



INHIBIDORES DE LA BOMBA DE PROTONES

Autor: González Sánchez José Manuel (Farmacéutico de Atención Primaria)

Los inhibidores de la bomba de protones (IBPs) como su nombre indica producen una inhibición enzimática irreversible de la bomba de potasio/hidrogeniones que constituye el principal elemento del mecanismo secretor de ácido en el estómago.

Debido a esta inhibición irreversible, el efecto dura más de lo que cabría esperar de la corta vida media de estos medicamentos, permitiendo una única administración al día.(1)

Indicaciones terapéuticas

Los IBPs están indicados para el tratamiento de las siguientes patologías (2,3,4,5,6):

- Enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE): tratamiento y prevención.
- Úlcera duodenal y gástrica(incluyendo las asociadas al tratamiento con AINEs): tratamiento y profilaxis.
- Erradicación de *Helicobacter pylori* en combinación con antibióticos.
- Síndrome de Zollinger-Ellison (omeprazol y lansoprazol).

Farmacocinética

Todos los IBPs se metabolizan en el hígado mediante el citocromo P450, por lo que pueden producirse interacciones con otros medicamentos que se metabolizan por esa misma vía. Pantoprazol posee además otro sistema de metabolización (minoritario) que le hace susceptible de un menor potencial de interacción que los demás IBPs.

Efectos secundarios

- los IBPs son medicamentos bien tolerados, con escasos efectos adversos descritos; entre los más comunes se encuentran: dolor de cabeza, diarrea, dolor abdominal y náuseas.
- En un ensayo clínico, se detectaron más reacciones adversas específicas con pantoprazol que con omeprazol como mialgia, dolor abdominal, dolor de cabeza, depresión, diarrea, náuseas y vómitos. Otros estudios realizados no han demostrado diferencias.
- Se presentaron escasas diferencias clínicas entre ellos en la incidencia de otras reacciones adversas.

¿Son seguros los tratamientos a largo plazo?

Los tratamientos de mantenimiento con IBPs plantean dudas sobre el posible efecto de estos medicamentos a largo plazo. No hay estudios de más de 10 años que evalúen las consecuencias de la fuerte inhibición de la secreción gástrica que producen. Esto origina, una proliferación de la flora faríngea o intestinal, una elevación de la gastrinemia y una proliferación de las células endocrinas de la mucosa gástrica. Actualmente no se ha demostrado ni riesgo carcinogénico, ni el aumento de riesgo de infecciones.

Normas para la correcta administración

Los IBPs se administrarán preferiblemente en una toma, por las mañanas (normalmente antes de ingerir alimentos), tragando las cápsulas o comprimidos enteros con un poco de agua o zumo. Las personas con dificultad de deglutir, pueden abrir las cápsulas e ingerir su contenido o suspenderlo en un líquido ligeramente ácido. Nunca se debe masticar el contenido ni triturarlo.

Los comprimidos gastroresistentes se deben tomar sin partir, pulverizar ni masticar. Los comprimidos de esomeprazol pueden dispersarse en medio vaso de agua sin gas. En caso de dosis altas de IBPs o se requieran dos tomas al día estas pueden administrarse por la mañana y antes de la cena.

PAPEL DE LOS IBPs EN DIFERENTES SITUACIONES CLINICAS

Tratamiento de las úlceras gástricas y duodenales

El tratamiento de la úlcera gastrointestinal consiste en el empleo de un inhibidor de la secreción ácida o de un protector de la mucosa. Este último tratamiento (normalmente de 4-8 semanas de duración) consigue altos porcentajes de cicatrización pero tras suspenderlo, las recaídas son frecuentes. Muchas veces es necesario tratar las recaídas o instaurar profilaxis, normalmente con el mismo medicamento a mitad de dosis en toma única nocturna. Siendo *H. Pylori* el principal agente etiológico, su erradicación contribuye a disminuir el número de recaídas.

Profilaxis de las úlceras gástricas y duodenales

En ausencia de infección por *H. Pylori*, la administración de un antiinflamatorio no esteroideo (AINE) suele ser el origen de la úlcera.

El espectro de manifestaciones que pueden apreciarse en los pacientes tratados con AINEs incluye:

- Síntomas dispépticos
- Lesiones mucosas (petequias, erosiones, úlceras)

- Complicaciones (hemorragia, perforación)

Pero es importante señalar que existe escasa correlación clínico-endoscópica, pues habitualmente no existen síntomas, aún en presencia de lesiones endoscópicas.

