

Uso seguro de los inhibidores de la bomba de protones

Los inhibidores de la bomba de protones (IBP) representan una de las familias de fármacos más ampliamente utilizadas en el mundo. Su descubrimiento se remonta a la década de 1980, cuando se identificó la importancia de la H⁺/K⁺-ATPasa en la producción del ácido gástrico. La introducción en el mercado de los IBP, que inhiben esta enzima uniéndose a ella de forma directa e irreversible, marcó el comienzo de una nueva era en el tratamiento de las enfermedades gastrointestinales relacionadas con la secreción ácida del estómago (1).

INDICACIONES DE LOS IBP

Las principales indicaciones de estos fármacos se resumen en la tabla 1 (2-4). En la profilaxis para la gastroenteropatía por antiinflamatorios no esteroideos (AINE) o la úlcera de estrés están indicados en una serie de escenarios concretos. En el primer caso en pacientes mayores de 60 años, con historia ulcerosa péptica previa, cuando se emplean dosis altas de AINE o tratamiento concomitante con terapia anticoagulante, antiagregante o glucocorticoides, entre otros; y en el segundo caso, en pacientes con una situación clínica grave ingresados en unidades de cuidados intensivos que presentan otros factores de riesgo como insuficiencia renal aguda, coagulopatía o sepsis grave (2-4).

Tabla 1. Indicaciones de los IBP

Enfermedad ulcerosa péptica

Erradicación de *Helicobacter pylori*

Hemorragia gastrointestinal alta

Dispepsia no investigada

ERGE sintomática. Esofagitis, esófago de Barrett y estenosis péptica

Esofagitis eosinofílica

Prevención de úlceras por estrés

Prevención de gastroduodenopatía inducida por AINE o AAS

Síndrome de Zollinger-Ellison

Insuficiencia pancreática exocrina

IBP: inhibidores de la bomba de protones; ERGE: enfermedad por reflujo gastroesofágico; AINE: antiinflamatorios no esteroideos; AAS: ácido acetilsalicílico.

CONSUMO ACTUAL EN ESPAÑA

Según el Ministerio Nacional de Sanidad de España, en 2022, los IBP fueron los fármacos más consumidos en número de envases, seguido de los inhibidores de la HMG CoA reductasa, las anilidas y los derivados de las benzodiazepinas. Se dispensaron 71.528 millones de envases de IBP, un 1,47 % más que en 2021, representando un 6,51 % del total de medicamentos y un gasto sanitario de más de 490 millones de euros (5).

Desde su introducción en la práctica clínica, el uso de estos fármacos ha crecido exponencialmente, facilitado en parte por la reducción del precio al finalizar la patente, el desarrollo de genéricos y también porque en algunos países, como en Estados Unidos, no es necesaria la prescripción médica para su dispensación en farmacias (2). Estas elevadas cifras de consumo han generado preocupación sobre su posible prescripción inapropiada, ya que existe un sobreuso en escenarios con indicación dudosa, algunas veces a dosis altas y a largo plazo, lo que conlleva un coste económico sanitario considerable y aumento del riesgo de posibles efectos secundarios (3). Según los datos publicados en la literatura médica, en los países desarrollados la tasa de su uso inapropiado es superior al 57 % en pacientes ingresados y al 50 % en pacientes manejados en Atención Primaria (2).

EFECTOS ADVERSOS

En la última década se ha publicado numerosa literatura que relaciona los IBP con numerosos efectos adversos, lo que ha generado alarma entre la población e incluso confusión sobre su seguridad en la propia comunidad científica (6,7). Algunos de estos efectos están respaldados por estudios sólidos y tienen plausibilidad biológica, pero muchos otros carecen de evidencia científica de calidad. La mayoría de las asociaciones se basan en estudios observacionales, retrospectivos, con muestras heterogéneas de pacientes, lo que conduce a resultados con evidencia de baja calidad. Por lo tanto, es necesario interpretar estos resultados con cautela y considerar su contexto (7,8).

Infecciones

Los IBP reducen la acidez gástrica, lo que altera la microbiota intestinal y favorece el crecimiento de bacterias patógenas. Se ha observado una asociación entre el uso de IBP e infecciones entéricas como *Salmonella*, *Campylobacter* y, sobre todo, *Clostridioides difficile* (CD) (9). En pacientes con factores de riesgo o infección activa por CD los IBP deben emplearse solo si existe una verdadera indicación y el menor tiempo posible (3,10). Su relación con otras infecciones como la neumonía adquirida en la comunidad aporta resultados contradictorios en la literatura (11).

