

No son frecuentes las interacciones farmacológicas clínicamente relevantes con los IBPs, excepto las relacionadas con la supresión ácida y consideradas un efecto de clase.

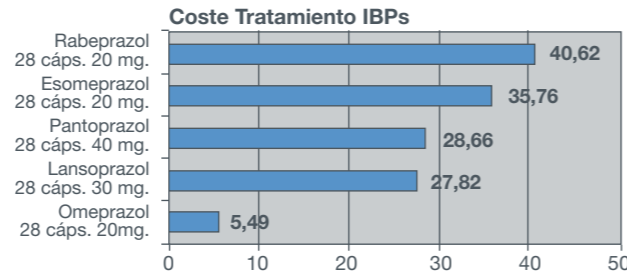
En los últimos tiempos se están estudiando los polimorfismos del CYP2C19. El fenotipo de metabolizadores lentos, abundante entre los asiáticos,

carece de este isoenzima originando el aumento de la actividad metabolizadora del CYP3A4, subiendo por tanto las interacciones que se producen a este nivel y así mismo un aumento de los niveles de, por ejemplo, el omeprazol que incrementa las tasas de eliminación del *H. pylori* respecto a los metabolizadores rápidos, grupo que pueden requerir un aumento de la dosis en casos de fracaso.

COSTE COMPARATIVO

Tabla 4. Coste del Tratamiento con los IBPs

IBP	Presentaciones	Coste/DDD	Coste/ DDD a precio de referencia
Omeprazol	10 mg. 20 mg. 40mg.	0'16 - 0'40 €	0'196 €
Lansoprazol	15 mg. 30 mg.	0'85 - 1'75 €	0'856 €
Pantoprazol	20 mg. 40 mg.	1'02 - 1'74 €	1'020 €
Rabeprazol	10 mg 20 mg.	1'45 - 1'75 €	
Esomeprazol	20 mg. 40 mg.	0'91 - 1'35 €	



Fuente: Nomenclator Digitalis Junio 2008. Costes a precios de referencia para Omeprazol Lansoprazol y Pantoprazol y de las marcas Pariet para Rabeprazol y Nexium Mups para Esomeprazol.

