

# Inhibidores de bomba, posibles consecuencias de su uso a largo plazo

**Autores** Gisela Pérez Hoyer,<sup>1</sup> Leopoldo Pérez Machado<sup>2</sup>

**Afiliación** <sup>1</sup>Gastroenterólogo UCV, <sup>2</sup>Gastroenterólogo, MASVG, FACG, FACP.  
Unidad de Gastroenterología 2006-8, Caracas Venezuela.

Revista GEN (Gastroenterología Nacional) 2011;65(4):376-379. Sociedad Venezolana de Gastroenterología, Caracas, Venezuela. ISSN 0016-3503.

## Resumen

El uso de inhibidores de la bomba de protones (IBP) es uno de los pilares en el tratamiento de las enfermedades asociadas a la presencia de ácido gástrico. Su empleo masivo, a nivel mundial, ha permitido el conocimiento de algunos efectos secundarios que deben tomarse en cuenta. A pesar de que ellos no están totalmente relacionados, se discuten los mismos. Los IBP deben utilizarse con estricta indicación y por el menor lapso de tiempo posible.

## Summary

Use of proton pump inhibitors (PPI) thus obtaining control of gastric secretion, is one of the basis in therapy for acid related gastric disorders. Worldwide and indiscriminate use has revealed certain side effects that should be recognized. Although certain doubts may be observed, we discuss them. IBP's should be employed under strict indications and in as a short time as possible.

La presencia de ácido producido por las células parietales del estómago como consecuencia del estímulo de la Gastrina, de la Acetilcolina e Histamina es una de las características del proceso digestivo en el humano. El HCl, es un ácido fuerte, secretado por las células parietales, que en condiciones de salud produce el comienzo digestivo en el estómago y la digestión de los péptidos al permitir que el pepsinógeno secretado por las células gástricas se transforme en pepsina. Además se segregan en éste órgano: mucina, bicarbonato, factor intrínseco, prostaglandinas, otros péptidos regulatorios y mensajeros químicos.<sup>1</sup>

Baron<sup>2</sup> atribuye al Flamengo Jean Baptiste von Helmont, en el siglo 17, la primera descripción de que el estómago secretaba ácido. William Beaumont<sup>3</sup> en 1825-6 con sus trabajos en un paciente-Alexis St Martin, quien tenía una fístula gastrocutánea, demostró que la secreción ácida, variaba considerablemente por diversas causas, y que su incremento producía cambios en la

mucosa gástrica. Desde entonces se ha identificado al ácido secretado como uno de los factores que inician y pueden perpetuar el proceso ulceroso y la enfermedad por reflujo Gastroesofágico (ERGE).

Poco se ha documentado, excepto quizás en el Síndrome de Zollinger Ellison, que una secreción excesiva de ácido sea la causa de las diversas patologías relacionada con la úlcera péptica ni la ERGE; por lo general la secreción ácida en estas condiciones suele ser normal e incluso baja.<sup>4</sup>

Desde que se identificó por radiografía la úlcera péptica, comenzó a intentarse su terapéutica con medidas que disminuyeran la secreción ácida. Dieta y los anticolinérgicos constituían el fundamento del tratamiento. Al comenzar a realizarse estudios controlados y recientemente con la Medicina basada en Evidencia se determinó el escaso efecto de dieta-s en ése tratamiento. Medidas para controlar la secreción de ácido de manera efectiva experimentaron un gran avance con el desarrollo y aplicación de los H<sub>2</sub> bloqueadores (B-H<sub>2</sub>) por Black y col.<sup>5</sup> en 1972 y con el desarrollo de la cimetidina como efectiva para tratar la úlcera péptica benigna.<sup>6</sup> Posteriormente<sup>7</sup> la inhibición de la Atpasa h/k bloqueando el transporte celular final de Hidrogeniones hacia la luz glandular permitió el desarrollo de los inhibidores de bomba de protones (IBP) obteniéndose así, una manera altamente efectiva para controlar el ph intragástrico y llevarlo a niveles que permiten el control sintomático y cicatrización de la úlcera péptica benigna y la ERGE. La terapia con IBP disminuye la secreción de HCl, y la secreción de somatostatina de la células D antrales, con aumento en la secreción de gastrina. La hipergastrinemia produce hiperplasia de las células oxinticas, de la células parietales, dilatación glandular y estímulo de las células enterocromafines.<sup>8</sup>

