

USO GENERALIZADO DE LOS INHIBIDORES DE LA BOMBA DE PROTONES: CAUSAS Y CONSECUENCIAS

Numerosos estudios evidencian el exceso de prescripción de inhibidores de la bomba de protones (IBP) en atención primaria y hospitalaria.¹⁻⁴ Concretamente en Baleares, en los últimos años, ha aumentado notablemente el número de recetas: en 2007 se realizaron 869.000, lo que supone un incremento del 17% respecto al año anterior y del 38% respecto a 2005.

Y es que, en la práctica clínica diaria, parecemos encontrar razones suficientes para prescribir IBP a pacientes que no los necesitan. Sin entrar en patologías con clara indicación (reflujo gastroesofágico, síndrome de Zoellinger Ellison, hemorragia por úlcera péptica), en este artículo discutimos si dichas razones se ajustan a la evidencia científica, si tienen suficiente peso en la balanza beneficio/riesgo (¿los IBP no tienen efectos secundarios?), si solucionan problemas irresolubles de otra forma (¿IBP para síntomas dispépticos?) y, por tanto, si el incremento de consumo y el gasto producido son justificables.

¿MEDICINA BASADA EN LA EXPERIENCIA O EN LA EVIDENCIA?

Profilaxis de la toxicidad gastroduodenal por AINE

Datos procedentes de estudios epidemiológicos y guías de actuación (NICE, Asociación Española de Gastroenterología) dicen que los factores de riesgo para toxicidad gastroduodenal por AINE incluyen "sólo" a los pacientes con:⁵⁻⁸

1. Antecedentes de úlcera péptica, hemorragia gastrointestinal o perforación.
2. Edad avanzada (> 65 años).
3. Terapia concomitante con anticoagulantes o glucocorticoides orales.
4. Comorbilidades graves (cardiovasculares, renales o hepáticas, hipertensión, diabetes).
5. Tratamiento prolongado con AINE a dosis máximas.
6. Tratamiento simultáneo con ácido acetilsalicílico en dosis bajas.

Por tanto, pacientes polimedicados (¡pero sin AINE!) no requieren IBP, y pacientes menores de 65 años sin otros factores de riesgo, aunque tomen AINE, tampoco. Además, las reacciones adversas gastrointestinales causadas por AINE son tiempo dependientes,⁹ dosis dependientes (la administración en altas dosis triplica el riesgo de aparición de complicaciones ulcerosas^{5,6}), y el riesgo de inducir hemorragia y/o perforación gastrointestinal es diferente según el AINE utilizado.¹⁰ Así que debemos saber que no es lo mismo dar dosis altas de indometacina (AINE con mayor riesgo de toxicidad gastrointestinal) durante tres meses, que suministrar dosis medias de ibuprofeno (el de menor) durante dos semanas.

Profilaxis de las úlceras de estrés

Un alto porcentaje de pacientes de nuestros hospitales reciben IBP para la prevención de úlceras de estrés. La evidencia muestra que éstas sólo se han estudiado en pacientes en UCI,¹¹ y que, para que aparezcan, son necesarios factores de riesgo "mayores", tales como ventilación mecánica y coagulopatía,¹² o varios factores "menores", como shock, sepsis, traumatismo múltiple, fallo hepático o renal, quemados por encima del 35% de superficie corporal, receptores de

órganos, traumatismo craneoencefálico o espinal, o historia previa de sangrado digestivo. Por ello, al alta de la UCI, en la planta de hospitalización, deberíamos darnos cuenta de que el paciente ya no requiere IBP. Finalmente, tras el alta hospitalaria, en atención primaria, deben replantearse las causas por las que a ese paciente se le administraron IBP y valorar si siguen existiendo.¹³

En diferentes estudios se ha comprobado que el 40% de los pacientes hospitalizados tomaban IBP sin estar indicados y la mayoría seguían tomándolos a los seis meses del alta.¹⁴ También se vio que la causa de tratamiento con dichos fármacos se especificaba únicamente en la mitad de los informes de alta, sólo en un tercio de ellos se indicaba una revisión de la fecha de prescripción, y en una mínima quinta parte, se detallaba la duración del tratamiento.¹⁵

IBP CONTRA LA DISPEPSIA: "JUGANDO A LOS MÉDICOS"

La dispepsia se correlaciona escasamente con la presencia de úlceras u otras complicaciones gastrointestinales; es más, algunos estudios incluso sugieren que en la dispepsia el uso de IBP o anti-H₂ podría constituir un factor de riesgo de desarrollo de úlcera. Esto se debería a que el uso de estos medicamentos enmascararía síntomas de peligro o a que son utilizados en poblaciones de alto riesgo. Por tanto, ¿tiene justificación real la práctica generalizada del uso de IBP?

