

FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID



TRABAJO FIN DE GRADO

USO DEL OMEPRAZOL EN COMPARACIÓN
CON OTROS INHIBIDORES DE
LA BOMBA DE PROTONES

Autor: Carla Andrea Renjel Neckel

Tutor: Pedro Gutiérrez Ríos

FEBRERO 2017

ÍNDICE

1. RESUMEN.....	2
ABSTRACT.....	2
2. INTRODUCCIÓN	3
FISIOLOGÍA DE LA SECRECIÓN ÁCIDA	3
MECANISMO DE ACCIÓN DE LOS INHIBIDORES DE LA BOMBA DE PROTONES (IBP).....	4
INHIBICIÓN ÁCIDA POTENTE	5
METABOLISMO	5
3. OBJETIVOS	6
4. MATERIALES Y MÉTODOS	6
5. RESULTADOS.....	7
INDICACIONES Y POSOLOGÍA DE LOS DISTINTOS IBP	8
EFICACIA CLÍNICA	9
1. Enfermedad por úlcera péptica	9
2. Erradicación de Helicobacter pylori	10
3. Enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE)	12
4. Tratamiento y profilaxis de las úlceras por AINE	14
5. Síndrome de Zollinger-Ellison	15
6. DISCUSIÓN	15
7. CONCLUSIONES	17
8. BIBLIOGRAFÍA.....	18

1. RESUMEN

Los inhibidores de la bomba de protones (IBP) son uno de los fármacos más prescritos en España, en los últimos años se ha observado un sobreuso de estos. Los diferentes tipos de IBP comercializados son: omeprazol, pantoprazol, lansoprazol, rabeprazol y esomeprazol. El omeprazol es el más antiguo, con más experiencia de uso y el más utilizado.

Es importante para optimizar la eficacia una correcta prescripción ajustándose a las indicaciones autorizadas, la dosis, una buena administración y la duración de tratamiento.

En las indicaciones clínicas autorizadas en las que se emplean estos medicamentos no se describen diferencias en la eficacia clínica entre los distintos IBP a dosis equipotentes, sin embargo el esomeprazol 40 mg ha demostrado mayor eficacia en la curación de lesiones esofágicas que se presenta en la ERGE erosiva, respecto al resto de IBP.

PALABRAS CLAVE: Inhibidores de la bomba de protones. Omeprazol. Pantoprazol. Lansoprazol. Rabeprazol. Esomeprazol.

ABSTRACT

Proton pump inhibitors (PPIs) are one of the most prescribed drugs in Spain, in recent years an overuse of these has been observed. The different types of PPIs marketed are: omeprazole, pantoprazole, lansoprazole, rabeprazole and esomeprazole. Omeprazole is the oldest, most experienced and most used.

It is important to optimize the effectiveness a correct prescription in accordance with the authorized indications, the doses, a good administration and the duration of treatment.

In the authorized clinical indications in which these drugs are used, there are no differences in clinical efficacy between the different PPIs at equipotent doses, however, esomeprazole 40mg has been shown to be more effective in the cure of esophageal lesions that occurs in erosive GERD, With respect to the rest of IBP.

KEY WORDS: Proton pump inhibitors. Omeprazol. Pantoprazol. Lansoprazol. Rabeprazol. Esomeprazol.

2. INTRODUCCIÓN

Los inhibidores de la bomba de protones (IBP) son fármacos de primera elección en patologías que cursan con aumento de la secreción ácida.

Se inicia experimentalmente con el timoprazol (1975), hasta llegar al omeprazol en 1989, el primer fármaco de uso clínico. En España existen actualmente 5 comercializados: omeprazol, lansoprazol, pantoprazol, rabeprazol y esomeprazol (isómero S del racémico omeprazol).¹ En fase avanzada de ensayos clínicos se encuentra nuevos IBP, como tenatoprazol (con un núcleo imidazolpiridina en lugar de bencimidazol).²

La prescripción de los IBP ha ido en aumento en los últimos años. El Observatorio del Uso del Medicamento de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) reúne en uno de sus informes que la prescripción de antiulcerosos se multiplicó por 8 entre 1992 y 2006. Dónde los IBP representan el 94% del consumo de antiulcerosos en España en el 2006.³

En otro estudio que realiza la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios del Ministerio de Sanidad muestra que entre 2000 y 2008 se observa un aumento en el uso de IBP del 200,8%. El consumo de IBP en 2008 es del 96% del consumo total de antiulcerosos en España.⁴

Respecto al resto de países europeos, España es líder en el consumo de antiulcerosos, con una prescripción del 70% por encima de la media Europea.⁵

FISIOLOGÍA DE LA SECRECIÓN ÁCIDA

El estómago humano posee aproximadamente un billón de células parietales que secretan ácido clorhídrico.

Los principales mediadores que regulan la secreción gástrica son: gastrina, histamina y acetilcolina, actúan sobre los receptores de la membrana basal de la célula parietal.

Esto libera señales intracelulares que terminan activando la ATPasa que se encuentra en la membrana apical de la célula parietal.

La secreción de ácido hacia el lumen gástrico es el resultado de la activación de una bomba de protones que intercambia hidrogeniones intracelulares por iones de K^+ de la luz.^{6,7}

MECANISMO DE ACCIÓN DE LOS INHIBIDORES DE LA BOMBA DE PROTONES (IBP)

