



FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE

TRABAJO FIN DE GRADO
INDICACIONES Y ABUSOS DEL
OMEPRAZOL

Autor: Pablo Alberto Salguero Jiménez

Tutor: Mario Fernández Román

Convocatoria: Julio 2018

ÍNDICE

Resumen.....	3
1. INTRODUCCIÓN.....	3
1.1 El omeprazol.....	3
1.2 Antecedentes.....	4
2. OBJETIVOS.....	5
3. METODOLOGÍA.....	5
4. RESULTADOS.....	5
4.1 El mecanismo.....	5
4.2 Características principales.....	6
4.2.1 Farmacocinética.....	6
4.2.2 Farmacodinamia.....	6
4.2.3 Embarazo y lactancia.....	8
4.2.4 Otros efectos adversos.....	8
4.3 Indicaciones.....	9
4.3.1 Reflujo gastroesofágico.....	9
4.3.2 Síndrome Zollinger-Ellison.....	10
4.3.3 Erradicación de H. Pylori.....	11
4.3.4 Pacientes con tratamiento prolongado.....	12
4.3.5 Úlcera.....	13
4.3.6 Dispepsia funcional.....	13
4.4 ¿Consumo justificado?	14
5. DISCUSIÓN.....	18
6. CONCLUSIONES.....	18
7. BIBLIOGRAFÍA.....	19
ANEXOS.....	22

RESUMEN

El omeprazol es una de las moléculas más prescritas dentro del Sistema Nacional de Salud. La bajada de su coste tratamiento día, además del aumento del consumo de AINEs y otros fármacos de forma crónica junto con su elevada seguridad y eficacia han aumentado su consumo exponencialmente en la población. Se ha tratado de realizar una revisión bibliográfica para conocer las indicaciones principales del omeprazol y si existen evidencias de sobreconsumo. El omeprazol actúa inhibiendo la bomba de protones (IBP) disminuyendo la secreción ácida estando indicado en el reflujo gastroesofágico, síndrome Zollinger-Ellison, erradicación del *H. Pylori*, úlceras, dispepsia funcional y en tratamientos prolongados con otros fármacos. Al analizar diversos estudios se ha llegado a la conclusión de que el 54,33% de los pacientes con prescripción de IBP realizaba una sobreutilización del fármaco. Se estima que si hubiese un mayor control de las prescripciones del omeprazol junto con la concienciación y formación ciudadana de su correcta indicación se podrían evitar posibles efectos adversos como ahorros económicos del Sistema Nacional de Salud.

1. INTRODUCCIÓN

1.1 El omeprazol

El omeprazol es un fármaco que consta de una mezcla racémica de dos enantiómeros (R y S) perteneciente al grupo farmacoterapéutico: inhibidores de la bomba de protones (IBP). Fue desarrollado por la compañía sueca Aktiebolaget Hassle el 14/04/78 (1), y cuya composición molecular es 5-metoxi-2[[[4-metoxi-3,5-dimetil-2-piridinil)metil]sulfinil-1H-bencimidazol (Figura 1). ATC: A02BC01 (2).

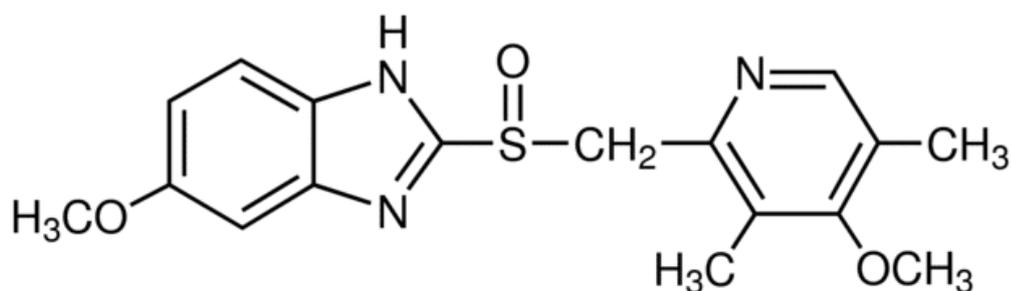


Figura 1. Estructura molecular del omeprazol. Fuente: Dciencia.es/omeprazol/

1.2 Antecedentes

Es uno de los fármacos más recetados y comercializados del mundo, especialmente en el Sistema Nacional de Salud donde España presenta unos niveles de prescripción de IBP mayores frente a países de su entorno, “aumentando de 21,8 dosis diarias definidas (DDD) x 1.000 habitantes en el año 2000 a 96,57 en el año 2008 implicando un incremento anual promedio del 20,44%” (3).

En el año 2007, el omeprazol fue el tercer fármaco más vendido generando un total de 230,5 millones de euros (3) y en 2009 se obtuvieron valores de 106,07 DDD siendo los IBP de mayor uso. Y a pesar de la fuerte contención de su Coste Tratamiento Día que redujo de 0,58 euros en 2005 a 0,35 euros en 2009, nos permite hacer una idea de la importancia económica y sanitaria que el omeprazol tiene dentro de nuestro sistema sanitario especialmente cuando el gasto farmacéutico representa el 20,5% del total gasto sanitario (sin incluir el gasto hospitalario) (4).

Más recientemente, en 2015 el gasto farmacéutico por receta se sitúa en 9.962 millones de euros, destacando el omeprazol como principio activo de mayor utilización (54 millones de envases, representando el 5,9% sobre el total de medicamentos) donde la dosis por habitante y día es de 97,4 y su coste tratamiento día de 0,1 euros (5).

Debido a su alto consumo y gran importancia económica además de la elevada estima popular con su famosa muletilla “el protector de estómago”, se ha tratado de indagar en este trabajo sobre las indicaciones y principales problemas que genera este principio activo del que se estima que 1 de cada 10 personas toma un IBP de forma diaria (6). Al existir evidencias donde cerca de un 60% de las indicaciones médicas, ya sea por eficacia o por en su utilidad, son altamente cuestionables, pudiendo reducirse los efectos adversos si se realizara una prescripción adecuada (7), nos podremos preguntar entonces, ¿se está realizando un buen uso del fármaco o se abusa de él utilizándose como fármaco de primera elección en síntomas menores?

