pacientes reciben un IBP sin una indicación clara, por ejemplo para síntomas inespecíficos o remotos de dispepsia o de acidez que se resolvieron hace tiempo. En estos casos es preferible retirarlos de manera progresiva, con el fin de determinar si es necesario un tratamiento sintomático. En los pacientes tratados durante largo tiempo, es recomendable vigilar la función renal y las concentraciones de magnesio, así como considerar un antihistamínico H<sub>2</sub> como posible alternativa en los que presenten factores de riesgo de los efectos adversos mencionados en esta revisión.

## Bibliografía

1. Schoenfeld AJ, Grady D. JAMA Intern Med 2016;176:172-74.
2. Anònim. Butll Groc 2012;25:5-8.
3. Zhou B, Huang Y, Li H, Sun W, Liu J. Osteoporos Int 2016;27:339-47.
4. Lewis JR, Barre D, Zhu K, et al. J Bone Miner Res 2014;29:2489-97.
5. Thaler HW, Sterke CS, van der Cammen TJ. J Nutr Health Aging 2016;20:77-81.
6. Byreddy DV, Bouchonville II MF, Lewiecki EM. Climateric 2015;18 (Suppl 2):39-46.
7. Anònim. Butll Farmacovigilància Catalunya 2011;9:5-6.
8. Moreira GA, Weber T. Arch Intern Med 2010;170:1776.
9. Cheungpasitporn W, Thongprayoon C, Kittanamongkolchai W, et al. Ren Fail 2015;37:1237-41.
10. Kwok CS, Arthur AK, Anibueze CI, Singh S, Cavallazzi R, Loke YK. Am J Gastroenterol 2012;107:1011-19.
11. Eom CS, Jeon CY, Lim JW, Cho EG, Park SM, Lee KS. CMAJ 2011;183:310-19.
12. Lambert AA, Lam JO, Paik JJ, Ugarte-Gil C, Drummond MB, Crowell TA. PLoS One 2015;10:e0128004.
13. Sierra F, Suarez M, Rey M, Vela MF. Aliment Pharmacol Ther 2007;26:545-53.
14. Antoniou T, Macdonald EM, Hollands S, et al. CMAJ Open 2015;3:E166-71.
15. Klepser DG, Collier DS, Cochran GL. BMC Nephrol 2013;14:150.
16. Muriithi AK, Leung N, Valeri AM, et al. Kidney Int 2015;87:458-64.
17. Lazarus B, Chen Y, Wilson F, et al. JAMA Intern Med 2016;176:238-46.
18. Xie Y, Bowe B, Li T, Xian H, Balasubramanian S, Al-Aly Z. J Am Soc Nephrol 2016; 14 abril.
19. Haenisch B, von Holt K, Wiese B, et al. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci 2015;265:419-28.
20. Gomm W, von Holt K, Thomé F, et al. JAMA Neurol 2016;73:410-16.
21. Melloni C, Washam JB, Jones WS, et al. Circ Cardiovasc Qual Outcomes 2015;8:47-55.
22. Gargiulo G, Costa F, Ariotti S, et al. Am Heart J 2016;174:95-102.
23. Sherwood MW, Melloni C, Jones WS, Washam JB, Hasselblad V, Dolor RJ. J Am Heart Assoc 2015;4:e002245.
24. Quant ha de durar el tractament antiagregant plaquetari doble després d'un infart? TerapICS 2016; núm. 10, marzo.
25. Anònim. Butll Farmacovigilància Catalunya 2015;13:17-18.
26. Grönhagen CM, Fored CM, Linder M, Granath F, Nyberg F. Br J Dermatol 2012;167:296-305.
27. Otani IM, Banerji A. Curr Allergy Asthma Rep 2016;16:17.

**Director** Joan-Ramon Laporte. **Redactora en cap** Montserrat Bosch.

**Comité de redacció** M Bosch, I Danés, R Llop.

**Comité editorial** A Agustí, C Asensio, JM Castel, G Cereza, E Diogène, A Figueras, I Fuentes, L Ibáñez, D Rodríguez, X Vidal.

**Maquetació** C Figuerola

Fundació Institut Català de Farmacologia



© Fundació Institut Català de Farmacologia. Hospital Universitari Vall d'Hebron, P Vall d'Hebron 119-129, 08035 Barcelona. Tel. 93 428 30 29. Fax 93 489 41 09. www.icf.uab.es. La *Fundació Institut Català de Farmacologia* es independente de los laboratorios farmacéuticos y de las administraciones sanitarias. No tiene finalidades de lucro y promueve un uso saludable de los medicamentos.

Los artículos y notas publicados en Butlletí Groc no pueden ser utilizados para anuncios, publicidad u otra promoción de ventas, ni pueden ser reproducidos sin autorización escrita.

ISSN 0214-1922 - Depósito legal: B-20.962-88

Las peticiones de suscripción de estudiantes, que son gratuitas, deben dirigirse a la Fundació Institut Català de Farmacologia (adjuntando documento acreditativo).



Centro Colaborador de la OMS para la Investigación y la Formación en Farmacoepidemiología



Hi ha una versió d'aquest butlletí en català. Si desitgeu rebre informació de manera regular en català, comuniquieu-ho a la Fundació Institut Català de Farmacologia.