

República Dominicana
Universidad Nacional Pedro Henríquez Ureña
Facultad de Ciencias de la Salud
Escuela de Medicina

**EFFECTOS SECUNDARIOS DE INHIBIDORES DE LA BOMBA DE PROTONES EN
PACIENTES CON GASTRITIS. CENTRO DE GASTROENTEROLOGÍA DE LA
CIUDAD SANITARIA DOCTOR LUIS EDUARDO AYBAR,
NOVIEMBRE 2015 – ENERO 2016**



Trabajo de grado presentado por Jefry Bienvenido Inoa Rodríguez e Iris Esthefany Martínez Justino
para la obtención del grado de:
DOCTOR EN MEDICINA

Distrito Nacional: 2016

CONTENIDO

Agradecimientos

Dedicatorias

Resumen

Abstract

I. Introducción.	12
I.1. Antecedentes.	13
I.2. Justificación.	14
II. Planteamiento del problema.	16
III. Objetivos.	17
III.1. General.	17
III.2. Específicos.	17
IV. Marco teórico.	18
IV.1. Seguridad de los IBP.	19
IV.2. Utilidad de los IBP intravenosos.	19
IV.2.1. Indicaciones de uso de los IBP intravenoso.	20
IV.2.2. Características de los diferentes IBP intravenosos.	22
IV.3. Mecanismo de acción.	24
IV.3.1. Moléculas disponibles en el mercado.	24
IV.3.2. Efectos adversos e interacciones.	25
IV.3.3. Prevención de úlceras gastroduodenal en pacientes en tratamiento con AINE.	26
IV.4. Consumo de IBP región de Murcia.	27
IV.5. Seguridad de los IBP.	28
IV.5.1. Farmacología clínica de los IBP.	28
IV.5.2. Farmacocinética.	29
IV.5.3. Hipergastrinemia y carcinoides gástricos.	30
IV.5.4. Hipersecreción acida de rebote (HAR)	30
IV.5.5. Riesgo de infección.	31
IV.5.6. Interacción IBP y clopidogrel.	32
IV.5.7. Inhibidores de la bomba de protones y el desarrollo de gastritis atrófica corporal.	33
IV.5.8. Mecanismo de acción.	36

IV.5.9. Tratamientos curativos de las úlceras gástricas y duodenales. .	37
IV.6. Tratamiento de las esofagitis por reflujo gastroesofágico.	38
IV.6.1. Efectos secundarios.	42
IV.6.2. Indicaciones en el consumo crónico de los IBP	43
IV.6.3. Rol de IBP en patología asociada a acidez gástrica.	44
IV.6.4. Tipos de IBP.	46
IV.6.5. Efectos adversos.	47
IV.6.6. Consecuencias de la inhibición crónica de secreción de ácido clorhídrico.	47
V. Operacionalización de las variables.	49
VI. Material y métodos.	51
VI.1 Tipo de estudio.	51
VI.2 Área de estudio.	51
VI.3 Universo.	51
VI.4 Muestra.	51
VI.5. De inclusión.	52
VI.6. De exclusión.	52
VI.7. Instrumento de recolección de datos.	52
VI.8. Procedimiento.	52
VI.9. Tabulación y análisis.	52
VI.10. Aspectos éticos.	53
VII. Resultados.	54
VIII. Discusión.	73
IX. Conclusiones.	75
X. Recomendaciones.	77
XI. Referencias.	78
XII. Anexos.	81
XII.1. Cronograma	82
XII.2. Instrumento de recolección de datos.	83
XII.3. Consentimiento informado.	87
XII.4. Costos y recursos	88
XII.5. Evaluación.	89

AGRADECIMIENTOS

Primero y antes que nada, dar gracias a Dios, por estar conmigo en cada paso que doy, por fortalecer mi corazón e iluminar mi mente y por haber puesto en mi camino a aquellas personas que han sido mi soporte y compañía durante todo el periodo de estudio.

Agradecer hoy y siempre a nuestra familia por el esfuerzo realizado por ellos. El apoyo en nuestros estudios, de no ser así no hubiese sido posible.

A nuestros padres y demás familiares ya que nos brindaron el apoyo, la alegría y nos dieron la fortaleza necesaria para seguir adelante.

Gracias por todo el amor brindado, los amamos a todos.

Los sustentantes

DEDICATORIAS

Primero a Dios, por ser mi guía, por abrirme las puertas que se me hicieron difícil atravesar, por darme la salud necesaria para continuar, por darme la fuerza y el coraje para enfrentar esta vida, gracias por siempre.

A mi madre, Ana Amelia Rodríguez, por ser la pieza clave para mi desarrollo, por ser el soporte fundamental en mi vida, por todos tus sacrificios, por amarme sobre todas las cosas, por siempre estar conmigo, por darme la fuerza que algunas veces se me escapan. Tus brazos siempre se abren cuando necesito un abrazo. Tu corazón sabe comprender cuándo necesito una amiga. Tus ojos sensibles se endurecen cuando necesito una lección. Tu fuerza y tu amor me han dirigido por la vida y me han dado las alas que necesitaba para volar. Una madre es capaz de dar todo sin recibir nada. De querer con todo su corazón sin esperar nada a cambio. De invertir todo en un proyecto sin medir la rentabilidad que le aporte su inversión. Una madre sigue teniendo confianza en sus hijos cuando todos los demás lo han perdido. Gracias por ser mi madre. Sé que no lo expreso con palabras porque no soy así, pero quiero que sepas que siempre te eh amado y que siempre te amare hasta el ultima día de vida y mas allá, te amo mami gracias por todo, sin ti no hubiese sido posible este triunfo de ambos.

A mi hermana, Glenny Inoa, que más que una hermana siempre has sido como mi segunda mama, gracias por siempre estar a mi lado y amarme sobre todas las cosas, por poner muchas veces mis cosas sobre las tuyas, bendigo mil y una vez el día en que Dios te puso a mi lado, sin ti este logro no hubiera sido posible, eres un ser indispensable para mi vida, por ser la madre de mi primer bebe, es tanto lo que te tengo que agradecer que solo se me ocurre decirte gracias por ser mi hermana, el apoyo de una persona que amas es una gran bendición... gracias por ser parte de esa fuerza que me impulsa a seguir adelante, te amare por siempre.

A mi padre, Salvador Inoa, porque fuiste un padre ejemplar, responsable, este título es tuyo también, te quiero papi, al fin tienes un Doctor.

A mis hermanos, Fitzgerald y Yael Inoa, que este sea un ejemplo de que nada es imposible, y que con dedicación y mucho esfuerzo se pueden romper barreras que

un día pensamos que serían irrompibles, gracias por apoyarme y quererme sobre todas las cosas, siempre podrán contar conmigo, los amo.

A mis sobrinos Enmanuel, Camile y Chael, porque a los 3 los amo como si fueran mis hijos, gracias a Dios por darme la oportunidad de estar con ustedes, de verlos crecer, los adoro piojitos.

A mi amiga, hermana, cómplice, Lidia Acosta, gracias mil y una vez porque después de mi familia biológica digo así porque somos hermanos de diferentes madres, has sido el ser humano más importante para mí, por tu cariño y comprensión, por tu apoyo en mis batallas mientras otros querían mi derrota tu siempre me supiste mantener con la mirada en alto, gracias por tu cariño, te adoro manita.

A «Mima», por brindarme ese cariño incondicional, por tratarme como un nieto, siempre eh sentido tu cariño de abuela y eso por siempre te lo agradeceré, este título también te pertenece a ti por todo el entusiasmo que siempre me brindas, te quiero mucho.

A «Doña Francia» por siempre aconsejarme y llevarme por el buen camino, por enseñarme a pensar más allá de lo que ven los ojos, por hacerme crecer tanto emocional como espiritualmente, siempre le agradeceré de todo corazón por el apoyo y cariño incondicional que siempre estuvo presente hacia mí, para mí siempre ha sido una abuela, la cual quiero mucho, gracias mil por todo.

A la Dra. Elisabet Gómez, “Dimeeee lindaaa? Como te lo explico bonita dimeee?” amorch jajaja de solo escribirte algo ya me rio, gracias mil por brindarme una amistad sincera y cariñosa, eres de las personas más honesta que conocí jamás, te quiero en todas las formas posibles, gracias por cada palabra de aliento, por cada abrazo sincero, por cada palmada, siempre cuenta conmigo que aunque estemos lejos mi corazón siempre estará junto al tuyo, este triunfo es de los dos ciela, amigos por siempre, te quiero muchísimo bonita.

Al Dr. Armando Feliz, compañero, colega, amigo, hermano incondicional, llegaste a mi vida como un conocido más, y hoy eres de las pocas personas que nunca quisiera que se alejara de mí, eres la persona con el corazón más noble y sincero que jamás haya conocido, gracias mil por brindarme tu amistad incondicional, y por quererme

como soy, espero que Dios siempre nos mantenga en el mismo camino, te quiero mucho «Mi Papucho bello».

A mis compañeros de la vida, Dres. Lisbeth Meran, Pamela Victoria, Karina Ureña, José Gabriel, Cesar Vargas, Wendy Pérez, Mercedes Guillen, Betsy Torres, Virginia Alcántara, Wellington Mateo, Carlos Pimentel gracias eternamente por los momentos fantásticos que pasamos juntos, no cambiaría ni un segundo por nada del mundo, están y estarán por siempre en mi corazón, haber estudiado medicina con ustedes fue lo mejor que me pudo haber pasado, por siempre estarán en mis recuerdos.

A las licdas, Nally Carrasco, Milkella Portorreal, Daileica Uribe, gracias de corazon porque estuvieron en momentos felices y tristes de mi vida y siempre pude contar con sus amistades, este triunfo es para ustedes tambien, ustedes son personas que cualquier ser humano quisiera tenerlas en sus vidas. Las adoro mis" Perris".

Por último quiero darle las últimas gracias a mí, Dr. Jefry Inoa Rodríguez, por nunca rendirte, por jamás desistir, por siempre caminar con la frente en alto, orgulloso del hombre en que te convertiste, gracias por siempre confiar en ti mismo, esa fue la clave de tu éxito, sé que este es el principio de un camino lleno de altas y bajas, pero también sé que si Dios está contigo nadie podrá contra ti.

Jefry Inoa Rodríguez

DEDICATORIAS

A Dios

Te agradezco tanto que las palabras no alcanzarían, gracias por permitirme escoger esta carrera, gracias por proveerme los recursos para pagarla, gracias a ti puedo ver mi sueño hoy cumplirse, gracias por siempre darte la fuerza para seguir adelante, por sostenerme y siempre hacerme sentir que estás ahí en todo momento y mientras más difícil es la situación más cerca de mí estás haciendo lo imposible posible en mi vida.

A Iris Justino madre

Te agradezco tanto que nos hayas inculcado desde niños el amor por el estudio y la superación, gracias a eso siempre he seguido adelante a pesar de todos los golpes que he recibido en el camino, gracias preciosa por enseñarme que todo es posible en manos de Dios, perseverancia y esfuerzo. Tú mi mayor ejemplo, mi orgullo, mi verdadero amor, gracias te amo vida mía

A Ramón Mojica padre

Fuiste y eres mi apoyo en cada paso recordándome siempre que Dios tiene el control de nuestra vida y cada proyecto o sueño que queremos realizar, gracias por escucharme en mis días de llanto y por tu dureza que me hacía más fuerte para levantar la cabeza e iniciar de nuevo.

A Ramón Martínez hermano

Este logro jamás lo hubiese obtenido sin tu ayuda, gracias por despojarte de lo tuyo que con mucho trabajo conseguías para que hoy en día puedan llamarme doctora, gracias porque a pesar de mis tropiezos siempre me decías no te preocupes en la próxima lo lograras; me motivas siempre a ser mejor porque me enseñas que el amor entre hermanos es tan grande como el que sentimos tú y yo, tú celebras y vives mis triunfos como los tuyos al igual que yo los tuyos como los míos, gracias hermano mío por tus consejos que me ayudaron a madurar en el transcurso de los

días y por premiarme cada vez que avanzaba en mi carrera. En fin más que un hermano eres un padre para mí. Te amo

A Reynaldo Saldaña

Formas parte importante d este logro porque eres el q mas ha aguantado mis llantos, mis enojos, el que se levantaba d madrugada a cuidarme mientras estudiaba, hacerme café, quien me oía una y otra vez recitar mis exposiciones aunque no entendiera nada, quien me hacía preguntas del material del examen. Gracias rey por quererme como a una hija, por ser el mejor tío del mundo y nunca abandonarme a pesar de lo difícil que sea la situación. Te quiero

A Omar Farooqi

Primero le doy gracias a Dios por ponerte en mi camino ya que has sido una ayuda en todos los sentidos, gracias por confiar en la supuesta inteligencia que crees que tengo, por cuidar de mi siempre y por decirme tantas veces "eso es normal, yo también pase por eso, espera que pronto tendrás recompensas", tenias y tienes toda la razón lo que no me mata me hará mas fuerte. Gracias por creer en mí. Te quiero

Iris Esthefany Martínez Justino

RESUMEN

Se realizó un estudio descriptivo, con el objetivo de determinar los efectos secundarios de IBP en pacientes con gastritis. Centro de Gastroenterología de la Ciudad Sanitaria Dr. Luis Eduardo Aybar, noviembre 2015 – enero 2016. De los 60 (100.0%) pacientes tratados con inhibidores de bomba de protones el 13.3 por ciento presentaron efectos secundarios. Del 100.0 por ciento de los pacientes que presentaron sequedad bucal un 37.5 por ciento estaba entre 40 – 49 años, el 50.0 por ciento era del sexo masculino y el 50.0 por ciento del femenino, el 62.5 por ciento estaba desempleado, el 62.5 por ciento estaban casados, el 62.5 por ciento cursaban la primaria y el 87.5 por ciento procedían de la zona urbana. El 12.5 por ciento que presento diarrea tenían entre 30 – 39 años, era del sexo masculino, era empleado privado, soltero, técnico, procedían de la zona urbana. El 12.5 por ciento que presento artralgia tenía más de 60 años, era del sexo femenino, desempleado, casado, estaban cursando la primaria, procedían de la zona urbana. El 12.5 por ciento sudoración más de 60 años, era del sexo masculino, desempleado, casado, estaban cursando la primaria, procedían de la zona urbana. El 12.5 por ciento visión borrosa más de 60 años, era del sexo femenino, desempleado, casado, estaban cursando la primaria, procedían de la zona urbana. Del 37.5 por ciento que presento prurito el 25.0 por ciento tenía más de 60 años, el 25.0 por ciento era del sexo masculino, el 25.0 por ciento estaba desempleado, el 37.5 por ciento estaba casado, el 25.0 por ciento estaba cursando la primaria, el 25.0 por ciento procedían de la zona urbana. El 100.0 por ciento de los pacientes presentaban comorbilidades gastrointestinales. El 100.0 por ciento de los pacientes tenían entre 0 – 3 meses de diagnóstico. El 87.5 por ciento de los pacientes fueron tratados con esomeprazol. El 100.0 por ciento de los pacientes tenían entre 0 – 3 meses usando los IBP. El 62.5 por ciento de los pacientes habían presentado dolor abdominal antes de usar los IBP. El 87.5 por ciento de los pacientes presentaban sequedad de boca después de usar los IBP.

Palabras clave: Efectos secundarios, inhibidores de bomba de protones, gastritis.

ABSTRACT

A descriptive study was performed in order to determine the side effects of PPIs in patients with gastritis. Centro de Gastroenterología de la Ciudad Sanitaria Dr. Luis Eduardo Aybar, November 2015 – January 2016. 60 (100.0%) patients treated with proton pump inhibitors 13.3 percent had side effects. 100.0 percent of patients had dry mouth 37.5 percent were between 40-49 years, 50.0 percent were male and 50.0 percent female, 62.5 percent were unemployed, 62.5 percent were married, 62.5 percent were enrolled in primary and 87.5 percent were from urban areas. 12.5 percent had diarrhea were between 30-39 years old, were male, was private, single, technical employee, came from urban areas. 12.5 percent presented arthralgia had more than 60 years, were female, unemployed, married, were in primary school, came from urban areas. Sweating 12.5 percent over 60 years, it was male, unemployed, married, were in primary school, came from urban areas. The blurred vision 12.5 percent over 60 years, was female, unemployed, married, were in primary school, they came from urban areas. 37.5 percent presented pruritus 25.0 percent had more than 60 years, 25.0 percent were male, 25.0 percent were unemployed, 37.5 percent were married, 25.0 percent were enrolled in primary education, 25.0 percent were from urban areas. 100.0 percent of patients had gastrointestinal comorbidities. 100.0 percent of patients had between 0-3 months after diagnosis. 87.5 percent of patients treated with esomeprazole. 100.0 percent of patients had between 0-3 months using PPIs. 62.5 percent of patients had presented abdominal pain before using IBP. 87.5 percent of patients had dry mouth after using IBP.

Key words: side effects, proton pump inhibitors, gastritis.

I. INTRODUCCIÓN

La secreción de ácido gástrico se encuentra regulada fisiológicamente por múltiples factores, y el control de la secreción ácida es una de las intervenciones más importantes en el tratamiento de diferentes patologías gástricas, entre las que podemos mencionar la gastritis.¹

Los inhibidores de bomba de protones (IBP) son fármacos que poseen un grupo benzimidazólico con elevada afinidad y actividad inhibidora que bloquea la enzima H^+/K^+ ATPasa en las células parietales. Al ser de carácter básico, se mantienen en concentración más alta y mantenida en medio ácido. De este modo mantienen la inhibición en condiciones basales y en respuesta a estímulos, incluso en situaciones en que los antagonistas de receptores H_2 y muscarínicos no lo consiguen (1,2). Esto hace que sean fármacos ampliamente utilizados tanto en el ámbito hospitalario como extrahospitalario.¹

Desde su introducción hace más de quince años, el uso clínico de los medicamentos IBP se ha incrementado notoriamente. Las razones de esta situación son el aumento de pacientes con enfermedad por reflujo gastroesofágico y la necesidad de gastro-protección en consumidores crónicos de aspirina o de analgésicos antiinflamatorios no esteroideos.²

Los IBP actúan selectivamente en el eslabón final del proceso de secreción del ácido gástrico, la H^+/K^+ -ATPasa o bomba de protones. Esta enzima representa un paso obligado en el proceso de secreción de H^+ , y los IBP son muy específicos de la célula parietal, porque para actuar necesitan de un ambiente con unos valores de pH muy bajos, que sólo se dan en el canalículo secretor de esa célula.³

Los IBP tienen efectos secundarios como síntomas gastrointestinales (< 3%) (náuseas, diarrea y malestar abdominal), dolor osteomuscular y menos frecuentemente (< 0,7%) erupción cutánea, liquenoide, neuropatía periférica, ginecomastia y anemia hemolítica. Además presentan interacciones, por compartir la vía metabólica del citocromo P450, con otros fármacos como warfarina, diazepam y fenitoína, por lo que adecuando su uso se evitarán posibles complicaciones con dichos tratamientos.¹

Se ha demostrado que el uso de estas drogas por más de 8 semanas induce una hipersecreción de gastrina, mediado en parte por un incremento de la masa de células enterocromafines. La gastrina es el principal estimulador paracrino de la secreción ácida gástrica. Estudios fisiológicos muestran la existencia de un *feedback* negativo en el control de su secreción: a mayor secreción ácida menor secreción de gastrina y viceversa. Este *feedback* explicaría los altos niveles plasmáticos de gastrina en los usuarios crónicos de IBP y generaría una hipersecreción ácida de rebote al suspender el medicamento. Esta hipersecreción ácida transitoria podría inducir o regenerar los síntomas y, por tanto, producir la necesidad de prolongar el uso de IBP.⁴

Aunque existen unas indicaciones bien definidas para su uso, no siempre se tienen en cuenta a la hora de prescribirlos. Diversos estudios publicados evidencian su sobreutilización (3-7), como en la profilaxis de la úlcera de estrés en pacientes de bajo riesgo (3-7) o concomitantemente al uso de corticoides.¹

La mayoría de los pacientes usa los IBP por corto tiempo, sin embargo, se calcula que una tercera parte de ellos continúa su consumo por más de dos años.²

I.1. Antecedentes

En el 2008 se realizó un estudio prospectivo en pacientes que habían sufrido infarto agudo del miocardio un mes antes y que se mantuvieron con terapia antiagregante plaquetario dual (ácido acetilsalicílico/clopidogrel). Se agregó a la prescripción en meses consecutivos omeprazol (40 mg), primero, y pantoprazol (40 mg), después. La eficacia del clopidogrel se midió en cada paciente durante cada escenario. Al administrar omeprazol hubo una menor eficacia del tratamiento antiagregante comparado con el basal (sin IBP), mientras que los valores basales se conservaron con el pantoprazol, lo que demuestra que el efecto no es bueno para estas dos sales y que la administración de la terapia antiagregante dual es más segura con el pantoprazol.⁵

Con respecto a la necesidad de instituir terapia concomitante de clopidogrel e IBP en pacientes con alto riesgo de hemorragia gastrointestinal, un estudio presentado por Prabhu A, Grannam M, et. al. en el que realizaron dos entrevistas (aplicadas en

octubre de 2009 y octubre de 2010) a pacientes previamente sometidos a intervención coronaria percutánea y que utilizaban clopidogrel de forma crónica. Se valoraron los datos demográficos de los pacientes, los fármacos utilizados, así como los factores de riesgo de SGIA (Sangrado gastrointestinal alto). Los sujetos con más de un factor de riesgo de sangrado se consideraron como de alto riesgo para la hemorragia del tubo digestivo.⁶

Echevarría, E. Martín. et. al. (2008), se realizaron un estudio de corte transversal analítico con selección aleatoria de los pacientes atendidos en el Servicio de Medicina Interna del Hospital Universitario de Guadalajara durante todo el año 2003. Se revisaron un total de 208 historias de 832 pacientes (un 25%) a los que se administraron IBP. La edad media fue de 67 años (rango 16-92), el 46,2 por ciento fueron mujeres y las enfermedades subyacentes más frecuentes fueron: HTA, EPOC y DM. Un 34,6 por ciento de los pacientes tomaban IBP antes del ingreso. De estos, el 68,1 por ciento no tenía indicación. Durante el ingreso se prescribió de forma inadecuada el IBP al 73,07 por ciento y al alta, se mantenía el IBP sin indicación correcta.¹

Perrone Camilo, SM, et al. (2015), realizaron un estudio prospectivo para determinar las alteraciones endoscópicas e histopatológicas gástricas en usuarios crónicos de inhibidores de bomba de protones en Sao Paulo, donde se encontraron dos pólipos, uno en cada grupo, ambos negativos para helicobacter pylori. Dos casos de hiperplasia de células parietales en usuarios de inhibidores de bomba de protones. Los niveles de gastrina estaban elevada en 28 pacientes y en 4 del grupo control. No se encontró diferencia estadísticamente significativa en la endoscopia o histopatología en ambos grupos.⁷

I.2. Justificación

La gastritis es una entidad de elevada morbilidad a nivel mundial, su incidencia varia en las diferentes regiones y países. Muchas de estas anomalías se han incrementado en los últimos años, en gran parte por la vida cotidiana, que encierra malos hábitos alimenticios, estrés y el consumo de medicamentos crónicos en determinados grupos de edad.

