



bg

Inhibidors de la bomba de protons: no són “protectors”, són fàrmacs

Els inhibidors de la bomba de protons (IBP) són àmpliament prescrits, sobretot a gent gran. Tot i que són ben tolerats quan s'utilitzen durant setmanes, el seu ús prolongat s'ha associat a efectes adversos greus, com fractures, hipomagnesèmia, infecció i colitis per *Clostridium difficile*, i pneumònia, així com a una possible interacció amb el clopidogrel (vegeu la taula 1).¹ Els resultats d'un estudi recent suggereixen que també poden augmentar el risc de malaltia renal crònica. En aquest número revisem les noves dades sobre aquests riscos i el seu consum a Catalunya, i proposem mesures clíniques per fer-ne un ús més raonable.

Risc de fractura

En un número anterior conclouíem que els resultats de nombrosos estudis en grans poblacions indiquen que l'ús d'IBP augmenta el risc de fractura.² Calculàvem que de les 9.300 fractures de fèmur que ocorren anualment a Catalunya, més de 1.000 podrien ser atribuïbles al consum d'IBP. Els resultats d'una metanàlisi actualitzada de 18 estudis observacionals, amb un total de 244.109 casos de fractura, suggereixen que l'ús d'IBP pot augmentar de manera modesta el risc de fractura de maluc (RR=1,26; IC95%, 1,16-1,36), vertebral (RR=1,58; IC95%, 1,38-1,82) i de qualsevol localització (RR=1,33; IC95%, 1,15-1,54), sense diferències significatives segons la durada.³ El tractament prolongat amb IBP en

dones d'edat avançada també s'ha associat a una incidència del doble de risc de caiguda i d'ingrés per fractura.^{4,5}

S'han suggerit diversos mecanismes:

- una **disminució de l'absorció de calci** secundària a la hipoclorhídria induïda pels IBP,
- un possible **efecte directe sobre la mineralització òssia** (sobre la bomba de protons dels osteoclasts),
- el **dèficit de vitamina B12** per malabsorció amb l'ús prolongat d'IBP i la consegüent neuropatia perifèrica i augment del risc de caure, i
- l'hipoparatiroidisme i la hipocalcèmia secundaris a la **hipomagnesèmia**, conseqüència també de la malabsorció del magnesi.⁶

Taula 1. Magnitud del risc dels principals efectes adversos dels inhibidors de la bomba de protons observats en els estudis publicats.

Estudi	Efecte advers	OR ajustat (IC95%)
Lazarus, 2015	Malaltia renal crònica	1,50 (1,11-1,90)
Antoniou, 2015	Malaltia renal aguda Nefritis intersticial aguda	2,52 (2,27-2,79) 3,00 (1,47-6,14)
Cheungpasitporn, 2015	Hipomagnesèmia	1,43 (1,08-1,88)
Kwok, 2012	Colitis per <i>C. difficile</i>	1,74 (1,47-2,85)
Lambert, 2015	Pneumònia comunitària	1,49 (1,16-1,92)
Zhou, 2015	Fractura òssia	1,33 (1,15-1,54)
Grönhagen, 2012	Lupus cutani	2,9 (2,0-4,0)

(Adaptat de Schoenfeld et al).¹

Hipomagnesèmia

Quan és greu, la hipomagnesèmia pot donar lloc a debilitat muscular, tetània, arítmies cardíques i convulsions, i possiblement afavoreix que la funció renal no es recuperi després d'una alteració renal aguda. L'any 2011 l'FDA va alertar de casos notificats d'hipomagnesèmia en pacients tractats amb IBP durant períodes prolongats, que no milloraven amb els suplementos de magnesi sols i que van requerir la suspensió de l'IBP.⁷ El dèficit de magnesi provoca hipoparatiroidisme, que és un factor conegut d'osteoporosi, de manera que la hipomagnesèmia podria contribuir també a incrementar el risc de fractura.⁸ Una metanàlisi de nou estudis observacionals amb gairebé 109.800 participants va mostrar que els tractats amb IBP tenien un risc d'hipomagnesèmia un 40% més alt.⁹

Infecció per *C difficile* i pneumònia

En reduir l'acidesa gàstrica, els IBP poden promoure la colonització bacteriana al tub digestiu i augmentar el risc d'**infecció per *C difficile***. L'any 2012 l'FDA va alertar-ne, després que en una metanàlisi de 39 estudis s'hi observés un **augment d'un 74%** del risc d'infecció per *C difficile*, i de 2,5 vegades del risc d'infecció recurrent entre els usuaris d'IBP.¹⁰