La profilaxis se debe indicar sólo en los pacientes de riesgo:

- Historia ulcerosa previa
- Complicación gastrointestinal previa (hemorragia digestiva)
- Edad > 60 años
- Utilización de dosis elevadas de AINEs
- Asociación de dos o más AINEs (incluida dosis bajas de aspirina)
- Asociación de AINEs con anticoagulantes
- Asociación de AINEs y corticoides
- Enfermedad concomitante grave

El omeprazol es un medicamento de primera línea; el más estudiado entre los IBPs aunque lansoprazol y pantoprazol presentan similar eficacia a dosis equivalentes. Es eficaz en la prevención de primaria, secundaria, y en las complicaciones.

Tratamiento de mantenimiento

El tratamiento de mantenimiento está justificado en caso de recaídas frecuentes, cuando no se consigue la erradicación de H. Pylori o tras úlceras complicadas. En esta indicación los estudios con omeprazol son limitados (ensayos clínicos de pequeño tamaño y de corta duración) habiendo recaídas en aproximadamente un 20% de los casos. No está demostrado que el omeprazol sea preferible a un antihistamínico H2.

Algunos autores prefieren tratar los síntomas en caso de reaparición de los mismos en lugar de instaurar medidas preventivas.

Erradicación de Helicobacter pylori (7)

El 95-100% de las úlceras duodenales y el 70-80% de las gástricas están asociadas a infecciones por H. Pylori. En el caso de úlcera péptica con confirmación de H pylori se realizará el tratamiento erradicador con el fin de disminuir el número de recurrencias y de complicaciones.

No estará indicada la erradicación en:

- Personas asintomáticas infectadas por la bacteria.
- Dispepsia funcional no ulcerosa.
- Otras enfermedades extradigestivas que han tratado de relacionarse con esta infección.

PAUTAS DE TRATAMIENTO

Tres revisiones sistemáticas de ensayos clínicos encontraron que los regímenes duales de erradicación comparados con los triples erradicaron el H. Pylori en un menor número de pacientes. Tres revisiones sistemáticas a partir de comparaciones indirectas de ensayos clínicos encontraron que los tratamientos con omeprazol y dos antibióticos consiguen tasas de erradicación de forma más consistente. Entre los esquemas terapéuticos recomendados se encuentran:

* 7 días:

Omeprazol 20 mg/12 horas

Amoxicilina 1 g/12 horas
Claritromicina 500 mg/12 horas

* 7 días:

Ranitidina-citrato de bismuto 400 mg/12 horas
Amoxicilina 1 g/12 horas
Claritromicina 500 mg/12 horas

En caso de alergia a penicilinas se sustituirá la amoxicilina por metronidazol 500 mg/12 horas; también se puede utilizar la combinación ranitidina-citrato de bismuto con claritromicina.

Si el tratamiento inicial falla se instaurará un tratamiento de rescate durante 7 días con:

Omeprazol 20 mg/12 horas
Subcitrato de bismuto 120 mg/6 horas
Tetraciclina 500 mg/6 horas
Metronidazol 500 mg/8 horas

La eficacia es similar cuando se utiliza otro de los IBPs autorizados en esta indicación en lugar de omeprazol.

AINEs y H. Pylori ¿Se debe erradicar el H. Pylori?

En función de los estudios disponibles en la actualidad, No está indicada la erradicación de la infección por H. Pylori en los pacientes que van a ser tratados con AINEs. La erradicación del H. Pylori no ha demostrado ser beneficiosa en la cicatrización ulcerosa, en la prevención de la recidiva ulcerosa, ni en el riesgo de hemorragia alta en los pacientes tratados con AINEs.

Puesto que se considera que son factores de riesgo independientes, si por algún motivo se efectuó la erradicación, ésta no es suficiente para reducir los efectos secundarios y se debe realizar profilaxis en los pacientes de riesgo.

Tratamiento de la esofagitis por reflujo(8)

La enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) se define como el paso del contenido gástrico al esófago capaz de producir síntomas y/o alteraciones inflamatorias del esófago. Se dividen en esofagitis no erosiva y esofagitis erosiva que se presenta en un 40-60% de los pacientes.

El objetivo del tratamiento consiste en mejorar la sintomatología, prevenir las complicaciones en esofagitis graves, controlar las manifestaciones extraesofágicas y reducir los efectos adversos de los tratamientos.

