
RECOMENDACIONES

PARA LA PRESCRIPCIÓN DE LOS

INHIBIDORES DE LA BOMBA DE PROTONES

EN EL MEDIO AMBULATORIO

Fecha de la última revisión: junio de 2010



**Govern
de les Illes Balears**

Servei de Salut

Los inhibidores de la bomba de protones (IBP) son uno de los grupos farmacológicos más prescritos en España, en donde su nivel de utilización es muy superior al de otros países europeos.¹

Esta situación de hiperprescripción de los IBP en nuestro medio está originada por un uso inadecuado en situaciones en las que no existe indicación clínica.¹ Está favorecida por la idea de que son un grupo de medicamentos muy eficaces y que se consideran seguros. Sin embargo, recientemente se ha alertado acerca de la asociación entre el empleo de IBP y el riesgo incrementado de fracturas óseas y de los problemas originados por su interacción con otros fármacos como el clopidogrel. Es decir, **los IBP no son inocuos y —al igual que todos los medicamentos— pueden plantear problemas de seguridad.**

Esta nueva información sobre los riesgos de los IBP obliga a una **prescripción razonada y circunscrita a situaciones en las que haya una indicación clínica clara**, a la dosis mínima eficaz y a reevaluar periódicamente la continuidad de los tratamientos iniciados en función de los resultados obtenidos, evitando cronificar la prescripción sin un motivo justificado.

1. ¿EN QUÉ INDICACIONES CLÍNICAS HAN DEMOSTRADO SER EFICACES LOS IBP?

Los IBP se emplean en el tratamiento de trastornos digestivos relacionados con la secreción ácida gástrica y están autorizados para las siguientes indicaciones:²

1. Tratamiento de la úlcera gastroduodenal.

2. Tratamiento erradicador de *Helicobacter pylori*.
3. Tratamiento inicial y de mantenimiento de la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE).
4. Tratamiento del síndrome de Zollinger-Ellison.

5. Prevención de la úlcera gastroduodenal inducida por antiinflamatorios no esteroideos (AINE) en pacientes de riesgo.

En la tabla 1 se muestran las indicaciones y posologías autorizadas para cada uno de los IBP:

Tabla 1: indicaciones y posologías autorizadas para los IBP.³

	omeprazol	lansoprazol	pantoprazol	rabeprazol	esomeprazol
Tratamiento de úlcera duodenal y gástrica (2-4 semanas)	20 mg/día	30 mg/día	40 mg/día	20 mg/día	--
Erradicación de <i>H. pylori</i> (7 días)	20 mg/12h 40-80 mg/día*	30 mg/12h	40 mg/12h	20 mg/12h	20 mg/12h
Tratamiento de ERGE (4-8 semanas)	20-40 mg/día**	30 mg/día	40 mg/día	20 mg/día	10-40 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
Síndrome de Zollinger Ellison	20-120 mg/día	Iniciar 60 mg/día ajustar dosis	80-160 mg/día	60-120 mg/día	40-80 mg/día
Prevención úlcera gastroduodenal inducida por AINES en pacientes de riesgo	20 mg/día	30 mg/día	20 mg/día	--	20 mg/día
Tratamiento de úlcera gástrica inducida por AINES (4-8 semanas)	20 mg/día	30 mg/día	20 mg/día***	--	20 mg/día

*En función de la pauta erradicadora empleada.

**En Pediatría sólo tienen indicación para el tratamiento del ERGE omeprazol (a partir de 2 años) y esomeprazol (a partir de un año, con la presentación de 10 mg).

***Única presentación autorizada para esta indicación.

Una condición clínica manejada habitualmente con este grupo farmacológico es la dispepsia, a pesar de que no hay evidencia que apoye el uso de los IBP en esta indicación de manera rutinaria.⁴ Por ello, es imprescindible realizar una adecuada evalua-

ción del paciente con el fin de determinar la causa de la misma.

En el caso de la dispepsia no ulcerosa la recomendación es optar por medidas higiénico-dietéticas y considerar otros grupos farmacológicos además de los IBP, como los procinéticos y los antihistaminícos

H₂ (anti-H₂).⁵ Concretamente, en pacientes que presenten dispepsia con predominio de ardor o dolor epigástrico en los que esté indicada la terapia farmacológica, se puede valorar el empleo de un fármaco anti-H₂ —como la ranitidina— o un IBP.⁶

2. ¿LOS IBP SON FÁRMACOS SEGUROS?

