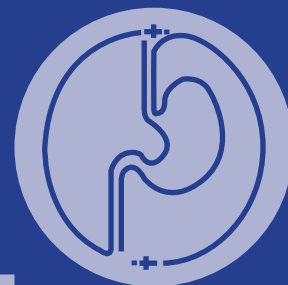


Revista de la Asociación Guatemalteca de Gastroenterología



Publicación oficial de la Asociación Guatemalteca de Gastroenterología, Hepatología y Endoscopia Gastrointestinal.

En este Volumen

ARTÍCULOS DE REVISIÓN

- GASTROENTEROPATÍA POR ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS.
- EFECTOS ADVERSOS DE LOS INHIBIDORES DE LA BOMBA DE PROTONES
- USO Y ABUSO DE LOS ANTISECRETORES GÁSTRICOS

ARTÍCULOS ORIGINALES

- LESIÓN HEPÁTICA COMO FACTOR DE RIESGO DE MORTALIDAD EN SARS-COV-2

CASOS INTERESANTES

- ÚLCERAS SANGRANTES EN ÍLEON.
- CITOMEGALOVIRUS EN ESTÓMAGO
- TRATAMIENTO CON TIPS DE HEMORRAGIA GASTROINTESTINAL SUPERIOR VARICEAL REFRACTARIA
- INFECCIÓN POR VIRUS DE HEPATITIS A COMO DESENCADENANTE DE HEPATITIS AUTOINMUNE
- PANCREATITIS AUTOINMUNE Y ENFERMEDAD RELACIONADA A IgG4 ASOCIACIÓN CON MALIGNIDAD

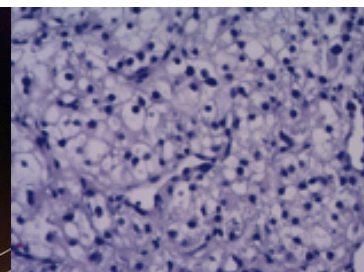
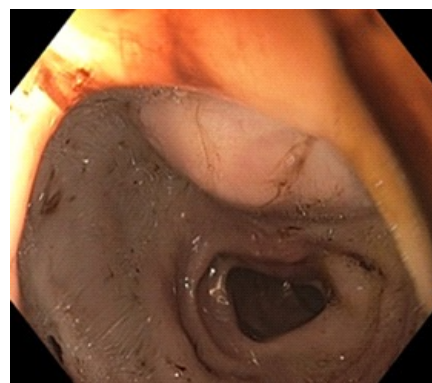
CASO DEL MES

Dr. Luis Aguilar Paiz, Gastroenterólogo. Miembro de AGGHED

Orlando Rodas Pernillo. Patólogo.

METÁSTASIS A ESTÓMAGO, RECIDIVA DE CÁNCER RENAL.

Paciente masculino, 79 años de edad, consulta por melena y anemia. Antecedente de Nefrectomía izquierda hace 9 años por Ca Renal, recibió quimioterapia. Endoscopia demuestra lesión tumoral ulcerada que comprime curvatura menor de cuerpo y antro, además de compresión extrínseca en bulbo duodenal, píloro no afectado. Biopsias demostraron áreas extensas de ulceración, fibroblastos y células epiteliales, sin células malignas. TAC abdominal demuestra lesión tumoral extensa que comprime cavidad gástrica y duodenal foto. Se efectuó laparoscopia para toma de biopsias, demostrando Carcinoma de células renales variedad células claras, metastásico a región retroperitoneal.



Contenidos

ARTÍCULOS DE REVISIÓN

- GASTROENTEROPATÍA POR ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS.

Suazo, Jorge Manuel.

Centro de Enfermedades Digestivas, Hospital Del Valle, San Pedro Sula, Honduras

- EFECTOS ADVERSOS DE LOS INHIBIDORES DE LA BOMBA DE PROTONES

Amieva-Balmori, Mercedes¹, Remes-Troche, José María²

¹, ² Laboratorio de Fisiología Digestiva y Motilidad Gastrointestinal. Instituto de Investigaciones Médico-Biológicas, Universidad Veracruzana, Veracruz, Veracruz.

