
RECOMANACIONS

PER A LA PRESCRIPCIÓ DELS

INHIBIDORS DE LA BOMBA DE PROTONS

EN EL MEDI AMBULATORI

Data de la darrera revisió: maig de 2011



**Govern
de les Illes Balears**

Servei de Salut

Els inhibidors de la bomba de protons (IBP) són un dels grups farmacològics més prescrits a Espanya, on el nivell d'utilització és molt superior al d'altres països europeus.¹

Aquesta situació d'hiperprescripció dels IBP en el nostre medi està originada per l'ús inadequat en situacions en què no hi ha indicació clínica.¹ Està afavorida per la idea que són un grup de medicaments molt eficaços i que es consideren segurs. Tanmateix, recentment s'ha alertat sobre l'associació entre l'ús d'IBP i el risc incrementat de fractures òssies i dels problemes originats per la interacció que tenen amb altres fàrmacs, com el clopidogrel. És a dir, **els IBP no són innocus i –igual que tots els medicaments– poden plantejar problemes de seguretat.**

Aquesta nova informació sobre els riscos dels IBP obliga a una prescripció raonada i circumscribida a situacions en què hi hagi

una indicació clínica clara, a la dosi mínima eficaç i a reavaluar periòdicament la continuïtat dels tractaments iniciats depenent dels resultats obtinguts, per evitar cronificar la prescripció sense un motiu justificat.

1. EN QUINES INDICACIONS CLÍNiques HAN DEMOSTRAT SER EFICAÇOS ELS IBP?

Els IBP s'utilitzen en el tractament dels trastorns digestius relacionats amb la secreció àcida gàstrica i estan autoritzats per a les indicacions següents:²

1. Tractament de l'úlçera gastroduodenal.
2. Tractament per eradicar l'*Helicobacter pylori*.

3. Tractament inicial i de manteniment de la malaltia per reflux gastroesofàgic (ERGE).
4. Tractament de la síndrome de *Zollinger-Ellison*.

5. Prevenció de l'úlcer gastroduodenal induïda per antiinflamatoris no esteroïdals (AINE) en pacients de risc.

En la taula 1 es mostren les indicacions i les posologies autoritzades per a cada un dels IBP.

Taula 1. Indicacions i posologies autoritzades per als IBP.³

	omeprazole	lansoprazole	pantoprazole	rabeprazole	esomeprazole
Tractament d'úlcer duodenal i gàstrica (2-4 setmanes)	20 mg/dia	30 mg/dia	40 mg/dia	20 mg/dia	–
Prevenció de la recidiva d'úlcer duodenal i gàstrica	20 mg/dia	–	–	–	40 mg/dia
Eradicació d' <i>H. pylori</i> (7 dies)	20 mg cada 12 hores 40 mg/dia	30 mg cada 12 hores	40 mg cada 12 hores	20 mg cada 12 hores	20 mg cada 12 hores
Tractament de l'esofagitis per reflux	20 mg/dia	30 mg/dia	40 mg/dia	20 mg/dia	40 mg/dia
Tractament d'ERGE (4-8 setmanes)	20 mg/dia	15-30 mg/dia	20 mg/dia	10 mg/dia	20 mg/dia
Manteniment d'ERGE (6-12 mesos)	10 mg/dia	15 mg/dia	20 mg/dia	10-20 mg/dia	20 mg/dia
Síndrome de <i>Zollinger-Ellison</i>	Iniciar amb 60 mg/dia, 20-120 mg/dia	Iniciar amb 60 mg/dia i ajustar la dosi	80-160 mg/dia	60-120 mg/dia	40-160 mg/dia
Prevenció d'úlcer gastroduodenal induïda per AINE en pacients de risc (mentre duri el tractament amb AINE)	20 mg/dia	15 mg/dia	20 mg/dia	–	20 mg/dia
Tractament d'úlcer gàstrica induïda per AINE (4-8 setmanes)	20 mg/dia	30 mg/dia	–	–	20 mg/dia

Una condició clínica controlada habitualment amb aquest grup farmacològic és la dispèpsia, malgrat que no hi ha evidència que doni suport a l'ús dels IBP en aquesta indicació de manera rutinària.⁴ Per això,

és imprescindible fer una avaluació adequada del pacient a fi de determinar-ne la causa.

