

**UNIVERSIDAD INTERNACIONAL DE LAS
AMÉRICAS**

CARRERA DE LICENCIATURA EN FARMACIA

**“ANÁLISIS DE LA BIOSEGURIDAD DE LOS
DIFERENTES INHIBIDORES DE LA BOMBA DE
PROTONES UTILIZADOS POR LA POBLACIÓN
ADULTA, REALIDADES DE ESTE GRUPO
TERAPÉUTICO.”**

**TRABAJO DE GRADUACIÓN PARA OPTAR POR EL GRADO DE
LICENCIATURA EN FARMACIA**

ANDREA PAOLA SANDÍ LÓPEZ

Tutor:

Dr. Carlos Blanco Meneses

Lector:

Dr. Gerardo Quirós Venegas

San José, Costa Rica, 2017

CONTENIDO

CAPÍTULO I: INTRODUCCIÓN	1
Planteamiento del problema	1
Objetivos.....	3
Objetivo general	3
Objetivos específicos.....	3
Justificación.....	4
Antecedentes.....	6
Internacionales.....	6
Nacionales	11
Proyecciones.....	12
CAPÍTULO II. MARCO DE REFERENCIA.....	13
Sistema gastrointestinal.....	13
Anatomía del aparato gastrointestinal	13
Fisiología del aparato gastrointestinal.....	17
Trastornos del estómago causados por acidez.....	21
Gastritis.....	21
Enfermedad ulcerosa péptica.....	24
Zollinger-Ellison.....	27
Cáncer de estómago.....	27
Reflujo gastroesofágico	28
Farmacoterapia para la secreción gástrica.....	30
Antiácidos.....	30
Agonistas de receptores de prostaglandinas E ₂	32
Protectores de la mucosa	33

Antagonistas de los receptores H ₂	35
Inhibidores de la bomba de protones.....	37
Historia	37
Descripción.....	38
Mecanismo de acción	39
Indicaciones farmacológicas	40
Farmacocinética.....	41
Interacciones.....	41
Efectos adversos	41
Descripción de cada inhibidor de bomba de protones.....	42
CAPÍTULO III: MARCO METODOLÓGICO	45
Enfoque.....	45
Diseño.....	45
Fuentes de información	46
Criterios de inclusión y de exclusión.....	46
Categorías de análisis	47
Procedimiento de recolección y análisis de los datos.....	48
Fase I	48
Fase II	48
Fase III.....	48
Fase IV.....	49
Cronograma	50
CAPÍTULO IV: ANÁLISIS DE RESULTADOS.	51
Determinar la incidencia de los principales efectos adversos graves que se le atribuyen al uso de los inhibidores de la bomba de protones en la población adulta.....	51

Infecciones.....	52
Problemas relacionados con calcio.....	56
Problemas relacionados con vitamina B ₁₂	58
Problemas relacionados con magnesio.....	61
Problemas relacionados con hierro.....	62
Alzheimer.....	64
Tumores carcinoides.....	65
Pólipos fúndicos.....	66
Mencionar la bioseguridad que presentan los inhibidores de la bomba de protones cuando son utilizados en la población adulta.....	69
Comparar la bioseguridad de las diferentes moléculas de los inhibidores de la bomba de protones que se comercializan.....	76
Efectividad de los IBP en el tratamiento de las enfermedades causadas por problemas de acidez a nivel gastrointestinal.....	77
Datos de reportes adversos para cada molécula de inhibidor de la bomba de protones.	83
Lansoprazol.....	90
Pantoprazol.....	94
Esomeprazol.....	99
CAPÍTULO V. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES.	106
Conclusiones.....	106
Recomendaciones.....	108
REFERENCIAS	112

CONTENIDO DE TABLAS

Tabla 1. Categorías de análisis.....	47
--------------------------------------	----

Tabla 2. Cronograma.	50
Tabla 3. Relación del uso de IBP con efectos secundarios graves.	52
Tabla 4. Horas en que el pH Intragástrico es mayor a 4, según cada IBP.	78
Tabla 5. Vida media de activación según el pH.	79
Tabla 6. Comparación de la efectividad entre Omeprazol, Lansoprazol y Pantoprazol.	81
Tabla 7. Cantidad de reacciones adversas presentadas por el Omeprazol en cada categoría analizada.	84
Tabla 8. Reporte sobre las distintas alteraciones cardíacas producidas por el uso de Omeprazol.	85
Tabla 9. Reporte sobre las distintas alteraciones gastrointestinales causadas por el uso de Omeprazol.	86
Tabla 10. Reporte de las distintas infecciones presentadas por el uso de Omeprazol.	88
Tabla 11. Cantidad de reacciones adversas presentadas por el uso de Lansoprazol.	90
Tabla 12. Reporte de las alteraciones cardíacas causadas por el uso de Lansoprazol.	90
Tabla 13. Reporte sobre las alteraciones gastrointestinales causadas por el uso de Lansoprazol.	91
Tabla 14. Reporte sobre las infecciones causadas por el uso de Lansoprazol.	92
Tabla 15. Cantidad de reacciones adversas presentadas por el Pantoprazol.	94
Tabla 16. Reportes presentados para las alteraciones cardíacas causadas por el Pantoprazol.	95
Tabla 17. Reporte de las alteraciones gastrointestinales causadas por el uso de Pantoprazol.	96
Tabla 18. Reporte de infecciones causadas por el uso de Pantoprazol.	97
Tabla 19. Cantidad de reacciones adversas presentadas por el uso de Esomeprazol.	99
Tabla 20. Reportes presentados para las alteraciones cardíacas causadas por el uso Esomeprazol.	99

Tabla 21. Reportes presentados para las alteraciones gastrointestinales causadas por el uso de Esomeprazol.101

Tabla 22. Reportes presentados para las infecciones causadas por el uso de Esomeprazol.102

CONTENIDO DE FIGURAS

Figura 1. Estudios que relacionan las infecciones como efectos secundarios causados por el uso de IBP.....	54
Figura 2. Estudios que relacionan el déficit de calcio como efecto adverso causado por el uso de IBP.....	56
Figura 3. Evidencia de los estudios que relacionan el déficit de calcio como efecto adverso causado por el uso de IBP.....	57
Figura 4. Estudios que mencionan el déficit de vitamina B ₁₂ como efecto adverso causado por el uso de IBP.....	59
Figura 5. Estudios que afirman que el déficit de vitamina B ₁₂ es causado por los factores de riesgo.....	60
Figura 6. Estudios que señalan el déficit de magnesio como efecto adverso causado por el uso de IBP.....	61
Figura 7. Estudios que relacionan el déficit de hierro y el uso de IBP.....	63
Figura 8. Estudios que relacionan el Alzheimer y el uso de IBP.....	64
Figura 9. Estudios que mencionan los tumores carcinoides como efecto adverso causado por el uso de IBP.....	66
Figura 10. Estudios que relacionan los pólipos fúndicos como efecto adverso causado por el uso de IBP.....	67
Figura 11. Porcentaje de mujeres que reciben recetas de inhibidores de la bomba de protones durante el embarazo, de acuerdo con el año de nacimiento de su descendencia.....	74
Figura 12. Reporte sobre las distintas alteraciones cardíacas presentadas por el uso de Omeprazol.....	86
Figura 13. Reporte sobre las distintas alteraciones gastrointestinales presentadas por el uso de Omeprazol.....	87
Figura 14. Reporte de las distintas infecciones presentadas por el uso del Omeprazol.....	88
Figura 15. Alteraciones cardíacas presentadas por el uso de Lansoprazol.....	91
Figura 16. Reporte de las alteraciones gastrointestinales causadas por el uso de Lansoprazol.....	92

Figura 17. Reporte sobre las infecciones causadas por el uso de Lansoprazol...	93
Figura 18. Reportes presentados para las alteraciones cardiacas causadas por el Pantoprazol.	96
Figura 19. Reporte de las alteraciones gastrointestinales causadas por el uso de Pantoprazol.	97
Figura 20. Reporte de infecciones causadas por el uso de Pantoprazol.....	98
Figura 21. Reportes presentados para las alteraciones cardiacas causadas por el uso Esomeprazol.....	100
Figura 22. Reportes presentados para las alteraciones gastrointestinales causadas por el uso de Esomeprazol.	101
Figura 23. Reportes presentados para las infecciones causadas por el uso de Esomeprazol.	102

CAPÍTULO I: INTRODUCCIÓN

Planteamiento del problema

La acidez gástrica es un problema fuerte y de gran incidencia, que se presenta en la actualidad y que incrementa conforme pasan los años. Sin embargo, es importante tener en cuenta que este padecimiento se presenta desde muchos años atrás. Afecta a la población de una manera indiscriminada, tanto a hombres como mujeres, sin importar la edad. Por otra parte, las molestias ocasionadas por este malestar pueden terminar en problemas mayores.

Divins (2015, pp.18-22) confirma la información anterior señalando que la cifra de ventas de los medicamentos utilizados para tratar la hiperacidez gástrica es elevada y es un problema muy frecuente. La autora también resalta que este problema está muy relacionado con el estilo de vida de las personas o con el consumo de ciertos alimentos que provocan la producción excesiva de ácido gástrico.

Es importante mencionar que, en algunas ocasiones, este problema puede ser desencadenado por factores que se pueden prevenir de una manera sencilla. Por ejemplo, como se mencionaba, hay alimentos que potencialmente generan más ácido, y, por lo tanto, pueden provocar reflujo gastroesofágico. Comer en exceso es otro factor y, además, es bien conocido que este problema puede prevenirse evitando comer antes de acostarse. (Lay, Pérez, Ramos y Quintanilla, 2008, pp. 68-75)

Lo mencionado lo resalta Divins (2015), quien menciona que esos factores pueden ser causantes de dicho padecimiento, debido a que provocan una estimulación a nivel estomacal para la liberación de ácido, a esto se les suma el consumo de ciertos medicamentos que también tienen ese potencial efecto nocivo. En consecuencia, evitando la exposición a estos agentes, generalmente, se puede resolver el problema de manera oportuna. (pp.18-22)

Muy frecuentemente, cuando aparecen síntomas de este tipo y la acidez gástrica no se trata de una manera adecuada, puede terminar en problemas más complicados que requieren de un tratamiento especializado. También, cabe la posibilidad de que no mejore, porque presente un problema de fondo que requiera otro tipo de tratamiento. Cuando el padecimiento no mejora o tiene

una complicación, la población entonces pide recomendación a un profesional y los fármacos más utilizados para la acidez gástrica son los inhibidores de la bomba de protones (IBP). (Divins, 2008, pp. 19-20)

Cuando se realiza una recomendación para la utilización de un IBP, se deben tomar en cuenta ciertos criterios para que los usuarios tengan los mayores beneficios posibles. Así, se debe tener información detallada sobre la bioseguridad de estos.

Entonces, hay factores importantes que se deben conocer, por ejemplo: ¿cuáles son los principales efectos adversos que presentan los IBP?, ¿cuál es su incidencia? y ¿qué tan graves son esos efectos adversos? Estos aspectos se deben analizar, para realizar una evaluación y brindar una buena prescripción.

El aspecto relacionado con la bioseguridad es uno de los de mayor relevancia. Es importante garantizar la seguridad del medicamento que se está recomendando al paciente, con el fin disminuir la probabilidad de que presente una reacción indeseable y garantizándole una mejor calidad de vida. Tener una visión clara y una información más completa ayuda a mejorar ese aspecto.

Sin embargo, en ocasiones se debe hacer una comparación entre el riesgo/ beneficio, para esto se deben conocer las reacciones adversas más graves presentadas por este grupo de fármacos. Se debe analizar qué tantos beneficios se obtienen frente a los efectos indeseables, además de cuál es la posibilidad de presentar uno de estos efectos y cuáles pueden ser, para garantizar que el paciente no sufra problemas graves a lo largo de su tratamiento.

Por otro lado, una vez que se realizan las valoraciones mencionadas, surge una duda importante: ¿cuál es la mejor opción entre los diversos IBP que existen? Para eso se debe realizar una comparación entre bioseguridad, principales efectos adversos y cuáles son los más graves que presenta cada una de las moléculas de IBP, para tener una visión más clara y realizar la mejor elección.

Con base en lo anterior, cabe la posibilidad de que los pacientes necesiten utilizar un inhibidor de bomba de protones por un periodo prolongado de tiempo, ya sea porque padecen de una enfermedad crónica o como un tratamiento de profilaxis. Por lo tanto, se deben conocer los aspectos más relevantes de estos fármacos, para que sean tomados en cuenta cuando se realiza una

recomendación farmacéutica, con ello se garantiza la mejor terapia para el paciente, contribuyendo a mejorar su calidad de vida.

Para obtener estos datos, se debe realizar una revisión exhaustiva de estudios y artículos científicos para obtener un compendio de información verídica sobre los IBP. Es necesario un análisis para brindar información actualizada y de fácil acceso que les facilite el trabajo a los profesionales que la necesiten y, con esto, contribuir a una mejor atención y servicio a los pacientes.

Por lo tanto, para el presente estudio, surge la siguiente interrogante: ¿Cuál es la bioseguridad que presentan los inhibidores de la bomba de protones al utilizarse en la población adulta?

Objetivos

Objetivo general

Analizar la bioseguridad y la incidencia de los efectos adversos que se presentan por el uso de los diferentes inhibidores de la bomba de protones en la población adulta.

Objetivos específicos

Determinar la incidencia de los principales efectos adversos graves que se le atribuyen al uso de los inhibidores de la bomba de protones en la población adulta.

Mencionar la bioseguridad que presentan los inhibidores de la bomba de protones cuando son utilizados en la población adulta.

Comparar la bioseguridad de las diferentes moléculas de los inhibidores de la bomba de protones que se comercializan.

Justificación

La conveniencia que presenta esta investigación es que uno de los principales problemas actuales entre la población adulta son las molestias causadas por acidez gástrica, que afectan casi a la totalidad de las personas de ambos sexos. Cuando los síntomas son leves, se utilizan antiácidos tradicionales. Sin embargo, esta acidez puede desembocar en un problema más grave, donde se necesita utilizar los conocidos inhibidores de la bomba de protones (IBP). (Martínez, 2012, pp. 6-12).

Cardona, Machado, Medina y Rodríguez (2016, pp. 403-408) mencionan que los IBP son de los fármacos con mayor formulación y ventas en los Estados Unidos y que el aumento de reacciones adversas que se está presentando es significativo, por lo que hay una creciente preocupación. Sin embargo, ellos señalan que debe realizarse una revisión, con el fin de determinar cuáles son los efectos adversos más frecuentes relacionados directamente con los IBP, pero que sean relevantes, ya que algunos casos no son de importancia clínica.

La importancia de esta investigación radica en la preocupación por conocer la incidencia de esos efectos adversos y, de igual manera, reconocer cuál es la gravedad de estos, para hacer una evaluación de la bioseguridad de los IBP.

Como indica Sánchez (2008, pp.131-133), la mayoría de las enfermedades que requieren de estos fármacos son crónicas, por lo que su uso se extiende por largos periodos de tiempo, incrementando así la posibilidad de que aparezcan efectos adversos.

Explicando lo anterior de una manera más detallada, estos medicamentos se consideran seguros cuando son utilizados por periodos cortos, pero es importante tener en cuenta que estudios en los últimos años señalan la posible relación de estos con la aparición de efectos adversos, principalmente por uso a largo plazo. (Cienfuegos,2010, pp.94-98) Por lo anterior, es importante unir la mayoría de información que se encuentre disponible, para obtener datos confiables, a partir de estudios realizados.

Fundamentando esto, Sáenz (2012, pp.218-220) resalta cómo el crecimiento en el consumo de estos fármacos es más significativo conforme pasan los años y que el perfil de tolerancia es elevado, pero también la frecuencia de ciertos efectos adversos está muy asociada por el consumo

a largo plazo. Sin embargo, falta una recopilación de datos al alcance de los profesionales para confirmar esos datos, este es uno de los aspectos que favorece la investigación actual.

La relevancia social que presenta es que los profesionales de salud, como los médicos y los farmacéuticos, van a tener una información actualizada sobre los IBP, ya que necesitan tener un conocimiento amplio sobre esos fármacos, debido a que están en contacto directo con el paciente, realizando constantes prescripciones. Ellos tienen la necesidad de tener a mano la información más reciente sobre dichos fármacos, pero de una manera más manejable, como lo es un compendio de toda la información existente.

Los profesionales en salud se verán beneficiados en gran medida, porque será una manera de contribuir a su trabajo. Sin embargo, quienes se beneficiarán de manera directa con este análisis son los consumidores de los fármacos, o sea, los pacientes.

Cuando los médicos y farmacéuticos tengan un estudio actualizado, de fácil acceso y con datos verídicos, tendrán una noción más clara de estos medicamentos, para hacer una mejor evaluación y garantizar una prescripción segura. Un estudio con estas características brinda un conocimiento más amplio sobre la bioseguridad de estos fármacos y, de esta manera, contribuye a mejorar la calidad en la atención.

Cabe recalcar, como se mencionaba, que existen algunos estudios con información de efectos adversos de los IBP y de la bioseguridad que estos presentan, pero la información se encuentra de una manera independiente, por lo que no se tiene acceso rápido a ella, y no existe una recopilación de esos datos. Por esta causa la implicación práctica de este trabajo es tener una información resumida al alcance de la mano, que se obtuvo por un análisis de estudios con altos niveles de evidencia, que exponen datos reales.

En cuanto al valor teórico, es importante realizar una recopilación de estudios científicos, en este punto cabe recalcar que la información que se obtuvo sobre este tema a nivel de Costa Rica es limitada, por lo que se acude a realizar una investigación más amplia, tomando los datos de estudios realizados en otros países, donde la información es más amplia y variada. En lo referente al tipo de población, la población adulta es la que más se ve afectada por los problemas de acidez gástrica, por esta razón, son quienes tienen un mayor consumo de los IBP.

La utilidad metodológica es que se realizará una investigación donde se englobará el resultado de diversos estudios desarrollados, tomando en cuenta poblaciones con características establecidas, excluyendo pacientes que podrían alterar el estudio y, por lo tanto, afectarían la calidad de los datos obtenidos. Con este estudio se dejarán evidencias y resultados de una exhaustiva revisión bibliográfica, de artículos y estudios publicados recientemente que revelan los datos más relevantes sobre los inhibidores de la bomba de protones.

Con esta investigación, se pretende conocer cuál es la bioseguridad que presentan los diferentes inhibidores de la bomba de protones, al ser utilizados en la población adulta. El fin es que los profesionales en salud tengan una visión clara de estos fármacos y contribuir a que ellos realicen una correcta elección, principalmente si son pacientes que necesitan usar dichos medicamentos de una forma crónica, para garantizar efectos adversos mínimos.

Antecedentes

Los estudios para el presente apartado fueron obtenidos luego de una búsqueda exhaustiva en distintas bases de datos, tales como: EBSCO, Redalyc, PubMed, Scielo, entre otras, en las cuales se realizó una selección de los más importantes y los que tienen mayor relevancia para esta investigación.

Se encontraron 13 estudios internacionales y, a nivel nacional, dos: tesis para optar por el grado de Licenciatura en Farmacia. A continuación, se presenta una breve descripción de esos estudios.

Internacionales

Athman, Brunner, Schneider y colaboradores (2012), en su estudio abierto a largo plazo: “Seguridad y eficacia de la terapia continua de mantenimiento con Pantoprazol durante 15 años en pacientes con enfermedad péptica grave”, realizado en Argentina, querían evaluar la tolerabilidad, la seguridad y la eficacia del tratamiento con Pantoprazol durante un período de hasta 15 años de

duración, en pacientes con enfermedad ácida péptica grave. Fue un estudio cuantitativo abierto a largo plazo, cuyos resultados revelan que la terapia de mantenimiento con Pantoprazol durante 15 años, en pacientes con enfermedad péptica grave, resultó efectiva, segura y bien tolerada. Es un estudio que muestra datos directos sobre la bioseguridad de los IBP, cuando se utilizan por largos periodos de tiempo.

Otro estudio efectuado en el 2012 fue el de “Sensibilidad de la biopsia gástrica en la detección de *Helicobacter pylori* en pacientes en tratamiento con inhibidores de la bomba de protones”, realizado por Azaña, Egoavil, de los Ríos y Soto, en el 2012. Ellos realizaron una comparación de la sensibilidad de la biopsia gástrica en la detección de *H. pylori* en pacientes que eran tratados con IBP. Tomaron un tiempo de tratamiento previo entre 7 y 14 días y otros pacientes que utilizaban medicamentos diferentes a estos. Evaluaron a 110 pacientes entre noviembre del 2008 y enero del 2009, pero se excluyeron 30 por diferentes causas y para el análisis de los datos utilizaron el programa STATA 10. Los resultados revelan que, de la cantidad de pacientes analizados, el 65% presentaban *H. pylori* y la presencia de este era indistinta entre los que tomaban IBP y los que no. Nuevamente, éste es un estudio que habla sobre los resultados por el uso de IBP, el cual es de gran contribución, porque aporta datos importantes.

En Colombia, hay un estudio que presenta información relevante para la presente investigación, ya que habla de la mala prescripción de los IBP. Fue llamado “El uso de los inhibidores de bomba de protones intravenosos en el Hospital Universitario de San Ignacio (HUSI)”, (2013), realizado por Camacho y Rodríguez, quienes querían evaluar la prescripción de esos medicamentos por parte del personal que labora en este hospital, mediante un estudio descriptivo de la administración IV a 300 pacientes. Sus resultados fueron preocupantes, ya que en el 59,7 % de los pacientes la prescripción no tenía una justificación válida, esto se presentó más en el área de medicina interna.

Por su parte, Bonnardeaux, López, Mansilla y Neira (2013) realizaron un estudio sobre “Inhibidores de la bomba de protones: estudio de prescripción en una unidad de recuperación funcional”, en España. El estudio fue retrospectivo, sobre la prescripción de los inhibidores de la bomba de protones (IBP) en pacientes hospitalizados, para evaluar la frecuencia y adecuación de su uso en mayores de 65 años ingresados en la Unidad de Recuperación Funcional (URF) de un hospital de media estancia. Según sus resultados, se dio un uso de los IBP extendido e inapropiado

en los pacientes hospitalizados, de modo que son necesarios planes de actuación para reducir la prescripción inapropiada, evitando efectos secundarios e interacciones farmacológicas. Este es un estudio que menciona como en algunas ocasiones el uso de IBP es inapropiado, pudiéndose evitar muchas de las reacciones adversas que se presentan en los pacientes, por lo que da un gran aporte para esta investigación.

Hernández, Higuera, Pérez E., Pérez J., Salas y Servín (2014) realizaron un estudio sobre “Efectos sobre la mucosa gástrica y reporte de efectos adversos secundarios en consumidores crónicos de inhibidores de bomba de protones”, en México. Lo que pretendieron con este estudio fue determinar los potenciales efectos secundarios ocasionados por la supresión del ácido gástrico, por el uso crónico de los inhibidores de la bomba de protones. El método que utilizaron fue un estudio de cohorte con pacientes consumidores de IBP por más de un año, ingesta mayor a dos veces por semana y los resultados obtenidos al analizar 833 pacientes fueron que los IBP, a largo plazo, son una opción terapéutica útil y segura, sin evidencia de relación con alteraciones importantes sobre la mucosa gástrica. Los datos sobre el uso de los IBP a largo plazo son importantes para realizar una evaluación de las reacciones adversas que se podrían presentar en los pacientes.

En el 2014, se realizó también un estudio adicional nombrado “Cuestionario Carlsson-Dent y prueba terapéutica con inhibidor de bomba de protones en la enfermedad por reflujo gastroesofágico por Espinoza, Loaysa y Valdez”, en Bolivia. Lo que pretendían era determinar la eficacia del cuestionario Carlsson - Dent (CCD) y la prueba terapéutica con inhibidores de la bomba de protones para el diagnóstico de enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE), en el Servicio de Gastroenterología del Hospital Obrero N° 2 (enero-junio 2014). Realizaron un estudio prospectivo a 155 pacientes y se determinó que este cuestionario es una buena forma de detectar el ERGE y que aquellos con calificación del 4-11 son los que mejor responden al tratamiento con IBP. La información útil por parte de este estudio es en qué caso funcionan mejor los IBP en el ERGE, con esto se puede realizar un mejor uso de los medicamentos, como garantía para disminuir los efectos adversos presentados por su uso inadecuado.

Además, un estudio realizado en el 2014 por Osorio, Regino y Zuleta aporta información valiosa para esta investigación, ya que menciona la función de los IBP como profilácticos de reacciones adversas provocadas por el uso de otros fármacos. “La utilización de AINES y uso de

IBP profilácticos en pacientes de medicina interna” fue un estudio que se realizó en Colombia, a fin de determinar la prevalencia de la prescripción de los AINES acompañados de un IBP como profiláctico para pacientes que presentaban riesgo de sangrado gastrointestinal. El método que utilizaron fue un estudio prospectivo para 140 pacientes mayores a 18 años entre enero y abril del 2013, en el servicio de Medicina Interna en la Fundación Hospital San Carlos. Los resultados obtenidos fue que, para la mayoría de los pacientes que presentaban un riesgo elevado de sangrado gastrointestinal, se les recomendaban los IBP como profilácticos.

En Argentina, en el 2014, se realizó un estudio del “Impacto del uso de inhibidores de la bomba de protones sobre el perfil fermentativo intestinal: Un estudio de tipo caso-control”, por Argüello, Dima, Lasa, Peralta, Senderovky y Soifer. El objetivo que ellos plantearon fue comparar la prevalencia de alteraciones en el perfil fermentativo en sujetos con síndrome de intestino irritable expuestos y no expuestos al tratamiento con inhibidores de la bomba de protones. Para obtener los datos, aplicaron cuestionarios para determinar el consumo de IBP, dosis y tiempo de tratamiento. Los resultados después de aplicar el cuestionario a 225 pacientes, de los cuales 120 consumían IBP de forma regular, determinaron que el consumo de IBP no provocaba ninguna alteración en la flora intestinal, independientemente de la dosis y del tiempo de tratamiento. Es un estudio de la bioseguridad de los IBP cuando se utilizan en pacientes con síndrome de intestino irritable.

Para el 2015, Bethencourt, Hernández D., Hernández L., Rodríguez, Santana et al., en el estudio “Uso inadecuado de inhibidores de la bomba de protones y riesgo de fractura por fragilidad. Estudio preliminar”, en España, se plantearon que es importante efectuar una primera aproximación al conocimiento del consumo de IBP en la población y analizar para qué indicación son prescritos, a la vez que estudiar su posible asociación con un mayor riesgo de fractura por fragilidad entre sus consumidores. La metodología aplicó una serie de entrevistas a pacientes aleatorios para realizar un estudio observacional, transversal y abierto. Los resultados obtenidos por el estudio fueron que aproximadamente la mitad de los 411 pacientes entrevistados consumían IBP, una población de más de 50 años, y presentaron una asociación directa porque tenían una mayor fragilidad y, por lo tanto, un mayor riesgo de fractura. Este es un estudio que menciona la incidencia de los efectos adversos ocasionados por el uso de los IBP, por lo que la información que se puede recopilar es de suma importancia.

“Administración de inhibidores de la bomba de protones como factor de riesgo de infección por *Clostridium difficile*: ¿mito o realidad?” fue la pregunta que se planteó Avendaño (2016), en México. Decidió investigar la solidez de esta asociación al analizar de manera crítica la bibliografía disponible, bajo el modelo de los criterios de Bradford Hill. Realizó un análisis de los estudios más importantes encontrados en la base de datos PubMed desde 1970 hasta el 2015 y en los resultados obtenidos el determinó que la asociación entre IBP y la infección por *C. Difficile* es débil, debido a que los resultados provienen de estudios de baja calidad con una gran cantidad de sesgos. Al igual que el estudio anterior, brinda información sobre las reacciones adversas provocadas por los IBP.

Aguilera, Álvarez, Andrade, Argüelles, Bao et al. (2016) realizaron una revisión de los “Efectos adversos de los inhibidores de la bomba de protones: revisión de evidencias y posicionamiento de la Sociedad Española de Patología Digestiva”, en España. El objetivo de este trabajo fue revisar la literatura de cara a elaborar un documento institucional de posicionamiento de la Sociedad Española de Patología Digestiva sobre la seguridad de los IBP a largo plazo. Mediante un estudio cualitativo bajo una revisión exhaustiva de la literatura, llegaron a la conclusión de que los IBP son fármacos seguros y los beneficios en su empleo, tanto a corto como a largo plazo, superan los posibles efectos secundarios, siempre que la indicación, dosis y duración sean las adecuadas. Esta revisión muestra cómo se comportan los IBP cuando son utilizados tanto a corto como a largo plazo, brindando información relevante sobre su bioseguridad.

En el estudio “Descripción del uso de medicamentos gastroprotectores en pacientes con polifarmacia en una población colombiana, a partir de bases de datos transaccionales”, Calvache, Díaz, Hernández, Maldonado, Torres y Vallejos (2016), en Colombia, planteaban como objetivo describir y analizar los patrones de prescripción de fármacos antiulcerosos, los factores asociados a su prescripción y su costo en pacientes ambulatorios polimedicados en un período de 6 meses, en una Entidad Promotora de Salud (EPS) colombiana a nivel nacional. Ellos pretendían evaluar la asociación entre prescripción de fármacos antiulcerosos y factores que justifican su prescripción mediante los *odds ratio* (OR) calculados a partir de un modelo de regresión logística. La metodología que utilizaron fue estudio descriptivo retrospectivo de corte transversal y los resultados fueron que, para la mayoría de los pacientes quienes utilizaban los antiulcerosos, entre los cuales se incluyen los inhibidores de la bomba de protones, la mayoría de las prescripciones

eran para pacientes polimedicados y no justificadas, lo que representaba un gasto muy elevado. Este estudio fue elegido porque muestra cómo la prescripción de los IBP en ocasiones es innecesaria, lo que puede llevar a riesgos de reacciones adversas de una manera innecesaria.

También, en el 2016, en Ecuador, se llevó a cabo un estudio realizado por Orellana, Trávez, Urgilez y Villavicencio llamado: “Estudio Transversal: Prescripción, Consumo y Automedicación de Inhibidores de Bomba de Protones en Pacientes de Atención Primaria del Azuay”. Ellos pretendían determinar la frecuencia de prescripción, consumo y prevalencia de automedicación de los inhibidores de la bomba de protones en pacientes atendidos en los Centros de Salud de Ludo y Cuchil, pertenecientes al cantón Sigsig – Azuay – Ecuador, durante ese año, mediante un estudio transversal realizado con todos los pacientes quienes recibían IBP. Los resultados revelan que el Omeprazol es el medicamento que más utiliza esta población y un aspecto importante es que las personas mayores de 60 años tienen un mayor índice de automedicación. Este es un estudio que brinda datos sobre la molécula de los IBP que más utiliza la población.

