



## Uso de inhibidores de la secreción ácida en adultos mayores.

Dres Stefano Fabbiani y Alejandro Goyret.

Los inhibidores de la secreción ácida gástrica (ISG) incluyen fármacos antisecretores que actúan en alguno de los tres secretagogos más importantes que estimulan la generación y secreción de hidrogeniones por la célula parietal gástrica: acetilcolina, gastrina e histamina. Los grupos terapéuticos que actúan modulando estos secretagogos son los antagonistas de receptores de histamina de tipo H<sub>2</sub>; y los inhibidores de la bomba de protones, que ejercen su efecto modulando la vía final común: la bomba de intercambio de hidrógeno/potasio dependiente de ATP, presente en la superficie de la célula parietal.(1-3)

Los IBP son los más utilizados por su mayor eficacia para contrarrestar la acidez gástrica.<sup>2</sup> Se utilizan en enfermedades relacionadas con la secreción ácida gástrica, donde han demostrado ser más eficaces que otros antiulcerosos como los antihistamínicos-H<sub>2</sub>, así como en la prevención de gastropatías secundarias a fármacos. Como inhibidores de la secreción ácida, en ficha técnica, sólo están indicados para la prevención de la úlcera gastroduodenal inducida por AINE en pacientes de riesgo.(4)

Los fármacos que integran estos dos grupos terapéuticos son a menudo denominados y promocionados por la industria farmacéutica, usuarios, profesionales y guías de práctica clínica como "gastroprotectores", lo que implica que serían fármacos "útiles para proteger el estómago" y "sin riesgo", de los cuales sólo se consideran sus efectos beneficiosos. Entre los efectos adversos de los antihistamínicos, a pesar de ser poco frecuentes, se describen los gastrointestinales (diarrea, estreñimiento), cefalea, mareos, confusión, desorientación, agitación, alucinaciones y convulsiones, en particular los dos últimos a dosis elevadas, en adultos mayores y especialmente con el uso de cimetidina. Por su parte, los IBP en general son bien tolerados, aunque pueden producir cefalea, efectos gastrointestinales como dolor abdominal, estreñimiento, diarrea, meteorismo, náuseas, vómitos y pólipos benignos de las glándulas fúndicas. Sin embargo, cuando se utilizan por tiempos prolongados se han asociado a efectos adversos graves, como fracturas, hipomagnesemia, neumonía e infección y colitis por *Clostridium difficile*.(1-5)

El uso injustificado de los IBP como "gastroprotectores" y por ser considerados eficaces para el alivio sintomático de la acidez constituyen una causa frecuente de automedicación y sobreconsumo. En nuestro país los de más frecuente uso son de venta sin receta (bajo control médico recomendado), lo que también favorece la automedicación.<sup>6</sup> Múltiples estudios nacionales e internacionales evidencian un elevado consumo de estos medicamentos, tanto a nivel hospitalario como ambulatorio.(4,5) Asimismo, la polifarmacia conlleva con frecuencia la prescripción de inhibidores de la secreción gástrica, no existiendo evidencia que sustente esta práctica.(7)



Desde el punto de vista de la epidemiología y la metodología científica, la "protección" es una medida de asociación que se basa en la comparación de incidencias, e implica la disminución de la frecuencia de aparición de cierta enfermedad o evento frente a la exposición a un factor protector.<sup>8</sup> El objetivo de la "gastroprotección" entonces es disminuir la incidencia de hemorragias gastrointestinales (GI) graves. La incidencia de la hemorragia digestiva es de 48 a 160 casos por cada 100.000 adultos, de las cuales un tercio se deben al uso de antiinflamatorios no esteroideos (AINE), aproximadamente un 1,5% anual.<sup>(9-10)</sup> Esta baja incidencia determina que no sea racional ni eficiente tratar a todas y todos los pacientes por lo que se debe evaluar el riesgo.