En el cas de la dispèpsia no ulcerosa, la recomanació és optar per mesures higien-

codietètiques i considerar altres grups farmacològics a més dels IBP, com els prokinètics i els antihistamínics H₂ (anti-H₂).⁵ Concretament, en pacients que presentin dispèpsia amb predomini d'ardor o dolor epigàstric per als quals estigui indicada la teràpia farmacològica, es pot valorar la utilització d'un fàrmac anti-H₂ —com la ranitidina— o un IBP.⁶

2. ELS IBP SÓN FÀRMACS SEGURS?

En general, els IBP són fàrmacs segurs i ben tolerats. Tanmateix, recentment s'han publicat alguns estudis que els relacionen amb possibles efectes adversos poc freqüents tot i que potencialment greus, com les fractures osteoporòtiques, la nefritis intersticial aguda i un possible increment del risc d'infeccions entèriques i pulmonars.⁷

L'increment de fractures osteoporòtiques associat a l'ús d'IBP ha motivat l'emissió d'una nota de la *Food and Drug Administration (FDA)* amb la qual es recomana prescriure els IBP en la dosi més baixa i durant el temps més curt possible que permetin la resolució del quadre clínic del pacient.⁸

3. QUAN CAL UTILITZAR ELS IBP EN PROFILAXI?

La utilització preventiva dels IBP és allò que planteja més dubtes. Està justificada clarament per prevenir la gastropatia originada pel tractament amb AINE en pacients amb factors de risc de sagnia; però no està justificada la prescripció per prevenir la gastropatia en pacients polimedicats o majors de 65 anys que no estiguin en tractament amb AINE o altres fàrmacs potencialment gastrolesius.

3.1. QUAN CAL EMPRAR GASTROPROTECCIÓ EN ELS TRACTAMENTS AMB AINE?

La prevenció de la gastropatia associada al tractament amb AINE és un dels motius principals de prescripció d'IBP. La prescripció d'un IBP als pacients en tractament amb AINE està indicada clarament en pacients amb factors de risc de sagnia que compleixin alguna de les condicions següents:^{9,10,11}

- Història prèvia d'úlceres pèptiques, hemorràgia gastrointestinal o perforació gastroduodenal.
- Edat superior als 65 anys.
- Ús concomitant d'anticoagulants orals o glucocorticoides.
- Comorbiditat greu (malaltia cardiovascular, renal o hepàtica greu).
- Tractament prolongat amb AINE en dosis altes.
- Tractament simultani amb àcid acetilsalicílic (AAS) en dosis antiagregants.

Per als pacients en tractament amb AINE però sense factors de risc no es recomana la gastroprotecció, ja que el benefici és petit i no contraresta els riscos ni els costos originats.

La prevenció de la gastropatia per AINE també exigeix una prescripció adequada d'aquests, cosa que inclou utilitzar en el dolor musculoesquelètic fàrmacs alternatius als AINE, com ara el **paracetamol**. Si s'empra algun AINE cal seleccionar el menys gastrolesiu —**ibuprofèn**—, emprar-lo durant el menor temps possible, reduir la dosi a la més baixa que sigui eficaç i suspendre'l si no és estrictament necessari.

3.2. CAL EMPRAR GASTROPROTECCIÓ AMB ELS PACIENTS ANTIAGREGATS?

L'evidència que avala l'ús de la gastroprotecció per prevenir els efectes adversos gastrointestinals associats a l'ús d'antiagregants en pacients amb factors de risc de sagnia és menor que en el cas dels AINE. Segons recomanacions d'experts, l'ús d'IBP podria aportar algun benefici als pacients que presentin algun dels tres factors de risc següents:¹²

- Antecedents d'hemorràgia digestiva.
- Doble antiagregació: tractament simultani amb AAS i clopidogrel.
- Tractament concomitant amb un anticoagulant.

També podria aportar algun benefici als pacients que presentin més d'una de les condicions següents: edat superior a 60 anys, tractament concomitant amb glucocorticoides, símptomes de dispèpsia o ERGE.