## USO Y ABUSO DE IBP, SUS POSIBLES EFECTOS SECUNDARIOS

En los Estados Unidos se estima que durante el año 2.008 se expendieron 119 millones de prescripciones para IBP a un costo de

13,6 billones de Dólares,<sup>9</sup> ya hemos señalado, que la efectividad de los IBP es indiscutible cuando se administran con indicación precisa y por el tiempo adecuado. Quienes ejercemos Medicina en Venezuela, estamos familiarizados con el término “protector gástrico”; es excepcional un paciente que ingresa a una emergencia y no le administran por vía intravenosa un IBP; eso también sucede con casi todos los pacientes hospitalizados y si es en Terapia Intensiva aun más. Cabe entonces la pregunta: son los IBP “protectores gástricos”?

La respuesta, es sencilla: NO, solo son inhibidores de la secreción ácida: el proceso de protección fisiológica de la mucosa gástrica es mucho más complejo e incluye entre otros, secreción mucosa, microcirculación capilar y la secreción de óxido nítrico.

Deben entonces, emplearse los IBP de una manera empírica porque son una solución a problemas digestivos que no hemos diagnosticado?, porque son “preventivos”?, la respuesta de nuevo es NO.

Cuales pudieran ser las indicaciones donde su uso está definido:

- 1- Enfermedad por reflujo Gastroesofágico.
- 2- Enfermedad ulceropéptica benigna.
- 3- Tratamiento con antibióticos de la infección por *Helicobacter Pylori*, incluyendo “maltoma”.
- 4- Síndrome de Zollinger Ellison.
- 5- Para cicatrizar zonas lesionadas en Esofagitis Eosinofílica.
- 6- Puede ser necesario utilizar AINE en pacientes en anticoagulación, con tratamiento esteroideo, edad avanzada o con diagnóstico previo de úlcera.
- 7- Pacientes de alto riesgo<sup>10</sup> que se pueden beneficiar de una terapia de supresión ácida para la prevención de las úlceras por stress, se incluyen aquellos que ingresan a Unidad de cuidados intensivos con uno de los siguientes criterios:
  - Coagulopatía (cuenta plaquetaria menor de 50.000/mm<sup>3</sup>, INR mayor de 1,5 o PTT mayor de 2 veces el control).
  - Ventilación mecánica más de 48 horas.
  - Historia de úlceras gastrointestinales o sangrado digestivo menor de 1 año en relación al momento de su ingreso.
  - Glasgow mayor o igual a 10.
  - Quemaduras de más de un 35% de la superficie corporal.
  - Hepatectomía parcial.
  - Trauma múltiple.
  - Daño de la médula ósea.
  - Falla hepática.
  - Dos o más de los siguientes factores de riesgo:
    - Sepsis.
    - Estadía en UCI mayor de 1 semana
    - Sangramiento digestivo oculto en los últimos 6 días.
    - Altas dosis de corticosteroides (mayor de 250 mg./día de hidrocortisona).
- 8- Prueba terapéutica antes de indicar evaluación endoscópica.

Si no se cumplen los parámetros anteriores es posible considerar que se utilizan de manera indiscriminada e irracional los IBP. En un estudio<sup>11</sup> realizado durante un periodo de 4 años que incluyeron 63.878 admisiones a hospitales en los EEUU, se observó que la terapia de supresión de ácido fue indicada solo en un 52% de los pacientes (83% IBP, 23% B-H2).

Como sucede con todos los medicamentos, al utilizarse masivamente, comienzan a identificarse efectos secundarios de los

misimos; algunos de mucha significación clínica y otros aun por aclararse.