Nacionales

Ramírez y Villegas (2013), en su estudio “Principales efectos adversos e interacciones de los medicamentos inhibidores de la bomba de protones, en su uso crónico en pacientes de 45-70 años, en la provincia de Alajuela, de los meses de abril a junio del 2013”, Costa Rica, querían identificar y clasificar todos los efectos adversos e interacciones de los medicamentos inhibidores de bomba de protones, en su uso crónico, en pacientes de 45-70 años. Sus objetivos específicos eran: medir la adherencia terapéutica de los pacientes que utilizan IBP, efectuar recomendaciones en los pacientes que los usan y realizar una encuesta donde se identifique el grado de utilización de los IBP en pacientes de 45-70 años. Realizaron un estudio cuantitativo, transversal y longitudinal y, basados en sus resultados, concluyeron que las medidas farmacéuticas para lograr una buena adherencia de los pacientes a los tratamientos son deficientes y que los principales efectos adversos reportados son sequedad de boca, dolor abdominal y vómito.

Cabalceta y Blanco (2015), en su estudio “Indicaciones, uso y abuso de los inhibidores de la bomba de protones (IBP) en la provincia de Guanacaste en el periodo de junio a setiembre del

2015”, Costa Rica, se plantearon como objetivos conocer las principales indicaciones y usos de los IBP que hacen los farmacéuticos en Guanacaste, reconocer el abuso en su consumo y valorar el grado de conocimiento que tienen los farmacéuticos sobre las interacciones de los IBP. Este es un estudio que tiene un enfoque cuantitativo no experimental, donde llegaron a la conclusión de que los farmacéuticos que ejercen en esa zona tienen un promedio de edad entre los 26 y 30 años y solamente el 51,1% conoce el mecanismo de acción de los inhibidores de la bomba de protones, siendo el esomeprazol el que más recomiendan y, de los habitantes encuestados, un 39% utiliza estos medicamentos para tratar alguna condición especial de salud.

Proyecciones

La proyección de la presente investigación es obtener un compendio de la información más relevante sobre la verdadera bioseguridad presentada por los inhibidores de la bomba de protones cuando son utilizados en la población adulta y, posteriormente, divulgar los resultados obtenidos a través de un artículo científico.

CAPÍTULO II. MARCO DE REFERENCIA

En la presente investigación se pretende determinar la bioseguridad de los inhibidores de la bomba de protones, cuando son utilizados en la población adulta, para esto se necesita tener un conocimiento general del aparato gastrointestinal, lo cual incluye una breve descripción de la anatomía, la fisiología del estómago y la secreción del ácido gástrico, así como de las patologías ocasionadas por problemas de acidez gástrica.

Por último, se detallan las principales características de los inhibidores de la bomba de protones, que son los fármacos utilizados para tratar los padecimientos mencionados, estos datos que se detallan a continuación.

Sistema gastrointestinal

El aparato digestivo está compuesto por una serie de órganos que se encargan de la digestión de los alimentos y de la eliminación de los residuos. Además, tiene una serie de funciones especializadas, como la secreción de diversas sustancias que contribuyen al proceso de la digestión (Martini, Tallitsch y Timmons, 2009, pp.656-680). Esta secreción ocurre a lo largo del tubo digestivo, sin embargo, la presente investigación se centra en la secreción de ácido gástrico a nivel del estómago.

Anatomía del aparato gastrointestinal

En este apartado se resaltan las características principales de la anatomía del aparato gastrointestinal, abarcando las generalidades desde la boca hasta el ano y realizando una breve descripción de los órganos accesorios. Los principales autores citados para elaborar este apartado son Martini, Timmons y Tallitsch (2009) y, por otra parte, García y Hurlé (2013), en ambos casos, se trata de libros de anatomía humana.

El aparato digestivo es el encargado de realizar el proceso mediante el cual los alimentos se convierten en partículas más pequeñas, para brindar la energía que el organismo necesita para su funcionamiento. Este proceso se llama digestión, mediante el cual esas partículas pasan a través de las membranas especializadas para ingresar al cuerpo y las partículas que no pueden ingresar son las que no aportan energía, por lo cual deben ser eliminadas a través de las heces. (Luja y Aldape, 2010, pp.243-268)

Para realizar todos esos procesos, el aparato digestivo está compuesto por una serie de órganos con funciones especializadas, es un tubo que se extiende desde la boca, por donde entran los alimentos, hasta el ano, que es el medio de salida para los residuos, que es el material que no se necesita en el organismo.

En resumen, el tubo digestivo comienza en la boca, seguido de faringe, esófago, estómago, intestino delgado, intestino grueso y, por último, el ano. Sin embargo, se encuentran unas estructuras asociadas que cumplen funciones muy importantes, como lo son el hígado, el páncreas, las glándulas salivales y las vías biliares. (García y Hurlé, 2013, pp.323-413)

Boca

La boca es la porción inicial del aparato digestivo, ahí es el primer lugar donde el alimento va a sufrir una transformación, ya que, en el proceso de masticación, se mezcla con la saliva para formar el bolo alimenticio, aquí tiene una función muy importante el aparato masticador porque contribuye con esta mezcla. Durante la masticación hay muchos músculos que cumplen una función muy importante, ya que ayudan a que el alimento pase una y otra vez por la superficie de los dientes. (Martini, Tallitsch y Timmons, 2009, pp.662-665)

La cavidad bucal está compuesta, primeramente, por los labios, que son el límite con la parte externa, las mejillas constituyen las paredes de esta cavidad y las encías, que se encargan de rodear la base de cada diente. El paladar duro y el paladar blando son los componentes del techo de la boca y en el blando presenta una protuberancia conocida como la úvula. La lengua es un componente muy importante, que ayuda a que los alimentos pasen por la superficie de los dientes

para realizar el proceso de masticación y se encarga de ayudar al procesamiento mecánico del alimento, para prepararlo para la deglución. (Martini, Tallitsch y Timmons, 2009, pp.662-665)

Cuando el alimento se ha triturado lo suficiente y tiene una buena consistencia, se obtiene el bolo alimenticio y se abre paso para la deglución. La estructura que sigue después de la cavidad bucal es la faringe, que forma parte del aparato digestivo, pero también cumple una función muy importante para el paso del aire, esta tiene una comunicación con las fosas nasales, la cavidad bucal y la laringe. Una vez que se comienza la deglución, al pasar a la faringe se convierte en un proceso totalmente involuntario. (Martini, Tallitsch y Timmons, 2009, pp.662-665)

Esófago

García y Hurlé (2013) mencionan que el tubo digestivo se continúa con el esófago, que es un conducto que lleva el alimento y las sustancias hacia el estómago, ahí, en su unión con el estómago presenta una estructura conocida como el hiato esofágico, que tiene la función de evitar el retorno del contenido del estómago hacia el esófago. Sin embargo, también, hay otro esfínter en la parte superior que se encarga de evitar el paso del aire. (pp.366-370)

Estómago

Una vez que el alimento baja por el esófago, llega al estómago, aquí puede almacenarse y es donde sufre la digestión química, esto sucede al mezclarse con las sustancias secretadas por el estómago y forman una sustancia llamada quimo, que tiene una acidez muy alta.

El estómago es una estructura que presenta forma de J y tiene cuatro regiones: el cardias, el fondo, el cuerpo y, por último, el píloro, que contiene una esfínter para regular el paso del quimo hacia el duodeno. (García y Hurlé, 2013, pp.379-384)

El estómago es una estructura muy especializada que cuenta con un epitelio cilíndrico simple, tiene una serie de células secretoras con funciones específicas: las células parietales se encargan de la secreción del HCl y el factor intrínseco; las células principales, por su parte, secretan pepsinógeno y las enteroendocrinas son sustancias muy variadas, entre ellas se pueden mencionar

la célula G, que se encargan de la secreción de la gastrina. La segregación de este ácido y las enzimas puede ser regulada por el sistema nervioso central a través del nervio vago o tener una regulación local a través de las hormonas. (Martini, Tallitsch y Timmons, 2009, pp.668-672)

Intestino delgado

Seguidamente, el intestino delgado tiene un papel primordial en la absorción de los nutrientes, posee tres regiones con funciones definidas para cada una. La primera porción de este se conoce como el duodeno, que es el segmento más corto, aquí llega el quimo procedente del estómago y, además, recibe las secreciones por parte del páncreas y del hígado. Se continúa con el yeyuno, en su interior se da la mayor parte de la absorción de los nutrientes y, por último, se encuentra el íleon que regula el paso del material hacia el ciego. (García y Hurlé, 2013, pp.384-393)

Según Martini, Tallitsch y Timmons (2009, pp.673-676), existen aspectos relevantes que son necesarios de conocer cuando se habla del intestino delgado, por ejemplo, que el mesenterio le brinda soporte al yeyuno y al íleon.

Otro punto que se debe destacar es que en el duodeno se encuentran las glándulas mucosas duodenales que secretan una gran cantidad de moco, para neutralizar el quimo procedente del estómago. Las vellosidades disminuyen conforme se desciende a lo largo del intestino delgado, siendo más abundantes en el yeyuno y desapareciendo hacia el final del íleon. Además, hay barreras que se encuentran en mayor proporción en el íleon para evitar el paso de bacterias como *E. Coli*.

Intestino grueso

Luego, la última porción de este tubo, conocida como intestino grueso, está compuesta por tres partes: el ciego, el colon, que se constituye a su vez en colon ascendente, transversal y descendente y, por último, el recto, que finaliza en el ano. Tiene funciones primordiales como lo son la reabsorción de los electrolitos y el agua, para endurecer las heces y almacenarlas antes de la defecación. (García, y Hurlé, 2013, pp.393-405)

Órganos accesorios

También, Luja y Aldape (2010) señalan que es conveniente mencionar los órganos accesorios que conforman el aparato digestivo. Primeramente, el hígado es uno de estos y es la víscera de mayor tamaño, que se encarga de la regulación metabólica, hematológica, la síntesis y la secreción de la bilis. Luego, se encuentra la vesícula biliar, que se encarga de almacenar la bilis y, por último, el páncreas, que tiene una función principalmente exocrina, que se encarga de secretar jugo pancreático al duodeno. (pp.243-268)

Fisiología del aparato gastrointestinal

La fisiología del aparato gastrointestinal es uno de los aspectos más relevantes para la presente investigación, principalmente lo referente a los mecanismos fisiológicos para la producción de ácido clorhídrico. Por lo tanto, este apartado se centra en la fisiología a nivel estomacal, ya que aporta información fundamental para el estudio. Se utilizan dos fuentes, principalmente: la primera es de Ira, con el libro de *Fisiología Humana* y Barret, Barman y Boitano con el *Ganong de Fisiología Médica*.

Para comenzar a explicar la fisiología del estómago, es importante saber que existen una serie de contracciones, llamadas peristálticas, responsables de que los alimentos lleguen hasta aquel, una vez que se encuentran en este sitio, son las responsables de que se mezclen con el jugo gástrico y, a su vez, la enzima pepsina comienza su trabajo para digerir las proteínas. De esta manera, el producto resultante es el quimo, el cual continua su paso a través del esfínter pilórico, hacia el intestino delgado. (Ira, 2014, pp.582-621)

Ira (2014) señala que la motilidad que se presenta a lo largo del tubo digestivo es la responsable de que, una vez que se ingieran los alimentos, estos realicen su recorrido a lo largo del tubo digestivo. Por otra parte, destaca que el aparato gastrointestinal es uno de los órganos endocrinos más grandes del cuerpo, esto ocurre porque las células se activan y liberan sustancias para que vayan a ejercer su acción en una célula blanco. (pp.582-621)

En el estómago se encuentran una serie de células que se encargan de funciones específicas, como la regulación paracrina; las primeras son las células mucosas del cuello, las cuales se encargan de secretar moco; las parietales son las productoras de ácido clorhídrico y factor intrínseco; las principales secretan pepsinógeno; las enterocromafines que producen histamina y serotonina, las células G se encargan de la gastrina y las D son secretoras de somatostatina. (Ira, 2014, pp.582-621)

Secreción de pepsina y ácido clorhídrico

La secreción de ácido clorhídrico por parte de las células parietales se lleva a cabo por medio de las bombas ATP-asa de H^+/K^+ , encargadas de llevar ese ácido hasta la luz del estómago, tienen la capacidad de trabajar, incluso, contracorriente. Esta bomba se encarga de llevar el K^+ en la dirección contraria, es un intercambio de H^+ por K^+ .

Una vez que esto pasa, las membranas de las células parietales introducen Cl^- que es producto de un intercambio con HCO_3^- . Luego ese Cl^- sale por difusión facilitada, por medio de las células parietales y el bicarbonato se va hacia la sangre. (Barret, Barman, y Boitano, 2013, pp.453-519)

Se debe destacar que, para que el bicarbonato se forme, se necesita agua y dióxido de carbono, en cuya unión forman el ácido carbónico (H_2CO_3), bajo la acción de la enzima anhidrasa carbónica, que se disocia en bicarbonato y libera H^+ . Para la formación del ácido clorhídrico, los dos iones que lo componen deben ser secretados hacia la luz, como se mencionaba, esta función la realiza la célula parietal. (Barret, Barman y Boitano, 2013, pp.453-519)

Barret, Barman y Boitano (2013, pp.453-519) mencionan que una serie de factores intervienen en la secreción del ácido clorhídrico hacia la luz del estómago. Por ejemplo, la gastrina estimula directamente la secreción de HCl, una vez que llega a las células parietales, también actúa de manera indirecta al ir a estimular a las células enterocromafines para que secreten histamina, que también estimula la secreción de HCl. El culpable de la secreción de HCl es el nervio vago, mediante cuyas fibras parasimpáticas estimula las células parietales y enterocromafines, estas últimas en mayor medida.

Además, la histamina actúa sobre los receptores de histamina H₂, en las células parietales. El efecto del nervio vago sobre las células enterocromafines es bastante pronunciado y tiene un peso importante durante la noche, donde tiene una actividad bastante considerable, esta es la razón por la que los antagonistas de H₂ se dan durante ese periodo, para bloquear la secreción de histamina y evitar un exceso de producción de HCl. (Barret, Barman y Boitano, 2013, pp.453-519)

Como la bomba de protones desempeña un papel muy importante en la secreción de estos componentes que terminan en la generación del ácido gástrico, el estudio de esta se ha llevado a cabo de una manera exhaustiva, por lo que se han desarrollado fármacos que bloquean la actividad de esa bomba, que actúan de una manera muy efectiva, impidiendo la secreción de ácido. Ejemplo de estos fármacos son los inhibidores de bomba de protones que se unen de forma irreversible a los grupos sulfhídrico de la bomba de protones. (Barret, Barman y Boitano, 2013, pp.453-519)

En resumen, se deben tener claros los principales factores que modifican la secreción de ácido gástrico. El primero de ellos la acetilcolina que, una vez que se secreta por las fibras vagales que inervan el estómago, se une a su receptor en la célula parietal, estimula este receptor colinérgico de tipo muscarínico, ocasionando un aumento del calcio intracelular, activando la bomba de protones. Sin embargo, también estimula la secreción de gastrina y de histamina. (Ira, 2014, pp.582-621)

La gastrina que es secretada por las células G y viaja a lo largo del torrente sanguíneo hasta activar sus receptores en la célula parietal, los receptores CCK2, también aumenta la concentración de calcio para estimular la secreción de ácido. Por último, la histamina se une a los receptores H₂ para aumentar la secreción de HCl hacia la luz del estómago para que comience la digestión. (Ira, 2014, pp.582-621)

Ira (2014) dice que cuando se secreta el ácido clorhídrico hacia la luz del estómago, le da al jugo gástrico un nivel de acidez muy elevado y cuando el pH es menor a 2, se encarga de una serie de una serie de funciones, por ejemplo, desnaturalizar proteínas; por otro lado, da paso para que el pepsinógeno se convierta en pepsina, la cual tiene una acción mejorada cuando su ambiente de trabajo es muy ácido y cataliza la hidrólisis de los enlaces que conforman las proteínas. Además, se encarga de la desinfección del alimento ingerido. (pp.582-621)

La producción del ácido es importante por las diversas funciones que cumple, sin embargo, es una sustancia muy agresiva, la cual puede causar daños fuertes a nivel del estómago. Para esto hay una barrera primaria de protección, que es una capa de moco adherida a las paredes del estómago, la cual contiene una gran cantidad de bicarbonato secretado por las células epiteliales. Este es un medio de protección, porque su poder alcalino no permite que la superficie epitelial sea atacada por el ácido. (Ira, 2014, pp.582-621)

Este factor es importante porque, aunque el jugo gástrico que se encuentra en la luz del estómago presenta un pH muy bajo, la capa formada por el moco es bastante delgada, pero esto no le impide actuar como una barrera potente, impide cualquier tipo de daño. Además, la secreción de moco aumenta cuando factores irritantes estimulan su producción, un ejemplo de esto es el alcohol. (Ira, 2014, pp.582-621)

Barret, Barman y Boitano (2013) resaltan siempre se habla del daño ocasionado por el ácido clorhídrico, pero no se le da la suficiente importancia a la pepsina, que también es un potente agresor. Por esta razón, la barrera de moco no solo protege del HCl si no, que también enlentece y evita el paso de la pepsina hacia las células epiteliales. Además, un factor de protección importante es la fuerte unión que presentan las células epiteliales y su rápida división, para regenerar y reemplazar el epitelio de manera rápida. (pp.453-519)

Además, en relación con la protección del estómago, es importante mencionar las prostaglandinas. La COX-1 se encarga de sintetizar las prostaglandinas, que son mensajeros químicos que provienen de las membranas lipídicas, las cuales juegan un papel muy importante en este caso, ya que aumentan la secreción de moco y bicarbonato y también, por su función vasodilatadora, favorecen la formación de nuevas células epiteliales, debido al mayor aporte sanguíneo. Esta es la razón por la cual los AINES alteran la mucosa gástrica produciendo daños. (Barret, Barman, y Boitano, 2013, pp.453-519.)

No obstante, no solo un desequilibrio en las prostaglandinas puede presentar alteraciones en la mucosa gástrica, sino que también se pueden mencionar los daños causados por el alcohol etílico, el *Helicobacter pylori* y las sales biliares, como factores que provocan cambios en esta capa mucosa, facilitando el paso de los iones hidrogeno hacia el epitelio ocasionando diferentes modificaciones. Una vez que estos entran en las células de la mucosa, su pH disminuye, por lo que

todas las acciones enzimáticas sufren cambios y provoca la destrucción celular. (Barret, Barman y Boitano, 2013, pp.453-519)

Un punto importante que destaca Ira (2014, pp.582-621) es que la regulación de la secreción gástrica está dada por tres fases: la primera es la cefálica, comienza con solo pensar en comer y provoca la liberación de acetilcolina que lleva a la liberación de gastrina, histamina, HCl y pepsinógeno. La fase gástrica es cuando el alimento está en el estómago y, al provocar distensión, provoca la liberación de más acetilcolina. Por último, la fase intestinal es el tránsito del quimo a través del intestino.

Trastornos del estómago causados por acidez

Los inhibidores de la bomba de protones son fármacos que se utilizan para tratar los trastornos causados por problemas de acidez, los cuales se describirán detalladamente para entender su fisiopatología y, con base en esto, determinar cómo actúan estos fármacos para resolver los malestares que se presentan cuando hay alteraciones en la protección fisiológica del organismo. La bibliografía utilizada para el presente apartado es el libro *Porth de Fisiopatología* de Grossman y Mattson, del 2014.

Gastritis

Según Grossman y Mattson, “la gastritis es una inflamación de la mucosa gástrica que puede ser aguda o crónica.” (2014, pp.1150-1204)

Gastritis aguda.

Se presenta cuando ocurre un proceso inflamatorio de la mucosa gástrica, pero es de una manera transitoria. Generalmente tiene algunos síntomas asociados como la emesis y el dolor, pero

en algunas ocasiones, cuando es un problema mayor puede estar acompañado de hemorragia e, incluso, úlceras. Sus factores desencadenantes en general son bien conocidos, porque son agentes irritantes como alcohol, café y medicamentos como la aspirina. (Grossman y Mattson, 2014, pp. 1150-1204)

Cuando las personas sufren estrés fisiológico de una manera muy intensa es muy probable que presenten un cuadro de gastritis porque la mucosa gástrica se debilita dando paso a la gastritis.

Todas las personas presentan distintos síntomas ocasionados por la gastritis, porque dependiendo del agente causal, así se comporta, pero la aguda es un proceso autolimitado, de resolución rápida una vez que el agente causal se deja de consumir y se ha eliminado del cuerpo y es importante mencionar que la regeneración es completa. (Grossman y Mattson, 2014, pp. 1150-1204)

Gastritis crónica

No está relacionada con la gastritis aguda, es un proceso totalmente independiente. Se presenta un proceso inflamatorio, pero de manera crónica que llega a atrofiar el epitelio que recubre el estómago y con esto se incluye a todas las células glandulares que se encuentran en él. Este tipo de gastritis se divide en varios subtipos, dependiendo de las características que la producen. (Grossman y Mattson, 2014, pp. 1150-1204)

Según los autores Grossman y Mattson (2014), el primer tipo es la gastritis por *Helicobacter pylori*; esta es una bacteria que se encuentra en dos terceras partes de la población mundial, por lo que se nota como su prevalencia es bastante elevada y, de igual manera, se puede afirmar que es uno de los principales agentes causantes de gastritis crónica. En los países que se encuentran en vías de desarrollo, su contagio es común por medios como el agua y, en países más desarrollados, han disminuido las tasas de infección por este agente. (pp. 1150-1204)

Es importante que el *Helicobacter pylori* es un bacilo gram-negativo que ataca el antro y el cuerpo del estómago, que se encarga colonizar las células productoras de moco y puede provocar desde una atrofia gástrica hasta una ulceración. Sobrevive en el ambiente tan ácido del estómago

gracias a su capacidad para generar ureasa que, a su vez, produce amoníaco, el cual neutraliza su alrededor para poder sobrevivir. (Grossman y Mattson, 2014, pp. 1150-1204)

Estos mismos autores, Grossman y Mattson (2014, pp. 1150-1204), explican que las toxinas generadas tienen un efecto sobre la mucosa gástrica, que es la protección del estómago, lo que hacen es producir una inflamación y, con esto, desencadenan una respuesta inmunitaria, donde se pueden observar células del tipo B y T. No existe una razón establecida para que unas personas que estén infectadas se enfermen y otras no, a pesar de diversos estudios no se ha encontrado una respuesta para este fenómeno.

Los autores mencionados describen que el tratamiento para las personas que se encuentran infectadas es complicado y su erradicación se puede tornar muy difícil. Para esto se hace una combinación de medicamentos, entre los que se incluyen antibióticos como amoxicilina, tetraciclina, aminoglucósidos o las sales de bismuto, los cuales deben de ir junto con alguno de los inhibidores de la bomba de protones, por ejemplo, Lansoprazol u Omeprazol. Es un tratamiento que debe tener una duración entre 10 y 14 días. (Grossman y Mattson, 2014, pp. 1150-1204)

Gastritis autoinmunitaria y multifocal

Otro tipo de gastritis crónica es la autoinmunitaria y multifocal y, aunque se sabe que tiene una incidencia bastante baja, sus efectos se ven a nivel del cuerpo y del fondo. Su causa son autoanticuerpos que van a tener un ataque sobre las células parietales que se encuentran en el estómago y también al factor intrínseco. Una vez que esto ocurre, las células productoras de ácido dejan de funcionar, por lo que se pierde la capacidad para secretar ácido. (Grossman y Mattson, 2014, pp. 1150-1204)

Otro problema que se presenta es que se pierde la capacidad para secretar el factor intrínseco y con esto se puede desarrollar una anemia perniciosa, porque el factor intrínseco es el que ayuda en la absorción de la vitamina B₁₂. Este tipo de gastritis se puede relacionar con las personas en las cuales se presenta algún tipo de alteración inmunitaria, por ejemplo, la enfermedad de Graves, la de Addison o la tiroiditis de Hashimoto. (Grossman y Mattson, 2014, pp. 1150-1204)

Por su parte, la gastritis atrófica focal es más común que la autoinmune, afecta principalmente al antro y las zonas adyacentes, de igual manera, disminuye la secreción del HCl; sin embargo, no provoca casos de aclorhidria, ni tampoco tiene la capacidad provocar anemia perniciosa. En algunas ocasiones esporádicas puede ocurrir este fenómeno, pero son casos especiales. En ambos casos es importante mencionar que la gastritis crónica puede ser causante de las conocidas úlceras pépticas o, incluso, tener relación con el carcinoma gástrico. (Grossman y Mattson, 2014, pp. 1150-1204)

Gastropatía química

Grossman y Mattson (2014) describen que, a nivel de duodeno, llegan una gran cantidad de sustancias que se encargan de neutralizar el contenido ácido que llega del estómago conocido como quimo, entre esas secreciones, las de mayor peso son las pancreáticas y la bilis. Entonces, este trastorno consiste en un reflujo proveniente del duodeno hacia el estómago con todas estas sustancias alcalinas, provocando daños a nivel de estómago. (pp. 1150-1204)

Enfermedad ulcerosa péptica

Cuando se habla de este trastorno inmediatamente se debe pensar en los problemas ulcerosos que afectan las partes proximales del tubo gastrointestinal, que se pueden ver afectadas por la acción del ácido clorhídrico o por el efecto de la pepsina. Una vez que este problema se establece en una persona se vuelve un padecimiento crónico y es importante recalcar que puede ser desencadenado por distintos factores como lo son algunos fármacos o infecciones por *Helicobacter pylori*. (Grossman y Mattson, 2014, pp. 1150-1204)

Los autores Grossman y Mattson (2014) destacan que las principales úlceras que aparecen son las de la zona gástrica y las de duodeno, estas últimas son las que se presentan con una mayor frecuencia. Pueden afectar a personas de cualquier edad, sin embargo, es frecuente que aparezcan entre los 20-60 años. La distribución es equitativa cuando se trata de las gástricas, pero en el caso de las duodenales, tienen una mayor incidencia entre los hombres. (pp. 1150-1204)

Cuando ocurren este tipo de lesiones, se pueden ver afectadas las capas más superficiales o, incluso puede llegar hasta las más profundas ocasionando una perforación, y estas zonas quedan expuestas a las secreciones lo que agrava la situación. Los episodios de recurrencia en la ulceración se deben a que después de la cicatrización de la capa muscular el tejido sufre cambios, aunque el resto se regenera de una manera normal, pueden existir imperfecciones que provoquen nuevos episodios de ulceración. (Grossman y Mattson, 2014, pp. 1150-1204)

Según Grossman y Mattson (2014). “las causas más importantes que provocan la aparición de este trastorno son las infecciones por *Helicobacter pylori* en primer lugar, seguido de las lesiones ocasionadas por el uso de AINES, principalmente el ácido acetilsalicílico, ya que alteran la función de las prostaglandinas que son las encargadas de proteger el estómago de la acidez del jugo gástrico que se encuentra en la luz del estómago.” (pp. 1150-1204)

Cuando se habla de *Helicobacter pylori* como un causante de las úlceras, no hay un mecanismo exacto que describa como lo hace; sin embargo, se sabe que cuando ataca los mediadores de la inflamación llegan al sitio y esto contribuye al daño de la mucosa; uno de los aspectos que se señalan es que, una vez que ocurre una lesión, se activan los mecanismos de secreción de ácido lo que agrava aún más la situación. (Grossman y Mattson, 2014, pp. 1150-1204)

En cuanto al uso de los AINES, uno de los principales problemas que presenta es que se puede decir que un enemigo silencioso que puede estar ocasionando daño sin que nadie se dé cuenta, por eso en la mayoría de los casos cuando se detectan los problemas ya son de mucha gravedad. Los que mayor protección gástrica presentan son los COX-2 selectivos ya que estos provocan una menor irritación gástrica. (Grossman y Mattson, 2014, pp. 1150-1204)

El dolor ocasionado por las úlceras tiene características que lo distinguen, como un dolor quemante tipo corrosivo que se puede sentir, también como un tipo de calambre. Es un dolor que se manifiesta cuando el estómago se encuentra vacío y principalmente en la madrugada. Este se extiende desde el epigastrio hasta la espalda y dependiendo de la gravedad duele a la palpación. (Grossman y Mattson, 2014, pp. 1150-1204).

Estos mismos autores señalan que este dolor desaparece con la ingesta de alimentos o de los conocidos antiácidos, además, cabe mencionar que aparece por episodios que se extienden por un periodo, causando diversas molestias y luego desaparece durante cierto tiempo. Su diagnóstico

se puede realizar mediante una gastroscopia para obtener muestras y analizarlas para determinar su causa. (Grossman y Mattson, 2014, pp. 1150-1204)

Grossman y Mattson (2014) dicen que entre las complicaciones más frecuentes que pueden presentar las personas están las hemorragias digestivas, ocasionadas por la erosión de algún vaso sanguíneo. Además, es probable que sufra una perforación, al penetrar y romper las capas del tubo digestivo. Relacionado con la hemorragia, se encuentra la anemia y es que en ocasiones los pacientes no se dan cuenta de la pérdida de sangre, ya que puede ir oculta en las heces, aunque algunas veces sí es fácil de distinguir ya sea por hematemesis o melena. Otra de las complicaciones derivadas es la peritonitis ocasionada por la perforación. (pp. 1150-1204)

Para tratar este padecimiento se utilizan fármacos que inhiban la secreción de ácido gástrico como lo son los inhibidores de la bomba de protones, o los antagonistas H₂, también se pueden utilizar fármacos protectores de la mucosa. Un fármaco que tiene un efecto beneficioso es el Sucralfato, que se une al tejido dañado y lo que hace es crear una especie de membrana o barrera que impide que ácido llegue al lugar de la úlcera, es un medicamento que requiere de un medio ácido para activarse. (Grossman y Mattson, 2014, pp. 1150-1204)

Otro de los medicamentos importantes, es el Misoprostol que se utiliza en la prevención de las úlceras causadas por el consumo de AINES, pero es un medicamento de uso restringido, porque puede provocar abortos, por lo que se vende estrictamente con receta médica.

En el caso de la cirugía, se debe realizar lo menos invasiva posible, además de una valoración del riesgo/beneficio, ya que las complicaciones que se pueden presentar pueden ser graves. (Grossman y Mattson, 2014, pp. 1150-1204)

Úlceras por estrés

Como mencionan Grossman y Mattson (2014, pp. 1150-1204), cuando el cuerpo se encuentra bajo un periodo de estrés fisiológico intenso, la aparición de úlceras puede ser una consecuencia. Ejemplo de esto son quienes han sufrido quemaduras de una gravedad muy elevada y amplias, traumatismos, septicemias, sepsis, algún tipo de problema respiratorio, insuficiencia

hepática y algún tipo procedimiento quirúrgico. Casi siempre afecta el cuerpo de estómago y también el fondo.