2. OBJETIVOS

El objetivo principal de este trabajo es conocer las indicaciones principales del omeprazol y determinar si su consumo se encuentra de manera justificada.

Como objetivo secundario se quiere obtener una visión global de la evolución del omeprazol en su impacto farmacoeconómico.

3. METODOLOGÍA

Se trata de una revisión bibliográfica donde principalmente se han consultado diversos artículos científicos publicados en PudMed, UpToDate, ScienceDirect, además de diversos artículos hospitalarios relacionados con el omeprazol. Se ha requerido información complementaria procedente de WHO, Aemps e informes del MSSSI y de algunas comunidades autónomas, donde buscadores como Google y Google Académico han sido clave para la realización de este trabajo.

4. RESULTADOS

4.1 Mecanismo

El omeprazol tiene una alta capacidad selectiva en su mecanismo de acción, reduce eficazmente la secreción del ácido gástrico gracias a su capacidad de inhibición reversible, rápida y específica de la bomba de protones en la célula parietal (8).

- Las células parietales: se ubican en la parte superior de las glándulas oxínticas del estómago encargadas de la producción de ácido gástrico y del factor intrínseco (9).

Tienen una membrana basolateral con 3 receptores: un receptor histamínico (H-2), un receptor colinérgico tipo muscarínico (M-3), y un receptor tipo colecistoquinina (CCK-8) para la gastrina liberada por las células G pilóricas y duodenales. Además tienen receptores para los inhibidores de su función de somatostatina y prostaglandinas (9).

- Formación del HCl: mediante un transporte de iones H^+ de la sangre a conductos intracelulares de las células parietales, se genera la acidez con una concentración 4 millones de veces mayor (pH 2.0) que en la sangre (pH 7.4). Al realizarse en contra del gradiente de concentración y eléctrica, se consume una elevada cantidad de energía,

explicando la gran cantidad de mitocondrias generadoras de ATP que posee la célula parietal (9).

Al entrar H^+ simultáneamente salen de iones HCO_3^- a la sangre venosa del estómago haciéndola alcalina, al igual que la orina, en largos periodos digestivos (9).

4.2 Características principales

4.2.1. Farmacocinética

El omeprazol es una base débil y bastante lábil en presencia de acidez, por lo que se debe administrar por vía oral con recubrimiento entérico para que su absorción completa se realice en el intestino delgado (duración 3-6 horas). La absorción es rápida y la concentración plasmática máxima se alcanza después de 1-2h tras administrar la dosis. Además en vía oral la biodisponibilidad está en torno a un 40% en una dosis única y en dosis repetida sobre el 60% (8). El uso concomitante de antiácidos con el omeprazol elevan el pH del lumen de forma brusca esto podría liberar el principio activo de manera prematura disminuyendo así la efectividad, también podría verse mermada la absorción con la administración concomitante de alimentos (7).

También se ha postulado que se vea dificultada la absorción de: (7)

- Calcio, algunos estudios describen incremento modesto de fracturas de cadera en pacientes que lo toman de manera crónica, especialmente en mujeres, pero alguno de estos estudios han sido cuestionados.
- Hierro, aunque en un estudio de pacientes con Síndrome Zollinger-Ellison durante 6-10 años de tratamiento no se pudo evidenciar la disminución del metal.
- Vitamina B12, que disminuye su absorción por dos vías. Por un lado la inhibición ácida dificulta a la pepsina su acción de ruptura entre proteínas y la vitamina. Y una segunda vía producida por un sobrecrecimiento bacteriano secundario debido a la inhibición de la acidez. Aunque se necesitan tratamientos prolongados o poblaciones de riesgo como ancianos o con dietas especiales para evidenciarse.

4.2.2. Farmacodinamia

El omeprazol se concentra pasando a su forma activa gracias al medio ácido de los canalículos intracelulares de la célula parietal, generando la inhibición de la enzima

H^+K^+/ATP asa. Este efecto es dosis-dependiente y actúa tanto en la secreción ácida basal como de la secreción ácida estimulada. Puede conseguirse el efecto máximo en los 4 primeros días del tratamiento (8).

Se metaboliza a través del sistema hepático del citocromo P-450 (10), principalmente con dos isoformas CYP2C19 y CYP3A4 (7) (Figura2), siendo el CYP2C19 el que tiene un papel dominante, además la actividad del CYP2C19 está determinada en cierta medida por un polimorfismo genético generando diferencias en el metabolismo. Aproximadamente el 5% de los pacientes caucásicos y más del 10% de los asiáticos, son homocigotos para una mutación CYP2C19 siendo metabolizadores lentos, lo que puede conducir a una mayor supresión de la acidez gástrica. Sin embargo, en los homocigotos “wild type” que son los metabolizadores rápidos, el efecto de los IBP sobre la acidez gástrica es inferior y puede contribuir a una infradosis de IBP (10).

Además existen múltiples y potenciales interacciones relevantes, principalmente con el CYP2C19 al metabolizar IBP, aunque más recientemente entre los IBP y el clopidogrel. Debido al alto número de pacientes que recibe antiagregación se intenta limitar su administración conjunta. Es debido a que el clopidogrel es un profármaco que necesita activarse con el CYP2C19, por lo que se genera una competición disminuyendo la actividad de la enzima sobre el antiagregante y su biodisponibilidad. En estudios se observa que tras 7 días de uso del omeprazol la eficacia antiagregante del clopidogrel disminuye, y aunque algunos parámetros plaquetarios se modifiquen no han significado un aumento del riesgo cardiovascular (según otro estudio con 13.000 pacientes).