Deficiencia de micronutrientes

El uso de IBP se ha relacionado con la deficiencia de micronutrientes como el hierro, vitamina B₁₂ y magnesio, al interferir en su absorción intestinal. El déficit de B₁₂ tiene plausibilidad biológica, ya que para separarla de los alimentos interviene la pepsina, cuya activación necesita un pH ácido. Aunque la magnitud de la interferencia en su absorción o la relevancia clínica no está esclarecida, es recomendable medir los niveles de vitamina B₁₂ en pacientes que asocien otros factores de riesgo para su déficit (3,12). En cuanto al magnesio, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) recomienda la determinación de magnesemia al inicio del tratamiento y posteriormente de forma regular en algunos escenarios como el tratamiento concomitante con digoxina o diuréticos (13). Se desconoce el mecanismo exacto por el que alteran la absorción de magnesio; podría deberse a la alteración de sus proteínas transportadoras y de la composición del microbioma intestinal (14).

Aumento de riesgo de fracturas

Estudios *in vitro* han relacionado el uso prolongado y a altas dosis de IBP con una disminución de la densidad mineral ósea por disfunción de los osteoclastos, aunque este efecto no se ha demostrado claramente en estudios prospectivos en humanos (15). Sin embargo, en numerosos estudios observacionales se ha relacionado su uso con un aumento de fracturas óseas por fragilidad, en particular de cadera, muñeca y columna vertebral. Aunque en esta asociación pueda jugar un papel la presencia de factores confusores, debemos tener precaución en su prescripción a pacientes con otros factores de riesgo para fracturas óseas, limitando su uso a la mínima dosis eficaz y reevaluando periódicamente la necesidad de continuarlo (6,12,16).

Efectos adversos en población con cirrosis

En población con cirrosis se ha relacionado el consumo de IBP con la aparición de encefalopatía hepática, infecciones, un aumento de las descompensaciones e incluso de la mortalidad de origen hepático (17). Su asociación con la encefalopatía podría explicarse por los cambios en la microbiota y la translocación bacteriana, aunque se necesita evidencia científica de mayor calidad (18). En cuanto a las infecciones, la asociación más sólida es la peritonitis bacteriana espontánea; si bien no parece aumentar su gravedad ni la mortalidad relacionada con la infección (19,20). Por otro lado, en un estudio prospectivo el uso de IBP se asoció con una reducción de la mortalidad en pacientes con hepatopatía crónica avanzada con una hemorragia digestiva previa (17). Estos resultados obligan a extremar la precaución al utilizarlos en pacientes con cirrosis, pero recordando que tienen un beneficio claro si están realmente indicados.

Efectos adversos renales

El principal evento adverso renal de los IBP descrito en la literatura es el fracaso renal agudo (FRA), en ocasiones relacionado con una nefritis intersticial aguda, causada por el depósito de sus metabolitos en el túbulo intersticial renal (6,21). Aunque se debe tener precaución en su prescripción en pacientes nefrópatas, en la práctica clínica no es un efecto adverso muy frecuente y su posterior evolución a enfermedad renal crónica no está esclarecida.

Interacciones farmacológicas

Las interacciones farmacológicas de los IBP se deben, por un lado, al aumento del pH gástrico, que altera la absorción y biodisponibilidad de numerosos medicamentos y, por otro, a la inhibición competitiva del sistema del citocromo P450, en

particular de las isoenzimas CYP2C19 y CYP3A4 (22). Algunos fármacos con los que interactúan son clopidogrel, ciclosporina, acenocumarol, carbamazepina, antifúngicos y agentes antivirales de acción directa, entre otros (22). Aunque la relevancia clínica de estas interacciones no está bien estudiada, si se producen se pueden medir los niveles del fármaco para ajuste de dosis (3,4). Un ejemplo es el clopidogrel, aunque estudios mecanísticos demuestran que comparte con los IBP vías de metabolización hepática que disminuyen la biodisponibilidad del metabolito activo; estudios prospectivos han demostrado que no aumentan los eventos cardiovasculares al asociarlos, pero sí los eventos gastrointestinales en los pacientes con doble antiagregación sin un fármaco anti-secretor (23). En la práctica clínica, en caso de precisar tratamiento concomitante, se puede valorar separar la administración de ambos medicamentos para evitar posibles interacciones.

Otros efectos adversos

Varios estudios han alertado sobre un aumento de la incidencia de enfermedad de Alzheimer en pacientes que tomaban de forma crónica IBP, basándose en que estos podrían disminuir la degradación de la proteína beta-amiloide, al interferir en la acidificación de los lisosomas (24). Sin embargo, los resultados en estudios prospectivos son contradictorios por lo que su asociación no ha quedado demostrada (24).

Su relación con el cáncer gástrico es también controvertida. Se ha descrito un aumento de tumores neuroendocrinos, debido a la hiperplasia de células enterocromafines, y de adenocarcinoma gástrico, basado en el aumento de la secreción de gastrina, con un posible efecto carcinogénico (25). Aún así, estos resultados no se replican en diferentes estudios y existen factores de confusión, como la infección por *H. pylori*, por lo que la evidencia científica no es sólida a este respecto (7,19).

