

Los inhibidores de la bomba de protones (IBP) son fármacos de consumo elevado y en crecimiento progresivo en el Sistema Nacional de Salud.

Son los más potentes inhibidores de la secreción ácida gástrica y la terapia farmacológica más eficaz en la mayoría de los trastornos en los que el ácido gástrico juega un papel importante: la úlcera péptica, el reflujo gastroesofágico patológico, la prevención de episodios graves relacionados con la administración crónica de AINE y los grandes síndromes hipersecretorios.

La elevada prevalencia de este tipo de episodios, su cronicidad y la potencia farmacológica de estos agentes justificaría, en principio, tan elevado consumo. Sin embargo, su utilización en la prevención gastrointestinal es muchas veces inadecuada, tanto por exceso cuando no están indicados, como por defecto en pacientes que deberían tomarlos.

De los 5 representantes del grupo, el omeprazol es el de mayor prescripción porque su efectividad, tolerancia y seguridad están plenamente avaladas por su amplia experiencia de uso en los últimos 18 años. Pero, ¿realmente hay argumentos que justifiquen la selección preferente de éste fármaco sobre sus análogos?

CONCLUSIONES:

- Todos los IBP son igual de eficaces en las indicaciones autorizadas, siempre que se utilicen a dosis equipotentes.
- A pesar de la modesta respuesta, los IBP constituyen la mejor alternativa terapéutica en la dispepsia, aunque esta indicación no está recogida en las fichas técnicas.
- La tolerancia de todos los IBP es buena. La seguridad a largo plazo está bien contrastada tras largos años de uso masivo en la población, especialmente con el omeprazol.
- Las interacciones clínicamente significativas del omeprazol con otros fármacos son escasas. Sólo estaría justificado el uso de otro IBP (distinto de esomeprazol) en el caso de tratamientos crónicos con determinadas benzodiazepinas como el diazepam.
- Desde el punto de vista de la eficiencia y experiencia clínica, el omeprazol es el fármaco de elección en la mayoría de los pacientes.

INDICACIONES Y POSOLOGÍA ⁽¹⁾

En la tabla 1 aparecen reflejadas las indicaciones específicas para cada uno de los IBP, con la posología de omeprazol recomendada. Aunque son fármacos de elección en la dispepsia, esta indicación todavía no ha sido recogida en las fichas técnicas.

Los IBP se administran preferiblemente por las mañanas, 30 minutos antes del desayuno. La biodisponibilidad de lansoprazol se reduce con los alimentos, por lo que deberá tomarse 30 minutos antes o 1,5 horas después de la ingesta.

Se inactivan en medio ácido, por lo que se formulan como comprimidos o microgránulos con cubierta gastrorresistente. Los comprimidos o el contenido de las cápsulas nunca deberán masticarse ni triturarse, se tragarán enteros con la ayuda de un poco de líquido. Los pacientes con dificultades para tragar pueden abrir las cápsulas (omeprazol y lansoprazol) y suspender su contenido en un líquido ligeramente ácido (zumo, yogur), o bien dispersar los comprimidos de esomeprazol en medio vaso de agua, debiendo tomar la suspensión en ambos casos antes de 30 minutos.

MECANISMO DE ACCIÓN Y FARMACOCINÉTICA ^(1,2)

Los IBP inhiben de forma reversible la secreción ácida gástrica mediante la inhibición específica de la enzima H⁺/K⁺ ATPasa

(bomba de protones) de la célula parietal. La inhibición es dosis-dependiente y afecta tanto a la secreción ácida basal como a la estimulada. Además, poseen un efecto bactericida in vitro sobre *Helicobacter pylori* (Hp).

La biodisponibilidad de los IBP es variable (35-90%). Su larga duración de acción no depende de la vida media de eliminación (1-2 h), sino del bloqueo irreversible de la bomba de protones, de modo que debe sintetizarse una nueva enzima para restaurar la secreción ácida. Se metabolizan completamente en el hígado a través del citocromo P450 (isoenzimas CYP2C19 y CYP3A4), exceptuando el rabeprazol que lo hace preferentemente por una vía no enzimática, y sus metabolitos se eliminan por la orina y las heces.

EFICACIA CLÍNICA

• Úlcus péptico-erradicación de *H.pylori* ⁽³⁻⁵⁾

Sabemos desde hace años que la teoría "sin ácido no hay úlcera" ha perdido validez, aceptándose plenamente el origen infeccioso de la enfermedad en la mayoría de los casos. La úlcera gástrica es excepcional en ausencia de Hp o consumo de AINE, mientras que en la úlcera duodenal la bacteria está presente en casi el 100% de los pacientes. A pesar de que la prevalencia de infección es elevada en la población, sólo una pequeña proporción desarrollará una úlcera, dado que Hp es necesario pero no causa suficiente.

Una vez confirmada la existencia de Hp, se instauran **pautas triples** de erradicación consistentes en la administración de un IBP cada 12 horas asociado a dos antimicrobianos (claritromicina y amoxicilina, también conocida como pauta OCA), como se puede ver en la tabla 1. Las pautas erradicadoras aceleran la cicatrización de la lesión, disminuyen las recidivas ulcerosas y previenen las complicaciones (entre ellas, el desarrollo de adenocarcinoma gástrico y el linfoma tipo MALT, asociados a la bacteria).

Todos los IBP son igualmente eficaces cuando se han comparado entre sí en las terapias triples de erradicación, si se utilizan a dosis equipotentes^(6,7,8,9,10) (ver tabla 2). La duración del tratamiento recomendada es de 7 días, ya que se obtiene una tasa de cicatrización de la úlcera del 91%.

Se ha comprobado que prolongar el tratamiento durante varias semanas más (2-4) no mejora significativamente el resultado, ya que la tasa de cicatrización llega al 92%, por lo que la triple terapia con IBP más coste-efectiva es la de una semana⁽¹¹⁾.