Referencias

- Fichas técnicas de Omeprazol, esomeprazol, lansoprazol, pantoprazol y rabeprazol.
- Nelson N. Structure and pharmacology of the proton ATPases. *Trends Pharmacol Sci* 1991; 12: 71-5.
- Lindberg P, Keeling D, Fryklund J, Andersson T, Lundborg P, Carlsson E. Esomeprazole: enhanced bioavailability, specificity for the proton pump and inhibition of acid secretion. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17: 481-8.
- Cheer SM, Prakash A, Faulds D, Lamb HM. Pantoprazole: an update of its pharmacological properties and therapeutic use in the management of acid-related disorders. *Drugs* 2003; 63: 101-32.
- Robinson M, Horn J. Clinical Pharmacology of Proton Pump Inhibitors. What the Practising Physician needs to know. *Drugs* 2003; 63: 2739-2754.
- Hassan-Alin M, Andersson T, Bredberg E. Pharmacokinetics of esomeprazole after oral administration of single and repeated doses to healthy subjects. *Eur J Clin Pharmacol* 2000; 56: 665-70.
- Andersson T, Röhss K, Bredberg E, Hassan-Alin M. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of esomeprazole, the S-isomer of omeprazole. *Aliment Pharmacol Ther* 2001; 15: 1563-9.
- Katz PO, Xue S, Castell DO. Control of intragastric pH with omeprazole 20 mg, esomeprazole 40 mg and lansoprazole 30 mg. *Aliment Pharmacol Ther* 2001; 15: 647-52.
- Yacyszyn BR, Thomson AB. The clinical importance of proton pump inhibitors pharmacokinetics. *Digestion* 2002; 66: 67-78.
- Scarpignato C, Pelosini I, Lamarque D. Esoméprazole : pharmacologie et développement d'un nouvel inhibiteur de pompes à protons. *Hépatogastro* 2003; 10: 281-95.
- Vallot T. L'ésoméprazole: données pharmacodynamiques et pharmacocinétiques. *Hépatogastro* 2003; 10: 297-302.
- Tucker GT. The interactions of proton pump inhibitors with cytochromes P450. *Aliment Pharmacol Ther* 1994; 8 (Suppl 1): 33-8.
- Unge P, Andersson T. Drug interactions with proton pump inhibitors. *Drugs Safety* 1997; 16: 171-9.
- Andersson T, Hassan-Alin M, Hasselgren G, Röhss K. Drug interaction studies with esomeprazole, the S-isomer of omeprazole. *Clin Pharmacokinet* 2001; 40: 523-37.
- Wilder-Smith CH, Van Niekerk N, Scholtz HE. How much is the action of different proton pump inhibitors affected by the time of dosing relative to food ingestion? *Gastroenterology* 1999; 116: A353 (G1544)-A353 (G1544).
- Peghini PL, Katz PO, Bracy NA et coll. Nocturnal recovery of gastric acid secretion with twice-daily dosing of proton pump inhibitors. *Am J Gastroenterol* 1998; 93: 763-7.
- Wolfe MM, Sachs G. Acid suppression: optimizing therapy for gastroduodenal ulcer healing, gastroesophageal reflux disease, and stress-related erosive syndrome. *Gastroenterology* 2000; 118: S9-31.
- Tutuiian R, Katz PO, Bochenek W, Castell DO. Dose control of intragastric pH by pantoprazole, 10, 20, or 40 mg, in healthy volunteers. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16: 829-36.
- Langtry HD, Wilde MI. Lansoprazole: an update of its pharmacological properties and clinical efficacy in the management of acid-related disorders. *Drugs* 1997; 54: 473-500.
- Fitton A, Wiseman L. Pantoprazole. A review of its pharmacological properties and therapeutic use in acid-related disorders. *Drugs* 1996; 51: 460-82.
- Horn J. The proton pump inhibitors: similarities and differences. *Clin Ther* 2000; 22: 266-8.
- Vakil M, Fennerty MB. Direct comparative trials of the efficacy of proton pump inhibitors in the management of gastro-oesophageal reflux disease and peptic ulcer disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 18: 559-68.
- Klor RM. Meta-analysis: comparing the efficacy of proton pump inhibitors in short term use. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17: 1237-45.
- Vergara M, Vallve M, Gisbert J, Calvet X. Meta-analysis: comparative efficacy of different proton-pump inhibitors in triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 18: 647-54.
- Gisbert J, Pajares J. Systematic review and meta-analysis: is 1-week proton pump inhibitor-based triple therapy sufficient to heal peptic ulcer?. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 21: 795-804.
- Rostom A, Dube C, Wells G, Tugwell P, Welch V, Jolicoeur E, McGowan J. Prevención de las úlceras gastroduodenales inducidas por AINE (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2007 Número 2. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de *The Cochrane Library*, 2007 Issue 2. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).
- Marzo M, Alonso P, Bonfill X, Fernández M, Fernández J, Martínez G et al. Guía práctica sobre el manejo del paciente con enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE). *Gastroenterol Hepatol* 2002; 25(2): 85-110. Disponible también como Guía de Práctica Clínica en: <http://www.guiasgastro.net> (acceso: noviembre 2007).
- Moayyedi P, Talley N. Gastro-oesophageal reflux disease. *Lancet* 2006; 367: 2086-2100.
- Fox M, Forgacs I. Gastro-oesophageal reflux disease. *BMJ* 2006; 332: 88-93.
- Ferrández J, Alvarez J. Manejo clínico de la enfermedad por reflujo gastroesofágico. *FMC* 2006; 13(4): 217-29.
- Diav-Citrin O, Arnon J, Shechtman S, Shaefer C, Van Tonningen MR, Clementi M. et al. The safety of proton pump inhibitors in pregnancy: a multicentre prospective controlled study. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 21: 269-75.
- Nava-Ocampo A, Velázquez-Armenta EY, Jan JY, Koren G. Use of proton pump inhibitors during pregnancy and breastfeeding. *Can Fam Physician* 2006; 52: 853-4.
- Gerson LB, Tradafilopoulos G. Proton pump inhibitors and their drug interactions: an evidence-based approach. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001; 13: 611-6.
- Labenz J, Petersen KU, Rösch W, Koelz HR. A summary of Food and Drug Administration-reported adverse events and drug interactions occurring during therapy with omeprazole, lansoprazole and pantoprazole. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17: 1015-1019.
- Espulges JV, Martí-Cabrera M, Ponce J. Seguridad de la utilización de la bomba de protones. *Med Clin* 2006; 127: 790-5.
- Notas fármaco terapéuticas. Áreas 1, 2, 3, 5, 7 de Atención Primaria. Volumen 14, nº 7 año 2007. Servicio Madrileño de Salud. Comunidad de Madrid.
- Selección de medicamentos: Inhibidores de la bomba de protones. Área de evaluación de Medicamentos. Enero del 2005. Servicio de farmacia Consejería de Salud y Servicios Sanitarios del Principado de Asturias.
- Oral proton pump inhibitors. Produced by Glasgow Area Medicines Information Centre. NHS. April 2006.
- Padol S, Yuan Y, Thabane M, Padol IT, Hunt RH. The effect of CYP2C19 polymorphisms on *H. pylori* eradication rate in dual and triple first line PPI therapies: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2006; 101 (7): 1467-75.
- Mostafizur Khan, Jose Santana, Clare Donnellan, Cathryn Preston, Paul Moayyedi. Tratamientos médicos para el tratamiento a corto plazo de la esofagitis por reflujo (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2007 Número 4. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>.

