

Efectos adversos de los inhibidores de la bomba de protones

Judith Doweck

Médica Sección Esófago-Estómago del Hospital de Gastroenterología Dr Carlos Bonorino Udaondo. CABA. Argentina.

Acta Gastroenterol Latinoam 2009;39:219-222

Introducción

Los Inhibidores de la Bomba de Protones (IBP) se utilizan ampliamente desde hace más de dos décadas. Son muy efectivos en el tratamiento de la enfermedad por reflujo gastroduodenal, la enfermedad ulcerosa péptica y los síndromes de hipersecreción gástrica (tumores neuroendócrinos, hiperplasia de las células G).

Sus efectos adversos no son frecuentes, por lo que se consideran drogas seguras. Existen hipótesis acerca de la posibilidad de que su uso a largo plazo genere neoplasias gástricas, pero hasta el momento no se han corroborado en la práctica clínica.

Sin embargo, es importante que éstas drogas se utilicen en forma apropiada y en las dosis mínimas efectivas cuando sea posible. Actualmente no hay indicación de un monitoreo específico por eventos adversos durante la terapia con IBP.

Is there a dark side to long-term proton pump inhibitor therapy?

¿Existe un lado oscuro en el uso de terapia con inhibidores de bomba de protones a largo plazo?

Nealis TB, Howden CW.

Am J Therapeutics 2008;15:536-542.

Riesgo de neoplasia. Adenocarcinoma gástrico: los IBP pueden promover la aparición de gastritis predominantemente corporal en pacientes *Helicobacter pylori* (HP) positivos, acelerando así el desarrollo de la gastritis atrófica. Sin embargo, no hay evidencia de aumento en la proporción de metaplasia intestinal o displasia relacionado con el uso crónico de IBP con o sin infección por (HP). Tampoco hay datos que avalen un aumento en el porcentaje de

adenocarcinoma gástrico. Aún sigue siendo un tema controvertido si la infección por HP debe ser pesqui-sada y tratada antes de iniciar terapia con IBP.^{1,2} Carc-ionide gástrico: a pesar de que la hipergastrinemia generada por el uso a largo plazo de IBP estimula la hiperplasia de las células *enterocromaffin-like* (ECL) gástricas, no se han detectado casos de progresión a tumor carcinoide. Comparando con otras situacio-nes clínicas similares como el síndrome de Zollinger-Ellison, que presentan una hipergastrinemia de cifras muy superiores, el riesgo de displasia en esta entidad es aproximadamente del 7% y ningún caso ha desa-rrollado tumor carcinoide.^{3,4}

Riesgo de infecciones. El uso crónico de IBP predispone a ciertas infecciones debido a la supre-sión de la secreción ácida gástrica que disminuye los mecanismos defensivos inespecíficos del organismo. Además, por experiencias realizadas *in vitro*, podría inhibir a las células polimorfonucleares, T citotóxi-cas y *natural killers*.

***Clostridium difficile*.** El uso crónico de IBP au-menta el riesgo de la infección por *Clostridium Dif-ficile* (CD) y otras infecciones entéricas de la flora bacteriana. Sin embargo, este riesgo parecería ser bajo. Leonard y col, en una revisión sistemática, identificaron 11 estudios con 126.999 pacientes. El uso de IBP resultó estar asociado con un aumento en el riesgo de infección por CD [OR: 2.05 (IC 95%: 1.47-2.85)]. Los bloqueantes H2 también es-taban asociados a un aumento del riesgo, pero el ni-vel de asociación fue menor que el de IBP [OR: 1.48 (IC 95%: 1.06-2.06)].⁵ A pesar de que la infec-ción por CD adquirida en el hospital es una situa-ción clínica importante, la higiene apropiada y el adecuado lavado de las manos contribuye más a su control que el hecho de evitar el uso de IBP. Los mismos pueden ser utilizados en pacientes hospita-lizados cuando son apropiadamente indicados.

Otras infecciones. Estudios para *Salmonella*,

Correspondencia: Judith Doweck
E-mail: judyosnik@fibertel.com.ar

Campylobacter, *Escherichia coli* o *Shigella* demostraron una asociación positiva significativa en un trabajo con 10.430 pacientes [OR: 3.33 (IC 95%: 1.84-6.02)]. Lo mismo ocurrió con bloqueantes H2, pero en menor nivel. El nivel absoluto de riesgo en adultos parecería ser pequeño e infrecuente en el contexto del amplio uso clínico de estas drogas. Los pacientes que toman IBP y deben viajar a países con alta incidencia de infecciones entéricas no deben discontinuar el tratamiento con IBP, si está bien indicado. Se recomienda tomar la dosis mínima efectiva para dominar los síntomas y poner especial cuidado en la higiene alimentaria.⁵