4. QUIN ÉS L'IBP D'ELECCIÓ?²

No hi ha evidència que cap dels IBP presenti una eficàcia superior a la resta de les molècules en les indicacions clíniques en les quals s'empren, per la qual cosa es considera que **tots són igualment efectius quan s'empren en dosis equipotents**. D'altra banda, tampoc no sembla que hi hagi diferències en els efectes adversos que poden originar, tot i que l'omeprazole és el més antic i la molècula amb major experiència d'ús.

Cal tenir present que el rabeprazole és l'únic IBP que no té autoritzada en la fitxa tècnica la indicació de prevenció de la gastropatia per AINE, atès que no s'han fet assaigs clínics amb el rabeprazole per a aquesta indicació; per tant, no hi ha evidència que sigui eficaç en aquest context.

L'omeprazole és l'IBP de cost més baix; per això, en igualtat d'eficàcia i seguretat, **l'omeprazole és el fàrmac més eficient i, per tant, l'IBP d'elecció**.

Els IBP es poden considerar **equivalents terapèutics**, de manera que tots són intercanviables per l'omeprazole en dosis equipotents (vegeu la taula 2) per a la gran majoria dels pacients.

Taula 2. Dosis equipotents dels IBP.²

omeprazole	lansoprazole	pantoprazole	rabeprazole	esomeprazole
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. INTERACCIÓ ENTRE EL CLOPIDOGREL I ELS IBP

En els darrers anys s'han publicat nombrosos estudis de tot tipus en els quals es fa palesa la possible interacció entre els IBP i el clopidogrel, la qual cosa podria ocasionar una disminució de l'efectivitat antiagregant d'aquest. La informació sobre les conseqüències clíniques de la interacció prové majorment d'estudis observacionals i de dos assaigs clínics els resultats dels quals han generat controvèrsia (l'assaig COGENT, interromput abans d'hora, i l'anàlisi *post hoc* de l'estudi TRITON-TIMI 38). Els seus resultats són contradictoris i inconsistents respecte a la repercussió clínica de la interacció entre els IBP i el clopidogrel i sobre si hi ha diferències entre els cinc fàrmacs del grup o si, al contrari, es tracta d'un efecte de classe.¹³

Tanmateix, en la darrera nota informativa de l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris (AEMPS)¹⁴ respecte d'això (abril de 2010), que segueix el que estableix una nota prèvia de l'Agència Europea del Medicament (EMA), es desaconsella l'ús concomitant de clopidogrel amb **omeprazole** o **esomeprazole**, atès que es considera provada la interacció entre el clopidogrel i aquests dos fàrmacs. Aquesta recomanació no es fa extensiva a la resta d'IBP diferents de l'omeprazole i l'esomeprazole, ja que, tot i que no es pot descartar completament la interacció, l'evidència disponible fins a aleshores no dona suport a aquesta precaució.

5.1. QUIN ÉS L'IBP D'ELECCIÓ PER ALS PACIENTS QUE PRENGUIN CLOPIDOGREL?

Ja que les agències reguladores (EMA i AEMPS) desaconsellen l'ús concomitant de

clopidogrel amb omeprazole o esomeprazole, la recomanació general d'emprar **omeprazole** com l'IBP d'elecció ha d'excloure els pacients que estiguin en tractament amb clopidogrel.

En tot cas, aquesta excepció afecta un percentatge petit dels pacients tractats amb IBP, per la qual cosa no modifica la selecció d'omeprazole com l'IBP d'elecció en la població general. Així doncs, segons estimacions fetes a partir de la base de dades de facturació de receptes del Servei de Salut, menys del 4 % dels pacients que l'any 2009 varen consumir algun envàs d'IBP estaven en tractament concomitant amb clopidogrel.

Després d'una anàlisi de l'evidència publicada, consideram que el més prudent per als pacients que estiguin en tractament amb clopidogrel i que compleixin els criteris per a la gastroprotecció —els factors de risc de sagnia damunt assenyalats— és seleccionar un IBP diferent de l'omeprazole i de l'esomeprazole. Per això, recomanem emprar **pantoprazole** com el gastroprotector d'elecció per als pacients en tractament amb clopidogrel, ja que és l'IBP més eficient entre els tres no desaconsellats per les agències reguladores.