La reducció de l'acidesa gàstrica i l'augment de la colonització bacteriana a l'estómac relacionats amb l'ús d'IBP també poden incrementar el risc de **pneumònia**. Una metanàlisi de cinc estudis observacionals va mostrar un **increment de 34%** del risc de pneumònia comunitària.¹¹ En una nova metanàlisi, amb 26 estudis, s'hi va registrar un **increment de 50%** del risc de pneumònia comunitària i de 60% del d'ingrés per pneumònia comunitària.¹²

Malaltia renal

L'ús d'IBP s'ha associat a un augment del risc de malaltia renal, possiblement a causa d'una **nefritis intersticial aguda (NIA)**.¹³ En dos estudis recents les taxes de malaltia renal aguda i de NIA van ser entre 2 i 3 vegades més altes, respectivament, en usuaris d'IBP que en els no usuaris.^{14,15}

La majoria de casos de NIA en persones d'edat avançada són secundaris a fàrmacs, sobretot a IBP i antibiòtics, mentre que els de causa autoimmunitària o sistèmica són rars. En un estudi en pacients amb NIA, els d'edat avançada pre-

sentaven significativament més NIA induïda per medicaments (87%, comparat amb 64%) i per IBP (18%, comparat amb 6%) que els joves.¹⁶

L'exposició a IBP també s'associa a més risc de **malaltia renal crònica**. En més de 10.000 pacients seguits durant una mitjana de 14 anys, els exposats a IBP van mostrar un risc de malaltia renal crònica un 50% més alt.¹⁷ En un altre estudi de cohorts amb 173.321 nous usuaris d'IBP i 20.270 d'antihistamínic H₂, el risc de malaltia renal crònica en els tractats amb IBP va ser un 28% més alt que amb els antihistamínic H₂.¹⁸

Demència?

Els resultats d'alguns estudis observacionals recents han associat l'ús d'IBP a un augment del risc de demència. En un estudi alemany amb 2.911 persones d'edat avançada, l'ús d'IBP es va associar a un **augment d'un 33% del risc de demència i d'un 44% de malaltia d'Alzheimer**.¹⁹ En un altre estudi, també recent, amb prop de 74.000 persones de 75 anys o més sense demència, l'ús d'IBP es va associar a un augment de 44% del risc de demència.²⁰

Un estudi observacional que associï l'exposició a IBP a un risc de demència fa pensar gairebé automàticament en un biaix de selecció: el consum d'IBP es concentra en gent gran i vulnerable, i per tant és lògic que apareguin més diagnòstics de demència en els exposats a IBP, sense que això impliqui una relació de causalitat. No obstant, s'ha demostrat que els IBP poden creuar la barrera hematoencefàlica, i en models animals hi augmenten la producció de beta amiloide. També s'ha plantejat que la hipovitaminosi B₁₂ causada pels IBP podria augmentar el risc de demència. Atesa l'elevada prevalença de l'ús prolongat d'aquests fàrmacs en la gent gran, un petit increment del risc podria tenir un fort impacte.

Interacció amb el clopidogrel?

Continua la polèmica de si l'addició d'un IBP reduiria l'efecte antiagregant del clopidogrel. Els resultats dels estudis han estat discordants. En una revisió sistemàtica de 31 estudis observacionals i quatre assaigs clínics s'hi va observar que la morbimortalitat cardiovascular era un 30% més alta en els tractats amb IBP que en els no tractats, però en cap dels quatre assaigs clínics no es va observar aquest augment.²¹ En un altre assaig clínic recent tampoc no s'hi han observat diferències entre els tractats amb IBP i els no tractats.²² Ateses les limitacions dels estudis observacionals, la rellevància clínica

d'aquesta interacció ha estat qüestionada. A més, tot i que s'ha suggerit que alguns IBP amb escassa o nul·la activitat inhibidora del CYP2C19, com el pantoprazol, el lansoprazol i l'esomeprazol, podrien ser segurs en combinació amb clopidogrel, els resultats dels estudis realitzats no han mostrat diferències entre ells.²³ Recordem que el clopidogrel té indicacions limitades, i que la doble antiagregació plaquetària només està indicada en pacients seleccionats, durant períodes definits (6 mesos després d'un infart i de la col·locació d'un stent).²⁴

Lupus eritematós cutani subagut

Recentment s'han publicat alguns casos de lupus eritematós cutani subagut (LECS) en pacients tractats amb IBP.²⁵ En un estudi suec de casos i controls s'hi va observar que el risc era tres vegades més alt en els tractats amb un IBP que en la població general.^{26,27}

Ús d'IBP a Catalunya

Entre 2000 i 2012, a Espanya el consum d'IBP va passar de 21 a 131 DDD per 1.000 habitants i dia (increment de 310%).