Una vez concluido el tratamiento antibiótico de una semana, si se trata de una úlcera duodenal no es necesario prolongar el tratamiento con IBP, salvo en pacientes con complicaciones (hemorragia digestiva), en cuyo caso habría que tratar con anti-secretores hasta confirmar la erradicación. En el caso de úlcus gástrico, aunque no existe suficiente evidencia, la Conferencia Española recomienda no prolongar el tratamiento con IBP si se trata de úlceras pequeñas (tamaño ≤ 1 cm), y prolongar durante 4-8 semanas más si son de gran tamaño (> 1 cm)^(4,5).

Si fracasa la triple terapia erradicadora, se debe realizar una "terapia de rescate" cuádruple basada en el uso de IBP junto con sal de bismuto y dos antimicrobianos, en este caso tetraciclina y metronidazol (ver tabla 1). Si la eficacia media obtenida con la triple (OCA) es de un 85%, aumenta hasta el 97% si se considera la tasa de erradicación acumulada con la terapia de rescate. Una alternativa a la terapia cuádruple consiste en sustituir el IBP y la sal de bismuto por el compuesto ranitidina-citrato de bismuto (Pylorid®)⁽¹²⁾.

• Reflujo gastroesofágico (ERGE)⁽¹³⁻²⁰⁾

Los pacientes con síntomas de reflujo (≥ 2 episodios de pirosis y/o regurgitación ácida por semana o deterioro de la calidad de vida) sin clínica de alarma deben recibir un tratamiento empírico antisecreto.

Clínica de alarma:

- disfagia, odinofagia
- pérdida de peso involuntaria
- hemorragia digestiva
- anemia
- masa abdominal

Los IBP son fármacos más eficaces que los antihistamínicos H2 (antiH2), procinéticos y antiácidos con alginatos en el **alivio de los síntomas**⁽¹²⁾. En una revisión reciente de 26 EC se comparan los IBP frente a antiH2 en **pacientes con esofagitis**, siendo el riesgo de persistencia de síntomas y lesiones a las 4-8 semanas menor con IBP (RR=0,47; IC95%: 0,41-0,53), con un NNT=3 (2,8-3,6)⁽¹⁸⁾. Las tasas de **cicatrización y respuesta sintomática** con el uso de IBP están en torno al 70% a las 4 semanas y superiores al 80% a las 8 semanas, cuando se utiliza una dosis estándar (ej: 20 mg diarios de omeprazol).

En pacientes **sin enfermedad erosiva** la respuesta es algo inferior, obteniéndose alivio en aproximadamente un 60% de casos a las 4 semanas con dosis estándar⁽²²⁾. En caso de fracaso terapéutico o alivio insuficiente, es aconsejable doblar la dosis de IBP y prolongar el tratamiento otras 4-8 semanas, constatándose un beneficio adicional en la respuesta en torno a un 5%. Por el contrario, la utilización de dosis doble de antiH2 no aporta ventajas en estos pacientes (ej. dosis superiores a 300 mg diarios de ranitidina).

Al igual que en la erradicación de Hp, está demostrado que todos los IBP son igual de eficaces cuando se utilizan a dosis con la misma potencia antisecretora (ver tabla 2), por lo que para el tratamiento sintomático debe prevalecer el criterio de eficiencia⁽²³⁾, siendo el omeprazol el IBP de elección.

Una vez finalizado el tratamiento inicial de 4-8 semanas, si la respuesta es satisfactoria se debe proceder a retirar la medicación⁽¹³⁾. Sin embargo, los pacientes con esofagitis recidivan en un 80% de casos al cabo de 6 meses-1 año, y entre un 50-70% en aquellos sin esofagitis. Si hay recurrencias tempranas y/o frecuentes se utilizan pautas de **tratamiento de mantenimiento**, que pretenden conseguir que el paciente se encuentre asintomático el mayor tiempo posible, con la mínima dosis eficaz y a un coste asumible.

Tabla 1. Indicaciones de los IBP y posología recomendada de omeprazol.^(1,3-5,13-16,28,30)

Indicación	Omeprazol	Lansoprazol	Pantoprazol	Rabeprazol	Esomeprazol
Úlcera gastro-duodenal	• Activa: 20-40 mg/d x 4 sem • Mantenim: 20 mg/d x 12 meses	Sí	Sí	Sí	No autorizado
Erradicación <i>H. pylori</i>	• Triple terapia: 20 mg/12 h + claritromicina 500 mg/12 h + amoxicilina 1 g/12 h x 7 d (OCA); si alergia a penicilinas, sustituir amoxicilina por metronidazol 500 mg/8 h • Terapia rescate cuádruple: 20 mg/12 h (+ subcitrato bismuto 120 mg/6 h + tetraciclina 500 mg/6 h + metronidazol 500 mg/8 h) x 7 d	Sí	Sí	Sí	Sí
ERGE	• Aguda: 20-40 mg/d x 4-8 sem • Mantenim: 20 mg/d indefinido (si esofagitis); 10-20 mg/d a demanda (no esofagitis)	Sí	Sí	Sí	Sí
Gastropatía por AINE	• Tto: 20 mg/d x 4-8 sem • Prev: 20 mg/d	Sí	Sí	No autorizado	Sí
Zollinger-Ellison	• Inicial: 60 mg/d • Mantenim: 20-120 mg/d, según respuesta clínica*	Sí	Sí	Sí	Sí

* Dosis mayores de 80 mg (omeprazol, pantoprazol, esomeprazol), 100 mg (rabeprazol) o 120 mg (lansoprazol) deberán fraccionarse y administrarse cada 12 h.

Tabla 2. Dosis equivalentes y marcas comerciales más conocidas de los distintos IBP.

	Omeprazol	Lansoprazol	Pantoprazol	Rabeprazol	Esomeprazol
Marcas comerciales®	<i>Omeprazol EFG</i>	<i>Lansoprazol EFG, Estomil, Monolitum, Opiren, Pro Ulco</i>	<i>Pantoprazol EFG, Anagastra, Pantecta, Ulcotenal</i>	<i>Aciphex, Pariet</i>	<i>Axiago, Nexium</i>
Dosis equivalentes	10 mg	15 mg	20 mg	10 mg	10 mg*
	20 mg	30 mg	40 mg	20 mg	20 mg
	40 mg	60 mg*	80 mg*	40 mg*	40 mg

* Presentación no comercializada.

