

INHIBIDORES DE LA BOMBA DE PROTONES: ¿SE PUEDE VIVIR SIN ELLOS?

Sumario

- **INDICACIONES CLARAS Y NO TAN CLARAS DE LOS IBP**
 - Hiperacidez gástrica
 - Gastroprotección
 - Profilaxis de úlceras por estrés
 - Dispepsia
- **HIPERSECRECIÓN ÁCIDA DE REBOTE**
- **¿LOS IBP SON FÁRMACOS «INOCUOS»?**
 - Riesgo de fractura
 - Nefritis intersticial aguda
 - Infecciones
 - Déficit de vitamina B12 y hierro
 - Cáncer
- **INTERACCIONES DE LOS IBP: ¿QUÉ PASA CON EL CLOPIDOGREL?**

«El boletín INFAC es una publicación mensual que se distribuye gratuitamente a las y los profesionales sanitarios de la CAPV. El objetivo de este boletín es la promoción del uso racional del medicamento para obtener un mejor estado de salud de la población».

Una de cada 10 personas en la CAPV toma un IBP todos los días

INTRODUCCIÓN

El tratamiento farmacológico de los trastornos digestivos relacionados con la secreción ácida gástrica, así como la profilaxis de lesiones en la mucosa, han variado sustancialmente a lo largo de las últimas décadas. Tras la aparición de los inhibidores de la bomba de protones (IBP) en los años 90, con su novedoso perfil farmacológico, estos medicamentos pasaron a ser la primera opción terapéutica para el tratamiento de las úlceras gastroduodenales, por delante de otras alternativas como los anti-histamínicos H2 (AntiH2). Además, con posterioridad se han ido incorporando nuevas indicaciones, como la profilaxis de lesiones gastrointestinales por AINE, o la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE), lo que ha contribuido a aumentar su utilización.

Como consecuencia, y a pesar del progresivo descenso en el precio del omeprazol (el más utilizado del grupo), los IBP se sitúan entre los fármacos que más gasto suponen al Sistema Nacional de Salud en el nivel extrahospitalario¹. En el ámbito de Osakidetza, la situación es paralela.

Los IBP representan la práctica totalidad de los antiulcerosos utilizados en la CAPV, y su consumo se ha triplicado desde 2002 a 2009 (ver Figura 1). El importe de los IBP prescritos en la CAPV en 2009 ha sido de 28.019.289 €.

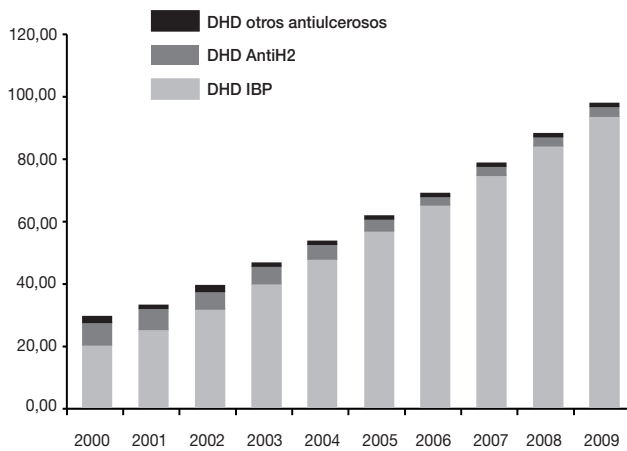
Dentro de ellos, el consumo se concentra sobre todo en un único principio activo: omeprazol, que es el fármaco más prescrito en Osakidetza, representando en 2009 el 4,65% de todos los envases prescritos. En principio, la elevada prescripción de omeprazol con relación al resto de IBP puede considerarse un dato favorable, teniendo en cuenta que es el de elección en la mayoría de situaciones clínicas en las que se requiere uno de estos fármacos; no obstante, en términos absolutos, son numerosos los estudios que ponen en evidencia el exceso de prescripción de IBP, tanto en Atención Primaria como hospitalaria², y llama la atención el hecho de que los niveles de utilización en España son muy superiores a los de otros países (ver Figura 2)¹.

Como se puede apreciar en el gráfico, 85 personas de cada 1.000 están tomando un IBP diariamente en España, mientras que en Noruega son sólo 30 de cada 1.000, y 27 de cada 1.000 en Italia.