Los inhibidores de la bomba de protones (IBP) son uno de los fármacos prescritos con más frecuencia en el mundo ya que combinan una eficacia alta con una toxicidad baja. El omeprazol ocupa el 80% de todas las prescripciones de IBP, su prescripción se ha duplicado sin razones suficientes que lo justifique. Aunque se asume que la prescripción ocurre principalmente en atención primaria, hay evidencia de su frecuente uso inadecuado también en la atención especializada.

El uso de los inhibidores de la bomba de protones (IBP) se ha relacionado con efectos adversos, como cefalea, diarrea y dolor abdominal. Desde hace varios años ha existido la inquietud acerca de algunos efectos secundarios que se han considerado de suma importancia.

Se ha decidido realizar este trabajo debido a que ha habido muchos problemas por el uso inapropiado de los inhibidores de bomba de protones; a su vez, se ha encontrado información suficiente de los posibles efectos adversos que posee el empleo de los fármacos en pacientes que padecen de gastritis.

II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En general, los IBP suelen ser bien tolerados, sin embargo, se han publicado estudios observacionales que asocian su consumo con efectos adversos poco frecuentes pero potencialmente graves. Teniendo en cuenta que el uso de IBP está muy extendido, tales efectos pueden tener un gran impacto y deben ser considerados antes de prescribir un IBP. El uso crónico de IBP se ha asociado con incremento del riesgo de sufrir fractura de cadera. Se ha postulado que podría deberse a alteraciones en la absorción de calcio, que a largo plazo aumentarían la pérdida de masa ósea y el riesgo de fractura. Sin embargo, el efecto sobre la densidad mineral ósea ha sido escasamente cuantificado. Es importante destacar que el efecto perjudicial de los IBP sobre el riesgo de fractura no vertebral es de magnitud superior al efecto protector de los bisfosfonatos.⁸

Recientemente (25 de mayo de 2010), la FDA ha alertado a los profesionales y a la población sobre el posible incremento del riesgo de fracturas de cadera, muñeca y columna al utilizar altas dosis o uso continuado de IBP, y ha comunicado que la ficha técnica de estos medicamentos incluirá próximamente esta nueva información de seguridad. Los ensayos clínicos realizados no han detectado este efecto ya que suelen ser de corta duración. Los datos en los que se basa esta alerta proceden de estudios epidemiológicos observacionales realizados a partir de los registros de bases de datos informatizadas, en los que se comparan pacientes tratados y no tratados con IBP. De momento, no se ha definido la magnitud del riesgo encontrado y existe variabilidad entre los estudios. Los profesionales sanitarios deberían considerar si una dosis más baja o una terapia más corta serían adecuadas para el paciente.⁸

Por lo que nos hacemos la siguiente interrogante:

¿Cuáles son los efectos secundarios de IBP en pacientes con gastritis en el Centro de Gastroenterología de la Ciudad Sanitaria Dr. Luis Eduardo Aybar en el periodo noviembre 2015 – enero 2016?

III. OBJETIVOS

III.1. General

1. Determinar los efectos secundarios de pacientes con gastritis utilizando. Centro de Gastroenterología de la Ciudad Sanitaria Dr. Luis Eduardo Aybar, noviembre 2015 – enero 2016.

III. Específicos

Determinar los efectos secundarios de pacientes con gastritis utilizando IBP. Centro de Gastroenterología de la Ciudad Sanitaria Dr. Luis Eduardo Aybar, noviembre 2015 – enero 2016, según:

1. Edad.
2. Sexo.
3. Ocupación.
4. Escolaridad.
5. Estado civil.
6. Procedencia.
7. Comorbilidades
8. Tiempo diagnosticado con gastritis
9. Tiempo usando inhibidores bomba de protones
10. Síntomas antes de usar los inhibidores bomba de protones
11. Síntomas después del uso de los inhibidores de bomba de protones

IV. MARCO TEÓRICO

Los fármacos IBP son consumidos por millones de personas en el mundo, ya sea por prescripción médica o por automedicación, algunos medicamentos de este grupo son de venta libre. Los IBP han sido asociados con hipergastrinemia, hipersecreción acida de rebote, malabsorción, osteoporosis e infecciones. El presente es una revisión actualizada sobre la farmacología clínica de los IBP, con énfasis en los aspectos de seguridad.⁹

Con el uso a gran escala de los inhibidores de bomba de protones aparecieron sus efectos adversos inesperados. Hace poco se publicaron los reportes de casos de hipomagnesemia grave por inhibidores de bomba de protones, que produce hipocalcemia, hipokalemia e hipoparatiroidismo que originan manifestaciones clínicas que ponen en peligro la vida de los pacientes. La causa de la hipomagnesemia parece ser una alteración en la absorción intestinal inducida por el consumo prolongado de inhibidores de bomba de protones. Éste es un efecto adverso desconocido por los clínicos y, por lo tanto, pasa inadvertido como causa de hipomagnesemia. El diagnóstico requiere alto grado de sospecha clínica. En pacientes en tratamiento con inhibidores de bomba de protones deben vigilarse las concentraciones séricas de magnesio.

A historia moderna de la gastroenterología bien podría resumirse en 3 grandes descubrimientos, dos de ellos merecieron el Premio Nobel. En 1988, el Dr. James Black ganó el Premio Nobel de Fisiología por el descubrimiento de los receptores H₂ gástricos, como parte de este proyecto sintetizó la cimetidina en 1976, con el que cambió dramáticamente la terapéutica de la úlcera péptica. El 2005 los Dres. Barry J Marshall y J. Robin Warren se hicieron acreedores al Premio Nobel de Medicina por su descubrimiento del *Helicobacter pylori* como una de las principales causas de úlcera duodenal, lo que conllevaría al desarrollo de una terapia antibiótica de la enfermedad ulcero péptica, un verdadero cambio de paradigma terapéutico de dicha enfermedad. La trilogía de descubrimientos se completa en 1973, con la primera descripción experimental en la rana mujidora de la Bomba de protones o H⁺K⁺-ATPasa de adenosina (ATPasa), realizada por Gansej y Forte¹², base del desarrollo de los IBP, que se inicia experimentalmente con el timoprazol (1975),

hasta llegar al omeprazol en 1989, el primer fármaco de uso clínico. Posteriormente la clase de IBP se enriquece con el lansoprazol, pantoprazol, esomeprazol, rabeprazol, tenatoprazole y el S-enantiomero de omeprazol.⁹

IV.1. Seguridad de los IBP

Las reacciones adversas más importantes de los IBP son: hipergastrinemia, hipersecreción acida de rebote, malabsorción, osteoporosis, infecciones e interacción con clopidogrel.¹⁰

IV.2. Utilidad de los IBP intravenosos

Los IBP han revolucionado el tratamiento de las enfermedades relacionadas con el ácido, favoreciendo la rápida supresión de los síntomas y cicatrización de las lesiones. El omeprazol fue el primer IBP comercializado en España en 1989, seguido de lansoprazol y pantoprazol, que en conjunto representan la primera generación de IBP. El esomeprazol (S-omeprazol), el primer IBP desarrollado como enantiómero, representa la segunda generación de IBP y se encuentra autorizado en España desde el año 2000.¹¹

A diferencia de omeprazol, que es una mezcla racémica de dos isómeros ópticos (omeprazol S y R), omeprazol sólo está constituido por S-omeprazol, desarrollado para mejorar las propiedades farmacocinéticas y supresión ácida de estos fármacos. Su mecanismo de acción, común a todos los IBP, sobre la “bomba de protones” (enzima H⁺ .K⁺ - ATPasa) localizada en la membrana apical de la célula parietal gástrica, inhibe la secreción basal y estimulada de ácido, siendo los fármacos de elección en el amplio grupo patológico de las enfermedades relacionadas con el ácido. La respuesta clínica al tratamiento antisecretor se relaciona directamente con el grado de inhibición ácida alcanzada.

La inhibición ácida capaz de mantener el pH intragástrico en valores superiores a 4 durante al menos 16 horas al día se ha definido como inhibición ácida potente. Es frecuente en el paciente ingresado, en la UCI o en la planta de hospitalización, así como en el enfermo que acude a urgencias, la administración de un IBP por vía parenteral, al presentar patología específica que precise la utilización de estos

fármacos, o que pacientes tratados con IBP oral de forma ambulatoria (enfermedad por reflujo esofágico, terapia antiulcerosa, tratamiento con un AINE y factores de riesgo, etc.) necesiten ingreso hospitalario y se cambie a su formulación parenteral, bien por las condiciones locales gastrointestinales (vómitos, diarrea, hemorragia digestiva, disfagia, etc.) o por la situación general del paciente (postquirúrgico, estancia en UCI, etc.).¹¹

Por lo tanto, los usos potenciales de los IBP por vía intravenosa incluyen aquellos pacientes que precisan de terapia intravenosa y que no la pueden o deben recibir por vía oral. No obstante, en estudios realizados, más del 50% de los pacientes tratados con IBP intravenosos en medio hospitalario no tenían una indicación aceptada y, además, el 80% de los pacientes que recibían tratamiento eran dados de alta con una prescripción ambulatoria de IBP oral, aumentando de forma considerable el coste. Por tanto, es necesario establecer una guía clínica para la utilización adecuada de dichos fármacos, teniendo siempre en cuenta la posibilidad de administrar determinados IBP, como el esomeprazol, por sonda nasogástrica o gastrostomía, o bien por vía oral disuelto en agua en aquellos pacientes con dificultad para la deglución.

Entre las utilidades potenciales de los IBP intravenosos se incluyen: el tratamiento de la enfermedad por reflujo y sus complicaciones, la patología ulcerosa complicada con hemorragia u obstrucción gastroduodenal, el síndrome de *Zollinger-Ellison*, el tratamiento y profilaxis de las lesiones por AINE, así como la prevención de las úlceras por estrés y la neumonía por broncoaspiración. A continuación describiremos con detalle cada una de estas indicaciones.¹¹

IV.2.1. Indicaciones de uso de los IBP intravenoso

Los IBP constituyen la base del tratamiento médico de estos pacientes, con y sin esofagitis, esófago de Barrett y en los pacientes con manifestaciones extra esofágicas. La ERGE (enfermedad por reflujo esofágico) constituye una de las enfermedades más frecuentes en patología digestiva, con gran impacto en la calidad de vida de los pacientes y sus complicaciones pueden ser motivo de ingreso hospitalario o atención en la urgencia médica. Además, para muchos pacientes la

ERGE es una enfermedad crónica que cursa con recaídas y recurrencia de los síntomas después de interrumpir el tratamiento. Así, el 80-90% de los pacientes con ERGE erosiva recurren a los 6-12 meses si no se instaura una terapia de mantenimiento. Por este motivo, estos pacientes precisarán la administración continua de IBP durante su ingreso hospitalario.¹²

Numerosos factores facilitan la aparición de ERGE, como la presencia de patología concomitante, obesidad, el uso de AINE o fármacos que reducen la presión del esfínter esofágico inferior (teofilinas, nitratos, antagonistas del calcio, B-agonistas, morfina, benzodiazepinas). Además, el postramiento crónico o decúbito prolongado con que frecuentemente se encuentra el enfermo convaleciente incrementa el riesgo de desarrollar ERGE y la posibilidad, por tanto, de aparición de esofagitis. De hecho, hasta un tercio de los pacientes ingresados en las unidades de cuidados intensivos muestran esofagitis en los estudios endoscópicos.

Numerosos meta análisis han conseguido demostrar la superioridad de los IBP sobre cualquier otro grupo farmacológico y son los fármacos más eficaces para producir una rápida supresión de los síntomas, cicatrizar la esofagitis y mantener la remisión, independientemente de la intensidad de los síntomas y la gravedad de las lesiones esofágicas. Su efecto es dosis-dependiente, pues se precisan dosis más altas en los grados más graves de esofagitis.¹²

Por lo tanto, una inhibición ácida potente, como la conseguida por el esomeprazol, será la más eficaz, ya que existe una asociación entre la duración de la exposición ácida sobre la mucosa esofágica y la gravedad de las lesiones. La eficacia clínica del esomeprazol oral en el tratamiento agudo de la ERGE erosiva se ha evaluado en múltiples ensayos clínicos. En una revisión sistemática y meta análisis publicados recientemente, se evidenció que esomeprazol 40 mg presentaba un beneficio en la tasa de curación a las 4 y 8 semanas estadísticamente significativo frente al resto de IBP en los pacientes con esofagitis severa (grado C y D de la clasificación de Los Ángeles).

En las formas leves (grado A y B) de esofagitis no se observaron diferencias significativas en tres el esomeprazol y el resto de los IBP, ni en la tasa de cicatrización ni en el alivio sintomático. Por lo tanto, el esomeprazol debe ser

considerado el fármaco de elección para el tratamiento de los pacientes con esofagitis severa. Existen escasos estudios evaluando la utilización de esomeprazol intravenoso en estos pacientes, mostrando una tasa de curación cercana al 80% en los casos de esofagitis, similares a las obtenidas con su formulación oral.¹²

Por tanto, su utilización potencial se producirá en aquellos pacientes hospitalizados en los que el tratamiento oral no es posible debido a su situación clínica o bien presenten complicaciones secundarias a la ERGE, como la hemorragia (2-8% de todas la hemorragias digestivas altas) o la presencia de disfagia o impactación de bolo como manifestación de una estenosis péptica (10% de los pacientes con esofagitis grave).

Otra situación especial la constituye la presencia de dolor torácico no cardiogénico, cuya respuesta a los antiseoretos permite verificar el papel de reflujo en estos pacientes una vez excluida la existencia de patología coronaria. De esta forma, los IBP en su formulación parenteral podrían mostrar su utilidad como método diagnóstico en los pacientes hospitalizados o que acuden al servicio de urgencias con dolor torácico no cardiogénico.¹²

IV.2.2. Características de los diferentes IBP intravenosos

Existen actualmente comercializados en nuestro país tres IBP para uso intravenoso: omeprazol, pantoprazol y esomeprazol. El esomeprazol ha sido el último en autorizarse en mayo de 2004, a dosis de 40 mg, para su administración en perfusión o inyección intravenosa. La administración en perfusión previa reconstitución del preparado debe realizarse en 10-30 minutos, mientras que en inyección se administrará durante un periodo, al menos, de 3 minutos. El producto debe emplearse inmediatamente desde el punto de vista microbiológico; no obstante, el preparado posee una estabilidad química y física, con un periodo de validez tras la reconstitución de 12 horas a 30° C. Los diferentes IBP comparten similitudes estructurales y el mecanismo de acción, mostrando todos ellos una eficacia y tolerancia equivalente a su formulación oral.^{13,14}

Todos los IBP a dosis terapéuticas se han mostrado seguros, son bien tolerados por los pacientes, han demostrado una incidencia de acontecimientos adversos baja y éstos, además, suelen ser leves y transitorios, sin encontrar relación entre la dosis y la incidencia de cualquier acontecimiento adverso. Los efectos adversos más frecuentes son la cefalea, la diarrea y el dolor abdominal. Estos fármacos solo se encuentran contraindicados si el paciente posee hipersensibilidad a alguno de los componentes de su formulación, a los benzimidazoles o al atazanavir y deben emplearse con cautela en los pacientes con enfermedad hepática severa (Child-Pugh C).^{13,14}

No es necesario ajustar la dosis en pacientes ancianos, con alteraciones renales o con alteraciones leves o moderadas de la función hepática (Child-Pugh A o B). La incidencia de interacciones entre los IBP con otros fármacos es baja, siendo las correspondientes a los antagonistas de la vitamina K las más frecuentes, siendo similares entre todos los IBP, lo que indica un efecto de clase. Se ha evaluado su posibilidad para la interacción con fármacos metabolizados por el CYP2C19 (diazepam, carbamacepina, fenitoína, citalopram), inhibiendo su metabolismo, pero sin aparente relevancia clínica, con frecuencias inferiores al 0,1-0,2 por millón de prescripciones, aunque en determinados casos se aconseja una estrecha monitorización.

Además, se supervisará la administración de fármacos cuya absorción dependa de las modificaciones del pH intragástrico, reduciéndose la absorción de fármacos como la tiroxina, calcio, sales de hierro, ketoconazol o fármacos antiretrovirales como el atazanavir y ritonavir, o incrementándose la absorción de otros como la digoxina, nifedipino, furosemida y ácido acetilsalicílico. En las mujeres lactantes se decidirá si suspender la lactancia o interrumpir el tratamiento. Aunque en los estudios en animales no se han obtenido pruebas de anomalías fetales, no se han realizado ensayos bien controlados en mujeres embarazadas (Categoría B, excepto omeprazol que es categoría C); por tanto, el fármaco sólo se utilizará durante el embarazo si resulta claramente necesario.^{13,14}

Sin embargo, el esomeprazol presenta ciertas ventajas frente al resto de IBP intravenosos por sus propiedades farmacocinéticas, su biotransformación más lenta

y superior biodisponibilidad, que le permiten producir una reducción más rápida, potente y prolongada del ácido en comparación con el resto de los IBP, manteniendo un pH gástrico por encima de 4 un mayor número de horas a lo largo del día, siendo significativamente mayor que el resto de IBP a dosis habituales. Estas características se traducen en una menor variabilidad interindividual con una respuesta clínica más predecible y, por lo tanto, un mejor control de la secreción ácida. En los ensayos clínicos realizados, el tratamiento con 40 mg de esomeprazol demostró significativamente un mayor control ácido y mantener un pH>4 durante más de 12 h en un porcentaje superior de pacientes frente a 30 mg de lansoprazol, 20 mg de omeprazol, 20 mg de rabeprazol y 40 mg de pantoprazol tras 5 días de tratamiento.

