

# Inhibidores de bomba de protones: Actualización y recomendaciones de manejo



*Dra. Margarita Rey Rubiano.*

*Profesor asistente de la facultad de Medicina de la universidad de los Andes.*

*Especialista Institucional, sección de Gastroenterología y Endoscopia Digestiva del Hospital Universitario, Fundación Santafé de Bogotá.*



**Eurofarma**

## INHIBIDORES DE BOMBA DE PROTONES: ACTUALIZACIÓN Y RECOMENDACIONES DE MANEJO

Los inhibidores de bomba de protones (IBP) son medicamentos que bloquean efectivamente la secreción de ácido gástrico por unión irreversible de la bombahidrogeno-potasio ATPasa que reside en la superficie de las células parietales. Estos medicamentos desde su aparición en 1989 han sido consumidos por millones de personas en el mundo para el tratamiento de enfermedades relacionadas con alteración de la secreción ácida gástrica. (1) Los IBPs actualmente han llegado a ser uno de los medicamentos más prescritos a nivel mundial, en el 2015 en Estados Unidos se ubicó dentro de los 10 primeros gastos nacionales relacionados con la salud. El omeprazol fue el primero de este grupo en salir (1989) seguido por lansoprazol (1995), rabeprazol 1999, pantoprazol 2000, esomeprazol 2001 y dexlansoprazol 2009. Hablaremos en general en esta actualización de su mecanismo de acción, utilización, efectos adversos relacionados e indicaciones adecuadas.

### Mecanismo de Acción

Los IBPs inhiben de forma irreversible la bomba de H-K-ATPasa de las células parietales alterando el paso final de la producción de ácido. Son prodrogas del tipo benzimidazoles que se acumulan específicamente en los canalículos de las células parietales. Estando en pH ácido, se activan como una sulfenamida para unirse a la bomba de protones en los residuos de cisteína que están externos a la célula en la subunidad alfa inactivándola. (1,2)

### Farmacocinética

Todos los inhibidores de bomba de pro-

tones son similares en estructura y mecanismo de acción pero difieren en su pKa, viabilidad pico de niveles plasmáticos y ruta de excreción. (1,2). Son medicamentos que son más efectivos cuando la célula parietal es estimulada a secretar ácido y esto se da en el periodo postprandial. En estado de ayuno es cuando las cantidades de bomba de protones están más presentes, por lo cual los IBPs funcionan mejor y deben darse antes de la primera comida del día. Generalmente una sola dosis al día es suficiente para una adecuada inhibición, pero en casos de una dosis adicional, esta debe ser administrada antes de la comida. (1).

La unión covalente e irreversible de los IBPs a la H-K ATPasa gástrica hace que la duración de acción sea de al menos 48 horas con una vida media de aproximadamente 60 minutos, en donde la inhibición de las bombas alcanzada es del 70%. La vida media de recuperación de la secreción ácida varía entre los diferentes tipos de IBPs, el lansoprazol es de 15 horas, el omeprazol y rabeprazol es menor de 30 horas y para el pantoprazol es de hasta 46 horas lo que lo hace más estable en el tiempo. Esto podría estar relacionado con la unión irreversible a la cisteína 822 de la H-K ATPasa que hace que su reducción se realice cuando se forme una nueva bomba en la membrana celular. (3)

### Metabolismo

Los IBPs son metabolizados vía hepática por medio de las enzimas CYP2C19 del citocromo P450. Se han identificado 3 tipos de fenotipos del individuo de estas enzimas para el metabolismo: metabolizadores rápidos (menores concentraciones <efecto terapéutico>, metabolizadores lentos (mayor concentración) riesgo de interacción farmacológica) y portadores de un tipo salvaje y un alelo mutante. Actual-

mente se sabe que el 5 % de los caucásicos y entre el 12 al 23% de los asiáticos son metabolizadores lentos (1,2).

Este tópico es importante debido a la posible interacción farmacológica de los IBPs y el aumento de la concentración bajo la curva de estos hasta 7 veces más en pacientes con alteraciones hepáticas (1,2)

Existen varias enzimas hepáticas del citocromo P450 que están relacionadas en el metabolismo de los IBPs, dependiendo del tipo de IBPs estas enzimas son utilizadas como vía primaria, secundaria y por medio de la vía de las sulfotransferasas.

Es importante destacar que todos los IBPs tienen una vía secundaria para su metabolismo, pero el único con una tercera vía (sulfotransferasa) es el pantoprazol. Esta característica podría de alguna manera ser ventajosa en el momento de elegir una terapia específica, además del tiempo de vida media que es mayor como se describió en párrafos anteriores.