Todos los IBPs han demostrado su eficacia en la curación de una esofagitis(tratamientos de 4 a 8 semanas) diagnosticada mediante endoscopia, aunque la experiencia con rabeprazol y esomeprazol es más limitada.

Tratamiento de la esofagitis no erosiva

(predomina la pirosis con una endoscopia normal):

- Una revisión sistemática de ensayos clínicos encontró evidencia limitada de que los IBPs fueron más eficaces que los antagonistas H2 (ranitidina, famotidina...) en la mejoría de los síntomas.
- En un ensayo clínico con pacientes en fase de remisión, que comparaba omeprazol frente a ranitidina, el porcentaje de pacientes que permanecía en remisión a los 12 meses fue significativamente

te mayor en el grupo tratado con omeprazol.

Para los síntomas típicos que se manifiestan de forma episódica se recomiendan medidas higiénico-dietéticas, elevación de la cabecera de la cama o tratamientos a demanda con antiácidos, o antihistamínicos H2.

Tratamiento de la esofagitis erosiva
(la endoscopia muestra inflamación y erosiones):

Una revisión sintomática con datos de comparaciones indirectas encontró que los IBPs presentaban mayor probabilidad de curar la esofagitis erosiva y prevenir la recurrencia que los antagonistas H2. No se hallaron diferencias significativas en la frecuencia de efectos adversos a corto plazo. No hay estudios de buena calidad sobre los riesgos o posibles beneficios del tratamiento a largo plazo.

No se ha encontrado ninguna diferencia significativa entre los diferentes IBPs en la tasa de curación en la esofagitis erosiva.

TRATAMIENTO DE MANTENIMIENTO

La duración de los ensayos para evaluar los tratamientos de mantenimiento solamente están comprendidos entre 6 y 12 meses. En algunos se ha evidenciado un aumento de la acidez gástrica superior a la inicial al suprimir el IBP pudiendo durar ésta una o dos semanas.

Un estudio de la Agencia Británica de Evaluación del Medicamento describe que es posible reducir la dosis de los IBP sin reaparición de los síntomas en un 50% de los pacientes.(9)

Pacientes con síntomas extraesofágicos

La relación entre los síntomas extraesofágicos (dolores torácicos, tos nocturna, asma, ronquera, dolores faríngeos...) y el reflujo gastroesofágico se hace por asociación y frecuentemente es difícil demostrar que el reflujo es la causa primaria. No hay estudios de calidad que valoren los efectos del tratamiento del reflujo sobre otras manifestaciones extraesofágicas.

En una revisión sistemática de 9 ensayos clínicos no se constató ninguna mejoría de la función pulmonar en asmáticos tratados por reflujo.

Tratamiento de la dispepsia funcional

Se define el síndrome de dispepsia funcional (DP) como la presencia de episodios recurrentes de dolor abdominal, o de molestias poco precisas, localizadas preferentemente en el epigastrio, de curso crónico con una duración variable de varios días a varias semanas.

La eficacia de los inhibidores de la bomba de protones (Omeprazol, Lansoprazol, Pantoprazol) no está todavía bien contrastada en ensayos clínicos comparada con placebo. Su empleo se limita a casos individualizados por un periodo inferior a 4 semanas.

El tratamiento ha de individualizarse y administrarse por periodos de tiempo no superiores a 4 semanas con el fin de evitar la hipersecreción de rebote y la colonización bacteriana gastroduodenal.

UGAR EN TERAPÉUTICA DE LOS NUEVOS IBP

El esomeprazol, enantiómero S del omeprazol racémico, se ha mostrado eficaz en el tratamiento de la enfermedad por reflujo gastroesofágico y como parte del tratamiento erradicador del *Helicobacter pylori* y cicatrización de la úlcera duodenal.

Su perfil de seguridad no difiere, con la información disponible hasta el momento, del omeprazol.

En el tratamiento de la esofagitis, la dosis de 40 mg diarios de esomeprazol fue más eficaz que la dosis de 20 mg/día de omeprazol, pero no se ha comparado en eficacia con 40 mg diarios de omeprazol.

La eficacia erradicadora de *Helicobacter pylori* de esomeprazol y omeprazol es similar.(11)

El rabeprazol es un medicamento eficaz y bien tolerado aunque no aporta ventajas clínicamente significativas sobre omeprazol en ninguna de sus indicaciones autorizadas. Se han realizado ensayos a corto plazo, en el tratamiento de la úlcera duodenal y gástrica y en el de la ERGE sin demostrar mayor eficacia ni superior seguridad que omeprazol.