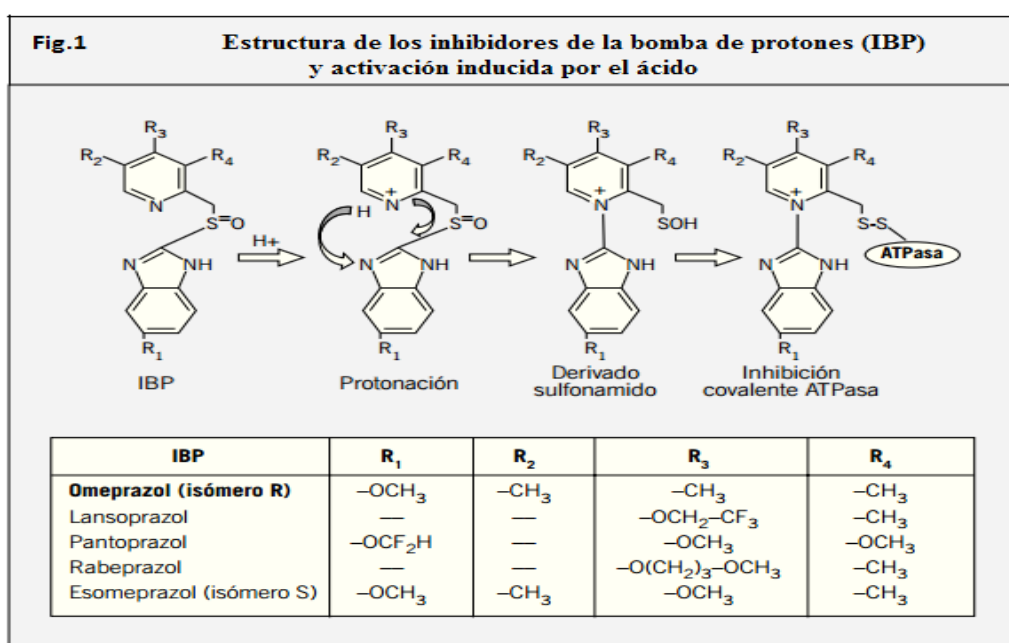
Todos los IBP comercializados en España comparten una base química común (**fig. 1**) y dependiendo de los sustituyentes dan lugar a la distinta familia de IBPs.

Todos los IBP son profarmacos que requieren su activación por la inducción de los ácidos gástricos. (**Fig. 1**)^{8,9}

Los IBP actúan en el último eslabón de la producción del ácido clorhídrico por el estómago, es decir, a nivel de la bomba de protones de las células parietales.

Al ser los IBP bases débiles, están en su forma lipófila, van a difundir fácilmente por las membranas, hasta llegar a un ambiente ácido como el que existe en el canalículo secretor de la célula parietal donde su estructura molecular se va a protonar por el ácido gástrico y van a formar un derivado sulfonamido, el fármaco así modificado pierde esa capacidad de atravesar de nuevo la membrana por lo que queda atrapado en los canalículos, aquí forma un puente disulfuro con la ATPasa que lleva a una inhibición covalente e irreversible de la ATPasa, por lo tanto inhibe esa capacidad de bombear protones y se reduce la acidez.^{9,11,12}

Pese a que su semivida de eliminación plasmática es corta (1 a 2 horas) su efecto es más prolongado debido a que la inhibición irreversible precisa la síntesis de nuevas bombas de protones para renovar la secreción ácida. Los IBP necesitan un cierto tiempo para conseguir la máxima supresión ácida y no lo alcanzan con la primera dosis, sin embargo aumenta conforme se administran dosis repetidas y termina equiparándose ya que en promedio, ésta se alcanza a los 3 días de tratamiento.^{8,10}



INHIBICIÓN ÁCIDA POTENTE

Dependiendo de la indicación terapéutica, la potencia de la inhibición de la secreción ácida gástrica requerida será diferente.

La inhibición ácida potente es útil en 3 situaciones clínicas frecuentes: la hemorragia digestiva por úlcera péptica, en el tratamiento de la infección por *H. pylori* y la ERGE.

En situaciones como la ERGE es necesario obtener un grado de inhibición ácida capaz de mantener un pH intragástrico mayor de 4 y que sea prolongada en el tiempo durante al menos 16 horas al día.

Los diferentes tipos de IBP actualmente disponibles presentan en general similares características farmacológicas. Sin embargo, se pueden diferenciar por las dosis equivalentes, las interacciones medicamentosas y la duración de la inhibición ácida de los distintos IBP.^{6, 13}

METABOLISMO

Todos los IBP sufren un importante metabolismo hepático, dando origen a diversos metabolitos inactivos excretados por la orina o por la bilis. Con la excepción parcial del rabeprazol, que tiene un importante componente no enzimático, la metabolización está a cargo del sistema citocromo P-450, principalmente los isoenzimas CYP2C19 y CYP3A4^{8,9}

En la CYP2C19 se han demostrado polimorfismos que producen alteraciones en el metabolismo y variaciones en la vida plasmática del fármaco. En función de fenotipos de la CYP2C19, se describen personas metabolizadoras rápidas o metabolizadoras lentas de los IBP.

La prevalencia de metabolizadores lentos en Europa es infrecuente (3%) a diferencia de países asiáticos (23%) éstos metabolizan a mayor velocidad el fármaco, observándose una disminución significativa en la concentración en sangre del IBP que influye en la respuesta terapéutica del fármaco.^{11, 13}

Son muchos los fármacos metabolizados por estas dos isoenzimas CYP2C19 y CYP3A4, siendo a este nivel donde se producen las interacciones más significativas, con lo que puede disminuirse el metabolismo de diazepam, anticoagulantes orales, fenitoína o ciclosporina.

También se reduce la transformación de clopidogrel en su metabolito activo, con la consiguiente reducción de eficacia cuando se asocia a omeprazol o esomeprazol.

La AEMPS, en su nota informativa de abril de 2010, recomienda evitar la asociación de clopidogrel con omeprazol o esomeprazol, ya que aunque no puede descartarse esta interacción con otros IBP, no hay suficiente evidencia que la apoye.

Sin embargo, mientras no se aclare la situación lo mejor es limitar la asociación de clopidogrel con cualquier IBP en aquellos pacientes en los que sea estrictamente necesario.^{16, 17}

3. OBJETIVOS

- ✓ Analizar la elevada prevalencia del uso del omeprazol y verificar si hay un uso correcto del mismo.
- ✓ Revisar los aspectos generales de la utilización y efectividad de los IBP en patologías más prevalentes.
- ✓ Comparar los distintos Inhibidores de la bomba de protones con respecto a su eficacia clínica.