En la siguiente tabla (Figura2) se representa el papel de las isoformas del cit P-450 en la metabolización hepática de diferentes IBP. Donde el color verde representa mayor actividad, naranja una actividad intermedia y roja sin actividad (7).

Fármaco	CYP2C19	CYP4A4	Metabolización no enzimática
Omeprazol	Hidroxiomeprazol	Metabolitos sulfatados	-
Esomeprazol	Hidroxiomeprazol	Metabolitos sulfatados	-
Lansoprazol	Hidroxiomeprazol y metabolitos sulfatados	-	-
Pantoprazol	Desmetil-Rabeprazol	Metabolitos sulfatados	-
Rabeprazol	Desmetil-Rabeprazol	Metabolitos sulfatados	Tioeter de Rabeprazol

Figura 2. Papel de las isoenzimas CYP2C19 y CYP3A4. Fuente: basado en (7)

4.2.3 Embarazo y lactancia

Cerca del 90% de las mujeres refieren síntomas de pirosis a lo largo del embarazo, y a pesar de que los fármacos no estén recomendados, en ocasiones se deben tratar algunos problemas clínicos. Al no existir estudios prospectivos importantes, únicamente encontramos de experimentación animal, aunque no nos permitirá extrapolar la seguridad en humanos con exactitud. Existen más de mil millones de prescripciones de IBP y no se ha constatado inducción teratógena en humanos, aun así la precaución con el omeprazol es mucho mayor ya que se observó en animales cierta capacidad teratógena y muerte fetal. A pesar de haberse usado dosis más altas, la FDA lo cataloga en la categoría C (estudios con animales con algún riesgo; estudios humanos inadecuados). Están desaconsejados en el embarazo y se sustituyen por antagonistas H₂ o antiácidos. En un metaanálisis no se observó evidencia teratogénica en 600 nacimientos cuyas madres tomaron IBP incluyendo omeprazol durante el primer trimestre de embarazo (7).

Tampoco está recomendado el omeprazol en la lactancia al no conocerse si se elimina por leche materna. En algunos casos se ha sugerido que puede asociarse a un menor aumento de peso pero los datos no son concluyentes, aun así se recomiendan otras alternativas (7).

4.2.4 Otros efectos adversos

Durante el tratamiento a largo plazo del omeprazol, se ha registrado un leve aumento de la aparición de quistes glandulares gástricos. Dicho aumento es a consecuencia fisiológica de la inhibición continuada de la secreción ácida, es de carácter benigno además de reversible. La disminución de la acidez gástrica genera un aumento del número de bacterias que se presentan normalmente en el tracto gastrointestinal. Puede alcanzar un riesgo mayor de infecciones tales como *Salmonella* y *Campylobacter* (8). Especialmente el uso concomitante de omeprazol junto a un antibiótico confiere un mayor riesgo de *Clostridium difficile* (11).

En un estudio de cohorte prospectivo entre los años 2004-2011 en Alemania, se examinaron más de 73 mil pacientes con edades superiores a los 75 años libres de demencia al comenzar el estudio. Y se determinó que los pacientes que tomaron IBP tenían una mayor incidencia de sufrir demencia frente a los que no la recibieron.

Aunque se deberán realizar más ensayos que lleguen a unas conclusiones más firmes (11).

4.3 Indicaciones

1- Reflujo gastroesofágico (ERGE)

El paso del contenido gástrico del estómago al esófago es un proceso fisiológico normal, donde la mayoría de los episodios son breves y no causan ningún tipo de síntoma, lesión o complicación. El reflujo gastroesofágico se convierte en una enfermedad cuando cursa con daño macroscópico al esófago o genera síntomas (12).

En función de cómo afecten los síntomas a la calidad de vida podrán ser: leves, moderados o graves. La frecuencia de los síntomas pueden ser intermitentes si se tienen menos de un episodio semanal, o frecuentes si aparecen dos o más episodios semanales (12).

No se requiere endoscopia superior en presencia de pirosis o regurgitación, se recomienda únicamente si el diagnóstico del ERGE no está claro para evaluar las características de alarma o para la detección del esófago de Barret en pacientes con alto riesgo (12).

El omeprazol actúa en una forma dosis-dependiente lo que permite reducir o normalizar la exposición ácida del esófago en esta enfermedad, cuya inhibición se ve relacionada con el valor del área bajo la curva entre la concentración plasmática y el tiempo (8).

El omeprazol se encuentra indicado como tratamiento en la esofagitis erosiva por reflujo gracias a su gran efectividad. Además permite un mayor control a largo plazo de los pacientes que tienen curada una esofagitis facilitando así la prevención de posibles recidivas (8). Aunque entre un 10-40 % de los pacientes no responden correctamente disminuyendo los síntomas ni de forma parcial ni de manera completa, estos pacientes generalmente tendrán un reflujo no erosivo o acidez estomacal funcional. La tasa de respuesta sintomática con IBP una vez al día durante 4 semanas es de un 37% y los pacientes con esofagitis erosiva que representan entre un 30% y un 40% de toda la población con ERGE su tasa de respuesta sintomática es del 56% (10).

Respecto a población pediátrica se manifiesta buena efectividad: en un estudio no controlado en niños de 1 a 16 años de edad con esofagitis por reflujo severa, se observó

que con dosis de 0,7 a 1,4 mg/kg de omeprazol mejoraron en un 90%. En otro estudio doble ciego simple se trataron niños de 0 a 24 meses con dosis de omeprazol de 0,5 a 1,5 mg/kg, donde disminuyeron en un 50% tras 8 semanas de tratamiento los episodios de vómitos y regurgitación (8).

2-Síndrome de Zollinger-Ellison

El síndrome de Zollinger-Ellison (ZES) se caracteriza por hipersecreción de ácido gástrico generando una enfermedad péptica severa. Es causado principalmente por la secreción de gastrina generada por tumores neuroendocrinos duodenales o pancreáticos también llamados gastrinomas (ANEXO I) (13).