Entre los factores de riesgo de hemorragia digestiva alta se encuentran edad igual o superior a 60 años, tabaquismo, alcoholismo, dispepsia, uso simultáneo de dos AINE (incluido el ácido acetilsalicílico; AAS, a dosis antiagregantes), antecedente de úlcera gastroduodenal previa, comorbilidad grave (diabetes mellitus, cirrosis, hipertensión portal y hepatitis crónica), la presencia de infección por *Helicobacter pylori* y administración concomitante de corticoides, antiagregantes, o anticoagulantes.<sup>(11-12)</sup>

Surgen de estos factores de riesgo que las y los pacientes adultos mayores podrían presentar un riesgo GI aumentado dado que la comorbilidad con otros factores de riesgo es frecuente en esta población, sumado a alteraciones farmacodinámicas y farmacocinéticas como consecuencia de la edad, que generan variabilidad en la respuesta a los medicamentos.

A nivel farmacocinético todos los procesos cambian. Con respecto a la absorción disminuye el vaciado gástrico, la motilidad gastrointestinal y el flujo sanguíneo enteral, lo cual hace que se pueda retrasar y/o reducir la absorción de medicamentos por vía oral. La distribución puede verse afectada por cambios en la composición corporal de los adultos mayores; es así que los fármacos hidrosolubles, como la mayoría de los AINE, tienden a disminuir su volumen de distribución y alcanzar concentraciones plasmáticas mayores. El metabolismo hepático tiende a disminuir por reducción de la masa hepática funcional y declinación de la capacidad enzimática a nivel del sistema del citocromo P450, aunque no es clara la relevancia clínica de este hecho. La eliminación por excreción renal también se ve disminuída debido a una reducción progresiva de la cantidad de glomérulos funcionantes y del flujo sanguíneo renal.<sup>(1,2,13-14)</sup>

Desde el punto de vista farmacodinámico, los adultos mayores presentan una menor densidad receptorial con una menor sensibilidad de los mismos; además de la existencia de un deterioro progresivo en los mecanismos homeostáticos compensatorios.<sup>(1,2,13,14)</sup>

En la patogenia de la enfermedad ulcerosa péptica (EUP) se produce un desequilibrio entre las defensas de la mucosa y la hipersecreción ácida. La hiperacidez gástrica puede deberse a infección por *H. pylori*, hiperplasia de células parietales, respuestas secretoras excesivas o deterioro de la inhibición de los mecanismos estimuladores. En el adulto mayor, la gastritis y sus complicaciones se produce fundamentalmente por una reducción de la síntesis de mucinas y no tanto por una hipersecreción ácida gástrica.<sup>(15)</sup>



Las alteraciones mencionadas, en pacientes con comorbilidades y que reciben múltiples medicamentos podría colaborar al riesgo GI en adultos mayores, en particular en los tomadores crónicos de AINE. En estudios epidemiológicos se ha observado que la incidencia de hemorragia digestiva ha disminuido en la población general, mientras que la hospitalización y mortalidad por úlcera péptica permanece elevada en adultos mayores. De tal manera, el riesgo de hemorragia digestiva alta es 5,5 veces superior en comparación con controles.(16)

Los adultos mayores también son pacientes con mayor riesgo cardiovascular, producto de la edad y las comorbilidades frecuentemente asociadas (hipertensión, diabetes, etc). Además, la frecuencia de uso de AAS en la prevención cardiovascular en esta población es alta, lo que supone ésta indicación de uso de ISG en estos pacientes cuando se les prescribe un AINE distinto de AAS.(16)

Por lo antes expuesto, la población anciana es una población de riesgo gastrointestinal y cardiovascular. Por lo tanto se debe evaluar la relación beneficio/riesgo de la prescripción de ISG en este escenario clínico. Según Sostres C. y Lanás Á., los adultos mayores deberían recibir prescripción de IBP cuando reciban un AINE tradicional o coxib; o en casos de historia previa ulcerosa; mientras que en caso de evento cardiovascular previo deben evitarse los coxibs (utilizados para disminuir el riesgo GI).(16)

En una revisión Cochrane publicada en el año 2002 se observó que sólo misoprostol a dosis de 200 mcg/6 horas ha demostrado reducir las complicaciones graves frente a placebo, pero su uso es limitado dada su mala tolerancia. En ensayos clínicos posteriores, no se detectaron diferencias estadísticamente significativas en la recurrencia de sangrado entre omeprazol más diclofenac (6,4%) y celecoxib (4,9%) en pacientes con antecedente de úlcera.(5,18)

