



FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE

TRABAJO FIN DE GRADO

**TÍTULO: USO DEL OMEPRAZOL EN PACIENTES
MAYORES DE 60 AÑOS**

Autor: Blanca Iturbe Sanz

Fecha: 30/06/2020

Tutor: Beatriz Rubio Cebrián

ÍNDICE:

RESUMEN	2
INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES.....	3
OBJETIVOS	5
METODOLOGÍA.....	5
RESULTADOS	5
UTILIZACIÓN DEL OMEPRAZOL EN ESPAÑA	5
CARACTERÍSTICAS GENERALES DEL FÁRMACO	6
Farmacocinética:.....	6
Farmacodinamia:	7
Indicaciones:	8
Posología recomendada:	8
ASOCIACIÓN A OTROS FÁRMACOS	9
INTERACCIONES CON OTROS FÁRMACOS.....	11
EFECTOS SECUNDARIOS MÁS FRECUENTES EN PACIENTES MAYORES DE 60 AÑOS.....	12
DESPRESCRIPCIÓN DE OMEPRAZOL EN PACIENTES MAYORES DE 60 AÑOS.....	14
DISCUSIÓN.....	15
UTILIZACIÓN DEL OMEPRAZOL EN ESPAÑA	15
CARACTERÍSTICAS GENERALES DEL FÁRMACO	15
ASOCIACIÓN A OTROS FÁRMACOS	16
INTERACCIONES CON OTROS FÁRMACOS.....	17
EFECTOS SECUNDARIOS MÁS FRECUENTES EN PACIENTES MAYORES DE 60 AÑOS.....	19
DESPRESCRIPCIÓN DE OMEPRAZOL EN PACIENTES MAYORES DE 60 AÑOS.....	20
CONCLUSIONES	20
BIBLIOGRAFÍA	22

RESUMEN

El omeprazol es uno de los fármacos de mayor consumo en España, especialmente entre las personas mayores de 60 años. Este fármaco muchas veces es prescrito sin una indicación clara o sin duración de tratamiento determinada. El objetivo principal de este trabajo es saber cómo afecta la administración de omeprazol a personas mayores de 60 años que no precisen de su tratamiento, y determinar estrategias para su desprescripción. Para ello, se ha realizado una revisión bibliográfica a través de diversas fuentes que recogen artículos de carácter científico, así como manuales de indicadores o guías farmacoterapéuticas de hospitales españoles. Se han analizado las características inherentes al fármaco como son su farmacocinética, farmacodinamia, indicaciones y posología, y cómo estas se ven modificadas en personas de edad avanzada. Además, se ha estudiado la relación beneficio-riesgo que comparte con fármacos a los que normalmente es asociado y sus interacciones farmacológicas más representativas en este grupo de pacientes polimedicados. Por último, se ha hecho una revisión de los efectos secundarios más comunes como son la hipomagnesemia, riesgo de fracturas, infecciones entéricas y nefritis intersticial aguda; y estrategias que se plantean para los casos en los cuales la desprescripción del fármaco se valore como necesaria. Como conclusión se observa que una prescripción que no se acoja a las indicaciones de la ficha técnica del fármaco en este grupo de pacientes tiene más riesgos que beneficios por lo que será recomendable proponer la desprescripción siguiendo unas pautas establecidas.

Palabras clave: omeprazol, IBPs, paciente polimedicado, AINEs, desprescripción, interacciones

ABSTRACT

Omeprazole is one of the most widely consumed drugs in Spain, especially among people over 60 years old. This drug is often prescribed without a clear indication or without a determined duration of treatment. The main objective of this work is to know how the administration of omeprazole affects people over 60 years old who do not require its treatment, and strategies for its deprescription. A bibliographic review has been carried out through sources that collect scientific articles, as well as indicators manuals or pharmacotherapeutic guides from Spanish hospitals. The inherent characteristics of the drug have been analysed, such as its pharmacokinetics, pharmacodynamics, indications and dosage, and how these are modified in elderly patients. Also, the benefit-risk relationship it shares with drugs to which it is normally associated and its most representative pharmacological interactions in this group of polymedicated patients have been studied. Finally, a review of the most common side effects such as hypomagnesemia, risk of fractures, enteric infections, and acute interstitial nephritis has been made; and strategies that are proposed for cases in which drug deprescription is assessed as necessary. As a conclusion, it is observed that a prescription that does not fulfil with the indications of the technical specifications of the drug in this group of patients has more risks than benefits, so it will be prudent to propose the deprescription following established guidelines.

Keywords: omeprazole, IBPs, polymedicated patient, NSAIDs, deprescription, interactions

INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES

Los inhibidores de la bomba de protones (IBP) se caracterizan por inhibir de forma irreversible la enzima hidrogeno/potasio adenosina trifosfatasa o (H⁺/K⁺) ATPasa gástrica. Esta enzima se encuentra en la mucosa gástrica, y mediante su inhibición se conseguirá la disminución de la secreción acida del estómago (1).

Actualmente, en nuestro país, se encuentran financiados por el Sistema Nacional de Salud cinco inhibidores de la bomba de protones que son: omeprazol, lansoprazol, rabeprazol, pantoprazol y esomeprazol. Todos ellos constituyen uno de los grupos farmacológicos más usados en España (2). Este grupo, gracias a su mecanismo de acción descrito, tienen como fin la supresión de la secreción acida gástrica. Actuarán, por tanto, como fármacos antiulcerosos.

Según diversos estudios, producen la supresión de un 50-80% de la secreción acida, además existen pocas diferencias entre ellos sobre el efecto antisecretor y se consideran los inhibidores más potentes de la secreción acida gástrica actualmente disponibles (1). Todos ellos se consideran equivalentes terapéuticos intercambiables a dosis equipotentes tal y como se refleja en la tabla 1, siendo el omeprazol el más eficiente del grupo (2).

Tabla 1.- Comparativa de dosis equipotentes entre IBP (2)

Tabla 1. Comparativa de dosis equipotentes entre IBP.			
	DOSIS BAJA	DOSIS ESTÁNDAR	DOSIS ALTA
Omeprazol	10 mg	20 mg	40 mg
Pantoprazol	20 mg	40 mg	80 mg
Lansoprazol	15 mg	30 mg	60 mg
Esomeprazol	-	20 mg	40 mg
Rabeprazol	10 mg	20 mg	40

Entre todos ellos destaca el omeprazol pues es el más usado y ampliamente estudiado. El hecho que sea el más usado actualmente, se debe a que es también el más estudiado y por tanto se conocen tanto su mecanismo de acción como efectos secundarios y otras características con mayor certeza.

Este fármaco se presenta como cápsulas duras que contiene pellets con cubierta gastro resistente ya que la exposición del omeprazol al pH gástrico lo degrada en su mayor parte y hace que presente baja biodisponibilidad (3). Presenta alta potencia y selectividad en su acción inhibitoria de la secreción acida gástrica, tanto basal como estimulada. La (H⁺/K⁺) ATPasa gástrica actúa en la fase final de la secreción gástrica, por lo que su inhibición por el omeprazol es independiente de la naturaleza del estímulo primario (3). El omeprazol en medio ácido pasa a su forma activa y reacciona dando lugar a una unión covalente con la enzima, es por ello por lo que su inhibición es de carácter irreversible. La acumulación del fármaco es esencial para conseguir un efecto prolongado puesto que es característica su corta semivida plasmática. Para volver a darse la actividad secretora ácida gástrica se requiere una nueva síntesis de la enzima inhibida, cuya vida media es aproximadamente de 18 horas (3), esto permitirá conseguir el efecto deseado administrando una única dosis al día.

Hoy en día el omeprazol es uno de los fármacos con mayor número de prescripciones en nuestro Sistema Sanitario de Salud. En los últimos años a pesar de la bajada del precio unitario, algunos IBPs, entre ellos el omeprazol, se han situado entre los medicamentos que generan un mayor gasto al Sistema Nacional de Salud dentro del ámbito extrahospitalario (4). El aumento del gasto farmacéutico en el ámbito sanitario está demostrado en todos los países que presentan un sistema nacional de salud dentro de su política sanitaria, como es nuestro país. En España, este gasto supone un 23% del gasto sanitario global y un 50% del gasto destinado a los equipos de atención primaria (5). Es por esto por lo que se hace necesario valorar si el uso de fármacos que suponen un fuerte impacto sobre el gasto farmacológico al Sistema Nacional de Salud es correcto o no.