### **Indicaciones actuales para terapia con IBPs**

Enumeramos las indicaciones que actualmente se tienen en cuenta para el inicio de los inhibidores de bomba de protones (1,2,3): Enfermedad ulcero péptica: primera línea de terapia en cualquier tipo de úlcera desde el esófago hasta duodeno, Reflujo gastroesofágico incluido el tratamiento para esofagitis erosiva y mantenimiento de la terapia en pacientes con esofagitis erosiva y esófago de Barrett, Síndrome de Zollinger - Ellison para control de hiperacidez asociado a secreción ectópica de gastrina, úlceras asociadas a AINES y Erradicación de *Helicobacter pylori*.

### **Consideraciones para el inicio del**

## **tratamiento y monitorización** **Interacciones farmacológicas**

Las interacciones medicamentosas de los IBPs actualmente son raras y de poca importancia clínica. Las interacciones que se pueden presentar en estos pacientes están relacionadas con el metabolismo por vía de las enzimas hepáticas del P450. En los pacientes especialmente que son metabolizadores lentos (mutación homocigota del CYP2C19) la vía metabólica esta sobresaturada, lo que predispone a interacciones mayores con varios medicamentos como warfarina, diazepam, clopidogrel y fenitoína. Es importante destacar que medicamentos como pantoprazol no han evidenciado ningún tipo de interacción con los medicamentos expuestos. (1,2,3)

El Clopidogrel (CPDG), medicamento antiagregante plaquetario aprobado como prevención primaria para reducir eventos cardiovasculares mayores como: muerte de origen cardiovascular, trombosis del stent, síndrome coronario agudo y revascularización recurrente, ha sido uno de los medicamentos con mayor controversia en cuanto a su interacción con los IBPs, dado que al ser un profármaco activado por las mismas isoenzimas del P450 (in vitro), se presenta una inhibición competitiva lo que ocasiona una menor conversión del CPDG a su metabolito activo y por consiguiente menor efecto antiplaquetario (4). La importancia de esto radica en que dado a este menor efecto antiplaquetario el consumo simultaneo de CPDG e IBPs llevaría a un aumento de los eventos cardiovasculares mayores (1,2,3,4). En el 2009 la administración de medicamentos de los Estados Unidos (FDA) concluyó que los pacientes que tomaban CPDG deberían consultar a sus médicos si estaban tomando o se consideraba la toma con IBPs

concomitante (1). Varios estudios se derivaron de esta hipótesis, pero en el 2011 en el American Journal of Cardiology se publica un estudio en el que se evaluaron 23.200 pacientes con enfermedad cardiovascular, evaluando la presencia de eventos cardiovasculares adversos mayores asociados a la toma concomitante de CPDG e IBPs, concluyendo que, no existe una mayor presencia de estos eventos después de haber controlado los posibles factores de confusión (5).



En otro estudio publicado este año se concluye que después de la revisión de la mayoría de los posibles eventos cardiovasculares asociados a los IBPs y CPDG, no existe un daño cardiovascular en estos pacientes por lo cual no se restringe el uso de IBPs en este tipo de pacientes, aunque basados en el mecanismo de acción y metabolismo se recomienda el uso de pantoprazol o dexlansoprazol con el uso concomitante de clopidogrel (6).

### **Administración Intravenoso**

Los IBPs pueden ser administrados en forma oral e intravenosa. La vía intravenosa está indicada en pacientes con sangrado digestivo alto activo. El omeprazol, esomeprazol y el pantoprazol son los únicos disponibles de forma intravenosa. Las dosis y duración del tratamiento depende de la patología definida. (1,2,3,4,5)

### **Oral**

La selección de cual inhibidor de bomba de protones debe estar dada por las características individuales y preferencias de cada paciente. Se han realizado varios estudios relacionados en cuanto a la efectividad de los diferentes IBPs y dosificaciones sin encontrar diferencias significativas en cuanto a curación de esofagitis y manejo de lesiones tipo úlceras de la mucosa gástrica, como lo evidenció una revisión sistemática de Cochrane del 2013 con 23 estudios, en donde no hubo diferencia en las dosis o tipo de IBPs utilizado (7).

Una diferencia específica importante en cuanto a los síntomas de dispepsia especialmente de predominio nocturno, se vio con el pantoprazol al presentar un mejor control de estos síntomas y de manera sostenida en el tiempo, desde el día 14 hasta el día 28 con una sola dosis del medicamento (40 mg día) (8). Teniendo en cuenta esta información, podemos recomendar el uso de pantoprazol en pacientes multimedificados en los que es importante una sola dosis al día, uso crónico de antiagregantes y predominio de síntomas dispépticos nocturnos.

### **Dosis y tiempo de administración**

Los IBPs deben ser administrados de 30 a 60 minutos antes del desayuno o antes de la cena si se dan dos veces al día (máximo de dosis requerido en 24 horas). Dada su farmacocinética y metabolismo, mayores dosis en cuanto a intervalos de tiempo, no es adecuado ya que la inhibición de la bomba de protones es irreversible con una vida media no menor de 24 horas.