Además, el esomeprazol intravenoso, en perfusión o inyección, posee una actividad antisecretora similar a su formulación oral, pero ofrece un control superior y más rápido en comparación con los IBP disponibles en formulación intravenosa: omeprazol y pantoprazol.^{13,14}

IV.3. Mecanismo de acción

Los IBP (IBP) son fármacos que actúan inhibiendo de manera irreversible la enzima H/K-ATPasa de las células parietales de la mucosa gástrica. Disminuyen, por tanto, la secreción ácida al actuar en el último eslabón fisiológico del proceso. Aunque la semivida en plasma es corta (de 1 a 2 horas) su efecto es más prolongado debido a que la inhibición irreversible requiere la síntesis de nuevas bombas de protones para reanudar la secreción ácida. La máxima supresión ácida se alcanza, en promedio, a los 3 días de tratamiento.¹⁵

IV.3.1. Moléculas disponibles en el mercado

Actualmente se comercializan cinco moléculas de la familia de los IBP: omeprazol, lansoprazol, rabeprazol, pantoprazol y esomeprazol. Todas ellas son moléculas bencimidazólicas en su estructura.¹⁶

Existen diferencias a nivel celular con respecto a la velocidad con la que estos IBP se ligan y disocian de la H /K -ATPasa, así como los distintos residuos cisteínicos a los que se unen. Sin embargo, no se ha demostrado que estas diferencias se

traduzcan en desigualdades clínicamente significativas lo que hace que se considere que los actuales IBP son esencialmente intercambiables en la práctica clínica siempre que se usen en dosis equipotenciales con la excepción de ciertas interacciones medicamentosas muy seleccionadas.¹⁶

IV.3.2. Efectos adversos e interacciones

Los IBP son fármacos con escasos efectos adversos reportados en los ensayos clínicos en los que se han comparado con placebo; principalmente, diarrea y otros síntomas digestivos que inducen abandono en el 1% de los pacientes. Su perfil de tolerabilidad es mayor que para otros fármacos utilizados en el tratamiento de úlceras gástricas y duodenales como el misoprostol.¹⁷

Su uso a largo plazo se asocia con hipergastrinemia. La significación patológica de esta no está clara y aunque el uso prolongado de IBP se asocia al desarrollo de pólipos glandulares fúndicos, estos desaparecen al suspender el tratamiento. El uso crónico de IBP en pacientes infectados por *Helicobacter pylori* se ha asociado con gastritis atrófica gástrica y metaplasia intestinal pero no así en pacientes sin *H. pylori* [grado de recomendación B]. En algunos estudios observacionales se han comunicado asociaciones preliminares con hiperplasia de células enterocromafines, tumores carcinoides, aumento del riesgo de fractura de cadera y de diarreas por *Clostridium difficile*, o disminución del efecto antiagregante del clopidogrel. Sin embargo, ninguna de estas posibles asociaciones ha sido demostrada fehacientemente.¹⁷

Sí parece demostrada la asociación entre el uso crónico de IBP y el aumento del riesgo de sufrir neumonías adquiridas en la comunidad (no así en el caso de las hospitalarias). También se ha comprobado un aumento del riesgo de déficit de vitamina B₁₂ en ancianos frágiles y en pacientes con tratamientos prolongados por el síndrome de *Zollinger-Ellison*.

En cuanto a las interacciones con otros fármacos, pueden producirse a través de dos mecanismos:

El primero se debe a la alteración del pH gástrico, lo que puede alterar la absorción de ciertos fármacos. Así, el uso de IBP disminuirá la absorción de

ketoconazol, itraconazol, vitamina B y calcio. Por el contrario, aumentará la absorción de digoxina, furosemida, ácido acetilsalicílico y nifedipino.¹⁷

El segundo mecanismo se debe a la metabolización hepática de los IBP a través de los citocromos CYP2C19 y CYP3A4, lo que puede prolongar la eliminación de fármacos como la fenitoína, el diazepam, algunos antagonistas de la vitamina K (como la warfarina o el acenocumarol) y benzodiazepinas con metabolismo hepático por el citocromo p450 (como flurazepam y triazolam pero no lorazepam u oxazepam). El rabeprazol y pantoprazol son los fármacos del grupo con menor riesgo teórico de interacción, aunque el impacto clínico de las interacciones es probable que se haya exagerado.¹⁷

IV.3.3. Prevención de úlceras gastroduodenal en pacientes en tratamiento con AINE

No existen evidencias clínicas que avalen el uso de los IBP en todo paciente en tratamiento con AINE.¹⁸

Los IBP han demostrado que disminuyen el riesgo de úlceras endoscópicas duodenales y gástricas relacionadas con el uso de AINE. El misoprostol es el único fármaco que ha demostrado en ensayos clínicos que previene la aparición de complicaciones graves (como hemorragias digestivas), pero su mayor tasa de efectos adversos desaconseja su uso.

El tratamiento preventivo debería limitarse a pacientes de riesgo, lo que incluiría: pacientes mayores de 60 años, con antecedentes de úlcera gastroduodenal, en tratamiento con anticoagulantes, corticoides u otros AINE, o con enfermedad grave cardiovascular, renal o hepática.¹⁸

La efectividad y la eficiencia del uso generalizado de los IBP en pacientes menores de 60 años sin las patologías previas para la prevención de úlcera gastrointestinal por AINE, pese a ser una práctica bastante habitual en nuestro medio, no tiene fundamento científico a la luz de las evidencias actuales.

Ningún IBP ha demostrado ser superior a otros para esta indicación, siempre que se use en dosis equipotenciales.¹⁸

IV.4. Consumo de IBP región de Murcia

Desde su aparición a finales del siglo XX el consumo de estos antiulcerosos ha crecido enormemente y es por todos conocido la extensión del uso que se ha hecho de los IBP entre la población. Según datos del Estudio de utilización de antiulcerosos en España (2000-2008) el consumo de antiulcerosos en general ha experimentado un gran incremento, siendo el omeprazol el más utilizado en España. El subgrupo de los IBP es, con diferencia, el que más ha incrementado su consumo dentro de los antiulcerosos durante el periodo de tiempo estudiado, un 342,7%, situándose en 96,55 DDD/1000 habitantes y día en 2008; en detrimento de los Anti-H2 y otro antiulcerosos cuyo uso ha ido disminuyendo. En comparación con otros países europeos los niveles de utilización de IBP en España son muy superiores, principalmente en lo que se refiere al consumo de omeprazol.^{19,20}

Los datos de consumo de IBP en la Región de Murcia siguen un patrón similar; la utilización de IBP ha experimentado un incremento del 130% desde 2005, destacando el omeprazol como la molécula más utilizada dentro de este grupo, situándose su consumo en 80,69 DDD/1000 habitantes y día en 2010. A este uso extendido contribuyen diferentes causas como la aparición de nuevas moléculas en los últimos años dentro de los IBP y desaparición del mercado de otros subgrupos, aumento del consumo de AINES durante largos periodos de tiempo, envejecimiento de la población, nuevos estilos de vida, uso para indicaciones poco precisas... También el hecho de que los IBP sean en general medicamentos bien tolerados y con un tradicional buen perfil de seguridad, donde la incidencia de efectos secundarios de cierta importancia no supera el 1%, contribuye notablemente a su amplio uso.^{19,20}

Este amplio y, en ocasiones, inadecuado uso de los IBP está llevando a conocer nueva e importante información de seguridad, principalmente asociada al uso prolongado de los mismos, que repercute en su perfil de seguridad y que ha de ser tenido en cuenta por los médicos prescriptores para la identificación de posibles RAM y la valoración de la relación beneficio/ riesgo de este grupo a la hora de instaurar nuevos tratamientos, sobre todo, en aquellos que se prolongan en el tiempo. El pasado mes de marzo la FDA alertó de la posible asociación entre uso de

IBP y aparición de hipomagnesemia. La FDA ha tenido conocimiento de más de 50 casos de hipomagnesemia que pueden ser asociados al consumo de IBP durante largos periodos de tiempo, normalmente durante más de un año. En gran parte de los casos revisados la suplementación con magnesio no fue suficiente para restablecer los niveles de magnesio y requirieron de la retirada del tratamiento con IBP.^{19,20}

IV.5. Seguridad de los inhibidores de la bomba de protones

Los fármacos IBP (IBP) son consumidos por millones de personas en el mundo, ya sea por prescripción médica o por automedicación, algunos medicamentos de este grupo son de venta libre. Los IBP han sido asociados con hipergastrinemia, hipersecreción ácida de rebote, malabsorción, osteoporosis e infecciones. El presente es una revisión actualizada sobre la farmacología clínica de los IBP, con énfasis en los aspectos de seguridad.²¹

IV.5.1. Farmacología clínica de los IBP

El mecanismo de acción de los IBP consiste en la inactivación irreversible de la H⁺K⁺ATPasa de adenosina (ATPasa) gástrica, enzima encargada de la producción de ácido clorhídrico. Los IBP son bases débiles (pKa 5.4) y son permeables a la membrana plasmática en su forma no ionizada (no protonada) y relativamente impermeable en la forma ionizada (protonada). Por consiguiente, tienden a acumularse en medios ácidos con un pH < 4. Debe recordarse que el pKa de una molécula, evidencia la capacidad de los compuestos de aceptar o donar un protón; cuando una molécula se encuentra en un ambiente con un pH igual a su pKa, el 50% de están ionizados y el otro 50% está no ionizado.²²

En la sangre (pH 7.4), los IBP estarán mayoritariamente en su forma no ionizada, esto facilita su pasaje y distribución en el organismo. Por el contrario, cuando ingresan a canalículo secretor de la célula parietal (pH < 1) el 99.9% de los IBP se ionizan, en este estado se tornan impermeables a la membrana celular, por lo tanto no pueden salir y quedan atrapados en dicho lugar. Los IBP en un ambiente ácido, se comportan como un profármaco, es decir, se activan bajo la forma de una

sulfenamida o ácido sulfónico, que a su vez se une a la bomba de protones mediante un enlace covalente de disulfuro en los residuos de cisteína en la zona luminal expuesta de la bomba de protones, más específicamente, en la subunidad alfa de esta enzima, inactivándola. Todos los IBP se unen a la cisteína 813 de la subunidad alfa de la bomba de protones, adicionalmente omeprazol, lansoprazol y pantoprazol también se unen a la cisteína 892, 321 y 822, respectivamente.²²

IV.5.2. Farmacocinética

La unión covalente e irreversible de los IBP a la H,K-ATPasa gástrica hace que la duración de la acción (inhibición de la secreción ácida gástrica), sea de 48 horas; debe tenerse en cuenta que la vida media de los IBP es en promedio aproximadamente 60 minutos (excepto tenatoprazole 9h). Durante su vida media relativamente corta los IBP pueden inhibir hasta un 70% de bomba de protones gástrico. Se tarda de 2 a 3 días en llegar a un estado estable, es decir, una inhibición de la secreción ácida gástrica. Para explicar toda la farmacocinética de los IBP, es necesario tomar en cuenta la vida media de la bomba de protones gástrico, porque con ello se determinará su tasa de recambio, por consiguiente, la duración del efecto de los IBP administrado. El tiempo de vida media de la bomba de protones en ratas es de 54h (probablemente sea igual en humanos).²³

En un periodo de 24 horas, un 20% de nuevas bombas de protones es sintetizado, esto no es uniforme durante dicho periodo, es mayor durante la noche comparada con el día. Debe anotarse que la administración de IBP antes de dormir no redundará en la inhibición de la recidiva nocturna de la acidez (*nocturnal acid breakthrough*), este último se define como una caída en el pH gástrico por debajo de 4 durante al menos una hora entre las 10:00 pm y las 6:00 am.; porque lo más probable es que el fármaco habrá desaparecido cuando esto ocurra (debido a su corta vida media). Administrando un IBP una vez al día, 30 a 60 minutos antes del desayuno (cuando cerca del 70% de las bombas de protones están activas) se logra inhibir cerca del 66% de la producción de ácido máxima, cuando se llega a un estado estable de inhibición. Para tratar mejorar la inhibición de producción ácida máxima, se puede optar por dos estrategias, el incremento de la frecuencia de administración (antes del

desayuno y la cena) puede aumentar la inhibición de la producción ácida máxima hasta 80%; el diaria, tiene poco efecto por encima de la dosis óptima.

Todos los IBP tienen un rápido metabolismo hepático (excepto tenatoprazole), mediante las enzimas CYP (generalmente el CYP2C19 y 3A4). El factor principal que determina la magnitud del metabolismo hepático de cada uno de los IBP depende básicamente del fenotipo metabolizador del individuo. Se han identificado 3 tipos de principales de fenotipos: metabolizadores rápidos (homEM), lentos (PM) e individuos portadores de un tipo salvaje y un alelo mutante (hetEM). Los Metabolizadores lentos representan aproximadamente el 3% de los caucásicos y el 15% a 20% de los asiáticos. Este tópico ha recobrado importancia recientemente debido a la interacción farmacológica adversa entre IBP y clopidogrel. Los pacientes con trastorno hepático muestran un incremento de hasta 7 veces en el área bajo la curva de los IBP e incremento en vida media.²³

Los IBP deben administrarse 1 hora antes de desayuno o cena, porque en esos momentos un gran porcentaje de las bombas de protones están insertadas en la membrana (forma activa); si se requiere una inhibición adicional puede administrarse antes de la cena.²³

IV.5.3. Hipergastrinemia y carcinoides gástricos

La respuesta del organismo a la acción de los IBP es con incremento de la gastrina, la hipergastrinemia a su vez puede producir experimentalmente en ratas hiperplasia y displasia de células ECL (enterocromafin-like), finalmente pueden evolucionar a tumor carcinóide. Sin embargo en humanos, la respuesta hipergastrinémica no es intensa y no desarrollan carcinoides gástricos, a menos que el paciente tenga antecedentes de gastritis atrófica severa (anemia perniciosa) o síndrome de *Zollinger Ellison* asociado con (neoplasia endocrina múltiple tipo).²⁴

IV.5.4. Hipersecreción ácida de rebote (HAR)

Es el incremento en la secreción ácida gástrica por encima de los niveles basales (pretratamiento) después de terapia antisecretoria. Se ha observado aumento de secreción ácida basal y máxima en pacientes *Helicobacter pylori* negativo después

de la discontinuación de IPB, el mecanismo estaría relacionado con la hipergastrinemia inducida por los IPB que produciría hiperplasia e hipertrofia de las células enterocromafin like o ECL que contienen histamina. La suspensión brusca de los IBP, produciría una hipersecreción acida de rebote. Generalmente esto sucede después de 8 semanas de tratamiento y demora otras 8 semanas después de la suspensión. La relevancia clínica de este fenómeno estriba en que la suspensión de los IBP exacerbaría la sintomatología gástrica y condicionaría al paciente a seguir tomando la medicación. Para prevenir este fenómeno se ha sugerido reducir la duración del tratamiento (2 semanas), evitar la suspensión brusca (reducción paulatina) o pasar a inhibidores de los receptores H2 (ranitidina) por 4 semanas. En pacientes *Helicobacter pylori* positivo (HP) este fenómeno no se produce, probablemente porque el HP y las citoquinas inducidas por el infiltrado inflamatorio inhiben la secreción acida gástrica.²⁵

IV.5.5. Riesgo de infección

La acidez gástrica es una barrera para el ingreso de bacterias viables al tracto intestinal, la elevación del pH inducido por los IBP podría alterar esta función y conducir a un aumento del riesgo de infección; se ha reportado incremento en el riesgo entérica y neumonía. Debe señalarse que si bien es cierto que las esporas de *Clostridium difficile* son resistentes a la acidez, sus formas vegetativas no son; también se ha observado que el aumento del pH incrementa la conversión de esporas a formas vegetativas. Un estudio sistemático publicado en el año 2007, analizando 12 estudios reveló un aumento del riesgo de infección por *Clostridium difficile* de 2 a 3 veces en paciente con terapia supresora de acido; el riesgo fue mayor en los consumidores de IBP comparado con fármacos anti H2 (Leonard 2007); existirían evidencias de riesgo de infección con otros microorganismo diferentes de *Clostridium difficile* (*Salmonella*, *Campylobacgter*, *Escherichia coli*, *Shigella*). Otro estudio publicado el 2010 ha encontrado que el consumo de IBP aumenta el riesgo de recurrencia de infección por *Clostridium Difficile* hasta en un 42%. Se ha recomendado el uso racional de IBP en pacientes con riesgos adicionales de

infección intestinal (viajeros a lugares de alto riesgo, pacientes hospitalizados usando antibióticos y adultos mayores frágiles).²⁶

La relación entre IBP y riesgo de neumonía de la comunidad ha sido analizado en un estudio metanalítico publicado en el año 2010, en los 6 estudios analizados se encontró un incremento en riesgo (1.36 veces) en el grupo con IBP, un hallazgo interesante fue que los usuarios de IBP por un corto periodo de tiempo superaban en riesgo a los crónicos. Los autores apoyan la hipótesis de que los IBP inhibirían la respuesta celular del sistema inmune que incluye la actividad de los neutrófilos, células naturales killer y células citotóxicas. Los usuarios crónicos de IBP tendrían suficiente tiempo para compensar o superar dichos efectos y minimizar sus manifestaciones.²⁶

IV.5.6. Interacción IBP y clopidogrel

Clopidogrel es una tienopiridina, que se utiliza como antiagregante plaquetario en la prevención de eventos coronarios agudos. Es una pro droga que se activa a nivel hepático mediante las enzimas del citocromo p450. Recientemente se ha reportado una interacción farmacológica importante entre los IBP y clopidogrel, cuyo resultado sería la disminución de la efectividad (menor biodisponibilidad de fármaco activo), clínicamente se traduciría en una disminución de efecto protector contra los eventos coronarios. Dada la importancia de esta interacción farmacológica, dos interrogantes requieren urgente respuesta: ¿Cuál es magnitud de riesgo de esta interacción? y ¿es un efecto de clase? Un estudio metanalítico publicado en el año 2010, analizó estudios, encontrándose que la administración de IBP conjuntamente con clopidogrel incremento el riesgo de eventos cardiovasculares e infarto de miocardio en un 29% y 31% respectivamente, no se afectó la mortalidad y el riesgo de hemorragia digestiva disminuyó en un 50% en el grupo con IBP. Con respecto a la segunda interrogante, los IBP tienen efecto inhibitorio sobre los diversos tipos de citocromo p450, así como el omeprazol muestra mayor afinidad por el CYP2C19 (metabolizador de clopidogrel), esomeprazol y pantoprazol tienen igual afinidad sobre CYP2C19 y CYP3A4, pantoprazol puede ser metabolizado por una vía completamente diferente, sin intervención del ningún citocromo P450.²⁷

Con esta última descripción, podría aseverarse que omeprazol y esomeprazol deberían estar más asociados a esta interacción no deseada con clopidogrel, sin embargo, a juzgar por el estudio MEDCO Outcomes Study, el más grande estudio sobre este tema evaluó 16,690 pacientes tratados con clopidogrel en los 12 meses siguientes a la colocación de stent coronario; la morbimortalidad cardiovascular y vascular cerebral en los pacientes con IBP fue de 25% y en los expuestos 18%; el desagregado entre los diferentes IBP no mostró gran diferencia (sorprendentemente pantoprazol tuvo más alto riesgo 29%, comparado con omeprazol 25%), antes estos hechos, los estudios actuales refuerzan la hipótesis de un efecto de clase. En oposición a esta hipótesis existen estudios con variables subrogadas (de actividad plaquetaria) en los que la interacción de pantoprazol y esomeprazol es mucho menor comparado con omeprazol y lansoprazol. Otro interesante hallazgo es que esta interacción se manifiesta generalmente en los portadores de polimorfismo hidroxilador lento (metabolizadores lentos) del CYP2C19 (25-30% de la población). Las recomendaciones del Consenso de la American Heart Association publicada en el 2010, propone evaluar el riesgo vs beneficio entre los eventos cardiovasculares y los de hemorragia digestiva, los IBP solo deberían usarse en los pacientes con altos riesgo de sangrado digestivo como usuarios de corticoides, antiinflamatorios no esteroideos, anticoagulados e infección por *Helicobacter pylori*; debiendo evaluarse la posibilidad de uso de fármacos anti-H2 (excepto cimetidina).²⁷

IV.5.7. IBP y el desarrollo de gastritis atrófica corporal

En la mayoría de las personas la supresión crónica de la secreción ácida gástrica secundaria al consumo de IBP produce una hipergastrinemia de rango moderado (< 400 ng/L), sin embargo, en un subgrupo de ellos los niveles de gastrina son muy altos (entre 400 y 4000 ng/L); y estos niveles retornan a la normalidad al suspender la medicación. En este último grupo se ha observado mayores tasas de infección por *Helicobacter pylori* y también una mayor prevalencia de gastritis crónica atrófica corporal.²⁸

Los IBP desencadenan una hipergastrinemia sostenida. En las ratas, la hipergastrinemia continua ocasiona una hiperplasia de las células enterocromafines la cual podría llevar al desarrollo de tumores carcinoides. En el 30% de los usuarios de los IBP de manera crónica, también se ha observado hiperplasia de células enterocromafines, pero no se ha informado la presencia de displasia o el desarrollo de tumores carcinoides.²⁸

La hipergastrinemia ocasionada por el uso de los IBP, se ha asociado al desarrollo de pólipos fúndicos que están formados por quistes de glándulas del epitelio gástrico. Los cambios de displasia y de neoplasia de estos pólipos son raros y han sido reportados en pocos casos.