Se estima que al menos el 10% de la población española recibió una dosis de omeprazol cada día del año en 2008, esta cifra es muy superior a la que se encuentra en el resto de los países europeos (6). Además, no existen datos epidemiológicos reseñables que expliquen esta discrepancia entre países, por lo que se plantean dudas sobre la idoneidad de los tratamientos con este fármaco. Recogiendo los datos anualmente en España, se ha observado un incremento interanual que se mantiene estable, de tal forma que desde el año 2005 se ha incrementado un 70% su uso mientras que el resto de los grupos farmacológicos que también actúan inhibiendo la secreción ácida ha visto reducido su consumo (7).

Este aumento de uso del grupo farmacológico podría estar influido por el empleo de este fármaco como profilaxis en las lesiones gastrolesivas provocadas por los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs). Se ha observado un incremento de la utilización de AINEs en España que conlleva un aumento del uso de fármacos antiulcerosos como los IBP (8). Pero, se debe tener en cuenta, que la prescripción de omeprazol asociada al consumo crónico de un AINE no siempre está indicada y debe ser valorada individualmente.

Según la bibliografía consultada, se puede estimar que entre el 25% y el 70% de los IBPs prescritos no están justificados por ninguna indicación clínica recogida en su ficha técnica (9). Un estudio de indicación-prescripción realizado en nuestro país en 2003 mostró que la prescripción de IBP se ajustó sólo en un 36,4% a las indicaciones aprobadas (7). Esto supone una carga económica innecesaria además de una medicalización evitable. Además, cobra un mayor grado de importancia en aquellos pacientes los cuales se considera polimedicados.

El grupo de pacientes sobre el que se centra esta revisión, son pacientes polimedicados mayores de 60 años. El corte de edad se ha realizado teniendo en cuenta el indicador propuesto por el Servicio Madrileño de Salud: "Porcentaje pacientes \geq 60 años en tratamiento con IBP crónicos", el cual la población diana son pacientes con prescripciones de IBP realizadas en el ámbito de Atención Hospitalaria procedentes de recetas facturadas (10).

En concreto, el gasto destinado a la atención a personas mayores supone un 50% del gasto sanitario total y un 70% del gasto farmacéutico, lo que implica un mayor riesgo de desarrollo de efectos secundarios, interacciones alimentarias y medicamentosas, y errores de medicación (5). Debido a su uso tan extendido en nuestra población, es necesario prestar atención a las cuestiones de seguridad de este fármaco teniendo en cuenta que se considera un fármaco seguro en tratamientos a corto plazo, aunque no está exento de riesgos, sobre todo en su utilización en tratamientos a largo plazo en pacientes de cierta edad (7).

Esta revisión pretende recoger todos aquellos riesgos asociados al uso crónico del omeprazol en pacientes polimedicados mayores de 60 años, valorando la relación beneficio-riesgo derivada de su uso, con el fin de buscar estrategias y protocolos para proponer la deprescripción de este fármaco desde el servicio de farmacia hospitalaria siempre que se considere necesario.

OBJETIVOS

Los objetivos que se presentan en esta revisión son los siguientes:

- Determinar si existe una sobreutilización del omeprazol en España.
- Estudiar las indicaciones, posología, farmacocinética y farmacodinamia de este fármaco en el grupo de pacientes seleccionado.
- Estudiar la asociación del omeprazol a otros fármacos para minimizar los efectos secundarios de éstos.
- Revisar interacciones con otros fármacos de amplio uso en pacientes mayores de 60 años polimedicados.
- Valorar la relación beneficio riesgo en este grupo por el uso de omeprazol teniendo en cuenta sus efectos secundarios más frecuentes.
- Buscar criterios para la deprescripción del omeprazol en pacientes mayores de 60 años.

METODOLOGÍA

Se ha realizado una revisión bibliográfica, en primer lugar, recurriendo a bases de datos para la consulta de artículos científicos relacionados con el tema, siendo la mayoría de ellos revisiones bibliográficas. Las bases de datos más utilizadas han sido Pubmed, Uptodate, Medline, Science-direct e instituciones sanitarias como el CIMA. Las palabras claves de búsqueda han sido: omeprazol, AINEs, efectos secundarios, interacciones, ficha técnica. Se han descartado todos aquellos artículos que no estuviesen escritos en inglés o español. A su vez se han tenido en cuenta solo aquellos artículos redactados a partir del año 2000 o que estuviesen citados en alguno de éstos. También se ha recurrido a guías terapéuticas hospitalarias y al Manual de indicadores de utilización de medicamentos del Servicio Madrileño de Salud.

RESULTADOS

UTILIZACIÓN DEL OMEPRAZOL EN ESPAÑA

En los últimos años se ha producido un aumento del número de estudios sobre la utilización de medicamentos motivado por el aumento a su vez del gasto farmacológico por los servicios de salud. Muchas de estas publicaciones se basan en la calidad de la prescripción mediante estudios de indicación-prescripción y prescripción-indicación (11). Estos indicadores de calidad servirán como instrumento para evaluar la prescripción de diversos fármacos en España y actuar para mejorarla.

El consumo actual del omeprazol es muy elevado, de hecho, se estima que el 10% de la población española lo consume diariamente (12). A este fármaco se le ha asociado una clara etiqueta en la sociedad, de “protector gástrico” lo que ha hecho que sea prescrito con una

indicación no justificada para la prevención de úlcera gastroduodenal tanto asociado como no al consumo de AINEs e independientemente del riesgo gastrointestinal del paciente (7). De hecho, en nuestro país una causa muy frecuente de indicación sin justificación es el tratamiento con antiagregantes, anticoagulantes o corticoides en pacientes sin otros factores de riesgo de complicaciones gastrointestinales graves o sin tratamiento concomitante con un fármaco del grupo de los AINEs (7).

Según un estudio realizado en el año 2003 en Dunedin Hospital de Nueva Zelanda se determinó que la edad es un factor de riesgo para la prescripción del omeprazol ya que en personas de avanzada edad se comprobó que aumentaba la aparición de efectos secundarios asociados al fármaco (13). De hecho, solo en la Comunidad de Madrid en el año 2007, 1.203.473 personas recibieron un IBP con una media de 6,7 envases por persona en 1 año (10).

El uso innecesario del omeprazol en pacientes en los que no esté indicado su uso puede obligar a mantener el tratamiento a largo plazo porque puede darse la aparición de un efecto rebote con síntomas asociados a la hipersecreción ácida tras la retirada del tratamiento, incluso si este ha sido de corta duración. Según un estudio sobre el uso del omeprazol realizado en una farmacia comunitaria de la ciudad de Pamplona, del total de los encuestados, el 34% admitió haber dejado de tomarlo en alguna ocasión. De estas personas, el 61% tuvieron que volver a usarlo de nuevo tras presentar molestias gástricas como consecuencia de este efecto rebote (14). A su vez en un ensayo clínico realizado en 2009 a 120 individuos sanos, a los cuales se administró omeprazol a la mitad de ellos y placebo a la otra mitad durante 8 semanas; a las 4 semanas de la finalización, el 20,7% de los pacientes que estaban en tratamiento con omeprazol refirió dispepsia, regurgitación ácida o acidez, frente al 1,7% de los pacientes que estaban en tratamiento con placebo (7).

CARACTERÍSTICAS GENERALES DEL FÁRMACO

Para poder entender los efectos secundarios asociados a este fármaco y su uso en pacientes mayores de 60 años, es necesario conocer sus características más básicas y cómo actúa en el grupo de pacientes seleccionado. Las características principales del fármaco se recogen en su ficha técnica (15).

Farmacocinética

Absorción: el omeprazol es lábil en presencia de pH ácido y es por ello por lo que se administra por vía oral en forma de gránulos con recubrimiento entérico en cápsulas o comprimidos. Su absorción es rápida y la concentración plasmática se alcanza aproximadamente de 1 a 2 horas después de su administración. La absorción se da en el intestino delgado. Su ingestión con comida no influye en la biodisponibilidad, pero sí en la velocidad de absorción (3).

Distribución: El volumen de distribución aparente en sujetos sanos es, aproximadamente, 0,3 L/kg de peso corporal. La unión del omeprazol a las proteínas plasmáticas es del 97%.

Metabolismo: se metaboliza completamente por el sistema del citocromo P450 (CYP). La mayor parte de su metabolismo depende de CYP2C19, y el resto depende de CYP3A4. La gran afinidad del fármaco por el primero de los sistemas hace que exista la posibilidad de darse una inhibición competitiva y por tanto se den interacciones metabólicas fármaco-fármaco con

otros sustratos para este citocromo. Sin embargo, su escasa afinidad por el segundo sistema hace que el omeprazol no tenga potencial para inhibir el metabolismo de otros sustratos.

Las interacciones fármaco-fármaco en los pacientes mayores de 60 años polimedicados cobran una especial importancia ya que se pueden desencadenar efectos muy graves derivados de estas interacciones.