L'any 2014 a Catalunya 1.424.684 persones (19% de la població) van rebre un IBP, a una mitjana de 7,2 envasos en 12 mesos (prop de 300 milions de dosis diàries definides). **Un 57%**

de la població de més de 65 anys i un 10,1% dels menors de 65 anys pren un IBP de manera crònica. La concentració del consum en la gent gran suggereix que les indicacions principals dels IBP no són malalties digestives.

Amb aquestes xifres de consum, qualsevol efecte advers de baixa incidència pot tenir un impacte sanitari rellevant: una incidència d'1 per 1.000 es traduiria en més de 1.400 casos. Com que el consum es concentra en la gent gran, el nombre de víctimes deu ser més elevat.

En els més grans de 65 anys es considera indicat l'ús d'un IBP quan prenen un AINE de manera simultània. També podria estar indicat en els que prenen un anticoagulant, un antiagregant o un corticoide de manera simultània. No obstant, només un 19% dels usuaris d'IBP de més de 65 anys pren un AINE. Un 9,1% pren un anticoagulant, un 36,1% un antiagregant i un 5,3% un corticoide; en conjunt un 60,7% pren algun d'aquests fàrmacs.

Conclusions

A Catalunya el consum d'inhibidors de la bomba de protons (IBP) és dels més elevats del món. Sovint és injustificat. Aquests fàrmacs són sovint esmentats per la propaganda farmacèutica, els ciutadans, els professionals i les guies de pràctica clínica com a "protectors gàstrics", un terme equívoc que denota que només se'n pot esperar un efecte beneficiós general i indefinit. Molts

Resum

- Catalunya és un dels principals consumidors d'inhibidors de la bomba de protons (IBP). Cada any en rep gairebé un milió i mig de persones. Gairebé un 60% dels més grans de 65 anys rep tractament crònic amb un IBP.
- Els IBP no són "protectors gàstrics", sinó fàrmacs d'eficàcia demostrada en el tractament de la malaltia ulcerosa gastroduodenal i altres patologies, que també poden tenir múltiples efectes indesitjats, sobretot quan es prenen per períodes prolongats. **Lluny de ser protectors, en molts pacients hi incrementen el risc de malalties greus.**
- Els IBP no són més eficaços que els antihistamínics H₂ per al tractament de la dispèpsia no ulcerosa, en la qual, a diferència dels antihistamínics H₂, tarden uns dies a tenir un efecte diferenciat del de placebo.
- Una proporció important dels pacients que reben IBP no els necessita, i obtindrà un efecte beneficiós si deixa de prendre'ls.
- No hi ha proves derivades d'assaigs clínics que indiquin que les dosis de més de 20 mg al dia siguin més eficaços que les de 20 mg al dia. Tampoc no hi ha proves de la superioritat d'algun dels IBP sobre els altres.
- Quan es decideixi retirar-los, convé tenir en compte que poden tenir efectes simptomàtics de rebot, i que pot ser adequada una pauta de retirada progressiva (10 mg al dia durant unes setmanes; hi ha formes farmacèutiques de 10 mg).
- Molt sovint es prescriu un IBP a l'alta hospitalària. Algunes guies de pràctica clínica els recomanen en situacions en les quals no estan justificats. Convé revisar aquestes pràctiques, i limitar l'ús d'IBP als pacients que els necessitin realment.

pacients els prenen per motius inespecífics; la majoria no els necessita. Convé avaluar la presència (o en tot cas el curs clínic) de la suposada patologia que en va motivar la prescripció: sovint els símptomes de dispèpsia o de reflux gastroesofàgic són llunyans en el temps, i poden millorar amb mesures senzilles com evitar els menjars copiosos i més indigestos, sobretot poc temps abans d'anar a dormir, i les posicions i el vestit que exerceixen pressió sobre l'abdomen.

Atesos els riscos associats al tractament prolongat amb IBP, abans de prescriure'ls cal recomanar modificacions practicables de l'estil de vida, i valorar-ne la relació benefici-risc en cada pacient. Els antihistamínics H₂ poden ser una alternativa adequada. En pacients amb reflux gastroesofàgic simptomàtic, úlcera pèptica o dispèpsia greu, els efectes beneficiosos superen clarament els riscos, sobretot si el tractament no dura més d'unes setmanes. No obstant, en el tractament de símptomes lleus i per a la prevenció de l'hemorràgia gastrointestinal en pacients de baix risc, els efectes indesitjats potencials poden tenir més repercussió que els efectes beneficiosos.

Molts pacients reben un IBP sense una indicació clara, per exemple per a símptomes inespecífics o remots de dispèpsia o d'acidesa que es van resoldre fa temps. En aquests casos és preferible retirar-los de manera progressiva, a fi de determinar si cal un tractament simptomàtic.

En els pacients tractats durant un llarg període, és recomanable vigilar la funció renal i les concentracions de magnesi, així com considerar un antihistamínic H₂ com a possible alternativa en els que presentin factors de risc dels efectes adversos esmentats en aquesta revisió.