DISCUSIÓN Y RECOMENDACIONES

Aunque se han relacionado los IBP con numerosos efectos adversos, en la mayoría de los estudios la fuerza de la asociación es baja, y con frecuencia los resultados son discordantes. En algunos casos solo se puede establecer una posible correlación y no una relación causal, lo que resalta la necesidad de realizar más estudios, diseñados específicamente para estudiar esos posibles efectos adversos, que aporten evidencia de mayor calidad.

Los efectos adversos respaldados por evidencia científica más sólida incluyen un mayor riesgo de fracturas óseas, deficiencia de vitamina B₁₂ y magnesio, aumento de las infecciones entéricas y de las complicaciones en cirróticos. Si bien, la probabilidad de efectos adversos no debe ser el único condicionante a la hora de prescribir un IBP, es importante considerarlos en la práctica clínica y reevaluar su indicación si se presentan (Tabla 2).

Teniendo en cuenta el actual uso excesivo de estos medicamentos, se recomienda evaluar periódicamente el motivo de su prescripción y determinar si realmente existe una indicación. En caso contrario, se debe intentar suspender el fármaco. Si existe una indicación válida, se debe considerar reducir la dosis y valorar si la prescripción debe ser a largo plazo, como en casos de ERGE erosiva o esófago de Barret, o por el contrario se puede reevaluar periódicamente.

Tabla 2. Principales efectos adversos de los IBP y recomendaciones

Infecciones entéricas, sobre todo por CD	Valorar riesgo-beneficio si otros factores de riesgo para CD
Deficiencia de micronutrientes (vitamina B ₁₂ , magnesio)	Medición de sus niveles y valorar suplementación
Aumento de fracturas óseas por fragilidad	Valorar riesgo-beneficio si otros factores de riesgo para fracturas
Interacciones farmacológicas	Valorar medición niveles fármacos y ajuste dosis Separar administración
Fracaso renal agudo	Valorar riesgo-beneficio si otros factores de riesgo para FRA
Encefalopatía hepática, infecciones y descompensaciones en pacientes con cirrosis	Suspender si no indicación establecida

CD: *Clostridioides difficile*; FRA: fracaso renal agudo; NIA: nefritis intersticial aguda.

CONCLUSIÓN

Con la actual evidencia científica y la experiencia acumulada en casi 40 años de uso de los IBP, debemos considerarlos como un grupo farmacológico seguro y con pocos efectos adversos graves, cuya balanza riesgo-beneficio, cuando la indicación es la apropiada, es claramente a favor de su empleo.

Conflicto de intereses: los autores declaran no tener conflicto de interés.

Carlos Martín de Argila de Prados¹, Julia López Cardona¹, Federico Argüelles Arias²
¹Servicio de Gastroenterología y Hepatología. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid. ²Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla. Facultad de Medicina. Universidad de Sevilla. Sevilla