Es importante analizar los efectos que pueden corresponder al uso prolongado de los IBP; sin jerarquizarlos, y aun sin completa significación, se reconocen:

- 1- Interacción con Clopidogrel.
- 2- Inhibición de “barrera” ácida gástrica.
- 3- Fractura de cadera y otros huesos.
- 4- Esofagitis Eosinofílica.
- 5- Pólipos gástricos.
- 6- Trastornos de absorción.

### Interacción con el Clopidogrel

El clopidogrel es una prodroga usada para inhibir la agregación plaquetaria en pacientes con riesgo cardiovascular elevado. Posterior a su absorción, éste necesita ser convertido a metabolito activo por el citocromo P450 2C19.<sup>12</sup> Algunos IBP, entre ellos el Omeprazol y el Esomeprazol, se metabolizan por la misma vía de éste citocromo, pudieran competir así con la conversión del clopidogrel a su metabolito activo y por lo tanto a una reducción del efecto antiplaquetario del clopidogrel hasta en un 20%-40%.

Estudios que han intentado aclarar este potencial efecto negativo han arrojado resultados contradictorios y en el mejor de los casos con una tasa de daño baja, por lo general menor a 2.0. Parte de éste problema radica en el polimorfismo genético del citocromo CYP 2C19, identificándose dos grandes grupos de pacientes, los metabolizadores activos y los metabolizadores pobres; ésta condición complica significativamente la interpretación de resultados;<sup>13</sup> por esta razón es poco lo que se puede prever desde el punto de vista terapéutico cuando dos moléculas administradas conjuntamente se metabolizan por la misma vía y al competir por el mismo paso metabólico su efecto será variable y sus resultados poco predecibles.<sup>14</sup>

Gillard y col<sup>15</sup> analizan el índice de reactividad plaquetaria en 140 pacientes randomizados a omeprazol o placebo y en tratamiento con clopidogrel y encuentran diferencia significativa; el grupo con omeprazol presentó resistencia al clopidogrel.

El pantoprazol no utiliza en su metabolismo al citocromo P450 2C19 y por lo tanto puede emplearse asociado al clopidogrel. Esta ventaja teórica no ha sido demostrada en estudios adecuados.

La FDA considera que el uso de IBP en conjunto con clopidogrel se debería reservar para aquellos pacientes que tengan alto riesgo de sangrado gastrointestinal;<sup>16,17</sup> recomienda que se considere sustituir por un B-H2, pero no la cimetidina, pues ésta se metaboliza por la misma vía del citocromo CYP 2C.<sup>19</sup>

### INHIBICIÓN DE BARRERA ÁCIDA GÁSTRICA

La secreción de ácido gástrico es una parte importante en la barrera fisiológica que evita el paso de microorganismos al intestino; en el estómago e intestino superior hay muy poca proliferación bacteriana<sup>18</sup> y solo algunas esporas soportan los niveles de ácido del proceso digestivo rutinario.

El empleo de IBP incrementa el Ph gástrico, retarda el vaciamiento gástrico, incrementan la translocación bacteriana, dismi-

nuye la viscosidad del moco gástrico, lo que lleva a un aumento de la carga bacteriana,<sup>19</sup> así como cambio en la flora bacteriana gastrointestinal y respiratoria, incrementando el riesgo de infecciones respiratorias e intestinales y de colitis por *Clostridium difficile*.<sup>20</sup>

Aun el uso por corto tiempo de IBP (1 semana) ha demostrado un incremento en infecciones.<sup>21</sup> La incidencia de neumonías hospitalarias<sup>22</sup> así como las adquiridas en la comunidad se han visto incrementadas con el uso de los IBP, igualmente se ha visto un incremento en la colitis por *Clostridium difficile* y las diarreas.<sup>23</sup>

El uso de IBP incrementa el riesgo de sobrecrecimiento bacteriano en el intestino delgado,<sup>24</sup> y aumenta con el tiempo de uso de los IBP.

Emplear IBP en pacientes con cirrosis hepática puede aumentar la translocación bacteriana y el desarrollo de peritonitis bacteriana espontánea.<sup>25</sup>

## FRACTURAS, CADERA Y OTROS HUESOS

El uso de IBP está asociado a un incremento de hasta 25% de fracturas de cadera y otros huesos y un 47% de incremento de fracturas en la columna en pacientes postmenopáusicas.<sup>26</sup>

Existe la hipótesis de que hipocloridia conlleva a una disminución de la absorción de calcio: otro factor importante es la disminución de la absorción de vit. B12.