Cabría preguntarse si existen razones para justificar un uso tan amplio de los IBP en nuestro medio, y cuál es el motivo de esta diferencia respecto a otros países, pues parece poco probable que la razón sea la diferencia en las prevalencias de las patologías en las que están indicados. En un estudio observacional de prescripción-indicación de IBP realizado en nuestro país en el año 2003, la prescripción de IBP en Atención Primaria se ajustó sólo en un 36,4% a las indicaciones aprobadas³.

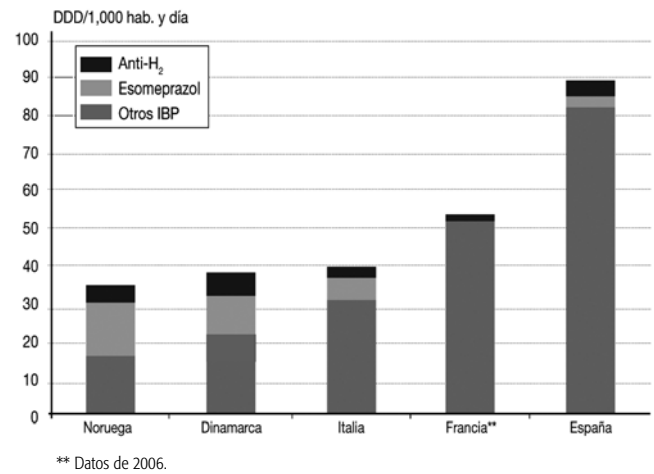
Se han apuntado algunas posibles causas del uso excesivo de IBP, como la elevada utilización de AINE a largo plazo, el envejecimiento de la población, el uso en indicaciones «poco precisas» o incluso en afecciones gástricas menores...¹.

Figura 1. Evolución consumo antiulcerosos CAPV



Lo cierto es que el uso de los IBP ha trascendido del ámbito estrictamente clínico, y se ha banalizado hasta convertirlos en un artículo de consumo (el «protector»), que los usuarios se recomiendan entre sí al igual que harían con un cosmético. A ello ha contribuido el bajo coste del envase de omeprazol, como consecuencia de las sucesivas bajadas de precios, quizá también la relativa facilidad con que a veces se obtienen los IBP sin receta y la propia automedicación. Por otra parte, la etiqueta de «fármacos eficaces y seguros» puede llevar a veces al prescriptor a infravalorar los riesgos, olvidando que, como ocurre con todos los fár-

Figura 2. Utilización de IBP y Anti-H2 en distintos países en 2007



macos, también los IBP tienen efectos adversos, por lo que su prescripción no debería hacerse sin una indicación clara. En este sentido, recientemente se han publicado datos que asocian el tratamiento prolongado con IBP a efectos adversos poco frecuentes pero potencialmente graves⁴.

En este Boletín trataremos de analizar algunas de las posibles causas de la sobreutilización, además de revisar las noticias más recientes sobre su perfil de seguridad, incluyendo la información actualizada acerca de la interacción con el clopidogrel.

INDICACIONES CLARAS Y NO TAN CLARAS DE LOS IBP

• Hiperacidez gástrica

Los IBP son los medicamentos de elección en numerosos trastornos relacionados con la hiperacidez gástrica, que constituyen las principales indicaciones aprobadas para su uso (ver Tabla 1), en las que se dispone de evidencias sólidas de su eficacia (úlceras gástricas y duodenales, ERGE, síndrome de Zollinger-Ellison, ...).

Tabla 1. Indicaciones aprobadas de los IBP comercializados en España según las fichas técnicas

	Omeprazol	Lansoprazol	Pantoprazol	Rabeprazol	Esomeprazol
Tratamiento de úlcera gastroduodenal (2-4 semanas)	20 mg/día	30 mg/día	40 mg/día	20 mg/día	
Tratamiento de úlcera gastroduodenal inducida por AINE (4-8 semanas)	20 mg/día	30 mg/día			20 mg/día
Tratamiento de ERGE (4-8 semanas)	20-40 mg/día	30 mg/día	40 mg/día	20 mg/día	20-40 mg/día
Mantenimiento de ERGE (6-12 meses)	20 mg/día	15 mg/día	20-40 mg/día	10-20 mg/día	20 mg/día
Erradicación de <i>Helicobacter pylori</i> (7 días)	20 mg/12h 40-80 mg/día*	30 mg/12h	40 mg/12h	20 mg/12h	20 mg/12h
Prevención úlcera gastroduodenal inducida por AINE en pacientes de riesgo	20 mg/día	30 mg/día	20 mg/día		20 mg/día
Síndrome de Zollinger-Ellison**	20-120 mg/día	Inicial 60 mg/día ajustar dosis	80-160 mg/día	60-120 mg/día	40-80 mg/12h

*Según número de fármacos usados

**La dosis se ajustará según determinaciones de la secreción ácida

• Gastroprotección

La mayoría de los IBP están aprobados para el tratamiento y profilaxis de las úlceras provocadas por el uso de AINE en pacientes de riesgo. En la práctica, la utilización de los IBP para la gastroprotección de pacientes que toman AINE supone un 46%-60% del total de las prescripciones de IBP, lo que pone de manifiesto que su uso como profiláctico supera ampliamente sus indicaciones como tratamiento³.