En la última década se han publicado estudios en los cuales se informa el desarrollo de gastritis atrófica en los consumidores crónicos de IBP. Kuipers et. al observaron que pacientes con reflujo gastroesofágico y sin infección por *H. pylori*, independientemente que fuesen tratados con omeprazol o con funduplicaturas quirúrgicas presentaban bajas incidencias de atrofia gástrica. En contraste, los pacientes infectados por *H. pylori* y que recibieron omeprazol de manera prolongada desarrollaban cambios significativos de gastritis atrófica en una proporción de 1 de cada 3 personas tratadas y en un tiempo promedio de 5 años. Estudios posteriores reforzaron estos hallazgos e hicieron poner en duda la seguridad a largo plazo de los medicamentos inhibidores de la bomba de protones.²⁸

También se han publicado varios estudios en los cuales no se han observado de manera significativa los cambios inflamatorios y/o atróficos en el cuerpo gástrico en paciente con reflujo gastroesofágico y sometidos a tratamientos prolongados (entre 1 a 5 años), con diferentes IBP como omeprazol, lansoprazol, rabeprazol.

Las diferencias observadas pudiesen ser secundarias a los tamaños de las muestras de pacientes, al tiempo de seguimiento y a variaciones del diagnóstico histológico de la inflamación y de la atrofia.

Estudios acerca de la cinética de la inflamación gástrica muestran que ésta se presenta inmediatamente al inicio del consumo de los IBP y que sería secundaria al aumento, en la mucosa corporal de la densidad de linfocitos polimorfonucleares y en

El tiempo de consumo de los IBP en este estudio fluctuó entre los 3 y los 14 años, con promedio de 5,1 años, tiempo suficiente para que se presentara un aumento significativo de cambios atróficos en la mucosa gástrica corporal, según los estudios referenciados anteriormente, situación que no se observó en nuestros pacientes, pues se encontró un OR de 0,99 (95% IC -0,01-1,99, $p < 0,79$) hallazgo concordante con varios estudios realizados en todo el mundo, en los cuales no se determinaron alteraciones morfológicas de la mucosa oxíntica en pacientes que consumieron omeprazol por más de 7 años.²⁸

Sin embargo, cuando el consumo crónico de IBP se presenta en personas con infección por *Helicobacter pylori*, se observó un aumento del riesgo de desarrollar cambios atróficos corporales.

Se reportó un OR de 1,13 (95% IC 0,12-2,14, $p < 0,0001$); hallazgo similar a otros publicados anteriormente por otros autores, que han informado incidencias del 3,3% de atrofia gástrica en pacientes con infección por *Helicobacter pylori*, cifra que aumenta considerablemente en los consumidores de inhibidores de la secreción ácida, ya sea inhibidores de los receptores histaminérgicos o de la bomba de protones.

El riesgo de desarrollar lesiones preneoplásicas en personas consumidoras de IBP e infectadas por *Helicobacter pylori* se podría incrementar por la proliferación bacteriana en la cavidad gástrica con el desarrollo de N-nitrosaminas, sustancias de conocido poder oncogénico y por la observación constante del desplazamiento de la inflamación del antro hacia el cuerpo gástrico y el posterior desarrollo de atrofia mucosa, situación potenciada por la supresión de la secreción ácida de manera crónica obtenida por los IBP.²⁸

En resumen, en el presente estudio, con un grupo de pacientes colombianos consumidores crónicos de IBP y con infección concomitante con *Helicobacter pylori* se observó un aumento discreto del riesgo de padecer atrofia de la mucosa gástrica corporal.

La atrofia gástrica y la infección por *Helicobacter pylori* son dos condiciones con potencial oncogénico, de ser necesario la inhibición de la secreción ácida de manera crónica; se deberá considerar la erradicación previa del *Helicobacter pylori*.²⁸

IV.5.8. Mecanismo de acción

Este grupo de medicamentos basa su eficacia antiulcerosa en la inhibición de la bomba de potasio/protones o hidrogeniones (la ATPasa - H⁺/K⁺), que constituye el elemento principal del mecanismo secretor de ácido en el estomago. Esto permite alcanzar porcentajes de eficiencia terapéutica, expresada en % de curación a las 4 semanas, del 70-80% (úlcera gástrica) y 85-95% (úlcera duodenal). La inhibición enzimática es irreversible; por tanto, el efecto terapéutico dura mucho más de lo que podría esperarse de la corta semivida biológica de los medicamentos, y permite una sola administración al día. Actúan inhibiendo el mecanismo único por el cual las células parietales gástricas liberan hidrogeniones al jugo gástrico, intercambiándolos por potasio, con independencia del estímulo que haya sufrido la célula parietal.²⁹

Estos fármacos son protonados en el entorno ácido de los canalículos de las células parietales dando lugar a un proceso de reorganización molecular, determinante para la formación de los verdaderos agentes inhibidores de la ATP. Omeprazol fue el primer medicamento del grupo y los restantes se diferencian únicamente en los agrupamientos colaterales de los grupos piridínico y benzoimidazólico, salvo el esomeprazol. El lansoprazol se diferencia del omeprazol en la estructura química. Al igual que los demás, es un profármaco que actúa a través de sus dos metabolitos activos. Con algunas diferencias puntuales, la similitud con el omeprazol se mantiene en términos de potencia, farmacocinética, eficacia clínica y toxicidad. El pantoprazol tiene un perfil farmacológico similar al resto de los miembros de la familia y se distingue por mostrar pequeñas diferencias en la localización de su unión con el enzima. Lo mismo ocurre con rabeprazol. El omeprazol es un racémico, mezcla equimolecular de los dos isómeros (estereoenantiómeros) R-omeprazol y Someprazol; esomeprazol es uno de los dos estereo-enatió-meros del omeprazol, concretamente el estereoenantiómero S, lo que proporciona también la base para la denominación del principio activo (S-omeprazol).²⁹

IV.5.9. Tratamientos curativos de las úlceras gástricas y duodenales

Todos los IBP comercializados presentan una eficacia demostrada en el tratamiento de las úlceras gastroduodenales en términos de cicatrización de la úlcera; la evaluación del rabeprazol es la más limitada. La prevalencia de *Helicobacter pylori* es de alrededor de un 10% entre la población general de los países ricos; un 50% a la edad de 50 años. Desde que se demostró el papel de esta bacteria en la aparición y desarrollo de las úlceras gastroduodenales, el tratamiento curativo de éstas se basa en eliminarla.³⁰

Tras la infección por *Helicobacter pylori*, los AINE constituyen la causa más frecuente de úlcera gastroduodenal. Úlcera con infección por *Helicobacter pylori*: triterapia. En la actualidad, los esquemas terapéuticos mejor evaluados para eliminar a *Helicobacter pylori* dentro de un tratamiento de la úlcera gástrica o duodenal asocian durante 7 días: Omeprazol amoxicilina claritromicina, o bien Omeprazol amoxicilina un imidazol (metronidazol o tinidazol). En lo referente a efectos secundarios, los datos de los ensayos clínicos favorecen la asociación omeprazol amoxicilina claritromicina, que demuestra tener menos abandonos de tratamiento. La eficacia es similar cuando el omeprazol se sustituye por otro IBP. Tras la triple terapia antibacteriana para una infección por *Helicobacter pylori*, en el caso de úlcera duodenal, la conferencia francesa de consenso recomienda no seguir con el tratamiento con un IBP, debido a que los ensayos clínicos han demostrado que la tasa de cicatrización no se modifica. En caso de úlcera gástrica o úlcera duodenal complicada (perforación, hemorragia), el consenso recomienda continuar el tratamiento con un IBP durante 3 a 5 semanas. *Helicobacter pylori* ausente: omeprazol solo.³⁰

En ausencia de infección por *Helicobacter pylori*, la toma de un AINE suele ser el origen de la úlcera. Para obtener una cicatrización endoscópica de la úlcera, sea cual sea su causa, el omeprazol es más eficaz que el resto de tratamientos de la úlcera gastroduodenal (antihistamínicos H₂, sucralfato). A dosis de 20 mg/día de omeprazol, el % de curación de las úlceras duodenales es cercano al 100% tras 2 a 4 semanas de tratamiento; el de las úlceras gástricas es del 70-90% en una media de 4 semanas y mayor si se prolonga el tratamiento. En esta situación, la eficacia de

los otros IBP resulta similar a la del omeprazol. Recaídas frecuentes: tratamiento de mantenimiento con un IBP. El riesgo de recaídas es alto cuando no se consigue la eliminación de *Helicobacter pylori* o en los casos de úlcera gastroduodenal sin infección por esta bacteria. En el caso de recaídas frecuentes o tras una úlcera complicada, el tratamiento de mantenimiento está justificado. En esta situación, la evaluación del omeprazol es muy limitada (ensayos clínicos pequeños y de seguimiento no superior a un año); aparecen recaídas en aproximadamente un 20% de los casos a pesar del tratamiento. Aquí no está demostrado que el omeprazol sea preferible a un tratamiento con un antihistamínico H2. En caso de úlcera no complicada, hay especialistas que prefieren los tratamientos a dosis curativas de la úlcera en caso de reaparición de los síntomas antes que un tratamiento de mantenimiento continuado.³⁰

IV.6. Tratamiento de las esofagitis por reflujo gastroesofágico

Ciertos reflujo gastroesofágicos pueden verse complicados con una esofagitis. La presencia de un eritema, de un edema o de una fragilidad de la mucosa gastroesofágica en una endoscopia no es suficiente para definir una esofagitis: en una esofagitis auténtica, la mucosa está erosionada o ulcerada. Tratamiento curativo: 4 a 8 semanas. Todos los IBP comercializados tienen eficacia demostrada en el tratamiento curativo de una esofagitis demostrada por endoscopia. En esta indicación, según los ensayos clínicos, las siguientes posologías diarias parecen tener una eficacia similar: omeprazol 20 ó 40 mg; lansoprazol 30 mg; pantoprazol 40 mg; rabeprazol 10 mg; esomeprazol 20 ó 40 mg. A pesar de la carencia de datos provenientes de ensayos clínicos, una conferencia de consenso franco-belga sobre el reflujo gastroesofágico recomendó la utilización de posologías altas (omeprazol 40 mg/día, lansoprazol 60 mg/día) repartidas en dos tomas diarias para tratar las formas rebeldes de esofagitis. Con el tratamiento con IBP, la tasa de cicatrización de las lesiones esofágicas y la tasa de desaparición de los síntomas son cercanas al 60% después de tres semanas de tratamiento, y cercanas al 80% tras 8 semanas, sin que existan diferencias entre los distintos IBP. Esta eficacia es notablemente superior a la de los antihistamínicos H2.³¹

Tratamiento de mantenimiento para las esofagitis graves: la suspensión de los IBP es a veces difícil. Las esofagitis graves cicatrizan con dificultad y recaen con frecuencia. Los expertos canadienses consideran que, en ausencia de un tratamiento de mantenimiento, cerca de un cuarto de las esofagitis recidivan después de la cicatrización. En tratamiento de mantenimiento a largo plazo, omeprazol y lansoprazol tienen una eficacia demostrada en la prevención de las recaídas sintomáticas, sin diferencias según la dosis. Como primera elección debe utilizarse una dosis baja de omeprazol (10 mg/día) o de lansoprazol (15 mg/día). La duración de los ensayos clínicos estuvo comprendida entre 6 meses y 1 año, y se desconoce lo sucedido con los pacientes al terminar el tratamiento. Diversos estudios han demostrado que cuando se acaba la inhibición de la secreción gástrica por la suspensión de los IBP, aparece un rebote de acidez gástrica superior a la acidez observada al inicio del tratamiento durante menos de una semana, pero a veces durante más de dos semanas. Esto podría ser la explicación de las dificultades que tienen ciertos pacientes para parar su tratamiento. La agencia de evaluación británica NICE describe un estudio según el cual es posible reducir la dosis de los IBP sin reaparición de los síntomas en el 50% de los pacientes que van a consulta para renovar su prescripción. Tratamiento de una simple pirosis: los IBP no son más que una de las varias opciones terapéuticas.³²

La pirosis, una quemazón retroesternal ascendente, es un síntoma muy específico del reflujo gastroesofágico, sobre todo si está acompañado de regurgitación ácida. La mayoría de los pacientes que presentan signos clínicos que evocan un reflujo gastroesofágico no tienen signos de esofagitis en la endoscopia. Según un grupo internacional de especialistas, en ausencia de esofagitis en la endoscopia muy pocos pacientes con reflujo evolucionarán hasta tener una esofagitis. En presencia de síntomas típicos de reflujo gastroesofágico y en ausencia de signos de alarma en pacientes de menos de 50 años, diferentes grupos de expertos han recomendado un tratamiento medicamentoso empírico, sin recurrir sistemáticamente a exploraciones complementarias. Los signos de las alarmas son: adelgazamiento, disfagia, vómitos, hemorragia digestiva, anemia, fracaso del tratamiento o cualquier otro elemento que pudiera orientar hacia una complicación o

a otra afección. El tratamiento es solamente sintomático. En caso de padecer molestias derivadas de reflujo gastroesofágico, el objetivo del tratamiento es únicamente sintomático. En Europa, según diversos estudios, alrededor de un cuarto de los adultos tienen al menos un episodio de pirosis al mes, y el 5% lo sufre al menos una vez al día. La gran variabilidad de las molestias referidas no permite hacer recomendaciones comunes para todos. La mayor parte de los pacientes tienen episodios que no necesitan ningún tratamiento por su brevedad o bien por la rareza de los síntomas. Para los síntomas típicos que aparecen episódicamente, los expertos del consenso franco-belga recomiendan un tratamiento a demanda de antiácidos, alginatos o antihistamínicos H₂. Según este grupo, la elevación de la cabecera de la cama tiene una eficacia demostrada, además de medidas higiénico-dietéticas como evitar alcohol y tabaco, pérdida de peso, dieta pobre en grasas, etc. IBP en caso de síntomas frecuentes y persistentes. Según una síntesis metódica de un grupo de la red Cochrane, el omeprazol fue comparado con placebo, con antihistamínicos H₂ o con medicamentos procinéticos en pacientes sin esofagitis (8 ensayos) y en pacientes tratados de sus síntomas de reflujo gastroesofágico que no habían sido objeto de exploraciones complementarias (5 ensayos). Estos ensayos incluyeron fundamentalmente a pacientes que tenían síntomas muy molestos, frecuentes y persistentes. Según esta síntesis, en comparación con los antihistamínicos H₂ y los procinéticos, el omeprazol es el medicamento más eficaz en estas dos situaciones, aunque también hay que decir que dos tercios de los pacientes que mejoran con omeprazol también lo hacen con los otros dos tratamientos.³²

Se han usado posologías diarias de omeprazol de 10, 20 o 40 mg en los ensayos clínicos. El objetivo puramente sintomático del tratamiento invita a comenzar con dosis bajas, aumentándolas en caso de que la eficacia sea insuficiente. En estos ensayos, el omeprazol fue administrado la mayoría de las veces durante 4 semanas, pero es posible que una gran proporción de los pacientes hubieran sido igualmente aliviados con un tratamiento de menor duración. El lansoprazol también ha sido objeto de dos ensayos en esta situación; uno frente a placebo y otro frente a ranitidina. Según esta limitada evaluación, el lansoprazol parece tener una eficacia

comparable a la del omeprazol. Ineficacia en caso de problemas dispépticos de causa incierta. Los términos "problemas dispépticos" y "dispepsia" designan un conjunto de molestias experimentadas por los pacientes y sentidas por ellos como ligadas a la digestión. Estas expresiones agrupan diversos síntomas: desconfort o dolores en la parte alta del abdomen o de la región torácica asociados a las comidas, sensación de plenitud epigástrica o de hinchazón abdominal, náuseas, vómitos, eructos, etc. Alrededor del 60% de los casos de dispepsia no están relacionados con una úlcera, ni con un reflujo gastroesofágicos, ni con un carcinoma digestivo. En la mitad de estos casos de molestias inexplicadas, en la endoscopia se encuentra una gastritis, una duodenitis o una hernia de hiato, sin que resulte posible afirmar que el malestar descrito esté asociado a estas anomalías.³³

En la otra mitad de los casos, la endoscopia no revela ninguna anomalía. Las síntesis metódicas han demostrado que, globalmente, el efecto de la eliminación de *Helicobacter pylori* en los pacientes dispépticos que no tienen úlcera carece de una eficacia clínica tangible. Ningún otro tratamiento medicamentoso presenta eficacia en esta situación. Sin eficacia demostrada sobre los síntomas extra esofágicos atribuidos al reflujo. Ciertos pacientes pueden evocar una asociación entre un reflujo gastroesofágicos y síntomas extra digestivos: dolores torácicos, tos nocturna, asma, ronquera, dolores faríngeos. Una síntesis metódica realizada por un grupo Cochrane encontró 3 ensayos clínicos randomizados que evaluaron un IBP, el omeprazol, en tratamiento de pacientes asmáticos. Los autores de esta síntesis no encontraron una mejoría tangible de los problemas extra esofágicos, fueran cuales fueran los tratamientos del reflujo gastroesofágico evaluados (IBP, antihistamínicos y cirugía). Según otra síntesis metódica, ningún otro ensayo clínico randomizado ha evaluado la eficacia del tratamiento del reflujo gastroesofágico sobre los síntomas no digestivos. El efecto favorable del omeprazol en los pacientes que tienen una laringitis crónica constatada dentro del marco de un ensayo clínico no comparativo no permite confirmar su eficacia.³³

IV.6.1. Efectos secundarios

El perfil de efectos adversos del omeprazol, primer IBP introducido en el mercado a finales de los años ochenta, es mejor conocido que el del resto de los IBP, para los que no se dispone de la misma experiencia en su utilización. Por lo que se sabe hasta hoy mismo, no existe ningún dato que demuestre que el perfil clínico de otro IBP sea más favorable que el del omeprazol.³⁴

En una utilización a corto plazo, los efectos secundarios son en general benignos y poco frecuentes: esencialmente cefaleas, alguna diarrea y problemas cutáneos. Se han descrito otros efectos secundarios más problemáticos (insuficiencia renal aguda, alteraciones articulares, alteraciones musculares, ginecomastia, alteraciones hematológicas, alopecia, hiponatremia, hipersudoración), sin embargo son excepcionalmente raros y no ponen en entredicho la balanza beneficios/riesgos globalmente favorable en las situaciones anteriormente descritas, donde su eficacia está demostrada por los ensayos clínicos. Las únicas interacciones medicamentosas conocidas con un IBP son la disminución de la absorción de antifúngicos azólicos (itraconazol y ketoconazol), y la disminución de la absorción de lansoprazol en caso de asociación a un antiácido. Tratamientos largos: incertidumbres. Los tratamientos de mantenimiento plantean ante todo el problema de la eventual toxicidad de un tratamiento a largo plazo con IBP. No existen prácticamente observaciones más allá de 10 años.

Las principales dudas se han expresado en lo referente a un eventual riesgo carcinogénico. En efecto, la toma de una dosis estándar diaria de un IBP conduce a una fuerte inhibición de la secreción ácida gástrica, lo que conlleva una proliferación de la flora faríngea o intestinal, una elevación de la gastrinemia y una proliferación de las células endocrinas de la mucosa gástrica. No se ha demostrado claramente el riesgo carcinogénico, pero tampoco puede excluirse formalmente en tratamientos que pueden durar varios años. Igualmente puede sospecharse un riesgo de infecciones por la proliferación bacteriana faríngea, consecuencia de la reducción de la acidez gástrica, pero esto no se ha demostrado hoy en día.³⁴

IV.6.2. Indicaciones en el consumo crónico de inhibidores de bomba de protones

Los IBP han mejorado sustancialmente el tratamiento de las enfermedades relacionadas con el ácido y tienen un perfil de seguridad excelente, son los IBP uno de los fármacos más comúnmente prescritos tanto en atención primaria como en atención especializada. Sin embargo, el consumo crónico ha evidenciado algunos efectos adversos infrecuentes como son deficiencia de vitamina B12, fragilidad ósea y fracturas, hipomagnesemia, hipopotasemia, poliposis fúndica gástrica, enteritis infecciosa, interacciones medicamentosas, síndrome de rebote de hipersecreción gástrica, susceptibilidad a neumonías. Aunque poco frecuentes, estos efectos adversos deben ser tenidos en cuenta sobre todo en aquellas indicaciones inapropiadas, que se dan en todo el mundo y que oscilan entre el 20 y el 75 %. Nuestro estudio detectó un 35,3 % de indicaciones inadecuadas en el consumo crónico de IBP, siendo su prescripción más frecuente en el género femenino (73,9%). El IBP que más se prescribe es omeprazol (78,4%).³⁵

Las indicación apropiada más frecuente fue la ERGE (31,3%), la esofagitis erosiva con clasificación de Los Ángeles A y B (27,3 %) así como la profilaxis con el consumo de AINE (25,3%); la indicación inadecuada más frecuente fue la prescripción sin diagnóstico (22,2 %), la polifarmacia sin AINE (16,7 %) y la gastritis crónica (16,7%). En estudios realizados en países desarrollados sobre la prescripción de IBP, Walker y McDonald demostraron una indicación inadecuada del 67 % de los pacientes y Batuwitage y cols. En el Reino Unido observaron una prescripción incorrecta de los IBP en un 56% de los pacientes; asimismo de Burgos Lunar y cols. Encontraron que la prescripción de IBP se ajustó en solo el 36,4% a los criterios apropiados y en España Martín-Echevarría y cols. Observaron un 68,1% de indicaciones inadecuadas. En Alemania Ahrens y cols. Demostraron que en un 54,5% de las prescripciones no cumplían con las recomendaciones para la indicación de IBP. Asimismo en Irlanda, Cahir y cols. En 2007 observaron que tan solo en el 36% de los pacientes estaba correctamente indicado el tratamiento crónico con IBP.