- USO Y ABUSO DE LOS ANTISECRETORES GÁSTRICOS

Gómez-Escudero, Octavio AGAF

Clínica de Gastroenterología, Endoscopia Digestiva y Motilidad Gastrointestinal "Endoneurogastro SC", Puebla, Pue, México

ARTÍCULOS ORIGINALES

- LESIÓN HEPÁTICA COMO FACTOR DE RIESGO DE MORTALIDAD EN SARS-COV-2

Sandoval, Luis¹. Sánchez, Abel². Samayoa, Ana³. Hernández, Esdras⁴, Chocó, Andres⁵.

¹Medicina Interna MSc, Residente 3 Gastroenterología y Endoscopia Digestiva, Hospital Roosevelt, Universidad de San Carlos de Guatemala.

²Medicina Interna MSc, Gastroenterología y Endoscopia MSc, Jefe de Servicio Hospital Roosevelt, docente Universidad de San Carlos de Guatemala.

³Medicina Interna MSc, Enfermedades Infecciosas MSc, Jefe de Servicio Hospital Roosevelt, docente Universidad de San Carlos de Guatemala.

⁴Estudiante 6to año de Medicina, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad de San Carlos de Guatemala.

⁵Estadístico Clínica de Atención Integral de VID e Infecciones Crónicas, Hospital Roosevelt

REPORTE DE CASOS

- ÚLCERAS SANGRANTES EN ÍLEON.

Ortiz Mendoza, Juan

- CITOMEGALOVIRUS EN ESTÓMAGO

Argueta, Víctor

Patólogo. Departamento de Patología Hospital General San Juan de Dios, Guatemala

- TRATAMIENTO CON TIPS DE HEMORRAGIA GASTROINTESTINAL SUPERIOR VARICEAL REFRACTARIA

Maldonado, Katherine 1. Pablo, Rocael 2. Sánchez, Abel 3

Médica y Cirujana, Residente II de Gastroenterología Hospital Roosevelt1. Médico y Cirujano Jefe de Residentes de Gastroenterología Hospital Roosevelt2.

Jefe de Posgrado de Gastroenterología Hospital Roosevelt3.

- INFECCIÓN POR VIRUS DE HEPATITIS A COMO DESENCADENANTE DE HEPATITIS AUTOINMUNE

Maldonado, Katherine 1. Pablo, Rocael 2. Sánchez, Abel 3

Médica y Cirujana, Residente II de Gastroenterología Hospital Roosevelt1. Médico y Cirujano Jefe de Residentes de Gastroenterología Hospital Roosevelt2.

Jefe de Posgrado de Gastroenterología Hospital Roosevelt3.

- PANCREATITIS AUTOINMUNE Y ENFERMEDAD RELACIONADA A IgG4 ASOCIACIÓN CON MALIGNIDAD

Campos García, Dania 1 Sanchez, Abel2

Médico Internista, Residente II de Gastroenterología. Hospital Roosevelt1.

Jefe del Posgrado de Gastroenterología. Hospital Roosevelt2

Editorial

Los Inhibidores de la bomba de protones (IBP) han sido desde hace un poco más de 20 años la piedra angular del tratamiento de múltiples patologías gastrointestinales relacionadas con la hipersecreción gástrica de ácido clorhídrico. Se han vendido por miles de millones y así también son muchas las personas que por diferentes razones los usa ya sea diariamente o con regularidad. Esto ha generado con mucha frecuencia, mucho más de lo que uno pueda imaginar, se esté cayendo en el abuso, uso indebido o incluso no justificado de este tipo de medicamentos. Así también después de estar en el mercado durante tanto tiempo y siendo de uso masivo, en la última década no han dejado de salir publicaciones que relacionan su uso con cualquier tipo de efecto adverso. Es por esto, que consideramos que este volumen de la Revista de Gastroenterología es de mucha importancia ya que contiene dos artículos escritos por expertos en el campo, investigadores de toda la vida y con vasta experiencia en el tema. El artículo “Efectos Adversos de Los Inhibidores de la Bomba de Protones” del Dr. Remes-Troche nos abre la perspectiva, basado en la evidencia de la más alta calidad, a la realidad de que es cierto y que no lo es en cuanto al uso de este tipo de medicamentos sobre todo a largo plazo. Se complementa de forma perfecta con el artículo “Uso y abuso de los Antisecretores Gástricos” del Dr. Gómez-Escudero donde se nos da una perspectiva amplia del problema y nos brinda una guía en la forma correcta de su uso. Como cierre perfecto, se ofrece una revisión sobre un problema frecuente en gastroenterología, como lo es el uso de antiinflamatorios no esteroideos, sus consecuencias en el tubo digestivo y la forma de prevenirlo. Esto lo encontramos en el artículo titulado “Gastroenteropatía por Antiinflamatorios no Esteroideos” del Dr. Suazo-Barahona. No menos importante se incluye un artículo original relacionado a la pandemia del COVID 19 y su afección hepática, así como múltiples casos que estamos seguros serán del interés del lector. Esperamos pues sea de mucha utilidad para su acervo científico este volumen y lo disfruten leyendo tanto como nosotros lo hemos hecho.