En pacientes que toman AINE, se consideran factores de riesgo para indicar gastroprotección²:

- historia previa de úlcera o complicaciones
- edad avanzada (>65)
- tratamiento concomitante con anticoagulantes o corticoides orales
- presencia de comorbilidad grave (enfermedad cardiovascular, renal o hepática severa)
- tratamiento con AINE a dosis altas durante periodos prolongados
- tratamiento simultáneo con ácido acetilsalicílico a dosis bajas

Aunque no son indicaciones aprobadas, las guías de práctica clínica recomiendan asimismo la protección gástrica en pacientes de riesgo que están en tratamiento antiagregante⁵ y recientemente se ha propuesto el uso de un IBP en pacientes seleccionados en tratamiento con ISRS debido al riesgo aumentado de hemorragia gastrointestinal (ver INFAC Vol 15 nº 2-2007).

Por tanto, ni todos los pacientes en tratamiento con AINE necesitan un gastroprotector, ni tampoco lo necesitan los pacientes polimedicados por el hecho de serlo, si no toman AINE.

• Profilaxis de úlceras por estrés

Aun sin ser una indicación aprobada, el tratamiento con IBP para la profilaxis de úlceras por estrés está ampliamente extendido a nivel hospitalario. Los ensayos clínicos que han demostrado que los AntiH2, los IBP y otros antiácidos, comparados con placebo o no profilaxis, reducen la frecuencia de sangrado, se han llevado a cabo en pacientes ingresados en la UCI. Se estima que aproximadamente 30 pacientes considerados de alto riesgo necesitan recibir profilaxis para prevenir un sangrado gastrointestinal, comparados con casi 900 pacientes de bajo riesgo necesarios para prevenirlo. Por lo tanto, la recomendación se circunscribe a los pacientes ingresados en la UCI con alto riesgo de ulceración; sin embargo, muchos pacientes mantienen la profi-

laxis a pesar de su traslado a planta, donde el riesgo es menor, o incluso al alta⁶.

En este sentido, varios estudios han confirmado el sobreuso de IBP en el ámbito hospitalario. Alrededor del 50-60% de las prescripciones en pacientes hospitalizados se realizan sin indicación apropiada⁴. Es frecuente que éstas se mantengan además al alta hospitalaria, sin especificar el motivo de la prescripción, lo que contribuye al uso desmedido de los IBP. Sería recomendable confirmar al alta hospitalaria la necesidad de continuar con el tratamiento antisecretor.

También en el ámbito extrahospitalario se ha visto que, aunque inicialmente se hubiera prescrito el IBP con una indicación válida, casi la mitad de las prescripciones continúan en el tiempo sin indicación clara, debido a que rara vez se reevalúa o se suspende el tratamiento⁷.

• Dispepsia

Otro motivo del aumento de utilización de IBP es el tratamiento empírico de la dispepsia, en la que a pesar de que no hay consenso respecto a cuál debe ser el tratamiento de primera elección, las guías de práctica clínica los consideran una de las alternativas posibles⁸. Más controvertido todavía sería su uso en afecciones gástricas menores y epigastralgias intermitentes que cursan con sintomatología ambigua, en los que podría ser más adecuado el uso de antiácidos o AntiH2, que tienen un comienzo de acción más rápido⁹.

HIPERSECRECIÓN ÁCIDA DE REBOTE

La hipersecreción ácida de rebote consiste en el incremento de la secreción de ácido gástrico por encima de los niveles previos al tratamiento, que se produce tras la interrupción de la terapia antisecretora. Aunque inicialmente controvertido, hay estudios que señalan este efecto. Así, en un ensayo clínico doble ciego controlado con placebo¹⁰, realizado en 120 voluntarios sanos que nunca habían tenido molestias de acidez, regurgitación o dispepsia, se observó que el tratamiento con IBP (esomeprazol 40 mg al día) durante 8 semanas indujo síntomas de acidez como pirosis, regurgitación ácida o dispepsia en el 44% de los sujetos (15% con placebo) durante el mes siguiente a la finalización del tratamiento; la diferencia fue estadística-

El uso indiscriminado de los IBP puede, paradójicamente, crear la enfermedad que tratan de paliar

mente significativa a partir de la semana 10.