El consumo crónico de IBP sin una indicación apropiada podría evidenciar un desconocimiento de sus indicaciones y probable falta de coordinación entre los diferentes niveles de atención que podría corregirse con la elaboración de protocolos

para la buena práctica en la atención de pacientes que requieren IBP, no solo en hospitales de países en vías de desarrollo sino también en los desarrollados, ya que no son ajenos a esta alta frecuencia de indicaciones inadecuadas. Las guías en la práctica clínica podrían mejorar la adherencia en la prescripción adecuada de IBP, pretendiendo que los beneficios se obtendrían con acciones de políticas sanitarias, concienciando su uso racional y evitar efectos adversos ya descritos en publicaciones científicas para fortalecer los programas de Hospital Seguro. Se concluye que la frecuencia de indicaciones inadecuadas en la prescripción del consumo crónico de IBP es del 35,3 % siendo alta y similar a otros hospitales de países desarrollados.³⁵

IV.6.3. Rol de IBP en patología asociada a acidez gástrica

a) Indicaciones habituales de uso. El uso de IBP está validado ampliamente en la literatura como droga de elección en el tratamiento de la úlcera gástrica y duodenal, en la erradicación de *Helicobacter pylori* como parte de la triple terapia junto a dos antibióticos, en el tratamiento de la esofagitis por ERGE y la mantención de su curación, así como en el manejo sintomático de la enfermedad por ERGE. Constituye también el tratamiento médico de elección en el *síndrome de Zollinger-Ellison*. Se describe su uso en la profilaxis de úlceras inducidas por antiinflamatorios no esteroidales, en el tratamiento de éstas, y disminución de la remisión y sus complicaciones. Otros usos discutidos de los IBP son la disminución de la mortalidad y de complicaciones en los episodios agudos de hemorragia digestiva alta por patología péptica y la prevención de úlceras por estrés en pacientes gravemente enfermos. El uso de IBP en el cólico del lactante, así como en una amplia variedad de síntomas funcionales (flatulencias, rechazo a la alimentación, distensión abdominal, gases, etc.) no tiene un apoyo en la literatura y su uso debe ser desalentado.³⁶

b) Rol en supresión de acidez gástrica. En aquellas situaciones en que es necesario suprimir la secreción de ácido gástrico se pueden utilizar distintos tipos de medicamentos. Actualmente los más utilizados son los H₂-RA y los IBP. Múltiples estudios en relación con la efectividad de los IBP muestran que el omeprazol en

tratamientos de corto plazo (3 meses) induce una mejoría de los síntomas producidos por la enfermedad por ERGE, reduce la acidez gástrica medida con pHmetría de 24 hrs y mejora los hallazgos en la endoscopia digestiva alta realizada a los tres meses de tratamiento.³⁶

Estudios comparativos de la efectividad de los IBP en relación con otros supresores de la acidez gástrica muestran que los IBP son efectivos en el tratamiento de la esofagitis que ha sido refractaria al uso H₂-RA¹. Sin embargo, un estudio que comparó paralelamente la efectividad del tratamiento inicial con omeprazol versus el tratamiento con ranitidina no logró demostrar una diferencia significativa entre ambos supresores del ácido gástrico.

c) Efecto sobre función motora. Parte importante de los mecanismos productores de reflujo lo constituyen los episodios de relajación transitoria del esfínter esofágico inferior, su tono basal disminuido y un barrido esofágico lento. Clásicamente se han intentado manejar estos factores con el uso de prokinéticos, dentro de los cuales el más utilizado es la cisaprida. Sin embargo, estudios clínicos randomizados no han podido demostrar una disminución objetiva en el tipo total de exposición a pH ácido ni en el número de episodios de reflujo, así como tampoco en el alivio de los síntomas con el uso de prokinéticos. Sólo se ha visto una mejoría en el barrido esofágico, dada por una disminución en el tipo promedio y en la duración máxima de los episodios de reflujo.³⁶

Dado que el omeprazol es efectivo en el tratamiento de la esofagitis refractaria al uso de H₂-RA y prokinéticos, se ha planteado un probable efecto de los IBP en la disminución de la frecuencia de episodios de ERGE, que sin embargo, no ha podido ser demostrado por medio de impedanciometría, un método de medición de ERGE independiente del pH.

d) Comparación con tratamiento quirúrgico. La cirugía antireflujo es generalmente considerada en el tratamiento de la enfermedad por ERGE en aquellos casos graves con complicaciones derivadas de éste, refractarios al tratamiento médico bien llevado o en los casos en que éste no puede ser suspendido. La cirugía antireflujo tiene una tasa de morbilidad asociada y de falla del tratamiento variable dentro de la literatura, que depende fundamentalmente de la adecuada selección de los pacientes

sometidos al procedimiento. Se ha descrito una mayor tasa de complicaciones y reoperación en pacientes neurológicamente dañados; mientras que las distintas técnicas laparoscópicas, así como la creciente experiencia de los cirujanos han logrado disminuir la morbilidad postoperatoria y el tipo de hospitalización. Por esto el manejo debe ser individual y basado en un análisis exhaustivo de la condición basal del paciente y de las causas de persistencia de los síntomas.³⁶

IV.6.4. Tipos de IBP

- a. Omeprazol. Disponible en cápsulas de 10, 20 y 40 mg de liberación retardada que contienen gránulos con recubrimiento entérico. Si el paciente no puede tomar cápsulas o se debe usar un tubo de gastrostomía se puede preparar mezclando los gránulos intactos con agua, jugo, compota de frutas o yogurt, impidiendo así la disolución del recubrimiento entérico. Metabolización: el nivel de droga no se altera en pacientes con alteración de la función renal, pero generalmente debe ser ajustado en casos de alteración de la función hepática. Otras drogas de metabolización hepática (citocromo P450) deben ser ajustadas en uso concomitante. Dosis: se comprobó efectividad con dosis entre 0,7–3,5 mg/kg/día en niños entre 1-16 años. Uso endovenoso: se demostró dosis necesaria de 40 mg/1,73m² para mantención de pH sobre 4 en las 24 hrs siguientes, administrando en infusión de 1 hora una vez al día.
- b. Lansoprazole. Disponible en cápsulas de 15 y 30 mg y en suspensión de 15 y 30 mg/5ml en el extranjero. Requiere de ajuste de dosis en pacientes tanto con falla hepática como renal. Dosis: En menores de 30 kg, 15 mg/día; en mayores de 30 kg, 30 mg/día. Si es necesario se puede duplicar la dosis diaria y dar en dos tomas. En algunos trabajos se recomienda 1,5 mg/kg/día.
- c. Rabeprazole. Disponibilidad oral: tabletas de 20 mg que no deben ser trituradas o masticadas. Se ve afectada por insuficiencia hepática y otras drogas de metabolización hepática deben ser ajustadas en uso concomitante. No se ve alterado por falla renal severa. No existen estudios de su uso en niños.³⁷

- d. Pantoprazole. Disponibilidad: tabletas de 20 y 40 mg y formulación endovenosa de potencia equivalente en el extranjero. Esta última requiere uso de filtro para evitar precipitación de la infusión. No se requiere ajuste de dosis en insuficiencia renal o hepática. Dosis: no se ha confirmado su efectividad ni seguridad en niños.
- e. Esomeprazole. Disponibilidad: cápsulas de 20 y 40 mg de liberación prolongada que contienen gránulos recubiertos. No es necesario ajuste según función renal. Se requiere dosis menor en insuficiencia hepática. Estudios de eficacia están en curso. Se sabe que el isómero S del omeprazol alcanzaría mayores niveles plasmáticos in vivo, pero no está claro el significado de este hallazgo.³⁷

IV.6.5. Efectos adversos

En general hay escasos reportes de efectos adversos y provienen principalmente de la experiencia en adultos. Se describen diarrea, náuseas, vómitos, dolor abdominal y cefalea, la mayoría independientes de edad, dosis y duración de tratamiento. Se estima una incidencia similar a la encontrada en el grupo placebo, correspondiente a menos del 5% de los casos. Otros reportes refieren una incidencia de 0,2/1 000 días de tratamiento. En algunos casos de sobredosis se ha visto flushing, taquicardia y cefalea intensa. Los IBP están contraindicados en caso de hipersensibilidad conocida al fármaco y debe ser administrado con cautela en pacientes con insuficiencia hepática (variable según tipo de IBP utilizado). Durante el embarazo está catalogado en categoría C (evidencia de teratogenicidad en animales, sin estudios controlados en mujeres) y no está recomendado su uso durante la lactancia.³⁸

IV.6.6. Consecuencias de la inhibición crónica de secreción de ácido clorhídrico

Como consecuencia del uso crónico de IBP se pueden encontrar efectos derivados del mecanismo acción del medicamento, entre los principales se describe la hipergastrinemia moderada (< 200 pmol/L), que revierte espontáneamente al suspender el medicamento. Estudios en ratas demostraron que la hipergastrinemia

podía llevar a hiperplasia de células similares a las enterocromafines y desarrollo de carcinoide. Sin embargo, esto no ha sido demostrado en adultos en seguimientos de 10 años y se postula que sería un fenómeno específico ligado a la especie. En niños se ha observado un aumento significativo del número de células G (productoras de gastrina) y de su proporción respecto de las células D, asociado a hipergastrinemia, comprobado por biopsias gástricas antrales seriadas en un seguimiento a 7 años y comparado con un grupo control. Se describe la aparición de pólipos gástricos y nódulos en un grupo de niños que recibió terapia con omeprazol > 6 meses, sin cambios displásicos en un período observación de 31 meses, sin relación con la edad, dosis del medicamento o nivel de gastrina. Otro posible efecto adverso es la gastritis atrófica con eventual progresión a metaplasia intestinal, sin embargo, esto sólo se observó en pacientes con infección concomitante por *Helicobacter pylori* y no en aquellos que no la presentaban, por lo que se requiere mayor estudio para obtener conclusiones válidas.³⁹

Otro tipo de consecuencias son las derivadas de la supresión ácida producida por los IBP, en la que se ha visto un sobrecrecimiento bacteriano con pH sobre 4 y translocación bacteriana en conejos neonatos, sin poderse demostrar un aumento en las infecciones en lactantes tratados con ranitidina. Se ha observado también una alteración en los niveles de vitamina B12, sin significado clínico en adultos dada la gran reserva existente ni signos carenciales derivados en niños.³⁹

V. OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES

Variables	Definición	Indicador	Escala
Edad	Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta el momento de su deceso	Años cumplidos	Ordinal
Sexo	Condición orgánica que se presenta	Masculino Femenino	Nominal
Ocupación	Actividad productiva que realiza el paciente.	Estudiante Empleado público Empleado privado	Nominal
Escolaridad	Nivel de educación alcanzado	Primaria Secundaria Universitario Técnico	Nominal
Estado civil	Condición de una persona según el registro civil en función de si tiene o no pareja y su situación legal respecto a esto.	Solteros Casados	Nominal
Procedencia	Lugar donde procede el afectado.	Rural Urbano	Nominal
Comorbilidades	La presencia de uno o más trastornos además de la enfermedad o trastorno primario.	Cardiorespiratorias Endocrinológicas Digestivos Alergias Otros	Nominal
Tiempo diagnosticado de gastritis	Período determinado durante el que se realiza una acción o se desarrolla un acontecimiento.	0 – 3 meses 4 – 6 meses 6 meses – 1 año > 1 año	Ordinal
Tiempo usando inhibidores bomba	Periodo determinado desde que inicio el uso de IBP hasta el	0 – 3 meses 4 – 6 meses	Ordinal

de protones	momento de la entrevista	6 meses – 1 año > 1 año	
Síntomas antes de usar los inhibidores bomba de protones	Percepción que reconoce como anómala el paciente antes del uso de IBP	Diarrea Estreñimiento Náuseas Vómitos Dolor abdominal Cefalea Mareos Pirosis Reflujo gastroesofágico	Nominal
Síntomas después del uso de los inhibidores de bomba de protones	Percepción que reconoce como anómala el paciente después del uso de IBP	Flatulencias Insomnio Fiebre Prurito Visión borrosa Edema periférico	Nominal

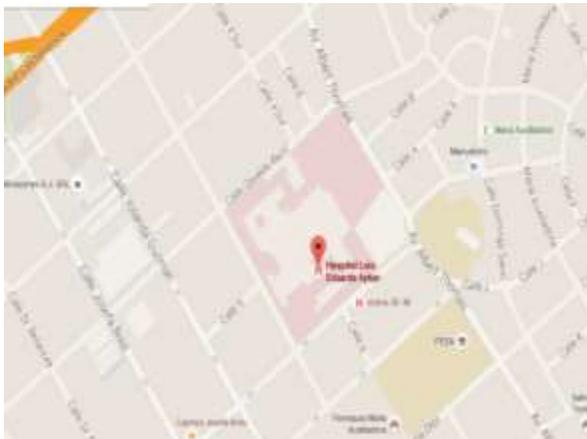
VI. MATERIAL Y MÉTODOS

VI.1. Tipo de estudio

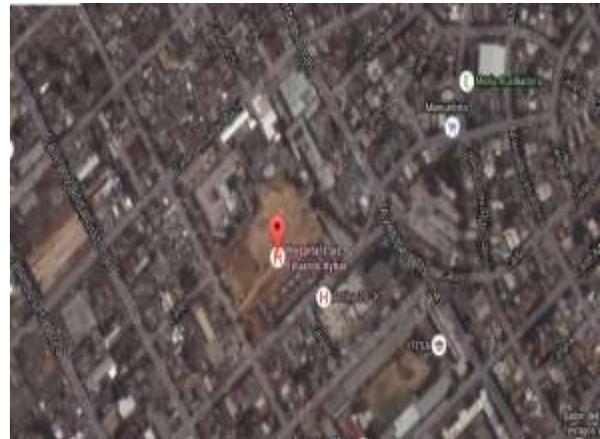
Se realizó un estudio descriptivo, con el objetivo de determinar los efectos secundarios de IBP en pacientes con gastritis. Centro de Gastroenterología de la Ciudad Sanitaria Dr. Luis Eduardo Aybar, Noviembre 2015 – Enero 2016. (Ver anexo XII.1. Cronograma).

VI.2. Demarcación geográfica

El estudio se realizó en el Centro de Gastroenterología de la Ciudad Sanitaria Dr. Luis Eduardo Aybar, ubicado en el sector María Auxiliadora en la C/ Federico Velázquez, No.1. Delimitado al Norte, por la calle Osvaldo Bazíl; al Sur, por la Federico Velásquez; al Este, por la Albert Thomas y al Oeste, por la Federico Bermúdez. (Ver mapa cartográfico y vista aérea).



Mapa cartográfico



Vista aérea

VI.3. Universo

El universo estuvo constituido por 60 pacientes diagnosticados con gastritis, tratados con IBP en el Centro de Gastroenterología de la Ciudad Sanitaria Dr. Luis Eduardo Aybar.

VI.4. Muestra

La muestra estuvo constituida por 8 pacientes diagnosticados con gastritis que presentaron efectos secundarios al tratamiento de IBP en el Centro de Gastroenterología de la Ciudad Sanitaria Dr. Luis Eduardo Aybar.

VI.5. Criterios de inclusión

1. Pacientes diagnosticados con gastritis.
2. Pacientes que presentaron efectos secundarios por inhibidores de la bomba de protones.
3. Pacientes que utilizaron IBP y aceptaron participar en el estudio.

VI.6. Criterios de exclusión

1. Pacientes con otro diagnóstico gastrointestinal.
2. Pacientes que no utilizaron IBP
3. Pacientes que no aceptaron participar en el estudio.

VI.7. Instrumento de recolección de los datos

Se realizó un instrumento basado en un cuestionario de 11 ítems tomando en cuenta las variables de la investigación, este se completo aplicándolo a los pacientes en cuestión del centro de gastroenterología de la Ciudad Sanitaria Dr. Luís Eduardo Aybar. El formulario está integrado por preguntas abiertas y cerradas este formulario contiene los datos sociodemográficos de los pacientes, así como comorbilidades, tiempo de gastritis, tiempo usando IBP, síntomas antes y después de usar IBP. (Ver anexo XII.2. Instrumento de recolección de datos).

VI. 8. Procedimiento

El formulario fue llenado a partir de las informaciones recolectadas en la entrevista realizada a cada paciente, los cuales fueron localizados en un consultorio del Centro de Gastroenterología de la Ciudad Sanitaria Dr. Luis Eduardo Aybar, esos formularios fueron llenados por los sustentante durante el periodo de la investigación bajo la supervisión de un asesor.

VI.9. Tabulación y análisis

Se procedió a la realización de tabulación en una base de datos y el análisis estadístico con Microsoft Excel. Con posterioridad se diseñaron diagramas, gráficos y tablas porcentuales.

VI.10. Aspectos éticos

El presente estudio fue ejecutado con apego a las normativas éticas internacionales, incluyendo los aspectos relevantes de la Declaración de Helsinki⁴⁰ y las pautas del Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS).⁴¹ El protocolo de estudio y los instrumentos diseñados para el mismo fueron sometidos a la revisión del Comité de Ética de la Universidad, a través de la Escuela de Medicina y de la coordinación de la Unidad de Investigación de la Universidad, así como a la Unidad de Enseñanza de la Ciudad Sanitaria Doctor Luis Eduardo Aybar, cuya aprobación fue el requisito para el inicio del proceso de recopilación y verificación de datos.

Todos los datos recopilados en este estudio fueron manejados con el estricto apego a la confidencialidad. A la vez, la identidad de los/as pacientes fue protegida en todo momento, manejándose los datos que potencialmente puedan identificar a cada persona de manera desvinculada del resto de la información proporcionada contenida en el instrumento.

Finalmente, toda información incluida en el texto de la presente tesis, tomada en otros autores, fue justificada por su llamada correspondiente.

VII. RESULTADOS

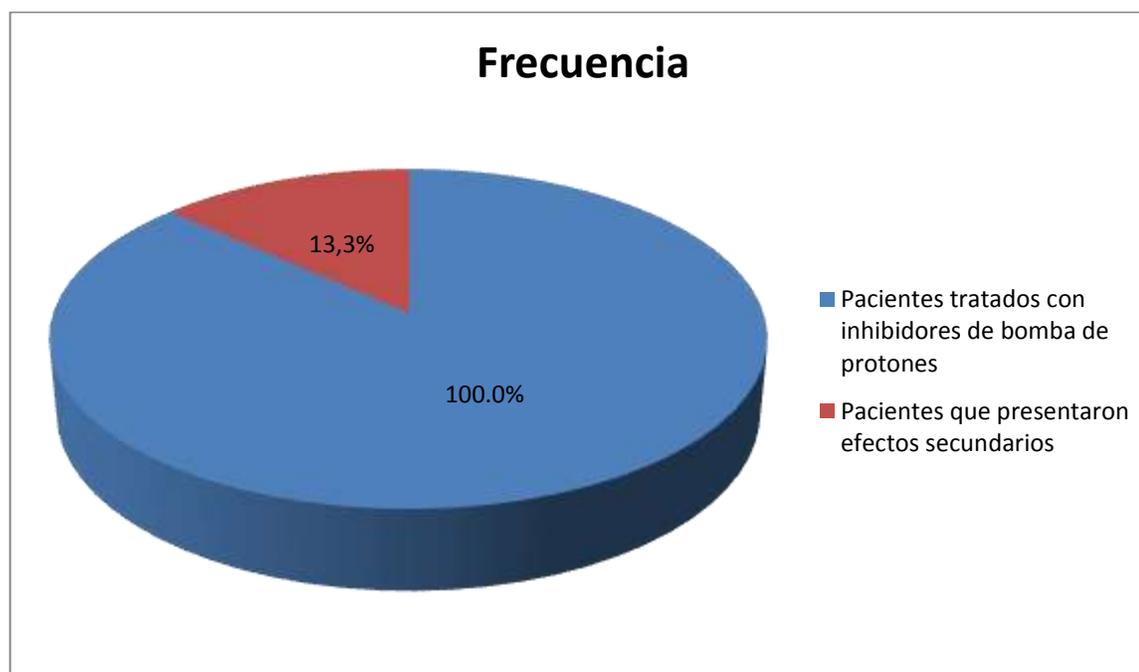
Cuadro 1. Frecuencia de efectos secundarios de inhibidores de la bomba de protones en pacientes con gastritis. Centro de gastroenterología de la Ciudad Sanitaria Dr. Luis Eduardo Aybar, noviembre 2015 – enero 2016.

	Frecuencia	%
Pacientes tratados con inhibidores de bomba de protones	60	100.0
Pacientes que presentaron efectos secundarios	8	13.3

Fuente: Encuesta entrevista/Consulta externa.