Dr. Luis Jeréz.



DR. LUIS FELIPE ASTEGUIETA ARANA

El doctor Luis Felipe Asteguieta Arana ("Lipe" como cariñosamente le decíamos), nació en la ciudad de Guatemala el 21 de marzo de 1945 y falleció el 17 agosto 2021. En sus años mozos contrajo matrimonio con Sandra Thomé con quien procrearon 2 hijos, Luis Felipe y Juan Carlos Asteguieta Thomé. Hizo sus estudios primarios en el Liceum Infantil, el secundario, en el Instituto Cervantes y sus estudios universitarios en la Facultad de Medicina de la Universidad de San Carlos de Guatemala en donde se graduó como Médico y Cirujano en el año 1974. Realizó entrenamiento en Medicina Interna en el Hospital Militar llegando a ocupar la Jefatura de Residentes. En los años de 1977 a 1980 realiza sus estudios de postgrado viajando a Estados Unidos de Norteamérica en donde obtiene un Fellow en Gastroenterología por la Universidad de Stanford, California. Obtiene también una especialidad en Cáncer Gástrico por el Hospital Paula Jaraquemada en Santiago de Chile. Se desempeñó como Gastroenterólogo en el Hospital Militar y después también como Gastroenterólogo en el Hospital Roosevelt de la ciudad de Guatemala. En 1982 ocupó el cargo de presidente de la Asociación Guatemalteca de Gastroenterología y en el año 1996 fue presidente del II Congreso Nacional de Gastroenterología. Fue miembro de múltiples asociaciones entre las que destacan la de Medicina Interna de Guatemala, de la Asociación Guatemalteca de Gastroenterología, de la Asociación Americana de Gastroenterología (AGA), de la Asociación Interamericana de Gastroenterología, de la Asociación Centroamericana de Gastroenterología, de la Sociedad Interamericana de Endoscopia Digestiva, de la Asociación Paraguaya de Gastroenterología y asociado Clínico de la Universidad Tulane, New Orleans, Louisiana entre otras. Participó como conferencista en múltiples congresos a nivel nacional e internacional y realizó múltiples estudios y trabajos científicos en la rama de la gastroenterología. Baluarte de las buenas prácticas gastroenterológicas, maestro y excelente. Se ha ido un profesional de altos kilates dejando un legado digno de ser admirado en la comunidad médica guatemalteca y sobre todo en la Asociación Guatemalteca de Gastroenterología, Hepatología y Endoscopia Gastrointestinal, GUATEGASTRO. Sirva este texto como un Homenaje Póstumo a tan distinguido profesional. Guatemala agosto 2021

Junta Directiva.



ARTICULOS DE REVISIÓN

GASTROENTEROPATÍA POR ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS.

Suazo, Jorge Manuel.

Centro de Enfermedades Digestivas, Hospital del Valle, San Pedro Sula, Honduras.

Lista de abreviaturas: AINEs: Antiinflamatorios no esteroideos, IBPs: Inhibidores de bomba de protones, COX: cicloxigenasa, PG: Prostaglandinas, AAS: ácido acetilsalicílico, GI: gastrointestinal, ISRS: Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, ECC: ensayo clínico controlado, UP: úlcera péptica, OR: razón de momios o razón de probabilidades, RR: riesgo relativo, IC intervalo de confianza, TNF-: Factor de necrosis tumoral alfa, IL-1: interleucina 1 beta, ON: óxido nítrico, LPS: Lipopolisacárido

Palabras Clave: Gastropatía, Enteropatía, Antiinflamatorios no esteroideos, Úlcera, Erosiones, Inhibidores de Bomba de Protones