El uso de los IBP en altas dosis o por periodos largos de tiempo, pueden incrementar el riesgo de fracturas, por lo tanto se debe instruir al paciente de que tome la menor dosis de IBP efectiva por periodos de tiempo cortos para disminuir el riesgo de fracturas.<sup>27</sup>

## ESOFAGITIS EOSINOFILICA

La enfermedad inflamatoria asociada a infiltración eosinofílica fue descrita por primera vez hace dos décadas; desde entonces ha aumentado<sup>28</sup> el número de pacientes diagnosticados con ésta afección en el esófago (EEO). Este mismo periodo de tiempo corresponde al uso masivo de IBP.

Si es que hay una relación causa y efecto aún está por definirse.

El proceso digestivo normal incluye, al producirse acidez por secreción, una activación del Pepsinógeno a Pepsina; así se sucede que al intestino llegan péptidos de bajo peso molecular los cuales son absorbidos por la mucosa. Si no hay activación del Pepsinógeno no hay por tanto digestión péptica y llegan al intestino moléculas de mayor tamaño que al absorberse son capaces de crear condición de inmunidad. Numerosos estudios apoyen una función de atopía en la EEO.<sup>29</sup> Se ha demostrado que el uso de los IBP incrementa la permeabilidad de la mucosa a pequeñas moléculas dentro de las cuales se incluyen antígenos. Adultos que reciben IBP por 3 meses desarrollan un incremento en los niveles de IgE.<sup>30</sup>

## IBP Y POLIPOS GASTRICOS

Al realizar gastroscopias, se diagnostican pólipos gástricos en 1% - 4% de los estudios.<sup>31</sup>

La disminución significativa de la secreción ácida como consecuencia del uso de IBP produce la respuesta fisiológica de incremento de los niveles de gastrina sérica.

La gastrina como hormona secretora de ácido también tiene un potente efecto trófico sobre la mucosa, del estómago y del colon.<sup>32</sup> La mucosa oxyntica en ratas con hipergastrinemia inducida con uso de omeprazol o por infusión exógena de gastrina desarrolla tumores de células enterocromafines.<sup>33</sup> En humanos la posibilidad de que ésta condición suceda ha sido analizada en varios estudios;<sup>34</sup> se ha documentado hasta ahora, que la hipergastrinemia asociada al uso de IBP puede producir hiperplasia de células enterocromafines pero no tumor.<sup>35</sup>

El uso de IBP durante periodos prolongados, produce, en algunos pacientes la aparición de pólipos gástricos.<sup>32</sup> Estos, son del tipo histológico Hiperplásico; localizados por lo general en el fundus, típicamente menores a 0,5 cm, de aspecto liso y a la magnificación con mucosa de aspecto normal. Su potencial de desarrollar malignidad es sumamente bajo<sup>33</sup> y tienden a disminuir o desaparecer al discontinuar los IBP. Cuando hay infección por *Helicobacter Pylori* la erradicación de ésta bacteria generalmente ocasiona la regresión del pólipo.<sup>32</sup> Ocasionalmente algunos crecen, y los mayores de 1.0 cm deben ser resecados, la incidencia de displasia es menos de 2% pero aumenta proporcionalmente al tamaño del pólipo.<sup>34</sup>

Mención aparte merecen los pólipos hiperplásicos asociados con poliposis familiar y los que se encuentran en el muñon de una gastrectomía, donde el riesgo de displasia aumenta a un 30%-50%.<sup>35</sup>

Los pólipos adenomatosos no se relacionan con el uso de IBP, deben ser considerados lesiones premalignas y su enfoque terapéutico está referido a las pautas de la Sociedad Británica de Gastroenterología.<sup>36</sup>

Es deseable en un paciente con pólipos hiperplásicos, intentar eliminar o disminuir el uso de IBP y en caso necesario sustituir con B-H2.