Las pautas continuas consisten en administrar una dosis estándar de IBP a diario y por tiempo indefinido y están principalmente indicadas en estadios graves de la ERGE (esofagitis grados II-IV, esófago de Barrett).

En estos pacientes se ha demostrado que los IBP son más eficaces que los antiH2, no sólo en la cicatrización y curación de las lesiones sino también en la prevención de recidivas endoscópicas y sintomáticas. Los resultados de las revisiones muestran que, a dosis estándar, los IBP continuos son capaces de prevenir en mayor medida las recidivas a medio y largo plazo que cuando se usan a mitad de dosis⁽²⁴⁾ o se comparan con terapias intermitentes⁽²⁵⁾. También hay datos que apuntan hacia una mayor eficacia cuando los IBP se asocian sinérgicamente con procinéticos en este tipo de pacientes⁽²⁶⁾. Los dos inconvenientes principales de esta modalidad continua son el elevado incumplimiento y la mayor probabilidad de secreción ácida de rebote.

Las **pautas discontinuas** se basan en la utilización de IBP de manera **intermitente** en ciclos cortos (2-4 semanas) o a **demanda** del paciente. En un EC se ha observado que con pautas intermitentes se obtuvo un beneficio moderado, en aproximadamente la mitad de pacientes, sin que existieran diferencias significativas entre 20 ó 10 mg de omeprazol y 300 mg de ranitidina al cabo de 1 año⁽²⁷⁾. Mejores resultados se han conseguido con las terapias a demanda o autodirigidas por el propio paciente, en las que el porcentaje de pacientes sin síntomas a los 6 meses alcanzó al 83%-93% y el consumo de IBP a demanda y antiácidos de rescate fue significativamente menor que con placebo⁽²⁵⁾. Además también se obtuvieron resultados positivos con IBP a mitad de dosis.

La pauta de tratamiento preventivo a demanda del paciente está especialmente recomendada en la ERGE no erosiva, obviándose el inconveniente de la falta de adherencia y la secreción ácida de rebote de la terapia continua, siendo posiblemente la más coste-efectiva.

• **Prevención gastrointestinal (GI) por AINE⁽²⁸⁻³⁰⁾**

- **En pacientes que toman AINE y tienen factores de riesgo** (edad >60, úlcera o antecedentes de úlcera y/o complicaciones, tratamiento simultáneo con anticoagulantes, corticoides o antiagregantes tipo aspirina u otros, comorbilidad y dosis altas de AINE), la terapia concomitante con agentes gastroprotectores ha demostrado reducir la toxicidad GI producida por los AINE. Sin embargo, no existe justificación alguna en la utilización sistemática de IBP en todo paciente que toma AINE sin factores de riesgo, ni tampoco el uso indiscriminado en el polimedicado.

Los **IBP y el misoprostol** a dosis habituales son los únicos fármacos capaces de **disminuir el riesgo de aparición de úlceras endoscópicas, tanto duodenales como gástricas**, mientras que los antiH2 previenen las úlceras duodenales⁽³¹⁾ y sólo excepcionalmente las gástricas⁽³²⁾ (a dosis de 80 mg diarios de famotidina).

El único fármaco que ha demostrado prevenir las complicaciones GI graves producidas por AINE (hemorragia, perforación, estenosis) es el misoprostol, capaz de disminuir la incidencia de eventos hasta en un 40% a los 6 meses de tratamiento, cuando se utiliza a dosis de 600-800 mcg diarios⁽³³⁾. Sin embargo, la incidencia de diarrea es elevada y la probabilidad de incumplimiento terapéutico y abandono del tratamiento limitan en gran medida la utilización de este fármaco.

Aunque no existen estudios a gran escala en la prevención primaria de complicaciones graves con IBP, sí se han realizado ensayos comparativos que demuestran su eficacia en la **prevención GI de la recidiva ulcerosa y hemorrágica**. En pacientes que en su mayoría tomaban AINE debido a artritis reumatoide o artrosis, la administración de 20-40 mg diarios de omeprazol fueron significativamente más eficaces en la cicatrización de las úlceras a las 8 semanas que aquellos que tomaron 300 mg de ranitidina. Además, el porcentaje de pacientes en remisión a los 6 meses fue superior con omeprazol que con ranitidina⁽³⁴⁾. Al comparar 20-40 mg de omeprazol con 800 mcg de misoprostol los resultados fueron similares, obteniéndose tasas de cicatrización de las úlceras gástricas y duodenales a las 8 semanas significativamente superiores con omeprazol, así como un mayor porcentaje de pacientes en remisión a los 6 meses⁽³⁵⁾.

Actualmente, la gastroprotección con IBP es de elección no sólo por su eficacia sino por su mejor tolerancia en comparación con misoprostol.

En pacientes que consumen AINE y han tenido algún **episodio de sangrado GI previo**, la primera medida a valorar será suspender el AINE y seleccionar otras posibilidades terapéuticas (analgésicos opiáceos, infiltraciones...). Si ello no fuera posible, hay que asociar un IBP al AINE, ya que en un estudio se ha comprobado que disminuye el número de recidivas hemorrágicas en una magnitud similar a celecoxib, aunque en ambos casos de manera claramente insuficiente⁽³⁶⁾. En otro EC realizado en este subgrupo de pacientes de muy alto riesgo, se demostró que al asociar 200 mg/12 h de celecoxib a 20 mg/12 h de esomeprazol se producía una drástica disminución en la reincidencia de complicaciones en comparación con la administración de celecoxib sin gastroprotector. Es posible que en la prevención secundaria de este tipo de eventos en pacientes que precisan tomar obligatoriamente AINE, el tratamiento más efectivo sea la toma de un coxib y un IBP como gastroprotector⁽³⁷⁾.