Excreción: la vida media de este fármaco en plasma es inferior a una hora tras la administración de una dosis única y repetida una vez al día. Es por esto por lo que el omeprazol se elimina completamente del plasma entre cada dosis sin acumularse en él. Como se une irreversiblemente a la enzima que inhibe, el efecto terapéutico de una dosis dura más de 24 horas, por ello el grado de inhibición secretora del omeprazol no se correlaciona con su concentración plasmática sino con el área bajo la curva (AUC) de concentración plasmática con respecto al tiempo (3). El 80% de la dosis se elimina como metabolitos en la orina, el resto en las heces como metabolitos procedentes principalmente de la secreción biliar.

Poblaciones especiales:

- Alteración de la función hepática: el metabolismo del omeprazol está afectado en los pacientes con disfunción hepática, por lo que el AUC es mayor. No se ha encontrado ninguna tendencia a la acumulación del omeprazol con la administración una vez al día.
- Alteración de la función renal: la farmacocinética del omeprazol, incluidas la biodisponibilidad sistémica y la eliminación, no se modifican en pacientes con una función renal reducida (15).

Farmacodinamia

Mecanismo de acción: se trata de una mezcla racémica de dos enantiómeros, reduce la secreción de ácido gástrico a través de un mecanismo de acción muy selectivo. Se trata de un inhibidor específico de la bomba de protones de la célula parietal como ya se ha mencionado antes. Actúa muy rápidamente y produce un control mediante la inhibición de la secreción ácida con solo una dosis al día.

Efecto sobre la secreción ácida gástrica: la dosificación oral con 20 mg de omeprazol una vez al día provoca una rápida y efectiva inhibición de la secreción ácida gástrica diurna y nocturna. Se consigue un efecto máximo en los 4 primeros días de tratamiento.

La dosificación oral con 20 mg de omeprazol mantiene un pH intragástrico > 3 durante un tiempo medio de 17 horas, en un periodo de 24 horas en pacientes con úlcera duodenal.

Como consecuencia de la menor secreción ácida y de la acidez intragástrica, el omeprazol reduce o normaliza la exposición ácida del esófago en pacientes con enfermedad por reflujo gastroesofágico.

Otros efectos relacionados con la inhibición ácida: durante el tratamiento a largo plazo se ha registrado un leve aumento de la frecuencia de quistes gastroduodenales gástricos. Dichos quistes parecen consecuencia de la inhibición pronunciada de la secreción ácida, son de carácter benigno y parece ser que reversibles.

La disminución de la acidez gástrica por cualquier medio, incluido los inhibidores de la bomba de protones, determina el aumento del número de bacterias normalmente presentes en el tracto gastrointestinal. Estos y otros efectos secundarios se describirán más adelante (15).

Indicaciones

El omeprazol en adultos está indicado para:

- Tratamiento de úlceras duodenales.
- Prevención de la recidiva de úlceras duodenales.
- Tratamiento de úlceras gástricas.
- Prevención de la recidiva de úlceras gástricas.
- En combinación con antibióticos apropiados, erradicación de *Helicobacter pylori* (H. Pylori) en úlceras pépticas.
- Tratamiento de úlceras gástricas y duodenales asociadas a los AINEs.
- Prevención de úlceras gástricas y duodenales asociadas a los AINEs en pacientes de riesgo.
- Tratamiento de la esofagitis por reflujo.
- Control a largo plazo de la enfermedad por reflujo gastroesofágico curada.
- Tratamiento de la enfermedad por reflujo gastroesofágico sintomática.
- Tratamiento del síndrome de Zollinger-Ellison (3,15).

Posología recomendada

Posología en adultos:

Normalmente todas las patologías para las cuales se encuentra indicado el uso de este fármaco, comienzan con una dosis inicial de 20 mg al día, siendo esta suficiente en la mayoría de los casos. En situaciones en las que se dé una mala respuesta terapéutica, se puede llegar a incrementar la dosis hasta los 40 mg al día en una única toma (3,15).

La dosis recomendada para pacientes con úlcera duodenal activa es de 20 mg de omeprazol al día. En pacientes con úlcera duodenal con mala respuesta terapéutica, se recomienda omeprazol 40 mg una vez al día.

En el caso del tratamiento recomendado para la erradicación del *Helicobacter pylori* la elección de los antibióticos deberá tener en cuenta la tolerancia farmacológica de cada paciente y deberá realizarse de conformidad con los patrones de resistencia locales, regionales y nacionales, y las directrices de tratamiento (15).

En cuanto al tratamiento del síndrome de Zollinger-Ellison, la dosis se debe ajustar individualmente. La recomendación inicial es de 60 mg de omeprazol al día. Cuando la dosis sea superior a 80 mg diarios de omeprazol, la dosis deberá dividirse y administrarse dos veces al día (15).

Poblaciones especiales:

- Alteración de la función renal: no es necesario el ajuste de dosis en pacientes que presenten la función renal alterada.

- Alteración de la función hepática: en pacientes con alteración de la función hepática una dosis diaria de 10-20 mg puede ser suficiente.
- Ancianos (>65 años): no es necesario ajustar la dosis en los pacientes ancianos (15).

Duración del tratamiento:

La duración del tratamiento más normal es de cuatro a ocho semanas (3). Pueden requerirse periodos más largos en úlceras especialmente grandes o en pacientes fumadores. En estados de hipersecreción, como el Síndrome de Zollinger-Ellison, los tratamientos suelen tener una duración más larga (15).

La duración del tratamiento debe ser establecida con criterio y establecer la fecha final de tratamiento o al menos de revisión desde el inicio de este mismo, para que no dé lugar a errores o confusiones. Según un estudio realizado por Ezquieta et al. en una farmacia comunitaria de la ciudad de Pamplona en el año 2009 mediante encuestas se determinó que de aquellos pacientes que acudían a la farmacia para recibir la dispensación de omeprazol presentando receta médica, como podemos observar en el gráfico a continuación, solo el 22% de los encuestados pensaba que debía estar en tratamiento hasta que dejase de tomar el AINE que le habían prescrito o hasta la siguiente consulta médica. Otro 35% de los encuestados consideraba que la prescripción ya era para siempre, y el 44% de los encuestados reconoció que no sabía hasta cuando tenía que tomarlo, asumiendo que debía hacerlo indefinidamente, tal y como refleja la figura 1 (14).



Figura 1. Duración del tratamiento, ¿Hasta cuándo considera que tiene que seguir tomando omeprazol? (14)

ASOCIACIÓN A OTROS FÁRMACOS

Todos los AINEs producen en mayor o menor grado gastro lesividad, que puede llegar a ser grave, siendo en muchas ocasiones el factor limitante en su utilización. Estos fármacos pueden ocasionar hemorragias digestivas y úlceras. Por lo que, para reducir las complicaciones derivadas de la utilización de AINEs, es importante:

- Identificar a los pacientes de alto riesgo de complicaciones.
- Seleccionar la mejor estrategia terapéutica en función del riesgo del paciente.

De hecho, el término gastroprotección que se asocia al omeprazol, se refiere solamente a las acciones preventivas usadas para evitar el daño gastrointestinal producido por AINEs y no es aplicable a otros fármacos diferentes (7).

Es necesario tener en cuenta que, el beneficio gastro-protector del omeprazol, va a depender del riesgo individual que tenga cada paciente en cuanto a las complicaciones gastrointestinales. Por lo que será necesario valorar el riesgo tanto cardiovascular como gastrointestinal de cada caso en particular (16).

Otros de los fármacos que pueden aumentar el riesgo potencial de sufrir un trastorno gastro lesivo son los antiagregantes, los anticoagulantes, los corticoides y los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), sin embargo, la evidencia de beneficio de la gastroprotección con un IBP en estos casos es mucho menor (16).