Pueden ser efecto de procesos de isquemia, acidosis tisular y de las sales biliares que llegan al estómago por medio de una devolución de contenido desde el duodeno, en pacientes graves, que se encuentran con la motilidad del tubo gastrointestinal disminuida. Estos pacientes generalmente presentan hemorragias en la parte superior del tubo gastrointestinal que son indoloras. (Grossman y Mattson, 2014, pp. 1150-1204)

Otro tipo de úlceras por estrés son las de Cushing, que se presentan en quienes sufrieron lesiones, cirugías o tumores intracraneales. Como se presenta una presión a nivel intracraneal puede que los núcleos vagales se estén estimulando, provocando una secreción mayor de ácido gástrico. En estos tipos de úlcera los fármacos de elección para su tratamiento son los inhibidores de bomba de protones. (Grossman y Mattson, 2014, pp. 1150-1204)

Zollinger-Ellison

En algunos casos se pueden presentar tumores secretores de gastrina, como en esta enfermedad, que van a provocar un fenómeno de hiperclorhidria, este desencadena otra serie de complicaciones, entre las que se pueden mencionar la enfermedad de reflujo gastroesofágico y la ulcerosa péptica, incluso se puede presentar diarrea, por exceso de ácido o inactivación de la lipasa. Su tratamiento se basa en la utilización de inhibidores de la bomba de protones y la extirpación de los tumores. (Grossman y Mattson, 2014, pp. 1150-1204)

Cáncer de estómago

Según los autores Grossman y Mattson (2014), hay ciertos factores que pueden tener una influencia directa sobre la posibilidad de presentar este tipo de cáncer, entre ellos se encuentran: primeramente, la predisposición genética, los alimentos que contienen agentes carcinógenos como

los alimentos ahumados, padecimiento de gastritis, los adenomas o los pólipos que se pueden encontrar a nivel gástrico y por último tener la presencia de *Helicobacter pylori*. (pp. 1150-1204)

Cuando se presenta este tipo de cáncer, la mayor incidencia se presenta a nivel de píloro o en las zonas adyacentes del antro. Por lo general es totalmente asintomático, por lo que desafortunadamente su detección se da en fases tardías. Entre los síntomas que aparecen se destacan: indigestión, pérdida de peso, dolor del epigastrio, vómitos y algún tipo de masa abdominal. Las lesiones se observan más grandes que las úlceras y sus bordes son irregulares. (Grossman y Mattson, 2014, pp. 1150-1204)

Reflujo gastroesofágico

Cuando el contenido gástrico se devuelve hacia el esófago, se conoce como reflujo gastroesofágico, es un movimiento inverso de los alimentos. Los síntomas se presentan después de la ingesta del alimento y generalmente son de corta duración. Se hace una asociación de este padecimiento con una mala función del esfínter esofágico inferior, ya sea porque es incompetente o débil y permite el reflujo, ocasionando una irritación a nivel de esófago por la acidez del jugo gástrico. (Grossman y Mattson, 2014, pp. 1150-1204)

Una mejor explicación para lo anterior la da Masterola (2016), quien menciona que es una enfermedad crónica de carácter recurrente que puede ser influenciada por diversos factores exógenos entre los que se pueden mencionar alimentos, tabaco o alcohol. Por otra parte, estas los factores endógenos, por ejemplo, obesidad, estrés, hernia del hiato, entre otras. Esta enfermedad está catalogada como una de las que más genera consultas en el ámbito de gastroenterología y medicina general. (pp. 795-809)

Es una condición que se desarrolla cuando la regurgitación del contenido gástrico genera síntomas o complicaciones asociadas. Según Hani, Galindo, Leguizamo, Maldonado, David et al. (2015, pp.301-308), el diagnóstico de la enfermedad de reflujo gastroesofágico se basa en la presencia de síntomas típicos, la demostración de reflujo gastroesofágico mediante estudios diagnósticos y evidencia de injuria mucosa esofágica.

Como es una enfermedad crónica, puede llevar a complicaciones, dentro de las cuales se debe resaltar el adenocarcinoma esofágico, que puede llevar a una condición neoplásica. También, se pueden presentar otras complicaciones, como la estenosis péptica y esófago de Barret. Los fármacos más utilizados para su prevención son los anti.H₂ y los IBP, fármacos que inhiben la secreción del ácido gástrico. (Hani, Galindo, Leguizamo, Maldonado, David et al, 2016, pp.795-809)

En Estados Unidos se realizó una investigación donde se determinó que esta es una de las enfermedades gastrointestinales más comunes y se presenta en un gran porcentaje de la población. Estas personas se quejan de ardor por regurgitación, dolor de pecho, asma, ronquera y disturbios del sueño, algunos de estos síntomas son atípicos y tienen un efecto adverso importante sobre la calidad de vida de las personas, ya que les roba el sueño y les altera la productividad en el trabajo. (Zamora, R, 2015, pp.25-41)

Los factores de riesgo para la enfermedad de reflujo gastroesofágico incluyen relajaciones transitorias del esfínter esofágico inferior, defensa deficiente de la mucosa esofágica, pobre aclaramiento esofágico, hipersensibilidad visceral, hernia hiatal y vaciado gástrico tardío, pero el punto más importante es la relajación del esfínter esofágico inferior y, si a esto se le suma el incremento en el consumo de sal, azúcar, pan blanco y bebidas carbonatadas, el riesgo es aún mayor. (Zamora, R, 2015, pp.25-41)

La esofagitis inducida por reflujo gastroesofágico se acompaña de un marcado incremento de neutrófilos y de la expresión de citocinas como el factor de necrosis tumoral, la interleucina 1, la citocina inductora de quimiotaxis de neutrófilos, moléculas de adhesión y el factor de crecimiento transformador alfa en la mucosa esofágica esto porque es un proceso inflamatorio. Cabe resaltar como los radicales libres tienen un papel importante en la patogénesis de esta enfermedad. (Zamora, R, 2015, pp.25-41)

Cuando las células epiteliales del esófago son expuestas a los ácidos gástricos o biliares o ambos y ocurre un daño de las mismas, y, además, se acompaña de una infiltración de neutrófilos, liberación de citocinas proinflamatorias e incremento de moléculas adhesivas, provocan un agravamiento del daño, la magnitud de este depende de la exposición a los jugos gástricos o biliares y esta es aguda cuando es de tres días o crónica cuando dura más de 21 días. (Zamora, R, 2015, pp.25-41)

Farmacoterapia para la secreción gástrica

En este apartado se realiza una descripción de los fármacos que se utilizan para tratar los problemas ocasionados por la acidez gástrica. Los inhibidores de la bomba de protones se incluyen dentro de este grupo; sin embargo, se explican más ampliamente, porque son el centro de la investigación y requieren de una descripción más específica.

Antiácidos

Burgos (2014) menciona que los antiácidos son los fármacos más tradicionales para el tratamiento de la acidez gástrica y la pirosis. La hiperacidez gástrica es un problema frecuente, a menudo relacionado con el estilo de vida actual, caracterizado por el estrés, las comidas rápidas y desequilibradas. Sin embargo, con el paso del tiempo han sido reemplazados por otros fármacos que presentan una mayor eficacia terapéutica, ya que el tratamiento de la dispepsia con antiácidos tiene evidencias muy limitadas sobre su efectividad. (pp. 33-34)

Anteriormente se mencionaba cómo la hiperacidez gástrica es un problema frecuente, esto lo explica mejor Divins (2014), quien dice que está directamente relacionado con el estilo de vida de las personas. Señala como las condiciones que someten a estrés, por ejemplo, las tensiones laborales, el nerviosismo, los problemas familiares llevan a este tipo de trastornos y, si a esto se le suma el excesivo consumo de comida rápida, el problema se agrava aún más. (pp. 26-31)

Estos son fármacos formados por un grupo de compuestos inorgánicos que se encargan de neutralizar el ácido que se encuentra en la luz gástrica. Hay dos grupos de antiácidos bien establecidos: el primero son los óxidos e hidróxidos de metales y, el segundo, las sales de ciertos cationes comunes. Se debe destacar que el bicarbonato de sodio neutraliza el ácido de una manera muy eficaz y se puede absorber en el estómago; aunque las cargas de álcali y sodio representan un riesgo en los pacientes que padecen de insuficiencia renal o cardíaca. (Chabner y Knollman, 2012, pp. 1309-1321)

Se destacan dos tipos importantes de estos fármacos, primeramente, los antiácidos sistémicos, un ejemplo es el bicarbonato de sodio, de acción rápida y poco duradera. Al reaccionar

con el ácido clorhídrico, parte del ion bicarbonato puede ser absorbido y producirse una alcalosis sistémica.

Por otra parte, se encuentran los antiácidos no sistémicos, como los derivados de aluminio, magnesio y calcio, que se destacan por tener una acción más lenta y sostenida y, lo principal, no se absorben. (Divins, 2014, pp. 26-31)

Este tipo de medicamento tiene como finalidad neutralizar el exceso de ácido secretado por el estómago, responsable de la sensación de quemazón o acidez. Se encarga de mantener el pH durante un periodo corto de tiempo, pero cuando su efecto pasa, regresa nuevamente la sensación desagradable, lo que ocasiona que el paciente utilice nuevamente este fármaco, lo que puede llevar a uno de sus efectos secundarios más reconocidos que es un rebote de acidez. (Divins, 2014, pp. 26-31)

Una vez que estos fármacos neutralizan la acidez, los que contienen bicarbonato y carbonato pueden causar eructos o distensión abdominal e, incluso, flatulencias por la liberación de CO₂, pero lo más importante de recalcar es el efecto rebote que puede ser desencadenado por el calcio, entonces, la secreción de ácido exige una administración más frecuente, desencadenando más este efecto. (Burgos, 2014, pp.33-34)

Las combinaciones de hidróxido de aluminio y de hidróxido de magnesio se realizan para realizar un efecto neutralizante entre sí, ya que el primero puede provocar estreñimiento y el segundo, diarrea, entonces, combinados logran un equilibrio y son preferidos por la mayoría de expertos, aunque se señala que en algunas ocasiones este efecto no se logra en la práctica. (Chabner y Knollman, 2012, pp. 1309-1321)

Chabner y Knollman (2012) recalcan que *in vitro* se establecen unas dosis, sin embargo, cuando se utilizan así, se ajustan hasta que al paciente se le alivien los síntomas. Generalmente se administran en forma de suspensión, ya que es el que tiene una mayor capacidad neutralizante. Si se utilizan comprimidos, el paciente debe comprometerse a masticarlos de manera correcta para lograr su máximo efecto. (pp. 1309-1321)

Cabe resaltar que los antiácidos se absorben en grado variable. También, estos fármacos pueden formar quelatos con otros que se administran para efectos sistémicos, que se encuentran en el tubo digestivo, por lo que no se absorben y no realizan el efecto deseado. Por ello, debe evitarse

la administración concomitante con otro tipo de fármacos. Este tipo de interacciones se pueden evitar si se toman con dos horas de diferencia. (Chabner y Knollman, 2012, pp. 1309-1321)

Son fármacos muy tradicionales que fueron utilizados por muchos años para el tratamiento de las úlceras pépticas, pero han sido sustituidos por otros medicamentos que presentan una mayor eficacia terapéutica, como los antagonistas H₂ y los inhibidores de la bomba de protones. Su efecto beneficioso ha sido demostrado a través de diversos estudios clínicos, también se ha comprobado una menor incidencia de efectos adversos. (Divins, 2014, pp.26-31)

Agonistas de receptores de prostaglandinas E₂

Estos fármacos son análogos de la prostaglandina E₂. Cuando se inhiben estas prostaglandinas, se interrumpen las acciones protectoras que presentan, entre las que se pueden mencionar: reducir la secreción de ácido gástrico, reducir la estimulación de la secreción de bicarbonato y aumentar la producción de moco por parte de las células de la mucosa gástrica. Su uso está completamente prohibido en mujeres embarazadas, ya que provoca contracciones uterinas, por lo que induce el aborto. (Chabner y Knollman, 2012, pp. 1309-1321)

Explicando mejor lo anterior, la prostaglandina E₂ y la prostaciclina son las principales prostaglandinas que secreta la mucosa gástrica y se unen al receptor EP₃ en las células parietales y reducen el AMO cíclico intracelular y con esto disminuyen la secreción de ácido gástrico. Por otra parte, evitan la lesión gástrica, porque sus efectos citoprotectores se basan en la estimulación para la secreción de mucina y bicarbonato, además, aumenta el flujo sanguíneo en la mucosa. (Chabner y Knollman, 2012, pp. 1309-1321)

Según Chabner y Knollman (2012, pp.1309-1321), el fármaco más relevante es el Misoprostol, indicado para la prevención de úlceras gastroduodenales causadas por AINES, el cual es un análogo de la prostaglandina E₁. Presenta ciertas variaciones en su estructura, por ejemplo, tiene un metilo adicional en el carbono 1, se le introdujo este grupo con el fin de aumentarla potencia y la duración del efecto antisecretor.

El efecto antisecretor depende directamente de la dosis administrada, para obtener de 85%-95%, la dosis recomendada es de 100-200 microgramos, vía oral. Para la prevención de úlceras, se recomienda 200mcg cuatro veces al día.

En cuanto a su farmacocinética, los aspectos más relevantes son que se absorben con rapidez por vía oral y sufre una transformación para formarse en su metabolito ácido, que es la forma activa, esta conversión se puede dar en las células parietales. Comienza la inhibición de la secreción de ácido a los 30 minutos, alcanzando un pico máximo entre los 60-90 minutos, y su efecto se prolonga hasta por tres horas. (Chabner y Knollman, 2012, pp.1309-1321)

Los mismos autores mencionados, Chabner y Knollman (2012), recalcan que los efectos secundarios presentados por estos fármacos son diarreas, que pueden presentarse incluso con dolor abdominal, en los primeros días de tratamiento, pero su resolución es espontánea. Su mayor contraindicación es para las mujeres embarazadas, ya que inducen las contracciones uterinas, que puede provocar un aborto. (pp.1309-1321)

Protectores de la mucosa

Primeramente, se debe mencionar que cuando hay una lesión causada por ácido, un factor que empeora aún más el traumatismo es la hidrólisis de las proteínas causada por la pepsina que contribuye a la erosión y la ulceración en la mucosa. Aquí es cuando se ponen a trabajar los fármacos protectores de la mucosa, el que representa este tipo es el sucralfato, que en un medio viscoso produce un polímero viscoso y pegajoso, el cual se adhiere a las células epiteliales y a los cráteres de las úlceras. (Chabner y Knollman, 2012, pp. 1309-1321)

El proceso de erosión mencionado puede inhibirse por el uso de polisacáridos sulfatados. El sucralfato consta del octasulfato de sacarosa al cual se le añade $Al(OH)_3$. Como se mencionaba, cuando el pH del medio se encuentra bajo, este fármaco comienza la producción de un polímero viscoso y pegajoso que forma una barrera, tipo capa que va a proteger al tejido lesionado del efecto irritante del ácido. (Chabner y Knollman, 2012, pp. 1309-1321)

Chabner y Knollman (2012) señalan que su efecto protector se conserva aproximadamente alrededor de seis horas. Un efecto adicional que se le atribuye son los efectos citoprotectores, entre

los que se deben mencionar la estimulación de la producción de prostaglandinas y el factor de crecimiento epidérmico, otra de las funciones que realiza es la unión a las sales biliares, lo que les da a los médicos la potestad para utilizarlo en personas que padecen de síndrome de esofagitis biliar o gastritis. (pp.1309-1321)

Aunque su uso ha disminuido para el tratamiento de la enfermedad acidopéptica, este fármaco tiene una ventaja sobre los inhibidores de la bomba de protones y los antagonistas H₂, cuando un paciente experimenta un aumento del pH gástrico, este factor puede ser de riesgo para la aparición de una neumonía intrahospitalaria en pacientes graves, entonces, dicho fármaco es favorable en la profilaxis de úlceras por estrés. (Chabner y Knollman, 2012, pp.1309-1321)

Por su tipo de mecanismo de acción, que es peculiar, se ha utilizado en otro tipo de trastornos, ejemplo de estos son los relacionados con la inflamación y la ulceración de la mucosa; cuando es administrado mediante un enema rectal, funciona para la proctitis por radiación y úlceras rectales solitarias. Por las características que se mencionaban, es un fármaco que no es antiácido. (Chabner y Knollman, 2012, pp. 1309-1321)

Chabner y Knollman (2012) explican mejor su mecanismo de acción: es un fármaco que sufre una ionización y, cuando esto sucede, produce la capa viscosa tipo gel. Cuando hay un pH menor a 2, el fármaco se carga negativamente debido al aluminio; por otra parte, lo bueno de esa carga es que las úlceras gastroduodenales tienen expuestas las cargas negativas, entonces el sucralfato se une para formar un complejo cubriendo la úlcera. (pp.1309-1321)

Chabner y Knollman (2012, pp. 1309-1321) destacan que este es un fármaco que se activa cuando el medio cuenta con una acidez suficiente, por lo que recomiendan tomar el medicamento con el estómago vacío, una hora antes de las comidas y evitar la administración de un antiácido, hasta que no hayan transcurrido 30 minutos posteriores al suministro del sucralfato. La dosis recomendable es un gramo dos veces al día como dosis de mantenimiento.

En cuanto a los efectos adversos, el que más se presenta es el estreñimiento causado por el aluminio que contiene. Se debe recalcar que parte de ese aluminio se puede absorber, por lo que se debe tener cuidado con los pacientes que presentan insuficiencia renal. Otro de los efectos que se pueden presentar es la disminución en la absorción de otros fármacos, como la Fenitína, Digoxina,

Ketoconazol, Cimetidina y Fluoroquinolonas, debido a la capa viscosa formada en el estómago. (Chabner y Knollman, 2012, pp. 1309-1321)

Antagonistas de los receptores H₂

Defilippi (2014) resalta que su aparición significó una revolución en el tratamiento de las enfermedades causadas por los problemas de acidez gástrica en la década de los 70. Antes de ello, el tratamiento para esos problemas estaba basado en neutralizar la acidez en luz del estómago. Cuando son comparados con los antiácidos comunes, muestran diferencias significativas, ya que estos fármacos alivian más que el dolor epigástrico y las náuseas. (pp. 35-38)

La manera en que en que funcionan estos fármacos es que antagonizan el receptor H₂, mediante una competición reversible con la histamina en la membrana basolateral de las células parietales, esta es la causa para que inhiban la producción de ácido clorhídrico. Los cuatro que se encuentran en el mercado actualmente son la cimetidina, ranitidina, famotidina y nizatidina. (Defilippi, 2014, pp. 35-38)

Se administran en la noche, porque inhiben la secreción basal de ácido. Un dato relevante para tratar las úlceras gastroduodenales es suprimir la secreción de ácido durante la noche ya que esto contribuye a su cicatrización. Además, cabe mencionar que dos de los antagonistas H₂ tienen un efecto adicional, estimular la motilidad gastrointestinal, estos fármacos son la ranitidina y la nizatidina. (Chabner y Knollman, 2012, pp. 1309-1321)

Chabner y Knollman (2012) señalan que estos son fármacos de administración oral que, además, se consiguen sin receta. Una de las ventajas que presentan es que también se pueden conseguir en presentaciones intravenosas o intramusculares para aquellos pacientes en los cuales la administración por vía oral se imposibilita. Cabe destacar que, cuando se administran a través de un bolo intravenoso, el control del pH gástrico es más eficaz. (pp. 1309-1321)

En cuanto a la farmacocinética de estos fármacos, se absorben rápidamente después de su administración por vía oral y la concentración alcanza un pico máximo alrededor de 1-3 horas después; además, es importante mencionar el efecto positivo que tiene la comida en su absorción y que, cuando son administrados con antiácidos, sufren un retraso en la absorción. Su unión a

proteína es escasa y solo una porción muy pequeña sufre metabolismo hepático. Su excreción es a nivel renal a través de filtración y la secreción tubular renal. (Chabner y Knollman, 2012, pp. 1309-1321)

Por cierto, Defilippi (2014, pp. 35-38) menciona que estos fármacos, en general, son bien tolerados y la frecuencia con la que se presentan efectos adversos es muy baja y los que se presentan son leves, entre ellos se pueden mencionar diarrea, cefalea, somnolencia, fatiga, dolor muscular y estreñimiento.

Otros efectos secundarios más graves aparecen en menor medida cuando son administrados en un bolo intravenosos para personas ancianas, tales como confusión, delirio, alucinaciones y cefalea. Cabe resaltar que cruzan la placenta y son excretados por la leche materna, por lo que se deben administrar con precaución durante el embarazo y la lactancia, evaluando el riesgo/beneficio.

El antagonista H₂ que presenta una mayor cantidad de interacciones es la cimetidina, un fármaco que inhibe el CYP, por lo que puede incrementar la concentración de fármacos que son sustratos de estas enzimas.

Por otra parte, la ranitidina también inhibe el CYP, pero en una medida mucho menor, por lo que su interferencia con el metabolismo hepático de otros fármacos no es significativa. Por su parte, la famotidina y la nizatidina no tienen interacciones más importantes y por esta razón son mucho más seguros en este sentido. (Chabner y Knollman, 2012, pp. 1309-1321)

Según Chabner y Knollman (2014), los usos terapéuticos son en el tratamiento de las úlceras gástricas y duodenales, en las cuales favorece su cicatrización, tratamiento de la enfermedad de reflujo gastroesofágico no complicada (ERGE).

El ERGE es una enfermedad que generalmente presenta una evolución benigna, sin embargo, en algunos casos se puede presentar con una esofagitis erosiva grave y puede, incluso, ocasionar una metaplasia de Barret, la tasa de cicatrización cuando es tratado con anti-H₂ para cuatro semanas es de un 50% y para ocho es 75%. (pp. 1309-1321)

Inhibidores de la bomba de protones

Estos fármacos llegaron a revolucionar cómo se tratan las enfermedades ocasionados por los problemas con la secreción del ácido gástrico. Actualmente son catalogados como los fármacos más potentes en la inhibición de la bomba de protones y, como consecuencia, en disminuir la secreción del ácido clorhídrico. Las diferencias entre las diversas moléculas que existen son poco significativas, ya que todas actúan de manera similar. (Cienfuegos, 2010, pp.94-98)

Historia

Palencia, Artola, Rodríguez y Gómez (2011) describen que la aparición de los inhibidores de la bomba de protones llegó a dar una revolución en el manejo de la enfermedad ulcerosa y reflujo gastroesofágico. Al inicio del siglo XX, a las personas que presentaban enfermedad de reflujo gastroesofágico (ERGE) se les recomendaba realizar una dieta alcalina, pero con el paso de los años se fue modificando este aspecto y comenzaron a aparecer diversos medicamentos que mejoraban considerablemente las sintomatologías. (pp. 4-12)

Uno de los cambios que marco el tratamiento en las enfermedades por acidez gástrica fue la aparición de los fármacos antagonistas de los receptores H₂, ya que lograron un control efectivo en la producción de ácido clorhídrico, al bloquear los receptores de histamina de las células parietales gástricas. Sin embargo, sus efectos no fueron los deseados, porque a pesar de su eficacia clínica no lograba una cicatrización de las lesiones esofágicas y gástricas. (Cardona, Machado, Medina y Rodríguez, 2016, pp.403-408)

Sin embargo, el punto más importante, como lo señala Sanz (2012, pp. 210-220), se dio en los años setenta, cuando la molécula piridin-2-tioacetamida era estudiada, para determinar si presentaba un posible efecto como antiviral, pero a esta molécula se le realizaron ciertas modificaciones en su estructura y se creó el primer inhibidor de la bomba de protones llamado Timoprazol, primer inhibidor de la bomba de protones (IBP) con efecto antisecretor gástrico.

Posterior a esto, en 1979, se creó el omeprazol, que presenta una mayor afinidad hacia la bomba de protones que se encuentra en la célula parietal y, gracias a esta mayor afinidad, presenta una disminución en los efectos adversos.

Con el paso del tiempo, estudios revelaron que estos nuevos medicamentos presentan una mayor eficacia clínica respecto a los anti H₂, lo que abrió la puerta para la creación de nuevos IBP con nuevas y mejores características. (Sanz, 2012, pp. 210-220)

Actualmente se pueden encontrar en el mercado diversas moléculas de inhibidores de bomba de protones: Omeprazol, Esomeprazol, Lansoprazol, y Pantoprazol. Se diferencian por las sustituciones que presentan en sus grupos piridinas y benzimidazol, pero en lo que se refiere a propiedades farmacológicas, son muy similares.

Cabe destacar que el Esomeprazol tiene una eliminación más lenta que el R enantiómero del Omeprazol, esto implica que la semivida presentada por parte de este fármaco es mayor. (Chabner y Knollman, 2012, pp. 1309-1321)

Descripción

Los inhibidores de bomba de protones son uno de los grupos terapéuticos que más se recetan a nivel mundial, esto según García (2007); por esta razón, el consumo y número de ventas es muy significativo a nivel mundial, no solo a nivel privado, sino que es un fenómeno frecuente a nivel hospitalario. Con esto se puede medir la importancia de conocer las características más relevantes de este grupo, entre ellas destacan los efectos adversos que se presentan por su administración. (pp. 501-510)

Son fármacos que actúan al unirse irreversiblemente a la bomba de protones, evitando la secreción de ácido gástrico. Se debe saber que el promedio de vida media de un inhibidor de bomba de protones es alrededor de 90 minutos. Son fármacos bases débiles y necesitan un pH inferior a dos para sufrir una activación, ya que son profármacos, por lo cual se recomienda que la toma de este medicamento se realice en ayunas. Estas piridinas una vez que se protonan se convierten en sulfonamidas tiofílicas, que son las que ejercen el efecto sobre la bomba de protones. (Cienfuegos, 2010, pp.94-98)

Además, este grupo terapéutico necesita de una protección para no ser degradados en su paso por el estómago. Por ejemplo, algunos se formulan con una capa entérica contenidos en una capsula de gelatina, como es el caso del Omeprazol, Dexlansoprazol, Esomeprazol y Lansoprazol; también, se pueden hacer formulaciones en gránulos de capara entérica como el Lansoprazol o, bien, están los comprimidos de capa entérica, como el Pantoprazol, Rabeprazol y Omeprazol. (Chabner y Knollman, 2012, pp. 1309-1321)

Argila (2011) resalta que la mayor parte de las bombas de protones se generan en la mañana, por esta razón, es la hora recomendable para la administración de este medicamento. Sin embargo, en intervalo comprendido entre las cinco y las siete de la noche, también hay una producción de bombas, pero en menor medida. A esta hora se puede tomar una segunda dosis de fármaco, en caso de ser necesario. En dosis normales, son capaces de reducir la secreción de ácido entre un 80-95%. Todos tienen una eficacia similar. (p.98)

Mecanismo de acción

Cuando hay un estímulo, se producen una serie de fenómenos que desencadenan la producción de ácido, mediante una serie de mediadores endógenos. Los mediadores más importantes que estimulan la secreción del ácido clorhídrico son la acetilcolina, la gastrina y la histamina, que se unen a receptores específicos en la célula parietal y, gracias a esto, logran la activación de la bomba de protones, que se encuentra en la membrana apical de esta célula y se encarga del intercambio de hidrogeno por potasio. (Aguilera, Argila y Albillos, 2016, pp. 145-153)

Según Argila (2011, p.98), son fármacos que se unen de manera irreversible a la bomba de protones, la cual se sintetiza en el organismo cada 24 horas, el pico máximo de esta producción se da entre las nueve y once de la mañana, alrededor de un 70%. El otro pico se encuentra a las cinco de la tarde y se extiende hasta aproximadamente las siete de la noche y es de un 20%, el 10% restante se produce a lo largo del día. Para lograr una inhibición de aproximadamente 80% en la producción de ácido se necesita alrededor de cinco días de tratamiento.

Esta familia de medicamentos son profármacos que necesitan de una activación dada por el medio ácido, una vez que se absorben, difunden hacia las células parietales que se encuentran en

el estómago y, una vez allí, se acumulan en los canalículos de estas células, que son los secretores del ácido. Cuando el fármaco se encuentra en este sitio, se activa por la formación catalizada por protones de la sulfenamida tricíclica, esto provoca que el fármaco quede atrapado y no pueda difundir de regreso a través de la membrana canalicular. (Chabner y Knollman, 2012, pp. 1309-1321)

Son fármacos que van recubiertos, para evitar que se inactiven cuando pasan por el estómago, ya que su sitio de absorción es en el duodeno del intestino delgado. Una vez que se absorbe en este sitio, pasa al torrente sanguíneo, donde se va a hígado y sufre una metabolización por parte del citocromo P450, específicamente por CYP2C19 y CYP3A4, para proseguir su camino hacia los vasos que irrigan el estómago. Después de llegar al estómago, estos fármacos sufren una modificación, una protonación, que genera una molécula activa. (Aguilera, Argila y Albillos, 2016, pp. 145-153)

Como mencionan Aguilera, Argila y Albillos (2016), una vez que esta molécula se activa, se va a unir de manera covalente con el residuo de cisteína 813 de la subunidad alfa de la bomba de protones que es el encargado del transporte de H^+ , unión que es irreversible. Además, el Pantoprazol presenta una característica adicional y es la capacidad de unirse, también, al residuo de cisteína 822. Cuando se une a la bomba de protones, disminuye la secreción gástrica, a pesar de ser un fármaco con una semivida corta, trabaja por largos periodos de tiempo, ya que para que haya más producción de ácido se necesita la creación de nuevas bombas, proceso que ocurre cada 24 horas. (pp. 145-153)

Indicaciones farmacológicas

Son una familia de fármacos que tienen indicaciones aprobadas en el tratamiento y prevención de úlceras duodenales y gástricas, en combinación con ciertos antibióticos indicados para la erradicación de *Helicobacter Pylori* en úlceras pépticas, tratamiento de úlceras gástricas y duodenales asociadas al uso de AINES, prevención de úlceras gástricas y duodenales asociadas a los AINES en pacientes de riesgo, tratamiento de esofagitis por reflujo, control a largo plazo de la enfermedad por reflujo gastroesofágico, tratamiento del síndrome de Zollinger Ellison. (Chabner y Knollman, 2012, pp. 1309-1321)

Farmacocinética

Anteriormente se mencionaba que los inhibidores de bomba de protones presentan aproximadamente una vida media que dura 60 minutos, a pesar de que es una vida media corta estos tienen la capacidad de inhibir una gran cantidad de bombas de protones.