De los 60 (100.0%) pacientes tratados con inhibidores de bomba de protones el 13.3 por ciento presentaron efectos secundarios.

Gráfico 1. Frecuencia de efectos secundarios de inhibidores de la bomba de protones en pacientes con gastritis. Centro de gastroenterología de la Ciudad Sanitaria Dr. Luis Eduardo Aybar, noviembre 2015 – enero 2016.



Fuente: Cuadro 1.

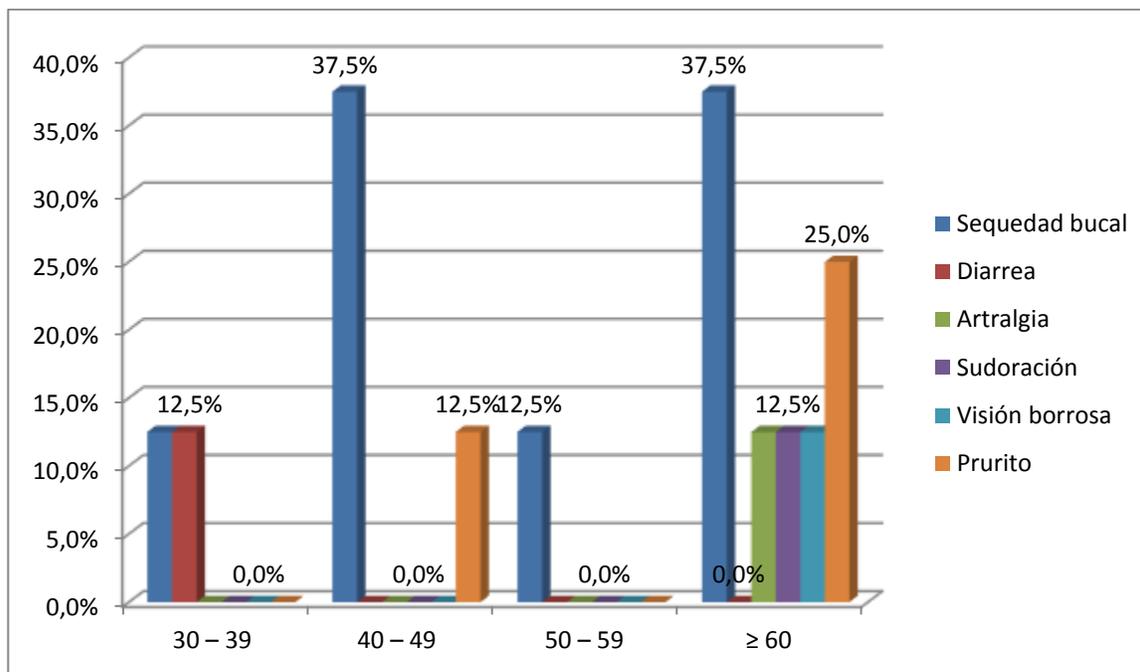
Cuadro 2. Frecuencia de efectos secundarios de inhibidores de la bomba de protones en pacientes con gastritis, según grupos de edades. Centro de gastroenterología de la Ciudad Sanitaria Dr. Luis Eduardo Aybar, noviembre 2015 – enero 2016.

Complicaciones	Edad (años)								Total	
	30 – 39		40 – 49		50 – 59		≥ 60			
	Fr.	%	Fr.	%	Fr.	%	Fr.	%	Fr.	%
Sequedad bucal	1	12.5	3	37.5	1	12.5	3	37.5	8	100.0
Diarrea	1	12.5	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	12.5
Artralgia	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	12.5	1	12.5
Sudoración	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	12.5	1	12.5
Visión borrosa	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	12.5	1	12.5
Prurito	0	0.0	1	12.5	0	0.0	2	25.0	3	37.5

Fuente: Encuesta entrevista/Consulta externa

Del 100.0 por ciento de los pacientes que presentaron sequedad bucal un 37.5 por ciento estaba entre 40 – 49 años, un 37.5 por ciento mayor de 60 años, el 12.5 por ciento entre 30 – 39 años y el 12.5 por ciento entre 50 – 59 años. El 12.5 por ciento que presento diarrea tenían entre 30 – 39 años. El 12.5 por ciento que presento artralgia tenía más de 60 años. El 12.5 por ciento sudoración más de 60 años. El 12.5 por ciento visión borrosa más de 60 años. Del 37.5 por ciento que presento prurito el 25.0 por ciento tenía más de 60 años y el 12.5 por ciento entre 40 – 49 años.

Gráfico 2. Frecuencia de efectos secundarios de inhibidores de la bomba de protones en pacientes con gastritis, según grupos de edades. Centro de gastroenterología de la Ciudad Sanitaria Dr. Luis Eduardo Aybar, noviembre 2015 – enero 2016.



Fuente: Cuadro 2.

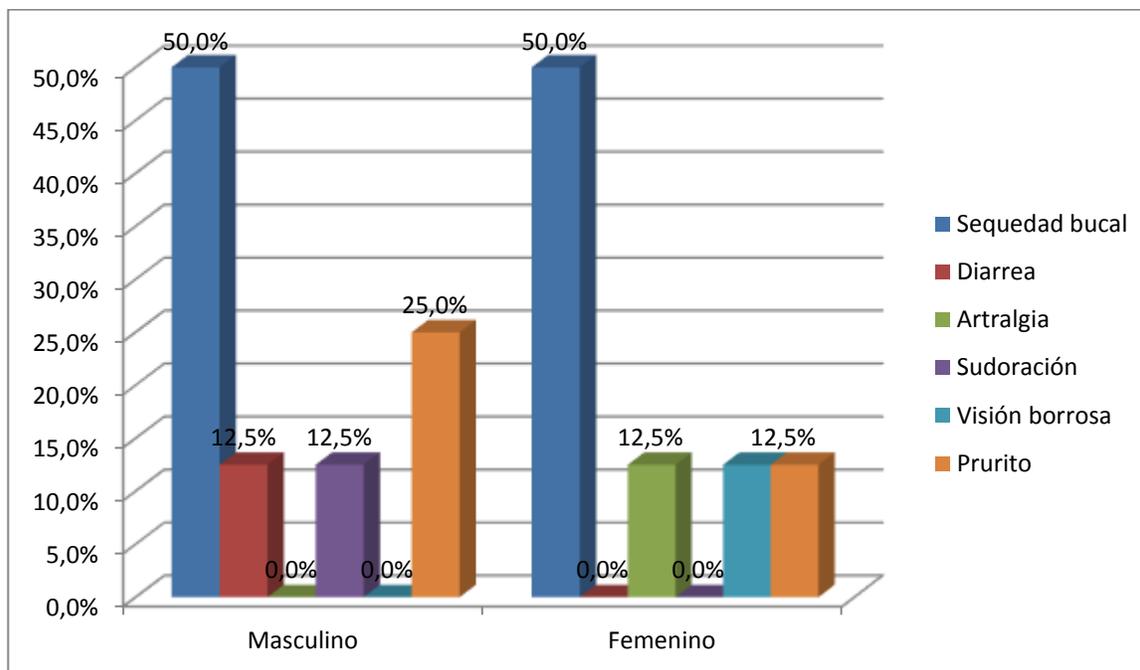
Cuadro 3. Frecuencia de efectos secundarios de inhibidores de la bomba de protones en pacientes con gastritis, según sexo. Centro de gastroenterología de la Ciudad Sanitaria Dr. Luis Eduardo Aybar, noviembre 2015 – enero 2016.

Complicaciones	Sexo				Total	
	Masculino		Femenino		Fr.	%
	Fr.	%	Fr.	%		
Sequedad bucal	4	50.0	4	50.0	8	100.0
Diarrea	1	12.5	0	0.0	1	12.5
Artralgia	0	0.0	1	12.5	1	12.5
Sudoración	1	12.5	0	0.0	1	12.5
Visión borrosa	0	0.0	1	12.5	1	12.5
Prurito	2	25.0	1	12.5	3	37.5

Fuente: Encuesta entrevista/Consulta externa

Del 100.0 por ciento de los pacientes que presentaron sequedad bucal el 50.0 por ciento era del sexo masculino y el 50.0 por ciento del femenino. El 12.5 por ciento que presento diarrea era del sexo masculino. El 12.5 por ciento que presento artralgia del sexo femenino. El 12.5 por ciento sudoración del sexo masculino. El 12.5 por ciento visiones borrosas del sexo femenino. Del 37.5 por ciento que presento prurito el 25.0 por ciento era del sexo masculino y el 12.5 por ciento del sexo femenino.

Gráfico 3. Frecuencia de efectos secundarios de inhibidores de la bomba de protones en pacientes con gastritis. Centro de gastroenterología de la Ciudad Sanitaria Dr. Luis Eduardo Aybar, noviembre 2015 – enero 2016. Según sexo:



Fuente: Cuadro 3.

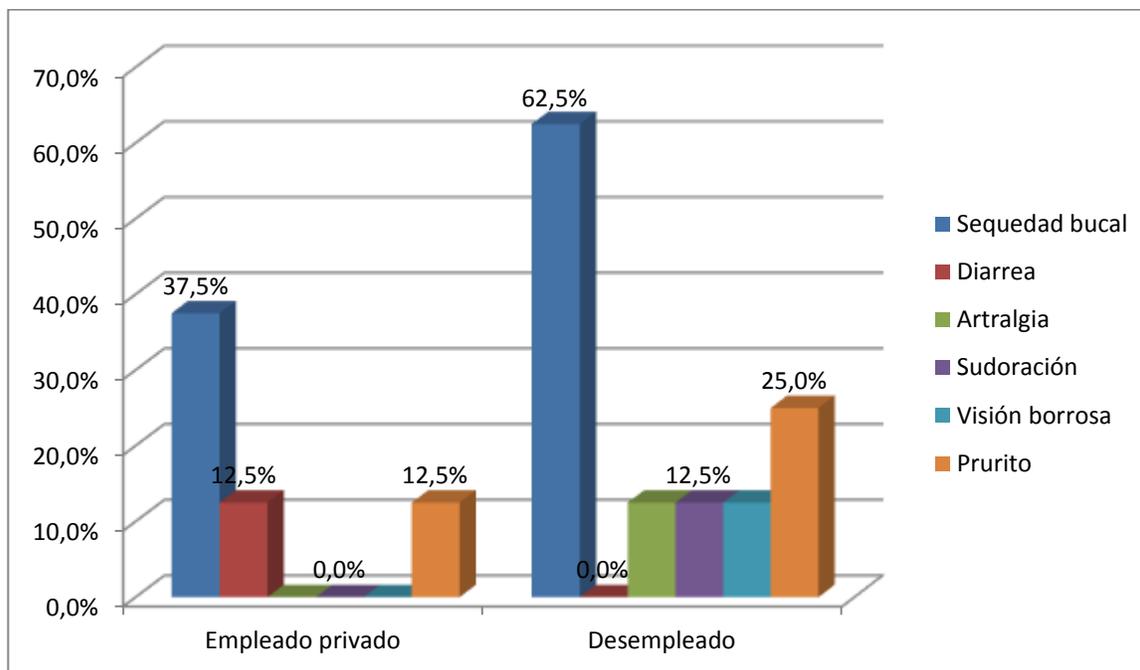
Cuadro 4. Frecuencia de efectos secundarios de inhibidores de la bomba de protones en pacientes con gastritis, según ocupación. Centro de gastroenterología de la Ciudad Sanitaria Dr. Luis Eduardo Aybar, noviembre 2015 – enero 2016. Según ocupación:

Complicaciones	Ocupación				Total	
	Empleado privado		Desempleado		Fr.	%
	Fr.	%	Fr.	%		
Sequedad bucal	3	37.5	5	62.5	8	100.0
Diarrea	1	12.5	0	0.0	1	12.5
Artralgia	0	0.0	1	12.5	1	12.5
Sudoración	0	0.0	1	12.5	1	12.5
Visión borrosa	0	0.0	1	12.5	1	12.5
Prurito	1	12.5	2	25.0	3	37.5

Fuente: Encuesta entrevista/Consulta externa

Del 100.0 por ciento de los pacientes que presentaron sequedad bucal el 62.5 por ciento estaba desempleado y el 37.5 por ciento empleado privado. El 12.5 por ciento que presento diarrea era empleado privado. El 12.5 por ciento que presento artralgia, sudoración, visión borrosa estaban desempleado. Del 37.5 por ciento que presento prurito el 25.0 por ciento estaba desempleado y el 12.5 por ciento empleado privado.

Gráfico 4. Frecuencia de efectos secundarios de inhibidores de la bomba de protones en pacientes con gastritis, según ocupación. Centro de gastroenterología de la Ciudad Sanitaria Dr. Luis Eduardo Aybar, noviembre 2015 – enero 2016.



Fuente: Cuadro 4.

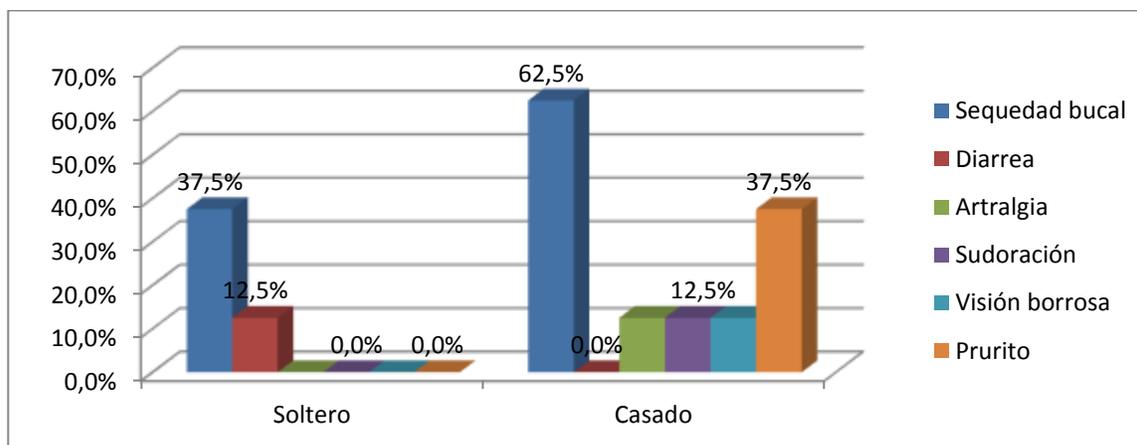
Cuadro 5. Frecuencia de efectos secundarios de inhibidores de la bomba de protones en pacientes con gastritis, según estado civil. Centro de gastroenterología de la Ciudad Sanitaria Dr. Luis Eduardo Aybar, noviembre 2015 – enero 2016.

Complicaciones	Estado civil				Total	
	Soltero		Casado		Fr.	%
	Fr.	%	Fr.	%		
Sequedad bucal	3	37.5	5	62.5	8	100.0
Diarrea	1	12.5	0	0.0	1	12.5
Artralgia	0	0.0	1	12.5	1	12.5
Sudoración	0	0.0	1	12.5	1	12.5
Visión borrosa	0	0.0	1	12.5	1	12.5
Prurito	0	0.0	3	37.5	3	37.5

Fuente: Encuesta entrevista/Consulta externa

Del 100.0 por ciento de los pacientes que presentaron sequedad bucal el 62.5 por ciento estaban casados y el 37.5 por ciento solteros. El 12.5 por ciento que presentó diarrea era soltero. El 12.5 por ciento que presentó artralgia, sudoración, visión borrosa estaban casado. El 37.5 por ciento que presentó prurito estaba casado.

Gráfico 5. Frecuencia de efectos secundarios de inhibidores de la bomba de protones en pacientes con gastritis, según estado civil. Centro de gastroenterología de la Ciudad Sanitaria Dr. Luis Eduardo Aybar, noviembre 2015 – enero 2016.



Fuente: Cuadro 5.

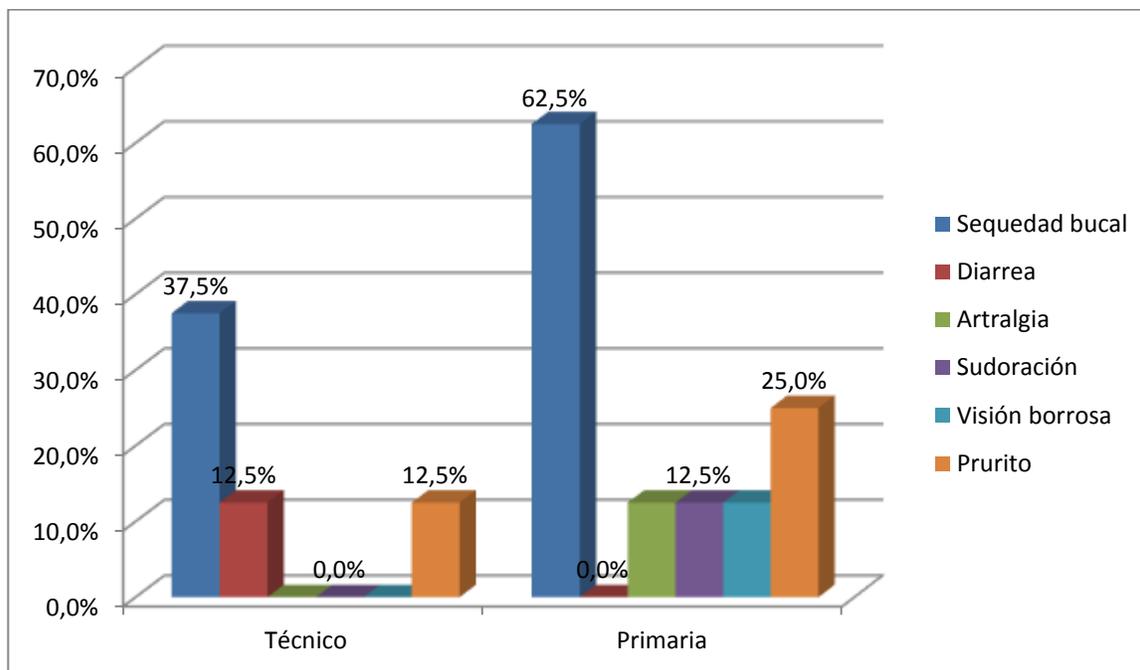
Cuadro 6. Frecuencia de efectos secundarios de inhibidores de la bomba de protones en pacientes con gastritis, según escolaridad. Centro de gastroenterología de la Ciudad Sanitaria Dr. Luis Eduardo Aybar, noviembre 2015 – enero 2016.

Complicaciones	Escolaridad				Total	
	Técnico		Primaria		Fr.	%
	Fr.	%	Fr.	%		
Sequedad bucal	3	37.5	5	62.5	8	100.0
Diarrea	1	12.5	0	0.0	1	12.5
Artralgia	0	0.0	1	12.5	1	12.5
Sudoración	0	0.0	1	12.5	1	12.5
Visión borrosa	0	0.0	1	12.5	1	12.5
Prurito	1	12.5	2	25.0	3	37.5

Fuente: Encuesta entrevista/Consulta externa

Del 100.0 por ciento de los pacientes que presentaron sequedad bucal el 62.5 por ciento cursaban la primaria y el 37.5 por ciento el nivel técnico. El 12.5 por ciento que presentó diarrea cursaba el nivel técnico. El 12.5 por ciento que presentó artralgia, sudoración, visión borrosa estaban cursando la primaria. Del 37.5 por ciento que presentó prurito el 25.0 por ciento estaba cursando la primaria y el 12.5 por ciento el nivel técnico.

Gráfico 6. Frecuencia de efectos secundarios de inhibidores de la bomba de protones en pacientes con gastritis, según escolaridad. Centro de gastroenterología de la Ciudad Sanitaria Dr. Luis Eduardo Aybar, noviembre 2015 – enero 2016.



Fuente: Cuadro 6.