Tanmateix, aquestes recomanacions són febles a causa de l'escassa evidència científica en què es basen i, atès que no es pot descartar per complet que es doni alguna interacció per a tot el grup dels IBP,¹⁴ recomanem prudència a l'hora de prescriure concomitantment clopidogrel i pantoprazole i que es faci un seguiment estret d'aquests pacients.

Hem d'esmentar que la FDA, en la seva nota informativa de novembre de 2009,¹⁵ recomana —amb un grau d'evidència molt baix— l'ús d'anti-H₂ (llevat de la **cimetidina**) com a alternativa als IBP per a pacients que estiguin en tractament amb clo-

pidogrel i requereixin gastroprotecció. La cimetidina és un inhibidor del CYP2C19; per tant, és susceptible d'interferir en el metabolisme del clopidogrel.

Tanmateix, l'evidència de l'eficàcia dels anti-H₂ en la prevenció de l'hemorràgia digestiva secundària al tractament amb AINE és insuficient i, en tot cas, clarament inferior a la dels IBP, per la qual cosa no recomanem emprar-los en aquest context, llevat de casos excepcionals.

Insistim que les evidències amb què es basen aquestes recomanacions són molt febles i, per tant, susceptibles de ser modificades en cas que es publiquin nous estudis o noves notes informatives de les agències reguladores.

5.2. UNA ALTRA POSSIBLE SOLUCIÓ: FER UNA SELECCIÓ ADEQUADA DE L'ANTIAGREGANT

Per evitar els problemes derivats de la interacció esmentada, cal considerar també la selecció adequada de l'antiagregant per als pacients amb risc cardiovascular. Tal com recull la *Guia Farmacoterapèutica Internivells de les Illes Balears (GFIB)*,¹⁶ l'AAS és l'antiagregant d'elecció i només en els casos contrastats d'intolerància o en teràpia de doble antiagregació es recomana emprar el clopidogrel. Cal tenir present també que **per als pacients amb risc gastrointestinal és més segur utilitzar l'AAS associat a un IBP que emprar clopidogrel.**

6. RESUM DE LES RECOMANACIONS

- ✓ Empra amb prudència els IBP i limitar la prescripció d'aquests als pacients amb una indicació clínica clara. L'ús preventiu dels IBP en pacients en tractament amb AINE o antiagregants s'ha de limitar als que presentin factors de risc gastrointestinal.
- ✓ Per a pacients amb dispèpsia, cal valorar l'ús d'anti-H₂.
- ✓ S'ha de valorar l'ús preferent de paracetamol per al dolor musculoesquelètic. Si està indicat utilitzar-hi un AINE, s'ha de seleccionar el més segur —ibuprofèn— sempre que sigui possible.
- ✓ Cal valorar l'ús d'AAS com a antiagregant d'elecció i recórrer al clopidogrel només en els casos en què estigui justificat.
- ✓ S'ha d'utilitzar l'omeprazole com a IBP d'elecció (llevat del cas de tractament concomitant amb clopidogrel).
- ✓ Per als pacients en tractament amb clopidogrel que compleixin criteris per a la gastroprotecció, cal emprar el pantoprazole com a IBP d'elecció.

Recomanacions elaborades per 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. Farmacèutics de la Direcció Assistencial del Servei de Salut de les Illes Balears i de l'atenció primària de Mallorca, Menorca i Eivissa-Formentera. Data de la darrera revisió: juny de 2010.

Consensuades amb Francesc Puigventós Latorre (Servei de Farmàcia de l'Hospital Universitari Son Dureta) i Beatriz Calderón Hernanz (Servei de Farmàcia de l'Hospital Son Llàtzer).

BIBLIOGRAFIA

- 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 juny 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 juny de 2010].
- ³ Fitxes tècniques.
- ⁴ Ruiz Olivares S, Calderón Hernanz B. Uso generalizado de los inhibidores de la bomba de protones: causas y consecuencias. El Comprimido N° 16, marzo de 2009. <http://www.elcomprimido.com/articulos%20PDF/elcomprimido_n16_cast.pdf> [Consulta: 24 de juny 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 juny 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 juny 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 juny de 2010].
- ⁹ Madrideo 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 juny 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, N° 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 juny 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 juny 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 juny 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 juny de 2010].