Oscanoa (2011) explica que, cuando la administración se da por la mañana, es alrededor de 70% de las bombas las que se inhiben y recalca que se deben tomar en ayunas. Esto, con el fin de mejorar la tasa de bombas inhibidas se puede administrar una dosis antes del desayuno y otra antes de la cena. (pp. 49-55)

Estos son fármacos que sufren metabolismo hepático y la velocidad de metabolización depende de cada uno de los pacientes. Algunos de ellos presentan un fenotipo metabolizador rápido a diferencia de otros que, por el contrario, son lentos. Este es un factor que da datos directos sobre el área bajo la curva del fármaco. (Oscanoa, 2011, pp. 49-55)

Interacciones

Las interacciones medicamentosas presentadas por estos fármacos son, en su mayoría, a nivel del citocromo P450 y las principales que se han identificado son con Atazanavir, Clopidogrel, Ketoconazol, Itraconazol, Erlotinib, Citalopram, Imipramina, Clomipramina, Diazepam, Fenitoína, Warfarina, Cilostazol, Cisaprida, Digoxina, Metotrexato, Rifampicina y también presentan interacciones con la Hierba de San Juan. (Chabner y Knollman, 2012, pp. 1309-1321)

Efectos adversos

Chabner y Knollman (2012) destacan que en el mercado farmacéutico se han realizado diversas investigaciones, las cuales arrojan datos realmente importantes: uno de ellos es preocupante y dice que poco más de la mitad de los fármacos que se lanzan al mercado producen efectos adversos graves que se detectan hasta después de su comercialización.

A pesar de que se realizan diversos estudios clínicos para comprobar la efectividad del fármaco, estos en algunas ocasiones no proporcionan los suficientes sobre las reacciones adversas. (pp. 1309-1321)

En general se consideran medicamentos muy seguros, sin embargo, con el paso del tiempo, hay reportes de diversas reacciones causadas por el uso de inhibidores de bomba de protones. Ejemplo de esto son dolores de cabeza, mareos, náuseas, estreñimiento, flatulencias, sequedad de boca, urticaria, prurito, fatiga y diarrea, efectos adversos que han sido comprobados que son causados por los IBP. (Aguilera, Argila y Albillos, 2016, pp. 145-153)

Descripción de cada inhibidor de bomba de protones

Todos los inhibidores de la bomba de protones comparten características similares, sin embargo, se pueden presentar pequeñas diferencias entre las distintas moléculas. Cabe resaltar que todos estos fármacos tienen la capacidad de unirse a la cisteína 813 de la subunidad alfa de la bomba de protones. (Oscanoa, 2011, pp. 49-55)

Otro aspecto que se menciona es que sus estructuras químicas y mecanismos de acción son semejantes, pero las diferencias se establecen por la pKa, biodisponibilidad y niveles plasmáticos. (Cienfuegos, 2010, pp. 94-98) Se han realizado algunos estudios para establecer las diferencias en la eficacia presentada por estos fármacos, sin embargo, no se han encontrado resultados significativos, por las desigualdades tan pequeñas encontradas. (Cienfuegos, 2010, pp. 94-98)

Omeprazol

Este fue el primer IBP en salir al mercado, es un fármaco que presenta una característica complementaria de unión, la capacidad de unirse a la cisteína 892; además, es el más vendido, debido a su menor costo (Oscanoa, 2011, pp. 49-55). La pK para este fármaco es de 4,0. (Cienfuegos, 2010, pp. 94-98)

Hay una serie de parámetros que el autor García (2007) menciona: la biodisponibilidad para este fármaco es 35%-60%, la unión a proteínas plasmáticas es de 95%, sufre de metabolismo hepático y la eliminación renal es de un 80%. Destaca que la vida media es de 0,5-1.0 horas y el tiempo de concentración pico es de 0,5-3,5 horas. (501-507)

Esomeprazol

Su pK es de 4,0. Cuando se trata de cicatrización de esofagitis en grado C y D los niveles de cicatrización son mayores, cuando se utiliza esta molécula (Cienfuegos, 2010, pp. 94-98). Entre los parámetros farmacocinéticos, se menciona una biodisponibilidad de 64-89%, la T_{max} es de 1-2 horas, presenta un 97% de unión a proteína plasmática, sufre metabolismo hepático y una eliminación renal de 80%, su vida media es 1,5 horas. (García, 2007, pp.501-507)

Lansoprazol

Al igual que el omeprazol, tiene la capacidad para unirse a una cisteína adicional, la 321. (Oscanoa, 2011, pp. 49-55) La pK que presenta este fármaco es de 3,9. (Cienfuegos, 2010, pp. 94-98)

Los parámetros farmacocinéticos para este fármaco son: una biodisponibilidad de 80-90%, el tiempo de concentración pico es de 1.5 horas, 97% de unión a proteína plasmática, sufre de metabolismo hepático, una eliminación biliar 70-85% y una vida media de 1,5 horas. (García, 2007, pp. 501-507)

Pantoprazol

Tiene la capacidad de unirse, también, a la cisteína 822. (Oscanoa, 2011, pp. 49-55) Su pK es de 3,9. En un artículo mencionan que este es el fármaco con menor potencial de metabolismo a

través del citocromo P450 y, por lo tanto, el menor riesgo de interacción medicamentosa. (Cienfuegos, 2010, pp. 94-98)

Los parámetros farmacocinéticos para este son: una biodisponibilidad de 77%, tiempo de concentración pico de 2-2,5 horas, una unión a proteína plasmática de 98%, sufre de metabolismo hepático, una eliminación renal en un 80% y una vida media de 1,9 horas.

CAPÍTULO III: MARCO METODOLÓGICO

En este apartado se define el tipo de estudio que llevará a cabo, la manera que se van a recolectar los datos y cómo se analizarán.

Los principales conceptos que se van a abarcar son enfoque, diseño, muestreo y las variables en estudio. Para definir estos conceptos, los principales autores citados son Hernández, Fernández y Baptista (2014).

Enfoque

La presente investigación tiene un enfoque de tipo cualitativo, ya que se realizará un análisis descriptivo, después de una amplia revisión bibliográfica.

Según Hernández, Fernández y Baptista (2014), un enfoque cualitativo es aquel que “utiliza la recolección y análisis de los datos para afinar las preguntas de investigación o revelar nuevas interrogantes en el proceso de interpretación.” (p. 7)

Diseño

La presente investigación es una revisión bibliográfica con un diseño fenomenológico. La razón por la cual se ajusta a este diseño es que se describirá la bioseguridad de los inhibidores de la bomba de protones, a partir de la experiencia de otros autores, tratando de explorar y comprender lo que ellos han estudiado.

Hernández, Fernández y Baptista (2014) señalan que “el propósito principal de un diseño fenomenológico es explorar, describir y comprender las experiencias de las personas con respecto a un fenómeno y descubrir los elementos en común de tales vivencias.” (p. 493)

Fuentes de información

Los estudios para el presente apartado fueron obtenidos luego de una búsqueda exhaustiva en distintas bases de datos como EBSCO, Redalyc, PubMed, Scielo, entre otras, donde se realizó una selección de los más importantes y que tienen un mayor valor para esta investigación.

Se encontraron 47 estudios internacionales y, a nivel nacional, dos; se trata de tesis para optar por el grado de Licenciatura en Farmacia.

Criterios de inclusión y de exclusión

Los estudios que se toman en cuenta para aportar resultados a la presente investigación tratan de los efectos secundarios de los inhibidores de la bomba de protones o de su bioseguridad, realizados entre 2013-2017, además de ser en la población adulta.

Los estudios que se descartan se realizaron antes del 2013, en poblaciones no adultas y hablaban de otros aspectos que no eran bioseguridad o efectos adversos.

Categorías de análisis

Tabla 1. Categorías de análisis.

Objetivo	Variable/ Categoría de análisis	Definición conceptual
Determinar la incidencia de los principales efectos adversos relacionados directamente con el uso de los inhibidores de la bomba de protones en la población adulta.	Fármacos inhibidores de la bomba de protones. Efectos adversos. Población adulta.	Fármacos que actúan al unirse a la bomba de protones e impiden la secreción de ácido gástrico. (Cienfuegos, 2010, pp. 94-98)
Mencionar la bioseguridad que presentan los inhibidores de la bomba de protones, cuando son utilizados en la población adulta.	Fármacos inhibidores de la bomba de protones. Bioseguridad La población adulta	Fármacos que actúan al unirse a la bomba de protones e impiden la secreción de ácido gástrico. (Cienfuegos, 2010, pp. 94-98)
Comparar la bioseguridad de las diferentes moléculas de los inhibidores de la bomba de protones que se comercializan.	Moléculas de los inhibidores de la bomba de protones. Bioseguridad	Grupo de medicamentos con variaciones en su estructura química, que actúan inhibiendo la secreción gástrica por parte de los inhibidores de la bomba de protones. (García, 2007, pp. 501-510)

Fuente: Elaboración propia. (2017).

Procedimiento de recolección y análisis de los datos

Este es un apartado para realizar una breve descripción de cómo se recolectaron y agruparon los datos, cómo se separaron según las categorías y cuáles puntos se toman en cuenta para realizar este proceso; esto, con el fin de tenerlos ordenados y facilitar la fase posterior: el análisis de los resultados.

Fase I

En esta fase se eligen las bases de datos que aportan información relevante para la investigación; de aquí se recopilará una serie de artículos y estudios científicos indispensables para los resultados. La información que se recolectará debe cumplir con los requisitos que se establecen en los criterios de inclusión y exclusión.

Fase II

Para la segunda fase, los datos se agruparán según su contenido, por una parte, están los que cumplen con los criterios de inclusión y, por otro, los de exclusión, para descartarlos.

Fase III

Una vez recopilada y agrupada la información por su contenido, se procede a realizar la tercera fase, en la cual se separará en categorías de la forma en que se pueda resolver cada uno de los objetivos. Se ordenará aquella que contiene reporte de efectos adversos, luego la que habla sobre la bioseguridad y, por último, la que trae una descripción detallada de cada una de las moléculas, donde se mencionen bioseguridad y efectos adversos.

Fase IV

Una vez que se obtenga toda la información, a partir de la teoría, se empezará la cuarta fase: realizar una interpretación de aquella, mediante una investigación y observación de los acontecimientos que se pretenden resolver.

Primeramente, para el primer objetivo, se examinarán los estudios que tratan sobre la incidencia de los efectos adversos para determinar la frecuencia con la que se presentan estos eventos.

Seguidamente, para resolver el segundo objetivo, se tomarán los datos previamente agrupados de la bioseguridad de los IBP y se mencionará ampliamente qué tan seguro es utilizar este tipo de fármacos.

Por último, para el tercer objetivo, se compararán los datos que hablen de cada una de las moléculas por separado, para verificar la bioseguridad de cada una y, con estos, obtener una conclusión de cuál es la más segura.

Cronograma

Tabla 2. Cronograma.

Actividad	JUN	JUL	AGO	SEP	OCT	NOV	DIC
Elaboración del capítulo introductorio							
Realización del marco teórico							
Confección de la metodología							
Recolección de datos							
Agrupamiento de la información							
Separación de la información por categorías							
Obtención de los resultados							
Elaboración de las conclusiones							
Defensa de la investigación							

Nota: Elaboración propia. (2017).

CAPÍTULO IV: ANÁLISIS DE RESULTADOS.

En este capítulo, se interpretan los resultados encontrados para tratar de responder a la pregunta de la investigación, ofreciendo datos objetivos y confiables que brinden la capacidad de emitir un criterio con respecto a los efectos secundarios de los inhibidores de la bomba de protones, la bioseguridad de estos fármacos y una conclusión que compare las diversas moléculas de estos medicamentos. Los resultados se expondrán de acuerdo con el orden de los objetivos planteados.

Determinar la incidencia de los principales efectos adversos graves que se le atribuyen al uso de los inhibidores de la bomba de protones en la población adulta

Los inhibidores de la bomba de protones, como todos los fármacos, presentan efectos adversos asociados a su uso, los cuales se encuentran documentados en los prospectos del fármaco. Los efectos adversos normalmente reportados por la literatura son: dolores de cabeza, mareos, náuseas, estreñimiento, flatulencias, sequedad de boca, urticaria, prurito, fatiga y diarrea. (Aguilera, Argila y Albillos, 2016, pp. 145-153) Estos se presentan con mayor frecuencia entre quienes utilizan dichos fármacos.

Sin embargo, con el paso del tiempo, se han dado reportes de efectos adversos más graves. La importancia de realizar una revisión de los efectos adversos graves es verificar si realmente se pueden atribuir al uso de esos medicamentos.

El número de prescripciones es elevado y si estos efectos son causados por el fármaco, pueden aparecer en una gran cantidad de usuarios, lo que afectaría su calidad de vida. Uno de los aspectos por destacar es que estos fármacos deben utilizarse únicamente cuando sean necesarios y bajo las indicaciones establecidas, para evitar su uso irracional.

Según los distintos estudios encontrados (Argüello et al., Avendaño, Cantillano et al., Cardona et al., Coba et al., Martí et al., Oscanoa, Palencia et al., Quintana et al. y Vera et al.), hay una serie de efectos adversos graves que se le atribuyen al uso de los IBP, no señalados en sus prospectos.

Se describen como posibles efectos adversos causados por estos fármacos las infecciones, los problemas relacionados con calcio, el déficit de la vitamina B₁₂, déficit de magnesio, el déficit de hierro, Alzheimer, Tumores carcinoideos o pólipos fúndicos. A continuación, en los resultados, se expone cuáles de estos efectos adversos son realmente atribuibles al uso de dichos medicamentos.

Tabla 3. Relación del uso de IBP con efectos secundarios graves.

Efecto secundario	Estudios que relacionan efecto	Estudios que no relacionan efecto	Total
Infecciones	7	1	8
Déficit de calcio	3	4	7
Déficit de vitamina B ₁₂	1	4	5
Déficit de magnesio	1	5	6
Déficit de hierro	1	2	3
Alzheimer	1	5	6
Tumores carcinoideos	2	4	6
Pólipos fúndicos	1	3	4

Fuente: Elaboración propia. (2017).

En la Tabla 3 se exponen los posibles principales efectos adversos más graves, no descritos en los prospectos, relacionados con el uso de los inhibidores de la bomba de protones. Se menciona la cantidad de autores que hacen referencia a estos posibles efectos y, a continuación, se explican detalladamente cada uno de esos efectos y sus resultados.

Infecciones

Para el caso de las infecciones se habla de las causadas por *Clostridium difficile* o Neumonía. De los estudios consultados, los autores que hablan sobre las infecciones como efecto

adverso son: Argüello et al., Avendaño, Cardona et al., Coba et al., Metz, Midori et al., Oscanoa y Palencia et al.

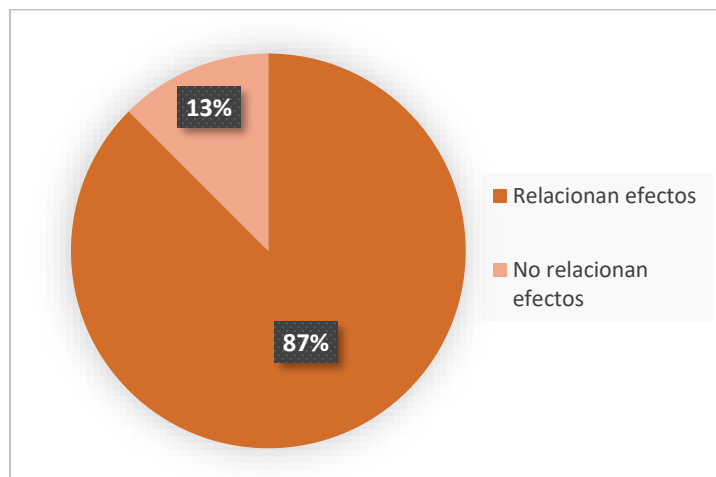
Para el caso de las infecciones por *Clostridium*, ellos coinciden en que el ácido gástrico funciona como una barrera que posee una poderosa actividad antimicrobiana. Señalan que cuando el pH gástrico se eleva, esta barrera se rompe y se detecta un crecimiento de microorganismos que no forman parte de la flora bacteriana normal.

No obstante, no solo este microorganismo se menciona, también se resaltan las infecciones causadas por *Salmonella* y *Campylobacter*. Sin embargo, se resalta que la mayoría de las posibles infecciones por IBPs son principalmente las causadas por *C. difficile*.

Por otra parte, también, se destaca una posible alteración del sistema inmunitario causado por los IBP, lo que provoca un efecto inmunosupresor, disminuyendo la capacidad de adherencia y degranulación neutrofílica, además de poseer un efecto proapoptótico. (Palencia, Sánchez, Escobar y Gómez, 2011, pp. 4-12)

Por otra parte, se menciona el riesgo de neumonía, que no tiene un mecanismo bien establecido. Podría explicarse que, debido a la supresión del ácido, hay un aumento del pH estomacal, se genera una posible colonización bacteriana gástrica, lo que puede llevar a una por microaspiración pulmonar. Los autores resaltan que faltan estudios para hacer una relación directa. (Cardona, Medina, Rodríguez y Machado, 2016. Pp. 403-408)

Figura 1. Estudios que relacionan las infecciones como efectos secundarios causados por el uso de IBP.



Fuente: Elaboración propia. (2017).

Como se muestra en la Figura 1, en los artículos que señalaban las infecciones como efecto secundario de los IBP, en el 87% se hacía referencia a estudios donde se menciona que pueden aparecer en sujetos que usen estos fármacos, principalmente por largos periodos de tiempo. Sin embargo, el 13% restante contradecía a los demás; el autor Avendaño (2016) menciona que faltan bases para establecer esta relación.

Midori et al. hacen referencia a tres grandes metaanálisis realizados a partir de estudios observacionales, los cuales mencionan la posible relación de los IBP con las infecciones y coinciden con la opinión brindada por los autores que no relacionaban este efecto. Ellos mencionaban que, aunque la mayoría de los datos analizados señalan un posible vínculo, una gran parte de los estudios disponibles en la actualidad carecen de bases para dar resultados definitivos.

El 100% de los estudios que mencionaban que este efecto sí podía presentarse en los pacientes en terapias con inhibidores de la bomba de protones, carecen de peso, ya que fueron realizados a partir de estudios observacionales o análisis de bases de datos generales, donde no se toman en cuenta otros factores de riesgo que presenten los pacientes, los cuales también pueden provocar infecciones.

Según los reportes brindados por el Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos de Colombia (INVIMA), no hay evidencia que confirme el riesgo aumentado de estas infecciones.

A pesar de esto, la Food and Drug Administration (FDA) de los EE.UU. emitió una alerta de seguridad para aquellos pacientes usuarios de IBP y que presenten una diarrea persistente. Ambas instituciones sugieren que se lleven a cabo estudios clínicos controlados, los cuales puedan brindar datos acertados. Además la FDA emitió una alerta para el caso de la neumonía, ya que revisando reportes de efectos adversos, encontraron varios casos.

Por las razones descritas, no se puede dar una conclusión definitiva que establezca un nexo directo entre el uso de estos fármacos y las infecciones mencionadas, ya que los estudios no han aportado datos confiables. A pesar de esto, no se debe descartar por completo este efecto, ya que dicha relación es biológicamente justificada.

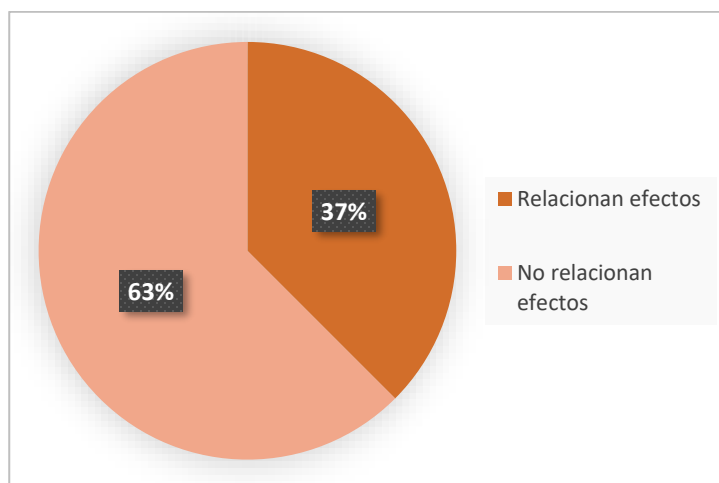
Problemas relacionados con calcio

Este es un efecto que puede ser explicado porque la solubilidad de las sales de calcio es dependiente del pH en la luz gástrica. Allí se facilita la liberación del ion calcio, desde las sales insolubles, cuando el pH es alto, disminuye la absorción de calcio. Ello provoca la elevación de la parathormona que, también, puede aumentar de manera directa por la hipergastrinemia. Esta hormona se encarga de estimular la actividad de los osteoclastos y el proceso acelera la pérdida mineral ósea, que puede llevar al desarrollo de la osteoporosis y la posibilidad de que posteriormente se presenten fracturas óseas. (Martí, Martí, Ríos, Polo y Espugles, 2013, pp. 431-444)

Por otra parte, Cardona, Medina, Rodríguez y Machado (2016) hacen referencia a que en los osteoclastos se encuentra una bomba de protones, la cual a través de la acidificación del medio permite la resorción ósea, pero cuando el medio se encuentra alcalinizado, se reduce la resorción ósea. Ello ocurre cuando el medicamento ejerce su efecto inhibitorio en las bombas.

Los autores que mencionaban el déficit de calcio como posible efecto adverso son: Cardona et al., Coba et al., Martí et al., Metz, Midori et al., Oscanoa, Quintana y Vera et al. Es importante resaltar que ellos realizan análisis de otros estudios elaborados previamente.

Figura 2. Estudios que relacionan el déficit de calcio como efecto adverso causado por el uso de IBP.



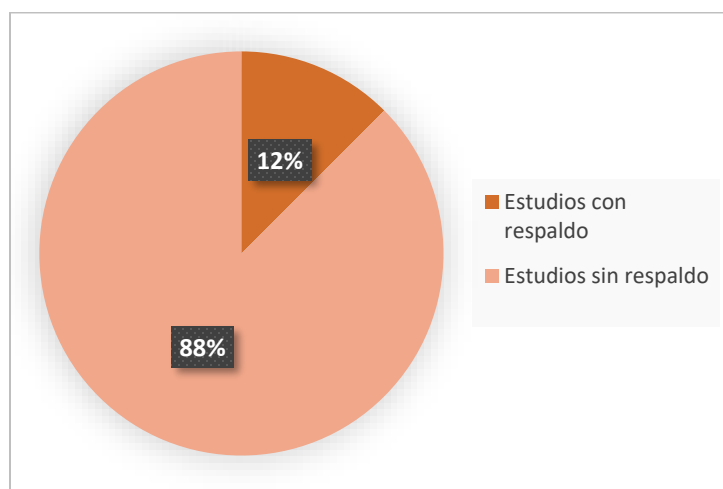
Fuente: Elaboración propia. (2017).

Según lo demostrado en la Tabla 3, de los autores consultados, 37% relacionan el uso de IBP con el déficit de calcio, pero cabe resaltar que estos mencionan que es un efecto que se presenta por terapias a largo plazo, cuando los pacientes utilizan los medicamentos por periodos que superan los cinco años.

En el restante 63% de los estudios, no se da una asociación directa, ya que ellos señalan que esos efectos se dan en pacientes que presentan factores de riesgo y que este efecto es causado por ese factor y no por el medicamento (ver Figura 2).

Entre los factores de riesgo para presentar déficit de calcio se pueden mencionar la edad, el género femenino, el índice de masa corporal, el consumo de alcohol y tabaco, la historia previa de caídas o fracturas, enfermedades neurológicas y hematológicas, comorbilidad y el uso de algunos fármacos como ansiolíticos, antiepilépticos, diuréticos o antidiabéticos. Señalan que quienes presentan mayor riesgo son las mujeres posmenopáusicas.

Figura 3. Evidencia de los estudios que relacionan el déficit de calcio como efecto adverso causado por el uso de IBP.



Fuente: Elaboración propia. (2017).

Del total de los estudios analizados, un 88% de ellos resaltan que la evidencia de donde se tomaron los datos presenta sesgos que alteran los resultados (ver Figura 3), por lo que no se emite un criterio definitivo, para dar esta información como cierta.

La mayoría de los estudios son observacionales, con muestras muy pequeñas, por lo que no están seguros de brindar un resultado y, además, son muy heterogéneos y no se toman en cuenta factores de riesgo determinantes.

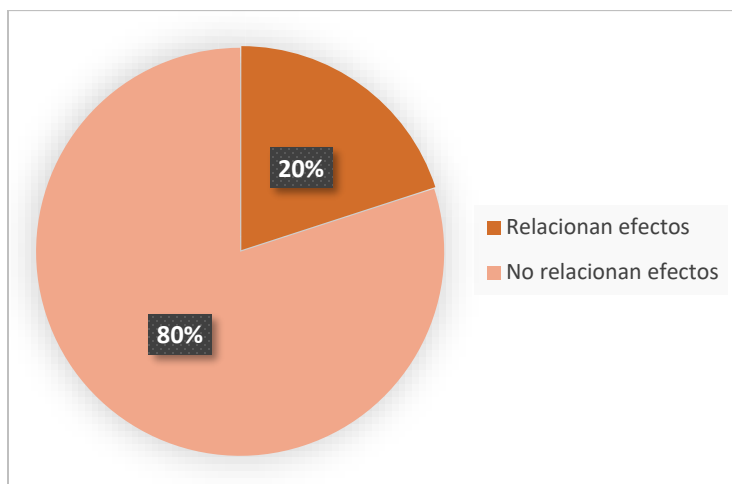
Por su parte, Oscanoa (2011), quien afirma que existe relación, no tiene las suficientes bases para respaldar este dato, ya que únicamente lo menciona para personas que tienen otros factores de riesgo asociados, por lo que no se acepta este dato como válido. Los principales efectos que se relacionan con este déficit son las quebraduras vertebrales y de cadera.

A pesar de todo lo que se menciona, la FDA señala que no existe evidencia disponible para hacer la relación. Ellos no hacen la conexión, debido a que los datos son inconsistentes y, además, se necesita una mayor claridad con respecto a los efectos de los IBP sobre el metabolismo del calcio, esto solo se puede lograr con estudios prospectivos a largo plazo. Con la información de los estudios analizados, tampoco se puede hacer esta asociación, por lo que ese efecto no se le atribuye al uso de los IBP.

Problemas relacionados con vitamina B₁₂.

Para explicar este efecto, se detalla que la vitamina B₁₂ debe separarse de los alimentos para unirse al factor intrínseco, proceso que ocurre cuando la pepsina se activa a un pH bajo y cataliza este proceso. Además, cuando se encuentra un pH bajo, no existe la suficiente cantidad de factor intrínseco, como en el caso de la hipoclorhidria, por lo que se hace relación con este efecto. (Coba et al, 2016, pp. 207-224) Entre los autores que aportan datos para este apartado se pueden mencionar Cardona et al., Coba et al., Den et al. y Metz y Oscanoa.

Figura 4. Estudios que mencionan el déficit de vitamina B₁₂ como efecto adverso causado por el uso de IBP.

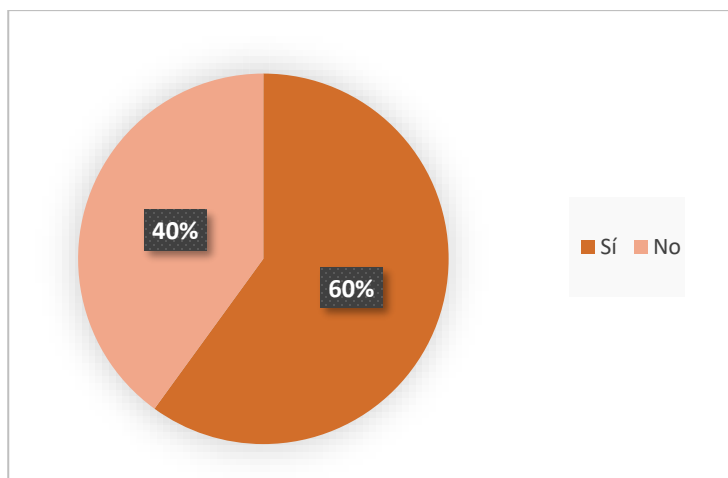


Fuente: Elaboración propia. (2017).

Como se muestra en la Tabla 3 y Figura 4, un 80% de los estudios consultados señalan que carecen de bases clínicas relevantes para establecer ese efecto, por lo que no hacen la relación.

Por otra parte, un 20% de los artículos corroboran que este efecto se puede presentar, como es el caso del autor Metz (2008), quien hace esta afirmación, mediante el mecanismo mencionado, pero a través de estudios observacionales. Aunque él establece que el déficit de vitamina B₁₂ es causado por el uso de IBP, no se puede dar por cierto, ya que en los demás estudios hay una contradicción y a sus resultados les faltan bases.

Figura 5. Estudios que afirman que el déficit de vitamina B₁₂ es causado por los factores de riesgo.



Fuente: Elaboración propia. (2017).

En la Figura 5 se muestra cómo, entre los datos analizados, un 60 % de las reducciones de vitamina B₁₂ se pueden deber principalmente al efecto de los factores de riesgo, por lo cual este punto no se puede relacionar directamente al consumo de IBP. Esos factores de riesgo pueden ser Diabetes Mellitus, pacientes mayores, enfermedad tiroidea, infección por *Helicobacter pylori* y el consumo de fármacos como la metformina.

En el restante 40% de estudios no se hace referencia a esos agentes como los causantes del problema, ya que no hacen mención a la influencia de los efectos adversos; señalan que es directamente causado por los IBP.

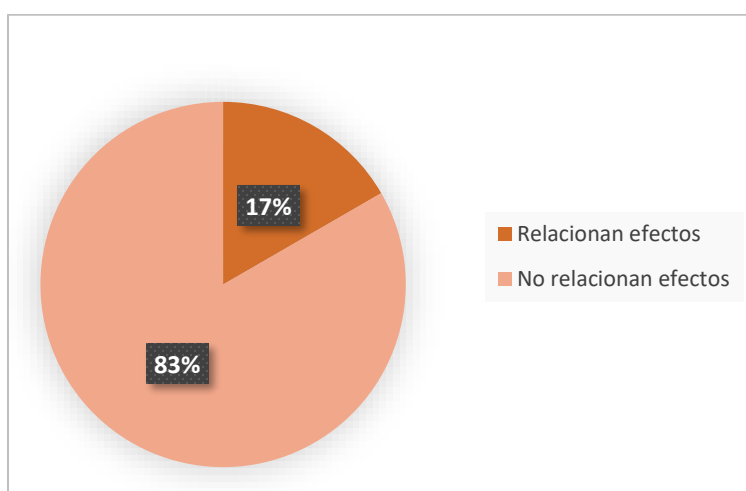
Por lo mencionado, no se puede establecer el déficit de vitamina B₁₂ como un efecto adverso ocasionado por los IBP, ya que en los estudios no se toman en cuenta los factores de riesgo asociados ni se sabe si este déficit es ocasionado por los IBP o por los factores de riesgo; los estudios disponibles no cuentan con las bases suficientes para relacionar el efecto.