Bibliografia

1. Schoenfeld AJ, Grady D. JAMA Intern Med 2016;176:172-74.
2. Anònim. Butll Groc 2012;25:5-8.
3. Zhou B, Huang Y, Li H, Sun W, Liu J. Osteoporos Int 2016;27:339-47.
4. Lewis JR, Barre D, Zhu K, et al. J Bone Miner Res 2014;29:2489-97.
5. Thaler HW, Sterke CS, van der Cammen TJ. J Nutr Health Aging 2016;20:77-81.
6. Byreddy DV, Bouchonville II MF, Lewiecki EM. Climateric 2015;18 (Suppl 2):39-46.
7. Anònim. Butll Farmacovigilància Catalunya 2011;9:5-6.
8. Moreira GA, Weber T. Arch Intern Med 2010;170:1776.
9. Cheungpasitporn W, Thongprayoon C, Kittanamongkolchai W, et al. Ren Fail 2015;37:1237-41.
10. Kwok CS, Arthur AK, Anibueze CI, Singh S, Cavallazzi R, Loke YK. Am J Gastroenterol 2012;107:1011-19.
11. Eom CS, Jeon CY, Lim JW, Cho EG, Park SM, Lee KS. CMAJ 2011;183:310-19.
12. Lambert AA, Lam JO, Paik JJ, Ugarte-Gil C, Drummond MB, Crowell TA. PLoS One 2015;10:e0128004.
13. Sierra F, Suarez M, Rey M, Vela MF. Aliment Pharmacol Ther 2007;26:545-53.
14. Antoniou T, Macdonald EM, Hollands S, et al. CMAJ Open 2015;3:E166-71.
15. Klepser DG, Collier DS, Cochran GL. BMC Nephrol 2013;14:150.
16. Muriithi AK, Leung N, Valeri AM, et al. Kidney Int 2015;87:458-64.
17. Lazarus B, Chen Y, Wilson F, et al. JAMA Intern Med 2016;176; 238-46.
18. Xie Y, Bowe B, Li T, Xian H, Balasubramanian S, Al-Aly Z. J Am Soc Nephrol 2016; 14 abril.
19. Haenisch B, von Holt K, Wiese B, et al. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci 2015;265:419-28.
20. Gomm W, von Holt K, Thomé F, et al. JAMA Neurol 2016;73:410-16.
21. Melloni C, Washam JB, Jones WS, et al. Circ Cardiovasc Qual Outcomes 2015;8:47-55.
22. Gargiulo G, Costa F, Ariotti S, et al. Am Heart J 2016;174:95-102.
23. Sherwood MW, Melloni C, Jones WS, Washam JB, Hasselblad V, Dolor RJ. J Am Heart Assoc 2015;4:e002245.
24. Quant ha de durar el tractament antiagregant plaquetari doble després d'un infart? TeraplCS 2016; núm. 10, març.
25. Anònim. Butll Farmacovigilància Catalunya 2015;13:17-18.
26. Grönhagen CM, Fored CM, Linder M, Granath F, Nyberg F. Br J Dermatol 2012;167:296-305.
27. Otani IM, Banerji A. Curr Allergy Asthma Rep 2016;16:17.

Director Joan-Ramon Laporte. **Redactora en cap** Montserrat Bosch.

Comitè de redacció M Bosch, I Danés, R Llop.

Comitè editorial A Agustí, C Asensio, JM Castel, G Cereza, E Diogène, A Figueras, I Fuentes, L Ibáñez, D Rodríguez, X Vidal.

Maquetació C Figuerola

Fundació Institut Català
de Farmacologia



© Fundació Institut Català de Farmacologia. Hospital Universitari Vall d'Hebron, P Vall d'Hebron 119-129, 08035 Barcelona. Tel. 93 428 30 29. Fax 93 489 41 09. www.icf.uab.cat. La Fundació Institut Català de Farmacologia és independent dels laboratoris farmacèutics i de les administracions sanitàries. No té finalitats de lucre i promou un ús saludable dels medicaments.

Els articles i notes publicats a Butlletí Groc no poden ser utilitzats per a anuncis, publicitat o altra promoció de vendes, ni poden ser reproduïts sense autorització escrita.

ISSN 0214-1922 - Dipòsit legal: B-20.962-88

Les peticions de subscripció d'estudiants, que són gratuïtes, s'han de dirigir a la Fundació Institut Català de Farmacologia (envieu-nos document acreditatiu).



Centre Col·laborador de l'OMS
per a la Recerca i la Formació
en Farmacoepidemiologia



Hay una versión de este boletín en castellano. Si desea recibir información de manera regular en castellano, comuníquelo a la Fundació Institut Català de Farmacologia.