4. MATERIALES Y MÉTODOS

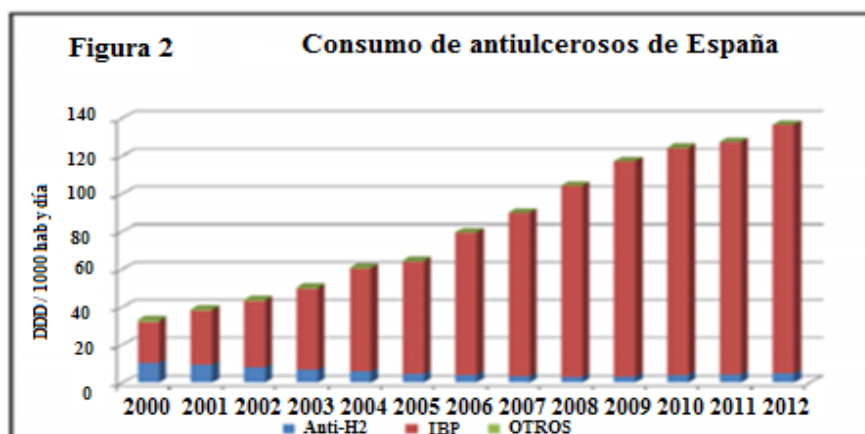
La metodología de este trabajo se basó en una revisión bibliográfica, donde se establecieron unos objetivos para determinar la estrategia de búsqueda y se recurrió a bibliografía aplicada en el tema, así como a artículos científicos publicados en inglés y español encontrados en diferentes bases de datos como PubMed, Scielo, Elsevier, ScienceDirect.

También algunos artículos se han obtenido a partir de la Biblioteca Virtual de la Facultad de Farmacia de la Universidad Complutense.

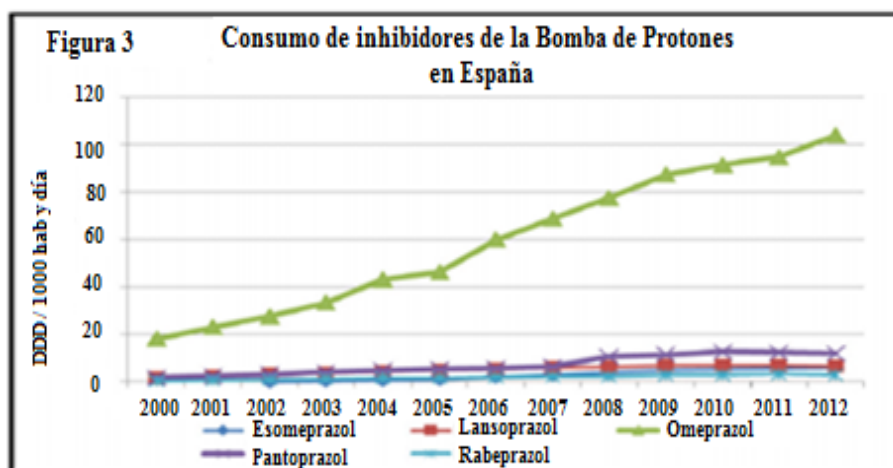
Se ha conseguido información de páginas web de instituciones oficiales como el Ministerio de Sanidad y también las fichas técnicas de los distintos IBP en la página de la agencia reguladora AEMPS (Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios).

5. RESULTADOS

Según un estudio de la AEMPS publicado en el año 2014 el consumo de antiulcerosos en España ha pasado de 33,3 DHD en 2000 a 136,8 DHD en 2012, lo que consideró un incremento de 310,4%, explicado por el aumento del consumo de IBP. Estos fueron el grupo más utilizado en todo el periodo, y ha pasado de ser el 65,4% del consumo total de antiulcerosos en el 2000 al 96,2% en el 2012. (fig. 2).¹⁴



Entre los IBP el más utilizado es omeprazol, con 18,1 DHD en 2000 y 104,0 DHD en 2012 que representó el 79,1% del consumo de los IBP. El resto de IBP (esomeprazol, lansoprazol, pantoprazol y rabeprazol) también aumentó en este periodo aunque en menor medida que omeprazol en términos generales. (fig.3)¹⁴



A nivel extrahospitalario, un estudio observacional transversal que se realizó en el área IV de Madrid demostró que tan sólo el 36,4% de los consumidores de IBP se ajustaban a los criterios de adecuada indicación de IBP y que los pacientes en tratamiento con antiinflamatorios no esteroideos (AINE) cumplían los criterios de adecuación solo en el 79,5% de los casos.

Hay autores que destacan esa elevada prescripción en algunos casos cuya indicación no está establecida como la sobreutilización en trastornos gástricos menores como la dispepsia no investigada, epigastralgia, generalmente en polimedicados o como gastroprotectores en pacientes tratados con AINE sin factores de riesgo.¹⁵

También han podido aportar al incremento percibido la automedicación y la prescripción inducida ya que a muchos pacientes hospitalizados con bajo riesgo se les prescribe innecesariamente un IBP como profilaxis de úlcera de estrés, e incluso se les mantiene después del alta hospitalaria.¹⁶

INDICACIONES Y POSOLOGÍA DE LOS DISTINTOS IBP

Las indicaciones y posología autorizadas de los distintos IBP comercializadas en España se muestran en la **tabla 1**.^{17, 18}