La incidencia anual de gastrinomas es de 0.5 a 2 casos por millón de habitantes, siendo la mayoría de los pacientes diagnosticados entre las edades de 20 y 50 años, con una mayor incidencia en los hombres en comparación con las mujeres. Aproximadamente el 80% de los gastrinomas son esporádicos, pero del 20% al 30% ocurren en asociación con una neoplasia endocrina múltiple tipo 1 (13).

Sufren dolor abdominal un 75% y diarrea un 73% siendo los síntomas más comunes. Además, casi la mitad de los pacientes sufren reflujo gastroesofágico, en un 25% hemorragia gastrointestinal e incluso puede aparecer pérdida de peso (13).

Más del 90% de los pacientes con ZES desarrollan úlceras pépticas y aproximadamente el 75% se desarrollan en la primera porción del duodeno, el 14% en la zona distal y un 11% en yeyuno. Las úlceras son más propensas a ser refractarias y recurrentes en comparación con pacientes con enfermedad ulcerosa esporádica, además suelen aparecer frecuentes pliegues gástricos prominentes. Los pacientes también pueden sufrir esofagitis por reflujo, aunque las estenosis del esófago, del píloro o del duodeno están presentes en menos del 10% de los pacientes (13).

Se sospecha que un paciente pueda tener ZES cuando en ayunas se extraen niveles de gastrina sérica y son 10 veces superior a lo normal por lo que se utiliza el omeprazol para mantener los valores estables ya que por lo general suelen fluctuar. Sin embargo, si interrumpimos el tratamiento bruscamente, estos pacientes sufrirán un alto riesgo de desarrollar complicaciones tales como sangrado agudo y perforación (13).

3-Eradicación de *Helicobacter Pylori*

El *H. Pylori* es una bacteria Gram- helicoidal que puede producir una inflamación de la mucosa gástrica y progresar en gastritis, úlcera péptica incluso linfoma de tejido linfoide asociado a la mucosa (MALT) (14).

Puede estar presente en más de la mitad de la población mundial, pero la gran mayoría no lo sabe ya que nunca enferma por ella. Se desconoce el por qué algunas personas nacen con una resistencia mayor a los efectos nocivos de *H. Pylori*, las cuales podrán desarrollar diferentes signos y síntomas como el ardor, dolor abdominal (siendo más agudo con el estómago vacío), náuseas, hinchazón, pérdida de apetito y peso (15).

La oncogénesis del *H. Pylori* se encuentra principalmente en cepas que portan el gen con antígeno A asociado a la citotoxina (cagA), que se relaciona con el carcinoma gástrico (14).

Los pacientes que no tienen factores de riesgo de resistencia a macrólidos se tratarán con la terapia triple basada en claritromicina, amoxicilina y omeprazol, cuyos efectos secundarios se informan hasta en un 50% de los pacientes, pero sus síntomas son leves (16).

Gracias a una interacción entre el omeprazol y la claritromicina se aumenta el área bajo la curva del omeprazol potenciando una sinergia que resultará beneficiosa para la terapia erradicadora del *H. Pylori*. Los IBP no tienen acción bactericida pero si reducen la degradación dependiente de ácido de los antibióticos y permite que actúen durante más tiempo sobre la bacteria (7).

La Terapia cuádruple de bismuto consiste en salicilato de bismuto, metronidazol, tetraciclina y omeprazol administrado durante 14 días con una dosis de 3 cápsulas/8h más omeprazol/12h. La tetraciclina se podría sustituir por la doxiciclina (100 mg/12h), además las resistencias a metronidazol pueden superarse aumentando la dosis, la duración o la frecuencia de la terapia (16).

En diferentes ensayos, la tasa de erradicación media con terapia cuádruple de bismuto administrada durante 10 días fue del 91%. Un metaanálisis en 2013 con 12 ensayos aleatorizados informó tasas de erradicación comparables con la terapia cuádruple de

bismuto y triple terapia con claritromicina un 78% y 69%, respectivamente. Sin embargo, durante el estudio hubo una heterogeneidad significativa (16).

Para confirmar que se ha erradicado la bacteria se deben realizar una prueba de aliento con urea, una prueba de antígeno fecal o una endoscopia superior tras cuatro semanas o más de finalizar con los antibióticos. Es importante que la terapia con omeprazol se detenga durante una o dos semanas antes de la prueba (16).

4-Pacientes con tratamiento prolongado

- El ácido acetil salicílico (AAS) es el principal antiagregante de elección y su mecanismo es la inhibición irreversible de la enzima ciclooxigenasa (COX), la cual interviene en la síntesis de precursores como los tromboxanos que tienen capacidad proagregante y prostaciclina, como el PGI₂ de acción antiagregante (17).

Al inhibirse la síntesis de estos precursores incluso con AAS en bajas dosis aparece un efecto secundario a tener en cuenta, el sangrado gastrointestinal. Se demostró que con el uso de IBP se reduce de manera importante sufrir una hemorragia digestiva alta, acabando en una incidencia de 50,6 casos por millón y año (17).

- Los AINEs son analgésicos, antitérmicos y antiinflamatorios que impiden la síntesis de prostaglandinas por la inhibición competitiva y de manera reversible la COX 1 y 2. La acción antiinflamatoria depende principalmente por la inhibición de la COX-2, mientras que los efectos secundarios sobre la mucosa gastrointestinal están relacionados con la inhibición de la COX-1. En un estudio en el que han participado 11 millones de personas al año, la incidencia de hemorragia digestiva alta fue de 401,4 casos por millón, donde el 38 % se asoció por la administración de AINEs. De mayor a menor los fármacos que generan más problemas gastrointestinales son: indometacina, naproxeno, diclofenaco, piroxicam, tenoxicam, meloxicam y de menor riesgo el ibuprofeno (17).