La hipersecreción ácida de rebote es probable que se dé con todos los antisecretores y, aunque son necesarios más estudios, parece que la magnitud del efecto se relaciona con el grado y la duración de la inhibición de la secreción¹¹. La relevancia clínica de este fenómeno fisiológico radica en que, por un lado, podría contribuir al aumento del uso de IBP («la pescadilla que se muerde la cola»), ya que sería difícil interrumpir el tratamiento, y por otro, con el uso indiscriminado de los IBP para tratar síntomas ambiguos no relacionados directamente con la acidez podría producirse el efecto paradójico de crear la enfermedad que justamente trata de paliar el IBP¹⁰.

¿LOS IBP SON FÁRMACOS «INOCUOS»?

Los IBP son fármacos seguros y bien tolerados. Los efectos adversos más frecuentes son leves y reversibles: cefalea, náuseas, dolor abdominal, estreñimiento, flatulencia y diarrea. Sin embargo, recientemente se han publicado algunos

estudios que los relacionan con posibles efectos adversos poco frecuentes, aunque potencialmente graves. Las limitaciones de dichos estudios no permiten generar una verdadera señal de alerta; no obstante, la extensión de la población

expuesta a estos medicamentos obliga a tener en cuenta estos efectos a la hora de prescribirlos y reevaluar periódicamente la necesidad de los mismos.

Riesgo de fractura¹²

Se ha sugerido que los IBP podrían alterar la absorción del calcio y, a largo plazo, aumentarían la pérdida de masa ósea y el riesgo de fractura. Los resultados de estudios recientes sugieren que el uso de IBP se asocia a un aumento del riesgo de fracturas osteoporóticas. Así, un estudio observacional realizado en personas mayores de 50 años, mostró un aumento del 44 % en el riesgo de fractura de cadera en los pacientes tratados con IBP durante más de un año frente a los no tratados. La tasa de incidencia de fractura de cadera entre los tratados con IBP fue de 4 por 1.000 personas y año, mientras que entre los no tratados fue de 1,8 por 1.000 personas y año.

Otros estudios obtienen resultados similares y de la misma magnitud, lo que, unido a la existencia de plausibilidad biológica, apoya la verosimilitud de la asociación. En algunos estudios, pero no en todos, el riesgo aumentaba con la dosis del IBP y con la duración del tratamiento. Como limitaciones, se trata de estudios observacionales, por lo que es posible que otros factores hayan podido contribuir al aumento observado en el riesgo de fractura y tampoco la fuerza de la asociación es muy grande (RR<2). Es destacable que la magnitud del posible efecto perjudicial de los IBP sobre el riesgo de fractura no vertebral sería mayor que la magnitud del efecto protector de los bisfosfonatos.

Por tanto, con la información actual, cuando se prescribe un IBP a largo plazo parece razonable considerar el posible aumento del riesgo de fractura y recomendar una adecuada ingesta de calcio.

Nefritis intersticial aguda^{13,14}

En los últimos años, varias publicaciones de centros de Farmacovigilancia señalan a los IBP como posibles causantes de nefritis intersticial aguda (NIA). En la Unidad de Farmacovigilancia del País Vasco se recogieron 10 notificaciones durante el periodo 2000-2008, procedentes del Servicio de Nefrología del Hospital de Galdakao-Usansolo. La NIA por fármacos responde a un mecanismo autoinmune, en el que el fármaco activa el sistema inmune que produce el daño renal. **Principalmente se relaciona con AINE, analgésicos y antibióticos, pero a la vista de los últimos datos, habría que considerar también a los IBP.**

El tiempo necesario para desarrollar la NIA es variable, desde horas a meses. La recuperación ocurre generalmente con la retirada del tratamiento, pero a veces puede no ser completa. Se desconoce si un paciente que ha desarrollado NIA con

un IBP puede ser tratado posteriormente de una manera segura con otro IBP.