Neumonía de la comunidad. La disminución de la secreción ácida gástrica puede promover la colonización gástrica con flora microbiana de la orofaringe, la cual puede invadir el pulmón. Sin embargo, los estudios en esta área encontraron una débil asociación entre el uso crónico de IBP y la neumonía de la comunidad.⁶

Deficiencias nutricionales. Déficit de vitamina B12: es muy infrecuente el déficit de vitamina B12 en pacientes con uso crónico de IBP y dieta adecuada, salvo en pacientes vegetarianos. Esta deficiencia es más frecuente en individuos añosos con una prevalencia de 5% a 15%. En esta población se recomienda testear el déficit de vitamina B 12 antes de iniciar el tratamiento. Si se encuentra este efecto adverso, puede ser tratado por vía oral ya que el factor intrínseco no se encuentra afectado.^{7,8} Osteoporosis: la reducción de la absorción del calcio dietario debido a la inhibición de la secreción ácida provocada por los IBP induce a un aumento leve del riesgo de padecer osteopenia y osteoporosis. La solubilidad del calcio se cree importante para su absorción. El calcio que se ingiere insoluble se ioniza cuando se expone al ácido. En un estudio controlado Yang y col. demostraron un aumento de fracturas de cadera en pacientes mayores de 65 años tratados con IBP, dependiendo de la dosis y del tiempo de tratamiento. Se observó una AOR de 1.22 por año de tratamiento, aumentando a 1.41, 1.54 y 1.59 después de 2, 3 y 4 años, respectivamente. El tratamiento por más de un año con dosis 1.75 veces mayores a la habitual se asoció con una AOR de 2.65.⁹ En un reciente trabajo realizado en Winnipeg (Canadá) con un gran número de pacientes se determinó que el uso de IBP por 7 años o más se asociaba con un aumento significativo del riesgo de padecer fracturas

por osteoporosis. Luego de los 5 años aumentaba el riesgo de fractura de cadera. Los autores concluyen que se necesitan más estudios para definir la importancia clínica de estos hallazgos y determinar el valor que tiene indicar medicación osteoprotectora a dichos pacientes. Los pacientes añosos que deban tomar IBP tienen que hacerlo a dosis mínimas efectivas advirtiendo el requerimiento de suplementación con calcio y la necesidad del monitoreo de la densidad ósea.¹⁰

Sistema nervioso central. Los efectos adversos neurológicos son raros y la evidencia se limita a casos esporádicos. Entre los síntomas mencionados hasta el momento se encuentran ansiedad y ataques de pánico. Se lo relaciona con hipergastrinemia porque existen receptores a la gastrina en el sistema nervioso central (hipocampo y amígdala).^{11,12}

Efectos renales. Los IBP han sido relacionados con la aparición de Nefritis Intersticial Aguda (NIA). El mecanismo parecería idiosincrático e inmune sin relación con género, edad, latencia, tiempo de recuperación o dosis. Harkmark demuestra que con omeprazol el riesgo aumenta a 9.4 comparado con 4.9 con otros IBP. El mismo autor reporta 7 casos de NIA inducidos por IBP, 5 confirmados con biopsia. El tiempo de la aparición variaba de horas a meses. Seis pacientes se recuperaron espontáneamente y uno luego de terapia con esteroides. Un paciente fue retratado a modo de desafío con IBP a los 9 días del evento inicial y desarrolló síntomas de NIA dentro de las 12 horas de la re-exposición. Muchas drogas causan NIA y actualmente los IBP también son reconocidos como agentes etiológicos de dicha entidad. La suspensión de los IBP llevaría a la resolución de la enfermedad, pero no está claro si un paciente que desarrolla NIA con un IBP puede subsecuentemente ser tratado con seguridad con otro IBP alternativo.^{13,14}

Conclusiones. Los efectos adversos más frecuentes de la práctica clínica, como diarrea, náuseas o *rash* cutáneo, son raros con estas drogas. Otros riesgos propuestos, potencialmente más serios, incluyen el cáncer, la infección, las deficiencias nutricionales y la osteoporosis, pero la evidencia epidemiológica es débil. Algunos de éstos, como el cáncer gástrico o colorrectal, no han sido puestos en evidencia a pesar del intensivo monitoreo de los mismos. Otros parecen ser idiosincráticos y, con excepción del NIA, se basan en casos esporádicos.

Proton pump inhibitors increase significantly the risk of *Clostridium difficile* infection in a low-endemicity, non-outbreak hospital setting

Los inhibidores de la bomba de protones aumentan significativamente el riesgo de infección por *Clostridium difficile* en una comunidad hospitalaria de baja endemicidad y sin brotes epidémicos

Dalton BR, Lye-Maccannell EA, Henderson DR, Maccannell S, Louie TJ.