Problemas relacionados con magnesio

El aumento del pH producido por los inhibidores de la bomba de protones provoca una alteración en el receptor transitorio de melastina 6 y 7, que se encarga del transporte activo de magnesio, razón por la cual, cuando se toman estos fármacos, se disminuye el transporte de magnesio y, por lo tanto, su absorción. (Coba et al., 2016, pp. 207-224)

Uno de los aspectos relevantes que la FDA recomienda es monitorear el nivel sérico de magnesio, principalmente en pacientes quienes iniciarán una terapia a largo plazo. Los autores que aportan datos sobre este efecto son: Cantillano et al., Cardona et al., Cheungpasiporn et al., Coba et al., Markovits et al. y Tzer et al.

Figura 6. Estudios que señalan el déficit de magnesio como efecto adverso causado por el uso de IBP.



Fuente: Elaboración propia. (2017).

Conforme lo descrito en la Tabla 3 y, como se demuestra en la Figura 6, el 83% de los estudios analizados exponen que no se puede establecer el déficit de magnesio como un efecto secundario de los inhibidores de bomba de protones. La mayoría de los estudios que se analizan eran observacionales y no tomaban en cuenta otros factores. También, resaltan que esos datos se deben al mal uso que se les da a estos fármacos en la actualidad, ya sea por prescripciones inadecuadas, mal uso o automedicación.

A pesar de lo anterior, un 17% de los autores mencionan que sí es un efecto que se puede presentar, porque los datos que analizaron son estadísticamente significativos, razón por la cual la FDA señala una posible asociación, por lo que recomienda medir los niveles séricos de magnesio, a fin de evitar posibles complicaciones en los pacientes, principalmente si tienen otros factores asociados capaces de generar ese déficit. Sin embargo, este estudio es a partir de datos observacionales, es lo que resaltan en el estudio de Cheungpasiporn et al.

De los estudios consultados, el 100% señala que no se toman en cuenta factores de riesgo que pueden causar alteración en la concentración del magnesio. Entre estos factores los autores mencionan la dieta de los pacientes, los niveles séricos de magnesio antes de iniciar el estudio, consumo de alcohol o medicamentos que alteren el magnesio sérico, por ejemplo, los diuréticos.

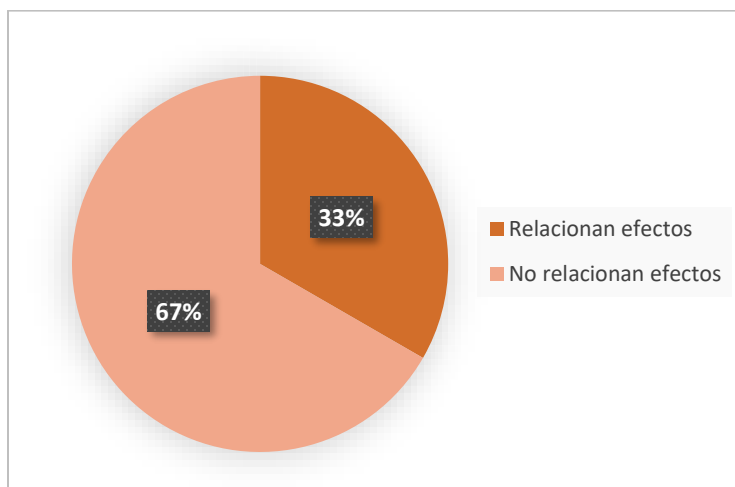
Las recomendaciones brindadas por los especialistas incluyen realizar estudios tomando en cuenta los factores de riesgo mencionados y otros que sean necesarios para que sean controlados, y que no contengan sesgos en sus resultados. Además, no deben hacerse en pacientes hospitalizados, ya que son vulnerables a este efecto. Otro de los factores importantes es llevar un adecuado control de los niveles séricos de magnesio en quienes llevan una terapia a largo plazo.

A pesar de los datos encontrados en estos estudios, luego de una revisión de los informes sobre eventos adversos (AER), los cuales excluían a los pacientes en tratamiento con diuréticos, la FDA sugiere una asociación entre el uso prolongado (más de un año) de IBP con la hipomagnesemia. Esta relación es debida a los reportes realizados, sin embargo, no cuentan con una cantidad de datos suficientes para cuantificar una tasa de incidencia.

Problemas relacionados con hierro

El hierro se encuentra en dos formas: la primera se conoce como hierro ferroso, el cual es de fácil absorción en el organismo y, por otra parte, se encuentra el hierro férrico, el cual necesita una reacción de transformación dependiente de pH ácido del medio gástrico para transformarse en hierro ferroso para su posterior absorción. Este es el mecanismo que explica ese posible efecto secundario causado por los IBP. (Cardona, Medina, Rodríguez y Machado, pp. 406-408)

Figura 7. Estudios que relacionan el déficit de hierro y el uso de IBP.



Fuente: Elaboración propia. (2017).

De los estudios analizados, solo los realizados por Cardona et al, Higuera et al y Oscanoa (ver tabla 3), contenían datos que detallan el déficit de hierro como efecto secundario, es destacable que, este efecto es muy poco común ya que no se encuentra bien descrito y la cantidad de información disponible es baja. Como se demuestra en la figura 7, a partir de la información recolectada, se obtiene que en el 67% de los estudios no se relacionaba el efecto, ya que, señalan que es un efecto que no se da por los IBPs porque la relación no ha sido probada debido a que los estudios están mal planteados con resultados que presentan sesgos importantes.

Sin embargo, por otra parte, el 33% de los autores mencionan que este efecto se sustenta porque se realizó un estudio donde se contemplaba una serie de pacientes que presentaban anemia ferropénica quienes no mostraron mejoría hasta la suspensión del tratamiento con los IBPs, y tampoco presentaban una respuesta a los suplementos, este aspecto lo destaca Cardona et al. A pesar de esto, ellos mencionaban que el tamaño de la muestra no era suficiente para emitir un criterio definitivo, razón por la cual este efecto no se atribuye a los IBPs.

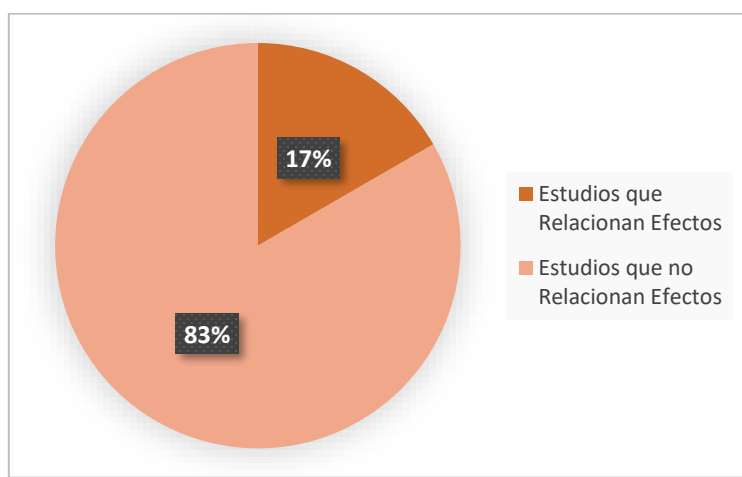
Alzheimer

Anteriormente se mencionaba que el uso de los IBP puede causar deficiencia de vitamina B₁₂. Los bajos niveles de esta en el organismo pueden estar relacionados con el deterioro cognitivo. Este es el primer mecanismo mencionado.

Por otra parte, se habla de que dichos fármacos pueden atravesar la barrera hematoencefálica y afectar directamente el cerebro, ya que, una vez en este sitio, pueden interactuar con enzimas cerebrales. En modelos con ratones, se ha observado un incremento en los niveles del péptido A β de las células amiloides, después del uso de IBP, como un signo patológico importante de demencia en el curso de la enfermedad de Alzheimer. (Gomm et al, 2015, pp. 1-5)

La demencia está caracterizada por el deterioro cognitivo y una incapacidad para vivir de forma independiente. Uno de los datos relevantes es que la prevalencia aumenta con la edad. A continuación, se presenta la Figura 8 con los resultados sobre la asociación que hacen los autores ante el uso de IBP y la aparición de la enfermedad de Alzheimer.

Figura 8. Estudios que relacionan el Alzheimer y el uso de IBP.



Fuente: Elaboración propia. (2017).

Los autores analizados para la relación entre el uso de IBP y la aparición de Alzheimer son: Gomm et al., Juntunen et al., Kuller, Tapaile et al., Coba et al. y Goldstein et al.

De los artículos analizados, el 83% mencionaba que este efecto no se le puede atribuir al uso de los IBP, el argumento que utilizaron es que los estudios que se encuentran disponibles no tienen el suficiente respaldo científico. Además, en la mayoría no se tomaban en cuenta los factores de riesgo, tales como pacientes diabéticos, polimedicados, adultos mayores, depresión o con accidentes cerebrovasculares.

Otros estudios señalaban que la prevalencia de esta enfermedad aumenta con la edad y recomiendan que las personas tengan buenos hábitos en su vida, tales como evitar el consumo de café, bebidas alcohólicas, comidas picantes, el consumo de comidas rápidas y el fumado.

Aunque el 17% de los autores mencionan que este efecto se puede presentar, también detallan que se necesitan estudios controlados para dar esta relación por cierta. El 100% de los autores concuerdan con este último punto.

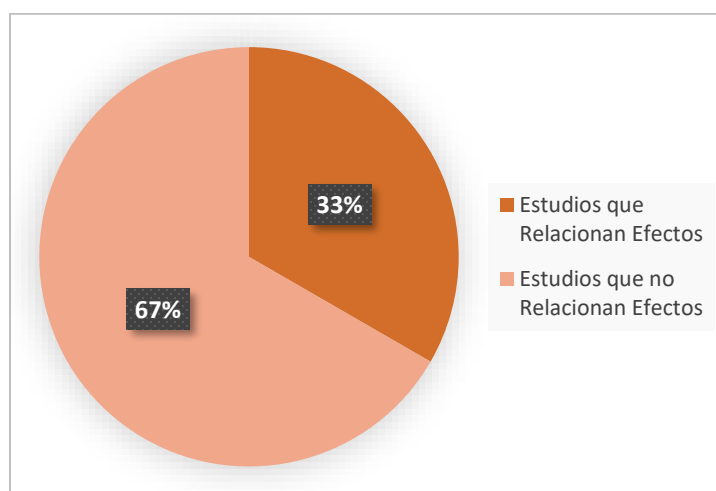
Por los datos expuestos, no se puede establecer un vínculo entre el uso de IBP y la aparición de Alzheimer.

Tumores carcinoides

Cuando se habla de tumores carcinoides gástricos, son principalmente de las células enterocromafines. Los pacientes que utilizan IBP pueden desarrollar hipergastrinemia y secundario a este efecto, una hiperplasia de las células enterocromafines, pero, la gastrina también tiene un efecto trófico sobre la mucosa oxíntica, este es el mecanismo que explica esta posible asociación entre los IBP y los tumores carcinoides. (Jianu, Fossmark, Viset, Qvigstas, Sordal, Marvik y Waldum, 2012, pp. 1-6)

Los autores que hablan de este posible efecto son: Jianu et al., Guillen, Abraham, Cardona et al., Ko et al. y Martini et al. A continuación, se presenta la Figura 9, en la cual se analizan los autores que hacen referencia a este efecto como producto del uso de los IBP.

Figura 9. Estudios que mencionan los tumores carcinoides como efecto adverso causado por el uso de IBP.



Fuente: Elaboración propia. (2017).

En la Figura 9 se ve cómo el 67% de los estudios no relacionan el uso de los IBP con la aparición de los tumores carcinoides. Ellos señalan que los estudios disponibles en la actualidad carecen de resultados relevantes, ya que presentan una alta heterogeneidad y son observacionales. Algunos otros solo se encuentran disponibles en ratas.

Por otra parte, el 33% de los autores mencionaban que este efecto se puede presentar. Ellos argumentan que el mecanismo es válido y existen algunos reportes. Sin embargo, esos autores y los que no relacionaban el efecto coinciden en que faltan mejores estudios, ya que los disponibles en la actualidad presentan sesgos importantes.

Como se puede observar, faltan estudios con bases relevantes para establecer una relación entre la aparición de tumores carcinoides y el uso de los inhibidores de la bomba de protones.

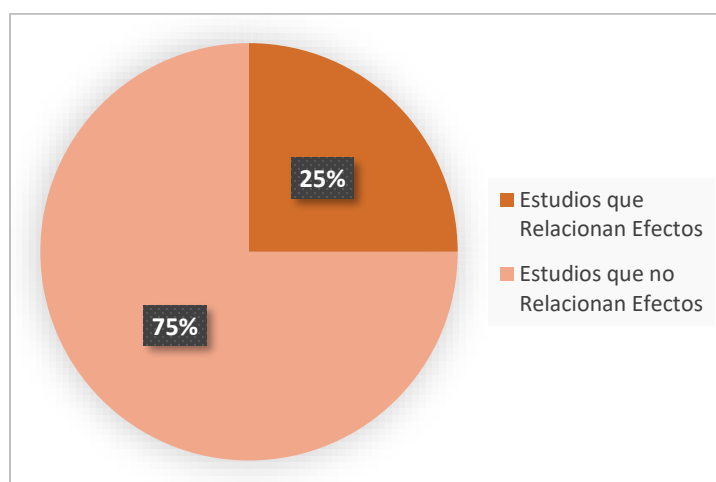
Pólipos fúndicos

El posible mecanismo descrito por los autores es que, una vez que los IBP inhiben la secreción del ácido, conduce al desarrollo de protuberancias parietales que pueden llevar a la formación de quistes en las glándulas fúndicas, ello puede provocar una obstrucción mucosa y una

mayor resistencia a la salida de los productos glandulares, lo que aumenta la presión y la acumulación de los productos secretores, que posteriormente se convierten en pólipos. (Ally, Veereppan, Maydonovitch, Duncan, Perry, Osgard y Wong, 2009, pp. 2617-2622)

Los autores resaltan que este efecto no se presenta en pacientes que cuenta con la presencia de *Helicobacter pylori*, debido a que la proteasa ella degrada el moco gástrico, lo que evita el desarrollo de los pólipos, porque la salida glandular se ve facilitada. Los autores que se consultaron para este efecto fueron: Jalving et al., Martin et al., Martin, Cheenevix y Yeomas y Ally et al.

Figura 10. Estudios que relacionan los pólipos fúndicos como efecto adverso causado por el uso de IBP.



Fuente: Elaboración propia. (2017).

En la Figura 10 se muestra la posición que tienen los autores con respecto a la aparición de esta reacción supuestamente causada por el uso de IBP. Como se puede observar, el 75% de ellos no relacionan este efecto con el uso de estos fármacos.

Los autores se respaldan en que no tienen estudios con bases fuertes para atribuirle este efecto a dichos fármacos, también resaltan que los datos son obtenidos de estudios observacionales y muy heterogéneos. Dichos autores señalan que estas lesiones son benignas y completamente independientes del uso de IBP.

El 25% de ellos, quienes hacen una asociación directa, no cuentan con las bases suficientes. Como ellos mismos mencionan, los estudios no tienen el peso necesario para asociar estos incidentes con los IBP.

Con los resultados mencionados, se muestra que el 100% resalta que faltan estudios para hacer una relación directa y que los estudios con los que cuentan carecen de bases clínicas. Por las razones descritas, ese efecto no se le atribuye al uso de los inhibidores de la bomba de protones.

Hablando en términos generales, los IBP son fármacos que presentan, en algunas ocasiones, los efectos adversos descritos en su prospecto, los cuales no son graves y son de fácil resolución. Sin embargo, lo descrito representa un arma de doble filo, pues al considerar estos fármacos como seguros, sin prácticamente ningún efecto adverso, las personas los usan de manera indiscriminada, este evento se ve favorecido por el bajo costo.

Según los datos recopilados, no se puede confirmar que los efectos adversos graves descritos sean causados por los inhibidores de bomba de protones, esto se debe a que, en los mismos estudios, los autores señalan que no cuentan con las bases clínicas suficientes para hacer la asociación.

Se notan muchas desviaciones en los estudios descritos que alteran los resultados, evitando obtener conclusiones razonables, principalmente porque son estudios observacionales. Como la relación del uso de los IBP con estos efectos adversos graves no ha sido instaurada, no se puede determinar la incidencia con la que estos efectos aparecen en la población adulta.

Sin embargo, la FDA, en una nota informativa, hace referencia al déficit de magnesio, el cual puede estar asociado al uso de IBP, pero no cuentan con los datos suficientes para cuantificar una tasa de incidencia. Lo mismo ocurre con la neumonía, efecto que debe tomarse en cuenta, ya que puede ser causada por estos fármacos y por el mecanismo descrito. Lo mismo sucede con la neumonía.

Otro de los aspectos por tomar en cuenta es que, según lo descrito, estos datos no son estadísticamente significativo, porque se llevan a cabo con muestras muy pequeñas. Además, es importante recalcar que son llevados a cabo principalmente con quienes son frágiles. Otro punto por destacar es que no se toma en cuenta si son polimedicados, inmunosuprimidos, ni tampoco se menciona su estado de nutrición.

Es recomendable realizar ensayos clínicos debidamente controlados, donde se incluyan las características de los individuos, tomando en cuenta factores de riesgo que pueden afectar los

resultados. Es importante llevarlos a cabo, ya que el consumo de estos fármacos es significativo, debido al aumento en las enfermedades ocasionadas por problemas de acidez gástrica.

En resumen, los efectos adversos graves descritos no son atribuibles a los IBP, debido a que los estudios no tienen el suficiente respaldo, lo que hace que su interpretación sea subjetiva. Sin embargo, se debe tener en cuenta que una posibilidad es que el déficit de magnesio sea causado por los IBP y se deben tomar las medidas necesarias para evitar complicaciones en los pacientes.

En la actualidad, estos fármacos pueden ser utilizados sin posibles complicaciones, ya sea en una terapia a corto o largo plazo, esto siempre y cuando se indiquen, prescriban y tomen correctamente.

A pesar de que no existe relación, no se debe dejar de vigilar a los pacientes, principalmente a aquellos que presentan factores de riesgo asociados, para ellos se recomienda exámenes periódicos.

Un aspecto relevante es que se deben conocer las características de estos fármacos, para hacer recomendaciones correctas utilizando las dosis más bajas posibles y, con esto, disminuir la posibilidad de que se presente alguna reacción indeseable.

Mencionar la bioseguridad que presentan los inhibidores de la bomba de protones cuando son utilizados en la población adulta

Hay aspectos básicos que se deben tomar en cuenta para garantizar la bioseguridad de los fármacos. Primeramente, se detalla el proceso de la prescripción, el cual debe ser correcto, bajo un diagnóstico establecido. El éxito de la terapia es garantizado cuando se toma en cuenta el medicamento correcto, a la dosis correcta, en el paciente correcto, con la vía de administración e intervalos de dosificación correctos. Cuando estas normas son respetadas, se evitan los problemas relacionados con los medicamentos.

Es responsabilidad del farmacéutico revisar los detalles mencionados, pero, además, se deben verificar las propiedades físicas, químicas, biológicas y microbiológicas, así como la fecha de vencimiento. Esto, para garantizar que el fármaco llegue a los pacientes en condiciones

adecuadas, con las cuales el laboratorio fabricante respalda que la bioseguridad se mantiene intacta, sin presentar problemas significativos.

Uno de los aspectos indispensables que debe ser tomado en cuenta es que, para los pacientes, nada es obvio, por esta razón las indicaciones para tomar los fármacos deben ser descritas de la manera más clara y sencilla posible, con el fin de evitar posibles confusiones, que lleven a un mal uso de los medicamentos y, por ende, que impidan el logro de los objetivos terapéuticos y ocasionen reacciones indeseables que interfieran con la buena calidad de vida de los pacientes.

La bioseguridad de los fármacos es determinada por los reportes de efectos adversos que presenten los fármacos. En este apartado se tomaron datos de diversos estudios para ser analizados y obtener resultados que brinden información confiable, esto, con el fin de emitir un criterio sobre la bioseguridad que presentan los inhibidores de bomba de protones, cuando son utilizados por la población adulta, ya sea en una terapia a corto o largo plazo. Es importante mencionar que los autores consultados realizaron análisis a partir de estudios de otros investigadores.

Anteriormente se hablaba de la hipomagnesemia, uno de los efectos adversos presentados por los inhibidores de la bomba de protones. La FDA emitió una nota informativa, donde hacía referencia a ese efecto causado por el uso de dichos fármacos, especialmente en terapias que sobrepasan un año. Este reporte fue dado luego de una revisión de informes de la AERS, la literatura médica y los informes periódicos de seguridad. Se revisaron 38 casos reportados en AERS y 23 reportados en la literatura.

Gracias a esa revisión, se sugiere una posible asociación entre el uso prolongado de los IBP y la aparición de hipomagnesemia. Sin embargo, ellos hacen hincapié en que el déficit de magnesio es poco reconocido y los datos que se tienen son insuficientes para cuantificar una tasa de incidencia, sin embargo, se hace el llamado para tener precaución al administrar estos fármacos por este posible efecto.

También, por otra parte, la FDA examinó 28 estudios observacionales, para tratar de obtener conclusiones asertivas sobre la relación entre el uso prolongado de IBP y la aparición de diarrea causada por *Clostridium difficile*. Sin embargo, los estudios publicados varían en su capacidad de evaluar esta asociación y, además, muchos de los informes de eventos adversos están

asociados con pacientes mayores, con afecciones medicas crónicas y polimedicados. Debido a esto, no se tiene un criterio definitivo, pero no se puede descartar la asociación.

Estos son los datos recolectados por la FDA, pero, como ellos mismos señalan, son completamente observacionales, en una cantidad pequeña. Por otro lado, INVIMA hace referencia a este efecto. Ellos señalan que, aunque no es un efecto que tiene comprobada su relación con los IBP, lo recomendable, principalmente en pacientes hospitalizados, es utilizar la dosis más baja posible.

En cuanto al análisis de estudios, el primero consultado fue el de Sueiro et al. Estos autores encontraron diversos reportes realizados, donde se describía que los inhibidores de la bomba de protones son fármacos bien tolerados, siempre y cuando sean utilizados con indicaciones, dosis e intervalos de dosificación correctos, bajo un diagnóstico bien establecido y un análisis detallado del paciente. Los datos encontrados señalan que tienen pocos efectos adversos y los que se presentan son leves, de fácil resolución y generalmente mejoran al suspender el fármaco.

Al igual que la investigación anterior, otro estudio analizado recalca la seguridad de estos fármacos, pero esta vez en relación con terapias a largo plazo o a corto plazo. Aguilera et al., en una revisión de la literatura, obtienen información que demuestran que tienen múltiples beneficios para quienes los utilizan, con un nivel de seguridad elevado, ya que la presencia de efectos adversos es baja y no hay problemas graves que comprometan la salud del paciente, lo mismo que destacaron los autores anteriores.

Datos de otro estudio, realizado por Osorio et al., hacen referencia a la seguridad que proporcionan los IBP cuando son utilizados para las indicaciones establecidas en el prospecto. Los pacientes de alto riesgo utilizan esta terapia para evitar complicaciones a futuro, la cual ha demostrado ser efectiva, y brinda los datos sobre la seguridad de estos medicamentos. Sin embargo, señalan que en algunas ocasiones son utilizados en quienes no necesitan.

El autor Metz resalta una de las principales ventajas de este fármaco: que no genera pérdida de eficacia conforme pasa el tiempo, cuando son terapias a largo plazo, razón por la cual no deben realizarse reajustes de dosis. Sin embargo, en algunas ocasiones sí se debe escalar esas dosis, pero no por taquifilaxia, sino porque los síntomas no se han controlado de la manera indicada.

Lo que recomienda el autor es siempre tratar de utilizar la dosis mínima efectiva. También, resalta que cuando el paciente no responde al tratamiento, aunque haya un aumento de dosis, se deben evaluar posibles problemas más graves.

Sueiro et al. indican que la mayoría de los estudios realizados a largo plazo son con Omeprazol, este fue el primer IBP en salir al mercado, luego de este aparecieron otras moléculas, con estructuras mejoradas. Los estudios con esta molécula no muestran evidencias de efectos adversos importantes que alteren la salud del paciente, por lo que señalan que este fármaco se puede usar con seguridad, siempre que se utilice correctamente.

Por otro lado, se realizó un estudio que evalúa la seguridad de Pantoprazol cuando es utilizado como terapia a largo plazo, Brunner et al. se encargaron de recopilar datos de pacientes que recibían este tratamiento, debido a que padecían de enfermedad péptica grave. Al analizar los datos, los autores mencionan que es una terapia efectiva que mejora la sintomatología de los pacientes; adicionalmente, es muy bien tolerada y segura, la razón es que los pacientes no presentaron complicaciones, ni efectos indeseables graves con la terapia.

Por su parte, Loayza et al. utilizaron un cuestionario Carlsson-Dent para brindar datos sobre la seguridad y eficacia de estos medicamentos. Este sirve para evaluar a los pacientes que presentan enfermedad de reflujo gastroesofágico con síntomas típicos. El estudio reveló que un gran porcentaje de los pacientes con sintomatología causada por el reflujo gastroesofágico presentaban mejoría a los 15 minutos después de la administración de los IBP y no mostraron complicaciones.

Cuando se hace mención a los efectos adversos graves, Coba et al. mencionan que son respaldados por estudios con poca evidencia clínica, con una cantidad importante de sesgos, que no proporcionan resultados confiables, razón por la cual estos efectos no son atribuibles a estos fármacos. Resaltan que se consideran seguros con pocos efectos adversos, los cuales no presentan mayor inconveniente para su resolución. Son fármacos que se pueden usar con seguridad cuando se trata de terapias crónicas.

Camacho y Rodríguez resaltan un punto muy importante: uno de los principales elementos que afectan la bioseguridad de los IBP es el uso incorrecto que se les da a estos fármacos. Resaltan que la prescripción en muchas de las ocasiones no es la indicada, lo que puede llevar a efectos indeseables y al fracaso de los objetivos terapéuticos. Adicionalmente, hacen un llamado a los

profesionales en el área de salud, para que colaboren en el diseño de medidas que ayuden a resolver ese problema.

Además, el estudio de Bornnandeaux et al. describe el uso elevado de los IBP por parte de los pacientes. Ellos recalcan que son fármacos con una eficacia alta y una toxicidad baja. A pesar de la buena referencia, hacen una pauta importante y señalan que lo mencionado lleva a los pacientes a un uso irracional, lo que los puede exponer a una reacción no deseable.

También se debe resaltar la interacción que presentan estos fármacos a nivel del citocromo P450 con Clopidogrel. Este último mencionado es una prodroga usada para inhibir la agregación plaquetaria en pacientes con riesgo cardiovascular elevado. Una vez que este fármaco se absorbe, necesita ser convertido a su metabolito activo, específicamente por el citocromo P450C19. Algunos de los IBP se metabolizan por esta misma vía, razón por la cual pueden competir con el Clopidogrel y provocar una reducción de su efecto antiplaquetario.

Es importante mencionar que el Esomeprazol y el Pantoprazol utilizan vías alternas. Además, una de las principales recomendaciones que brindan Martínez et al., si es estrictamente necesario, es utilizar estos fármacos de manera concomitante, lo aconsejable es que lo tomen con dos o tres horas de diferencia.

Higuera et al. hacen referencia al estudio publicado por COGENT, en el cual se comparaba un grupo de pacientes que solo utilizaban Clopidogrel con otro, donde se administraba Clopidogrel y Omeprazol. Los resultados obtenidos no muestran diferencias en los eventos cardiovasculares entre ambos grupos, pero las hemorragias digestivas estaban controladas en el grupo que también utilizaba Omeprazol.

Otro autor que habla sobre esta interacción es Metz, quien comparó Omeprazol y Clopidogrel, pero señala que los estudios analizados para este efecto son en escenarios preliminares en los cuales ese efecto no representa importancia clínica. También, se menciona el TRITON-TIMI, un estudio amplio con 13 608 pacientes, en los cuales no se demostraba una asociación entre el uso de IBP y el riesgo cardiovascular.

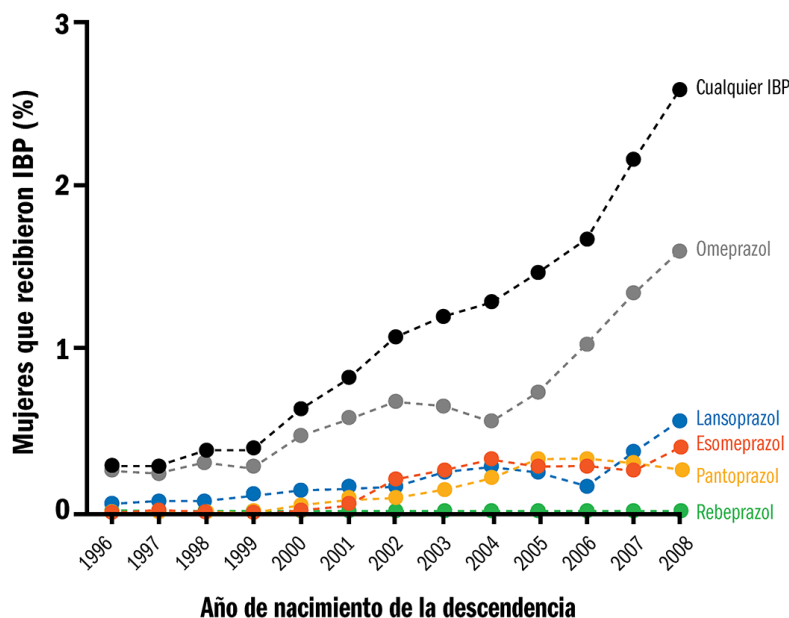
El estudio de PLATO con 18 624 pacientes encontró un ligero aumento en el riesgo cardiovascular, pero se presentaba con IBP y anti-H₂, pero señalan que este estudio tiene factores de confusión que podrían haber alterado los resultados, además de que los que presentaron este

problema fueron pacientes con factores de riesgo asociados. Los autores señalan que se deben realizar más análisis prospectivos y aleatorizados, para determinar con certeza esta interacción.

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios señala que la interacción con Clopidogrel no está completamente establecida; sin embargo, lanza la advertencia de que no se usen de manera concomitante estos fármacos, a menos de que sea estrictamente necesario.

Si bien en los estudios analizados no se presenta una disminución en el efecto del Clopidogrel, no se debe descartar por completo este efecto, ya que el mecanismo por el cual se da es completamente válido. Debido a ello, la EMA y la FDA se pronunciaron en términos similares, ambas instituciones mencionaban que el efecto del Clopidogrel se puede inhibir por el uso concomitante con IBPs.

Figura 11. Porcentaje de mujeres que reciben recetas de inhibidores de la bomba de protones durante el embarazo, de acuerdo con el año de nacimiento de su descendencia.



Fuente: Espugles et al. (2006).