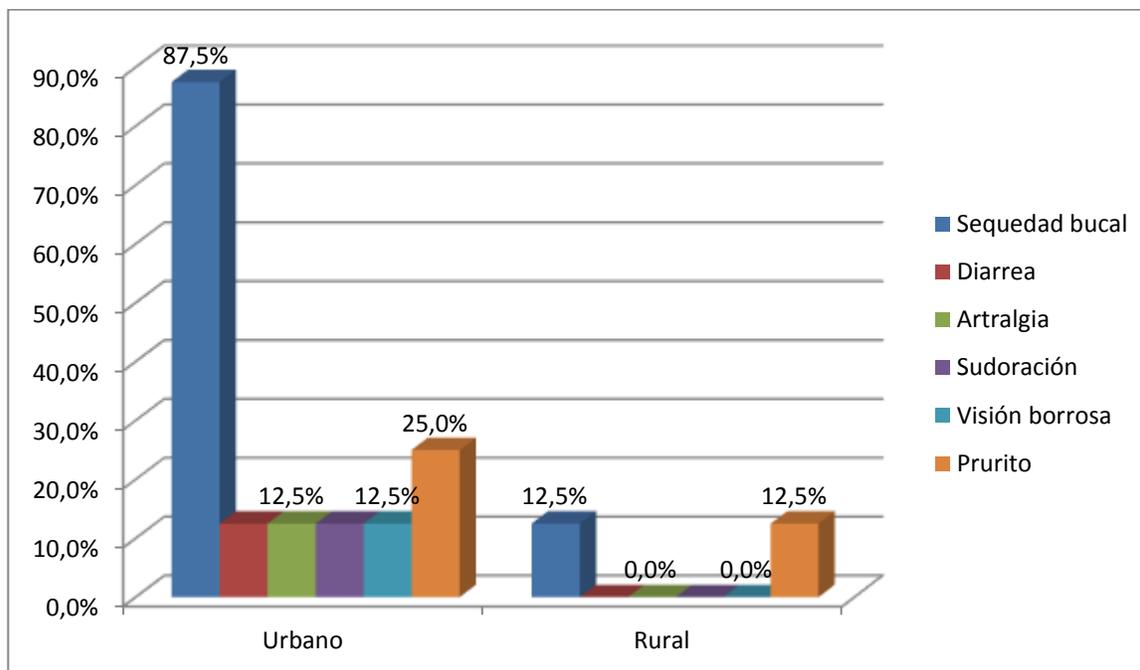
Cuadro 7. Frecuencia de efectos secundarios de inhibidores de la bomba de protones en pacientes con gastritis, según procedencia. Centro de gastroenterología de la Ciudad Sanitaria Dr. Luis Eduardo Aybar, noviembre 2015 – enero 2016.

Complicaciones	Procedencia				Total	
	Urbano		Rural		Fr.	%
	Fr.	%	Fr.	%		
Sequedad bucal	7	87.5	1	12.5	8	100.0
Diarrea	1	12.5	0	0.0	1	12.5
Artralgia	1	12.5	0	0.0	1	12.5
Sudoración	1	12.5	0	0.0	1	12.5
Visión borrosa	1	12.5	0	0.0	1	12.5
Prurito	2	25.0	1	12.5	3	37.5

Fuente: Encuesta entrevista/Consulta externa

Del 100.0 por ciento de los pacientes que presentaron sequedad bucal el 87.5 por ciento procedían de la zona urbana y el 12.5 por ciento de la zona rural. El 12.5 por ciento que presentó diarrea, artralgia, sudoración o visión borrosa procedían de la zona urbana. Del 37.5 por ciento que presentó prurito el 25.0 por ciento procedían de la zona urbana y el 12.5 por ciento de la rural.

Gráfico 7. Frecuencia de efectos secundarios de inhibidores de la bomba de protones en pacientes con gastritis, según procedencia. Centro de gastroenterología de la Ciudad Sanitaria Dr. Luis Eduardo Aybar, noviembre 2015 – enero 2016.



Fuente: Cuadro 7.

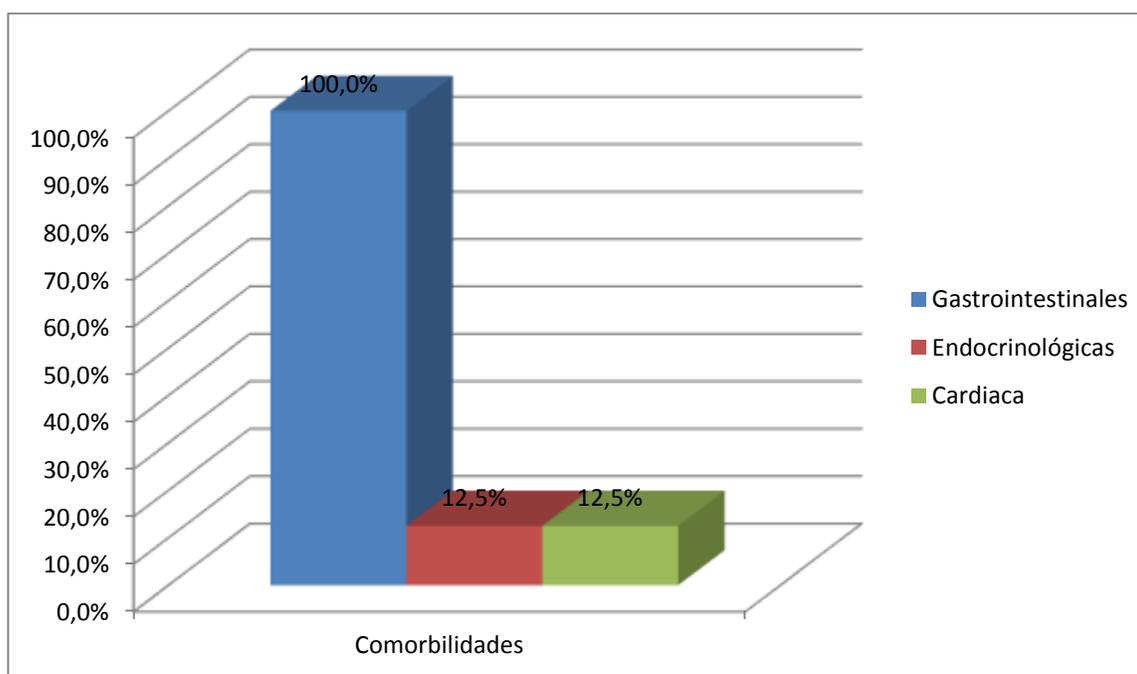
Cuadro 8. Frecuencia de efectos secundarios de inhibidores de la bomba de protones en pacientes con gastritis. Centro de gastroenterología de la Ciudad Sanitaria Dr. Luis Eduardo Aybar, noviembre 2015 – enero 2016. Según comorbilidades:

Comorbilidades	Frecuencia	%
Gastrointestinales	8	100.0
Endocrinológicas	1	12.5
Cardiaca	1	12.5

Fuente: Encuesta entrevista/Consulta externa

El 100.0 por ciento de los pacientes presentaban comorbilidades gastrointestinales, y el 12.5 por ciento endocrinológicas y cardíacas respectivamente.

Gráfico 8. Frecuencia de efectos secundarios de inhibidores de la bomba de protones en pacientes con gastritis. Centro de gastroenterología de la Ciudad Sanitaria Dr. Luis Eduardo Aybar, noviembre 2015 – enero 2016. Según comorbilidades:



Fuente: Cuadro 8.

Cuadro 9. Frecuencia de efectos secundarios de inhibidores de la bomba de protones en pacientes con gastritis. Centro de gastroenterología de la Ciudad Sanitaria Dr. Luis Eduardo Aybar, noviembre 2015 – enero 2016. Según tiempo diagnóstico:

Tiempo diagnóstico	Frecuencia	%
0 – 3 meses	8	100.0
Total	8	100.0

Fuente: Encuesta entrevista/Consulta externa

El 100.0 por ciento de los pacientes tenían entre 0 – 3 meses de diagnóstico.

Gráfico 9. Frecuencia de efectos secundarios de inhibidores de la bomba de protones en pacientes con gastritis. Centro de gastroenterología de la Ciudad Sanitaria Dr. Luis Eduardo Aybar, noviembre 2015 – enero 2016. Según tiempo diagnóstico:



Fuente: Cuadro 9.

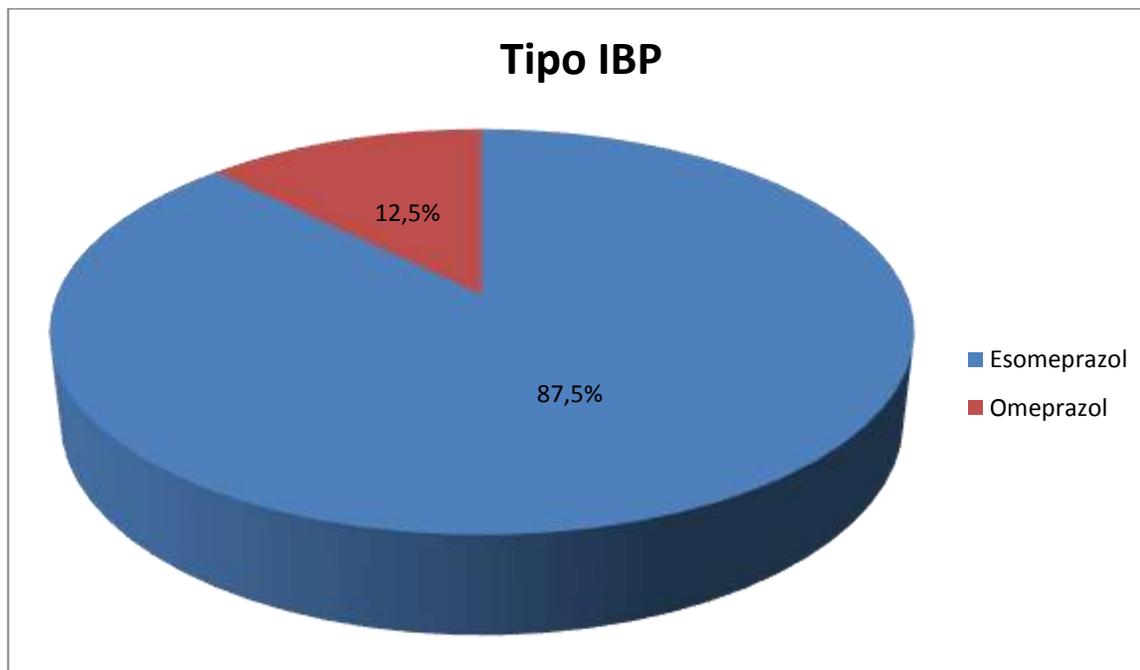
Cuadro 10. Frecuencia de efectos secundarios de inhibidores de la bomba de protones en pacientes con gastritis. Centro de gastroenterología de la Ciudad Sanitaria Dr. Luis Eduardo Aybar, noviembre 2015 – enero 2016. Según tipo IBP:

Tipo IBP	Frecuencia	%
Esomeprazol	7	87.5
Omeprazol	1	12.5
Total	8	100.0

Fuente: Encuesta entrevista/Consulta externa

El 87.5 por ciento de los pacientes fueron tratados con esomeprazol y el 12.5 por ciento con omeprazol.

Gráfico 10. Frecuencia de efectos secundarios de inhibidores de la bomba de protones en pacientes con gastritis. Centro de gastroenterología de la Ciudad Sanitaria Dr. Luis Eduardo Aybar, noviembre 2015 – enero 2016. Según tipo IBP:



Fuente: Cuadro 10.

Cuadro 11. Frecuencia de efectos secundarios de inhibidores de la bomba de protones en pacientes con gastritis. Centro de gastroenterología de la Ciudad Sanitaria Dr. Luis Eduardo Aybar, noviembre 2015 – enero 2016. Según tiempo usando IBP:

Tiempo usando IBP	Frecuencia	%
0 – 3 meses	8	100.0
Total	8	100.0

Fuente: Encuesta entrevista/Consulta externa

El 100.0 por ciento de los pacientes tenían entre 0 – 3 meses usando los IBP.

Gráfico 11. Frecuencia de efectos secundarios de inhibidores de la bomba de protones en pacientes con gastritis. Centro de gastroenterología de la Ciudad Sanitaria Dr. Luis Eduardo Aybar, noviembre 2015 – enero 2016. Según tiempo usando IBP:



Fuente: Cuadro 11.

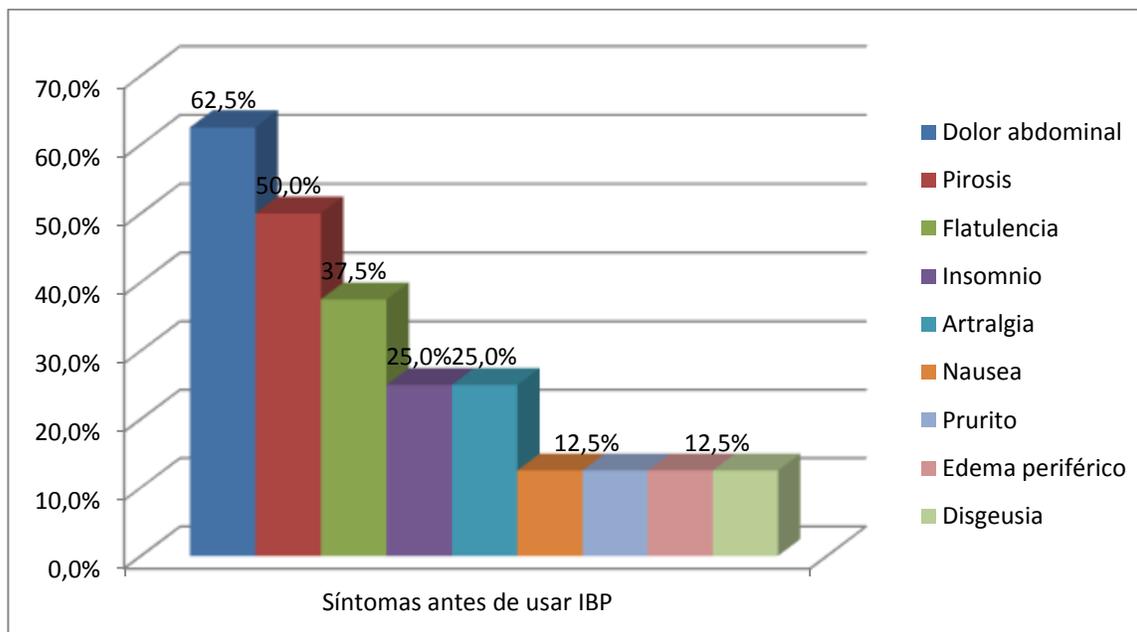
Cuadro 12. Frecuencia de efectos secundarios de inhibidores de la bomba de protones en pacientes con gastritis. Centro de gastroenterología de la Ciudad Sanitaria Dr. Luis Eduardo Aybar, noviembre 2015 – enero 2016. Según síntomas antes de usar IBP:

Síntomas antes de usar IBP	Frecuencia	%
Dolor abdominal	5	62.5
Pirosis	4	50.0
Flatulencia	3	37.5
Insomnio	2	25.0
Artralgia	2	25.0
Náusea	1	12.5
Prurito	1	12.5
Edema periférico	1	12.5
Disgeusia	1	12.5

Fuente: Encuesta entrevista/Consulta externa

El 62.5 por ciento de los pacientes habían presentado dolor abdominal antes de usar los IBP, el 50.0 por ciento pirosis, el 37.5 por ciento flatulencia, el 25.0 por ciento insomnio y artralgia, el 12.5 por ciento náusea, prurito, edema periférico y disgeusia.

Gráfico 12. Frecuencia de efectos secundarios de inhibidores de la bomba de protones en pacientes con gastritis. Centro de gastroenterología de la Ciudad Sanitaria Dr. Luis Eduardo Aybar, noviembre 2015 – enero 2016. Según síntomas antes de usar IBP:



Fuente: Cuadro 12.

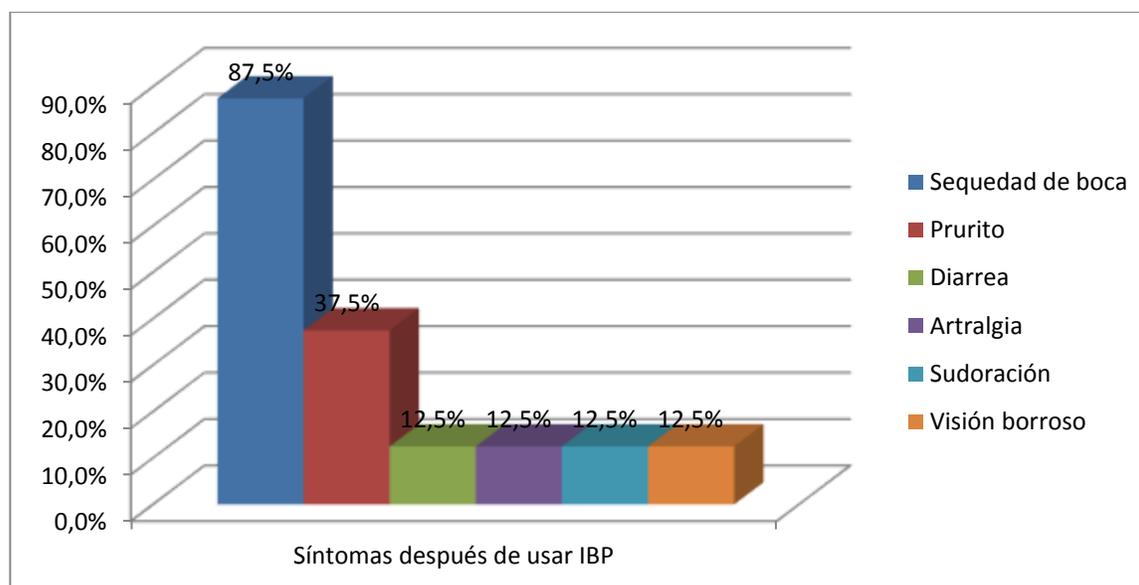
Cuadro 13. Frecuencia de efectos secundarios de inhibidores de la bomba de protones en pacientes con gastritis. Centro de gastroenterología de la Ciudad Sanitaria Dr. Luis Eduardo Aybar, noviembre 2015 – enero 2016. Según síntomas después de usar IBP:

Síntomas después de usar IBP	Frecuencia	%
Sequedad de boca	8	100.0
Prurito	3	37.5
Diarrea	1	12.5
Artralgia	1	12.5
Sudoración	1	12.5
Visión borrosa	1	12.5

Fuente: Encuesta entrevista/Consulta externa

El 100.0 por ciento de los pacientes presentaban sequedad de boca después de usar los IBP, el 37.5 por ciento prurito, el 12.5 por ciento diarrea, artralgia, sudoración y visión borrosa, respectivamente.

Gráfico 13. Frecuencia de efectos secundarios de inhibidores de la bomba de protones en pacientes con gastritis. Centro de gastroenterología de la Ciudad Sanitaria Dr. Luis Eduardo Aybar, noviembre 2015 – enero 2016. Según síntomas después de usar IBP:



Fuente: Cuadro 13.

VIII. DISCUSIÓN

De los 60 (100.0%) pacientes tratados con inhibidores de bomba de protones el 13.3 por ciento presentaron efectos secundarios no coincidiendo con el estudio presentado por Echevarría, E. Martín, *et al.* (2008), en el que se revisaron un total de 208 historias de 832 pacientes (un 25%) a los que se administraron inhibidores de bomba de protones.¹

Los pacientes entre 40 – 49 y mayores de 60 años fueron un 37.5 por ciento de la población cada uno presentando una pequeña diferencia con el estudio antes mencionado realizado por Echevarría, E. Martín *et al.* donde obtuvieron que la edad media fue de 67 años (rango 16-92).¹

El 50.0 por ciento de los pacientes eran del sexo masculino y el otro 50.0 por ciento del femenino siendo el sexo masculino el más frecuente en el estudio de Echevarría, E. Martín *et. al.* con un 53.8 por ciento y el 46,2 por ciento fueron mujeres.¹

El 100.0 por ciento de los pacientes presentaban comorbilidades gastrointestinales relacionándose con un estudio de David Martínez, J. y Consuelo Henao, S. con título consumo crónico de medicamentos inhibidores de la bomba de protones (IBP) y el desarrollo de gastritis atrófica corporal, donde se encontró que la causa más frecuente del uso de los inhibidores de bomba de protones fue la enfermedad por reflujo gastroesofágico en el 53.8 por ciento, seguida por la dispepsia en el 46.2 por ciento.⁴²

El 87.5 por ciento de los pacientes fueron tratados con esomeprazol diferenciándose con el estudio de David Martínez, J. y Consuelo Henao, S. en el que los inhibidores de bomba de protones de mayor consumo fueron el omeprazol a una dosis de 20 mg/día con el 98 por ciento de los casos y el lanzoprazol a dosis de 30 mg/día en el 2 por ciento de los casos.⁴²

El 100.0 por ciento de los pacientes tenían entre 0 – 3 meses usando los inhibidores de bomba de protones este no coincide con el estudio antes mencionado de David Martínez, J. y Consuelo Henao, S. donde presentaron que el tiempo promedio de uso de IBP fue de 5,1 años con un rango de 3 a 15 años.⁴²

El 100.0 por ciento de los pacientes presentaban sequedad de boca después de usar los IBP presentado una diferencia con el estudio realizado por Higuera de la Tijera, F. et. al. con título efectos sobre la mucosa gástrica y reporte de efectos adversos secundarios en consumidores crónicos de inhibidores de bomba de protones en el que se presento dentro de los síntomas que refirieron los pacientes, 586 pacientes (70.3%) presentaron malestar o distensión abdominal y meteorismo, 507 pacientes (60.9%) referían cuadros de diarrea intermitente, pero en ningún caso se documentó infección por *C. difficile*.⁴³

IX. CONCLUSIONES

Luego de haber analizado y discutido los resultados llegamos a las siguientes conclusiones:

1. Del 100.0 por ciento de los pacientes tratados con inhibidores de bomba de protones el 13.3 por ciento presentaron efectos secundarios.
2. Del 100.0 por ciento de los pacientes que presentaron sequedad bucal un 37.5 por ciento estaba entre 40 – 49 años, el 50.0 por ciento era del sexo masculino y el 50.0 por ciento del femenino, el 62.5 por ciento estaba desempleado, el 62.5 por ciento estaban casados, el 62.5 por ciento cursaban la primaria y el 87.5 por ciento procedían de la zona urbana.
3. El 12.5 por ciento que presento diarrea tenían entre 30 – 39 años, era del sexo masculino, era empleado privado, soltero, técnico, procedían de la zona urbana.
4. El 12.5 por ciento que presento artralgia tenía más de 60 años, era del sexo femenino, desempleado, casado, estaban cursando la primaria, procedían de la zona urbana.
5. El 12.5 por ciento sudoración más de 60 años, era del sexo masculino, desempleado, casado, estaban cursando la primaria, procedían de la zona urbana.
6. El 12.5 por ciento visión borrosa más de 60 años, era del sexo femenino, desempleado, casado, estaban cursando la primaria, procedían de la zona urbana.
7. Del 37.5 por ciento que presento prurito el 25.0 por ciento tenía más de 60 años, el 25.0 por ciento era del sexo masculino, el 25.0 por ciento estaba desempleado, el 37.5 por ciento estaba casado, el 25.0 por ciento estaba cursando la primaria, el 25.0 por ciento procedían de la zona urbana.
8. El 100.0 por ciento de los pacientes presentaban comorbilidades gastrointestinales.
9. El 100.0 por ciento de los pacientes tenían entre 0 – 3 meses de diagnóstico.
10. El 87.5 por ciento de los pacientes fueron tratados con esomeprazol.
11. El 100.0 por ciento de los pacientes tenían entre 0 – 3 meses usando los IBP.