Volumen 3 • nº1
Julio 2008

Boletín Farmaco- terapéutico de La Rioja

El Boletín Farmacoterapéutico de La Rioja es una publicación gratuita destinada a los profesionales sanitarios de La Rioja con el fin de informar y contribuir a promover el uso racional de los medicamentos.

CERISME
Subdirección General de Farmacia y
Uso Racional del Medicamento
Centro Alta Resolución San Millán
Obispo Lepe, 2
26071 Logroño • La Rioja
Tel.: 34 941 29 80 00 (ext.: 84629)
Fax: 34 941 29 61 34
e-mail: cerisme@riojasalud.es

Gobierno de La Rioja
www.larioja.org



RESUMEN

Los inhibidores de la bomba de protones (IBP) son medicamentos indicados en el tratamiento de las afecciones ligadas a una hipersecreción de ácido gástrico: Úlcera péptica, reflujo gastroesofágico, prevención de complicaciones por administración crónica de AINES y los grandes síndromes hipersecretorios.

La elevada prevalencia de estas dolencias, su frecuente cronicidad y la potencia farmacológica de estos agentes para resolverlas, justifica que los IBPs figuren entre los medicamentos más prescritos.

Este grupo de fármacos está formado por cinco principios activos autorizados y comercializados en España: omeprazol, lansoprazol, pantoprazol, rabeprazol y esomeprazol (éste último es el estereoisómero S del omeprazol), siendo el omeprazol el pionero y el de mayor experiencia de uso. Pero, ¿existen realmente argumentos que justifiquen la utilización de uno frente a otro?

CONCLUSIONES

- Todos comparten la misma base química y poseen una eficacia similar en el tratamiento de las patologías para las que están indicados, siempre que se utilicen a dosis equivalentes.
- La tolerancia de todos los IBP es buena. La seguridad a largo plazo está bien contrastada tras largos años de uso masivo en la población. La incidencia de efectos adversos en ensayos clínicos es similar a placebo. El más conocido en este sentido es el omeprazol por su mayor experiencia de uso.
- Pantoprazol y rabeprazol parecen tener menos interacciones farmacológicas. Las interacciones clínicamente significativas del omeprazol (idéntico comportamiento presentan esomeprazol y lansoprazol) con otros fármacos son escasas y no justifican el cambio por otro IBP, excepto en casos muy concretos como el tratamiento crónico con benzodiazepinas como el diazepam.
- Desde el punto de vista de la eficiencia y experiencia clínica, el omeprazol es el fármaco de elección en la mayoría de los pacientes, para el tratamiento de patologías digestivas relacionadas con el aumento de la secreción ácida.
- Puesto que los IBPs se muestran comparables en aspectos clínicos, la selección debe basarse en consideraciones farmacoeconómicas, que sitúan a omeprazol como el fármaco de elección del grupo.