Algunos estudios, por ejemplo, Espugles et al., resaltan, incluso, el uso de estos fármacos en mujeres embarazadas, en las cuales no se ha presentado ningún riesgo potencial sobre el feto.

El Omeprazol es categoría C en el embarazo, las otras moléculas están catalogadas como categoría B. Sin embargo, es recomendable realizar mejores estudios para obtener datos seguros con los cuales se pueda dar esta información por cierta.

A manera de resumen, según los datos recopilados de los diversos autores, el 100% coincide en que estos fármacos son seguros para utilizarlos en terapias tanto a corto como a largo plazo. No obstante, sí destacan que, para que este efecto positivo se presente, es indispensable que sean utilizados bajo las condiciones establecidas, las cuales fueron descritas.

Todos los estudios mencionados tienen un factor en común: los pacientes que presentaban terapias efectivas sin problemas asociados utilizaban los IBP con una indicación adecuada y bajo las recomendaciones correctas. Esas son garantías que permiten que tengan más beneficios que riesgos asociados con su uso.

Debido a su efectividad, es un fármaco que revolucionó el manejo de las enfermedades causadas por acidez y con ello vinieron los problemas, los principales son su sobreutilización y los errores en la indicación terapéutica. Estos factores pueden alterar su bioseguridad, llevando a un mayor reporte en las reacciones indeseables, pero no se pueden relacionar directamente con el consumo de IBP por falta de evidencia de peso.

El principal problema de este fármaco radica en el fácil acceso con que las personas lo obtienen, además, la mayoría lo considera como un simple protector gástrico, sin ningún efecto dañino asociado. Esta es la razón por la cual su uso se disparó en gran medida, sin tener una indicación clara, ya que no existe un diagnóstico. Lo mencionado deja en evidencia el creciente problema de automedicación por parte de los pacientes.

Un gran número de estudios deja en evidencia las prescripciones incorrectas que se realizan. Autores de los consultados mencionaban que, en un gran porcentaje de la población, los IBP se utilizaban y no había una razón establecida para ese uso, ya que no eran pacientes de riesgo. El autor Metz señala que las dos principales indicaciones de los IBP, a largo plazo, es en pacientes con enfermedad por reflujo gastroesofágico y en aquellos que requieran de terapias crónicas con AINES.

Este mismo autor señala que uno de los problemas que se pueden presentar con este fármaco es la hipersecreción ácida de rebote, un mecanismo compensatorio por parte del cuerpo. En esta

circunstancia, se refleja la importancia de iniciar los tratamientos con las dosis mínimas efectivas, esto, con el fin de que esos fármacos sean seguros tanto al utilizarlos como al suspenderlos.

En cuanto a las posibles interacciones, aunque no se relacionan por completo con el uso de estos fármacos, se debe tener cierta precaución. La evaluación de las interacciones es esencial para prevenir efectos adversos y evitar la disminución en la respuesta terapéutica. Se describió que la principal era con Clopidogrel, aunque no está comprobada. Debido al mecanismo descrito, lo recomendable es tratar de tomarlos separados, de esta manera, se evita una falta de respuesta terapéutica.

Se destaca, también, que los efectos adversos presentados son los descritos en el prospecto, los cuales no son graves. Cuando se mencionan efectos adversos graves, estos carecen de respaldo; fueron ampliamente explicados en el apartado anterior, cuyos resultados brindan datos de que esta relación no se puede establecer, hasta que se realicen estudios que tengan el suficiente respaldo, para comprobar los efectos descritos.

Los aspectos descritos son muy importantes y son los que los profesionales deben tomar en cuenta para hacer prescripciones adecuadas, para esto, además, deben considerar a aquellos pacientes que presenten factores de riesgo importantes que podrían afectar los fármacos. Entre las recomendaciones más importantes, se encuentra evaluar a los polimedicados, para evitar posibles interacciones.

Comparar la bioseguridad de las diferentes moléculas de los inhibidores de la bomba de protones que se comercializan

Actualmente en el mercado se encuentran disponibles una serie de moléculas de los inhibidores de la bomba de protones: Omeprazol, Esomeprazol, Lansoprazol y Pantoprazol. Estas presentan características similares, las pequeñas diferencias son a causa de las variantes que se encuentran en su estructura.

En este apartado, se trata de realizar una comparación entre los diversos estudios y los reportes de farmacovigilancia de EudraVigilance, para determinar cómo influyen esas desigualdades sobre la efectividad y seguridad de esos fármacos.

Efectividad de los IBP en el tratamiento de las enfermedades causadas por problemas de acidez a nivel gastrointestinal

Es importante recalcar que las dosis y la molécula por utilizar deben individualizarse, dependiendo de las características que presente el paciente.

La monitorización del pH gástrico de los pacientes ayuda a realizar ajustes en las dosis, ya sea para quienes necesiten un incremento en la dosis, porque no responden al tratamiento o bien, para bajar las de mantenimiento y lograr los efectos deseados.

Uno de los aspectos por tomar en cuenta, para asegurar que los fármacos actúen de manera correcta, son las posibles interacciones. Algunos, al ser administrados concomitantemente con otros, pueden presentar problemas en la absorción, el metabolismo o la excreción, incluso, un mecanismo inhibitorio. Son aspectos sencillos que se deben considerar para garantizar la efectividad y, por tanto, la bioseguridad.

El autor García menciona que el Omeprazol es un fármaco que altera la absorción, el metabolismo y la excreción de Bismuto, Cafeína, Diacepam, Digoxina Warfarina y Fenitoína. También puede inhibir el metabolismo de Olanzapina, Citalopram o Sertralina. Aumentan los niveles plasmáticos de las ciclosporinas.

Cuando se trata de Esomeprazol, las interacciones son muy similares al Omeprazol, este fármaco reduce la aclaración del Diacepam, pero, en menor medida, la Fenitoína y Warfarina.

Por otra parte, el Lansoprazol tiene documentadas menos interacciones que el Omeprazol y no presenta interacciones significativas con Warfarina, Fenitoína, Prednisona o anticonceptivos orales; cuando se administra con Claritromicina, aumenta la concentración del Lansoprazol. En el caso de Pantoprazol, el autor indica que tiene mínimas interacciones con Teofilina, Fenitoína, Warfarina o Carbamacepina.

Anteriormente se mencionaba la interacción con Cloidogrel, según las notas informativas enviadas por la European Medicines Agency (EMA) y la FDA. La principal recomendación que ellos resaltaban es que, cuando sea necesario el uso de estos dos medicamentos, aunque no se cuenta con los estudios suficientes, la mejor opción es el Pantoprazol.

Existen una serie de parámetros que se deben tomar en cuenta para realizar una comparación entre las diversas moléculas de IBP. Entre esos parámetros se deben tener en cuenta la media de tiempo en que el pH intragástrico es mayor a cuatro, ya que, cuando se trata de ciertos padecimientos como ERGE o hemorragia digestiva, lo es recomendable uno mayor a cuatro mantenido por más de 16 horas. En la Tabla 4 se analiza este dato, según la revisión realizada por Aguilera et al.

Tabla 4. Horas en que el pH Intragástrico es mayor a 4, según cada IBP.

IBP	Horas de pH intragástrico mayor a 4
Omeprazol	11,8
Pantoprazol	10,1
Lansoprazol	11,5
Esomeprazol	14

Fuente: Aguilera et al. (2016)

Galindo et al. mencionan que Miner y colaboradores investigaron la duración del control del pH gástrico y encontraron los mismos resultados que se mostraron en la Tabla 4. Señalan que el Esomeprazol es solo un isómero del Omeprazol, pero que presenta una farmacocinética más uniforme, una respuesta más predecible, un inicio de acción más rápido y un efecto más prolongado.

El autor García hace referencia a Kromer et al., quienes refieren que la vida media de activación de los IBP es dependiente del pH al cual se encuentra expuesto. En la Tabla 5 se muestran estos datos. Aquí, se puede ver la importancia de tomar esos medicamentos en ayunas, con el fin de que el inicio de acción sea más rápido.

Tabla 5. Vida media de activación según el pH.

Ph	Pantoprazol	Omeprazol	Lansoprazol
Vida media de activación			
pH 1,2	4,6 min	2,8 min	2,0 min
pH 5,0	2,8 horas	1,0 horas	1,1 horas
pH 5,1	4,7 horas	1,4 horas	1,5 horas
pH 6,0	21 horas	7,3 horas	6,4 horas
pH 7,0	73 horas	39 horas	35 horas

Fuente: García. (2007).

Por otra parte, Galindo et al. también hacen mención a la efectividad en erradicar *Helicobacter pylori*, en este caso, los datos demuestran que los IBP con mejores resultados son los de última generación; cuando son utilizados en la triple terapia, presentan tasas de erradicación más altas, aquí se incluye el Esomeprazol.

Al tener un mejor control sobre el pH gástrico, induce una estabilidad de los antibióticos en el ácido gástrico y aumenta la sensibilidad de algunos frente a la bacteria. Además, el autor García menciona que el Esomeprazol muestra los mejores resultados, cuando es utilizado en la triple terapia.

Para erradicar *Helicobacter pylori*, las recomendaciones que se brindan actualmente son la utilización de dosis dobles de IBP. Aguilera et al. hacen referencia a un metaanálisis que brindan resultados del uso de dosis dobles de IBP, ellos mencionan que la tasa de curación incrementa en un 8% comparado con el empleo de dosis únicas. También destacan las conclusiones de otro metaanálisis, en el cual mencionan que la administración cada 12 horas de IBP presenta tasas de curación superiores.

Cuando se trata de ERGE, la mejoría en los primeros cinco días es más significativa con Esomeprazol, esos fueron los resultados de una comparación realizada entre este fármaco y las

otras moléculas de IBP. Al igual, cuando se trata se ERGE grado C y D, Esomeprazol es más efectivo. Los de última generación son los que muestran mejores resultados en este padecimiento.

Lo mencionado también lo respaldan Galindo et al., quienes hacen mención de un metaanálisis realizado por Edwards y colaboradores, así como las tasas de curación estimadas por Plumb y su equipo y otro metaanálisis por parte de Klok y colaboradores.

Las comparaciones realizadas por los autores demuestran que el Esomeprazol tiene mayor efectividad en el control de los síntomas de ERGE frente a Omeprazol, Pantoprazol y Lansoprazol. Con respecto a estos tres últimos, las tasas de curación presentadas son similares entre sí.

Por su parte Aguilera et al. hacen referencia a la efectividad de la administración de la doble dosis de IBP. Cuando se hace de esta manera, hay un mayor control de la secreción ácida, ya que durante la noche el paciente no va a presentar una recaída. La administración de Esomeprazol dos veces al día alcanza respuestas mayores que la de Omeprazol dos veces al día.

En cuanto a esofagitis erosiva, el autor García hace referencia a un estudio con 5241 pacientes, donde se muestra que el Esomeprazol es más efectivo que el Lansoprazol y en otro estudio señalan que el primero es más efectivo que el Omeprazol. Además, Aguilera et al. resaltaban la efectividad del Esomeprazol, frente a los otros IBP, cuando se comparaban las tasas de curación a las cuatro y ocho semanas.

Por otra parte, un estudio realizado por Raña hace referencia a la incidencia de la cefalea con estos fármacos, este autor hace mención a que este efecto se presenta es más de 1% de la población consumidora de Lansoprazol. Además, menciona que cuando se incrementan las dosis, puede aumentar la diarrea. Destaca que este efecto no se ha observado con Pantoprazol, Esomeprazol ni Omeprazol.

En el caso de úlcera péptica, los autores mencionan que no hay diferencias significativas entre Omeprazol, Lansoprazol y Pantoprazol. Sin embargo, destacan que debe realizarse un estudio comparativo de estos fármacos con Esomeprazol, para brindar resultados con fármacos de última generación. A pesar de esto, Aguilera et al. mencionan que, cuando se trata de profilaxis de úlceras causadas por AINES, la mejor elección es el Esomeprazol.

Sin embargo, Galindo et al. resaltan que los tres primeros fármacos mencionados tienen una tasa curación de más del 80%, todos, pero ellos si estudiaron la comparación con Esomeprazol y

la mejor tasa de curación es con este último. Ellos destacan con este dato que todos los IBP son efectivos y que, a pesar de que el Esomeprazol haya mostrado mejores resultados, no es precisamente el más utilizado. El mejor efecto del Esomeprazol se debe a que su acción en el control de la acidez gástrica es más duradera.

En un análisis llevado a cabo por Oscanoa et al., se realizó una comparación de la efectividad entre Omeprazol, Pantoprazol y Lansoprazol. Las indicaciones establecidas para estos fármacos son la enfermedad por reflujo gastroesofágico, úlcera péptica, erradicación de *Helicobacter pylori*, profilaxis de las úlceras causadas por AINES y síndrome de Zollinger-Ellison. En estos usos se llevó a cabo la comparación. En la siguiente tabla se muestran los resultados obtenidos.

Tabla 6. Comparación de la efectividad entre Omeprazol, Lansoprazol y Pantoprazol.

Indicación	Efectividad comparativa entre IBP
ERGE: cicatrización de esofagitis	Trece ensayos sin diferencia entre Omeprazol, Lansoprazol y Pantoprazol.
Úlcera duodenal	Diez ensayos sin diferencia entre Omeprazol y demás IBP
Úlcera gástrica	Trece ensayos sin diferencia entre Omeprazol y Lansoprazol
Úlceras por AINES	No se encuentran ensayos
Profilaxis de úlceras por AINES	Sin diferencia entre las diversas moléculas
Erradicación de <i>Helicobacter pylori</i>	Sin diferencias en cinco revisiones sistémicas y 29 ensayos comparativos.
Reacciones adversas a largo y corto plazo	Sin diferencia en tres ensayos clínicos.

Fuente: Oscanoa. (2011).

Estos autores no encontraron estudios donde se hayan realizado comparaciones con el Esomeprazol. Algunos otros señalan que este fármaco, al ser de última generación, presentaba resultados muy positivos en algunas de las indicaciones de los IBP. Por su parte, en la Tabla 5 los investigadores señalan que no existen diferencias significativas cuando se comparan el Omeprazol, Pantoprazol o Lansoprazol, confirmando lo que se mencionaba.

Un gran aporte lo hace García con su estudio comparativo. Este autor menciona que todos los IBP suprimen la secreción de ácido gástrico, pero la inhibición más rápida, según datos obtenidos de estudios *in vitro*, fue se lograba con los IBP de última generación, Esomeprazol, seguidos de Lansoprazol, Omeprazol y Pantoprazol.

El estudio OBERON es de los principales en los que se resalta la efectividad del Esomeprazol. En este se evaluaba la efectividad de este fármaco, al ser utilizado en pacientes que tomaban aspirinas en pequeñas dosis y que, por esta razón, tenían alto riesgo de presentar úlceras pépticas. En estos se utilizaron dosis de 40 mg y 20 mg. Los principales efectos adversos presentados fueron diarrea, dolores de cabeza y bronquitis.

En este mismo estudio hacen referencia a que los pacientes que consumían Clopidogrel no presentaron eventos cardiovasculares. En el estudio no se encontraron diferencias significativas en la incidencia de eventos cardiovasculares entre quienes tomaban el tratamiento con Esomeprazol y placebo.

Además, se mostró una reducción en la incidencia de las úlceras pépticas, comparado con las personas que tomaban placebo, estos datos se obtuvieron luego de 26 semanas de tratamiento, confirmando la efectividad de este fármaco; además, se resaltó su seguridad, debido a la baja incidencia de efectos adversos.

Entre los factores importantes, los autores hacen énfasis en la importancia de informar correctamente a los pacientes sobre el uso adecuado de los fármacos. Uno de los puntos que más resaltan es tomarlos en ayunas, ya que con esto se aumenta su efecto, además, la administración en ayunas contribuye a lograr el pico máximo de concentración plasmática. Asimismo, las dosis deben ser las indicadas.

Esta familia de fármacos presenta un buen perfil de seguridad, mostrando una eficacia muy elevada en el tratamiento de las enfermedades para las cuales están indicados, así como buenos resultados en la profilaxis de aquellas causadas en el aparato digestivo por problemas con la acidez gástrica. Además, el perfil farmacológico y la seguridad para el paciente son muy buenos, ya sea en terapias a corto o largo plazo, independientemente de la molécula que se esté administrando.

Aunque se habla de un perfil de seguridad elevado para todos los inhibidores de la bomba de protones, al igual que los buenos resultados mostrados en la terapia, las moléculas más nuevas

son las que presentan mejores efectos principalmente en la erradicación de *Helicobacter pylori* y en el tratamiento de la ERGE.

Debido a los resultados encontrados, se puede ver como en la mayoría de los casos los autores mencionaron que el Esomeprazol es el fármaco de elección, debido a las características que posee y a los resultados que ha brindado. A pesar de esa información, este no es el fármaco más utilizado. Ello no quiere decir que las otras moléculas de IBP tengan pocos efectos. Al igual que este medicamento, son efectivas, solo que en menor medida y poseen una seguridad elevada.

Datos de reportes adversos para cada molécula de inhibidor de la bomba de protones.

Si bien se mencionaba la efectividad de los IBP en la población adulta, cuando son utilizados para tratar problemas ocasionados por la acidez gástrica, es importante tomar en cuenta los reportes de efectos adversos que se obtienen gracias a la farmacovigilancia, para obtener datos sobre su bioseguridad.

Para esta sección lo ideal era realizarlo a nivel nacional, sin embargo en el Ministerio de Salud no brindan los reportes por moléculas, ni por familias, por lo que se imposibilita hacer este estudio a nivel nacional porque no se puede verificar el impacto de estos fármacos debido al déficit en nuestro sistema de Farmacovigilancia. Por esta razón se tomaron los datos de la EMEA.

En la EudraVigilance, que es un sistema de información *web* de la Unión Europea, se pueden obtener los informes de seguridad generados por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA), donde se incluyen las notificaciones de reacciones adversas.

Gracias a la farmacovigilancia se pueden identificar, detectar, cuantificar, evaluar y prevenir posibles efectos indeseables producidos por los fármacos. Los datos aportados por los reportes de farmacovigilancia a nivel mundial brindan los datos mencionados, lo que permite tomar las acciones correctivas correspondientes.

Para este apartado, se tomaron las reacciones adversas según la categoría en que los presenta la EudraVigilance. Las categorías que aquí se analizan tienen una mayor cantidad de reportes de efectos adversos. Estas son: las alteraciones cardiacas, los trastornos del tracto gastrointestinal, las

infecciones, los neoplasmas, los trastornos del sistema nervioso, psiquiátricos y, por último, cutáneos.

De cada una de las categorías mencionadas, se escogieron los casos individuales más relevantes. Con respecto a las alteraciones cardíacas, las más relevantes son: arritmias, fibrilación atrial, infarto del miocardio, taquicardia y palpitaciones.

Por otra parte, las alteraciones gastrointestinales que resaltan son: distensión abdominal, dolor abdominal, diarrea, eructos y flatulencias y, por último, en el caso de las infecciones, se analizan las causadas por *Clostridium difficile*, *Campylobacter*, *Salmonella*, *Candida* y Neumonía.

En el caso de las alteraciones musculoesqueléticas, los casos sobresalientes son la artralgia y el dolor de espalda. En cuanto a las alteraciones psiquiátricas, se analizan la depresión y la ansiedad. La somnolencia y el dolor de cabeza son los principales problemas del sistema nervioso.

También se analizan los neoplasmas malignos y el eritema, que es el principal problema cutáneo. A continuación, se analizan los casos de los reportes adversos por cada una de las moléculas de los IBP.

Omeprazol

Tabla 7. Cantidad de reacciones adversas presentadas por el Omeprazol en cada categoría analizada.

Reacción por grupo/ Grupo etario	18-64 años	65-85 años
Alteraciones cardíacas	756	623
Trastornos gastrointestinales	2278	2537
Infecciones	807	613
Trastornos musculoesqueléticos	1462	798
Neoplasmas	402	351
Trastornos del sistema nervioso	1763	1178
Trastornos psiquiátricos	1347	619
Trastornos cutáneos	1625	1017

Fuente: Eudra Vigilance. (2017).

En la Tabla 7 se muestran los informes de los reportes de efectos adversos causados por el uso de Omeprazol hasta setiembre del 2017, emitidos por la Eudra Vigilance.

Al analizar esta tabla, se observa cómo los trastornos gastrointestinales presentan un mayor número de reportes de efectos adversos y, por otra parte, los neoplasmas se presentan con una menor incidencia. A continuación, se muestran los datos recopilados de la Eudra Vigilance, para cada uno de los casos individuales seleccionados de cada categoría.

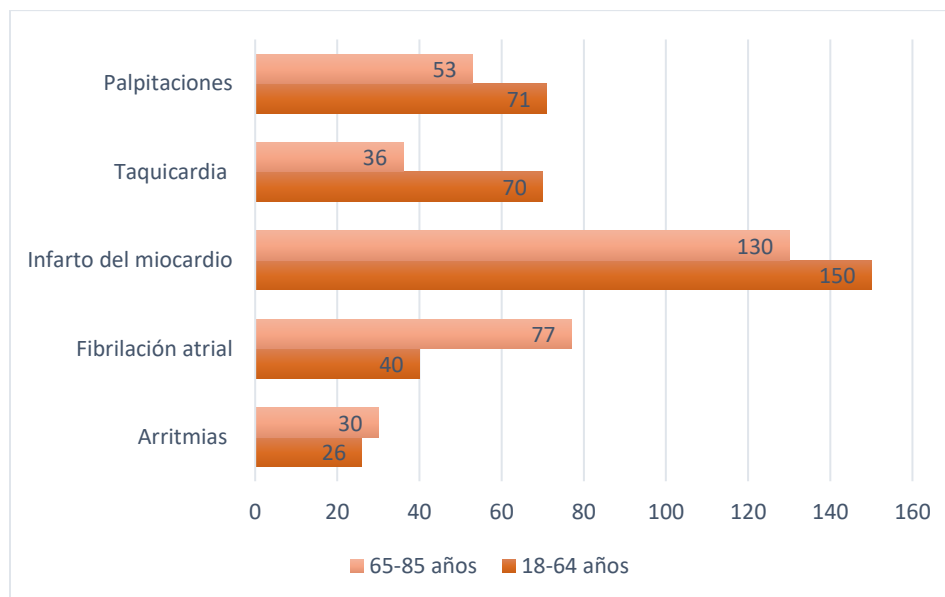
Tabla 8. Reporte sobre las distintas alteraciones cardiacas producidas por el uso de Omeprazol.

Alteración/ Rango de edad	18-64 años	65-85 años
Arritmias	26	30
Fibrilación atrial	40	77
Infarto del miocardio	150	130
Taquicardia	70	36
Palpitaciones	71	53

Fuente: Eudra Vigilance. (2017).

Primeramente, en la Tabla 8 y en la Figura 12 se muestran los resultados de los informes de farmacovigilancia para las alteraciones cardiacas causadas por el uso del Omeprazol. Según los resultados obtenidos de la Eudra Vigilance, el reporte de infarto del miocardio cuenta con una mayor cantidad de notificaciones, seguido de las palpitaciones, fibrilación atrial, taquicardia y, por último, las arritmias.

Figura 12. Reporte sobre las distintas alteraciones cardiacas presentadas por el uso de Omeprazol.



Fuente: Eudra Vigilance. (2017).

Un aspecto importante de destacar es que, cuando se trata de efectos adversos a nivel cardiaco, los pacientes de 18 a 64 años cuentan con una mayor incidencia. Sin embargo, es una diferencia poco significativa, ya que los valores entre esta población y la que se encuentra entre 65-85 son similares. Estos datos son fáciles de visualizar en la Figura 12.

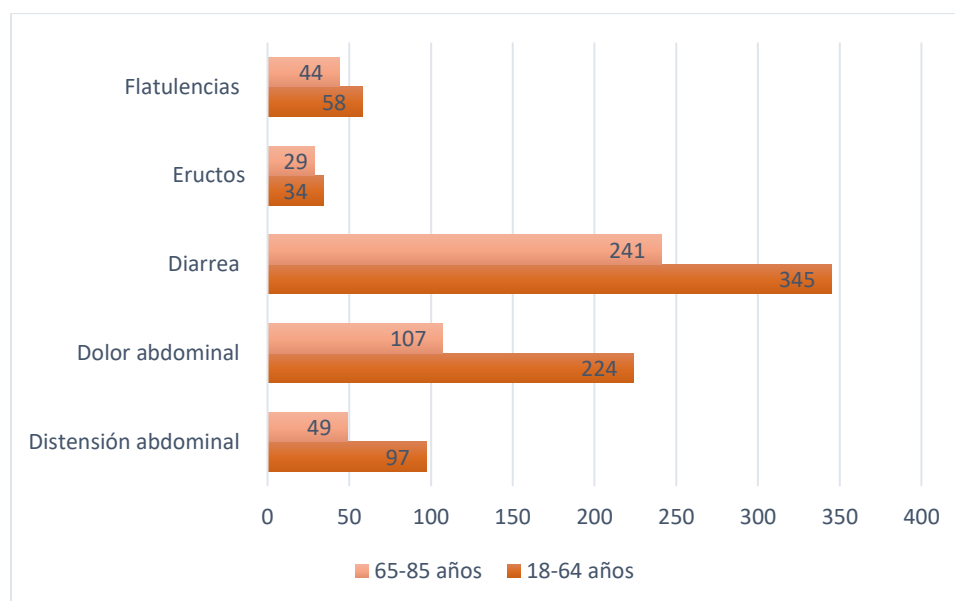
Tabla 9. Reporte sobre las distintas alteraciones gastrointestinales causadas por el uso de Omeprazol.

Alteración/ Rango de edad	18-64 años	65-85 años
Distensión abdominal	97	49
Dolor abdominal	224	107
Diarrea	345	241
Eructos	34	29
Flatulencias	58	44

Fuente: Eudra Vigilance. (2017).

La Tabla 9 y la Figura 13 brindan información sobre el reporte de las distintas alteraciones gastrointestinales causadas por el Omeprazol. Como se mostraba en la Tabla 7, estos efectos se presentan con una mayor incidencia. El primer lugar está ocupado por la diarrea, efecto que se presenta en mayor medida entre los pacientes que consumen estos fármacos. Seguidamente se encuentra el dolor y la distensión abdominal, flatulencias y eructos.

Figura 13. Reporte sobre las distintas alteraciones gastrointestinales presentadas por el uso de Omeprazol.



Fuente: Eudra Vigilance. (2017).

La mayoría de estos efectos se encuentran descritos en los prospectos del fármaco, además, se mencionaba que estos son de fácil resolución. Es importante recalcar que, al igual que en los reportes por problemas cardiacos, los gastrointestinales presentaron un mayor reporte por parte de personas entre los 18 a los 65 años de edad (ver Figura 13).

Tabla 10. Reporte de las distintas infecciones presentadas por el uso de Omeprazol.

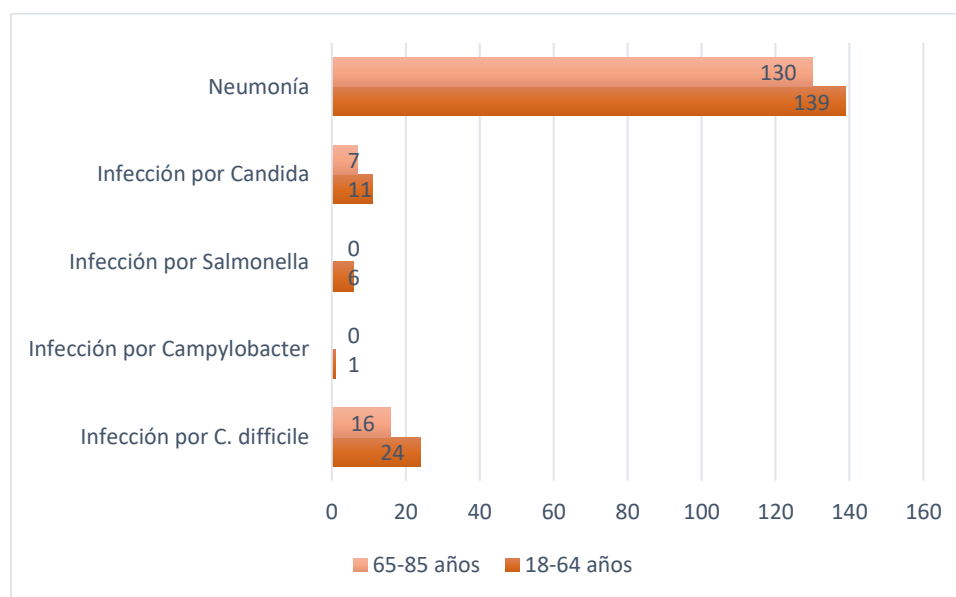
Trastorno/ Grupo etario	18-64 años	65-85 años
Infección por <i>C. difficile</i>	24	16
Infección por <i>Campylobacter</i>	1	0
Infección por <i>Salmonella</i>	6	0
Infección por <i>Candida</i>	11	7
Neumonía	139	13

Fuente: Eudra Vigilance. (2017).

Como se observa en la Tabla 10 y en la Figura 14, la neumonía es la principal infección que causa problemas entre quienes consumen Omeprazol. La diferencia que se muestra con respecto a las otras infecciones es realmente significativa. Al igual que en los casos anteriores estas afecciones se presentan principalmente en la población de 18-64 años.

La otra infección que cuenta con números importantes es la ocasionada por *C. difficile*. Las otras que se le atribuyen a los IBP se presentan en menor medida.

Figura 14. Reporte de las distintas infecciones presentadas por el uso del Omeprazol.



Fuente: Eudra Vigilance. (2017).

De las otras categorías mencionadas en la Tabla 7, se seleccionaron los efectos más importantes para realizar un breve análisis. Cuando se trata de trastornos musculoesqueléticos, se mencionan dos que se presentan en gran medida. El primero de ellos es la artralgia, esta cuenta con 201 reportes en la población de 18 a 64 años, mientras que solo cuenta con 98 en la población mayor a esta.

El otro caso importante es el dolor de espalda, que cuenta con 176 reportes para la población adulta y 98 para la adulta mayor. Estos son los efectos adversos que destacan en esta categoría de trastornos.

Por su parte, las alteraciones psiquiátricas son menos frecuentes. Aquí destacan problemas preocupantes, como la depresión y la ansiedad, el primer problema cuenta con 382 reportes en la población adulta, mientras que el segundo tiene 204 reportes y, para la población adulta mayor, 89 y 66 casos, respectivamente. En el caso de neoplasmas, los más destacados son los malignos con 56 reportes en la población adulta y 29 en la adulta mayor.

Además, se destacan las alteraciones en el sistema nervioso, las cuales presentan una incidencia bastante alta, los efectos adversos destacados para esta categoría por el consumo de Omeprazol son el dolor de cabeza, con 258 reportes, y la somnolencia, con 107 reportes en la población adulta. En cuanto a los trastornos cutáneos, el eritema es el más frecuente, con 108 reportes.