Se desconoce si habría que adoptar medidas de gastroprotección en aquellos pacientes no consumidores de AINE pero con dos o más factores de riesgo asociados que puedan estar sometidos a riesgo de hemorragia GI (mayores anticoagulados o tratados con corticoides, p.ej.). En estos casos, el beneficio de tratar con antisecretores como los IBP es incierto, o cuanto menos desconocido.

- En cuanto a los **pacientes que toman aspirina (AAS) a dosis antiagregante**, se sabe que el riesgo de hemorragia digestiva alta también existe aún en ausencia de administración simultánea de AINE (RR=2).

En este grupo de pacientes antiagregados que no toman AINE, no existen criterios de gastroprotección GI ampliamente consensuados, y por ello no están recogidos en las Guías Clínicas. Esto se debe a que el número de estudios que evalúan los factores de riesgo de hemorragia digestiva alta son mucho más limitados. De ellos se desprende que la existencia de antecedentes de eventos previos (úlceras, sangrado), el uso concomitante de dicumarínicos, corticoides o AINE distintos a aspirina incrementan significativamente el riesgo de sangrado GI. Sorprendentemente, ni los estudios observacionales ni los EC han demostrado que la edad avanzada aumente el riesgo; sin embargo, los pacientes mayores posiblemente también sean candidatos a recibir gastroprotección con IBP, ya que su riesgo GI basal es superior al aumentar con la edad⁽³⁸⁾, especialmente a partir de los 70 años⁽³⁹⁾.

En cuanto a la dosis, la mayor parte de los estudios no han logrado demostrar diferencias en el RR de hemorragia digestiva al comparar dosis bajas (75-160 mg de AAS) con dosis mayores (160-325 mg)⁽³⁸⁾.

A pesar de lo que erróneamente se cree, no se recomienda la sustitución de AAS por otro antiagregante diferente a efectos de mayor seguridad GI, habiéndose demostrado que la adición de un IBP a AAS protege en mayor medida que el cambio a clopidogrel sin gastroprotección⁽⁴⁰⁾.

• Zollinger-Ellison⁽⁴¹⁾

El tratamiento está basado en el control de la potente hipersecreción ácida gástrica, siendo los IBP los fármacos más eficaces cuando se utilizan a dosis elevadas (ver tabla 1).

• Dispepsia^(3,42-46)

- Dispepsia no investigada

En pacientes adultos jóvenes (<55 años) y sin signos de alarma, está más justificado hacer un tratamiento antisecretores con IBP antes que investigar una posible causa orgánica desencadenante.

Si presenta clínica de alarma o es mayor de 55 años, la recomendación es investigar la posibilidad de un origen orgánico de los síntomas mediante la realización de una endoscopia, ya que los IBP podrían enmascarar y retrasar un poco probable, pero no imposible, carcinoma gástrico (su incidencia aumenta a partir de esa edad).

Las revisiones publicadas indican que aunque son escasas las comparaciones directas entre fármacos y existen algunas limitaciones en cuanto a criterios de inclusión y diseño, la respuesta sintomática global es superior a la obtenida con antiH2 (RR=0,64; 0,49-0,82) y antiácidos con alginatos (RR=0,72; 0,64-0,80)⁽⁴⁷⁾. La magnitud del efecto en cuanto a mejoría de síntomas a las 4 semanas de tratamiento con una dosis estándar de IBP, medido a través de diferentes escalas, es bastante discreta: algo más de la mitad (55-58%) obtienen un control suficiente a las 4 semanas de tratamiento, siendo la respuesta 20 puntos porcentuales superior a la conseguida con antiH2 o antiácidos (36-38%).

Hoy por hoy, la terapia empírica antisecretora con IBP en pacientes <55 años y sin signos de alarma, es la estrategia recomendada en nuestro medio para el abordaje de la dispepsia no investigada, por ser la más eficiente.

En algunas guías de ámbito anglosajón (NICE, SIGN, ACG)^(42,44,45), la estrategia "test and treat" constituye una alternativa al tratamiento antisecretores. Esta opción consiste en realizar un prueba no invasiva de detección de Hp (test del aliento) y, en caso

de positividad, llevar a cabo un tratamiento erradicador basado en la triple terapia con un IBP y dos antibióticos. Sin embargo, en España aún no está validada en Atención Primaria y se desconoce si es más coste-efectiva que la terapia empírica antisecretora.

- Dispepsia funcional

Tras la endoscopia, una vez descartada la presencia de úlcera, cáncer u otras causas (fármacos gastrolesivos, patología biliar...), el tratamiento de elección son nuevamente los IBP a dosis estándar, durante 4 semanas.

En este caso, las revisiones muestran una ausencia casi total de ensayos comparativos entre los diferentes fármacos, por lo que las comparaciones son indirectas. Frente a placebo, la respuesta sintomática mayor la obtienen los procinéticos (cisaprida, RR=0,38; 0,30-0,50), seguido de los antiH2 (RR=0,78; 0,65-0,93) y por último los IBP (RR=0,86; 0,78-0,95)⁽⁴⁸⁾. Sin embargo, los EC con los 2 primeros presentan importantes sesgos de publicación que cuestionan las conclusiones derivadas de los resultados estadísticos. En el caso de los IBP, los ensayos son más homogéneos en cuanto a diseño y de mayor tamaño muestral, obteniéndose resultados más fiables. Con los IBP se obtiene una ligera reducción del riesgo de síntomas dispépticos RRR=14% (NNT=9). La respuesta es completa sólo en el 38% de los pacientes con 20 mg de omeprazol, aunque se eleva hasta el 61% si consideramos un alivio sintomático suficiente. En la dispepsia funcional se ha demostrado que, a mitad de dosis, los IBP también son eficaces⁽⁴⁹⁾.

Hay que resaltar que en los ensayos realizados en dispepsia, la respuesta al placebo es siempre muy elevada (30-40%).