Infecciones^{13,15}

Los IBP pueden aumentar el riesgo de infecciones entéricas debido a la alteración en la flora bacteriana intestinal provocada por la supresión de la secreción ácida. En una revisión sistemática, el uso de IBP se asoció con un ligero aumento de infecciones por *C. difficile* [RR 2,05 (1,47-2,85)]. Aunque la infección nosocomial por *C. difficile* es una cuestión clínicamente importante, es probable que medidas de higiene y de lavado de manos contribuyan mejor al control de dicha infección que cualquier restricción en el uso de los IBP.

La secreción de ácido gástrico disminuida también puede promover la colonización gástrica por microorganismos y posiblemente la invasión pulmonar por aspiración, causando neumonía. Algunos estudios observacionales muestran un pequeño aumento de la incidencia de neumonías en pacientes tratados con IBP, si bien el diagnóstico de ERGE, que se asocia por sí mismo con un riesgo aumentado de neumonía, puede ser un factor de confusión. Por tanto, **la relación causal no está establecida.**

Déficit de vitamina B12 y hierro⁴

Debido a la inhibición de la secreción ácida, existe un riesgo teórico de que disminuya la absorción de algunos nutrientes como el hierro, la vitamina B12 o el calcio. Sin embargo, la evidencia que asocia el déficit de vitamina B12 con el tratamiento a largo plazo de IBP se basa en estudios observacionales retrospectivos de reducido tamaño muestral y los resultados obtenidos son dispares. En la práctica, este déficit es poco probable en los pacientes en tratamiento con IBP si la dieta es adecuada¹³. Tampoco se ha demostrado clínicamente la relación entre el déficit de hierro y el uso de IBP.

Por lo tanto, **actualmente no está justificada la monitorización rutinaria de niveles de vitamina B12 ni de hierro en pacientes en tratamiento continuado con IBP.**

Cáncer^{13,16}

Una de las preocupaciones relacionadas con los IBP es la inducción de hipergastrinemia y el desarrollo de tumores carcinoides en ratas. Sin embargo, estas observaciones no se han confirmado en humanos y no hay evidencias sólidas que impliquen a los IBP en el desarrollo de lesiones malignas o premalignas en el tracto gastrointestinal humano. Sí existen algunos estudios en los que se puede ver una asociación del uso de IBP con cáncer gástrico, pero probablemente se debe a factores de confusión por indicación (pacientes con úlceras gástricas o infectados por *H. pylori*, que son factores de riesgo para cáncer gástrico).

INTERACCIONES DE LOS IBP: ¿QUÉ PASA CON EL CLOPIDOGREL?

Según las guías de práctica clínica, la utilización de clopidogrel como antiagregante se recomienda como alternativa al ácido acetilsalicílico, y en el síndrome coronario agudo en terapia de doble antiagregación con ácido acetilsalicílico. En este último caso se recomienda la gastroprotección, puesto que el riesgo de sangrado gastrointestinal se potencia por encima de los riesgos individuales de ambos fármacos⁵. El clopidogrel es un profármaco que se transforma en su

metabolito activo por medio del enzima CYP 2C19. Los IBP, principalmente omeprazol y esomeprazol, inhiben el enzima CYP 2C19 y cabe, por tanto, esperar que disminuyan el efecto antiagregante del clopidogrel. Existe cierta confusión sobre la conveniencia o no de utilizar los IBP junto con clopidogrel, debido a que a lo largo del 2009 han aparecido en la literatura médica diversas referencias de la posible interacción entre ambos, con información contradictoria:

- Junio 2009: La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) emite una nota informativa¹⁷ desaconsejando el uso de IBP en pacientes en tratamiento con clopidogrel, a menos que sea estrictamente necesario, por la posible reducción del efecto antiagregante y disminución de eficacia del clopidogrel. Los datos en los que se basa la AEMPS para publicar la nota procedían de estudios observacionales en los que se había visto un aumento de eventos cardiovasculares en pacientes en tratamiento concomitante con estos fármacos.
- Septiembre 2009: Se publican los resultados de ensayos clínicos aleatorizados en los que se constata que, si bien la interacción se da a nivel farmacodinámico y se evidencia una disminución del efecto antiagregante, ésta carecería de relevancia clínica, ya que la tasa de eventos cardiovasculares no fue distinta en los pacientes tratados con la combinación de IBP+clopidogrel frente al clopidogrel solo¹⁸. Sin embargo, los ensayos clínicos tenían sus limitaciones, por no haber sido diseñados específicamente para ver los efectos de esta interacción. Posteriormente se conocen los resultados preliminares del ensayo clínico COGENT-1¹⁹, realizado en pacientes con doble antiagregación, que comparaba la eficacia de clopidogrel+ omeprazol frente a clopidogrel en la disminución de la incidencia de sangrado gastrointestinal y úlcera sintomática. Aunque se trataba de una variable secundaria, no se registró una diferencia significativa en eventos cardiovasculares (muerte cardiovascular, infarto no fatal, revascularización percutánea o quirúrgica o ictus isquémico) entre los dos grupos. El grupo tratado con clopidogrel más omeprazol tuvo menos eventos gastrointestinales. Como limitación, el estudio tuvo que ser interrumpido prematuramente, por lo que los resultados deben ser interpretados con cautela.
- Noviembre 2009: se añade confusión al tema, con la Nota que emite la FDA²⁰. Esta Nota se basa en los resultados de estudios farmacodinámicos realizados por los fabricantes, en los que se observa que el tratamiento concomitante de clopidogrel con omeprazol disminuye el efecto antiagregante del clopidogrel hasta un 47%. Además, esta reducción se observa independientemente de la administración simultánea o separada por 12 horas, en contra de lo señalado en algún artículo de revisión previo²¹, que sugería espaciar la administración de IBP y clopidogrel para evitar la interacción. Como conclusión, recomienda evitar el uso concomitante de ambos fármacos y hace extensiva la advertencia a esomeprazol y a otros medicamentos que podrían causar la misma inhibición del enzima CYP 2C19 (cimetidina, flucanazol, ketoconazol, voriconazol, felbamato, fluoxetina, fluvoxamina, ticlopidina,...). Respecto al uso concomitante con el resto de IBP, no se hacen recomendaciones específicas por no existir suficiente información.
- Diciembre 2009: un nuevo estudio retrospectivo²² no encuentra evidencias concluyentes de una interacción de relevancia clínica entre los IBP y el clopidogrel. Aunque hubo un ligero aumento de eventos cardiovasculares en el grupo del tratamiento concomitante, las diferencias no fueron significativas.
- Febrero-marzo 2010: Se publican nuevos estudios observacionales. En uno de ellos, prospectivo, realizado en 820 pacientes sometidos a intervención coronaria percutánea para implantar un stent liberador de fármaco, el uso con-

¿HAY DIFERENCIAS ENTRE LOS IBP?

No hay diferencias entre los IBP en las indicaciones autorizadas, si se utilizan a dosis equipotentes. Tampoco hay grandes diferencias en sus potenciales efectos adversos. El omeprazol es el fármaco con el que se ha establecido mejor la seguridad a largo plazo. Las diferencias, si es que las hay, pueden tener más relación con el tiempo que llevan en el mercado que con una toxicidad específica¹¹. A la espera de conocer en profundidad la relevancia clínica de la interacción con el clopidogrel (ver texto), la mayoría de las fuentes bibliográficas consideran que las interacciones entre IBP y otros fármacos como acenocumarol, digoxina, etc, son raras y de relevancia clínica escasa. Las principales guías de práctica clínica no establecen diferencias entre los distintos IBP y resaltan el factor coste a la hora de seleccionarlos. En nuestro medio, el omeprazol es claramente el IBP con mejor relación coste-beneficio.

mitante de clopidogrel con un IBP se asoció a mayor riesgo de eventos cardíacos mayores y muerte al año de seguimiento. El estudio no tenía potencia suficiente para detectar posibles diferencias entre los distintos IBP utilizados²³. Posteriormente, otro gran estudio de cohortes retrospectivo²⁴, con 20.596 pacientes que recibieron clopidogrel (7.593 de ellos asociado a IBP) tras hospitalización por enfermedad cardiocoronaria, no halló diferencias en la tasa de eventos cardiovasculares entre los pacientes que asociaron clopidogrel+ IBP frente a los que no lo asociaron. El estudio sí detectó diferencias en el riesgo de sangrado, que fue mayor entre los que utilizaron el clopidogrel solo. El pantoprazol fue el IBP más prescrito (62% de pacientes), seguido del omeprazol (9%), lo que según los autores puede haber influido en los resultados, ya que pantoprazol tiene efectos limitados sobre el CYP 2C19.

- Marzo 2010: La Agencia Europea de Medicamentos (EMA) se pronuncia en contra de hacer extensiva la advertencia a todos los IBP²⁵.

Al hilo de los resultados de los estudios farmacodinámicos, la EMA concluye que no hay evidencia robusta para confirmar que se trate de un efecto de clase y recomienda no hacer extensiva la advertencia a todos los IBP: por tanto, sólo el uso concomitante de clopidogrel con omeprazol y esomeprazol debe ser evitado.