Como se puede ver el mayor caso de reportes para el Omeprazol, se dan entre personas que se encuentran entre los 18 y los 64 años. En las tablas y gráficos mostrados esto se puede visualizar de manera muy sencilla. Los reportes con mayor cantidad de datos son los gastrointestinales.

Lansoprazol

Tabla 11. Cantidad de reacciones adversas presentadas por el uso de Lansoprazol.

Reacción por grupo/ Grupo etario	18-64 años	65-85 años
Alteraciones cardíacas	168	172
Trastornos gastrointestinales	835	975
Infecciones	235	249
Trastornos musculoesqueléticos	255	164
Neoplasmas	95	88
Trastornos del sistema nervioso	467	363
Trastornos psiquiátricos	236	130
Trastornos cutáneos	932	659

Fuente: Eudra Vigilance. (2017).

En la Tabla 11 se observan las categorías de reportes adversos seleccionadas, la cual muestra que los trastornos gastrointestinales, en conjunto con los cutáneos, tienen una mayor prevalencia entre los usuarios que utilizan Lansoprazol. Las alteraciones cardíacas y los neoplasmas son los que se presentan en menos medida.

Seguidamente, se presenta un resumen de los principales efectos adversos presentados por cada categoría y los informes sobre su incidencia, según los datos de la Eudra Vigilance.

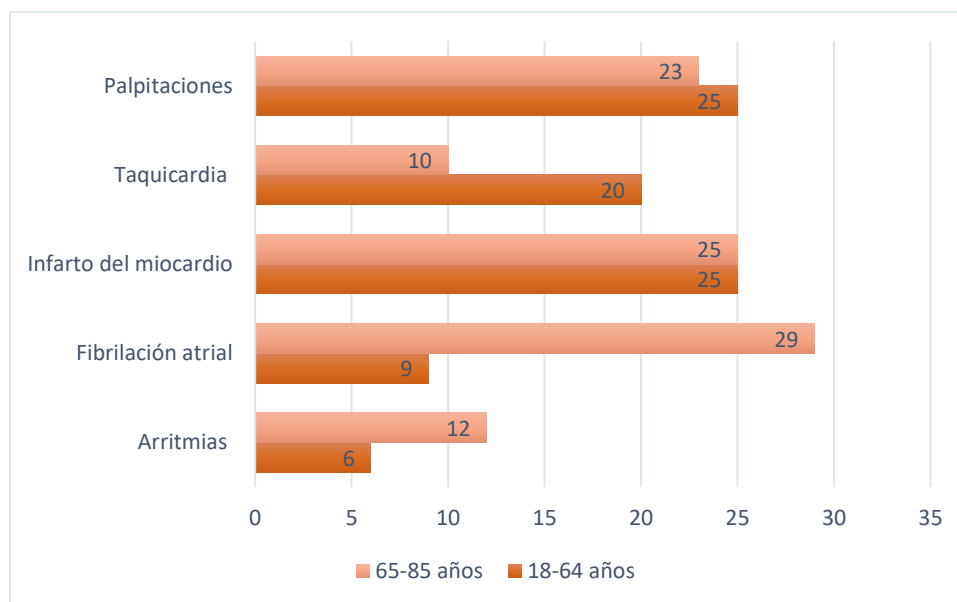
Tabla 12. Reporte de las alteraciones cardíacas causadas por el uso de Lansoprazol.

Alteración/ Rango de edad	18-64 años	65-85 años
Arritmias	6	12
Fibrilación atrial	9	29
Infarto al miocardio	25	25
Taquicardia	20	10
Palpitaciones	25	23

Fuente: Eudra Vigilance. (2017).

En la Tabla 12 y en la Figura 15 se muestran los datos recopilados para las principales reacciones adversas causadas a nivel cardíaco por el uso de Lansoprazol. Los informes muestran datos muy similares entre las palpitaciones, taquicardia e infarto del miocardio, cuando se trata de la población adulta, más no así en la adulta mayor, en la cual los datos son variables. En este caso, las arritmias y la fibrilación atrial presentan una menor incidencia.

Figura 15. Alteraciones cardíacas presentadas por el uso de Lansoprazol.



Fuente: Eudra Vigilance. (2017).

Tabla 13. Reporte sobre las alteraciones gastrointestinales causadas por el uso de Lansoprazol.

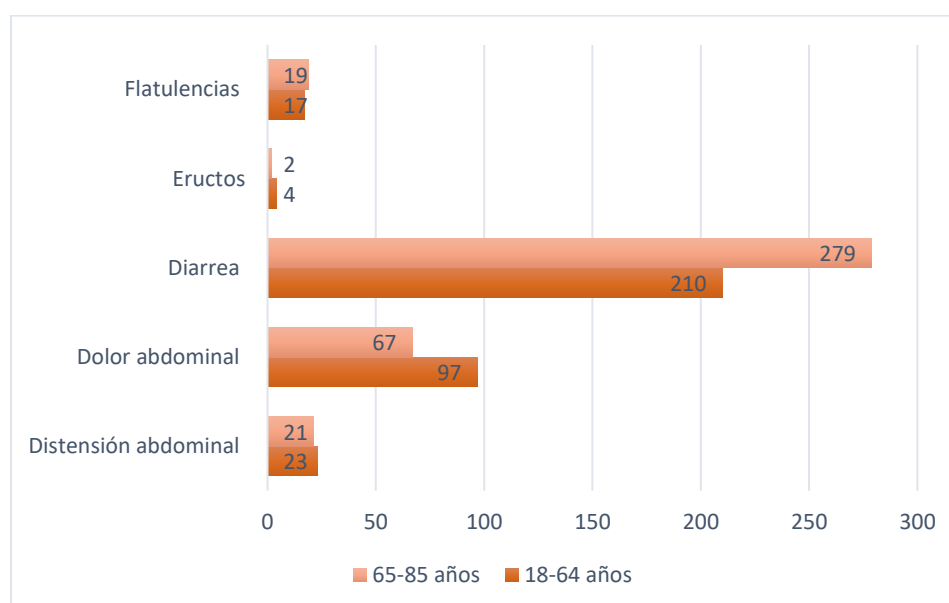
Alteración/ Rango de edad	18-64 años	65-85 años
Distensión abdominal	23	21
Dolor abdominal	97	67
Diarrea	210	279
Eructos	4	2
Flatulencias	17	19

Fuente: Eudra Vigilance. (2017).

En este caso, al igual que con el Omeprazol, los trastornos gastrointestinales cuentan con un mayor número de reportes. Para el Lansoprazol (ver Tabla 12 y Figura 16), se puede observar que el primer lugar lo ocupa la diarrea con números muy por encima de los otros efectos adversos presentados, seguida por el dolor abdominal, con números importantes.

Por otro lado, los eructos se presentan en una población muy pequeña. Aquí es interesante destacar que los datos entre ambas poblaciones son similares.

Figura 16. Reporte de las alteraciones gastrointestinales causadas por el uso de Lansoprazol.



Fuente: Eudra Vigilance. (2017).

Tabla 14. Reporte sobre las infecciones causadas por el uso de Lansoprazol.

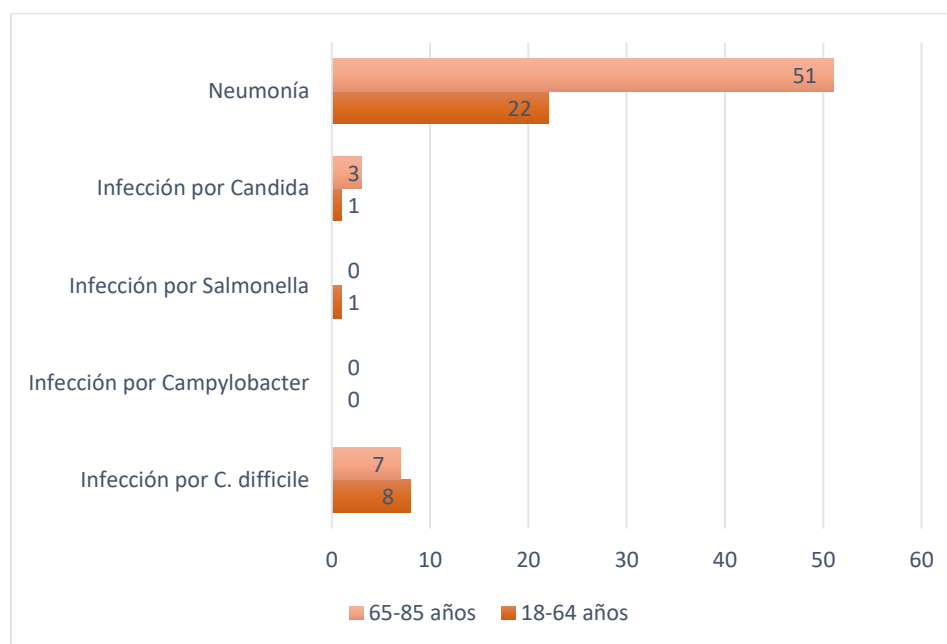
Trastorno/ Grupo etario	18-64 años	65-85 años
Infección por <i>C. difficile</i>	8	7
Infección por <i>Campylobacter</i>	0	0
Infección por <i>Salmonella</i>	1	0
Infección por <i>Candida</i>	1	3
Neumonía	22	51

Fuente: Eudra Vigilance. (2017).

En la Tabla 14 y en la Figura 16 se muestran los resultados de los informes de las infecciones causadas por el uso de Lansoprazol. Los mayores reportes se presentan para neumonía, seguidos del *C. difficile*.

Cabe destacar que, para los otros agentes, *Salmonella*, *Campylobacter* y *Candida*, los reportes son escasos. En cuanto a las infecciones, están presentes en mayor medida entre la población adulta mayor.

Figura 17. Reporte sobre las infecciones causadas por el uso de Lansoprazol.



Fuente: Eudra Vigilance. (2017).

En el caso de las alteraciones musculoesqueléticas, los informes indican que la artralgia y el dolor de espalda muestran números más elevados, para la población adulta se presentan 53 y 33 casos, respectivamente. En la población adulta mayor, hay 20 y 14 reportes, en el mismo orden.

Depresión y ansiedad son las alteraciones psiquiátricas con 63 y 43 resultados en la población adulta y 12 y 7 en la adulta mayor, respectivamente.

Los neoplasmas malignos tienen cinco reportes en la población adulta y uno en la adulta mayor. Las alteraciones del sistema nervioso más representativas son el dolor de cabeza, con 62 y 39 reportes, en la población adulta y en la adulta mayor, respectivamente.

El otro caso es la somnolencia, con 18 y 13 reportes en las poblaciones mencionadas respectivamente y, con respecto a las cutáneas, el eritema presenta 82 y 48 casos.

Pantoprazol

Tabla 15. Cantidad de reacciones adversas presentadas por el Pantoprazol.

Reacción por grupo/ Grupo etario	18-64 años	65-85 años
Alteraciones cardiacas	292	245
Trastornos gastrointestinales	1084	775
Infecciones	308	323
Trastornos musculoesqueléticos	410	266
Neoplasmas	108	87
Trastornos del sistema nervioso	732	506
Trastornos psiquiátricos	496	250
Trastornos cutáneos	936	628

Fuente: Eudra Vigilance. (2017).

En la Tabla 15 se muestran los resultados de los efectos adversos causados por el Pantoprazol, según cada categoría de análisis. Al igual que en las dos moléculas anteriores, los trastornos gastrointestinales ocupan el primer lugar, seguidos por los cutáneos, los del sistema nervioso, psiquiátricos, musculoesqueléticos, infecciones, alteraciones cardiacas y, por último, los neoplasmas. Seguidamente, se presenta un resumen de los principales efectos adversos causados por el Pantoprazol, por cada caso individual y categoría.

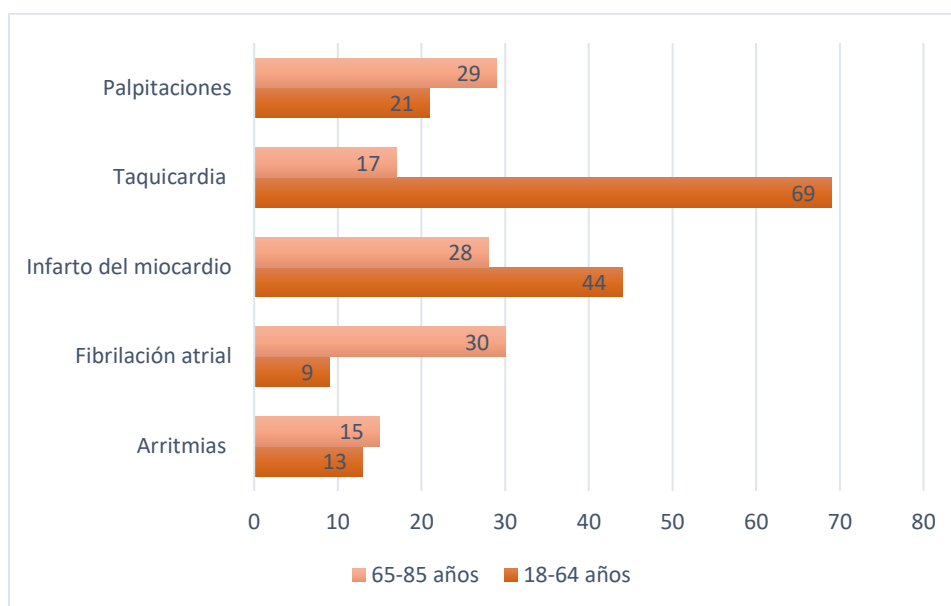
Tabla 16. Reportes presentados para las alteraciones cardiacas causadas por el Pantoprazol.

Alteración/ Rango de edad	18-64 años	65-85 años
Arritmias	13	15
Fibrilación atrial	9	30
Infarto del miocardio	44	28
Taquicardia	69	17
Palpitaciones	21	29

Fuente: Eudra Vigilance. (2017).

En la Tabla 16 y en la Figura 18, se observan los datos de las principales alteraciones cardiacas reportadas para el Pantoprazol. En este caso, muestran que los efectos adversos son principalmente en la población adulta. El primer lugar es ocupado por la taquicardia, cuyo informe muestra que, entre estos efectos, es el que mayor incidencia presenta. Seguidamente, se encuentra el infarto del miocardio con números considerables, estos dos se presentan más en la población adulta. Por último, las arritmias cuentan con menos reportes y números similares entre ambos grupos.

Figura 18. Reportes presentados para las alteraciones cardiacas causadas por el Pantoprazol.



Fuente: Eudra Vigilance. (2017).

Tabla 17. Reporte de las alteraciones gastrointestinales causadas por el uso de Pantoprazol.

Alteración/ Rango de edad	18-64 años	65-85 años
Distensión abdominal	36	21
Dolor abdominal	111	74
Diarrea	158	153
Eructos	6	4
Flatulencias	21	26

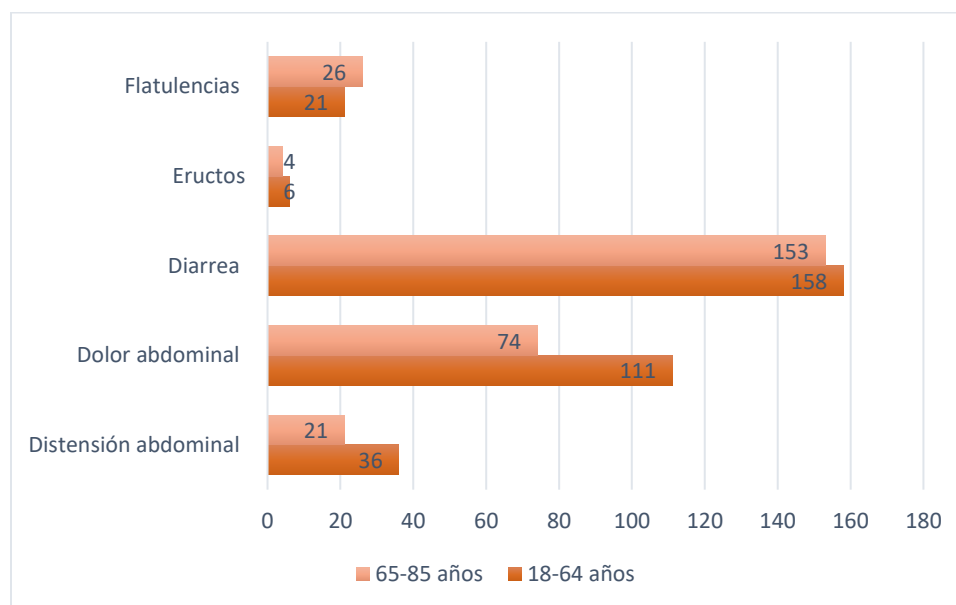
Fuente: Eudra Vigilance. (2017).

Igualmente, los trastornos del tracto gastrointestinal ocupan el primer lugar en número de reportes. La lista es encabezada por la diarrea, seguida del dolor abdominal. Estos dos efectos se presentan en una cantidad considerable de pacientes en tratamiento con IBP, principalmente en la población adulta.

La distensión abdominal y las flatulencias se presentan en una menor medida, con números similares entre ambas poblaciones. Por último, con muy pocos datos, se encuentran los eructos.

En general, todos estos efectos se presentan con mayor incidencia en la población adulta (ver Tabla 17 y Figura 19).

Figura 19. Reporte de las alteraciones gastrointestinales causadas por el uso de Pantoprazol.



Fuente: Eudra Vigilance. (2017).

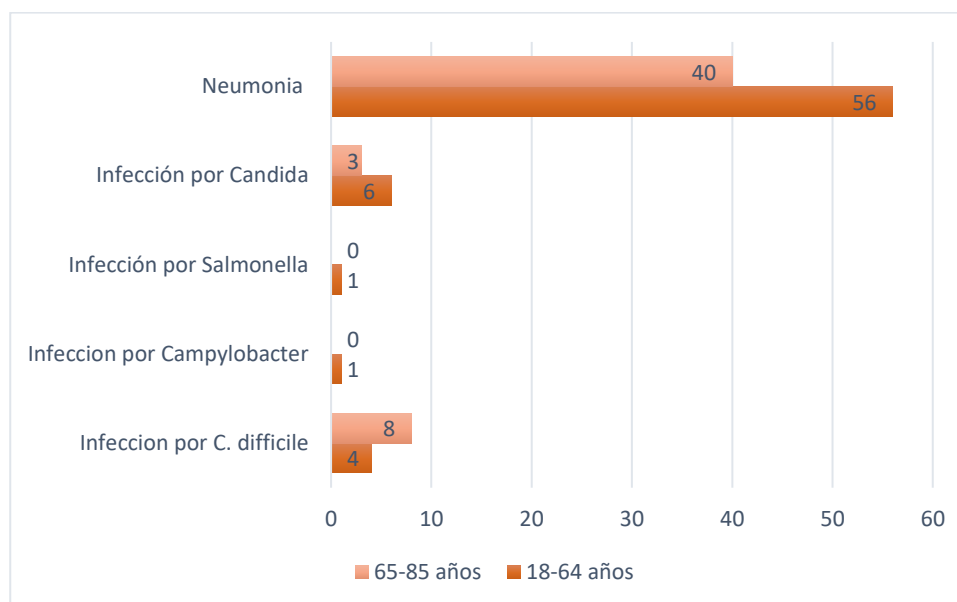
Tabla 18. Reporte de infecciones causadas por el uso de Pantoprazol.

Trastorno/ Grupo etario	18-64 años	65-85 años
Infección por <i>C. difficile</i>	4	8
Infección por <i>Campylobacter</i>	1	0
Infección por <i>Salmonella</i>	1	0
Infección por <i>Candida</i>	6	3
Neumonía	56	40

Fuente: Eudra Vigilance. (2017).

Cuando se trata del reporte de infecciones causadas por el uso de Pantoprazol, nuevamente se muestra que, para esta familia de fármacos, los reportes para neumonía son los más frecuentes en la población adulta. Los otros casos de infecciones presentan bajas incidencias, la más representativa, entre los agentes con pocos reportes, es la causada por el *C. difficile* y, en menor medida, la que causa la *Candida* (ver Tabla 18 y Figura 20).

Figura 20. Reporte de infecciones causadas por el uso de Pantoprazol.



Fuente: Eudra Vigilance. (2017).

La artralgia y el dolor de espalda son las principales alteraciones musculoesqueléticas. Los reportes para este efecto, en la población adulta y adulta mayor son, respectivamente, 68 y 48 casos de artralgia y 52 y 36 para el dolor de espalda.

Dentro de las alteraciones psiquiátricas se encuentran los datos de depresión con 60 reportes en la población adulta y 19 en la adulta mayor, además de los casos de ansiedad, con 80 y 19 casos, respectivamente.

El neoplasma maligno se presentó con 16 casos, de los cuales 12 son para la población adulta y cuatro para los adultos mayores. En el caso de las alteraciones del sistema nervioso, el dolor de cabeza para las poblaciones se dio en 121 y 63 casos, respectivamente y la somnolencia, en 66 y 40 casos, respectivamente. Por último, se resaltan las alteraciones cutáneas, con 94 y 29 reportes de eritema para las poblaciones.

Esomeprazol

Tabla 19. Cantidad de reacciones adversas presentadas por el uso de Esomeprazol.

Reacción por grupo/ Grupo etario	18-64 años	65-85 años
Alteraciones cardíacas	921	649
Trastornos gastrointestinales	2937	1809
Infecciones	1002	667
Trastornos musculoesqueléticos	2066	857
Neoplasmas	783	538
Trastornos del sistema nervioso	2012	112
Trastornos psiquiátricos	1448	553
Trastornos cutáneos	1189	741

Fuente: Eudra Vigilance. (2017).

En la Tabla 19 se presentan las categorías elegidas para los reportes de efectos adversos causados por el uso del Esomeprazol, los cuales incluyen un gran número de incidentes.

Los efectos más representativos son los trastornos del sistema gastrointestinal, en primer lugar, seguidos de los musculoesqueléticos y del sistema nervioso. Los que se presentan en menos medida son los neoplasmas. A continuación, se presentan los reportes de los principales efectos adversos de cada categoría.

Tabla 20. Reportes presentados para las alteraciones cardíacas causadas por el uso Esomeprazol.

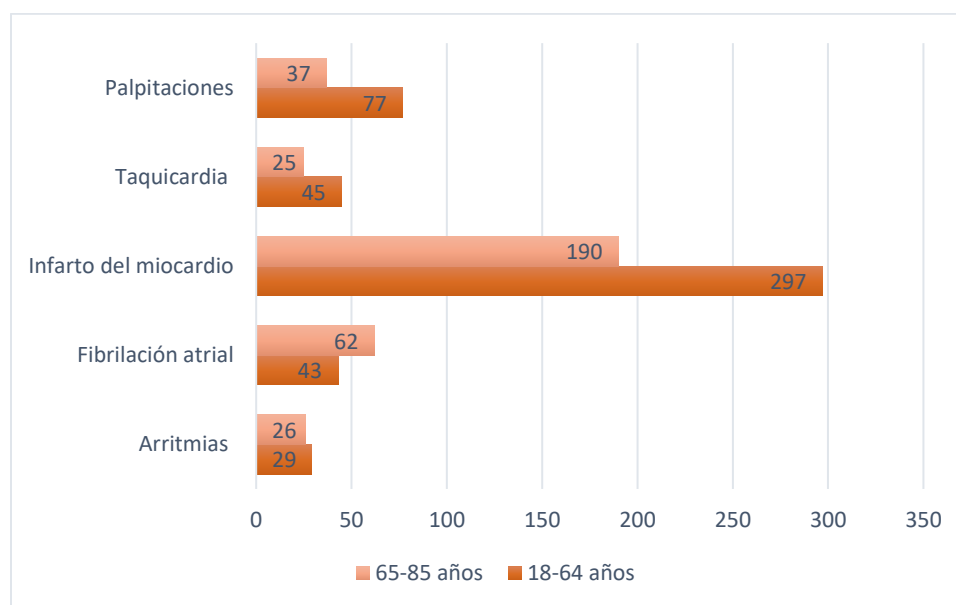
Alteración/ Rango de edad	18-64 años	65-85 años
Arritmias	29	26
Fibrilación atrial	43	62
Infarto del miocardio	297	190
Taquicardia	45	25
Palpitaciones	77	37

Fuente: Eudra Vigilance. (2017).

Los datos presentados en la Tabla 20 y en la Figura 21 corresponden a los eventos reportados a nivel cardiaco por el uso de Esomeprazol. El infarto del miocardio es un efecto con una gran cantidad de reportes, principalmente en la población adulta, con una cantidad significativamente superior.

Las palpitaciones ocupan el segundo lugar, en conjunto con la fibrilación atrial, igualmente, estos efectos se presentan principalmente en la población adulta. Los otros eventos se presentan en menor medida, con números similares entre ambas poblaciones.

Figura 21. Reportes presentados para las alteraciones cardiacas causadas por el uso Esomeprazol.



Fuente: Eudra Vigilance. (2017).

Tabla 21. Reportes presentados para las alteraciones gastrointestinales causadas por el uso de Esomeprazol.

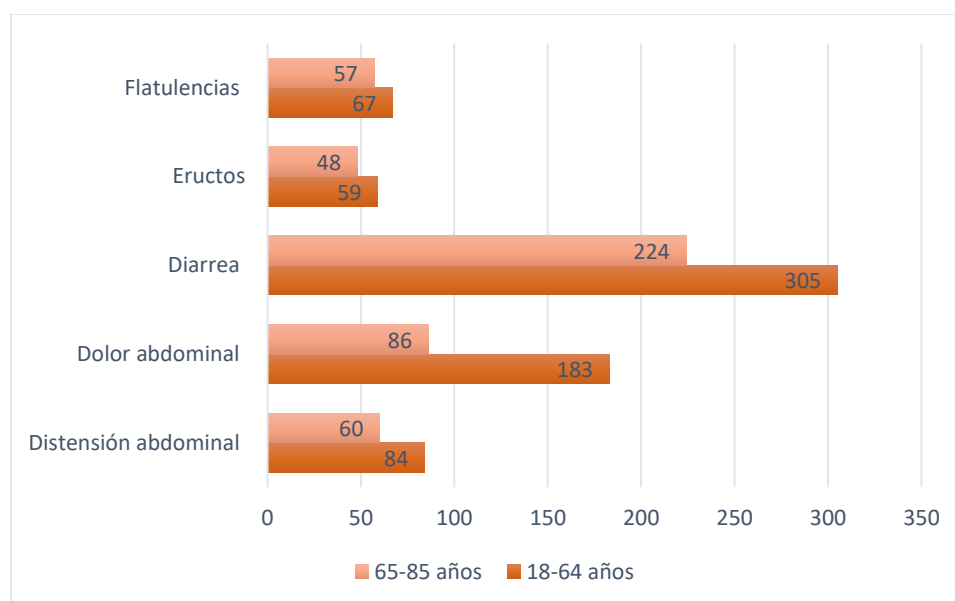
Alteración/ Rango de edad	18-64 años	65-85 años
Distensión abdominal	84	60
Dolor abdominal	183	86
Diarrea	305	224
Eructos	59	48
Flatulencias	67	57

Fuente: Eudra Vigilance. (2017).

Los principales eventos gastrointestinales se ilustran en la Tabla 21 y la Figura 22. El primer lugar, de acuerdo con mayor cantidad de reportes, lo ocupa la diarrea, seguida del dolor abdominal. Estos dos son los casos más representativos en esta categoría, con mayor incidencia entre la población adulta. Los restantes efectos presentan una cantidad de reportes similares.

En el Gráfico 18 se puede observar cómo en los efectos con menos reportes las cifras son semejantes entre la población adulta y la adulta mayor.

Figura 22. Reportes presentados para las alteraciones gastrointestinales causadas por el uso de Esomeprazol.



Fuente: EudraVigilance.

Tabla 22. Reportes presentados para las infecciones causadas por el uso de Esomeprazol.

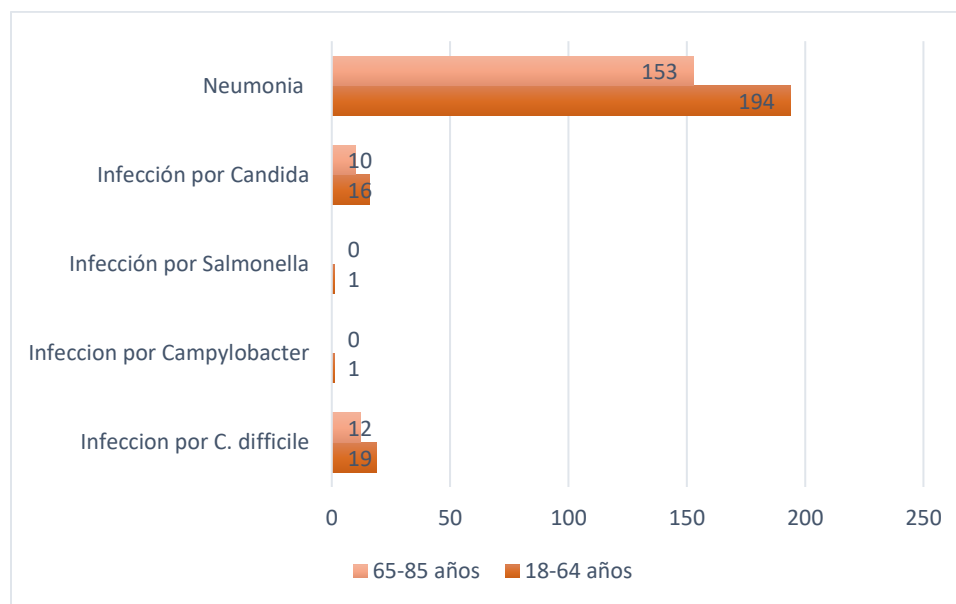
Trastorno/ Grupo etario	18-64 años	65-85 años
Infección por <i>C. difficile</i>	19	12
Infección por <i>Campylobacter</i>	1	0
Infección por <i>Salmonella</i>	1	0
Infección por <i>Candida</i>	16	10
Neumonía	194	153

Fuente: EudraVigilance.

En cuanto a las infecciones causadas por el uso de Esomeprazol, la neumonía tiene una mayor prevalencia, lo mismo ocurre con las otras moléculas.

Las infecciones causadas por *C. difficile* también cuentan con números importantes, solo que la prevalencia es mucho menor al igual que las causadas por *Candida*. En cuanto a la población, los números brindan datos similares para ambas (ver Tabla 22 y Figura 23).

Figura 23. Reportes presentados para las infecciones causadas por el uso de Esomeprazol.



Fuente: EudraVigilance.

En el caso de las alteraciones musculoesqueléticas, los reportes para la artralgia y el dolor de espalda en la población adulta y adulta mayor son, respectivamente, 264 y 83 casos y 242 y 100 casos.

Las alteraciones psiquiátricas esta representadas por la depresión con 572 y 140 reportes en las respectivas poblaciones y la ansiedad, con 252 y 65 casos. Los reportes de neoplasmas benignos constan de 193 casos en adultos y 120 en adultos mayores.