Tabla 1. INDICACIÓN	Omeprazol	Lansoprazol	Pantoprazol	Rabeprazol	Esomeprazol
Tratamiento de la úlcera duodenal y gástrica (2-4 semanas)	20mg/día	30mg/día	40mg/día	20mg/día	-
Erradicación de <i>Helicobacter pylori</i> (7 días)	20mg/12h 40-80mg/día**	30mg/12 h	40mg/12 h	20mg/12 h	20mg/12 h
Enfermedad Reflujo gastroesofágico (ERGE) (4-8 semanas)	20 - 40mg/día	30mg/día	40mg/día	20mg/día	20-40mg/día
Mantenimiento de ERGE (6-12 meses)	20mg/día	15mg/día	20-40mg/día	10-20mg/día	20mg/día
Tratamiento de úlcera gástrica Inducida por AINE(4-8 semanas)	20mg/día	30mg/día	20mg/día*	-	20mg/día
Prevención úlcera gastroduodenal inducida por AINES en pacientes de riesgo	20mg/día	30mg/día	20mg/día	-	20mg/día
Síndrome de Zollinger Ellison***	20-120mg/día	Inicial 60mg/día ajustar dosis	80-160mg/día	60 -120mg/día	40- 80mg/12h

* Única presentación autorizada para esta indicación

** Según número de fármacos usados.

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

Los IBP se administran preferiblemente por la mañana, antes del desayuno, ya que los alimentos en el estómago disminuyen su absorción y tomar el IBP en ayunas consigue que el pico de concentración plasmática coincida con el máximo número de bombas de protones activadas, en caso de precisar 2 tomas/día se administra antes de la cena.

Debido a su pKa, los IBP se inactivan con rapidez en el medio ácido del estómago siendo necesaria para la administración oral su formulación con cubierta entérica, ya sea

en forma de cápsulas conteniendo gránulos con esta cubierta (omeprazol, lansoprazol y esomeprazol) o tabletas recubiertas de la citada cubierta entérica (pantoprazol y rabeprazol).

Si el paciente tiene dificultad de deglución se puede abrir las capsulas y suspender el contenido en un líquido que sea ligeramente ácido, como puede ser zumo o yogur. Los comprimidos o el contenido de las cápsulas no deben triturarse ni masticarse. ^{8,18}

Los IBP pueden considerarse equivalentes terapéuticos, en la **tabla 2** se muestra la equivalencia de dosis entre los diferentes principios activos, aspecto para poder valorar los ensayos clínicos que comparan la eficacia de los distintos IBP. ^{17,18}

Tabla 2. Dosis equipotentes entre los IBP	Omeprazol	Lansoprazol	Pantoprazol	Rabeprazol	Esomeprazol
Dosis baja	10 mg	15 mg	20 mg	10 mg	10 mg
Dosis media	20 mg	30 mg	40 mg	20 mg	20 mg
Dosis alta	40 mg	60 mg	80 mg	40 mg	40 mg

(*) Las dosis bajas comercializadas de los IBP sólo están indicadas en el tratamiento sintomático y/o de mantenimiento del ERGE

EFICACIA CLÍNICA

1. Enfermedad por úlcera péptica

La úlcera péptica es una lesión en la mucosa gastrointestinal siendo la localización más frecuente el duodeno luego el estómago, hay una pérdida de sustancia en las zonas del aparato digestivo que están expuestas a la secreción ácida que se secreta en el estómago. ¹⁹

Aproximadamente un 10% de la población presenta síntomas de una úlcera péptica a lo largo de su vida y al menos un 25% de éstos tienen complicaciones graves.

El desarrollo de úlcera péptica se asocia al uso de AINE, sin embargo en la mayoría de casos es a causa de la infección por *Helicobacter pylori*, el 90% en las úlceras duodenales y alrededor del 75% de las gástricas, siendo excepcional su desarrollo por otras causas.

El manejo terapéutico de la úlcera péptica se basa en la existencia o no de la infección por *H. Pylori*.

Son múltiples los trabajos que demostraron la superioridad de los IBP sobre los AntiH2 en la curación de la úlcera duodenal y gástrica. ^{1, 20}

¿Cuál es el tratamiento de elección?

En pacientes con úlcera péptica no relacionada con infección por *H. pylori* el tratamiento de elección es el IBP (dosis estándar) una vez al día y la duración se establece durante 4 semanas para la úlcera duodenal y 8 semanas para la úlcera gástrica, si ésta es

> de 3 cm se empleará siempre un IBP (a dosis dobles) y durante 12 semanas.^{6,19}

➤ Úlcera duodenal:

Una revisión sistemática encontró 10 ensayos sobre eficacia comparativa de los diferentes IBP, siendo omeprazol y lansoprazol los más estudiados. Concluyó que no existen diferencias entre los distintos IBP.

➤ Úlcera gástrica:

Existe menos información, con 3 estudios que comparan rabeprazol y omeprazol, en los que no se encontraron diferencias significativas ni en las tasas de curación endoscópica ni en la eliminación de los síntomas.^{1,17}

2. Erradicación de *Helicobacter pylori*

El *Helicobacter pylori* está asociado a la práctica totalidad de las úlceras pépticas y su erradicación facilita la curación de las lesiones, disminuye las recidivas, a la vez que previene las complicaciones.

Son 2 tipos de agentes farmacológicos los esenciales en el tratamiento de la infección por *H. Pylori*, los agentes antibacterianos y los IBP.²⁰

En la infección por *H. pylori* se demostró que los IBP aumentan las tasas de erradicación de este microorganismo. La inhibición potente de la secreción ácida gástrica induce la estabilidad de los antibióticos en el medio ácido y aumenta la sensibilidad de algunos antibióticos frente a la bacteria.¹³

Se conoce que los IBP tienen un mecanismo de acción directa sobre *H. pylori*, lo que lleva a reducir la motilidad del microorganismo, reducir su capacidad de adherencia a las células epiteliales gástricas y reducir la actividad bacteriana mediante la unión a la ATPasa de membrana. Todo esto hace a *H. pylori* más susceptible a la exposición y a la acción lesiva del ácido gástrico.²¹

¿Cuál es el tratamiento de elección?

El tratamiento de elección de la úlcera péptica con test positivo a *Helicobacter pylori* es la triple terapia de erradicación con IBP (dosis estándar/12h), claritromicina (500 mg/12 h) y amoxicilina (1000 mg/12 h) durante 7 días.