MECANISMO DE ACCIÓN Y FARMACOCINÉTICA

Todos ellos tienen el mismo mecanismo de acción, actuando selectivamente en el eslabón final del proceso de secreción del ácido gástrico, la H⁺/K⁺-ATPasa o bomba de protones. Los IBP son muy específicos de la célula parietal, ya que precisan para ser efectivos un ambiente muy ácido, como el que se da en el polo apical de ese tipo de células. En este ambiente actúan inhibiendo de forma irreversible la bomba de protones. La naturaleza irreversible de la inhibición produce

un bloqueo prolongado de la secreción. La inhibición es dosis-dependiente y afecta tanto a la secreción ácida basal como a la impulsada por cualquier factor estimulante. Poseen igualmente una actividad bactericida in vitro sobre *Helicobacter pylori*.

Todos los IBP tienen numerosos puntos farmacológicos comunes y expresan también similitudes y diferencias en cuanto a los parámetros farmacocinéticos (tabla 1). La biodisponibilidad es variable (35-90%). La duración de sus efectos es mucho mayor que su vida media de eliminación (1-2h), ya que la naturaleza irreversible del bloqueo de la bomba de protones, hace necesario que deban sintetizarse nuevas bombas de protones que sustituyan a

las bloqueadas para restaurar la secreción ácida.

Se metabolizan predominantemente, aunque en grado variable, en el hígado a través del citocromo P-450 usando los isoenzimas CYP2C19 y CYP3A4, sobre todo por el primero de ellos. Omeprazol y Esomeprazol se comportan como claros inhibidores de la isoenzima CYP2C19 al competir con otros fármacos que también se metabolizan por esa vía, reducen de esta manera el aclaramiento del diazepam y otras benzodiazepinas que usan esta ruta metabólica (flurazepam, triazolam), por lo que se recomienda usar en estos paciente benzodiazepinas que usan la vía de la glucuronización (lorazepam, oxazepam, temazepam).

gastrointestinal alta y síndrome de Zollinger-Ellison. En la tabla 2 aparecen reflejadas las indicaciones autorizadas

de cada uno de ellos con la posología recomendada y en la tabla 3 las dosis equivalentes de los diferentes IBPs.

Tabla 2. Indicaciones oficiales de los inhibidores de la bomba de protones autorizados en España

Indicaciones	Omeprazol (2004)	Lansoprazol (2006)	Pantoprazol (2007)	Esomeprazol (2006)	Rabeprazol (2004)
ERGE					
Esofagitis por reflujo	20 mg/día, 4-8 sem.	30 mg/día, 4 -8 sem.	40 mg/día, 4-8 sem.	40 mg/día, 4-8 sem.	20 mg, 4-8 sem
Esofagitis por reflujo severa	40 mg/día, 8 sem.		Recaidas: 40 mg/día		
Mantenimiento	20 mg/día, 6-12 meses	15 mg/día	A demanda 20 mg/día	A demanda 20 mg/día	10-20 mg/día
ERGE sintomática	20 mg/día, 4 sem.		20 mg/día, 2-4 sem	20 mg/día, 4 sem.	10 mg/día, 4 sem
UD					
Ti° curativo	20 mg/día, 4-8 sem.	30 mg/día 4 semanas	40 mg/día	-	20 mg/día, 4-8 sem
Mala respuesta	40 mg/día, 4 sem.			-	
Mantenimiento	20 mg/día, 12 meses			-	
Erradicación HP	20 mg + 1g amoxicilina* +500 mg claritromicina, 2 veces/día, 1 sem.	30 mg + 1 g amoxicilina +500 mg claritromicina, 2 veces/día, 1 sem.		20 mg + 1g amoxicilina +500 mg claritromicina, 2 veces/día, 1 sem	
UG					
Ti° curativo	20 mg/día, 4-8 sem.	30 mg/día 4 sem.	40 mg/día	No Autorizado	20 mg/día,
Mala respuesta	40 mg/día, 8 sem.	30 mg/día 8 sem.			
UD/UG asociadas a AINE					
Ti° curativo preventivo	20 mg/día, 4-8 sem. 20 mg/día mientras AINE	30 mg/día 8 sem. 30 mg/día	20 mg/día	20 mg/día, 4-8 sem. 20 mg/día	No autorizado
Síndrome Zollinger Ellison					
Inicial	60 mg/día	60 mg/día	80 mg/día	40 mg, 2 veces/día	
Mantenimiento	20-120 mg/día, SR**	30-120 mg/día **	80-160 mg/día**	80-160 mg/día	