Como se ha comprobado, en la dispepsia una parte importante de pacientes no responden adecuadamente a los IBP. En estos casos se recomienda prolongar el tratamiento con dosis estándar o doble de IBP otras 4 semanas más si el predominio sintomático es el "ulceroso" (dolor epigástrico); si el predominio fuera de tipo "dismotilidad" (distensión abdominal, plenitud postprandial), se puede optar por doblar la dosis de IBP y tratar durante otras 4 semanas más o añadir al IBP un procinético^(3,44,49). Una vez finalizado el tratamiento, se ha de valorar la respuesta. Si es positiva se opta por retirar el fármaco, ya que se ha comprobado beneficio sintomático y mejora en la calidad de vida al menos durante los 3 meses posteriores al tratamiento⁽⁵⁰⁾. En ausencia de respuesta o si esta fuera insatisfactoria, entonces se deben valorar otras pruebas y probablemente derivar al nivel especializado.

SEGURIDAD

• Efectos adversos⁽¹⁾

La tolerancia en general es buena, con una incidencia de efectos adversos en los ensayos clínicos similar a placebo. Las reacciones adversas más conocidas son:

- Frecuentes (1-5%): cefalea y trastornos GI (dolor abdominal, diarrea, estreñimiento, flatulencia, náuseas).
- Poco frecuentes (<1%): mareo, vértigo, exantema, edema periférico, insomnio, aumento enzimas hepáticas.

• Seguridad a largo plazo

Los IBP son seguros no sólo a corto sino también a largo plazo. La reducción de la acidez gástrica produce un aumento proporcional y reversible de la gastrina sérica, que puede dar lugar a la aparición de quistes glandulares gástricos durante un tratamiento prolongado. No obstante, estos son benignos y reversibles.

Datos procedentes de revisiones, estudios observacionales y algunos EC realizados mayoritariamente con omeprazol, muestran su seguridad en periodos de exposición de al menos 10 años. En ellos, no se han observado casos de tumores carcinoides por hiperplasia de células enterocromafines, pues la hipergastrinemia nunca supera en más de 2-4 veces los valores basales cuando se utilizan las dosis habituales (ej. 20 mg omeprazol) y la hiperplasia no se acompaña de displasia ni es proliferativa⁽⁵¹⁻⁵³⁾. Sólo se han producido carcinoides gástricos en determinados tipos de Zollinger-Ellison, aunque en el tipo esporádico son raros (<0,1%)⁽⁵³⁾.

Diversos estudios tampoco correlacionan el uso crónico de IBP con el desarrollo de gastritis atrófica multifocal y sus consecuencias (metaplasia intestinal y adenocarcinoma gástrico), carcinoma gástrico (por producción de nitrosaminas) ni de colon. Aunque la hipoclorhidria crónica puede producir alteraciones en la flora colónica y sobrecrecimiento bacteriano, no se ha demostrado que sea causa de enteritis bacteriana⁽⁵⁴⁾.

• Precauciones y contraindicaciones⁽¹⁾

Debido al metabolismo hepático de los IBP, hay que utilizarlos con precaución en pacientes con **insuficiencia hepática**, siendo necesario reducir la dosis. También deben usarse con precaución en insuficiencia renal grave. En ancianos no se requiere ajustar la dosis.

La experiencia en niños y en mujeres lactantes es muy escasa, por lo que en general no se recomienda su uso. En el **embarazo** están clasificados como categoría B de la FDA, excepto omeprazol, que es categoría C. Sin embargo, datos procedentes de EC y revisiones sistemáticas recientes indican que el omeprazol es seguro durante el embarazo⁽⁵⁵⁾, mientras que con el resto de IBP la evidencia es muy limitada⁽⁵⁶⁾.

• Interacciones^(1,57-59)

Los IBP, como todos los fármacos que **elevan el pH gástrico**, pueden:

- Aumentar la absorción de ácidos débiles: digoxina, furosemida, AAS, nifedipino.
- Disminuir la absorción de bases débiles: antifúngicos azólicos (ketoconazol, itraconazol), atazanavir (contraindicado uso IBP). Por el mismo mecanismo pueden reducir la absorción oral de vitamina B₁₂ (cobalamina), por lo que en pacientes con niveles basales bajos puede ser necesaria su administración parenteral. No obstante, los estados deficitarios se producen en tratamientos a muy largo plazo y a dosis elevadas (Zollinger-Ellison).

Por otro lado, se recomienda administrar **lansoprazol** una hora después de sucralfato y de los antiácidos que contienen hidróxido de aluminio y magnesio.

Las interacciones más importantes se producen a través del citocromo P450. El **omeprazol** (y **esomeprazol**) se comporta como inhibidor del isoenzima **CYP2C19**, pues compite con otros fármacos que también se metabolizan por esta vía:

- Reduce el aclaramiento de **diazepam** (25-50%), aunque esta interacción también podría producirse con otras benzodiazepinas que se eliminan por el CYP2C19 (alprazolam, clordiazepóxido, clonazepam, midazolam, triazolam y flurazepam). Por tanto, en pacientes tratados a largo plazo con alguna de ellas es preferible utilizar otro IBP. Otra alternativa sería usar el omeprazol con las benzodiazepinas que se eliminan por glucuronización (lorazepam, oxazepam, temazepam).

- Puede aumentar la concentración plasmática de **fenitoína** y **ciclosporina**, por lo que se recomienda monitorizar los niveles de estos fármacos.
- Se aconseja monitorizar a los pacientes tratados con **anticoagulantes orales**, ya que puede prolongar su eliminación. No obstante, las interacciones clínicamente importantes son raras y de frecuencia similar para los demás IBP.⁽⁵⁹⁾

No está justificado el uso de otro IBP distinto de omeprazol en pacientes tratados con anticoagulantes orales.

Sólo se recomiendan otros IBP en pacientes tratados a largo plazo con benzodiazepinas metabolizadas por el CYP2C19 como diazepam.