No existen diferencias significativas entre IBP y misoprostol a dosis plenas en la prevención de úlceras. No hay disponibles estudios de eficacia comparativa entre los distintos IBP, ni en prevención de complicaciones ni de úlceras endoscópicas, dado que no existe una correlación entre síntomas y lesiones endoscópicas, ni úlceras endoscópicas y complicaciones graves.(5) Los IBP presentan gran variabilidad interindividual en la efectividad antisecretora y de alivio sintomático, en particular a dosis bajas. Si bien a dosis altas se se ha descrito menor variabilidad, el uso de dosis más altas no se correlaciona con mejores resultados clínicos en casos leves.(1,2) A las dosis recomendadas, todos los IBP tienen una eficacia similar.(2) En un metanálisis que evaluó su eficacia medida por pHmetría (no por resultado clínico), los IBP demostraron ser equivalentes.(18) Omeprazol es el IBP con mayor experiencia de uso por ello es el fármaco más eficiente del grupo y el IBP de elección.(5,17)

## **Efectos a largo plazo**

La supresión de la secreción ácida a largo plazo provoca hipergastrinemia, sobrecrecimiento bacteriano a nivel intestinal y déficit de algunos nutrientes por su necesidad de un medio ácido para su absorción. Por lo tanto, se han descrito efectos adversos por uso a largo plazo de los ISG, como las lesiones premalignas a nivel gástrico, fracturas óseas y trastornos neurológicos



por déficit de vitamina B12 por el uso de IBP, hipomagnesemia; y el aumento de la incidencia de infecciones entéricas y respiratorias para ambos grupos.(1,2,20,21)

Se ha reportado que los IBP podrían promover la aparición de lesiones premalignas en el estómago, que posteriormente podrían aumentar la aparición de cáncer gástrico. Una revisión Cochrane del año 2014 estableció que no hay evidencia suficiente para asociarlos a la aparición de lesiones precancerosas. Sin embargo, se observó un mayor riesgo de hiperplasia de las células que recubren el estómago, que se considera un trastorno previo posible al carcinoma gástrico (un tumor en general benigno), de incierta trascendencia clínica.(22) Un reciente estudio de cohortes de una base de datos poblacional del Reino Unido, con un seguimiento de 5 años, incluyó pacientes de 40 años o más que recibieron IBP o anti-H2 al menos un año. Se excluyeron pacientes con antecedente de cáncer gástrico, síndromes de cáncer hereditarios y síndrome de Zollinger-Ellison. Se evidenció un 45% más de riesgo de cáncer gástrico con el uso de IBP en comparación con anti-H2 (HR 1.45; IC 95%: 1.06-1.98).(23)

En cuanto a las fracturas óseas, se han planteado 2 posibles mecanismos: la hipergastrinemia con el consecuente aumento de la liberación de histamina (podría aumentar la diferenciación de los precursores de osteoclastos) e hiperparatiroidismo; y la hipoclorhidria y aumento del pH gástrico que reduce la ionización del calcio disminuyendo su absorción.19 Dos revisiones narrativas publicadas en 2022 sugieren un posible aumento del riesgo de fracturas óseas por el uso de IBP, sin poder determinar una clara asociación causal.(24,25)

En relación al déficit de vitamina B12 y el desarrollo de trastornos cognitivos no ha sido asociado con solidez metodológica dada la escasez y baja calidad de los datos disponibles.(26)

Se ha asociado el uso de IBP a largo plazo con hipomagnesemia, cuyo mecanismo y prevalencia se desconocen. La evidencia surge de estudios en donde las y los pacientes recibieron IBP durante mínimo un año, por lo que la toma durante cortos periodos no disminuiría los niveles de magnesio. A pesar de no conocerse la frecuencia de este efecto adverso al poder pasar desapercibido, las agencias de medicamentos española y estadounidenses (AEMPS y FDA, respectivamente) recomiendan controles de magnesemia al inicio del tratamiento y en uso prolongado de IBP y en pacientes que reciben concomitante otros fármacos con riesgo de hipomagnesemia.(26)