Introducción

Sin duda que la percepción de dolor y la fiebre son dos de los malestares más incómodos para el ser humano, de tal suerte que medicamentos que sirvan para controlar ambos, como es el caso de los AINEs, son de los más prescritos o autoprescritos en el mundo entero¹. En EUA, en el 2010 alrededor de 43 millones de adultos (19,0% de la población) tomaron AAS al menos tres veces por semana durante más de 3 meses (es decir, usuarios habituales), y más de 29 millones de adultos (12,1% de la población) eran usuarios habituales de AINEs(2). Además de sus efectos analgésicos y antipiréticos, también tienen propiedades antiinflamatorias³, antitrombóticas^{4,5} e incluso han demostrado reducir la formación de pólipos colónicos(6) y quizás reducir el riesgo de desarrollar cáncer gástrico^{7,8} y de colon⁹, por lo que se usan en una amplia gama de enfermedades. Sin embargo, tal como sucede con todos los medicamentos, los AINEs se asocian a una serie de efectos adversos que pueden incluir al aparato digestivo (gastroenteropatía por AINEs)^{10,11}, siendo causa considerable de morbilidad por daño a la mucosa GI^{12,13}. En esta revisión analizaremos los conceptos actuales sobre la fisiopatología del daño GI y las estrategias de profilaxis recomendadas.

Historia

Los salicilatos se han utilizado desde hace milenios. Inicialmente los sumerios y los egipcios (IV milenio a. C.) y luego los griegos (Hipócrates, Celso, Galeno) y los romanos reportaron el uso de la corteza del sauce blanco (que contiene salicina) para el control del dolor y la fiebre¹⁴. En 1760 Edward Stone publicó su experiencia con el uso de la corteza del sauce seco como antipirético, en 1829 se aísla el ácido salicílico de ese árbol y en 1853 el químico francés Gerhardt detalla la estructura química del ácido salicílico¹⁵. El primer estudio de rigor científico que demuestra que la salicina induce remisión de la fiebre y la inflamación en pacientes con reumatismo lo publica MacLagan en 1876¹⁶. En 1897 el químico alemán Felix Hoffmann, que trabajaba en Bayer, le agrega un grupo acetilo al ácido salicílico para mejorar la tolerancia gástrica y en 1899 se le da el nombre de aspirina, derivado de “a” por acetil, “spir” derivado de la planta *Spiraea ulmaria* (o filipéndula, de la cual se aísla también la salicina), y por el prefijo “ina” por la salicina¹⁷. La primera evidencia contundente del daño al aparato GI de los AINEs se deriva de un estudio de endoscopias en pacientes que ingerían diversas sustancias, realizado en 1938¹⁸. En 1971 Vane demostró que la aspirina, la indometacina y los salicilatos ejercían sus efectos por la inhibición de la enzima COX¹⁹ y descubrió la prostaciclina (PGI₂), lo que le hizo merecedor del premio nobel de fisiología o medicina en 1982²⁰.

Epidemiología del daño gastrointestinal por AINEs

Tracto digestivo superior: Se estima que entre 1-2% de los pacientes que toman crónicamente AINEs desarrollará complicaciones serias (sangrado, perforación u obstrucción)²¹. Un estudio de seguimiento prospectivo de 18 820 pacientes que ameritaron hospitalización por efectos secundarios de medicamentos demostró que en el 30% los AINEs eran los causantes del internamiento y que el 61% de las muertes en este grupo se debió a sangrado GI y úlceras

provocadas por AINEs²². El riesgo absoluto de complicaciones gastrointestinales graves aumenta al 5% anual para los pacientes mayores de 65 años. En pacientes que usan crónicamente AAS, agregar otro AINE se asocia a un riesgo anual de complicaciones GI graves de 6% a 8%. El riesgo es mayor durante los primeros tres meses de tratamiento RR 5,7; IC 95%: 4.9-6.6, y se mantiene elevado después²³. Las úlceras gástricas asintomáticas (diagnosticadas por endoscopia) ocurren en el 30% de los usuarios crónicos de AINEs²⁴.