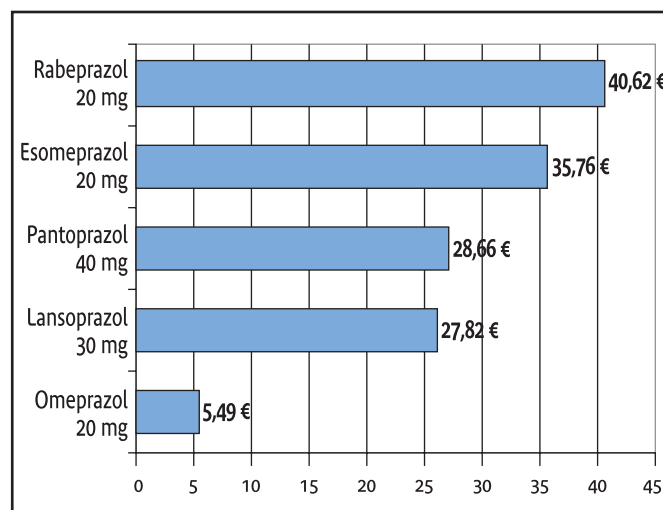
Los demás IBP, aunque también pueden inhibir el CYP2C19 con mayor o menor potencia, no producen interacciones significativas. Rabeprazol, debido a que se elimina mayoritariamente por vía no enzimática, es el IBP menos afectado por estas interacciones.

Por otro lado, los fármacos con gran afinidad por el **CYP3A4** (ketoconazol, claritromicina) compiten con omeprazol y esomeprazol, inhibiendo su metabolismo. Como resultado se producen mayores tasas de erradicación de *H.pylori* en la terapia combinada que incluye claritromicina.

Recientemente se están estudiando los polimorfismos del CYP2C19, cuya expresión depende de la raza. El fenotipo "metabolizadores lentos" (13-23% asiáticos, 2-5% caucásicos y afroamericanos) carece de ese isoenzima, dando lugar a dos implicaciones clínicas: por un lado, omeprazol y esomeprazol pasan a eliminarse vía CYP3A4, aumentando las interacciones que se producen a ese nivel; y por otro, los mayores niveles plasmáticos de omeprazol hacen que las tasas de erradicación de *H.pylori* sean superiores que en los "metabolizadores rápidos". Estos últimos pueden requerir más dosis de omeprazol o el uso de otro IBP en caso de fracaso terapéutico^(59,60). No obstante, no se han realizado estudios en nuestro medio en base a los cuales poder recomendar cambios en la actitud terapéutica.

COSTE COMPARATIVO

Gráfica 1. Coste/DDD (28 días de tratamiento) de los IBP.



Fuente: BOT. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Disponible en: <http://www.portalfarma.com> (acceso: junio 2007). Coste a precio de referencia (omeprazol y lansoprazol), del genérico (pantoprazol) y de las marcas Pariet® (rabeprazol) y Nexium Mups® (esomeprazol).