12. El 62.5 por ciento de los pacientes habían presentado dolor abdominal antes de usar los IBP.
13. El 87.5 por ciento de los pacientes presentaban sequedad de boca después de usar los IBP.

X. RECOMENDACIONES

1. Que se tengan en cuenta estos resultados para la realización de futuras investigaciones.
2. Que de acuerdo a estos resultados y de otros estudios, se opte por establecer nuevos protocolos en cuanto a la prescripción de tratamientos efectivos.
3. Evitar el uso indiscriminado de IBP, promoviendo las indicaciones específicas a través de guías concienzudas.
4. Informar adecuadamente a los pacientes del uso de IBP y promover la no automedicación
5. Informar e incentivar a los pacientes en cuanto a la adopción de una actitud multidisciplinaria adecuada en cuanto a hábitos saludables y cumplimiento del tratamiento para así ayudar a mejorar su estilo de vida.

XI. REFERENCIAS

1. E. Martín-Echevarría, et. al. Evaluación del uso de los IBP en un servicio de medicina interna. *Rev. esp. enferm. dig. Madrid.* 2008; 100(2): 76-81.
2. Martínez M., Julian D, Henao R. Sandra C. Consumo crónico de medicamentos IBP(IBP) y el desarrollo de gastritis atrófica corporal. *Rev Col Gastroenterol. Bogotá* 2007:22(4).
3. Modlin IM, Lye KD, Kidd M. Carcinoid tumors of the stomach. *Surg Oncol* 2003;12:153–172.
4. Candia B, Roberto. Análisis crítico de un artículo: La suspensión de inhibidores de la bomba de protones induciría síntomas de reflujo. *Rev. méd. Chile.* 2012, vol.140, n.8, pp. 1073-1077.
5. Shin JM, Sachs G. Pharmacology of proton pump inhibitors. *Curr Gastroenterol Rep.* 2008 Dec;10(6):528-34.
6. Prabhu A, Ghannam M, Saini SD, et al. Long-term follow-up of patients on dual antiplatelet therapy: clopidogrel use does not predict lack of persistence with PPI therapy [abstract]. Sesión de carteles presentada en DDW 2011; mayo 7-11; Chicago, IL. Mo 1218
7. Camilo, Sílvia Maria Perrone et al. Endoscopic and histopathologic gastric changes in chronic users of proton-pump inhibitors. *Arq. Gastroenterol.* 2015, vol.52, n.1, pp. 59-64.
8. Thomson ABR, Sauve MD, Kassam N, Kamitakahara H. Safety of the long-term use of proton pump inhibitors. *World J Gastroenterol* 2010; 16(19): 2323-2330.
9. Vestergaard P, Rejnmark L, MOSEKILDE L. Proton pump inhibitors, histamine H2 receptor antagonists, and other antacid medications and the risk of fracture. *Calcif Tissue Int.* 2006;79:76-83.
10. Guda NM, Noonan M, Kreiner MJ, Partington S, Vakil N. Use of intravenous Proton pumps inhibitors in Community Practice: An explanation for the shortage?. *Am J Gastroenterol* 2004;99:1233-37.
11. Edwards SJ, Lind T, Lundell L. Systematic review: proton pump inhibitors (IBP) for the healing of reflux oesophagitis - a comparison of esomeprazole with other IBP. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;24(5):743-50.

12. Leontiadis GI, Sharma VK, Howden CW. Systematic review and meta-analysis of proton pump inhibitor therapy in peptic ulcer bleeding. *BMJ* 2005;330(7491):568.
13. Messaoui D, Sautou-Miranda V, Bagel-Boithias S, Chopineau J. Comparative study and optimisation of the administration mode of three proton pump inhibitors by nasogastric tube. *Int J Pharm* 2005 ;299(1-2):65-72.
14. Somberg L, Karlstadt R, Blatcher D, et al. Intermittent intravenous pantoprazole maintains control of gastric pH in intensive care unit patients. *Am J Gastroenterol* 2002;97(Suppl):S47.
15. Thomson A, Sauve M, Kassam N, Kamitakahara H. Safety of the long-term use of proton pump inhibitors. *World J Gastroenterol*. 2010 May 21;16(19):2323-30.
16. Madanick R. Proton pump inhibitor side effects and drug interactions: Much ado about nothing? *Cleve Clin J Med*. Jan 2011;78(1):39-49.
17. Mora Herrera C, Ventura López P. Inhibidores de la bomba de protones: ¿cuál debo usar? *Boletín Farmacoterapéutico de Castilla-La Mancha*. 2007; vol. VIII, n.o 4.
18. *Boletín Farmacoterapéutico de La Rioja*. Julio 2008; vol. 3, n.o 1
19. García del Pozo J. "Estudio de utilización de antiulcerosos en España (2000-2008)". *Inf Ter Sist Nac Salud* 2009, 33:49-54.
20. FDA Drug Safety Communication: Low magnesium levels can be associated with long-term use of Proton Pump Inhibitor drugs (IBP). FDA 2011.
21. Siller-Matula JM, Jilma B, Schrör K, Christ G, Huber K. Effect of proton pump inhibitors on clinical outcome in patients treated with clopidogrel: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost*. 2010 Dec;8(12):2624-41
22. Kreutz RP, Stanek EJ, Aubert R, Yao J, Breall JA, Desta Z, Skaar TC, Teagarden JR, Frueh FW, Epstein RS, Flockhart DA. Impact of proton pump inhibitors on the effectiveness of clopidogrel after coronary stent placement: the clopidogrel medco outcomes study. *Pharmacotherapy*. 2010 Aug;30(8):787-96.
23. Sibbing D, Morath T, Stegherr J, Braun S, Vogt W, Hadamitzky M, Schömig A, Kastrati A, Von Beckerath N. Impact of proton pump inhibitors on the antiplatelet effects of clopidogrel. *Thromb Haemost*. 2009 Apr;101(4):714-9.

24. Abraham NS, Hlatky MA, Antman EM, Bhatt DL, Bjorkman DJ, Clark CB, Furberg CD, Johnson DA, Kahi CJ, Laine L, Mahaffey KW, Quigley EM, Scheiman J, Sperling LS, Tomaselli GF; ACCF/ACG/AHA. ACCF/ACG/AHA 2010 Expert Consensus Document on the concomitant use of proton pump inhibitors and thienopyridines: a focused update of the 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 Expert Consensus Documents. *Circulation*. 2010 Dec 14;122(24):2619-33. Epub 2010 Nov 8.
25. Leonard J, Marshall JK, Moayyedi P. Systematic review of the risk of enteric infection in patients taking acid suppression. *Am J Gastroenterol* 2007;102:2047–2056;
26. Linsky A, Gupta K, Lawler EV, Fonda JR, Hermos JA. Proton pump inhibitors and risk for recurrent *Clostridium difficile* infection. *Arch Intern Med*. 2010 May 10;170(9):772-8.
27. Johnstone J, Nerenberg K, loeb M. Metaanalysis: proton pump inhibitor use and the risk of community-acquired pneumonia. *Aliment Pharmacol Ther*. 2010 Jun;31(11):1165-77. Epub 2010 Mar 4.
28. Yang YX, Metz DC. Safety of proton pump inhibitor exposure. *Gastroenterology*. 2010 Oct;139(4):1115-27. Epub 2010 Aug 19.
29. Prescrire Redaction. “Les inhibiteurs de la pompe à protons chez l’adulte”. *Rev Prescr* 2001; 21 (221): 687-692.
30. Sauerbaum S, Michetti P: “*Helicobacter pylori* infection”. *N Engl J Med* 2002; 347 (15): 1175-1185.
31. Lai KC, et al: “Lansoprazole for the prevention of recurrences of ulcer complications from long-term low-dose aspirin use”. *N Engl J Med* 2002; 346 (26): 2033-2038.
32. Esomeprazole (Nexium). *The Medical Letter* 2001; 43 (1103): 36-37.
33. Pantoprazole . *The Medical Letter* 2000; 22 (18): 83-84.
34. Prescrire Redaction. “Esomeprazole. Un isomère de l’oméprazole sans progrès thérapeutique”. *Rev Prescr* 2002; 22 (227): 248-250.

35. Cienfuegos Alfredo. Series: from physiology to the clinic: Gastric secretion and proton pump inhibitors. *Rev Col Gastroenterol* 2010;25:94-8.
36. Robinson M, Horn J. Clinical pharmacology of proton pumps inhibitors. *Drugs* 2003; 63: 2739-54
37. Nardino RJ, Vender RJ, Herbert PN. Overuse of acid-suppressive therapy in hospitalized patients. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 3118-22.
38. Ponce Romero M, Berenguer Lapuerta J. Indicaciones actuales de los inhibidores de la bomba de protones. *Rev Clin Esp* 2003; 203: 136-8.
39. Peredo G, María Soledad y Harris D, Paul. Inhibidores de la bomba de protones en Pediatría: Una batalla ganada contra la acidez. *Rev. chil. pediatr.* 2004, 75(3): 217-224.
40. Manzini JL. Declaración de Helsinki: principios éticos para la investigación médica sobre sujetos humanos. *Acta Bioethica* 2000; VI (2): 321.
41. International Ethical Guidelines for Biomedical Research Involving Human Subjects. Prepared by the Council for International Organizations for Medical Sciences (CIOMS) in collaboration with the World Health Organization (WHO). Genova, 2002.
42. Martínez M, Julián David and Henao R, Sandra Consuelo. Consumo crónico de medicamentos inhibidores de la bomba de protones (IBP) y el desarrollo de gastritis atrófica corporal. *Rev Col Gastroenterol.* 2007, vol. 22, n. 4, pp. 302-307.
43. Higuera de la Tijera, F. et. al. Efectos sobre la mucosa gástrica y reporte de efectos adversos secundarios en consumidores crónicos de inhibidores de bomba de protones. *Rev. Méd. Hosp. Gen. Méx.* 2014: 77(01).

XII. ANEXOS

XII.1. Cronograma

Actividades	Tiempo: 2015– 2016	
Selección del tema	2015 . 2016	Junio
Búsqueda de referencias		Junio – Julio
Elaboración del anteproyecto		Julio – Octubre
Sometimiento y aprobación		Noviembre
Aplicación de los formularios		Diciembre
Tabulación y análisis de la información		Enero
Redacción del informe		Enero
Revisión del informe		Febrero
Encuadernación		Febrero
Presentación		Febrero

XII.2. Instrumento de recolección de datos

Efectos secundarios de inhibidores de la bomba de protones en pacientes con gastritis.
Centro de Gastroenterología de la Ciudad Sanitaria Dr. Luis Eduardo Aybar

Formulario #1:

Código Px: _____ Fecha: _____

Edad: _____ años Sexo: _____ Procedencia: _____

Asegurado: Si _____ No: _____ Estado civil: Soltero _____ Casado _____

Teléfonos Casa: _____ Celular: _____

Ocupación: _____

Antecedentes personales:

-No patológicos:

Aumenta o pierde peso con facilidad: Sí _____ No _____

Actividad física: Sí _____ No _____ Tipo: _____

Horas de sueño por día: _____ horas

Horas de trabajo por día: _____ horas

Días de labor: _____ días por semana

-Patológicos:

Gastritis: Sí _____ No _____ Tiempo: _____ días/años de Dx

Hipertensión arterial: Sí _____ No _____ Tiempo: _____ días/años de Dx

Otra(s) patología(s):

Neurológica Sí _____ No _____ Tiempo: _____ días/años de Dx

Mencione: _____

Evento(s) cardiovascular(es): Sí _____ No _____ Tiempo: _____ días/años de Dx

Mencione: _____

Diabetes mellitus: Sí _____ No _____ Tiempo: _____ días/años de Dx

Obesidad: Sí _____ No _____ Tiempo: _____ días/años de Dx

Dislipidemia: Sí _____ No _____ Tipo: _____ Tiempo: _____ días/años de Dx

Tiroides: Sí _____ No _____ Tipo: _____ Tiempo: _____ días/años de Dx

Patología gineco-obstétrica: Sí _____ No _____ Tiempo: _____ días/años de Dx
Mencione cuál: _____

Patología(s) urológicas: Sí _____ No _____ Tiempo: _____ días/años de Dx
Mencione cuál: _____

-Hábitos tóxicos:

Alcohol: Sí _____ No _____ Cantidad: _____ x días Tiempo consumo: _____ días/años

Cigarrillos: Sí _____ No _____ Cantidad: _____ x días Tiempo consumo: _____ días/años

Otras drogas de uso ilícito (mencione): _____

-Medicamentoso(s)

Actualmente ingiere IBP: Sí _____ No _____ Dosis de IBP: _____ mg/día

Tiempo usando IBP: _____

Otro(s), mencione: _____

-Antecedentes patológicos familiares:

Obesidad mórbida: Sí _____ No _____

Hipertensión arterial: Sí _____ No _____

Diabetes mellitus: Sí _____ No _____

Patología tiroidea: Sí _____ No _____

Otra enfermedad metabólica Sí _____ No _____

SÍNTOMAS ANTES DE USAR LOS INHIBIDORES BOMBA DE PROTONES:

A corto plazo y frecuentes (GASTROINTESTINALES)	SI	NO
Diarrea		
Estreñimiento		
Náuseas		
Vómitos		
Dolor abdominal (dolor de barriga)		
Flatulencia (peos)		

NO GASTROINTESTINALES	SI	NO
Cefaleas (dolor de cabeza)		
Mareos		

A CORTO PLAZO : MENOS FRECUENTES	SI	NO
Sequedad de boca		
Insomnio (no puede dormir)		
Somnolencia (duerme mucho)		
Malestar general		
Visión borrosa		
Erupción		
Prurito (picazón)		

Efectos adversos : (raros)	SI	NO
Disgeusia (no distingue el sabor de los alimentos o bebidas)		
Disfunción hepática (problema del hígado)		
Edema periférico (hinchazón en el cuerpo)		
Fotosensibilidad (alergia a la luz)		
Fiebre		
Sudoración		
Nefritis intersticial (problemas con el riñón)		
Artralgias, mialgias (dolor en las coyunturas)		

SÍNTOMAS DESPUÉS DEL USO DE LOS INHIBIDORES DE BOMBA DE PROTONES

(Efectos secundarios al IBP):

A corto plazo y frecuentes (GASTROINTESTINALES)	SI	NO
Diarrea		
Estreñimiento		
Náuseas		
Vómitos		
Dolor abdominal (dolor de barriga)		
Flatulencia (peos)		

NO GASTROINTESTINALES	SI	NO
Cefaleas (dolor de cabeza)		
Mareos		

A CORTO PLAZO : MENOS FRECUENTES	SI	NO
Sequedad de boca		
Insomnio (no puede dormir)		
Somnolencia (duerme mucho)		
Malestar general		
Visión borrosa		
Erupción		
Prurito (picazon)		

Efectos adversos : (raros)	SI	NO
Disgeusia (no distingue el sabor de los alimentos o bebidas)		
Disfunción hepática (problema del hígado)		
Edema periférico (hinchazón en el cuerpo)		
Fotosensibilidad (alergia a la luz)		
Fiebre		
Sudoración		
Nefritis intersticial (problemas con el riñón)		
Artralgias, mialgias (dolor en las coyunturas)		

XII.3. Consentimiento informado

“Efectos secundarios de inhibidores de la bomba de protones en pacientes con gastritis. Centro de Gastroenterología de la Ciudad Sanitaria Dr. Luis Eduardo Aybar”.

DESCRIPCIÓN

Usted ha sido invitado/a a participar en esta investigación que tiene como objetivo principal determinar los efectos secundarios de inhibidores de bomba de protones en pacientes con gastritis.

Esta investigación es realizada por Iris Esthefany Martínez Justino y Jefry Bienvenido Inoa Rodríguez bajo la supervisión del doctor Alejandro Tokuda.

OBJETIVO

Determinar los efectos secundarios de inhibidores de la bomba de protones en pacientes con gastritis. Centro de Gastroenterología de la Ciudad Sanitaria Doctor Luis Eduardo Aybar.

ALTERNATIVA

Su participación en este estudio es voluntaria. Usted puede interrumpir la evaluación en cualquier momento. Puede negarse a responder cualquier pregunta o de no participar en la misma. No hay penalidad por rechazar participar. Usted fue seleccionado/a para participar en esta investigación por ser paciente de la consulta del Centro de Gastroenterología de la Ciudad Sanitaria Hospital Dr. Luis Eduardo Aybar, ya que Usted cumple con los criterios de inclusión, para ser parte principal de la metodología de esta investigación.

CONFIDENCIALIDAD

La identidad del participante será protegida y a su nombre se le asignará un código o ID. Toda información o datos que puedan identificarlo/a serán manejados confidencialmente.

COSTOS, RIESGOS & BENEFICIOS

Su participación en este estudio no tiene costo alguno.

Su participación en este proyecto no representa riesgo para usted.

Si se siente incómodo/a con algún aspecto incluido en la misma, tiene toda la libertad de no contestarlo/a.

Su participación en este estudio le trae como beneficio un diagnóstico a tiempo de los posibles efectos secundarios, tratamiento adecuado y prevención de complicaciones agregadas.

Basado en esta información acepto estar voluntariamente de acuerdo en formar parte de este estudio.

Nombre y firma del paciente

Nombre y firma del investigador

Fecha: _____ Hora: _____

XII.4. Costos y recursos

XII.4.1. Humanos			
Dos sustentante Un asesor (metodológico) Estadígrafo Digitador Secretaria			
XII.4.2. Equipos y materiales	Cantidad	Precio	Total
Papel bond 20 (8 1/2 x 11)	3 resmas	120.00	360.00
Papel Mistique	1 resmas	80.00	80.00
Lápices	1 unidad	10.00	10.00
Borras	1 unidad	5.00	5.00
Bolígrafos	1 Unidad	10.00	10.00
Sacapuntas	1 unidad	5.00	5.00
Computador Hardware:			
Pentium III 700 Mhz; 128 MB RAM; 20 GB H.D.; CD-ROM 52x			
Impresora Epson stylus 440			
Scanner: Microteck 3700			
Software:			
Microsoft Windows XP			
Microsoft Office XP			
MSN internet service			
Omnipage Pro 10			
Dragon Naturally Speaking			
Easy CD Creator 2.0			
Presentación:			
Sony SVGA VPL-SC2 Digital data proyector	1 unidad	2,500.00	2,500.00
Cartuchos Epson stylus 440	2 unidades	1,000.00	2,000.00
XII.4.3. Información			
Adquisición de libros Revistas Otros documentos Referencias (ver listado de referencias)			
XII.4.4. Económicos			
Papelería(copias)	300 copias	0.75	225.00
Encuadernación	8 informes	250.00	2,000.00
Inscripciones	2 Inscripción	15,000.00	30,000.00
Alimentación			
Transporte			
Imprevistos			
Total			\$37,195.00

* Los costos totales de la investigación fueron cubierto por el sustentante.

XII.5. Evaluación.

Sustentante:

Jefry Bienvenido Inoa Rodríguez

Iris Esthefany Martínez Justino

Asesor:

Dr. Alejandro Tokuda (Clínico)

Rubén Darío Pimentel (Metodológico)

Jurado:

Autoridades:

Dr. Eduardo García
Director Escuela de Medicina

Dr. José Asilis Zaiter
Decano Facultad Ciencias de la Salud

Evaluación: _____

Fecha de entrega: _____