Los estudios epidemiológicos han identificado diferentes factores de riesgo gastrointestinal recogidos en la tabla 2 que se muestra a continuación, que son los que se recogen en los principales consensos (7):

Riesgo bajo	<ul style="list-style-type: none">• No hay factores de riesgo
Riesgo moderado (presencia de 1 o 2 factores de riesgo)	<ul style="list-style-type: none">• Edad 65-75 años• Dosis altas de AINE• Historia previa de úlcera no complicada• Utilización concomitante de antiagregantes, anticoagulantes, corticoides, ISRS
Riesgo alto:	<ul style="list-style-type: none">• 2 o más factores de riesgo.• Historia complicaciones ulcerosas previas, especialmente recientes.• > 75 años

Tabla 2. Factores de riesgo gastrointestinal durante el tratamiento con AINEs. (7)

Es recomendable estratificar el riesgo gastrointestinal previo a la indicación de un AINE, por ello se han establecido una serie de recomendaciones de gastroprotección en pacientes en tratamiento con AINE sistémico:

- **Pacientes de bajo riesgo gastrointestinal:** sin factores de riesgo gastrointestinal. No requieren gastroprotección.
- **Pacientes con riesgo gastrointestinal moderado:** aquellos con algún factor de riesgo. Sobre todo, aquellos con antecedentes de úlcera no complicada, aquellos entre 65 y 75 años o que están en tratamiento conjunto con antiagregantes, corticoides sistémicos o anticoagulantes. Se recomienda el uso de omeprazol de 20 mg una vez al día.
- **Pacientes de alto riesgo gastrointestinal:** pacientes que han tenido algún episodio de sangrado gastrointestinal previo, especialmente si ha sido reciente, mayores de 75 años o personas con múltiples factores de riesgo, habría que considerar primero la necesidad de prescribir un AINE o si es posible sustituirlo por otra alternativa terapéutica (7).

Según el estudio realizado por Ezquieta et al., un 56% de los pacientes encuestados afirmó que estaba tomando el omeprazol porque a su vez tomaba algún AINE (tanto como antiagregante como analgésico), un 28% lo tomaba porque está tomando otros medicamentos y tiene algún síntoma digestivo no diagnóstico, un 7% porque está tomando otros medicamentos, un 5% por patología digestiva no diagnosticada y un 4% por patología digestiva diagnosticada (14). Además, al preguntar porque otros medicamentos tomaba cada paciente polimedicado, se detectaron interacciones como las que se describen en el siguiente apartado.

INTERACCIONES CON OTROS FÁRMACOS

En este apartado se destacarán aquellas interacciones que tienen una mayor relevancia en los pacientes en los que se centra esta revisión, por lo que las interacciones estudiadas serán aquellas que se den con fármacos normalmente de uso crónico en pacientes de edad avanzada y no con fármacos usados en episodios esporádicos.

Según un estudio realizado en el Hospital Universitario de Salamanca durante 6 meses en el año 2000 en 6 unidades médicas del hospital, la prevalencia de ingresos hospitalarios como consecuencia de acontecimientos adversos asociados a la medicación fue de 6,7% siendo el 60% de ellos prevenibles a través de una revisión de las interacciones en su lista de medicación (17). A su vez, en una revisión realizada en 2007, existen datos que afirman que un 4,8% de los ingresos hospitalarios de pacientes mayores de 65 años, están relacionados con interacciones medicamentosas (18).

El omeprazol es un fármaco con el cual se han detectado varias interacciones debido a su metabolismo hepático. Además, las interacciones farmacológicas cobran especial importancia en pacientes polimedcados en los cuales, en numerosas ocasiones, no se tiene en cuenta la medicación que está tomando a la hora de realizar una nueva prescripción. El omeprazol y otros fármacos de la misma familia suelen presentar sobre todo interacciones farmacocinéticas, que afectan en mayor medida a los procesos de absorción y metabolismo de otros fármacos ya que aumenta el pH gástrico, lo que puede dar lugar a un aumento de la absorción de fármacos de carácter básico débil o una disminución de la absorción de los ácidos débiles; y además inhibe tanto *in vitro* como *in vivo* al citocromo (19).

Según los datos del estudio realizado por Iniesta-Navalón et al., en el Hospital Universitario de Salamanca, el omeprazol fue uno de los fármacos que más veces estuvo implicado en las interacciones, en un 19,9% de los casos. De hecho, la interacción más frecuente entre pares de fármacos fue clopidogrel-omeprazol (20).

Teniendo en cuenta el metabolismo del omeprazol, hay que recordar que es uno de los inhibidores de la isoenzima de citocromo CYP2C19, la cual también participa en el metabolismo del clopidogrel. Al darse la inhibición por omeprazol, el metabolismo del clopidogrel se ve comprometido y por tanto se presentan menores concentraciones de su metabolito activo; por la asociación puede dar lugar a una mayor incidencia de eventos cardiovasculares en pacientes en tratamiento con ambos fármacos (21,22). La doble terapia antiplaquetaria con ácido acetilsalicílico y clopidogrel después de un síndrome coronario agudo o la implantación del stent, reduce los eventos cardiovasculares (19). En un estudio de cohortes realizado por Sibbing sobre pacientes a los que se les había implantado un stent

coronario previamente que se encontraban en tratamiento con clopidogrel, se midió la agregación plaquetaria inducida por ADP, ésta fue significativamente mayor en pacientes que tomaban a su vez omeprazol, y en cambio en pacientes que tomaban pantoprazol o esomeprazol no había diferencias significativas comparado con los pacientes que no estaban en tratamiento con algún IBP (21). En un estudio clínico administrando clopidogrel solo con omeprazol durante 5 días se observó que la formación del metabolito activo del clopidogrel disminuyó en un 46% el primer día y un 42% el quinto día al administrarlos juntos. La inhibición media de la agregación plaquetaria disminuyó un 47% el primer día y un 30% el quinto día (15).

En cuanto a los anticoagulantes orales, el omeprazol presenta interacción con el acenocumarol y la warfarina haciendo que se potencie el efecto anticoagulante por lo que existe riesgo de hemorragia en pacientes tratados con ambos fármacos. La eliminación de la warfarina se ve prolongada cuando se administra junto con omeprazol por lo que los pacientes que se encuentren en esta situación deben ser monitorizados (3). En estos casos siempre será muy recomendable controlar el INR.

En cuanto a las estatinas, son sustratos y a su vez inhibidores del sistema de transporte de glicoproteína P, al igual que el omeprazol. Como resultado de esta inhibición competitiva del sistema de transporte, administrar ambos fármacos conjuntamente puede dar lugar a una mayor absorción intestinal o una disminución de la excreción hepática de ambos fármacos, por lo que se ve aumentada la biodisponibilidad y por tanto podría dar lugar a una aparición de efectos adversos (19).

Otros fármacos que ven modificada su actuación por el tratamiento concomitante con omeprazol son el diazepam ya que se metaboliza a través de la isoforma CYP2C19, aunque no suele haber repercusiones clínicamente relevantes excepto en pacientes que sean metabolizadores lentos. La administración de omeprazol junto con benzodiazepinas puede dar lugar a un aumento de reacciones adversas a medicamentos y por tanto aumenta el riesgo de toxicidad. También el citalopram, al metabolizarse por la misma isoforma de citocromo, puede darse un aumento de las concentraciones plasmáticas (19).

EFFECTOS SECUNDARIOS MÁS FRECUENTES EN PACIENTES MAYORES DE 60 AÑOS

El uso de este fármaco debe ser estrictamente controlado ya que un uso prolongado se ha asociado con efectos adversos graves como hipomagnesemia, infección y colitis por *Clostridium difficile*, fracturas óseas y más recientemente, con riesgo de enfermedad crónica renal (10).

Con respecto a la hipomagnesemia, a partir del 2006 se comenzaron a notificar casos aislados de hipomagnesemia asociada al tratamiento con omeprazol durante al menos 3 meses (23). En 2008, el Centro Regional de Farmacovigilancia de Andalucía recibió la primera notificación espontánea de un caso de hipomagnesemia grave asociado al consumo prolongado de omeprazol. El caso se dio en un paciente tratado con omeprazol diariamente que ingresó con una crisis convulsiva, taquicardia ventricular relacionada con hipocalcemia y desarrolló de modo secundario hipomagnesemia. Los síntomas remitieron tras la supresión del tratamiento con omeprazol y la administración intravenosa de gluconato cálcico (24). Según el estudio realizado por la Consejería de Salud de la Junta de Andalucía, se observó que al administrar

magnesio por vía intravenosa a un paciente en tratamiento con omeprazol, éste restablecía los valores sanguíneos de magnesio; mientras que si el magnesio se administraba por vía oral, éste no se absorbía porque el omeprazol había alterado la absorción de micronutrientes a nivel intestinal (23). El mecanismo por el cual se produce este efecto adverso se desconoce con exactitud, aunque han surgido numerosas hipótesis sobre ello.

Aunque esta reacción sea considerada como inusual, se han notificado casos similares en otros países por lo que la hipomagnesemia podría ser un efecto de clase para este medicamento y otros IBPs (24). Un ensayo clínico multicéntrico realizado en 2007 de un año de duración en el que se incluían 21 pacientes, observó que 4 de ellos presentaron reacciones adversas graves entre las que se encontró un paciente con hipomagnesemia grave que requirió ingreso hospitalario y tratamiento intravenoso (23).