- Fichas Técnicas de omeprazol (EFG), lansoprazol (EFG), pantoprazol (EFG, Anagastra®, Pantecta®), esomeprazol (Nexium Mups®) y rabeprazol (Pariet®). Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Disponible en: <https://sinaem4.agedem.es/con-saem/fichasTécnicas.do?metodo=dDetalleForm> (acceso: mayo 2007).
- Robinson M, Horn J. Clinical Pharmacology of Proton Pump Inhibitors. What the Practising Physician needs to know. *Drugs* 2003;63:2739-2754.
- 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; 2003. Programa de Elaboración de Guías de Práctica Clínica en Enfermedades Digestivas, desde la Atención Primaria a la Especializada: 3. Disponible en: <http://www.guiasgastro.net> (acceso: mayo 2007).
- Gisbert J, Calvet X, Gomollón F, Monés J y Grupo Conferencia Española de Consenso sobre *Helicobacter pylori*. Tratamiento erradicador de *Helicobacter pylori*. Recomendaciones de la II Conferencia Española de Consenso. *Med Clin(Barc.)* 2005;125(8):301-16.
- Monés J, Gisbert J, Borda F, Domínguez-Muñoz E, and Grupo Conferencia Española de Consenso sobre *Helicobacter pylori*. *Rev Esp Enferm Dig* 2005;97:348-374.
- Gisbert J, Calvet X, Gomollón F, Sáinz R. Tratamiento erradicador de *Helicobacter pylori*. Recomendaciones de la Conferencia Española de Consenso. *Med Clin (Barc.)* 2000 ;114 :185-195.
- Gisbert J, Khorrami S, Calvet X, Pajares J. Pantoprazole based therapies in *Helicobacter pylori* eradication: systematic review and meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2004 ;16 :89-99.
- Gisbert J, Khorrami S, Calvet X, Pajares J. Systematic review : Rabeprazole based therapies in *Helicobacter pylori* eradication. *Aliment Pharmacol Ther* 2003 ;17 :751-764.
- Gisbert J, Pajares J. Esomeprazole based therapies in *Helicobacter pylori* eradication: a metanalysis. *Dig Liver Dis* 2004 ;36 :253-59.
- Vergara M, Vallve M, Gisbert J, Calvet X. Meta-analysis: comparative efficacy of different proton-pump inhibitors in triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;18: 647-654.
- Gisbert J, Pajares J. Systematic review and meta-analysis: is 1-week proton pump inhibitor-based triple therapy sufficient to heal peptic ulcer?. *Aliment Pharmacol Ther* 2005 ;21:795-804.
- Gisbert J, Pajares J. *Helicobacter pylori* 'rescue' regimen when proton pump inhibitor-based triple therapies fail.
- Marzo M, Alonso P, Bonfill X, Fernández M, Fernández J, Martínez G et al. Guía práctica sobre el manejo del paciente con enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE). *Gastroenterol Hepatol* 2002;25(2):85-110. Disponible también como Guía de Práctica Clínica en: <http://www.guiasgastro.net> (acceso: mayo 2007).
- North of England Dyspepsia Guideline Development Group. Dyspepsia: managing dyspepsia in adults in primary care. Centre for Health Services Research, report n° 112. Newcastle: University of Newcastle, 2004. Disponible en <http://www.nice.org.uk/> (acceso: mayo 2007).
- DeVault KR, Castell DO. Updated Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Gastroesophageal Reflux Disease. *Am J Gastroenterol* 2005;100:190-200.
- Institute for Clinical Systems Improvement. Health Care Guideline: Dyspepsia & GORD. Institute for Clinical Systems Improvement, 2006. Disponible en: <http://www.icsi.org/guide/Dyspep.pdf> (acceso: mayo 2007).
- Armstrong D, Marshall JK, Chiba N, Enns R, Fallone CA, Fass R, Hollingworth R, Hunt RH, Kahrlas PJ, Mayrand S, Moayyedi P, Paterson WG, Sadowski D, van Zanten SJ; Canadian Association of Gastroenterology GERD Consensus Group. Canadian Consensus Conference on the management of gastroesophageal reflux disease in adults - update 2004. *Can J Gastroenterol* 2005;19(1):15-35.
- Moayyedi P, Talley N. Gastro-oesophageal reflux disease. *Lancet* 2006;367:2086-2100.
- Fox M, Forgacs I. Gastro-oesophageal reflux disease. *BMJ* 2006;332:88-93.
- Ferrández J, Alvarez J. Manejo clínico de la enfermedad por reflujo gastroesofágico. *FMC* 2006;13(4):217-29.
- van Pinxteren B, Numans ME, Bonis PA, Lau J. Tratamiento a corto plazo con inhibidores de la bomba de protones, antagonistas de los receptores H2 y prokinéticos para los síntomas similares a los de la enfermedad por reflujo gastroesofágico y para la enfermedad por reflujo con endoscopia negativa (Revisión Cochrane traducida). En: *La Biblioteca Cochrane Plus*, 2007 Número 2. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de *The Cochrane Library*, 2007 Issue 2. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).
- Dekel R, Morse C, Fass R. The role of proton pump inhibitors in gastro-oesophageal reflux disease. *Drugs* 2004;64(3):277-295.
- Klok RM, Postma MJ, van Hout BA, Brouwers JR. Meta-analysis: comparing the efficacy of proton pump inhibitors in short-term use. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;17:1237-45.
- Donnellan C, Sharma N, Preston C, Moayyedi P. Tratamientos médicos para la terapia de mantenimiento de la esofagitis de reflujo y de la enfermedad de reflujo con endoscopia negativa (Revisión Cochrane traducida). En: *La Biblioteca Cochrane Plus*, 2007 Número 2. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de *The Cochrane Library*, 2007 Issue 2. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).
- Zacny J, Zamakhshary M, Sketris I, Veldhuyzen Van Zanten S. Systematic review: the efficacy of intermittent and on-demand therapy with histamine H2-receptor antagonists or proton pump inhibitors for gastro-oesophageal reflux disease patients. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;21:1299-1312.
- Vigneri S, Termini R, Leandro G et al. A comparison of five maintenance therapies for reflux esophagitis. *NEJM* 1995;333:1106-10.
- Bardham KD, Müller-Lissner S, Bigard MA, Bianchi Porro G, Ponce J, Hosie J et al. Symptomatic gastro-oesophageal reflux disease: double blind controlled study of intermittent treatment with omeprazole or ranitidine. *BMJ* 1999;318:502-507.
- Lanas A, Martín-Mola E, Ponce J, Navarro F, Piqué JM, Blanco FJ. Estrategia clínica para la prevención de los efectos adversos sobre el tracto digestivo de los antiinflamatorios no esteroideos. *Gastroenterol Hepatol* 2003; 26 (8). 487-504.
- Hooper L, Brown T, Elliot R, Payne K, Roberts C, Symmons D. The effectiveness of five strategies for the prevention of gastrointestinal toxicity induced by non-steroidal anti-inflammatory drugs: a systematic review. *BMJ*, doi:10.1136/bmj.38232.680567.EB (published 8 October 2004).
- Wilcox CM, Allison J, Benzuly K, Borum M, Cryer B, Gresser T et al. Consensus Development Conference on the Use of Nonsteroidal Antiinflammatory Agents, including Cyclooxygenase-2 Enzyme Inhibitors and Aspirin. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2006;4:1082-9.
- Rostom A, Dube C, Wells G, Tugwell P, Welch V, Jolicoeur E, McGowan J. Prevención de las úlceras gastroduodenales inducidas por AINE (Revisión Cochrane traducida). En: *La Biblioteca Cochrane Plus*, 2007 Número 2. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de *The Cochrane Library*, 2007 Issue 2. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).