- Otros medicamentos como inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) y la venlafaxina. Han dado evidencia de que incrementan el riesgo de hemorragia digestiva alta, si se encuentran asociados con un tratamiento antiagregante, será muy recomendable el uso de un IBP que actúe sobre el exceso de secreción gástrica (17).

5- Prevención de úlceras

Los IBP, especialmente el omeprazol, son los medicamentos más eficaces en la prevención crónica de úlceras (17,18) “redujeron el riesgo de úlcera endoscópica tanto gástrica (RR 0,39; IC del 95%: 0,31 a 0,50) como duodenal (RR 0,20; IC del 95%: 0,10 a 0,39)” comparándolo con el placebo (17). En un estudio con un tamaño de muestra menor resultó que un tratamiento con 40mg de omeprazol IV/8h curaron las úlceras en un 78% y eliminaron la obstrucción gástrica en un 60%. Al existir más alternativas para el control de la acidez se quiso comparar en otro estudio el efecto del omeprazol con la ranitidina, mostrando mayor eficacia del omeprazol frente a los antagonistas de receptores H₂, ya que se detuvo el sangrado en el 84% de los pacientes con infusión continua de omeprazol IV y únicamente un 15%, en el mismo periodo de tiempo, con ranitidina en infusión continua. Además fue estadísticamente significativo que la tasa de nuevas hemorragias disminuye permitiendo reducir el número de operaciones y tratamientos endoscópicos (19). También cabe destacar que hasta un 40% de los pacientes crónicos que toman AINE pueden presentar úlceras endoscópicas pero únicamente el 15% llega a manifestar clínica. En el mismo estudio se comparó misoprostol con IBP, siendo los resultados del IBP superiores al misoprostol (17), que es un análogo semisintético de la prostaglandina E1, (PGE1) (20), en la prevención de la “úlcera duodenal (RR 0,25; IC del 95%: 0,11 a 0,56) pero no en la úlcera gástrica (RR 1,61; IC del 95%: 0,85 a 3,06)” (17).

6- Dispepsia funcional

La dispepsia es un síntoma común con una fisiopatología heterogénea además de un diagnóstico diferencial extenso. Se manifiesta en torno al 20% de la población pero generalmente no requiere atención primaria (21). Y aunque no tenga un efecto que suponga un riesgo para la supervivencia del paciente, sí que supone un alto coste de atención médica y especialmente alto en la calidad de vida (22).

Se trata de dolor e incomodidad centralizada en la parte superior del abdomen. Los síntomas dispépticos no dan mucha información sobre una enfermedad estructural grave, como la úlcera péptica o el cáncer, por lo que se necesitaría un estudio en profundidad. Suele aparecer en torno a los 45 años con ciertas características de alarma, que incluyen pérdida de peso, vómitos repetidos y signos de sangrado (23).

Debido a la superposición con los síntomas de reflujo y los síntomas de la dispepsia, se han obstaculizado diversos estudios clínicos, llevándose a cabo el desarrollo de medidas de diagnóstico complejas que integran y ponderan diferentes síntomas u otros indicadores indirectos. Se sigue investigando sobre ello (23).

El tratamiento con omeprazol está fuera de ficha técnica y se utiliza para aliviar los síntomas de dispepsia. En un metaanálisis de 6 ensayos controlados aleatorios que incluyeron pacientes con dispepsia se observó que el grupo que tomaba los IBP sufrió síntomas un 50% respecto a un 73% que no los tomaba. También se comparó en otro metaanálisis con 2456 pacientes con dispepsia la utilización de antagonistas del receptor H₂ y no demostró una diferencia significativa frente a los resultados de los IBP (18).

4.4 ¿Consumo justificado?

Cabe destacar que en 2012 aumentó el consumo de IBP hasta llegar a un 96,2% del consumo total de antiulcerosos, principalmente debido a la bajada de precios por la finalización de las patentes, elevado número de prescripciones, y la connotación positiva del concepto “protector de estómago” sobre la población. En un estudio mediante encuestas a pacientes, realizado en Valencia durante un mes de 2014 en farmacia comunitaria, mostró que los pacientes que usaban IBP en un 88% tenían prescrito omeprazol. Además de esta población hasta un 50% de los pacientes no ha dejado nunca de tomar el IBP, y los que lo han dejado el 63% presentó un rebote ácido. El 91% de los pacientes llevaba tomando el fármaco más de un año y el 35% más de 10 años donde en muchos casos era un tratamiento innecesario sin motivo médico claro y donde el paciente tiene desconocimiento del mismo. Estos datos son similares a otros estudios presentados por la Sociedad Española de Farmacia Familiar y Comunitaria (SEFAC) (24).

Es muy frecuente encontrar sobreconsumo de IBP de una manera injustificada para la protección gástrica. En la siguiente tabla (Figura 3) se muestran según parámetros de edad, consumo de AINEs y otros tratamientos, si existe evidencia clara según diversas guías de práctica clínica y autores, de una recomendación de IBP para la prevención de gastropatías secundarias a fármacos (6). Se destaca el hecho de que en España el 70% de los mayores de 65 años utilizan AINEs al menos una vez por semana y un 34% lo toman diariamente (11).

	Antecedentes HDA o úlcera péptica	No asociados a otros fármacos gastrolesivos		Asociados a otros fármacos gastrolesivos	
		< 65 años	>65 años	<65 años	>65años
AINE agudo (7-30 días)	SI	NO	SI	SI	
AINE crónico (>30 días)	SI	NO	SI	SI	
Otros analgésicos (paracetamol, tramadol)	NO	NO		NO	
Antiagregantes	SI	NO	SI con AAS* NO con clopidogrel**	SI (incluida doble antiagregación)	
Anticoagulantes	SI	NO	Individualizar*	SI	
Corticoides	Individualizar **	NO		SI	
ISRS	Individualizar *	NO	NO*	SI	
Polimedicación (excluidos medicamentos anteriores)	NO	NO		NO	

Figura 3.Recomendación de IBP para gastropatías secundarias. Fuente: (6)

* No hay evidencia clara ni unanimidad en las recomendaciones de los distintos autores.