Sobre la mayor incidencia de infecciones respiratorias (fundamentalmente neumonía comunitaria) y entéricas, tanto por el uso de IBP como anti-H2, el incremento de riesgo de neumonía es bajo, siendo relevante únicamente en tratamientos de corta duración, durante el primer mes y en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). La evidencia surge de estudios retrospectivos de casos y controles con factores de confusión de difícil manejo e interpretación, por lo que no es posible establecer una clara asociación. Sobre las infecciones entéricas, la mayor asociación se ha descrito con la infección por *C. difficile*, aunque la evidencia que la avala tiene ciertas limitaciones (no se describe duración del tratamiento con IBP, comorbilidades, edad avanzada, etc.) La ausencia de estudios de mayor calidad científica no permite establecer asociación con otras infecciones entéricas.(26)



Otro aspecto importante a mencionar es que alrededor de un 30% de los pacientes presentan mala adherencia al uso de ISG, aumentando así el riesgo de sangrado digestivo. Las causas más frecuentes de mala adherencia son el olvido de tomar la medicación, el rápido alivio sintomático, el tratamiento a corto plazo y la aparición de efectos secundarios.(16)

## Conclusiones

Los fármacos inhibidores de la secreción ácida gástrica no son "gastroprotectores", sino fármacos de eficacia demostrada en el tratamiento de la enfermedad úlcero-péptica y otras patologías. Sin embargo, pueden conllevar riesgo de uso y lejos de ser protectores, pueden incrementar el riesgo de enfermedades graves en algunos grupos de pacientes, como los adultos mayores.

Las personas adultas mayores tienen, en general, riesgo tanto a nivel cardiovascular como gastrointestinal, cuyo mecanismo gastrolesivo no se basa tanto en la hipersecreción ácida sino por una involución de los mecanismos de defensa. Por lo tanto, el uso de estos fármacos puede conllevar riesgos, sobre todo por el sobreuso y consumo prolongado. Es necesaria entonces una evaluación del beneficio-riesgo de la prescripción de los ISG en adultos mayores, y considerar su desprescripción (con descenso gradual de dosis para evitar la hipersecreción ácida de rebote) en caso de uso inadecuado.

Es importante recordar que el uso de los ISG asociado a los AINE debe ser con precaución en esta población, y de prescribirse cualquiera de ambos grupos terapéuticos, debe tomarse a las dosis mínimas eficaces, utilizar los AINE de vida media corta en plasma, y valorar el uso de coxib asociado a IBP si el riesgo cardiovascular no es muy alto y el paciente no ha tenido ningún evento cardiovascular previo.

## Bibliografía

1. Goodman & Gilman. Farmacoterapia de la acidez gástrica, úlceras pépticas y enfermedad por reflujo gastroesofágico. Las bases farmacológicas de la terapéutica. 12ª edición; McGraw-Hill; p 12.
2. Jesús Flórez. Farmacología de la secreción gastrointestinal y de la ulceración mucosa digestiva. Farmacología humana. 6ª edición; Elsevier Masson; p 15.
3. Malgor,L.; Valsecia, M.E. (2000) Capítulo 3. Drogas usadas en la modulación de la función gastrointestinal. En: Farmacología Médica. 2da ed.
4. Inhibidores de la Bomba de Protones: Recomendaciones de Uso. (2016). Información Farmacoterapéutica de la Comarca INFAC. Vol. 24, p 12.
5. Inhibidores de la bomba de protones: no son "protectores", son fármacos. (2016). Boletín de Farmacovigilancia de Catalunya. Nº 1, Vol. 29, p 4.
6. Ministerio de Salud Pública. Listado de Medicamentos. Recuperado el 8 de junio del 2023 de <https://listadomedicamentos.msp.gub.uy>
7. Aguilera Castro L, Martín de Argila de Prados C, Albillos Martínez A. Consideraciones prácticas en el manejo de los inhibidores de la bomba de protones. Rev Esp Enferm Dig 2016;108:145-153.