Las alteraciones en el sistema nervioso incluyen la somnolencia, con 76 y 36 casos, en las poblaciones adulta y adulta mayor. Por otra parte, las alteraciones cutáneas son bastante frecuentes, el eritema es el síntoma más representativo en este caso, con 71 y 39 reportes para las poblaciones mencionadas.

De manera general, se destaca que en todas las moléculas descritas, los principales efectos adversos se encuentran a nivel gastrointestinal. El problema más representativo en esta categoría es la diarrea. Las otras dos clasificaciones con mayor número de reportes son los problemas cutáneos, donde el más representativo es el eritema y, por último, los trastornos del sistema nervioso, entre los que destacan la somnolencia y el dolor de cabeza.

El mayor número de reportes de da para las alteraciones gastrointestinales, con la diarrea como más representativo, el segundo caso es para los trastornos cutáneos con el eritema como más representativo y por último los trastornos del sistema nervioso con el dolor de cabeza. Estos efectos se encuentran descritos en el prospecto por lo que se confirma la bioseguridad de este fármaco.

El caso de las alteraciones cardíacas es muy interesante, ya que el Omeprazol, Lansoprazol y Esomeprazol presentan una tendencia similar. Para estos tres medicamentos, el orden en cuanto al número de casos reportados es el siguiente: infarto del miocardio, con mayor número de casos, seguido de palpitaciones, fibrilación atrial, taquicardia y, por último, arritmias.

En el caso del Pantoprazol, este difiere por completo con las moléculas mencionadas, ya que el mayor reporte que se presenta para este fármaco es la taquicardia y los demás no coinciden con el orden anterior.

En el caso de los problemas gastrointestinales, el caso es diferente, las cuatro moléculas presentan el mismo orden en cuanto al número de efectos reportados. El que se presentan en mayor medida es la diarrea, seguida de dolor y distensión abdominal, flatulencias y, por último, eructos.

Es importante recalcar que en los resultados se muestran, para el caso de las infecciones, todas las moléculas muestran una tendencia similar. Hay una baja cantidad de reportes para las infecciones causadas por *Salmonella*, *Campylobacter* y *Candida*. Los reportes varían entre las personas adultas y las adultas mayores. Se puede notar que lo contrario sucede con la neumonía, donde las tasas de incidencia son mucho más elevadas y la relación entre las poblaciones es básicamente uno a uno.

Uno de los aspectos que se debe destacar es que, en los efectos adversos analizados, la relación en su aparición es muy variable entre ambas poblaciones. No tienen una tendencia establecida, por ejemplo, algunos aparecen más en la población adulta y otros, más en la adulta mayor.

Todas las moléculas cuentan con una cantidad significativa de reportes, principalmente en la población adulta, la cual se revisa en este estudio. Sin embargo, se adjuntaron los reportes de la población adulta mayor, ya que tiene documentado un número significativo de reportes. Como se puede ver, ninguna molécula está exenta de mostrar algún tipo de reacción no deseable.

Los datos que se incluyen en esta base son únicamente provenientes de los casos individuales reportados por las personas consumidoras de los fármacos, quienes experimentaron algún tipo de efecto contrario a lo que deseaban. Aquí no se incluyen los datos provenientes de los estudios clínicos realizados por las diversas instituciones.

Sin embargo, en la base de datos europea de informes de presuntas reacciones adversas, hacen una importante aclaración: los datos que allí se muestran son simples sospechas. Ellos resaltan que la información sobre efectos no deseables que ellos brindan puede o no estar relacionada con el uso de esos fármacos; para determinar esta relación, se requiere un seguimiento posterior a esos pacientes para concretar si realmente se da esa asociación, ya que pueden ser ocasionados por otros factores.

Una de las sugerencias que resaltan es que, para establecer una incidencia de efectos adversos, se debe tomar en cuenta el punto anterior, con el fin de establecer si son atribuibles al fármaco. Por otra parte, tienen que tener un dato aproximado de la cantidad de personas que lo utilizan y, por último, tomar en cuenta el tiempo que lleva en el mercado.

Uno de los aspectos más importantes resaltados por esta institución es que la mayoría de las personas a las cuales se les administra alguna de las moléculas de IBP no muestran ningún efecto adverso. Esta es una característica que resalta la bioseguridad de estos fármacos para ser utilizados con la población.

Es importante mencionar que la Unión Europea posee una gran cantidad de habitantes y, basados en este dato y los mostrados, los problemas causados por acidez gástrica afectan a la mayoría de la población adulta y, por esto, son de fármacos más vendidos a nivel mundial. Como la cantidad de reportes para estos fármacos es mínima, se confirma su bioseguridad.

CAPÍTULO V. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES.

En este apartado se exponen las conclusiones más relevantes de la investigación, lo que se logró después de la revisión bibliográfica sobre la bioseguridad de los IBP y las recomendaciones para que futuras investigaciones mejoren muchos aspectos que en el presente estudio implicaron limitaciones.

Conclusiones

La conclusión principal en este estudio fue que los IBP se consideran fármacos bioseguros y efectivos para ser utilizados en la población adulta con los efectos adversos descritos en el prospecto y sin riesgo de efectos adversos severos, tales como, Alzheimer, Pólipos Fúndicos o Tumores carcinoides.

Las enfermedades gastrointestinales causadas por la acidez gástrica presentaron un notable incremento en los últimos años, esto causó que se dispararan las ventas y el uso de los IBP. Esa sobreutilización, sumada a los errores de medicación, es la principal causa que altera la bioseguridad de dichos fármacos.

Para que un IBP sea bioseguro, depende directamente de su uso adecuado, el cual, a su vez, es dependiente de una prescripción e instrucciones de uso correctas, además de que se encuentre en las condiciones adecuadas.

Los supuestos efectos adversos graves que se le atribuyen al uso de los IBP son: infecciones, déficit de calcio, vitamina B₁₂ y magnesio, Alzheimer, tumores carcinoides y pólipos fúndicos. De estos únicamente se destaca el déficit de magnesio, para el cual la FDA envió una nota informativa como precaución. Sin embargo, no se comprobó, ni se estableció la relación de alguno con el uso de IBP; son simples sospechas no confirmadas.

La relación con los efectos adversos graves todavía no ha sido instaurada, por lo que no se puede establecer una incidencia de estos efectos, los cuales se atribuían al uso de tales fármacos. Los efectos adversos generalmente presentados por los IBP son los descritos en el prospecto, los cuales no son graves y son de fácil resolución.

La interacción con Clopidogrel tiene un mecanismo establecido, la FDA y la EMEA indican que se debe evitar el uso concomitante con los IBP y, cuando sea estrictamente necesario, utilizar Esomeprazol o Pantoprazol que utilizan vías alternas.

El 100% de los estudios analizados coinciden con que los IBP son fármacos bioseguros, que no comprometen la salud de paciente cuando son utilizados en la población adulta, independientemente de si es una terapia a corto o largo plazo.

El Esomeprazol es la molécula que presenta mejores resultados en la erradicación de *Helicobacter pylori* en la triple terapia, ERGE, esofagitis erosiva, úlcera péptica, inhibición de la secreción gástrica de manera más rápida y, por último, mantiene el pH superior a cuatro por más de 14 horas. El Lansoprazol, Pantoprazol y Omeprazol presentan tasas de efectividad similares entre sí: un 80%.

Las categorías más representativas que presentaron reportes de efectos adversos en farmacovigilancia en las moléculas de los IBP fueron: alteraciones cardíacas, trastornos gastrointestinales, infecciones, trastornos musculoesqueléticos, neoplasmas, trastornos del sistema nervioso, psiquiátricos y cutáneos.

Para el Omeprazol y el Lansoprazol, los efectos adversos con mayor cantidad de reportes fueron: infarto del miocardio, diarrea, neumonía, artralgia, depresión, dolor de cabeza y eritema. En el caso del Pantoprazol fueron: taquicardia, diarrea, neumonía, artralgia, depresión, dolor de cabeza y eritema y, por último, para el Esomeprazol: infarto del miocardio, diarrea, neumonía, artralgia, depresión, somnolencia y eritema.

La cantidad de efectos adversos reportados en la Eudra Vigilance (2017) para estos fármacos es muy baja y son simples sospechas no demostradas. La bioseguridad que demuestran estas moléculas al ser utilizadas en la población adulta es muy alta.

A pesar de tomar una gran cantidad estudios de diversas bases de datos e, incluso, reportes de efectos adversos para analizarlos, no hay forma de establecer una relación concluyente entre los efectos secundarios graves mencionados y el uso de los IBP. Esto, debido a que ningún estudio contaba con las bases suficientes y generalmente son observacionales.

Uno de los aspectos que más influyen para que esta información se difunda son las noticias amarillistas que aparecen, las cuales llevan las cosas a otro nivel, más allá de lo que realmente son, cuando no tienen respaldo alguno para comprobar esa información.

El personal que labora en el ámbito de la salud se ve envuelto en este tipo de noticias, debido a que la manera en la cual son publicadas es muy contundente e impactante, por lo tanto, resultan creíbles; esta es la razón por la cual las personas se dejan envolver por ese tipo de información divulgada como cierta.

Esta tesis sirve para desmentir todo tipo de información errónea con respecto a los posibles efectos secundarios graves que se le atribuyen al uso de IBP. Con la información presentada en esta investigación, los profesionales pueden utilizar esos fármacos con seguridad en sus pacientes, ya sea en terapias a corto o largo plazo, para las indicaciones establecidas. En este documento se presenta la información necesaria para descartar todas las publicaciones que hablan sobre dichos efectos, las cuales no cuentan con bases clínicas relevantes.

Los datos encontrados permiten concluir que los IBP son fármacos bioseguros con una cantidad de efectos adversos muy baja, descritos en el prospecto, por lo tanto, son esperables.

Por otra parte, descarta la posibilidad de la aparición de cualquier efecto severo, lo que permite utilizar cualquier molécula de esta familia de fármacos sin ningún problema en la población adulta, ya que su efectividad y seguridad han sido debidamente comprobadas y la salud del paciente no se ve comprometida.

Recomendaciones

En este apartado se presentan las principales recomendaciones para las diversas áreas, basadas en las deficiencias encontradas durante la presente investigación. El fin es que los estudios que se vayan a llevar a cabo no se topen con las limitaciones encontradas aquí.

Primeramente, la principal recomendación es elaborar estudios prospectivos y controlados, que permitan obtener datos clínicos importantes, los cuales brinden resultados confiables. Además,

los estudios se deben realizar con muestras de población suficientes, para obtener resultados estadísticamente significativos.

Por otra parte, los investigadores deben tomar en cuenta todos los posibles factores de confusión que puedan influir sobre los resultados, ello implica evitar posibles alteraciones cuando se reporten. Aquí es importante tomar en cuenta los factores de riesgo que presentan los pacientes.

En cuanto a la Eudra Vigilance, los reportes de farmacovigilancia serían más provechosos si los brindaran por intervalos de edad más pequeños, para tener una noción clara de cuál es la población más afectada por este tipo de reacciones y tratar de establecer una causa.

Relacionado con el punto anterior, todos los profesionales en el área de salud, de todos los países, deben realizar los reportes de las reacciones adversas que los pacientes les informen, incluyendo las características relevantes, para que estos datos tengan un análisis correcto.

La mayoría de los metaanálisis son a partir de estudios observacionales, es importante que, cuando se realicen, los investigadores utilicen estudios clínicos, además de tratar de que sean lo más homogéneos posibles, para que los resultados sean completamente válidos.

Un punto importante por destacar es el control de reportes a nivel nacional. No se pueden obtener datos nacionales sobre incidencia de reacciones adversas, ya que no todos se encuentran disponibles en la base de datos del Ministerio de Salud, este es el caso de los IBP, por lo tanto esta entidad debe realizar los reportes por moléculas para ver el impacto de estos fármacos a nivel nacional.

El farmacéutico debe participar activamente en la lucha por el uso correcto de los medicamentos. Ya que este es uno de los factores que más altera la bioseguridad de estos medicamentos.

Para los investigadores a nivel nacional, una vez que se tenga información completa sobre los reportes en nuestro país, es importante realizar estudios en esa área, para determinar cómo afectan dichos fármacos a la población costarricense.

En cuanto a la Universidad Internacional de las Américas, es importante que enriquezca la base de datos con estudios nuevos y que, además, encuentre una cantidad elevada de ellos.

Para los profesionales, es importante que analicen los estudios para no hacer relaciones de efectos adversos con algunos medicamentos ni divulgar esta información como si fuera verdadera, cuando no se cuenta con el respaldo suficiente.

El Colegio de Farmacéuticos debe trabajar en conjunto con el Ministerio de Salud en el tema de farmacovigilancia, para implementar un mejor programa, con un seguimiento mejorado que aporte más datos sobre los reportes nacionales, esto permitirá realizar estudios en el área.

Por otra parte, el Colegio de Farmacéuticos y el Ministerio de Salud también deberían incluir programas de educación sobre el uso de los medicamentos, para que las personas no los utilicen irracionalmente. Además, hay que brindar la información suficiente para que los pacientes sepan que deben reportar cualquier efecto indeseable a los profesionales en salud durante su uso.

Por último, la recomendación más relevante es darle seguimiento a este estudio, para adjuntar los nuevos datos que se obtengan a través del tiempo e ir obteniendo mejores resultados y, por lo tanto, conclusiones importantes.

REFERENCIAS

- Abdo, J., Higuera, F., Salas, F., Servín A., Pérez, J. y Pérez, E. (2014). Efectos sobre la mucosa gástrica y reporte de efectos adversos secundarios en consumidores crónicos de inhibidores de bomba de protones. *Revista Médica del Hospital General de México*, 77(1), 11-16.
- Abraham, Neena. (2012). Proton pump inhibitors: potential adverse effects. *Gastroenterology*, pp. 615-620.
- Argila, C. (2011). [Security of proton pump inhibitors]. *Revista Española de Enfermedades Digestivas: Órgano Oficial de la Sociedad Española de Patología Digestiva*, 103(2), 98.
- Argüello, M., Dima, G., Lasa, J., Peralta, D., Senderovky, M. y Soifer, L. (2014). Impacto del uso de inhibidores de la bomba de protones sobre el perfil fermentativo intestinal: Un estudio de tipo caso-control. *Acta de Gastroenterología Americana*, vol. 44. 205-209.
- Aguilera, L., Álvarez, A., Andrade, R., Argüelles, F.C., Bao, F., Castro, M., Coba, C., Giganto, F., Júdez, J., Linares, A., Ortega, A., Rodríguez, E., Rodríguez y Vera, I. (2016). Efectos adversos de los inhibidores de la bomba de protones: revisión de evidencias y posicionamiento de la Sociedad Española de Patología Digestiva. *Revista Española de Enfermedades Digestiva*. 207-224.
- Aguilera, L., Albillos, M y Argila, C. (2016) Consideraciones prácticas en el manejo de los inhibidores de la bomba de protones. *Revista Española de Enfermedades Digestivas*. 145-153
- Ally, M., Veereppan, G., Maydonovitch, C., Duncan, T., Perry, J., Osgard, E. y Wong, R. (2009). *Chronic proton pump inhibitor associated with increased development of fundic gland polyps*. Gastroentology Service, Department of Medicine, pp. 2617-2622.
- Artola, S., Gómez, M., Palencia, E. y Rodríguez, I. (2011). Inhibidores de la bomba de protones y riesgo de infección. *Revista Española de Quimioterapia*, 24(1), 4-12.
- Avendaño, J. (2016). Administración de inhibidores de la bomba de protones como factor de riesgo de infección por *Clostridium difficile*: ¿mito o realidad? *Medicina Interna de Mexico*, 32(5), 561-568.

- Azaña, D., Egoavil, M., de los Ríos, R. y Soto, L. (2012). Sensibilidad de la biopsia gástrica en la detección de *Helicobacter pylori* en pacientes en tratamiento con inhibidores de la bomba de protones. (Spanish). *Revista Médica Herediana*, 23(1), 11-15
- Barrett, K., Barman, M., y Boitano, S. (2013). *Ganong Fisiología Médica* (24ª ed.). México, D.F., MX: McGraw-Hill Interamericana.
- Bethencourt, M., Hernández, C., Hernández, H., Henríquez, S., Rodríguez, V., Santana, S. y Tejada, G. (2015). Uso inadecuado de inhibidores de la bomba de protones y riesgo de fractura por fragilidad. Estudio preliminar. *Journal Of Osteoporosis & Mineral Metabolism / Revista de Osteoporosis y Metabolismo Mineral* (edición española), 7(4), 107-111.
- Blanco, J. y Cabalceta, R. (2015). *Indicaciones, uso y abuso de los inhibidores de la bomba de protones (IBP) en la provincia de Guanacaste en el periodo de junio a setiembre del 2015* (Tesis Licenciatura). Costa Rica: Universidad Iberoamericana,
- Bonnardeaux, D., López, P., Mansilla, S. y Neira, M. (2013). Inhibidores de la bomba de protones: estudio de prescripción. en una unidad de recuperación funcional. *Revista Española de Geriatría y Gerontología*. Sección clínica. 269-271.
- Brunner, G., Athman, C. y Schneuder. (2012). Estudio abierto a largo plazo: Seguridad y eficacia de la terapia de mantenimiento continua con Pantoprazol durante 15 años en pacientes con enfermedad péptica grave. *Alimentary Pharmacology y Therapeutics*, pp. 37-47.
- Burgos, H. (2014). Antiácidos. Sociedad Argentina de Gastroenterología. *Acta Gastroenterológica Latinoamericana*, Vol. 44. Buenos Aires, Argentina. 33-34
- Calvache, C., Diaz, D., Hernandez, W., Maldonado, L., y Torres, S.(2016). Descripción del uso de medicamentos gastroprotectores en pacientes con polifarmacia en una población colombiana, a partir de bases de datos transaccionales. *Revista Colombiana de Gastroenterología*, 31(2), 102-110.
- Camacho, R., y Rodríguez, A. (2013). Uso de los inhibidores de bomba de protones intravenosos en el Hospital Universitario de San Ignacio (HUSI). *Universitas Médica*, 54(2), 157-164
- Campos, M., y Villegas, Y. (2013). *Principales efectos adversos e interacciones de los medicamentos inhibidores de la bomba de protones, en su uso crónico en pacientes de 45-*

70 años, en la provincia de Alajuela, de los meses de abril a junio del 2013 (Tesis Licenciatura). Costa Rica: Universidad Iberoamérica.

Cardona, J., Machado, J., Medina, A. y Rodríguez, J. (2016). Efectos adversos a largo plazo de los inhibidores de la bomba de protones. Perspectiva desde la medicina basada en la evidencia. *Revista Colombiana de Gastroenterología*, 31(4), 403-408.

Cantillano, S., Casasola, J. y Rivera, D. (2013). Hipomagnesemia asociada con inhibidores de bomba de protones. *Medicina Interna de México*, 62-66.

Castro, L., Argila, M. y Albillos, A. (2016). *Consideraciones prácticas en el manejo de los inhibidores de la bomba de protones*, 145-153

Cienfuegos, A. (2010). Secreción gástrica e inhibidores de bomba de protones. *Revista Colombiana de Gastroenterología*, 25(1), 94-98

Chabner, B. y Knollman, B. (2012). Goodman y Gilman Las bases de farmacológicas de la terapéutica (12ª ed.). México, D.F.: McGraw-Hill Interamericana.

Coba, C., Argüelles, F., Argila, C., Júdez, J., Linares, A., Ortega, A., Rodríguez, E., Rodríguez, M., Vera, I., Aguilera, L., Álvarez, A., Andrade, R., Bao, F., Castro, M. y Giganto, F. (2016). Efectos adversos de los inhibidores de la bomba de protones: revisión de evidencias y posicionamiento de la Sociedad Española de Patología Digestiva. *Revista Española de Enfermedades Digestivas*, pp. 207-224.

Defilippi, C. (2014). Antagonistas de receptores H₂. *Acta gastroenterológica Latinamericana*. 44 (2); 35-38

Den, W., Groeneveld, W, Ruijter, W., Souverijn, J., Cessie, S., Assedelft, W y Gussekloo, J. (2008). Long-term use of proton inhibitors and vitamin B12 status in the elderly individuals. *Aliment pharmacological*, pp. 491-497

Divins, M. (2015). Control de la acidez gástrica. *Información de Mercado*. 18-22

Divins, M. (2014). Antiácidos y antiúlcerosos. *Farmacia Profesional*. 26-31

- Espinoza, K., Loayza, W. y Valdez, B. (2014). Cuestionario Carlsson-Dent y prueba terapéutica con inhibidor de bomba de protones en la enfermedad por reflujo gastroesofágico. (Spanish). *Gaceta Médica Boliviana*, 37(1), 15-19.
- Espugles, J., Martí, M. y Ponce, J. (2006). *Seguridad de la utilización de los inhibidores de la bomba de protones*. Departamento de Farmacología. Facultad de medicina. Universidad de Valencia, pp.790-795.
- European Medicine Agency (2017). *Reporte de efectos adversos de la EudraVigilance*. Recuperado de: http://www.adrreports.eu/es/search_subst.html#
- Food and Drug Administration (2017). *Reporte de efectos adversos*. Recuperado de: <https://www.fda.gov/aboutfda/enespanol/>
- García, J. (2007). ¿Qué debemos conocer de los inhibidores de bomba de protones, para su uso en las unidades de dolor? *Revista Sociedad Española de Dolor*, pp. 501-507
- García, J., y Hurlé, J. (2013). *Anatomía Humana*. Madrid, ES: McGraw-Hill España.
- García, M., Martínez, A. y Nieva, M. (2012). Uso inapropiado de la terapia antisecretora gástrica en Urgencias. *Archivos de Medicina de Urgencia de México*, 4(1), 6-12.
- Galindo, R., Martínez, E. y Frati, A. (2005). Análisis de costo-efectividad de los inhibidores de bomba de protones en el tratamiento de la enfermedad por reflujo gastroesofágico. *Medicina Interna de México*, pp. 347-354.
- Goldstein, F., Steenland, K., Zhao, L., Wharton, W., Levey, A., Hajjar, I. (2017). Proton pump inhibitors and risk of mild cognitive impairment and dementia. *The American Geriatrics Society*, pp. 2-6.
- Gomm, W., Holt, K., Thomé, F., Broich, K., Wolfgang, M., Fink, A., Doblhammer, G. y Haenisch, B. (2015). *Association of Proton Pump Inhibitors With Risk of dementia a Pharmacoepidemiological Claims Data Analysis*.
- Grossman, S. y Mattson, C. (2014). *Porth Fisiopatología* (9ª edición). Lippincott Editorial.
- Guillen, D. (2001). *Problems associated with the clinical use of proton pump inhibitors*. *Department of Medicine and Therapeutics*, The University of Glasgow, pp 281-286.

- Hani, A. C., Galindo, A., Leguizamo, A., Maldonado, C., David, P. H., Costa, V. y Sabbagh, L. (2015). Guía de práctica clínica para la enfermedad por reflujo gastroesofágico. (Spanish). *Revista Colombiana de Gastroenterología*, 301-8.
- Hernández, R., Fernández, C. y Baptista, P. (2014). *Metodología de la investigación* (6ª edición). México D.F.: McGraw-Hill/Interamericana Editores, S.A. de C.V.
- Higuera, F., Servín, A., Salas, F., Pérez, E., Pérez, L. y Abdo, J. (2014). Efectos sobre la mucosa gástrica y reporte de efectos adversos secundarios en consumidores crónicos de inhibidores de bomba de protones. *Revista Médica Del Hospital General de México*, pp.11-16
- Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos (2017). *Reportes de efectos adversos*. Recuperado de: <https://www.invima.gov.co>
- Ira, S. (2014). *Fisiología humana* (7ª ed.). Madrid, ES: McGraw-Hill España.
- Jalving, M., Koornstra, J., Weeseling, J., Boezens, M., Jong, S. y Kleibeuker, J. (2006). Increased risk of fundic gland polyps during long term proton pump inhibitor therapy. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*, pp. 1341-1348.
- Jianu, C., Fossmark, R., Viset, T., Qvigstas, G., Sordal, O. Marvik, R. y Waldum, H. (2012). Gastric carcinoid after long-term use of proton pump inhibitor. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*, pp. 1-6.
- Juntunen, H., Tapaile, H., Tanskanen, A., Tolppanen, A., Tiihonen, J., Hartikainen, S. y Tiihonen, M. (2017). Long-term use of proton pump inhibitors among community-dwelling persons with and without Alzheimer's disease. *European J Clin Pharmacol*, pp. 2273-2278.
- Ko, Y., Tang, J., Sanagapalli, S., Sik, B. y Leong, R. (2015). Safety of proton pump inhibitors and risk of gastric cancers-review of literature and pathophysiological mechanism. *Expert opinion on drug safety*, pp 1-22.
- Kuller, L. (2016). Do proton pump inhibitors increase the risk of dementia? *Jama Neurology*, pp. E1.

- Loayza, W., Claros, G. y Valdez, B. (2014). Cuestionario Carlsson-Dent y prueba terapéutica con inhibidor de bomba de protones en la enfermedad por reflujo gastroesofágico. *Gac Medica de Bolivia*, pp. 15-19.
- Losantos, M. (2011). *Fuentes de información: tipos y características*. Curso Fuentes de información para la atención al público: Documentalistas de Catalunya, 1-8.
- Luja, R., y Aldape, F. (2010). *Nociones de anatomía humana* (3a. ed.). México, D.F., MX: Instituto Politécnico Nacional.
- Manterola, C. (2016). *Enfermedad por reflujo gastroesofágico*. Departamento de Cirugía, Universidad de Temuco, Chile.795-809.
- Martí, C, M., Martí, M, M., Ríos, C., Polo, M. y Espugles, J. (2013). Inhibidores de la bomba de protones y la homeostasis del calcio. *Revista Cubana de Investigaciones Biomédicas*, pp. 431-444. (Martí C., Martí M., Ríos, Polo y Espugles, 2013, pp. 431-444).
- Martin, F., Chenevix, G. y Yeomans, N. (2016). Systematic review with meta-analyses fundic gland polyps and proton pump inhibitors. *Aliment Pharmacol Therapy*, pp. 1-11.
- Martínez, I., Coy, V. y Otero, W. (2010). *Inhibidores de la bomba de protones y clopidogrel: Evidencia de interacción farmacológica de gran impacto clínico*. Asociaciones colombianas de gastroenterología, pp. 68-76.
- Martini, F., Tallitsch, R. y Timmons, M. (2009). *Anatomía humana*. Madrid: Pearson Education.
- Metz, D. (2008). Long-term use of proton pump inhibitor therapy. *Gastroenterología y Hepatología* volume 4, pp. 322-325.
- Midori, P. y Lozano, J. (2016). Efectos a largo plazo del uso crónico de los inhibidores de la bomba de protones. *MEDFAMOUJ*.
- Oscanoa, T. (2011). Seguridad de los inhibidores de bomba de protones. *Revista de Gastroenterología de Perú*, pp.49-55
- Osorio, A., Otero, W. y Gómez, M. (2014). Utilización de AINES y uso de IBP profilácticos en pacientes de medicina interna. *Asociaciones colombianas de gastroenterología, endoscopia digestiva, colonproctología y hepatología*, pp. 125-130.

- Lay, W., Pérez, A., Ramos, Y. y Quintanilla, B., (2008). Acidez gástrica, *Helicobacter pylori* y giardiasis en pacientes con síndrome ulceroso. Informe preliminar. *Revista Cubana De Medicina Militar*, 37(4), 68-75.
- Palencia, E., Artola, S., Rodríguez, E., y Gómez, L. (2011). Inhibidores de la bomba de protones y riesgo de infección. (Spanish). *Revista Española de Quimioterapia*, 24(1), 4-12.
- Quintana, M., Otero, W. y Melgar, C. (2009). Inhibidores de la bomba de protones y riesgo de osteoporosis. *Asociaciones colombianas de gastroenterología, endoscopia digestiva, colonproctología y hepatología*, pp. 169-179.
- Raña, R. (2011). Efectos adversos y falla a los inhibidores de bomba de protones. *Revista de gastroenterología de México*, pp. 49-52.
- Sánchez, A. (2008). Uso crónico de inhibidores de la bomba de protones y riesgo de fracturas. (Spanish). *Actualizaciones en Osteología*, 4(3), 131-133.
- Sanz, J. B. (2012). Inhibidores de la bomba de protones. (Spanish). *AMF: Actualización en Medicina de Familia*, 8(4), 218-220.
- Scheiman, J., Devereaux, P., Herlitz, J., Katelaris, P., Lanas, A., Veldhuyzen, S., Naucler, E. y Svedberg, L. (2011). *Prevention of peptic ulcers with Esomeprazole in patients at risk of ulcer development treated with low-dose acetylsalicylic acid: a randomised, controlled trial (OBERON)*. US National Library of Medicine National Institutes of Health, pp.797-802
- Sircar, S. (2012). *Fisiología humana*. México, D.F., MX: Editorial El Manual Moderno.
- Sueiro, J., García, Y., Chuclá, T., Durán, C., Fernández, J., Méndez, J., Paz, A., Portela, M., Pía, A., Portela, M., Puime, P., Rodríguez, C., Santos, A. y López, D. (2013). *Selección de un inhibidor de la bomba de protones*. Comisión de Farmacia y Terapéutica de la Gerencia de Atención primaria de Santiago de Compostela, pp. 1-6.
- Orellana, D., Trávez, M., Urgilez, G. y Villavicencio, J. (2016). *Estudio Transversal: Prescripción, Consumo y Automedicación de Inhibidores de Bomba de Protones en Pacientes de Atención Primaria del Azuay*, 18-22.

- Tapaile, H., Tolppanen, A., Tiihonen, M., Tanskanen, A., Lic, A., Tiihonen, J., Hartikainen, S. (2017). No association between proton pump inhibitor use and risk of alzheimer´s disease. *Am Journal Gastroenterol Advance Online Publication*, pp. 1-7.
- Tresguerres, Á., y López, A. (2009). *Anatomía y fisiología del cuerpo humano*. Madrid, ES: McGraw-Hill España.
- Vera, S., Martín, E., Calvo, L., Hernández, D, Saavedra, P., Gómez, M. y Sosa, M. (2015). Uso inadecuado de inhibidores de bomba de protones y riesgo de fractura por fragilidad. Estudio preliminar. *Revista de Osteoporosis*, pp. 107-111.
- Vergaras, J. (octubre, 2014). *Nota informativa Inhibidores de bomba de protones: Comunicación de seguridad*. Dirección Nacional de Farmacia y Drogas, Centro Nacional de Farmacovigilancia de Panamá, pp.1.
- Zamora, R. (2015). Reflujo gastroesofágico, características generales y modelos experimentales. *Revista CENIC*, Volumen 46. 25-41