Aliment Pharmacol Ther 2009;29:626-634.

El uso de IBP ha sido relacionado con un mayor riesgo de adquirir infección por CD. Los factores asociados con esta infección comprenden prácticas subóptimas de control de infecciones, edad avanzada, estadía hospitalaria prolongada, uso de sondas nasogástricas y antibióticos. Los IBP inhiben la secreción ácida gástrica y facilitan la sobrevida de bacterias en el tracto digestivo superior. Dado que las esporas del CD son resistentes al ácido gástrico, el mecanismo de esta asociación permanece poco claro. En el caso de los bloqueantes H₂ también existe asociación. Se definió en este trabajo como infección por CD adquirida en el hospital el registro de un *test* positivo durante la admisión y hasta los 7 días después del alta. Se realizó un estudio de cohorte retrospectivo en dos hospitales. Se incluyeron pacientes que recibían antibióticos por un tiempo igual o mayor a 7 días. De 14.719 pacientes, 149 (1%) registró un primer episodio de infección por CD. Quienes tenían co-terapia con IBP aumentaban su incidencia a 1.44 casos/100 vs 0.74/100 de los que no la tenían [OR: 1.96 (IC 95%: 1.42-2.72)]. El uso de bloqueantes H₂ y antidepressivos, los días de antibióticos, la exposición a medicamentos, la edad y el tiempo de la hospitalización fueron predictores significativos.

Conclusiones. Este estudio sugiere una asociación entre el uso de IBP y la infección por CD, pero no recomienda una amplia restricción hospitalaria en el uso de los mismos dada la baja magnitud del riesgo de aumento de dicha infección. Los beneficios de los IBP en indicaciones apropiadas exceden ampliamente los riesgos.¹⁵⁻¹⁷

Proton pump inhibitors and an emerging epidemic of gastric fundic gland polyposis

Inhibidores de la bomba de protones y una epidemia emergente de poliposis gástrica fúndica

Freeman HJ. *World J Gastroenterol* 2008;4:1318-1320.

Los pólipos glandulares fúndicos son lesiones benignas generalmente múltiples de cuerpo y fondo, frecuentemente asintomáticos. Son derivados de las células parietales y principales. El componente inflamatorio en estos pólipos es mínimo y podrían desaparecer espontáneamente. En el pasado se asociaban generalmente a la poliposis adenomatosa familiar. Actualmente ha aumentado la frecuencia de su hallazgo endoscópico, particularmente en pacientes tratados con IBP por períodos mayores a 12 meses. En algunas ocasiones pueden presentar cambios displásicos. La fisiopatología de dichos pólipos se ha intentado explicar por la hipergastrinemia generada por la hiposecreción ácida, la cual estimula la proliferación celular.^{18,19} Sin embargo, existen trabajos recientes que lo ponen en duda.²⁰ La estimulación crónica de las células ECL también es una consecuencia, tal como lo revela el aumento de la cromogranina A, un producto de las células endocrinas. Por lo general no se indica suspender los IBP en los casos de poliposis gástrica cuando el paciente presenta una patología que justifique su uso. Con respecto a la aparición de pólipos colónicos con estas drogas, estudios recientes demuestran que no existiría riesgo aumentado, pero deberían vigilarse particularmente aquellos pacientes con predisposición genética al cáncer de colon.^{21,22}

Conclusiones. La poliposis glandular fúndica es un hallazgo endoscópico frecuente en tomadores crónicos de IBP. Deberán ser biopsiados los pólipos de mayor tamaño y controlados periódicamente, aunque no hay guías claras al respecto. Por ser una patología benigna sin riesgo aparente no está indicada la suspensión de los IBP en forma sistemática. El advenimiento de la endoscopia de magnificación facilitará en un futuro la evaluación de los mismos.

Comentarios

El omeprazol fue la primera droga inhibidora de la bomba de protones introducida en la práctica clínica en 1988. Desde entonces las ventas en todo el mundo de IBP han subido de manera espectacular

con un monto estimado en la actualidad que totaliza más de 10 billones de dólares. Se han registrado 720 millones de prescripciones de IBP en el mundo, generalmente para uso a largo plazo, mientras que grandes trabajos clínicos randomizados han confirmado la alta eficacia y perfil de seguridad de los tratamientos crónicos.

Se han investigado varias hipótesis acerca de los efectos adversos, entre ellas la posibilidad del aumento del riesgo de adenocarcinoma gástrico, tumor carcinoide, cáncer colorrectal, infecciones por CD y otras bacterias entéricas, neumonía de la comunidad, deficiencias nutricionales, alteraciones del SNC, renales y hepatobiliares.