** No hay unanimidad en las recomendaciones. El uso de clopidogrel con IBP podría reducir la actividad antiagregante de clopidogrel lo que conllevaría un mayor riesgo de sufrir acontecimientos cardiovasculares de tipo aterotrombotico (individualizar tratamiento).

En 2015 según el Gobierno Vasco hubo un gasto en IBP de 18,65 millones de euros. Donde el 69% de todos los envases correspondían al omeprazol, pero únicamente suponen el 27% del gasto total de los IBP. Por otro lado el rabeprazol, que es el IBP más caro, constituyó el 2,4% de los envases suponiendo el 8,3% del gasto total.(6)

Se podría cambiar el tratamiento de rabeprazol a omeprazol consiguiendo un ahorro considerable del presupuesto sin sufrir variaciones importantes en eficacia y seguridad. Se estima que si el 70% del presupuesto hubiera sido omeprazol, el ahorro potencial obtenido habría sido de casi 8 millones de euros (6) (ANEXO II).

Como ya hemos visto, cuando la prescripción está justificada los beneficios del omeprazol son muy altos frente a sus posibles riesgos, pero cuando no se encuentra justificada convenientemente se deberá o eliminar el tratamiento o disminuir al menos la

dosis, ya que a largo plazo el omeprazol se ha asociado a posibles efectos adversos como las infecciones, neumonía, déficit de vitamina B12, lupus, nefritis intersticial aguda e hipomagnesemia (6). En la hipomagnesemia los niveles bajos de magnesio sérico pueden dar lugar a diferentes efectos adversos graves tales como espasmos musculares, arritmias y crisis epilépticas, aunque no siempre aparecen estos síntomas. Su tratamiento principalmente es el uso de suplementos de magnesio, si estos no son eficaces para revertir los niveles séricos, se deberá interrumpir el tratamiento con IBP (17).

Aunque todos estos efectos adversos tienen un riesgo muy pequeño de aparecer, se debe intentar siempre evitar el tratamiento injustificado de manera prolongada especialmente en pacientes: (6)

- Que no tienen indicación para uso de IBP.
- ERGE sin síntomas en los últimos 3 meses.
- Que han completado el tratamiento para úlceras gastroduodenales o erradicación de *H. Pylori*.

A excepción de pacientes con esófago de Barret, esofagitis grado D o hemorragias gastrointestinales donde no se recomienda disminuir su uso (25).

No hay evidencia suficiente para conocer la mejor retirada del omeprazol, pero se recomienda una manera paulatina, además podrían usarse como alternativa los antiácidos, alginatos o antiH₂ como ranitidina durante la retirada. En el caso de reincidencia de síntomas, se recomienda reinstaurar el tratamiento a la mínima dosis (6).

Se debe tener especial cuidado en pacientes ancianos y pacientes polimedicados que con alta frecuencia pertenecen a un mismo grupo, para evitar posibles prescripciones en cascada. No se encuentra justificado por falta de evidencia, el uso de gastroprotección IBP en pacientes con tratamientos polimedicados exentos de AINEs, ISRS, antiagregantes o anticoagulantes.(17).

En la siguiente tabla (Figura 4), basada en un estudio por la Dra. Paola Crossa, residente del departamento de Geriátría y Gerontología en la Universidad de la República de Uruguay en 2016, se puede evidenciar el alto consumo de omeprazol de forma injustificada al comparar diversos estudios sobre la indicación inadecuada del consumo crónico de IBP (11).

Estudios sobre Indicación inadecuada del consumo crónico de IBP	Inadecuada	Apropiada	Incierta
Walter y McDonald	67%	30%	3%
De Burgos Lunar y cols	65.4%	36.4%	-
Martin-Echeverría y cols	68.1%	31.9%	-
Batawitage y cols	54%	46%	-
Chair y cols	36%	64%	-
Ahrens y cols	54.5%	32.7%	12.7%
Sánchez y cols	35.3%	64.7%	-

Figura 4. Comparativa de estudios sobre indicación del consumo crónico de IBP

La media de todos estos estudios determina que el 54,33% de los pacientes realiza una sobreutilización de IBP resultando un número significativamente alto.

En un estudio observacional descriptivo transversal multicéntrico en 27 farmacias comunitarias de Badajoz. Fueron encuestados pacientes con prescripción de omeprazol durante dos meses en 2014, un total de 1.866 personas. El cuestionario constaba de cinco preguntas relacionadas con el uso de omeprazol, con la finalidad de conocer cuánto tiempo llevaban tomando este medicamento, si sabían para qué lo usaban, si recordaban cuánto tiempo se les indicó que debían estar tomándolo, si la administración era diaria y en qué dosis (26). Las conclusiones fueron las siguientes:(26)

-El 60% de los pacientes encuestados sobrepasaba el tiempo de tratamiento con omeprazol para tratar el reflujo gastroesofágico.

-El 4,5% eran pacientes con edad avanzada que durante un tiempo prolongado continuaban tomando omeprazol a dosis altas, lo que aumenta el riesgo de sufrir reacciones adversas.

-El 53,2% no recordaba las indicaciones de su médico en cuanto a la duración de su tratamiento con omeprazol.

5. DISCUSIÓN

El consumo y prescripción del omeprazol ha ido aumentando de manera destacable hasta el día de hoy. A pesar de demostrar que el omeprazol es seguro y eficaz en sus indicaciones, es destacable que en los principales estudios sobre la indicación inadecuada del consumo crónico de IBP, tras realizar una media de sus resultados obtenemos un 54,33% de pacientes que tienen una sobreutilización de IBP. El omeprazol representa el 88% de los IBP prescritos, demostrando la misma eficacia que otros IBP que pueden tener costes mayores. Sería conveniente la sustitución de IBP más caros por el omeprazol en algunos casos sin que existan variaciones relevantes en su eficacia y seguridad. Esto permitiría un ahorro importante a nivel económico. También sería muy conveniente realizar una concienciación a nivel sanitario y mayor control de las prescripciones de IBP, además de un seguimiento más exhaustivo a nivel farmacéutico especialmente en la farmacia hospitalaria para detectar pacientes que se encuentren en consumo no justificado. Informar al paciente correctamente sobre su prescripción y correcta posología es esencial.