En general, los IBP son fármacos seguros y bien tolerados. Sin embargo, recientemente se han publicado algunos estudios que los relacionan con posibles efectos adversos poco frecuentes aunque potencialmente graves, como las fracturas osteoporóticas, la nefritis intersticial aguda y un posible incremento del riesgo de infecciones entéricas y pulmonares.⁷

El incremento de **fracturas osteoporóticas** asociado al uso de IBP ha motivado la emisión de una nota por parte de la *Food and Drug Administration* (FDA) en la que se recomienda prescribir los IBP a la menor dosis y durante el tiempo más corto posible que permitan la resolución del cuadro clínico del paciente.⁸

3. ¿CUÁNDO SE DEBEN EMPLEAR LOS IBP EN PROFILAXIS?

El uso preventivo de los IBP es el que plantea más dudas. Está claramente justificado para prevenir la gastropatía originada por el tratamiento con AINE en pacientes con factores de riesgo de sangrado; pero no está justificada la prescripción para prevenir la gastropatía en pacientes polimedcados o mayores de 65 años que no estén en tratamiento con AINE u otros fármacos potencialmente gastrolesivos.

3.1. ¿CUÁNDO HAY QUE EMPLEAR GASTROPROTECCIÓN EN LOS TRATAMIENTOS CON AINE?

La prevención de la gastropatía asociada al tratamiento con antiinflamatorios no esteroideos (AINE) es uno de los motivos principales de prescripción de IBP. La prescripción de un IBP a los pacientes en tratamiento con AINE está indicada claramente en pacientes con factores de riesgo de sangrado que cumplan alguna de las siguientes condiciones:^{9,10,11}

- Historia previa de úlcera péptica, hemorragia gastrointestinal o perforación gastroduodenal.
- Edad superior a los 65 años.
- Uso concomitante de anticoagulantes orales o glucocorticoides.
- Comorbilidad grave (enfermedad cardiovascular, renal o hepática severa).
- Tratamiento prolongado con AINE a dosis altas.
- Tratamiento simultáneo con ácido acetilsalicílico (AAS) a dosis antiagregantes.

En pacientes en tratamiento con AINE pero sin factores de riesgo no se recomienda la gastroprotección ya que su beneficio es pequeño y no contrarresta ni los riesgos ni los costes originados.

La prevención de la gastropatía por AINE también exige una prescripción adecuada de éstos, lo que incluye utilizar en el dolor musculoesquelético fármacos alternativos a los AINE, como el **paracetamol**. En caso de emplear AINE se debe seleccionar el menos gastrolesivo —**ibuprofeno**—, emplearlo durante el menor tiempo posible reduciendo la dosis a la mínima eficaz o suspenderlo si no es estrictamente necesario.

3.2. ¿HAY QUE EMPLEAR GASTRO-PROTECCIÓN EN LOS PACIENTES ANTIAGREGADOS?

La evidencia que avala el uso de la gastroprotección para la prevención de los efectos adversos gastrointestinales asociados al uso de antiagregantes en pacientes con factores de riesgo de sangrado es menor que en el caso de los AINE. Según recomendaciones de expertos, el empleo de IBP podría aportar algún beneficio en los pacientes que presenten alguno de los siguientes tres factores de riesgo:¹²

- Antecedentes de hemorragia digestiva.
- Doble antiagregación: tratamiento simultáneo con AAS y clopidogrel.
- Tratamiento concomitante con un anticoagulante.

O bien en pacientes que presenten más de una de las siguientes condiciones: edad superior a los 60 años, tratamiento concomitante con glucocorticoides, síntomas de dispepsia o ERGE.

4. ¿CUÁL ES EL IBP DE ELECCIÓN?²

No hay evidencia de que ninguno de los IBP presente una eficacia superior al resto de las moléculas en las indicaciones clínicas en las que se emplean, por lo que se considera que **todos son igualmente efectivos cuando se emplean en dosis equipotentes**. Por otra parte, tampoco parece haber diferencias en los efectos adversos que pueden originar, aunque omeprazol es el más antiguo y la molécula con mayor experiencia de uso.