En caso de alergia a la penicilina, la amoxicilina deberá ser sustituida por metronidazol 500 mg/12 h.

Si fracasa esta pauta inicial, se recomienda instaurar cuádruple terapia con IBP (dosis estándar/12 h), subcitrato de bismuto (120 mg/6 h), tetraciclina (500 mg/6 h) y metronidazol (500 mg/8 h) durante 7 días.

Se recomienda mantener terapia de mantenimiento con IBP (dosis estándar) durante 4-8 semanas en úlceras gástricas grandes (> 1 cm diámetro).

La duración de tratamiento más aceptada es de 1 semana, ya que con ella se consiguen tasas de cicatrización del 91%. Un meta-análisis establece que con pautas de 14 días se consigue un pequeño incremento en la eficacia de erradicación del 5%, pero se producen más efectos adversos y es menos coste-efectiva.^{12, 20, 22}

- En un meta-análisis en el que se evaluó los ensayos clínicos que comparan omeprazol frente a lansoprazol, rabeprazol, esomeprazol y lansoprazol con dosis estándar no se encontraron diferencias significativas entre los distintos IBP en la terapia erradicadora cuando se usa la triple terapia.²⁰
- En la I Conferencia de Consenso Española se concluyó que lansoprazol y pantoprazol eran equivalentes a omeprazol y que podían utilizarse indistintamente en las terapias triples con dos antibióticos, se ha acumulado una elevada experiencia con otros IBP de aparición más reciente como rabeprazol y esomeprazol, demostrándose una eficacia similar a la de omeprazol.
- Sin embargo, con evidencia reciente se sugirió que una inhibición ácida más potente podría ayudar a incrementar la eficacia terapéutica del tratamiento de la infección de *H. pylori* ya que la inhibición potente de la secreción ácida gástrica provoca la estabilidad de los antibióticos en el medio ácido y aumenta la sensibilidad de algunos antibióticos frente a la bacteria.¹⁹
- Un reciente meta-análisis ha observado que con dosis dobles de IBP la tasa de curación se incrementa un 8% comparado con el empleo de dosis estándar, por lo tanto para optimizar la eficacia erradicadora actualmente se recomienda el uso de dosis dobles de IBP.¹³

Además, recientemente se demostró que las tasas de erradicación con triple terapia son superiores en metabolizadores lentos de los IBP que en metabolizadores rápidos y que las tasas de erradicación están relacionadas directamente con el grado de inhibición ácida alcanzado.⁶

3. Enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE)

La enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) se define como la condición que se desarrolla cuando el reflujo del contenido gástrico produce síntomas molestos y/o complicaciones. Es una enfermedad de carácter crónico y los síntomas típicos que presenta son la pirosis y la regurgitación ácida, de tal forma que su presencia es un criterio diagnóstico de la enfermedad, por lo que se debe realizar la endoscopia.

Uno de los factores de riesgo que parece estar más asociado con la ERGE es la obesidad y el sobrepeso, ya que en personas obesas los IBP controlan peor y de un modo más lento los síntomas de ERGE y la curación de la esofagitis.^{19,21}

¿Cuál es el tratamiento de elección?

Comunicar al paciente sobre la enfermedad, recomendando cambios sobre el estilo de vida y las medidas higiénico-dietéticas: tabaco, alcohol, medicamentos, alimentación, ejercicio, posición de decúbito lateral izquierdo y el cabecero de la cama en altura.¹⁷

➤ Una revisión de la Cochrane evidenció que los IBP son más efectivos que los antihistamínicos H₂ (del 80 frente al 50%) en el alivio de la pirosis en pacientes con ERGE tratados empíricamente y en pacientes con endoscopia negativa.¹³

El tratamiento de la ERGE en pacientes sin signos o síntomas de alarma, endoscopia negativa y/o esofagitis leve es un IBP durante 4 semanas.

Si no se consigue respuesta, será necesario doblar la dosis y aumentar el tratamiento durante 8 semanas. El tratamiento no pretende solamente aliviar los síntomas y curar las lesiones esofágicas, sino también prevenir las complicaciones y las recidivas, ya que los síntomas vuelven a aparecer una vez suspendido el tratamiento.^{20, 21}

Por lo tanto, si hay recurrencias frecuentes, es necesario establecer un tratamiento de mantenimiento, reduciendo las dosis y distanciando la toma hasta mantener asintomático al paciente. Si no se consiguen controlar los síntomas o hace falta aumentar la dosis frecuentemente, se deberá realizar una endoscopia.

Se conoce que el 70% de los pacientes con ERGE presentan ERGE no erosiva, es decir, tienen la sintomatología provocada por el reflujo gastroesofágico sin asociarse a lesiones esofágicas.²¹

➤ Se contó con estudios para ver la eficacia y seguridad de omeprazol 40 mg en la remisión de síntomas de ERGE no erosiva comparando con esomeprazol 40 mg con resultados que no muestran diferencias estadísticamente significativas y con un perfil de seguridad adecuado.²³

Sin embargo en el caso del 30% de los pacientes con ERGE en los que, además de tener los síntomas de la enfermedad, presentan lesiones esofágicas (esofagitis) de mayor o menor intensidad provocadas por el reflujo ácido gástrico hacia el esófago, es la denominada ERGE erosiva.²¹

Para la curación de las lesiones esofágicas, no sólo es necesario emplear un fármaco antisecretor, sino que éste sea potente y logre que el pH intragástrico se sitúe por encima de 4, además, que esta inhibición ácida gástrica sea de larga duración, durante al menos 16-18 horas.⁶

➤ Una revisión sistemática encontró que esomeprazol 40 mg/día demostró una ventaja frente a omeprazol 20 mg en pacientes con esofagitis, las tasas de curación de las lesiones tras 2 y 4 semanas fueron superiores con esomeprazol.⁶