8. Ketzoian C. (2004). Estadística Médica. Montevideo, Uruguay: Oficina del Libro FEFMUR.
9. Álvarez-Ibáñez C. Guerra-García MM. Evolución de la incidencia de la hemorragia digestiva alta en España en relación con el consumo de antiulcerosos. *Aten Primaria*. 2012 Aug; 44(8): 478–484. Published online 2012 May 31. Spanish. doi: 10.1016/j.aprim.2012.01.004
10. Prevención de la gastropatía por AINE. (2003). *Información Farmacoterapéutica de la Comarca INFAC*. N°7, Vol. 11, p 6.
11. Clínica de Gastroenterología - Hospital de Clínicas. Facultad de Química. Resumen de las recomendaciones sobre indicaciones y uso-administración de los inhibidores de la secreción ácida en el Hospital de Clínicas. (2016). <https://gastro.hc.edu.uy>
12. Chimbaco D. Leal MA. González JP. Caviedes G. (2014). Factores relacionados a hemorragia gastrointestinal alta en pacientes de la unidad de cuidados intensivos pese a la profilaxis. *Revista Médica de Risaralda*, 20(1), 9-13.
13. de Angulo, N, Fernández, M, Izquierdo, M, Lopez, A, Núñez, S, Sosa, A, Castro, M, Edelman, A, Fabbiani, S y Goyret, A. (2022.). Utilización de psicofármacos potencialmente inapropiados en adultos mayores: Estudio en dos prestadores de salud de Uruguay durante 2019. EN: *Anales de la Facultad de Medicina*. 2022; 9(s). 8 p.
14. Cabral S. Goyret A. Uso racional de medicamentos en el adulto mayor. Primera parte: conociendo la carga anticolinérgica. (2019) *Boletín farmacológico*. N°1, Vol 10.
15. Robbins & Cotran. *Tubo digestivo. Patología estructural y funcional*. 10a ed; Elsevier; p 70.
16. C. Sostres, Á. Lanas. Gastroprotección en el paciente de edad avanzada: cuándo y cómo. *Rev Esp Geriatr Gerontol*. 2012;47(3):93–95.
17. Inhibidores de la Bomba de Protones: Recomendaciones de Uso. (2016). *Información Farmacoterapéutica de la Comarca INFAC*. Vol. 24, p 12.
18. Rostom A, Dube C, Wells G, Tugwell P, Welch V, Jolicoeur E, McGowan J. Prevention of NSAID-induced gastrointestinal ulcers (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 1, 2003. Oxford: Update Software
19. Graham DY, Tansel A. Interchangeable Use of Proton Pump Inhibitors Based on Relative Potency. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2018;16(6):800-808.e7. doi:10.1016/j.cgh.2017.09.033
20. Lespessailles, E., & Toumi, H. (2022). Proton Pump Inhibitors and Bone Health: An Update Narrative Review. *International journal of molecular sciences*, 23(18), 10733. <https://doi.org/10.3390/ijms231810733>
21. Bendezú RA. Efectos a largo plazo de los inhibidores de bomba de protones. (2012). *Revista Andaluza de Patología Digestiva*. N°1, Vol 35, p 6.
22. Song H, Zhu J, Lu D. Long-term proton pump inhibitor (PPI) use and the development of gastric pre-malignant lesions. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014, Issue 12. Art. No.: CD010623
23. Abrahami D, McDonald EG, Schnitzer ME, et al. Proton pump inhibitors and risk of gastric cancer: population-based cohort study. *Gut* 2022;71:16-24.



24. Thong, B. K. S., Ima-Nirwana, S., & Chin, K.-Y. (2019). Proton Pump Inhibitors and Fracture Risk: A Review of Current Evidence and Mechanisms Involved. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 16(9), 1571. doi:10.3390/ijerph16091571
25. Chinzon, D., Domingues, G., Tosetto, N., & Perrotti, M. (2022). Safety of long-term proton pump inhibitors: facts and myths. *Archivos de gastroenterología*, 59(2), 219–225. <https://doi.org/10.1590/S0004-2803.202202000-40>
26. de la Coba C., et al. Efectos adversos de los inhibidores de la bomba de protones: revisión de evidencias y posicionamiento de la Sociedad Española de Patología Digestiva. *Rev. esp. enferm.* 2016. 108(4):207-224. Disponible en: [http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1130-01082016000400007&lng=es](http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1130-01082016000400007&lng=es).