DOI: 10.17235/reed.2023.9834/2023

BIBLIOGRAFÍA

1. Aguilera Castro L, Martín-de-Argila C, Albillos A. Practical considerations in the management of proton-pump inhibitors. *Rev Esp Enferm Dig* 2016;108:145-53. DOI: 10.17235/reed.2015.3812/2015
2. Savarino V, Dulbecco P, de Bortoli N, et al. The appropriate use of proton pump inhibitors (PPIs): Need for a reappraisal. *Eur J Intern Med* 2017;37:19-24. DOI: 10.1016/j.ejim.2016.10.007
3. de-la-Coba C, Argüelles-Arias F, Martín-De-Argila C, et al. Proton-pump inhibitors adverse effects: A review of the evidence and position statement by the Sociedad Española de Patología Digestiva. *Rev Esp Enferm Dig* 2016;108:207-24. DOI: 10.17235/reed.2016.4232/2016
4. Targownik LE, Fisher DA, Saini SD. AGA Clinical Practice Update on De-Prescribing of Proton Pump Inhibitors: Expert Review. *Gastroenterology* 2022;162:1334-42. DOI: 10.17235/reed.2016.4232/2016
5. Datos des Ministerio Nacional de Sanidad de España publicados anualmente sobre consumo de medicamentos en recetas médicas dispensadas en oficinas de farmacia con cargo al Sistema Nacional de Salud en el 2022. Available from: https://www.sanidad.gob.es/profesionales/farmacia/ConsumoRecetasATC/ATC_2022.htm [visitado en 20/4/23].
6. Salvo EM, Ferko NC, Cash SB, et al. Umbrella review of 42 systematic reviews with meta-analyses: the safety of proton pump inhibitors. *Aliment Pharmacol Ther* 2021;54:129-43. DOI: 10.1111/apt.16407
7. Corley DA. Safety and Complications of Long-Term Proton Pump Inhibitor Therapy: Getting Closer to the Truth. *Gastroenterology* 2019;157:604-7. DOI: 10.1053/j.gastro.2019.07.039
8. Lo CH, Ni P, Yan Y, et al. Association of Proton Pump Inhibitor Use With All-Cause and Cause-Specific Mortality. *Gastroenterology* 2022;852-61. DOI: 10.1053/j.gastro.2019.07.039
9. Moayyedi P, Eikelboom JW, Bosch J, et al. Safety of Proton Pump Inhibitors Based on a Large, Multi-Year, Randomized Trial of Patients Receiving Rivaroxaban or Aspirin. *Gastroenterology* 2019;157:682-691.e2.
10. McDonald EG, Milligan J, Frenette C, et al. Continuous proton pump inhibitor therapy and the associated risk of recurrent clostridium difficile infection. *JAMA Intern Med* 2015;175:784-91. DOI: 10.1001/jamainternmed.2015.42
11. Johnstone J, Nerenberg K, Loeb M. Meta-analysis: Proton pump inhibitor use and the risk of community-acquired pneumonia. *Aliment Pharmacol Ther* 2010;31:1165-77. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2010.04284.x
12. Attwood SE, Eli C, Galmiche JP, et al. Long-term safety of proton pump inhibitor therapy assessed under controlled, randomised clinical trial conditions: Data from the SOPRAN and LOTUS studies. *Aliment Pharmacol Ther* 2015;41:1162-74. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2010.04284.x
13. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Riesgo de hipomagnesemia asociado a los medicamentos inhibidores de la bomba de protones (IBP). Ref. MUH (FV), 27/2011. Accesible en: <http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medica> [visitado en 20/4/23].
14. Gommers LMM, Hoenderop JGJ, de Baaij JHF. Mechanisms of proton pump inhibitor-induced hypomagnesemia. *Acta Physiol* 2022;235:1-12. DOI: 10.1111/apha.13846
15. Lespessailles E, Toumi H. Proton Pump Inhibitors and Bone Health: An Update Narrative Review. *Int J Mol Sci* 2022;23. DOI: 10.3390/ijms231810733
16. Poly TN, Islam MM, Yang HC, et al. Proton pump inhibitors and risk of hip fracture: a meta-analysis of observational studies. *Osteoporos Int* 2019;30:103-14. DOI: 10.1007/s00198-018-4788-y
17. Mahmud N, Serper M, Taddei TH, et al. The Association Between Proton Pump Inhibitor Exposure and Key Liver-Related Outcomes in Patients With Cirrhosis: A Veterans Affairs Cohort Study. *Gastroenterology* 2022;163:257-269.e6. DOI: 10.1053/j.gastro.2022.03.052
18. Xin-Xing T, Long-Bao Y, Zhong-Cao W, et al. Association of proton pump inhibitors with risk of hepatic encephalopathy in advanced liver disease: A meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2019;25:2683-98. DOI: 10.3748/wjg.v25.i21.2683
19. Chinzon D, Domingues G, Tosetto N, et al. Safety of long-term proton pump inhibitors: facts and myths. *Arq Gastroenterol* 2022;59:219-25. DOI: 10.1590/s0004-2803.202202000-40
20. China L, Tittanegro T, Crocombe D, et al. Investigating potential confounding by indication when considering the association between proton pump inhibitor use, infection, hepatic encephalopathy and mortality in hospitalised decompensated cirrhosis: a post-hoc analysis of the ATTIRE trial. *eClinicalMedicine* 2023;58:101924. DOI: 10.1016/j.eclinm.2023.101924
21. Han CT, Islam MM, Poly TNet al. A Meta-Analysis of Proton Pump Inhibitor Use and the Risk of Acute Kidney Injury: Geographical Differences and Associated Factors. *J Clin Med* 2023;12. DOI: 10.3390/jcm12072467

22. Ben Ghezala I, Luu M, Bardou M. An update on drug-drug interactions associated with proton pump inhibitors. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2022;18:337-46. DOI: 10.3390/jcm12072467
23. Bhatt DL, Cryer BL, Contant CF, et al. Clopidogrel with or without Omeprazole in Coronary Artery Disease. *N Engl J Med* 2010;363:1909-17. DOI: 10.1056/NEJMoa1007964
24. Desai M, Nutalapati V, Srinivasan S, et al. Proton pump inhibitors do not increase the risk of dementia: A systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Dis Esophagus* 2020;33:1-9. DOI: 10.1056/NEJMoa1007964
25. Schubert ML. Proton pump inhibitors: misconceptions and proper prescribing practice. *Curr Opin Gastroenterol* 2020;36:493-500. DOI: 10.1097/MOG.0000000000000676