➤ Un estudio aleatorizado y cruzado realizado por Miner y cols. observó que la media de horas de pH intragástrico por encima de 4 fue de 14 horas con esomeprazol en dosis de 40 mg diarios es el que más se aproxima, ya que logra mantener un $\text{pH} > 4$ durante 14h en fase estable frente a 12,1 horas con rabeprazol; 11,8 horas con omeprazol; 11,5 horas con lansoprazol y 10,1 horas con pantoprazol, presentando el esomeprazol una mayor duración de la inhibición ácida gástrica con significación estadística respecto a los otros fármacos. (Fig. 4)^{6,13}

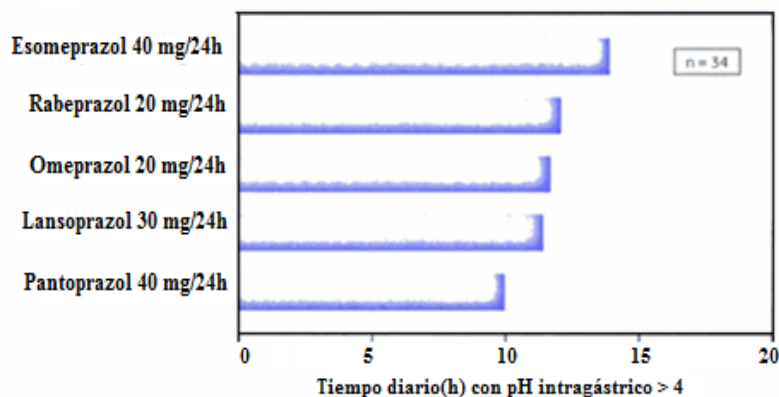


FIGURA 4 Tiempo con pH por encima de 4 con distintos IBP. Se observa que en fase de inhibición ácida estable, tras 5 días de tratamiento, 40 mg de Esomeprazol mantienen un pH por encima de 4 una media de 14 h diarias.

4. Tratamiento y profilaxis de las úlceras por AINE

En pacientes en tratamiento con AINE y con factores de riesgo, el uso de IBP ha demostrado prevenir la aparición de lesiones gastrointestinales inducidas por AINE. En la **tabla 3** se consideran los factores de riesgo de gastropatía por AINE.^{12, 19}

Tabla 3. Factores de riesgo aceptados para el desarrollo de complicaciones gastrointestinales	
1.	Historia previa ulcerosa
2.	Historia previa de hemorragia digestiva
3.	Edad >60 años
4.	Dosis altas de AINE
5.	Utilización concomitante de 2 AINE, incluida dosis bajas de AAS
6.	Utilización conjunta de corticosteroides
7.	Utilización concomitante de anticoagulantes
8.	Enfermedad concomitante grave

Todos los AINE producen en menor o mayor medida gastrolesividad, que puede llegar a ser grave, siendo en muchas ocasiones el factor limitante en su utilización.

Por lo que para reducir las complicaciones que provoca el uso de AINE es importante:

- Identificar a los pacientes de alto riesgo de complicaciones.
- Seleccionar la mejor estrategia terapéutica en función del riesgo del paciente.
- La gastroprotección describe solamente a las acciones preventivas farmacológicas aplicadas para evitar el daño gastrointestinal producido por AINE y no es adaptable a otros fármacos diferentes, además que ésta profilaxis reduce pero no elimina el riesgo de complicaciones gastrointestinales derivadas de la utilización de AINE.^{17, 21}

¿Cuál es el tratamiento de elección?

- Misoprostol 200 µg/6 u 8 h al día en prevención primaria (pacientes en su mayor parte sin historia ulcerosa previa) Sin embargo su utilización se asocia con efectos adversos.
- IBP a dosis estándar en prevención secundaria (pacientes que ya han tenido una úlcera péptica) La tolerancia de ambos fármacos es diferente a las dosis máximas efectivas, ya que los IBP son bien tolerados, pero misoprostol (dosis de 800 µg/día) puede asociarse con efectos adversos gastrointestinales como diarrea, náuseas y dolor abdominal.^{12,19}

➤ En una revisión sistemática se analizó la efectividad comparativa de los diferentes IBP (omeprazol, lansoprazol, esomeprazol y pantoprazol) y no se encontraron diferencias en el tratamiento de úlceras gástricas y duodenales tampoco en la prevención gastroduodenal por AINE.

Rabeprazol no tiene aprobada la indicación para el tratamiento y tampoco para la prevención de úlceras gastroduodenales asociadas al uso de AINE.^{18, 2}

5. Síndrome de Zollinger-Ellison

Está causado por tumores que usualmente están localizados en la cabeza del páncreas y en el intestino delgado superior. Estos tumores producen la hormona gastrina.

Los altos niveles de gastrina ocasionan sobreproducción de ácido estomacal. Los altos niveles de ácido conllevan a úlceras múltiples en el estómago y en el intestino delgado.

Los pacientes con el síndrome de Zollinger-Ellison pueden experimentar dolor abdominal y diarrea.²⁰

¿Cuál es el tratamiento de elección?

Aunque el tratamiento de elección es la cirugía, el tratamiento inicial es sintomático destinado a controlar las manifestaciones clínicas de la enfermedad previamente al tratamiento quirúrgico del gastrinoma con los IBP, los pacientes con S.de Zollinger – Ellison requieren antisecreción a altas dosis que se ajustarán individualmente teniendo en cuenta los exámenes clínicos o de secreción que se realizarán periódicamente para el control a largo plazo de esta patología por lo general, a doble dosis de la estándar (40 mg de omeprazol o rabeprazol, 60 mg de lansoprazol, 80 mg de pantoprazol, en una sola toma antes del desayuno) o 120 mg (lansoprazol) deberán fraccionarse y administrarse cada 12h.^{6,19}

➤ No se encontraron estudios que comparen la eficacia de los IBP en el tratamiento sintomático para pacientes con S. Zollinger–Ellison.