Por otra parte, la automedicación irresponsable es muy prevalente. En innumerables ocasiones hemos oído "recetar" omeprazol (u otros IBP) entre población no médica en rellanos de escaleras, terrazas veraniegas o colas del mercado.

Dispepsia no investigada

Ante un paciente que consulta por dispepsia, tras una primera aproximación con la historia clínica, debemos decidir entre investigar la existencia de una lesión que la justifique (con endoscopia o detección de la infección por *H. pylori*) o iniciar un tratamiento empírico.

No debemos olvidar la revisión de fármacos que tome el paciente -que pueden estar produciendo la dispepsia (calcio antagonistas, nitratos, teofilinas, bifosfonatos, corticoides, ISRS y AINE, ilya dispepsia producida por estos últimos desaparece en muchos casos cambiándolo por otro!)- instruirle para que evite posibles precipitantes (alcohol, tabaco, café, chocolate, comidas grasas y sobrepeso) y, según las características, se le puede sugerir elevar el cabezal de la cama y explicarle que no debe acostarse demasiado rápido después de cenar (sobre todo si la cena ha sido copiosa).¹⁶

En el caso de que la dispepsia sea ocasional y no afecte a la calidad de vida, prescribir antiácidos a demanda puede ser apropiado. Pero más allá de esto, el IBP **siempre** debe ser prescrito por un médico (los IBP han demostrado mayor eficacia que los anti-H₂ y que los antiácidos¹⁷), y el paciente debe ser monitorizado estrechamente. En todo caso se podría ofrecer el test de detección de *Helicobacter pylori*, erradicándolo si es positivo, ya que ha demostrado mayor efectividad que el tratamiento con IBP en reducir síntomas a un año en estudios de pacientes seleccionados con test positivo.¹⁷

Algunos estudios valoran la causa subyacente para seleccionar el tratamiento empírico. Así, los anti-H₂ y los IBP serían de elección en síntomas que sugieren secreción ácida, y los procinéticos cuando sugieren trastorno de motilidad.¹⁸

Si tras dos meses de tratamiento con IBP, la dispepsia persistiera, sería necesario investigar su causa. Si esto no se hace, ponemos en peligro a nuestro paciente.¹⁹

Finalmente, cabe recordar que los pacientes mayores de 55 años con dispepsia de reciente aparición, persistente e inexplicada, tienen indicada la endoscopia como primera actuación de forma urgente.²¹

Dispepsia de carácter no ulceroso

En este supuesto, lo fundamental es erradicar y monitorizar la existencia de *H. pylori* en caso de que lo hubiera. En ausencia del mismo, además de medidas higiénico-dietéticas, podemos ofrecer tratamiento a demanda con anti-H₂ (opción más eficiente) o IBP, añadiendo procinéticos si fuera necesario.¹⁶ Y no olvidar la asociación de alteraciones psicológicas y psiquiátricas con la dispepsia funcional. En una revisión sistemática se concluye que, aunque son necesarios estudios de calidad para entrever su verdadera eficacia, las intervenciones psicosociales podrían ser útiles en el tratamiento.^{20,21}

¿SON INOCUOS LOS IBP?

Entre los efectos secundarios de los IBP recogidos en ficha técnica, los más comunes son sequedad de boca, cefalea, alteraciones gastrointestinales, hipersensibilidad, angioedema y broncoespasmo.²²

Además, no podemos prescribir un fármaco sin pensar en sus reacciones adversas poco frecuentes. Ya lo decía Aurelio Cornelio Celso en el siglo I a. C. en el libro II de su obra *De re medica*: "*Es menester no ignorar que los medicamentos tomados en brebajes no siempre resultan útiles a los enfermos, y que habitualmente perjudican a las personas sanas*" (cita que, además, aparece en las primeras páginas del *Medimecum*[®]).