Se debe tener presente que rabeprazol es el único IBP que no tiene autorizada en ficha técnica la indicación de prevención de la gastropatía por AINE; esto es así porque no se han realizado ensayos clínicos con rabeprazol en esta indicación y, por tanto, no existe evidencia de su eficacia en este contexto.

Omeprazol es el IBP de menor coste; por ello, a igualdad de eficacia y seguridad, **omeprazol es el fármaco más eficiente y, por tanto, el IBP de elección**.

Los IBP pueden considerarse **equivalentes terapéuticos**, de modo que todos ellos son intercambiables por omeprazol a dosis equipotentes (tabla 2) en la gran mayoría de los pacientes.

Tabla 2: dosis equipotentes de los IBP.²

omeprazol	lansoprazol	pantoprazol	rabeprazol	esomeprazol
10 mg	15 mg	20 mg	10 mg	10 mg
20 mg	30 mg	40 mg	20 mg	20 mg
40 mg	60 mg	80 mg	40 mg	40 mg

5. INTERACCIÓN ENTRE CLOPIDOGREL Y LOS IBP

En los últimos años se han publicado numerosos estudios de todo tipo en los que se pone de manifiesto la posible interacción entre los IBP y el clopidogrel, lo que podría ocasionar una disminución de la efectividad antiagregante de éste último. La información sobre las consecuencias clínicas de la interacción proviene en su mayor parte de estudios observacionales y de dos ensayos clínicos cuyos resultados han generado controversia (el ensayo COGENT, interrumpido antes de tiempo, y el análisis *post hoc* del estudio TRITON-TIMI 38). Los resultados de los mismos son contradictorios e inconsistentes en lo que respecta a la repercusión clínica de la interacción entre los IBP y clopidogrel y sobre si existen diferencias entre los cinco fármacos del grupo o si, por el contrario, se trata de un efecto de clase.¹³

Sin embargo, en la última nota informativa de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS)¹⁴ a este respecto —de abril de 2010—, que sigue lo establecido en una nota previa de la *European Medicines Agency* (EMA), se desaconseja el uso concomitante de clopidogrel con **omeprazol** o **esomeprazol**, al considerar probada la interacción entre clopidogrel y estos dos fármacos. Esta recomendación no se hace extensiva al resto de IBP diferentes al omeprazol y esomeprazol, ya que, aunque no puede descartarse completamente la interacción, la evidencia disponible hasta ese momento no apoya dicha precaución.

5.1. ¿CUÁL ES EL IBP DE ELECCIÓN EN LOS PACIENTES QUE LLEVEN CLOPIDOGREL?

Puesto que las agencias reguladoras (EMA y AEMPS) desaconsejan el uso concomitante de clopidogrel con omeprazol o esomeprazol, **la recomendación general de emplear omeprazol como el IBP de elección debe excluir a los pacientes que estén en tratamiento con clopidogrel.**

En todo caso, dicha excepción afecta a un porcentaje pequeño de los pacientes tratados con IBP, por lo que no modifica la selección de omeprazol como el IBP de elección en la población general. Así, según estimaciones realizadas a partir de la base de datos de facturación de recetas del Servei de Salut, menos de un 4% de los pacientes que en 2009 consumieron algún envase de IBP estaban en tratamiento concomitante con clopidogrel.

Tras un análisis de la evidencia publicada, consideramos que lo más prudente en los pacientes que estén en tratamiento con clopidogrel y que cumplan criterios para la gastroprotección —los factores de riesgo de sangrado anteriormente señalados— es seleccionar un IBP diferente a omeprazol y esomeprazol. Por ello, recomendamos el empleo de **pantoprazol** como gastroprotector de elección en los pacientes en tratamiento con clopidogrel, dado que es el IBP más eficiente entre los tres no desaconsejados por las agencias reguladoras.

Sin embargo, estas recomendaciones son débiles debido a la escasa evidencia científica que las respalda y, puesto que no se puede descartar por completo la existencia de la interacción para todo el grupo de los IBP,¹⁴ recomendamos prudencia a la hora de prescribir concomitantemente clopidogrel y pantoprazol y que se realice un seguimiento estrecho de estos pacientes.

Debemos mencionar que la FDA en su nota informativa de noviembre de 2009¹⁵ recomienda —con un grado de evidencia muy bajo— el empleo de anti-H₂ a excepción

de cimetidina, como alternativa a los IBP en pacientes que estén en tratamiento con clopidogrel y requieran gastroprotección. Cimetidina es un inhibidor del CYP2C19 y, por tanto, susceptible de interferir en el metabolismo de clopidogrel.