Tracto digestivo inferior: La asociación entre AINEs y daño del intestino delgado se ha descrito desde hace casi 30 años, pero hasta más recientemente se ha entendido mejor su fisiopatología²⁵. En un estudio de autopsias publicado en 1992, se encontró evidencia postmortem de ulceración del intestino delgado en el 8,4% de los usuarios de AINEs, en comparación con el 0,6% de los no usuarios (diferencia de 7,8%; IC 95%: 5,0-10,6%; $p < 0,001$)²⁶. Con estudios más específicos para visualizar lesiones del intestino delgado, como la cápsula endoscópica o la enteroscopia, se han descrito lesiones como ser petequias, pérdida de vellosidades, erosiones, úlceras redondas, irregulares o perforadas y a veces úlceras circunferenciales con estenosis²⁷ en un 30% a 50% de los pacientes que toman la combinación de AINEs con IBPs^{28,29}. De igual manera, el daño intestinal por AINEs se asocia con una mortalidad significativa. Un estudio observacional español mostró que la tasa de mortalidad en pacientes con hemorragia digestiva baja relacionada con AINEs era comparable a la de pacientes con hemorragia digestiva alta (5,3 y 5,7%, respectivamente)³⁰. La tasa de mortalidad entre los pacientes con perforación GI superior o inferior fue notablemente más alta (30,1%) que en aquellos con hemorragia GI. En algunos países se ha reportado una disminución de la mortalidad en pacientes hospitalizados con episodios del tracto GI superior, pero no en el caso de lesiones del tracto GI inferior³¹. Los AINEs también pueden agravar las lesiones e inducir complicaciones gastrointestinales de enfermedades preexistentes como enfermedad inflamatoria intestinal, diverticulosis o angiodisplasias.

Factores de riesgo

Existen algunos factores de riesgo para desarrollar daño GI por AINEs que se han analizados en diversos estudios. La duración del tratamiento

es un factor decisivo, siendo poco probable que la administración de AINEs a personas sanas durante un período corto (menos de una semana) provoque lesiones significativas. Así entonces, entre más prologado el uso de AINEs mayor es el riesgo de desarrollar complicaciones ulcerosas. La toxicidad gastroduodenal puede desarrollarse incluso en pacientes que toman dosis bajas de AAS³², lo que se asocia con una disminución significativa de las concentraciones de prostaglandinas en la mucosa gástrica³³. Otros factores relacionados incluyen edad avanzada (≥ 65 años), dosis elevadas de AINEs y tipo de AINE (selectivos COX-2 versus no selectivos)³⁴, antecedentes daño GI por AINEs, tabaquismo, polifarmacia, antecedente de UP y uso simultáneo con esteroides, anticoagulantes y clopidogrel e inclusive de bisfosfonatos e ISRS³⁵. Por ejemplo, en un metaanálisis de publicaciones de ECC entre 1985 y 2003 se reportaron los siguientes riesgos de desarrollar UP³⁴:

- Ibuprofeno en dosis bajas (RR 1,6; IC 95%: 0,8-3,2)
- Ibuprofeno en dosis altas (RR 4,2; IC 95%: 1,8-9,8)
- Naproxeno en dosis bajas (RR 3,7; IC 95%: 1,7-7,7)
- Naproxeno en dosis altas (RR 6,0; IC 95%: 3,0-12,2)
- Indometacina en dosis bajas (RR 3,0; IC 95%: 2,2-4,2)
- Indometacina en dosis altas (RR 7,0; IC 95%: 4,4-11,2)

En términos generales, el riesgo de daño por AINEs para aceclofenaco, celecoxib e ibuprofeno es bajo (<2); para diclofenaco, meloxicam y ketoprofeno es intermedio (RR = 2-4) mientras que, para naproxeno, indometacina y diflunisal el riesgo es mayor (RR = 4-5). El piroxicam (RR = 7.4) y el ketorolaco (RR = 11.5) son los fármacos con mayor riesgo de toxicidad gastrointestinal³⁶.

En el caso de los ISRS, se ha descrito que inducen depleción de la serotonina plaquetaria, que puede influir negativamente en la respuesta hemostática³⁷. En un metaanálisis que incluyó 15 estudios de casos y controles y 4 estudios de cohortes, el uso de ISRS se asoció con un mayor riesgo de hemorragia digestiva alta en comparación con no usar un ISRS (en estudios de casos y controles OR 1.7, IC 95%: 1,4-1,92;

en estudios de cohortes OR 1,7; IC del 95%: 1,1-2,5)³⁷.