De todas ellas, las más relevantes y que han sido corroboradas por estudios de buen diseño y con significación estadística son la infección por CD, la osteoporosis con el consecuente aumento del riesgo de fractura de cadera, la nefritis intersticial aguda y la poliposis glandular fúndica.

Cabe destacar que los aumentos de la incidencia de las enfermedades mencionadas han sido leves en todos los casos. Sin embargo, se siguen expresando interrogantes acerca de los efectos adversos existentes y potenciales de los IBP, especialmente con su uso a largo plazo.

Referencias

- Schenk BE, Kuipers EJ, Nelis GF, et al. Effect of *Helicobacter pylori* eradication on chronic gastritis during omeprazole therapy. *Gut* 2000;46:615-621.
- Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C, et al. Current concepts in management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht III Consensus Report. *Gut* 2007;56:772-781.
- Hakanson R, Bottcher G, Sundler F, et al. Activation and hyperplasia of gastrin and enterochromaffin-like cells in the stomach. *Digestion* 1986;35:23-41.
- Robinson M. Review article: current perspectives on hypergastrinemia and enterochromaffin-like-cell hyperplasia. *Aliment Pharmacol Ther* 1999;13:5-10.
- Leonard J, Marchall JK, Moayyedi P. Systematic review of the risk of enteric infection in patients taking acid suppression. *Am J Gastroenterol* 2007;102:2047-2056.
- Lahheij RJ, Sturkenboom MC. Risk of community acquired pneumonia and use of gastric acid-suppressive drugs. *JAMA* 2004;292:1955-1960.
- Festen HP. Intrinsic factor secretion and cobalamin absorption. Physiology and pathophysiology in the gastrointestinal tract. *Scand J Gastroenterol* 1991;188:1-7.
- Howden CW. Vitamin B12 levels during prolonged treatment with proton pump inhibitors. *J Clin Gastroenterol* 2000;30:29-33.
- Yang YX, Lewis JD, Epstein S, et al. Long-term proton pump inhibitor therapy and risk of hip fracture. *JAMA* 2006;296:2947-2953.
- Vestergaard P, Rejnmark L, Mosekilde L. Proton pump inhibitors, histamine H2 receptor antagonists, and other antacid medications and the risk of fracture. *Calcif Tissue Int* 2006;79:76-83.
- Polimeni G, Cutroneo P, Gallo A, et al. Rabeprazole and psychiatric symptoms. *Ann Pharmacother* 2007;41:1315-1317.
- Roesler R, Henriques JA, Schwartzmann G. Gastrin-releasing peptide receptor as a molecular target for psychiatric and neurologic disorders. *CNS Neurol Disord Drug Targets* 2006;5:197-204.
- Harmark L, van der Wiel HE, de Groot MC, et al. Proton pump inhibitor-induced acute interstitial nephritis. *Br J Clin Pharmacol* 2007;64:819-823.
- Simpson IJ, Marshall MR, Pilmore H, et al. Proton pump inhibitors and acute interstitial nephritis: report and analysis of 15 cases. *Nephrology (Carlton)* 2006;11:381-385.
- Dubberke ER, Reske KA, Yan Y, et al. *Clostridium difficile*-associated disease in a setting of endemicity: identification of novel risk factors. *Clin Infect Dis* 2007;45:1543-1549.
- Lowe DO, Mamdani MM, Kopp A, et al. Proton pump inhibitors and hospitalization for *Clostridium difficile*-associated disease: a population-based study. *Clin Inf Dis* 2006;43:1272-1276.
- Pepin J, Saheb N, Coulombe MA, et al. Emergence of fluoroquinolones as the predominant risk factor for *Clostridium difficile*-associated diarrhea: a cohort study during an epidemic in Quebec. *Clin Inf Dis* 2005;41:1254-1260.
- Raghunath AS, O'Morain C, McLoughlin RC, Review article. The long term use of proton-pump inhibitors. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;22:55-63.
- Iida M, Yao T, Watanabe H, Imamura K, Fuyuno S, Omae T. Spontaneous disappearance of fundic gland polyposis: report of three cases. *Gastroenterology* 1980;79:725-728.
- Fossmark R, Jianu CS, Martinsen TC, Qvigstad G, Syversen U, Waldum HI. Serum gastrin and chromogranin A levels in patients with fundic gland polyps caused by long term proton-pump inhibition. *Scand J Gastroenterol* 2008;43:20-24.
- Robertson DJ, Larson H, Frils S, Pedersen L, Baron JA, Sorensen HT. Proton pump inhibitor use and risk of colorectal cancer: a population-based case-control study. *Gastroenterology* 2007;133:755-760.
- Yang YX, Hennessy S, Probert K, Hwang WT, Sedarat A, Lewis JD. Chronic proton pump inhibitor therapy and the risk of colorectal cancer. *Gastroenterology* 2007;133:748-754.