En definitiva, **a fecha actual continúa la confusión sobre la relevancia clínica de la interacción, así como sobre la existencia o no de efecto de clase**, aunque hay indicios de que puede haber diferencias entre los distintos IBP en función de su grado de inhibición sobre el CYP 2C19.

Mientras no se disponga de evidencias más sólidas, parece adecuado seguir las siguientes recomendaciones:

- Utilizar ácido acetilsalicílico como antiagregante de elección. Sólo en caso de intolerancia o en terapia de doble antiagregación, utilizar clopidogrel. En pacientes de alto riesgo gastrointestinal es preferible utilizar ácido acetilsalicílico + omeprazol que cambiar a clopidogrel⁵.
- En pacientes con doble antiagregación está recomendada la gastroprotección. Se debe valorar individualmente el riesgo de hemorragia digestiva alta. Entre los IBP, habría que evitar omeprazol y esomeprazol. El misoprostol y los AntiH2 (salvo cimetidina) pueden ser una alternativa, pero no hay suficiente evidencia para establecer la eficacia relativa de las diferentes estrategias.

IDEAS CLAVE

- El consumo de IBP se ha disparado de manera injustificada en los últimos años (indicaciones no claras, tratamientos demasiado largos, automedicación...).
- Los IBP tienen una relación beneficio-riesgo muy favorable. Sin embargo, su consumo no está exento de riesgos.
- Ni todos los pacientes en tratamiento con AINE necesitan un gastroprotector, ni tampoco lo necesitan los pacientes polimedicados por el hecho de serlo, si no toman AINE.
- Es necesario reconsiderar los hábitos de prescripción de los IBP, prescribirlos en las indicaciones aprobadas, a la dosis mínima eficaz y evaluar periódicamente su indicación para contribuir a un uso racional de los mismos.

BIBLIOGRAFÍA

1. García del Pozo J. Estudio de utilización de antiulcerosos en España (2000-2008). *Inf Ter Sis Nac Salud*. 2009;33:49-54.
2. Uso generalizado de los inhibidores de la bomba de protones: causas y consecuencias. *El Comprimido*. 2009;16:3-6.
3. De Burgos Lunar C, Novo del Castillo S, Llorente Díaz E, Salinero Fort MA. Estudio de prescripción-indicación de inhibidores de la bomba de protones. *Rev Clin Esp*. 2006;206(6):266-70.
4. Ali T, Roberts D N, Tierney W M. Long-term safety concerns with proton pump inhibitors. *Am J Med*. 2009;122: 896-903.
5. Bhatt D L, Scheiman J, Abraham N S, Antman E M, Chan F K L, Furberg C D et al. ACCF/ACG/AHA Expert Consensus Document: Antiplatelets, NSAIDs, and gastrointestinal risk. *Circulation [on-line]*. 2008. [acceso 10 de febrero 2010]. Disponible en <http://cir.ahajournals.org>
6. Weinhouse G L. Stress ulcer prophylaxis in the intensive care unit. In: *UpToDate*, Manaker S (Ed), 2009.
7. Khara HS, Pitchumoni CS. Proton Pump Inhibitors: a better prescription is needed [letters]. *J Clin Gastroenterol*. 2009;43: 597-8.
8. Longstreth G F. Approach to the patient with dyspepsia. In: *UpToDate*, Talley N J (Ed), 2009.
9. Wolfe M M. Overview and comparison of proton pump inhibitors for the treatment of acid-related disorders. In: *UpToDate*, Feldman M (Ed), 2009.
10. Reimer C, Sondergaard B, Hilsted L, Bytzer P. Proton-pump inhibitor therapy induces acid-related symptoms in healthy volunteers after withdrawal of therapy. *Gastroenterology*. 2009;137:80-7.
11. Soll A H. Physiology of gastric acid secretion. In: *UpToDate*, Feldman M (Ed), 2009.
12. Inhibidores de la bomba de protones y posible riesgo de fractura. *Butlletí groc*. 2009;22(1):1-2.
13. Nealis T B, Howden C W. Is there a dark side to long-term proton pump inhibitor therapy? *Am J Ther*. 2008;15(6):536-42.
14. Anónimo. Nefritis intersticial aguda asociada a medicamentos. *Boletín Unidad de Farmacovigilancia del País Vasco*. 2009;27. http://www.osanet.euskadi.net/r8520361/es/contenidos/informacion/boletines_farmaco/es_1237/adjuntos/Boletin_27_completo.pdf
15. Leonard J, Marchall JK, Moayyedi P. Systematic review of the risk of enteric infection in patients taking acid suppression. *Am J Gastroenterol*. 2007;102:2047-56.
16. Poulsen AH, Christensen S, McLaughlin JK, Thomsen RW, Sørensen HT, Olsen JH et al. Proton pump inhibitors and risk of gastric cancer: a population-based cohort study. *Br J Cancer*. 2009;100:1503-7.
17. AEMPS. Posible interacción de clopidogrel con los inhibidores de la bomba de protones. http://www.aemps.es/actividad/alertas/usoHumano/seguridad/NI_2009-07_clopidogrel.htm
18. Sibbing D, Kastrati A. Risk of combining PPIs with thienopyridines: Fact or fiction? *Lancet*. 2009;374:952-3.
19. COGENT proof of clopidogrel/PPI's tolerability. *Reactions*. 2009; N°1276:3.
20. Nota de la FDA 17 noviembre 2009. Disponible en: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/DrugSafetyInformationforHealthcareProfessionals/ucm190787.htm>
21. Laine L, Hennekens C. Proton pump inhibitor and clopidogrel interaction: fact or fiction? *Am J Gastroenterol*. 2010;105:34-41; doi:10.1038/ajg.2009.638;published online 10 november 2009.
22. Rassen JA, Choudhry NK, Avorn J, Schneeweiss S. Cardiovascular outcomes and mortality in patients using clopidogrel with proton pump inhibitors after percutaneous coronary intervention or acute coronary syndrome. *Circulation*. 2009;120: 2322-9.
23. Gaglia MA, Torguson R, Hanna N, Gonzalez MA, Collins SD, Syed Al et al. Relation of Proton Pump Inhibitors use after percutaneous coronary intervention with drug-eluting stents to outcomes. *Am J Cardiol (article in press)*. 2010. Publicado el 5 de febrero en: www.AJConline.org. Doi:10.1016/j.amjcard.2009.10.063
24. Ray WA, Murray KT, Griffin MR, Chung CP, Smalley WE, Hall K, et al. Outcomes with concurrent use of clopidogrel and proton-pump inhibitors. A cohort Study. *Ann Intern Med*. 2010;152:337-45.
25. European Medicines Agency. Interaction between clopidogrel and proton-pump inhibitors. 17 marzo 2010. <http://www.ema.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/Plavix/17494810en.pdf>