PRESENTACIONES COMERCIALES

Todos los IBPs se encuentran comercializados en presentaciones orales como comprimidos o cápsulas: además omeprazol y pantoprazol están disponibles en viales para su administración por vía parenteral.

Presentaciones comerciales

IBP	PRESENTACIONES
Omeprazol	20 mg 14 y 28 cápsulas 40 mg iv 1 vial 10 ml
Lansoprazol	15 mg 28 cápsulas 30 mg 14 y 28 cápsulas
Pantoprazol	Blister o frasco: 20 mg 28 comprimidos 40 mg 14 y 28 comprimidos
Rabeprazol	20 mg 14 y 28 comprimidos
Esomeprazol	20 mg 14 comprimidos 40 mg 14 comprimidos

Coste/DDD

IBP	DDD (mg)	Coste/DDD Mínimo-Máximo
Omeprazol	20	0,34-1,12
Lansoprazol	30	1,58-1,83
Pantoprazol	40	1,59-1,88
Rabeprazol	20	1,58-1,83
Esomeprazol	20	1,06-1,48

Coste mínimo-máximo según las presentaciones disponibles en el mercado.

CONCLUSIONES

- 1.- Los IBP presentan una eficacia y perfil de seguridad similar. Los índices de curación son similares a los antihistamínicos H2 en úlcera gástrica, algo mejores en úlcera duodenal y significativamente mejores en esofagitis por reflujo.
- 2.- Su mayor ventaja es el acortar el tiempo en que se produce el alivio de la sintomatología y el proceso de cicatrización.
- 3.- La incidencia de efectos secundarios importantes no supera el 1%.
- 4.- De los 5 IBP actualmente disponibles, Omeprazol es el que más indicaciones terapéuticas autorizadas posee.
- 5.- La interacción de Omeprazol con los anticoagulantes orales (acenocumarol) solo se produce cuando se utilizan dosis de Omeprazol superiores a 20 mg.
- 6.- Por todo ello y teniendo en cuenta criterios de eficiencia, se considera que, con los datos disponibles en la actualidad, Omeprazol es el principio activo de elección dentro del grupo terapéutico de los IBP.

BIBLIOGRAFÍA:

- 1.- Catálogo de Especialidades Farmacéuticas. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos 2002.
- 2.- Ficha técnica de Losec (Omeprazol). Laboratorio

Farma-Astra.

- 3.- Ficha técnica de Pro-Ulco (Lansoprazol). Laboratorio Viñas.
- 4.- Ficha técnica de Anagastra (Pantoprazol). Laboratorio Madaus.
- 5.- Ficha técnica de Pariet (Rabeprazol). Lab. Janssen-Cilag.
- 6.- Ficha técnica de Nexium Mups (Esomeprazol). Lab. Astra Zeneca.
- 7.- Labenz J et al. Efficacy and tolerability of a one week triple therapy consisting of pantoprazole, claritromicin and amoxicillin for cure of Helicobacter infection in patients with duodenal ulcer. Aliment Pharmacol Ther 1997;11(1): 95-110.
- 8.- Prescrire Redaction. Les inhibiteurs de la pompe a protons chez l'adulte. Rev Prescr 2001; 21(221);687-692.
- 9.- Marrero Francés J. Interacciones medicamentosas de los antiulcerosos. Emergencias 2002; 14: S14-S18.
- 10.- E. Matheson AJ, Jarvis B. Lansoprazol. Drug 2001;61(12);1801-36.
- 11.-J. Kahrilas PJ et al. Comparison of esomeprazole, a novel PPI, versus omeprazole in GERD patients with erosive oesophagitis. Gastroenterology 2000;118 (Suppl 2): A193.

COMISION DE USO RACIONAL DEL MEDICAMENTO

Bueno Horcajadas A, Carrión Horcajadas JL, Cuenca Toro JL, Díaz Jiménez JM, García Castillo AM, González Sánchez JM, Hermoso Castro LF, Martín Díaz J, Muñoz Martínez MV, Sava Garcerán E, Zafra Jiménez MA.

GERENCIA DE ATENCION PRIMARIA DEL AREA DE MELILLA

C/ General Polavieja, 47. Melilla - 52005. Tfnos: 952674975-76. NIPO: 356-03-001-1