La presión ejercida por pacientes y familiares ("tomo muchas pastillas y me van a dañar el estómago...") puede, en ocasiones, inducirnos a un uso irracional de los IBP. Sin embargo, como profesionales, es nuestra labor explicar el *primun non nocere*, puesto que se ha estudiado que tomar IBP puede aumentar el riesgo de sufrir fractura de cadera,^{23,24} desarrollar neumonía adquirida en la comunidad,²⁵ colitis pseudomembranosa en pacientes hospitalizados,²⁶ gastroenteritis²⁷ y deficiencia de vitamina B₁₂.²⁸

¿CÚAL ES EL PRECIO?

Aparte de recordar sucintamente las indicaciones de los IBP en la patología del tracto digestivo superior, debemos reflexionar sobre lo que esta excesiva prescripción produce, sobre todo por la salud de nuestros pacientes, pero también por el coste de los tratamientos.

Así, en un estudio se constató que la prescripción de AINE + gastroprotectores fue inapropiada en 2/3 de los casos (inexistencia de factores de riesgo, dosis inadecuadas de gastroprotector, etc.), lo que incrementaba el coste a corto plazo. En el grupo de pacientes en que se prescribieron AINE sin gastroprotector, sólo era acertado en menos de la mitad de los casos, lo que se tradujo en un incremento del coste a largo plazo, por la aparición de toxicidades gastrointestinales, admisiones hospitalarias, intervenciones, etc.²⁹

Para hacernos una idea del coste económico que supone para el sistema sanitario público esta inadecuada prescripción de IBP, podemos informar que desde enero a septiembre de 2008, se han gastado en la CAIB un total de 6.677.000 € en IBP (prestación farmacéutica en receta del ib-salut).

En resumen, para seleccionar la estrategia más apropiada en cada paciente, debemos tener en cuenta la eficacia, seguridad, presencia de comorbilidades, uso de medicación concomitante y el coste del tratamiento. De esta manera, conseguiremos reducir las complicaciones gastroduodenales, úlceras de estrés y dispepsia en aquellos pacientes que presenten mayor riesgo de padecerlas y, además, ser eficientes.

Sixto Ruiz Olivares. Adjunto de medicina interna del Hospital Comarcal de Inca
Beatriz Calderón Hernanz. Servicio de Farmacia. Hospital Son Llàtzer

BIBLIOGRAFÍA

- 1-Burgos C, Novo del Castillo S, Llorente E, Salinero MA. Estudio prescripción-indicación de inhibidores de la bomba de protones. Rev Clin Esp 2006;206:266-70.
- 2- Batuwitage BT, Kingham JG, Morgan NE, Bartlett RL. Inappropriate prescribing of proton pump inhibitors in primary care. Postgrad Med J 2007;83:66-8.
- 3-Wohlt PD, Hansen LA, Fish JT. Inappropriate continuation of stress ulcer prophylactic therapy after discharge. Ann Pharmacother 2007;41:1611-6.
- 4- Forgacs I, Loganayagam A. Overprescribing proton pump inhibitors. BMJ 2008;336:2-3.
- 5.- Lanza FL. A guideline for the treatment and prevention of NSAID-induced ulcers. Members of the Ad Hoc Committee on Practice Parameters of the American College of Gastroenterology. Am J Gastroenterol 1998;93:2037-46.
- 6- 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. Disponible en: <http://www.nice.org.uk/Guidance/TA27/Guidance/pdf/English> (último acceso 18 de noviembre de 2008).
- 7- Centro Andaluz de Información de Medicamentos-CADIME. Escuela Andaluza de Salud Pública . Antiinflamatorios no esteroideos y gastroprotección. Bol Ter Andal 2005;21: 9-12.
- 8- Lanás et al. Estrategia clínica para la prevención de los efectos adversos sobre el tracto digestivo de los AINES. Gastroenterol hepatol 2003;26:4895-502.
- 9-Richy F, Bruyere O, Ethgen O, et al. Time dependent risk of gastrointestinal complications induced by non-steroidal anti-inflammatory drug use: a consensus statement using a meta-analytic approach. Ann Rheum Dis 2004;63:759-66.
- 10- Henry D, Lim LL, Garcia Rodriguez LA, Perez Gutthann S, et al Variability in risk of gastrointestinal complications with individual non-steroidal anti-inflammatory drugs: results of a collaborative meta-analysis BMJ 1996;312:1563-6.
- 11- Cook DJ, Fuller HD, Guyatt GH, et al. Risk factors for gastrointestinal bleeding in critically ill patients. Canadian Critical Care Trials Group. N Engl J Med 1994;330:377-81.
- 12- UpToDate 2008. Stress ulcer prophylaxis in the intensive care unit, Disponible en: http://www.uptodateonline.com/online/content/topic.do?topicKey=cc_medi/16176&selectedTitle=1~150&source=search_result#
- 13-Wohlt PD, Hansen LA, Fish JT. Inappropriate continuation of stress ulcer prophylactic therapy after discharge. Ann Pharmacother 2007;41:1611-6.
- 14-Grant K, Al-Adhami N, Tordoff J, et al. Continuation of proton pump inhibitors from hospital to community. Pharm World Sci 2006;28:189-93.
- 15-Walker NM, McDonald J. An evaluation of the use of proton pump inhibitors. Pharm World Sci 2001;23:116-7.
- 16-National Institute for Health and Clinical Excellence: Management of dyspepsia in adults in primary care. August 2004. Disponible en: www.nice.org.uk/CG017 (último acceso 18 noviembre de 2008)
- 17-Delaney BC, Innes MA, Deeks J, Wilson S, Cooner MK, Moayyedi P et al. Initial management strategies for dyspepsia (Cochrane Review). En: The Cochrane Library, nº 3, 2002. Oxford: Update Software.
- 18-Lewin van den Broek NT, Numans ME, Buskens E, Verheij TJ, de Wit NJ, Smout AJ. A randomised controlled trial of four management strategies for dyspepsia: relationships between symptom subgroups and strategy outcome. Br J Gen Pract 2001;51:619-24.