En estudios observacionales con uso crónico de IBP se ha visto asociación con el aumento del riesgo de infecciones entéricas, sobre todo por la bacteria *Clostridium difficile*, al verse inhibida la secreción ácida del estómago (16). El sobrecrecimiento de la flora bacteriana intestinal se debe a un aumento del pH gástrico que favorece su colonización y multiplicación (2). Ya desde 1984 se publicó que la administración de omeprazol durante dos semanas provocaba una disminución de la acidez gástrica nocturna y por tanto un aumento del número de bacterias gástricas y de las concentraciones de nitritos y nitrosamina (3). Un análisis de 39 estudios concluyó que en pacientes tratados con un antibiótico había un 74% más de riesgo de desarrollar una infección y 2,5 veces mayor riesgo de recurrencia de esa infección en pacientes que estaban en tratamiento con un IBP que en los no usuarios (25).

En cuanto a los casos de neumonía asociados al uso de omeprazol en tratamientos a largo plazo, según un análisis de 5 estudios observacionales se estimó que el riesgo de sufrir neumonía adquirida fue de un 34% mayor en pacientes que usaban omeprazol en comparación con pacientes que no se encontraban en tratamiento con este fármaco, además este riesgo aumentaba según la dosis del fármaco (25).

Todos los desajustes gástricos provocados por la administración de este fármaco junto con los efectos secundarios que provoca, pueden conducir a un mayor riesgo de aparición de cáncer gástrico, ya que las situaciones de hipergastrinemia pueden constituir un factor de riesgo para la aparición del cáncer de colon (3). En el año 2012 se publicó el primer caso de carcinoma secundario a raíz de un estado de hipergastrinemia por omeprazol tras más de 15 años de tratamiento (2).

En cuanto al aumento del riesgo de sufrir fracturas, estas suelen ser de cadera, muñeca y columna vertebral. El riesgo aumenta entre un 10 y 40% a dosis altas y en tratamientos crónicos, de más de un año (2). En 2015, según un análisis de 18 estudios, se identificó un riesgo entre los usuarios de omeprazol (25):

- 26% mayor de fractura de cadera (RR= 1,26; IC 1,16–1,36)
- 58% mayor de fractura vertebral (RR= 1,58; IC 1,38–1,82)
- 33% mayor de cualquier fractura (RR= 1,33; IC 1,15–1,54)

La acidez gástrica juega un papel muy importante dentro de los procesos de absorción de muchos de los micronutrientes, sobre todo. Después de determinar los niveles de hierro,

ferritina, vitamina B12 y ácido fólico en 275 muestras de suero de pacientes en tratamiento con omeprazol se concluyó que pueden darse casos de malabsorción de vitamina B12 en tratamientos a largo plazo sobre todo en personas mayores (2,3). Sin embargo, en otros ensayos (SOPRAN y LOTUS) no se han encontrado diferencias significativas (2).

La nefritis intersticial aguda normalmente se ha relacionado con analgésicos, antibióticos y AINEs, pero últimamente se ha notificado a los centros de farmacovigilancia que el omeprazol así como otros IBP pueden estar implicados en el proceso, independientemente de la dosis, siendo la causa más frecuente de esta patología (2).

DESPRESCRIPCIÓN DEL OMEPRAZOL EN PACIENTES MAYORES DE 60 AÑOS

En pacientes cuyas patologías se encuentran recogidas como indicaciones para el uso del omeprazol, los beneficios del tratamiento con éste fármaco son normalmente mayores que su riesgo potencial. Eso sí, para síntomas menos graves y prevención de la hemorragia intestinal en pacientes de riesgo bajo, los efectos secundarios pueden superar a los beneficios derivados del uso de este fármaco.

Un gran número de pacientes está en tratamiento con omeprazol sin una justificación que se acoja a las indicaciones recogidas en su ficha técnica y, además, de forma indefinida sin reevaluación de su tratamiento en ningún momento (25). En muchos de estos casos, será necesaria la desprescripción del fármaco. Los pacientes candidatos a la desprescripción de esta medicación son:

- Pacientes asintomáticos en los que no hay una indicación clara para el uso de IBP.
- Pacientes con dosis altas de mantenimiento del IBP son candidatos a una reducción de dosis.
- Pacientes con enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) o dispepsia tratados con IBP que están asintomáticos un mínimo de tres meses.
- Pacientes que han sufrido úlceras gastroduodenales y que han completado el tratamiento de 4-8 semanas o el tratamiento erradicador de *H. pylori* (6).

Según un análisis de 6 ensayos que evaluaron distintas estrategias para la desprescripción del omeprazol, éste concluye que es posible interrumpir el tratamiento con omeprazol sin agravamiento de los síntomas en el 14 y 64% de los pacientes según cada estudio. También concluyó que la reducción gradual podría ser más efectiva que la retirada de forma brusca (6).

Existen pautas de desprescripción de IBPs. Estas son las más extendidas:

1. Reducir la dosis de IBP un 50% cada 1 ó 2 semanas y, una vez alcanzado el 25% de la dosis inicial, si no hay síntomas de rebote, retirar definitivamente.
2. Aumentar el intervalo de la dosis pautada cada 48-72 horas (25).
3. Medidas higiénico-dietéticas y/o antiácidos para los síntomas leves de dispepsia.
4. Utilizar el fármaco a demanda, siempre tras una reducción gradual, sobre todo después de tratamientos prolongados y/o altas dosis (12).

DISCUSIÓN

UTILIZACIÓN DEL OMEPRAZOL EN ESPAÑA

Atendiendo a los datos de consumo de omeprazol en España, que este consumo sea tan alto no se asocia a un aumento de enfermedades de origen gastrointestinal sino a una prescripción a largo plazo en pacientes sin factores de riesgo gastrointestinal o para indicaciones poco precisas en afecciones gástricas menores (12). Se demuestra, por tanto, un aumento de prescripciones innecesarias de este fármaco, aumentando el riesgo de desarrollo de efectos secundarios relacionados con él.

Este incremento de prescripciones innecesarias y, por tanto, la considerada sobreutilización de este fármaco en la sociedad se asocia con una falta de transmisión de información entre los diferentes niveles asistenciales sanitarios sobre los criterios de la indicación del omeprazol o la duración del tratamiento. De hecho, que el tratamiento se mantenga más tiempo del necesario en muchos pacientes está íntimamente relacionado con esta falta de comunicación (7). Un gran número de los tratamientos con este medicamento comienzan en el hospital durante un ingreso hospitalario sin determinar la fecha fin de tratamiento, por lo que al pasar de la atención hospitalaria a la primaria muchos de los médicos de cabecera deciden mantener el tratamiento farmacológico prescrito desde el hospital sin valorar si en el momento del alta hospitalaria es necesario continuar con el tratamiento o retirarlo (13).

Según el estudio del Hospital Dunedin en el que se determinó que la edad es un factor de riesgo para la prescripción de este fármaco, hay que prestar especial atención en la prescripción de omeprazol a personas de tercera edad porque este grupo está considerado grupo de riesgo ante el importante riesgo de sangrados intestinales debido a su edad y a la medicación concomitante que suelen tomar como son los anticoagulantes, el ácido acetilsalicílico, los AINEs o los corticoesteroides (13). Pero este cuidado a la hora de la prescripción debe considerar también que existen muchos efectos secundarios provocados por el omeprazol, que cobran especial importancia en estos pacientes.

Duración del tratamiento:

Mediante numerosos estudios y datos recogidos en el apartado de resultados, se refleja un claro problema en cuanto a la duración del tratamiento en personas mayores, a quienes en la mayoría de los casos no les queda clara o no se especifica la duración del tratamiento. Muchas veces existen problemas de comunicación entre el personal sanitario y el paciente, y para resolverlos es necesario poner a disposición del paciente todos los medios que ayuden a cerciorarnos que entiende y conoce su tratamiento. La posología y duración en este grupo de pacientes y más si son pacientes polimedicados, no puede ser únicamente dicha de manera oral, sino que es necesario reflejarlo por escrito o incluso recurrir a servicios como el sistema personalizado de dosificación (SPD), servicio ofrecido por numerosas farmacias comunitarias.

CARACTERÍSTICAS GENERALES DEL FÁRMACO

Atendiendo a todas las características en cuanto a su farmacocinética y farmacodinamia, éstas pueden sufrir ciertos cambios a la hora de administrar el fármaco a un paciente que sea mayor de 60 años.

El envejecimiento conlleva toda una serie de cambios fisiológicos que influyen en la farmacocinética de los medicamentos. El metabolismo del omeprazol está algo reducido en las personas ancianas (> 75 años), y por ello su biodisponibilidad aumenta con respecto a los valores que presentan los adultos (3). Con la edad, además, se produce una disminución de la masa corporal total y de la proporción de agua. Esto hace que las concentraciones de los distintos tipos de fármacos según su hidrosolubilidad o liposolubilidad varíen con respecto a pacientes jóvenes (26). A pesar de todo ello, es muy difícil que se den concentraciones tóxicas de omeprazol en el organismo puesto que este presenta un relativamente amplio margen terapéutico.