## TRASTORNOS DE ABSORCION

La absorción de magnesio puede dificultarse cuando se usan IBP por más de un año.<sup>37</sup>

Esta condición es particularmente significativa cuando se asocian tiazidas o diuréticos del asa distal renal. Síntomas asociados a hipomagnesemia incluyen calambres, palpitaciones, mareos, temblores o convulsiones y toxicidad por digoxina.<sup>38</sup>

Algunos medicamentos necesitan un Ph específico para permitir su absorción; tal es el caso de antiretrovirales pues su absorción a un nivel poco ácido es irregular y la asociación debe evitarse. Otros problemas de absorción pueden presentarse con la Vit. B-12 y el hierro; éstos son teóricos y no apoyados por la experiencia clínica.

## RECOMENDACIÓN

El uso de bloqueadores de la secreción gástrica debe considerarse como una de las bases para el tratamiento de úlcera péptica y ERGE. A pesar de no estar absolutamente definida su asociación con efectos colaterales como los descritos anteriormente, deben utilizarse con la mayor selectividad y durante el menor tiempo posible. Debe suspenderse la terapia con IBP cuando éstos se han utilizado durante meses<sup>39</sup> para ello, quizás sea conveniente disminuir la dosis de manera progresiva. Un antiácido o BH2 puede usarse si hay recidiva sintomática.