### **Efectos adversos**

El uso crónico de los IBPs ha sido asociado a varios efectos adversos de todo tipo, pero realmente no hay una sufi-

ciente evidencia dado por los múltiples factores de confusión y pérdida de mecanismos plausibles. Se nombran a continuación los efectos adversos que han sido relacionados y sus asociaciones determinadas teniendo en cuenta que un riesgo relativo (RR o OR) por debajo de 4 no es de relevancia clínica o de asociación fuerte:

1. Infección por *Clostridium difficile*, después de análisis de varios estudios de asociación se concluyó un riesgo estimado (OR) de 1.5.

2. Colitis microscópica entendida como colitis linfocítica y colágena con un riesgo (OR) de 4.5.

3. La hipergastrinemia está descrita especialmente con la toma crónica de IBPs por encima de los 10 años, pero sin cambios de displasia o neoplasias asociadas, así como tampoco se ha demostrado aumento del riesgo de cáncer de colon por esta hipergastrinemia.

4. Alteraciones en vitaminas, minerales y fracturas: en estudios no se ha demostrado alteración relacionado con la absorción de hierro y de vitamina b 12. Hipomagnesemia leve en toma crónica mayor de 10 años con un odds ratio (OR) de 1.4. La absorción de calcio y fracturas (OR) menor de 1.4. (10)

5. Nefritis intersticial se ha descrito en pacientes con toma crónica y aguda de IBPs con riesgo (OR) hasta 5.0, pero sin una causa clara y más de tipo idiosincrático y/o alérgico. En cuanto al aumento de alteración renal en pacientes con falla renal crónica de base, se ha cuantificado en un (OR) 1.2. (10)

6. Demencia ha sido también atribuido a efecto adverso, pero en últimos estudios incluidos metaanálisis, se ha

demostrado factores de confusión asociados a los estudios iniciales con un real riesgo (OR) de 0.9, sin evidencia de aumento de Alzheimer en los consumidores crónicos de IBPs (10)

7. La Neumonía adquirida en la comunidad según estudios observacionales sugerían una asociación de riesgo aumentado con el uso de IBPs pero esta asociación podría estar dada a factores de confusión individuales como las enfermedades de base de los pacientes, comparado con los que no tenían estas características con un riesgo relativo de 1.2. (10)

### Conclusiones

Los inhibidores de bomba de protones son unos de los medicamentos más formulados a nivel mundial con indicaciones específicas y con pocos efectos adversos relacionados. Son medicamentos seguros cuando se usan a largo plazo siempre que estén bien indicados. Aunque existe una variedad de estos medicamentos, la efectividad es muy similar con diferencias en cuanto a manejo de algunos síntomas y características de cada paciente como lo es el Pantoprazol, útil en pacientes con síntomas nocturnos, polimedicados y con toma crónica de antiagregantes.

## REFERENCIAS

- (1) M Michael Wolfe, MD .Uptodate. Proton pump inhibitors: Overview of use and adverse effects in the treatment of acid related disorders. June 2020
- (2) T Oscanoa .Seguridad de los inhibidores de bomba de protones .Rev Gastroenterol. Peru;2011;31:1 49-55
- (3) G Sachs, J M Shin, V Pratha, D Hogan. Syntesis or rupture : duration of acid inhibition by proton pump inhibitors.Drugs Today (Barc). 2003 Mar; 39 supp A: 11-4
- (4) I Martinez, V Coy, W Otero.Inhibidores de bomba de protones y clopidogrel: evidencia de interaccion farmacológica de gran impacto clínico. Rev Col Gastroenterolog. 2010, 25 (1)
- (5) S. Banerjee, RA Weiderman,WE Weiderman,BB Little, KC Kelly ,JT Gunter et al. Effect of concomitant use of clopidogrel and proton pump inhibitors after percutaneous coronary interventions. Am J Cardiol 2011 mar 15 107 (6): 871-8
- (6) F Schnoll,R Niec,P katz. Proton pump Inhibitors: the good, bad and ugly.Gastrointest Endoscopy Clin N Am 2020 (30) 239-251
- (7) I Neuman, LM Letelier, G Rada, JC Claro.Comparitions of diferents regimens of proton pump inhibitors for acute peptic ulcer. Cochrane Database Syst Rev. 2013 Jun 12;(6)
- (8) Guido Titgat. Long-term GERD management: The individualized approach.Drugs today2006, 42(suppl .B):2
- (9) J Kim, J Blacket. Strategies for Effective Discontinuation of Proton Pump Inhibitors. Current Gastroenterology Reports (2018) 20: 27
- (10) Elias E, Targownik LE. The clinician ´s guide to proton pump inhibitors related adverse events.Drugs 2019 may 79 (7): 715-731

# Pantocal®