Sin embargo la evidencia de la eficacia de los anti-H₂ en la prevención de la hemorragia digestiva secundaria al tratamiento con AINE es insuficiente y, en todo caso, claramente inferior a la de los IBP, por lo que no recomendamos su uso en este contexto, salvo en casos excepcionales.

Insistimos en que las evidencias que apoyan estas recomendaciones son muy débiles y por tanto susceptibles de ser modificadas en caso de que se publiquen nuevos estudios o nuevas notas informativas de las agencias reguladoras.

5.2. OTRA POSIBLE SOLUCIÓN: REALIZAR UNA ADECUADA SELECCIÓN DEL ANTIAGREGANTE

Para evitar los problemas derivados de la interacción mencionada, se debe considerar también la adecuada selección del antiagregante en los pacientes con riesgo cardiovascular. Tal y como recoge la Guía Farmacoterapéutica Interniveles de Baleares¹⁶ (GFIB), el AAS es el antiagregante de elección y sólo en los casos contrastados de intolerancia o en terapia de doble antiagregación se recomienda emplear clopidogrel. Se debe tener presente también que en pacientes de riesgo gastrointestinal es más seguro emplear AAS asociado a un IBP que emplear clopidogrel.

6. RESUMEN DE LAS RECOMENDACIONES

- ✓ Emplear con prudencia los IBP, limitando su prescripción a pacientes con indicación clínica clara. El empleo preventivo de los IBP en pacientes en tratamiento con AINE o antiagregantes debe limitarse a aquellos que presenten factores de riesgo gastrointestinal.
- ✓ En pacientes con dispepsia, valorar el empleo de anti-H₂.
- ✓ Valorar el empleo preferente de paracetamol en el dolor musculoesquelético. En caso de que esté indicado emplear un AINE, seleccionar el más seguro –ibuprofeno– siempre que sea posible.
- ✓ Valorar el empleo de AAS como antiagregante de elección y recurrir a clopidogrel sólo en aquellos casos en los que esté justificado.
- ✓ Emplear omeprazol como IBP de elección (salvo tratamiento concomitante con clopidogrel).
- ✓ En pacientes en tratamiento con clopidogrel que cumplan criterios para la gastroprotección, emplear pantoprazol como IBP de elección.

Recomendaciones elaboradas por: Laura Álvarez Arroyo, María Bellver Martínez, Cecilia Calvo Pita, Ana Aurelia Iglesias Iglesias, Nora Izko Gartzia, Àngels Lladó Ollé, Concepción Moreno Calvo, Carmen Pata Iglesias, Olatz Pérez Rodríguez, Raquel Rodríguez Rincón, Marta Rovira Vila, Rafael Torres García. Farmacéuticos de la Direcció Assistencial del Servei de Salut de les Illes Balears y atención primaria de Mallorca, Menorca e Ibiza-Formentera. Fecha de la última revisión: junio de 2010.

Consensuadas con: Francesc Puigventós Latorre (servicio de farmacia del Hospital Universitari Son Dureta) y Beatriz Calderón Hernanz (servicio de farmacia del Hospital Son Llàtzer).