Es necesario tener en cuenta que, si se usan antiácidos como el omeprazol en pacientes mayores, es necesario administrar cualquier fármaco al menos una hora antes o después del omeprazol para evitar que disminuya la absorción del fármaco administrado por efecto del omeprazol (26). De esta manera nos aseguraremos que ambos fármacos puedan llegar a absorberse en su totalidad y por tanto ser efectivos al 100%, condición muy necesaria en pacientes ancianos polimedicados.

En cuanto a los cambios en la farmacodinamia en estos pacientes, se observan diferencias en la respuesta a los medicamentos con respecto a pacientes jóvenes que no sólo dependen de valores plasmáticos, lugar de acción o la sensibilidad al fármaco, sino también del progresivo deterioro de sistemas homeostáticos asociados al envejecimiento y a ciertas enfermedades. En general, con el envejecimiento se observa una disminución de la respuesta homeostática que afecta a las siguientes funciones: alteración del control postural, reducción de la respuesta circulatoria al ortostatismo, alteración de la termorregulación y menor plasticidad de la función cognitiva (26).

ASOCIACIÓN A OTROS FÁRMACOS

El hecho de que el omeprazol haya adquirido la etiqueta de “protector gástrico” en la sociedad no hace que sea indispensable su prescripción a pacientes polimedicados simplemente por el hecho de tener una larga lista de medicación pautada. No se debe prescribir omeprazol a un paciente polimedicado sólo por el hecho de serlo (16). La asociación del omeprazol siempre debe ser estudiada con detenimiento, ya que su asociación a algunos fármacos inclinará la balanza hacia los beneficios, pero por el contrario su asociación a otros o incluso sus efectos secundarios podrían inclinar la balanza hacia los riesgos de su uso.

Teniendo en cuenta el beneficio gastro-protector para evitar la aparición de úlceras o sangrados gastrointestinales del fármaco en pacientes que tengan prescrito un AINE, los pacientes que más se van a beneficiar de esta asociación son aquellos que más riesgo presentan. En pacientes con riesgo gastrointestinal bajo, no es necesario asociar un fármaco protector al tratamiento con AINE (7). Para determinar el riesgo que presenta cada paciente individualmente, se tendrá en cuenta la tabla recogida en el apartado de resultados de factores de riesgo gastrointestinal durante el tratamiento con AINEs.

Atendiendo a esta tabla, podemos observar que la edad se presenta como un factor de riesgo moderado u alto según los años, por lo que la asociación de AINEs y omeprazol en pacientes mayores de 60 años se encuentra recomendada, y además es obligatoria si presentan algún factor de riesgo más. En todo momento es necesario individualizar el uso del omeprazol

asociado a estos fármacos, ya que no en todas las situaciones es necesario el empleo de esta asociación (27). Además, se debe definir en todo momento una fecha de fin de tratamiento o de revisión de este, sin dar lugar a entender que los tratamientos son de por vida.

El uso de forma aislada de otros fármacos que pueden aumentar el riesgo de sufrir un trastorno gastrointestinal no supone un riesgo gastrointestinal. Es necesario valorar si el paciente está en tratamiento con uno de estos fármacos en el momento en el que tiene prescrito un AINE, donde se estudiará si es necesario o no la prescripción del omeprazol para evitar la gastro lesividad.

Según el estudio realizado en una farmacia comunitaria sobre el motivo por el cual estaban tomando omeprazol, se pudo concluir que existen numerosas incongruencias entre las indicaciones terapéuticas del omeprazol y los motivos por los cuales se recetó omeprazol a este grupo de pacientes. Es por esto por lo que aumenta el número de prescripciones innecesarias en España y con ello todas las consecuencias que conlleva.

INTERACCIONES CON OTROS FÁRMACOS

Los estudios realizados sobre los motivos de ingreso hospitalario reflejan que una gran parte se deben a interacciones de medicamentos, de hecho, los pacientes de edad avanzada siempre tienen un mayor riesgo de interacciones asociadas a medicamentos debido a factores asociados al paciente, a la prescripción o a la dificultad en la comprensión de su propio tratamiento. Además, que el 4,8% de los ingresos en personas mayores de 65 se deba a interacciones de medicamentos, deja claro que debemos prestar una especial atención a estos pacientes para intentar disminuir al máximo la aparición de efectos secundarios asociados a la medicación.

También se debe tener en cuenta que las interacciones medicamentosas suelen ser múltiples y más en pacientes polimedcados como es el caso. Esto puede dar lugar a confusiones en cuanto a la relevancia y gravedad de cada una de ellas puesto que son muy numerosas, haciendo que se preste menos atención a aquellas interacciones que potencialmente son verdaderamente relevantes en cada paciente (20). Además, las interacciones farmacológicas cobran especial importancia cuando, en numerosas ocasiones, no se tiene en cuenta la medicación que está tomando a la hora de realizar una nueva prescripción.

En cuanto a la interacción entre clopidogrel y omeprazol, según los estudios que indican que su asociación aumenta la incidencia de eventos cardiovasculares en pacientes en tratamiento con ambos fármacos; algunas agencias reguladoras del uso de los medicamentos han desaconsejado su asociación, a menos que el médico considere que el balance beneficio-riesgo es positivo (14). Se deberá reevaluar en todo momento la necesidad de empezar o continuar con el tratamiento con omeprazol en pacientes que tienen prescrito clopidogrel.

De hecho, la Agencia de Medicamentos y Alimentación americana (Food and Drug Administration, FDA) afirma que el uso concomitante de drogas que inhiban CYP2C19, como es el omeprazol, con clopidogrel debe ser en todo momento rechazado. A pesar de ello se ha demostrado que ambos fármacos presentan una semivida plasmática relativamente corta por lo que una separación entre su administración de 12-20 horas en teoría debería prevenir la inhibición competitiva sobre el metabolismo hepático por citocromo y minimizar los riesgos; aunque este hecho no se encuentra demostrado clínicamente (21).

Desde la revista americana de Gastroenterología (American Journal of Gastroenterology) se propuso una guía que seguir en estas situaciones de pacientes que precisen ambos tratamientos. Primero, es necesario que todo aquel paciente que necesite clopidogrel debe empezar o continuar con su terapia. Y después, los pacientes en tratamiento con clopidogrel y aspirina, sobre todo, aquellos con otros factores de riesgo gastrointestinal como úlceras gástricas o sangrados y que reciben a su vez tratamiento anticoagulante o antiinflamatorio, deben recibir terapia protectora gastrointestinal con IBPs (28).

Desde el Servicio Madrileño de Salud se recomienda que el antiagregante de elección sea siempre el ácido acetilsalicílico, el clopidogrel debe reservarse a casos de intolerancias o cuando sea necesario el uso de doble antiagregante. Cuando nos encontremos ante pacientes que presentan un riesgo gastrointestinal elevado, es preferible mantener el ácido acetilsalicílico con omeprazol, en vez de cambiar a clopidogrel. Y por último en caso de usar conjuntamente clopidogrel con un IBP, deben usarse alternativas más eficientes como lansoprazol o pantoprazol, y evitar el uso del omeprazol (7).

El Ministerio de Sanidad y Política Social emitió una Nota informativa sobre la interacción de clopidogrel con los inhibidores de la bomba de protones a partir de la cual se recomienda a los profesionales sanitarios las siguientes premisas:

- En pacientes en tratamiento con clopidogrel se desaconseja el uso concomitante de omeprazol o esomeprazol, excepto que se considere estrictamente necesario. En este último caso, no se recomienda espaciar en el tiempo la administración de ambos medicamentos, ya que no previene la interacción entre clopidogrel y omeprazol o esomeprazol.
- Estas recomendaciones no se aplican actualmente al resto de IBP ya que, aunque no puede descartarse completamente esta interacción, la evidencia disponible no apoya esta precaución. En cualquier caso, se recomienda valorar individualmente la necesidad del tratamiento con IBP en pacientes tratados con clopidogrel y los beneficios esperados del mismo en relación con sus posibles riesgos.
- Se desaconseja el uso concomitante de clopidogrel junto con otros inhibidores de CYP2C19 diferentes a omeprazol o esomeprazol como son fluvoxamina, fluoxetina, moclobemida, voriconazol, fluconazol, ticlopidina, ciprofloxacina, cimetidina, carbamazepina, oxcarbazepina y cloranfenicol, excepto que se considere estrictamente necesario (22).