- Taha AS, Hudson N, Hawky CJ, Swannell AJ, Trye CN, Cottrell J, Mann SG. Famotidine for the prevention of Gastric and Duodenal Ulcers caused by Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs. *NEJM* 1996; 334(22):1435-39.
- Silverstein FE, Graha DY, Senior JR, Davies HW, Struthers BJ, Bittman RM. Misoprostol Reduce Serious Gastrointestinal Complications in Patients with Rheumatoid Arthritis Receiving NonsteroidalAnti-Inflammatory Drugs. *Ann Int Med* 1995; 123:241-249.
- Yeomans N, Tulassay Z, Juhasz L, Racz I, Howard J, Van Rensburg C, et al. for NSAID-Associated Ulcer Treatment (ASTRONAUT) Study Group. A comparison of omeprazole with ranitidine for ulcers associated with nonsteroidal antiinflammatory drugs. *NEJM* 1998;338:719-726.
- Hawkey C, Karrasch J, Szczepanski L, Walker D, Barkun A, Swannell A, et al for the Omeprazol versus Misoprostol for NSAID-induced Ulcer Management (OMNIUM) Study Group. Omeprazole compared with misoprostol for ulcers associated with nonsteroidal antiinflammatory drugs. *NEJM* 1998; 338:727-734.
- Chan F, Hung L, Suen B, Wu J, Lee K, Leung V, et al. Celecoxib versus diclofenac and omeprazol in reducing the risk of recurrent ulcer bleeding in patients with arthritis. *NEJM* 2002;347:2104-10.
- Chan F, Wong V, Suen B, Wu J, Ching J, Hung L, et al. Combination of a ciclo-oxygenase-2 inhibitor and a proton-pump inhibitor for prevention of recurrent ulcer bleeding in patients at very high risk: a double-blind, randomised trial. *Lancet* 2007;369:1621-6.
- Laine. Review article: gastrointestinal bleeding with low-dose aspirin-what's the risk?. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;24:897-908.
- Lanas A, Scheiman J. Low-dose aspirin and upper gastrointestinal damage: epidemiology, prevention and treatment. *Current Medical Research and Opinion* 2007;23:163-73.
- Chan F, Ching J, Hung L, Wong V, Leung V, Kung N, et al. Clopidogrel versus aspirin and esomeprazole to prevent recurrent ulcer bleeding. *NEJM* 2005;352:238-44.
- Nieto JM, Pisegna JR. The role of proton pump inhibitors in the treatment of Zollinger-Ellison syndrome. *Expert Opin Pharmacother* 2006;7:169-75.
- North of England Dyspepsia Guideline Development Group. Dyspepsia: managing dyspepsia in adults in primary care. Centre for Health Services Research, report n° 112. Newcastle: University of Newcastle, 2004. Disponible en <http://www.nice.org.uk/>
- Institute for Clinical Systems Improvement. Health Care Guideline: Dyspepsia. Institute for Clinical Systems Improvement, 2006. Disponible en: <http://www.icsi.org/guide/Dyspep.pdf>
- Talley NJ, Vakil N, and the Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Guidelines of the Management of Dyspepsia. *Am J Gastroenterol* 2005;100 (10):2324-2337.
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Dyspepsia. A national clinical guideline, 2003. Disponible en: <http://www.sign.ac.uk>
- Veldhuyzen van Zanten SJ, Bradette M, Chiba N, Armstrong D, Barkun A, Flook N, Thomson A, Bursey F; Canadian Dyspepsia Working Group. Evidence-based recommendations for short- and long-term management of uninvestigated dyspepsia in primary care: an update of the Canadian Dyspepsia Working Group (CanDys) clinical management tool. *Can J Gastroenterol*. 2005 May;19(5):285-303.
- Delaney B, Ford AC, Forman D, Moayyedi P, Qume M. Estrategias de tratamiento inicial para la dispepsia (Revisión Cochrane traducida). En: *La Biblioteca Cochrane Plus*, 2007 Número 2. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de *The Cochrane Library*, 2007 Issue 2. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).
- Moayyedi P, Soo S, Deeks J, Delaney B, Innes M, Forman D. Intervenciones farmacológicas para la dispepsia no ulcerosa (Revisión Cochrane traducida). En: *La Biblioteca Cochrane Plus*, 2007 Número 2. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de *The Cochrane Library*, 2007 Issue 2. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).
- Talley NJ, Lauritsen K. The potential role of acid suppression in functional dyspepsia: the BOND OPERA PILOT and ENCORE studies. *Gut* 2002;50:36-41
- Meineche-Schmidt V, Talley N, Pap A, et al. Impact of functional dyspepsia on quality of life and health care consumption after cessation of antisecretory treatment: a multicentre 3-month follow-up study. *Scand J Gastroenterol* 1999;34:566-74.
- Laine L, Ahnen D, McClain C, Solcia E, Walsh JH. Review article: potential gastrointestinal effects of long-term acid suppression with proton pump inhibitors. *Aliment Pharmacol Ther* 2000;14:651-68.
- Malaty W, Stigleman S. Is the long-term use of proton-pump inhibitors safe?. *J Family Practice* 2004;53:740-2.
- Jensen RT. Consequences of Long-Term Proton Pump Blockade: Insights from Studies of Patients with Gastrinomas. *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology* 2006;98:4-19.
- García-Rodríguez LA, Ruigomez, A. Gastric acid, acid-suppressing drugs and bacterial gastroenteritis: how much of a risk?. *Epidemiology* 1997;8:571-4.
- Diav-Citrin O, Aron J, Shechtman S, Shafer C, Van Tonningen MR, Clementi M, et al. The safety of proton pump inhibitors in pregnancy: a multicentre prospective controlled study. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;21:269-75.
- Nava-Ocampo A, Velázquez-Armenta EY, Jan JY, Koren G. Use of proton pump inhibitors during pregnancy and breastfeeding. *Can Fam Physician* 2006;52:853-4.
- Gerson LB, Tradafilopoulos G. Proton pump inhibitors and their drug interactions: an evidence-based approach. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001;13:611-6.
- Padol S, Yuan Y, Thabane M, Padol IT, Hunt RH. The effect of CYP2C19 polymorphisms on H. pylori eradication rate in dual and triple first-line PPI therapies: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2006;101(7):1467-75.
- Labenz J, Petersen KU, Rösch W, Koelz HR. A summary of Food and Drug Administration-reported adverse events and drug interactions occurring during therapy with omeprazole, lansoprazole and pantoprazole. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;17:1015-1019.
- Padol S, Yuan Y, Thabane M, Padol IT, Hunt RH. The effect of CYP2C19 polymorphisms on H. pylori eradication rate in dual and triple first-line PPI therapies: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2006;101(7):1467-75.

COMITÉ EDITORIAL: Almodóvar M^a J, Alonso MA, Álvarez J, Arroyo J, Aylón R, Domínguez A, Martínez H, Mateo C, Morera T, Pérez A, Ruiz J, Saiz LC, Sevillano M^a L, Siguín R.

Miembro de la Sociedad Internacional de Boletines de Fármacos:

EDITA: Servicio Madrileño de Salud. Gerencias de Atención Primaria, Áreas 1, 2, 3, 5 y 7.
ISSN: 1575-5487 – Depósito Legal: M.16.281-1999

CORRESPONDENCIA: Servicio de Farmacia de la Gerencia de Atención Primaria del Área 2. C/ O' Donnell 55, 5ª Planta, 28009 Madrid. Tfno.: 91 557 60 32.
farmac.gapm02@salud.madrid.org