BIBLIOGRAFÍA

- ¹ García del Pozo J. Estudio de utilización de antiulcerosos en España (2000-2008). Información Terapéutica del Sistema Nacional de Salud 2009;33:49-54. <http://www.msc.es/biblioPublic/publicaciones/recursos_propios/infMedic/docs/vol33_2Antiulcerosos.pdf> [Consulta: 24 de junio de 2010].
- ² Inhibidores de la bomba de protones. Notas farmacoterapéuticas 2007, vol. 14, n.º 7. Áreas 1, 2, 3, 5 y 7 de atención primaria. Servicio Madrileño de Salud. <<http://www.infodoctor.org/notas/NF-2007-7 Inhibidores Bomba Protones.pdf>> [Consulta: 24 de junio de 2010].
- ³ Capítulo de inhibidores de la bomba de protones del PITIB. Autores: Calderón Hernanz B, Pinteño Blanco M, Puigventós Latorre F, do Pazo Oubiña F. Revisores: Moitinho Puigserver E, Angullo Martínez E, Bestard Marín D. Pendiente de revisión final por grupo PITIB, 2009.
- ⁴ Ruiz Olivares S, Calderón Hernanz B. Uso generalizado de los inhibidores de la bomba de protones: causas y consecuencias. El Comprimido Nº 16, marzo de 2009. <http://www.elcomprimido.com/articulos%20PDF/elcomprimido_n16_cast.pdf> [Consulta: 24 de junio de 2010].
- ⁵ Managing dyspepsia in adults in primary care. National Institute for Health and Clinical Excellence. Clinical guidelines CG17. August 2004. <<http://www.nice.org.uk/CG017>> [Consulta: 24 de junio de 2010].
- ⁶ Guía Terapéutica en atención primaria basada en la selección razonada de medicamentos, 4ª edición. Sociedad Española de Medicina Familiar y Comunitaria. <<http://www.guiaterapeutica.net>> [Consulta: 24 de junio de 2010].
- ⁷ Ali T, Roberts DN, Tierney WM. Long-term safety concerns with proton pump inhibitors. Am J Med 2009;122:896-903.
- ⁸ Proton Pump Inhibitors (PPI): Class Labeling Change including Nexium, Dexilant, Prilosec, Zegerid, Prevacid, Protonix, Aciphex, Vimovo, Prilosec OTC, Zegerid OTC, and Prevacid 24HR. U.S. Food and Drug Administration. 25/05/2010. <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm213321.htm?sms_ss=email> [Consulta: 24 de junio de 2010].
- ⁹ Madrudejos Mora R, Llobet Traveset. Indicaciones para la gastroprotección. FMC 2009;16:294-8.
- ¹⁰ National Institute for Health and Clinical Excellence. Guidance on the use of cyclo-oxygenase (Cox) II selective inhibitors, celecoxib, rofecoxib, meloxicam and etodolac for osteoarthritis and rheumatoid arthritis. July 2001. <<http://www.nice.org.uk/Guidance/TA27/Guidance/pdf/English>> [Consulta: 24 de junio de 2010].
- ¹¹ Lanza FL, Chan FK, Quigley EM; Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Guidelines for prevention of NSAID-related ulcer complications. Am J Gastroenterol. 2009;104:728-38.
- ¹² Bhatt DL, Scheiman J, Abraham NS, Antman EM, Chan FK, Furberg CD et al. ACCF/ACG/AHA 2008 expert consensus document on reducing the gastrointestinal risks of antiplatelet therapy and NSAID use: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents. Circulation. 2008;118:1894-909.
- ¹³ Inhibidores de la bomba de protones ¿se puede vivir sin ellos? Información Farmacoterapéutica de la Comarca 2010, Vol. 18, Nº 3. Centro Vasco de Información de Medicamentos CEVIME-MIEZ. Osakidetza. <http://www.osasun.ejgv.euskadi.net/r52-20738/es/contenidos/informacion/infac/es_1223/adjuntos/Infac_vol_18_3.pdf> [Consulta: 24 de junio de 2010].
- ¹⁴ Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Interacción de clopidogrel con los inhibidores de la bomba de protones: actualización de la información y recomendaciones de uso. Comunicación sobre riesgos de medicamentos para profesionales sanitarios. Nota informativa 2010/04, 26 de abril de 2010 (corrección de 27 de abril de 2010). <http://www.aemps.es/actividad/alertas/usoHumano/seguridad/2010/NI_2010-04_clopidogrel.htm> [Consulta: 24 de junio de 2010].
- ¹⁵ Information for Healthcare Professionals: Update to the labeling of Clopidogrel Bisulfate (marketed as Plavix) to alert healthcare professionals about a drug interaction with omeprazole (marketed as Prilosec and Prilosec OTC). Drug Safety Information for Healthcare Professionals 17/11/2009. Food and Drug Administration. <<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/DrugSafetyInformationforHealthcareProfessionals/ucm190787.htm>> [Consulta: 24 de junio de 2010].
- ¹⁶ Soler Mieras a (coord.) y grupo de antiagregación de la GFIB. Antiagregación plaquetaria en pacientes con riesgo cardiovascular. Guía Farmacoterapéutica Interniveles de las Islas Baleares, enero-marzo de 2009. Servei de Salut de les Illes Balears. <<http://www.elcomprimido.com/GFIB/antiagregacion.htm>> [Consulta: 24 de junio de 2010].