6. DISCUSIÓN

Los resultados indican que España es el líder en el consumo de antiulcerosos, sobre todo en la prescripción de los IBP y en especial del omeprazol que va teniendo un incremento en los últimos años, sin embargo el uso de los otros IBP distintos al omeprazol es comparativamente bajo, aunque también es creciente; éste elevado consumo se debe a una prescripción principalmente relacionada con la profilaxis en pacientes polimedicados con cualquier tratamiento y no específicamente con AINE o sin factores de riesgo; también al ser fármacos muy eficaces para el tratamiento de enfermedades relacionadas con la secreción ácida gástrica, hay una prescripción inducida y automedicación. Son éstas las características que promueven un sobreuso de los IBP , por lo tanto su utilización debe ajustarse a las indicaciones establecidas.

En cuanto a la eficacia clínica se ha podido comparar los distintos inhibidores de la bomba de protones y no se observaron diferencias significativas, a dosis equipotentes y para las indicaciones autorizadas. Para el Síndrome de Zollinger-Ellison no se han encontrado estudios que comparen los distintos IBP.

La mayor razón de úlceras pépticas se da a causa de la infección por *Helicobacter pylori* y su tratamiento de elección es el uso de antibióticos y también IBP ya que estos aumentan las tasas de erradicación de este microorganismo.

Aunque se establece que para la infección por *H. pylori* se necesita una inhibición ácida potente por lo que se recomienda aumentar las dosis habituales de IBP y emplear dosis dobles, consiguiendo un incremento en la tasa erradicadora en comparación con las dosis estándar ya que así logra una inhibición ácida más potente.

Los pacientes que presentan Enfermedad por Reflujo Gastroesofágico (ERGE) en su gran mayoría tienen la sintomatología sin presentar lesiones esofágicas y en un menor porcentaje se encuentran los pacientes con ERGE erosiva que son los que además de la sintomatología que les provoca el reflujo gastroesofágico tienen las lesiones esofágicas.

Al igual que en enfermedad por *H. pylori* en el caso de ERGE erosiva se necesita una inhibición ácida más potente para curar las lesiones esofágicas por lo tanto se necesita un pH mayor a 4 y durante al menos 16 horas.

Ninguno de los IBP en dosis estándar alcanza el grado de inhibición ácida potente, sin embargo se demuestra en un estudio que esomeprazol en dosis de 40 mg diarios es el fármaco que más se aproxima, ya que logra mantener un pH mayor a 4 durante 14h en fase estable.

Por lo tanto, para controlar la sintomatología de la ERGE los distintos IBP son similares en cuanto a la eficacia; sin embargo, en la curación de las lesiones esofágicas que se presentan en la ERGE erosiva el esomeprazol a dosis doble (40mg) es el más eficaz.

En el caso de la gastroprotección, ésta debe ser aplicada para evitar el daño gastrointestinal producido por AINE y no es adaptable a otros fármacos diferentes.

El tratamiento profiláctico en pacientes con AINES y con factor de riesgo son los IBP a dosis estándar (excepto rabeprazol que no está indicado). El misoprostol es tan efectivo como los IBP sin embargo, su elevada tasa de efectos secundarios y su difícil dosificación no lo hacen aconsejable.

7. CONCLUSIONES

✓ Se observa una elevada prevalencia del consumo de IBP en España, lo que obligaría a llevar un control más exhaustivo sobre el uso de los IBP, en especial del omeprazol ya que es el IBP más prescrito, para el que existe mayor experiencia de uso además de ser el más coste-efectivo.

Por lo tanto su elevado consumo no siempre está justificado por lo que es recomendable prescribir los IBP a las mínimas dosis eficaces, el tiempo necesario, reevaluando periódicamente la necesidad de tratamiento y para la profilaxis teniendo en cuenta sólo al grupo de riesgo.

✓ De todo lo expuesto se deduce que los IBP son fármacos muy eficaces para el tratamiento y la prevención de las enfermedades relacionadas con la secreción ácida del estómago, se deben administrar de forma correcta para optimizar la eficacia y ser prescritas para las indicaciones establecidas que son: enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE), infección por *Helicobacter pylori*, tratamiento de la úlcera péptica, prevención y tratamiento de la úlcera inducida por AINES en pacientes de riesgo y síndrome de Zollinger-Ellison.

✓ Comparamos los distintos inhibidores de la bomba de protones y no se observaron diferencias en cuanto a la eficacia clínica, para las indicaciones autorizadas, siempre y cuando se utilicen a dosis equipotentes, sin embargo en la ERGE erosiva el esomeprazol 40mg es el tratamiento más eficaz, aunque se puede considerar que la diferencia se debe a la dosis utilizada y no al fármaco ya que con una dosis doble tiene una fuerte supresión de ácido, con un período más largo de pH intragástrico mayor a 4. En el caso de infección por *H. pylori* todos los IBP son igual de eficaces aunque se recomienda doblar las dosis para optimizar la eficacia erradicadora.