Otro factor importante a considerar en nuestro medio es la infección concurrente por *H. pylori*, que parece aumentar un poco el riesgo de daño GI. Se sabe que el *H. pylori* produce un daño citotóxico directo al epitelio gástrico y además estimula la producción de gastrina, con aumento el producción de HCL- y por lo tanto predispone al daño por AINEs³⁸. Al menos dos metaanálisis concluyeron que el uso de AINEs y la infección por *H. pylori* representan factores de riesgo independientes y a la vez sinérgicos para desarrollar UP^{39,40}. En éste último metaanálisis, el riesgo de UP no complicada entre los usuarios de AINEs fue significativamente mayor entre los individuos *H. pylori* positivos en comparación con los individuos *H. pylori* negativos (OR 1,81)⁴⁰.

De acuerdo a las guías del American College of Gastroenterology de 2009, los 4 factores de riesgo a considerar son: 1. Historia de UP, 2. Edad > 65 años, 3. Dosis altas de AINEs y 4. Uso concomitante de AAS, esteroides o anticoagulantes⁴¹. Se consideran de alto riesgo los pacientes con 3 o más factores o con historia de complicaciones de UP; de riesgo intermedio la presencia de 1 o 2 factores y de bajo riesgo no tener ningún factor.

Para el desarrollo de enteropatía por AINEs solo se ha reportado la edad > 65 años (RR 4.16) y la combinación de AINE no selectivo con IBP (RR 5.22) o con bloqueadores H2 (RR 3.95) o de una AINE selectivo COX-2 con IBP (RR 2.7)^{42,43}.

Fisiopatología del daño GI de los AINEs

Tracto digestivo superior:

Cuando se ingiere un AINE, éste pasa a través de la capa de moco para llegar a las células epiteliales donde se ioniza en el medio ácido del estómago (Figura 1). En esta forma ionizada el AINE puede provocar daño citotóxico directo sobre las células epiteliales, debido principalmente a la inhibición de la actividad de la ciclooxigenasa (COX)(38). Hay dos formas funcionales de COX en el cuerpo humano, la COX-1 y la COX-2. La COX-1 es una enzima constitutiva que se expresa en la mayoría de las células del cuerpo. Por el contrario, la COX-2 se induce en presencia de fenómenos inflamatorios que generan endotoxina, citocinas proinflamatorias (FNT- o IL-1) o factores de crecimiento (mitógenos)⁴⁴. La mucosa gástrica y duodenal utilizan principalmente COX-1 para

producir PG que protegen y reparan la mucosa, sin embargo existe evidencia amplia que sugiere que la COX-2 también cumple dicha función⁴⁵. Muchos AINEs bloquean la COX-1 y la COX-2 más o menos por igual (es decir, no son selectivos) y el consiguiente bloqueo de la síntesis de PG es el mecanismo principal de daño mucoso⁴⁶. Los inhibidores selectivos de la COX-2 causan menos lesiones del tracto GI superior que los no selectivos, en parte porque no inhiben la agregación plaquetaria. Sin embargo, cuando se coadministran con dosis antitrombóticas de ASA, se pierde el beneficio del inhibidor selectivo de la COX-2 sobre un AINE convencional en términos de ulceración y hemorragia digestiva alta e incluso se potencia el daño⁴⁷. Algunos de los mecanismos citoprotectores de las PG incluyen⁴⁸:

Estimulan la secreción de mucina, bicarbonato y fosfolípidos por células epiteliales.

Mejoran del flujo sanguíneo de la mucosa y el suministro de oxígeno a las células epiteliales mediante vasodilatación local, favoreciendo la reparación tisular.

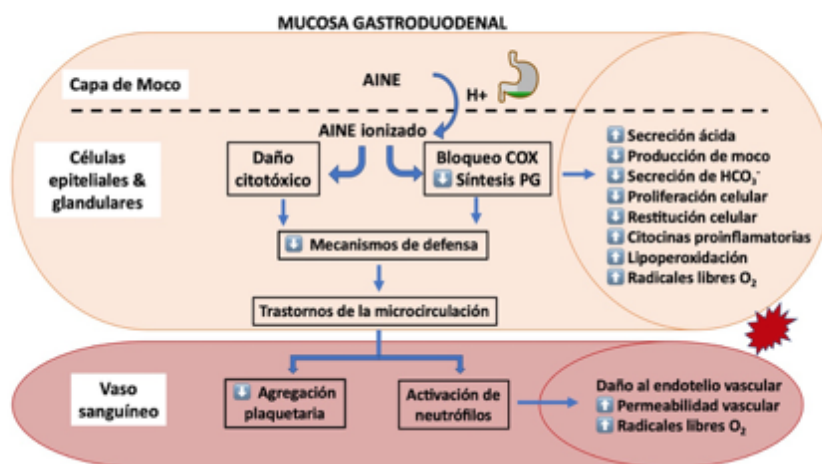
Aumentan la migración de células epiteliales hacia la superficie luminal.