Hacer llegar al paciente la capacidad de reflexión sobre la automedicación, porque todo fármaco tiene un riesgo, y aunque tenga la connotación positiva de “el protector de estómago”, no exime su metabolismo ni la posibilidad de efectos adversos.

6. CONCLUSIONES

-El omeprazol representa uno de los mayores volúmenes de prescripción de medicamentos dentro del Sistema Nacional de Salud donde a pesar de su bajo coste representa un alto porcentaje de gasto sanitario.

-Ha resultado ser un fármaco seguro y eficaz, con efectos secundarios de poca frecuencia e importancia. Se indica principalmente en síntomas de reflujo gastroesofágico, en el síndrome de Zollinger-Ellison, erradicación de *Helicobacter pylori* en concomitancia con antibióticos, úlceras, dispepsia funcional y pacientes con tratamiento prolongados de fármacos como el AAS, AINEs o ISRS.

-Según los estudios se puede concluir que en un porcentaje elevado de pacientes se realiza un sobreconsumo de omeprazol.

7. BIBLIOGRAFÍA

Organización Mundial de la Salud [Internet]. Última actualización 6 de diciembre 2017. ONG Human info: El Portal de información-Medicamentos Esenciales y Productos de Salud de la OMS [consultado el 8 de Julio de 2018]. Disponible en: <http://apps.who.int/medicinedocs/es/d/Js4916s/2.5.html> (1)

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios [Internet]. 2017. Ficha técnica omeprazol Sandoz [consultado el 8 de Julio de 2018]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/65517/FT_65517.html#5-propiedades-farmacologicas (2)

Julio Bonis Sanz. Uso adecuado de...Inhibidores de la bomba de protones; AMF 2012;8(4):218-220 (3)

Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social [Internet]. 2009. Informe anual del Sistema Nacional de Salud 2009.7p. [consultado el 8 de Julio de 2018]. Disponible en: <http://www.msssi.gob.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/pdf/equidad/informeAnual2009/InformeAnualSNS2009Resumen.pdf> (4)

Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social [Internet]. 2016. Informe anual del Sistema Nacional de Salud 2016.30p. [consultado el 8 de Julio de 2018]. Disponible en: http://www.msssi.gob.es/estadEstudios/estadisticas/sisInfSanSNS/tablasEstadisticas/InfAnualSNS2016/Informe_Anual_SNS_2016_general.pdf (5)

Administración de la Comunidad Autónoma del País Vasco Departamento de Salud. [Internet]. 2016. Inhibidores de la bomba de protones: Recomendaciones de Uso. [consultado el 8 de Julio de 2018]. Disponible en: http://www.osakidetza.euskadi.eus/contenidos/informacion/publicaciones_informes_estudio/es_pub/adjuntos/Inhibidores_de_la_Bomba_de_Protones_Recomendaciones_mayo_2016.pdf (6)

Esplugues Juan V, Martí-Cabrera Miguel. Seguridad e interacciones de los IBP. Gen [Internet]. 2010 Sep. [citado 2018 Jun 29] ; 64(3): 221-227. Disponible en: http://www.scielo.org.ve/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0016-35032010000300014&lng=es. (7)

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios [Internet]. 2017. Ficha técnica omeprazol Stada. [consultado el 8 de Julio de 2018]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/63908/FT_63908.html (8)

EcuRed Conocimiento con todos y para todos. [Internet]. n.d. Células parietales. [Consultado el 8 de Julio de 2018]. Disponible en: https://www.ecured.cu/C%C3%A9lulas_parietales (9)

Ronnie Fass, MD [Internet].2018. Approach to refractory gastroesophageal reflux disease in adults. [Consultado el 8 de Julio de 2018]. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/approach-to-refractory-gastroesophageal-reflux->

[disease-in-adults?search=reflux%20gastroesophageal&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1](#) (10)

Dra. Paola Crossa [Internet]. Noviembre de 2016. Inhibidores de la bomba de protones ¿Los malos de la película?. [Consultado el 8 de Julio de 2018]. Disponible en: http://www.geriatria.hc.edu.uy/images/1_Inhibidores_de_la_bomba_de_protones.pdf (11)

Peter J Kahrilas, MD [Internet]. 28 marzo de 2018. Medical management of gastroesophageal reflux disease in adults. [Consultado el 8 de Julio de 2018]. Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/medical-management-of-gastroesophageal-reflux-disease-in-adults?topicRef=2239&source=see_link (12)

Emily Bergsland, MD [Internet]. 12 de diciembre 2017. Zollinger-Ellison syndrome (gastrinoma): Clinical manifestations and diagnosis. [Consultado el 8 de Julio de 2018]. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/zollinger-ellison-syndrome-gastrinoma-clinical-manifestations-and-diagnosis> (13)

Yana Thaker¹, Andrew Moon¹ and Anita Afzali. Helicobacter Pylori: A Review of Epidemiology, Treatment, and Management. Thaker et al. J Clin Gastroenterol Treat 2016, 2:019 (14)

Foundation for Medical Education and Research. [Internet]. 1998-2018 mayo. Infección por Helicobacter pylori (H. pylori). [Consultado el 8 de Julio de 2018]. Disponible en: <https://www.mayoclinic.org/es-es/diseases-conditions/h-pylori/symptoms-causes/syc-20356171?p=1> (15)

Sheila E Crowe, MD, FRCPC, FACP, FACG, AGAF [Internet]. 2 de junio de 2018. Treatment regimens for Helicobacter pylori. [Consultado el 8 de Julio de 2018]. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/treatment-regimens-for-helicobacter-pylori> (16)