* si alergia a penicilinas sustituir amoxicilina por metronidazol 500 mg/8h

** SR (según respuesta): Dosis mayores de 80 mg (omeprazol, pantoprazol, esomeprazol), 100 mg (rabeprazol) o 120 mg (lansoprazol) deberán fraccionarse y administrarse cada 12 h.

Tabla 3. Dosis equivalentes de IBPs

Omeprazol	Lansoprazol	Pantoprazol	Rabeprazol	Esomeprazol
10	15	20	10	10*
20	30	40	20	20
40	60*	80*	40*	40

*Presentación no comercializada

Los IBPs deben administrarse por la mañana antes del desayuno para conseguir la máxima supresión ácida, ya que la biodisponibilidad de estos fármacos puede verse alterada por la ingesta de alimentos, por lo que se recomienda tomarlos 30 minutos antes ó bien 1,5 horas después.

Tabla 1. Diferencias de los parámetros farmacocinéticos de los IBPs

parametro	Omeprazol 20 mg	Lansoprazol 30 mg	Pantoprazol 40 mg	Rabeprazol 20 mg	Ésomeprazol 40 mg
AUC ₀₋₂₄ en el 1 ^{er} día (l μmol.h/L)	1,11	5,01	9,93	0,86	4,32
Cmax (μmol/L)	0,7	2,25	5,73	0,48	2,4
t _{1/2} (h)	0,7	1,5	1,2	1,0	0,9
Biodisponibilidad en el 1 ^{er} día (%)	30-40	91	77	52	64
Farmacocinética lineal (relación dosis-concentración)	No	Sí	Sí	Sí	No
Metabolismo	CYP2C19* CYP3A4	CYP2C19* CYP3A4	CYP2C19* CYP3A4 sulfoconjugación	CYP2C19* CYP3A4	CYP2C19* CYP3A4

AUC₀₋₂₄: área bajo la curva de concentración a día 1; Cmax: concentración plasmática máxima; t_{1/2}: semi-vida de eliminación; CYP: Citocromo P-450

* Vía metabólica principal

EFICACIA CLÍNICA

ÚLCERA GÁSTRICA Y DUODENAL

Erradicación del *Helicobacter pylori*

La principal causa de la úlcera gástrica y duodenal (excluyendo las inducidas por fármacos) es la infección de la mucosa gastrointestinal por *H. pylori*, por lo que su erradicación conduce a la curación de la úlcera en la práctica totalidad de los casos. El tratamiento de elección una vez confirmada la existencia de *H. pylori* es la triple terapia combinando un IBP con claritromicina, amoxicilina ó, en su caso, metronidazol; no existiendo diferencias clínicamente significativas en tasa de erradicación entre los distintos IBPs.

Úlceras por AINES

Solo omeprazol, lansoprazol y pantoprazol disponen de ensayos clínicos que demuestran su eficacia en la prevención de úlceras asociadas al uso de AINES, pero no se han publicado ensayos que comparen la eficacia entre ellos. No existen evidencias que amparen el uso profiláctico de IBPs en todos los pacientes en tratamiento con un AINE convencional, debiéndose limitar este uso a los grupos de riesgo conocidos.

Valorando eficacia y efectos adversos los IBPs son superiores en esta indicación a los antihistamínicos H2 y al misoprostol. Rabeprazol no tiene aprobada esta indicación.

Tratamiento antisecreto de la úlcera péptica

Diversos estudios y metaanálisis concluyen que los IBPs son superiores a los anti H2, ya que han demostrado tasas de cicatrización superiores, alivio sintomático e inicio de acción más rápido; presentando una eficacia similar entre ellos.