Los anticoagulantes orales también se encuentran implicados en las interacciones con el omeprazol. Esta interacción no parece modificar el valor del INR de manera significativa ni favorecer la aparición de complicaciones en pacientes anticoagulados, pero siempre es muy recomendable el seguimiento estricto del paciente (7). Según datos publicados por la FDA, esta interacción afecta a muy pocos pacientes por lo que su repercusión clínica es limitada.

En cuanto a las benzodiazepinas que ven modificado su efecto terapéutico por la administración conjunta con omeprazol, a pesar de que las repercusiones no suelen ser clínicamente relevantes, es recomendable valorar la sustitución de estas benzodiazepinas por otras que no se metabolizan por la misma vía que el omeprazol como por ejemplo el lorazepam u oxacepam (7).

Desafortunadamente en la práctica clínica, muchos de los errores de medicación asociados al omeprazol nacen de un uso inapropiado por parte de algunos profesionales sanitarios por el desconocimiento de las interacciones de los diferentes fármacos en estos pacientes polimedicados. Desde el servicio de Farmacia hospitalaria cobra un papel muy importante el farmacéutico especialista a la hora de revisar las interacciones que puedan surgir entre los diferentes fármacos prescritos al paciente. Será el encargado de comunicar al resto de profesionales sanitarios con los que trabaja en colaboración en el hospital, los posibles errores de medicación que presente cada paciente, así como alternativas o soluciones a cada error.

En el caso de este grupo de pacientes, será necesario tener en cuenta toda la medicación anteriormente prescrita al paciente antes de incluir una nueva, así como las analíticas bioquímicas ya que desajustes en estas analíticas podrían verse agravados por la administración del omeprazol como se verá a continuación.

En cualquier caso, se recomienda valorar individualmente el tratamiento con omeprazol en pacientes polimedicados y los beneficios asociados al mismo en relación a sus posibles riesgos (6).

EFFECTOS SECUNDARIOS MÁS FRECUENTES EN PACIENTES MAYORES DE 60 AÑOS

En el caso de la hipomagnesemia, en pacientes que tengan un tratamiento crónico justificado con omeprazol y a su vez estén en tratamiento con otros fármacos que pueden producir hipomagnesemia, como los diuréticos, se debe determinar los niveles de magnesio antes de empezar el tratamiento con omeprazol y periódicamente durante el mismo (15). La hipomagnesemia ha sido objeto de una Nota Informativa por la Agencia Española del medicamento que concluía con las siguientes recomendaciones:

- Valorar la posibilidad diagnóstica de hipomagnesemia ante la aparición de sintomatología compatible no explicada en pacientes en tratamientos prolongados con IBP.
- Considerar la posibilidad de realizar determinaciones plasmáticas de magnesio (previo al inicio y periódicamente durante el tratamiento) a aquellos pacientes:
 - Sometidos a tratamientos prolongados con IBP.
 - Que estén tomando IBP junto con digoxina o cualquier otro medicamento con capacidad para reducir los niveles plasmáticos de magnesio (ej. diuréticos) (25).

Como ya se ha descrito anteriormente, al verse modificado el pH por el tratamiento con omeprazol, la absorción de muchos micronutrientes se ve comprometida como es la del magnesio y el calcio (25). Esta absorción deficiente unida a una ingesta inadecuada de calcio y de vitamina D hacen aumentar el riesgo de fractura de los pacientes mayores en tratamiento con este IBP. Los pacientes con riesgo a sufrir osteoporosis, deben ajustar su tratamiento farmacológico a las guías clínicas vigentes y deben tener una ingesta adecuada de vitamina D y calcio (15), esta ingesta suele ser complicada en personas mayores puesto que muchas de ellas suelen ser reacias a la ingesta de algunos alimentos o se encuentran incapacitadas para salir a la calle.

Según todos los estudios citados, se demuestra que con la administración de omeprazol existe un mayor riesgo de sufrir infecciones intestinales y entéricas. Esto supone un importante

riesgo en personas de edad avanzada puesto que ya de por sí son propensas a sufrir todo tipo de infecciones y además su sistema inmunológico en muchas ocasiones se encuentra debilitado como para hacer frente a infecciones entéricas.

La prevalencia de la nefritis intersticial aguda (NIA) está aumentando sobre todo en la población anciana (29). Se trata de una reacción adversa grave y sobre todo de difícil diagnóstico por lo que debe tenerse en cuenta sobre todo durante el tratamiento con omeprazol en pacientes mayores de 60 años. En el diagnóstico diferencial no debe confundirse con la enfermedad renal ateroembólica, muy común en este grupo de pacientes. En el caso de aparición de NIA, se debe retirar completamente el tratamiento con omeprazol y sustituir por algún fármaco con acción similar como son los anti-H2 (29).

Por todos estos efectos adversos que se asocian a la administración del omeprazol y además se ven agravados en personas de edad avanzada, es muy conveniente considerar la deprescripción del fármaco en este colectivo de riesgo valorando la situación clínica de cada paciente, así como la indicación por la cual se ha prescrito.

DESPRESCRIPCIÓN DE OMEPRAZOL EN PACIENTES MAYORES DE 60 AÑOS

Desde cada uno de los escalones relacionados con la prescripción farmacoterapéutica se buscará optimizar una atención farmacéutica eficaz y eficiente, y promover acciones orientadas a usar los medicamentos de forma racional y mejorar la calidad de vida de los pacientes (5). Desde el Servicio de Farmacia del Hospital de Móstoles, se está llevando a cabo un proyecto por el cual buscan disminuir los ingresos hospitalarios de personas mayores por efectos secundarios de su medicación. Entre otros fármacos, las prescripciones de omeprazol se revisan diariamente buscando posibles interacciones o indicaciones no recogidas en su ficha técnica y se notifica al médico correspondiente para que valore la deprescripción de este fármaco. Todo ello se realiza fundamentando el estudio en los Indicadores de utilización de medicamentos propuestos por la Comunidad de Madrid (10). La implantación de este indicador sanitario en el hospital a través de programas de comunicación entre personal sanitario del hospital conlleva un gran beneficio en pacientes polimedicados de edad avanzada.

Los trabajos publicados sobre la implantación de guías de uso clínico en los servicios hospitalarios, se han asociado a una mejor adecuación en la administración de estos fármacos, reduciendo el gasto farmacéutico que conlleva a la sobreutilización de los IBP y en la disminución de las interacciones y los efectos secundarios descritos con estos fármacos (30).

Es por esto que será necesario prevenir el uso prolongado e injustificado del omeprazol y establecer con el paciente en la prescripción inicial la duración total del tratamiento, abordando los distintos riesgos que pueden surgir de un tratamiento continuado innecesario (6).

CONCLUSIONES

- En España el consumo actual de omeprazol es muy elevado, llegando incluso a que el 10% de la población esté en tratamiento con este fármaco y lo consuma diariamente. Este consumo, además, no está asociado a un aumento de las enfermedades para las que está indicado en su ficha técnica por lo que muchos pacientes lo consumen

innecesariamente y, además, sin una duración establecida haciendo que a veces se convierta en un tratamiento crónico de por vida.

Tras esta revisión se aprecia un aumento de la prescripción de omeprazol y debemos asegurarnos de que esa prescripción esté justificada y verdaderamente sea necesaria puesto que en el grupo de pacientes seleccionados para este trabajo los beneficios no siempre destacan por encima de los efectos secundarios de este fármaco.

- En pacientes mayores de 60 años se producen cambios tanto metabólicos como corporales que pueden alterar la biodisponibilidad del fármaco. Por todos estos cambios, cualquier fármaco que intervenga en uno de sistemas homeostáticos que se ven afectados por el envejecimiento, verá aumentados sus efectos adversos, con lo que también se alterará su efecto terapéutico.
- El uso del omeprazol como protector gástrico para evitar la aparición de úlceras gástricas durante el tratamiento con AINEs es una de sus indicaciones recogidas en ficha técnica. La asociación de ambos fármacos será recomendada en pacientes mayores de 60 años y obligatoria en pacientes que presenten algún factor de riesgo más. Se debe tener en cuenta que la prescripción de omeprazol no está indicada en pacientes polimedicados sólo por el simple hecho de tener una larga lista de medicación.
- En estos pacientes cobran especial importancia las interacciones farmacológicas puesto que será necesario revisar cada uno de los fármacos prescritos para que no interfiera en la administración de otros. El omeprazol tiene numerosas interacciones con fármacos muy relevantes en pacientes de edad avanzada polimedicados como son el clopidogrel, anticoagulantes orales y benzodiazepinas. Es por esto que la revisión de la lista de medicación individualizada es muy importante en estos pacientes.
- Los efectos secundarios de este fármaco se ven agravados en pacientes mayores por lo que deben ser en todo momento controlados y se valorarán antes de prescribir el tratamiento a cada paciente.
- La desprescripción de este fármaco será necesaria en casos en los que se haya cumplido ya la duración del tratamiento establecida, cuando hayan remitido los síntomas por los cuales se inició el tratamiento o en casos en los que la prescripción no se ajusta a ninguna de las indicaciones recogidas en su ficha técnica. Esta retirada debe ser gradual siguiendo los protocolos establecidos. Normalmente los candidatos a la desprescripción son pacientes mayores en los que el tratamiento se ha prescrito de forma errónea y que tras la valoración por parte del farmacéutico se propone al médico la desprescripción.