- 19-Veldhuyzen van Zanten SJO, Flook N, Chiba N, Armstrong D, Barkun A, Bradette M et al, for the Canadian Dyspepsia Working Group. An evidence-based approach to the management of uninvestigated dyspepsia in the era of *Helicobacter pylori*. CMAJ 2000;162(Supl. 12):3-23.
- 20-Soo S, Moayyedi P, Deeks J, Delaney B, Lewis M, Forman D. Psychological interventions for non-ulcer dyspepsia (Cochrane Review). En: The Cochrane Library, nº 3, 2002. Oxford: Update Software.
- 21- Manejo del paciente con dispepsia. Guía de Práctica Clínica. Asociación Española de Gastroenterología, Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria y Centro Cochrane Iberoamericano. Febrero de 2003. Disponible en <http://www.mpg.es/archivos/media/guias/guia-clinica-dispepsia.pdf>
- 22- [Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios](http://www.mpg.es/archivos/media/guias/guia-clinica-dispepsia.pdf). Fichas técnicas de IBP. Disponible en: <https://sinaem4.agemed.es/consaem/fichasTecnicas.do?metodo=detalleForm> (último acceso: 18 noviembre de 2008)
- 23-Yang YX, Lewis JD, Epstein S, Metz DC. Long-term proton pump inhibitor therapy and risk of hip fracture. JAMA 2006;296:2947-53.
- 24- Targownik LE, Lix LM, Metge CJ, et al. Use of proton pump inhibitors and risk of osteoporosis-related fractures. CMAJ 2008;179:319-26.
- 25- Gulmez SE, Holm A, Frederiksen H, Jensen TG, Pedersen C, Hallas J. Use of proton pump inhibitors and the risk of community-acquired pneumonia: a population-based case-control study. Arch Intern Med 2007;167:950-5.
- 26-Dial S, Alrasadi K, Manoukian C, Huang A, Menzies D. Risk of *Clostridium difficile* diarrhea among hospital inpatients prescribed proton pump inhibitors: cohort and case-control studies. CMAJ 2004;171:33-8.
- 27- García Rodríguez LA, Ruigómez A, Panés J. Use of acid-suppressing drugs and the risk of bacterial gastroenteritis. Clin Gastroenterol Hepatol 2007;5:1418-23.
- 28-Valuck RJ, Ruscini JM. A case-control study on adverse effects: H2 blocker or proton pump inhibitor use and risk of vitamin B12 deficiency in older adults. J Clin Epidemiol 2004;57:422-8.
- 29- Millen S et al. A survey of the use of gastroprotective agents with non-steroidal antiinflammatory drugs in surgical patients. Hosp Pharmacist 2003;10:457-60.