REFLUJO GASTROESOFÁGICO

Los ensayos demuestran que los IBPs son los fármacos más efectivos en el tratamiento de la ERGE. Las comparaciones entre los distintos IBPs a dosis estándar no han mostrado diferencias significativas en cuanto a su eficacia. Los resultados de numerosos estudios sobre el tratamiento erradicador del *H. Pylori* en los casos de ERGE son contradictorios, no existiendo actualmente evidencia suficiente para recomendar testar y tratar esta infección en pacientes con ERGE.

Los ensayos clínicos han demostrado, con resultados a 6 meses, que la utilización de los IBPs a demanda, son eficaces en casos de ERGE no complicada. Queda pendiente evaluar ensayos que comparen en estos casos el tratamiento intermitente con el continuo. En cuanto a los pacientes que requieren un tratamiento de mantenimiento y control de recidivas, todos los IBPs son igualmente eficaces y en algunos casos con dosis inferiores a la estándar.

SÍNDROME DE ZOLLINGER-ELLISON

El tratamiento está basado en el control de la potente hipersecreción ácido gástrica, siendo los IBPs a dosis elevadas los fármacos más eficaces.

INDICACIONES Y POSOLOGÍA

Los IBPs son utilizados en diversos trastornos gastrointestinales (GI) como la dispepsia, enfermedad por reflujo gastro esofágico (ERGE), úlcera péptica asociada con el uso de antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), erradicación de *Helicobacter pylori*, hemorragia aguda

SEGURIDAD

Los IBPs tienen pocos efectos adversos y son generalmente bien tolerados. Los efectos adversos más comunes son cefalea, diarrea, dolor abdominal, náuseas y menos frecuentes mareo, vértigo, exantema, edema periférico, insomnio y aumento de enzimas hepáticas. La tasa de abandono, según los diferentes estudios se sitúa entre el 1 y 2%, sin que existan diferencias significativas entre los distintos IBPs.

Los IBP son seguros no sólo a corto sino también a largo plazo. La evidencia actual sugiere que la hipergastrinemia prolongada asociada al tratamiento con IBPs tiene escasa significación clínica ya que datos procedentes de estudios realizados, mayoritariamente con omeprazol, en

un periodo de tiempo superior a 11 años no han mostrado evidencias de ningún efecto adverso importante.

Se deben utilizar con precaución en pacientes con insuficiencias hepática o renal graves, siendo necesario reducir la dosis. En ancianos no se requiere ajuste de dosis. No se recomienda su uso en niños y mujeres lactantes ya que la experiencia es muy escasa y no se deben administrar durante el embarazo, a menos que su utilización se considere indispensable. Sin embargo, datos procedentes de EC y revisiones sistemáticas recientes indican que el omeprazol es seguro durante el embarazo, mientras que con el resto de IBP la evidencia es muy limitada.

INTERACCIONES

Como los IBPs incrementan notablemente el pH gástrico pueden reducir la absorción de medicamentos que requieren un medio ácido para ser absorbidos: ketoconazol, itraconazol, vitamina B12, hierro y calcio. Por el contrario aumentan la absorción de digoxina, furosemida, AAS y nifedipino.

Las interacciones más importantes se producen por inhibición o inducción del citocromo P450. Así omeprazol, esomeprazol y lansoprazol puede prolongar el tiempo necesario para la eliminación de diazepam, fenitoína y warfarina, pudiendo ser recomendable monitorizar a los pacientes. Pantoprazol y rabeprazol presentan menos riesgo de interacciones; sin embargo un estudio que

analiza la frecuencia de interacciones notificadas a la FDA con omeprazol, pantoprazol y lansoprazol, concluye que ésta es baja y que la más común se da con antagonistas de la vitamina K, no existiendo diferencias en la frecuencia de esta interacción entre los tres, sugiriendo estos resultados un efecto de clase.

El distinto potencial de interacciones importantes de los IBPs según sus vías de metabolización puede haberse exagerado; de hecho con el anticoagulante oral más utilizado en nuestro país el acenocumarol, el omeprazol habitualmente no interactúa, habiéndose descrito un caso aislado de interacción en una paciente con escasa capacidad metabolizadora.