Fecha de revisión bibliográfica: 23 de marzo 2010

Se recuerda la importancia de notificar los efectos adversos a la Unidad de Farmacovigilancia
Teléfono 94 400 7070 · Fax 94 400 7103 · correo-e: farmacovigilancia@osakidetza.net

Se han recibido últimamente numerosas peticiones de personas que prefieren dejar de recibir en formato papel tanto el INFAC, como la ficha Nuevo Medicamento a Examen, por tenerlas disponibles en la web. Si alguien prefiere no recibir estas publicaciones en papel puede mandar un correo electrónico a la siguiente dirección: cevime4-san@ej-gv.es

Galdera, iradokizun edo parte-hartze lanak nori zuzendu / Para consultas, sugerencias y aportaciones dirigirse a: zure komarkako farmazialaria / el farmacéutico de su comarca o CEVIME/MIEZ - tel. 945 01 92 66 - E-mail: cevime-san@ej-gv.es

Idazkuntza Batzordea / Consejo de Redacción: José Ramón Agirrezabala, Iñigo Aizpurua, Miren Albizuri, Iciar Alfonso, María Armendáriz, Sergio Barrondo, Arrate Bengoa, Arritxu Etxeberria, Julia Fernández, Susana Fernández, Itxasne Gabilondo, Leire Gil, Ana Isabel Giménez, Juan José Iglesias, Josune Iribar, Jesús Iturralde, Nekane Jaijo, Itxasne Lekue, M^a José López, Javier Martínez, Amaia Mendizabal, Carmela Mozo, Elena Ollotquiegi, Elena Ruiz de Velasco, Rita Sainz de Rozas, Elena Valverde.



OSASUN ETA KONTSUMO SAILA
DEPARTAMENTO DE SANIDAD
Y CONSUMO

Eusko Jaurlaritza Argitalpen Zerbitzu Nagusia
Servicio Central de Publicaciones del Gobierno Vasco

ISSN: 1576054-X · D.L.: BI-587-99
Imprime: Gráficas Varona