Grupo de Trabajo del Sector Zaragoza I SALUD [Internet]. Enero de 2012. Guía de práctica clínica: empleo de los inhibidores de la bomba de protones en la prevención de gastropatías secundarias a fármacos. [Consultado el 8 de Julio de 2018]. Disponible en: http://www.guiasalud.es/GPC/GPC_509_IBP_gastropatias_2rias_fcso_completa.pdf (17)

Nimish B Vakil, MD, AGAF, FACP, FACG, FASGE. [Internet]. 22 de mayo de 2018. Antiulcer medications: Mechanism of action, pharmacology, and side effects. [Consultado el 8 de Julio de 2018]. Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/antiulcer-medications-mechanism-of-action-pharmacology-and-side-effects?sectionName=ANTISECRETORY%20AGENTS&topicRef=20&anchor=H9880098&source=see_link#H9880098 (18)

Metz D, C, Potential Uses of Intravenous Proton Pump Inhibitors to Control Gastric Acid Secretion. Digestion 2000;62:73-81 (19)

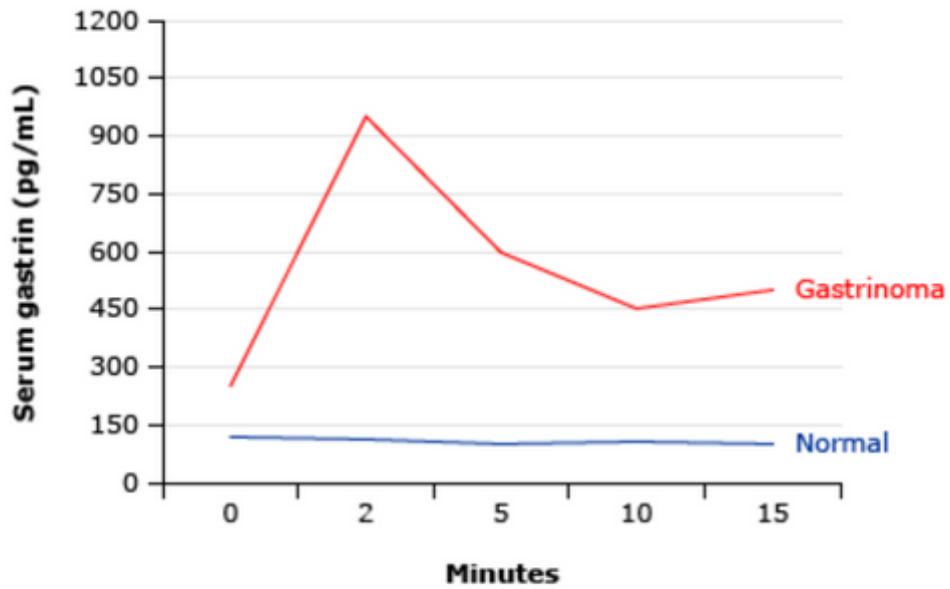
- Rang, H.P (2016). «30». *Rang y Dale Farmacología*. España: Elsevier. p. 372 (20)
- Tack J, Talley NJ, Camilleri M, Holtmann G, Hu P, Malagelada JR, Stanghellini
Medline ® Abstract for Reference 1 of 'Approach to the adult with dyspepsia' PubMed
TI Functional gastroduodenal disorders. *V Gastroenterology*. 2006;130(5):1466 (21)
- Ford AC, Forman D, Bailey AG, Axon AT, Moayyedi P. Effect of dyspepsia on survival: a longitudinal 10-year follow-up study. *Am J Gastroenterol*. 2012 Jun;107(6):912-21. Epub 2012 Apr 03 (22)
- Dyspepsia. Bytzer P, Talley NJ. *Ann Intern Med*. 2001;134(9 Pt 2):815. (23)
- Rodriguez Gascon P, Ferrandiz Manglano ML, Hernandez Fernandez de Rojas D. Inhibidores de la bomba de protones: análisis de su utilización en una oficina de farmacia. *Pharm Care Esp*. 2016; 18(4): 143-153 (24)

Deprescribing – PPI [Internet]. Abril 2015. Approaches for stopping or dose reduction of PPIs in those who may not need lifelong treatment. RxFiles.[Consultado el 8 de julio de 2018]. Disponible en: <http://www.rxfiles.ca/rxfiles/uploads/documents/PPI-Deprescribing-Newsletter.pdf> (25)

Francisco Carranza Caricol. Seguridad del omeprazol: ¿es adecuada la duración de los tratamientos?. *Farmacéuticos Comunitarios*. 2015;7(1):5-9 (26)

ANEXO I

Secretin test for gastrinoma



Marked hypersecretion of gastrin occurs after the administration of secretin in a patient with a gastrinoma (Zollinger-Ellison syndrome) compared to the lack of response in normal subjects.

Fuente: (13)

Este trabajo tiene una finalidad docente. La Facultad de Farmacia no se hace responsable de la información contenida en el mismo.

ANEXO II

	Porcentaje de sustitución por Omeprazol		
	30%	50%	70%
Esomeprazol	1.031.169,06	1.718.615,10	2.406.061,13
Lansoprazol	522.916,12	871.526,86	1.220.137,61
Pantoprazol	1.450.048,65	2.416.747,75	3.383.446,86
Rabeprazol	413.452,50	689.087,50	964.722,50
Ahorro total	3.417.586,33	5.695.977,21	7.974.368,80

Año 2015		
Principio Activo	Importe €	N.º envases
Omeprazol	5.038.602,94	2.008.824
Esomeprazol	3.971.461,70	212.991
Lansoprazol	2.157.717,67	165.321
Pantoprazol	5.932.666,85	438.225
Rabeprazol	1.553.294,96	69.818
Total	18.653.744,12	2.895.179

Fuente: (6)