8. BIBLIOGRAFÍA

- (1) Oscanoa E. Teodoro. Seguridad de los Inhibidores de la Bomba de Protones. Rev Gastroenterol. [Internet] 2011; 31: 49-55 [Consultado: 08/12/2016]
Disponible en: <http://perurevista.com/index.php/gastro/article/view/2314/1911>
- (2) Murillo Martín Pedro. Nuevos inhibidores de la bomba de protones en desarrollo: derivados imidazopiridínicos. MOLEOLA. Revista de química de la Universidad Pablo de Olavide. [Internet] 2013; N. 11[Consultado: 08/12/2016]
Disponible en: https://www.upo.es/moleqla/export/sites/moleqla/Numero_11.pdf
- (3) García del Pozo J. Utilización de antiulcerosos en España (1992-2006). Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ministerio de Sanidad y Política Social. [Internet]. [Consultado: 09/12/2016] Disponible en: https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/observatorio/docs/antiulcerosos_92-06.pdf
- (4) García del Pozo J. Estudio de utilización de antiulcerosos en España (2000-2008). Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios. Ministerio de Sanidad y Política Social. [Internet] 2009; 33(2). [Consultado: 09/12/2016] Disponible en: http://www.mssi.gob.es/biblioPublic/publicaciones/recursos_propios/infMedic/docs/vol33_2Antiulcerosos.pdf
- (5) Simó Minana J. Utilización de medicamentos en España y en Europa. Aten Primaria. [Internet] 2012; 44:335-47 [Consultado: 09/12/2016] Disponible en: <http://www.elsevier.es/es-revista-atencion-primaria-27-articulo-utilizacion-medicamentos-espana-europa-S0212656711004082>
- (6) X. Calvet Calvo, A. Villória Ferrer. Inhibición ácida potente. En: Rodrigo Sáez Luis, director. Tratamiento de las Enfermedades Digestivas. Madrid: Médica Panamericana; 2008. p. 15-23
- (7) Alfredo Cienfuegos, MD. Secreción gástrica e inhibidores de bomba de protones. Rev Col.Gastroenterol [Internet] 2010; 25(1) [Consultado: 13/12/2016]
Disponible en: <http://www.scielo.org.co/pdf/rcg/v25n1/v25n1a18.pdf>
- (8) Juan V Esplugues, Miguel Martí-Cabrera, Julio Ponce. Seguridad de la utilización de los inhibidores de la bomba de protones. Med Clin [Internet]. 2006; 127:790-5 [consultado: 13/12/2016]
- (9) M.D.Barrachina y S.Calatayud. Farmacología de las secreciones gastrointestinales. En: P. Lorenzo [et al.], coordinadores. Farmacología básica y clínica /Velázquez. 18ª ed. Madrid: Médica Panamericana; 2008. p 569-574
- (10) Bonis-Sanz J, Uso Adecuado de los Inhibidores de la Bomba de Protones. [Internet] AMF. 2012; 8:218-220 [consultado: 15/12/2016] Disponible en: http://amf-semfyc.com/web/article_ver.php?id=963
- (11) J. A.García-García, ¿Qué debemos conocer de los inhibidores de bomba protones, para su uso en las unidades de dolor? Rev. Soc. Esp. Dolor [Internet] 2007; 7: 501-510 [consultado: 15/12/2016] Disponible en: <http://scielo.isciii.es/pdf/dolor/v14n7/revision1.pdf>

- (12) Ferrer I., Pérez JM, Herrerías JM. Guía de seguimiento farmacoterapéutico sobre úlcera péptica. Universidad de Granada. [Internet] 2012; [consultado: 19/12/2016] Disponible en: http://www.ugr.es/~cts131/esp/guias/GUIA_ULCERA.pdf
- (13) Aguilera Lara, De Argila Carlos M., Albillos Agustín. Consideraciones prácticas en el manejo de los inhibidores de la bomba de protones. Rev Esp Enferm Dig. [Internet] 2016; 108:145-153 [Consultado: 03/01/2017] Disponible en: http://scielo.isciii.es/pdf/diges/v108n3/es_revision.pdf
- (14) AEMPS: Utilización de medicamentos antiulcerosos en España durante el periodo 2000-2012. AEMPS [Internet] 2014; [Consultado: 03/01/2017] Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/observatorio/docs/antiulcerosos.pdf>
- (15) 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. [Internet]. 2006; 206:266-70 [consultado: 03/01/2017]
- (16) Calabozo Belen, Miranda Rosa, García Alejandra. Inhibidores de la bomba de protones ¿Cómo se utilizan? Sacylite. [Internet] 2010; n°2 [consultado: 04/01/2017] <http://www.saludcastillayleon.es/sanidad/cm/profesionales/images?idMmedia=126531>
- (17) Grupo de Recomendaciones en Farmacoterapia de la Comunidad de Madrid. Criterios de selección de Inhibidores de la Bomba de Protones [Internet]. Madrid: Consejería de Sanidad, Servicio Madrileño de Salud. 2011; no. 3. [Actualizado 2014; consultado: 03/01/2017] Disponible en: <http://www.madrid.org>
- (18) Fichas técnicas Omeprazol, Esomeprazol, Lansoprazol, Pantoprazol, Rabeprazol AEMPS: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.[Internet].Madrid: AEMPS.CIMA. [Consultado: 09/01/2017] Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/cima>
- (19) Ponce García Julio, editor. Tratamiento de las Enfermedades Gastroenterológicas. 3ª ed. Barcelona: Elsevier; 2011. P.109-132 [consultado: 09/01/2017]
- (20) Arroyo Pineda V. [et al.] Inhibidores de la bomba de protones: ¿Cuál debo usar? SESCOAM. [Internet] 2007; Vol. VIII, N.º 4. [Consultado: 10/01/2017] Disponible en: <http://sescam.castillalamancha.es>
- (21) Carlos M. de Argila de Prados. Evidencias e incertidumbres del uso clínico de los inhibidores de la bomba de protones. Gastroenterol.Hepatol. [Internet] 2010; 33:5-10 [consultado: 10/01/2017] Disponible en: <http://www.elsevier.es/es-revistagastroenterologia-hepatologia-14-articulo-evidencias-e-incertidumbres-del-uso-S0210570510700029>
- (22) Javier P. Gisbert [et al.] Manejo del paciente con dispepsia. Guía de práctica clínica. Actualización 2012. Aten Primaria.[Internet]. 2012; 44:728-733 [consultado: 10/01/2017] Disponible en: <http://www.elsevier.es/es-revista-atencion-primaria-27-articulo-manejo-del-paciente-con-dispepsia--S0212656712003678#elsevierItemBibliografias>
- (23) Juan M. Abdo-Francis [et al.] Estudio comparativo para establecer la eficacia y seguridad de omeprazol 40 mg vs. Esomeprazol 40 mg en pacientes con enfermedad por reflujo gastroesofágico no erosivo (ERNE). Rev.Med.Hosp.Gen.Méx. [Internet] 2011; 74:209-218 [consultado: 20/01/2017]