## Referencias Bibliográficas

1. Trey G, Marks IN, Louw JA, et al. Changes in acid secretion over the years. A 30 year longitudinal study. *J Clin Gastroenterol* 1997;25:499-502.
2. Baron JB, The Discovery of gastric acid. *Gastroenterology*. 1979;78:1056.
3. Beaumont W. Experiments and observations on the gastric juice and the physiology of digestion (1833), Reproducido por *The Classics of Medicine*, 1980, Gryphon Editions, Birmingham Al.
4. Rune SJ. Diagnostic evaluation: Gastric acid secretion and Ph. *Scand J, Gastroenterol*. 1988;23:37.
5. Black J. Reflections on the analytical pharmacology of Histamine H2 receptor antagonists. *Gastroenterology*. 1993;105:963-968.
6. Pérez M L, Ortega B J, Guelrud M, Beker S. Evaluación doble ciego randomizada del tratamiento de Úlcera Gástrica mediante Cimetidina vs Placebo. *Gen* 1978;23:460-466.
7. Richardson P, Stack WA. Proton Pump Inhibitors, Pharmacology and rationale for use in Gastrointestinal disorders. *Drugs* 1998;56:307-335.
8. Esplugues JV, Martí-Cabrera M. Seguridad e interacciones de los IBP. *GEN* 2010;64:221-225.
9. McCarthy DM. Adverse effects of Proton Pump Inhibitor Drugs: Clues and Conclusions. *Curr. Opin. Gastroenterol*. 2010;26(6):624-631.
10. Lanza FL, Chan FK, Quigley EM. Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Guidelines for prevention of NSAID-related ulcer complications. *Am J Gastro* 2009;104:728-738.
11. Overuse of acid suppressing drugs in the hospital Pharmacists letter/Prescribers letter 2009;25(7):250720.
12. Product information for Plavix. Bristol-Myers Squibb/Sanofi Pharmaceuticals Partnership Bridgewater NJ 08807 February 2011.
13. Chaudry AS, Kocchar R, Kohli KK. Genetic polymorphism of CYP2C19 and therapeutic response to proton pump inhibitors. *Ind J Med Res* 2008;127:521-530.
14. Lau WC, Gurbel PA, Watkins PB, et al. Contribution of hepatic cytochrome P450 3A4 metabolic activity to the phenomenon of Clopidogrel resistance. *Circulation* 2004;109:166-71.
15. Gilard M, Arnaud B, Connelly JC, et al. Influence of omeprazole on the antiplatelet action of clopidogrel associated with aspirin. *J Am Coll Cardiol* 2006;43:1266-1274.
16. Alkhatib AA, Elkhatib FA, Khatib OF. Gastric acid-reducing medications and clopidogrel: what are the latest FDA recommendations. *Am J Gastroenterol* 2010;105:1211.
17. Ray WZ, Murray KT, Griffin MR, et al. Outcomes with concurrent use of clopidogrel and proton pump inhibitors. *Ann Int Med* 2010;152:337-345.
18. Lamer AJ, Hamilton MIR. Review article: infective complications of therapeutic gastric acid inhibition. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 1994;8:579-584
19. Dial MS. Proton pump inhibitor use and enteric infections. *Am. J. Gastroenterol*. 2009;104(S2):S10-S16.
20. Linsky A, Gupta K, Lawler E, et al. Proton pump inhibitors and risk for recurrent *Clostridium Difficile* infection. *Arch Int Med* 2010;170:772-778.
21. Thiesen J, Nebra D, Citron D, et al. Suppression of gastric acid secretion in patients with gastroesophageal reflux disease results in gastric bacterial overgrowth and deconjugation of bile acids. *J Gastrointest Surg* 2000;4:50-54.
22. Laine L, Ahnen D, McClain C, et al. Review Article : potential GI effects of long-term acid suppression with PPIs. *Aliment Pharmacol Ther* 2000;14:651-668.
23. Vakil N. Acid inhibition and infections outside the gastrointestinal tract. *Am J Gastroenterol* 2009;104 (suppl 12):S 17-20.
24. Canani Rb, Terrin G. Gastric acid inhibitors and the risk of intestinal infections. *Curr Opin Gastroenterol* 2010;26:31-35.
25. Ali T, Roberts DN, Tierney WM. Long term safety concerns with proton pump inhibitors. *Am J Med* 2009;122:895-903.
26. Pallarito K. How safe are popular reflux drugs? Experts debate evidence linking acid-blockers to possible bone problems. *US News World Rep*. 2009.
27. FDA. FDA drug safety communication: possible increased risk of fractures of the hip, wrist, and spine with the use of proton pump inhibitors. May 25, 2010.
28. Straumann A, Spichlin HP, Grize L, et al. Natural history of primary eosinophilic esophagitis: a followup of 30 adult patients for up to 11,5 years. *Gastroenterology* 2003;125:1660-1669.
29. Blanchard C, Rothenberg ME. Basic pathogenesis of eosinophilic esophagitis. *Gastrointest. Endoscopy Clin N AM* 2001;168:133-143.
30. Mishra A, Hogan S, Brandt EB, et al. An ethiological role for aeroallergens and eosinophils in experimental esophagitis. *J Clin Invest* 2001;107:83-90.
31. Carmack, SW, Genta, R., Graham, Y., et al. Management of Gastric Polyps: a pathology-based guide for gastroenterologists. *Nat. Rev. Gastroenterology & Hepatology* 2009;6:331-341
32. Jalving M. Increased risk of fundic gland polyps during long term proton pump inhibitor therapy. *Aliment. Pharmacol, Ther.* 2006;24:1341-8.
33. Johnson, DA. Management of Gastric Polyps: A Pathology-Based Guide for Gastroenterologists. *Nat. Rev. Gastroenterol Hepatol*. 2009;6:331-341
34. Ming SC. The classification and significance of gastric polyps. *Monogr. Pathol*. 1977;18:149-175.
35. Bianchi LK et al. Fundic gland polyp dysplasia is common in patients with familial adenomatous polyposis. *Clin. Gastroenterol. Hepatol*. 2008;6:180-185.
36. Goddard AF, Badreldin R, Pritchard DM, et al. The management of Gastric Polyps. *Gut* 2010;59:1270-127.
37. Cundy T, Dissanayake A, Severe hypomagnesemia in long term users of proton pump inhibitors. *Clin Endocrinol* 2008;69:338-341.
38. Martin KJ, Gonzalez EA, Slatopolsky E, Clinical consequences and management of hypomagnesemia. *J Am Soc Nephrol* 2009;20:2291-295.
39. Yachiniskj PS, Farrell EA, Hunt DP, et al. Proton pump inhibitors for prophylaxis of nosocomial upper gastrointestinal tract bleeding: effect of standardized guidelines on prescribing practice. *Arch Int Med* 2010;170:779-783.