En conclusión, el omeprazol es un fármaco muy utilizado en la práctica clínica. Su perfil beneficio/riesgo es bueno, pero no debemos olvidar su potencial toxicidad, por tanto, debemos ser muy rigurosos con su indicación y la duración de la prescripción de dicho fármaco.

BIBLIOGRAFÍA

1. Beorlegui Arístu, G.; Galán Martín A. Estudio transversal sobre la prescripción de inhibidores de la bomba de protones en dos Centros de Salud del Área de Plasencia. 2018. p. 21.
2. Bañón N., Montes E., Alonso J.M., Pérez J.M., Castellano J.L. D la NF. Prescripción Razonada de IBP. Boletín Canar Uso Racion Medicam del SCS. 2015;7(1):1–8.
3. Molero Gómez R, Sacristán de Lama MP, López Arranz C, Mangues Bafalluy I, Socías Manzano MS, Piñeiro Corrales G. Utilización Terapéutica del Omeprazol. Soc Española Farm Hosp. 1997;21(5):243–56.
4. Dirección PJ, Farmacia G De, Ministerio S, Sanidad D, Social P. Estudio de utilización de antiulcerosos en España (2000-2008). 2009;2:49–54.
5. Mainar AS, Peláez De Loño J. Mejora de la adecuación de uso de medicamentos y efectos en centros geriátricos mediante un programa de intervención. Farm Hosp [Internet]. 2005;29(5):303–11. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1130-6343\(05\)73684-9](http://dx.doi.org/10.1016/S1130-6343(05)73684-9)
6. Aizpurua Imaz, I.; Braceras Izaguirre, L.; Elizondo López de Landache, I.; Fernández Laso, A.; Jaio Atela, N.; Lekue Alberdi, Z.; López Varona, M^{aj}.; Porrás Arregui, I.; Ruiz de Velasco Artaza, E.; Velasco López P. Inhibidores de la Bomba de Protones: Recomendaciones de Uso [Internet]. Vitoria-Gasteiz: Servicio Central de Publicaciones del Gobierno Vasco; 2016. Available from: <http://www.bibliotekak.euskadi.net/WebOpac>
7. Consejería de Sanidad SM de S. Grupo de Recomendaciones en Farmacoterapia de la Comunidad de Madrid. Criterios de selección de Inhibidores de la Bomba de Protones. [Internet]. Madrid; 2011. Available from: http://www.madrid.org/cs/Satellite?cid=1142668339980&language=es&pagename=PortalSalud%2FPage%2FPTSA_pintarContenidoFinal&vest=1156329914024
8. Abajo FJ De, García J, Pino A. Antiinflamatorios no esteroideos en España desde 1990 hasta 2003. 2005;36(8).
9. A. Fl. L. Overprescribing proton pump inhibitors. BMJ. 2008;336(7634):1–2.
10. Servicio Madrileño de Salud. Manual de indicadores de utilización de medicamentos. 2019;
11. de Burgos Lunar C, Novo del Castillo S, Llorente Diaz E, Salinero Fort MA. Estudio de prescripción-indicación de inhibidores de la bomba de protones. Rev Clin Esp [Internet]. 2006;206(6):266–70. Available from: <http://dx.doi.org/10.1157/13088585>
12. Comisión de Coordinación asistencial en Farmacoterapia. Hospital Universitario de Móstoles. RECOMENDACIONES PARA LA PRESCRIPCIÓN Y DEPRESCRIPCIÓN DE LOS INHIBIDORES DE LA BOMBA DE PROTONES. 2019;

13. Grant K, Al-Adhami N, Tordoff J, Livesey J, Barbezat G, Reith D. Continuation of proton pump inhibitors from hospital to community. *Pharm World Sci.* 2006;28(4):189–93.
14. Ezquieta MF, Igoa R. Características de las dispensaciones de omeprazol en una farmacia comunitaria. *Farm Comunitarios.* 2010;2(2):51–5.
15. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica Omeprazol Kern Pharma 20 mg. *J Chem Inf Model* [Internet]. 2019;53(9):1–15. Available from: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/63301/FichaTecnica_63301.html
16. Servicio Madrileño de Salud. GUÍA FARMACOGERIÁTRICA. 1/2018. Servicio Madrileño de Salud. Consejería de Sanidad de la Comunidad de Madrid., editor. Madrid; 2018.
17. Otero López MJ, Alonso Hernández P, Maderuelo Fernández JA, Ceruelo Bermejo J, Domínguez-Gil Hurlé A, Sánchez Rodríguez A. Prevalence and factors associated with preventable adverse drug events leading to hospital admission. *Farm Hosp.* 2006;30(3):161–70.
18. Becker ML, Kallewaard M, Caspers PW, Visser LE, Leufkens HG, Stricker BHC. Hospitalisations and emergency department visits due to drug–drug interactions: a literature review. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2007;16(December 2006):641–51.
19. De las Malas-Martínez RP, Villarreal-Cantillo E. Interactions in the use of antacids, mucosal protective and gastric antisecretory drugs. *Salud Uninorte.* 2013;29(3):441–57.
20. Iniesta-Navalón C, Urbietta-Sanz E, Gascón-Cánovas JJ. Análisis de las interacciones medicamentosas asociadas a la farmacoterapia domiciliaria en pacientes ancianos hospitalizados. *Rev Clin Esp.* 2011;211(7):344–51.
21. Laine L, Hennekens C. Proton pump inhibitor and clopidogrel interaction: Fact or fiction. *Am J Gastroenterol* [Internet]. 2010;105(1):34–41. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/ajg.2009.638>
22. Hernández García C. Comunicación sobre riesgos de medicamentos para profesionales sanitarios nota informativa interacción de clopidogrel con los inhibidores de la bomba de protones: actualización de la información y recomendaciones de uso. AEMPS [Internet]. 2010; Available from: https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2010/docs/NI_2010-04_clopidogrel.pdf
23. Consejería de Salud J de A. Alerta de Farmacovigilancia: Hipomagnesemia Asociada al Tratamiento Con Inhibidores de la Bomba de Protones (IBP) [Internet]. 2011. Available from: www.cafv.es.
24. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Riesgo de Hipomagnesemia asociado a los medicamentos inhibidores de la bomba de protones (IBP). Nota Inf Segur los Medicam [Internet]. 2011;1–3. Available from: <http://www.juntadeandalucia.es/salud/servicios/contenidos/farmacovigilancia/up/54>

_leg_web_2

25. Portal de Salud de la Junta de Castilla y León. Prescripción de IBPs, ¿es una costumbre segura? Proxia suite. 2016;3–5.
26. Gómez Ayala AE. Paciente anciano. Offarm. 2007;26:70–6.
27. Loza E. AINEs en la práctica clínica: lo que hay que saber. IT del Sist Nac Salud [Internet]. 2011;35:88–95. Available from: http://195.64.186.10/gl/biblioPublic/publicaciones/recursos_propios/infMedic/docs/vol35n3AINEs.pdf
28. Bhatt DL, Scheiman J, Abraham NS, Antman EM, Chan FKL, Furberg CD, et al. ACCF/ACG/AHA 2008 expert consensus document on reducing the gastrointestinal risks of antiplatelet therapy and NSAID use: A report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on clinical expert consensus documents. Circulation. 2008;118(18):1894–909.
29. Ruiz-Clavijo García D, Zúñiga Ripa A, González de la Higuera Carnicer B, Valdivielso Cortazar E, Bolado Concejo F, Urman Fernández J, et al. Acute interstitial nephritis induced by proton-pump inhibitor: Uncommon indication of antireflux surgery | Nefritis intersticial aguda inducida por inhibidores de la bomba de protones: indicación poco frecuente de cirugía antirreflujo. Gastroenterol Hepatol. 2017;40(2):87–8.
30. Martín-Echevarría E, Pereira Juliá A, Torralba M, Arriola Pereda G, Martín Dávila P, Mateos J, et al. Evaluación del uso de los inhibidores de la bomba de protones en un servicio de medicina interna. Rev Esp Enfermedades Dig. 2008;100(2):76–81.