Estimulan la proliferación de células epiteliales.

El mecanismo de daño intestinal es diferente al gastroduodenal. En este caso el ácido no juega un papel relevante. La inhibición de la producción de PG sí aumenta la susceptibilidad de la mucosa entérica al daño, sin embargo, no es suficiente para provocar úlceras. Se ha demostrado que los AINEs que se reabsorben a la circulación enterohepática son los que tienen más potencial de dañar la mucosa intestinal, sugiriendo que la combinación con la bilis es un factor decisivo en la enteropatía por AINEs, aumentando el daño epitelial y estimulando liberación de citocinas proinflamatorias e infiltración de neutrófilos. También se ha demostrado que el microbiota intestinal, sobre todo cuando hay aumento de gramnegativos, es otro factor importante que predispone al daño. Por lo tanto, el uso prolongado de IBPs, que previene el daño gastroduodenal, parece aumentar el riesgo de daño intestinal por los cambios que provocan en la microbiota intestinal.

Uno de los factores asociados al daño entérico (demostrado por un aumento en la permeabilidad intestinal) es la exposición de la mucosa a una

Figura 1. Fisiopatología del daño gastroduodenal por AINEs



concentración local elevada del AINE⁴⁴. Es así que, se ha demostrado, que es mucho más probable que ocurra enteropatía con los AINEs que experimentan circulación enterohepática, dado que la secreción del fármaco en la bilis conduce a una exposición repetida de la mucosa intestinal al fármaco tóxico⁵⁸. Los estudios en un modelo animal han mostrado que ligar el conducto biliar previene la enteropatía por AINEs⁵⁹, y que el daño citotóxico directo de los AINEs al epitelio intestinal se potencia cuando se combinan con bilis⁶⁰.

Es claro entonces que los AINEs causan daño "tópico" directo al epitelio intestinal. En apoyo de esta hipótesis están las observaciones que han demostrado cápsulas de AINEs en el sitio de las úlceras, que las áreas de lesión de la mucosa suelen tener demarcaciones nítidas y que el intestino delgado distal y el colon proximal suelen estar afectados. A nivel de la mucosa, los mecanismos de lesión postulados han incluido la inhibición de las prostaglandinas protectoras, alteraciones en el flujo sanguíneo, fosforilación oxidativa mitocondrial y daño a la bicapa lipídica de las células epiteliales con la subsiguiente invasión de factores luminales^{61,62}. El daño de la mucosa puede provocar inflamación y ulceración, seguidas de fibrosis y formación de estenosis.

En la fisiopatología del daño intestinal, el ácido no juega ningún papel. De hecho, en estudios con animales, se ha demostrado que los IBP exacerbaban el daño intestinal inducido por AINEs

debido a cambios en la microbiota^{63,64}. La disbiosis, sobre todo cuando hay predominio de gramnegativos, parece jugar un papel importante en el desarrollo de la enteropatía por AINEs⁶⁵. Además de la inducción de estrés oxidativo, las enterobacterias inducen la producción de endotoxina e hipermotilidad intestinal, factores claves para el daño²⁵. Se ha visto que el tratamiento con antibióticos de amplio espectro puede reducir la gravedad del daño^{59,66} y que las ratas libres de gérmenes no desarrollan enteropatía por AINEs^{67,68}. Un estudio mostró que cuando los ratones libres de gérmenes se colonizaron con *E. coli* o *Eubacterium limosum*, se volvieron susceptibles a la enteropatía por AINEs, pero cuando se colonizaron con *Bifidobacter adolescentis* o *Lactobacillus acidophilus* (ambos considerados como "probióticos") no lo hicieron⁶⁷. Otro estudio mostró cambios en la microbiota de ratas que recibieron indometacina, con aumento en la cantidad de firmicutes y disminución de bacteroidetes⁶⁹. Como se discutirá en la sección de tratamiento, varios estudios han mostrado prevención de la enteropatía con suplementación de probióticos⁶⁵.

Prevención del daño GI por AINEs

Tracto digestivo superior

Medidas generales: Existen algunas alternativas que se deben considerar, sobre todo en pacientes de alto riesgo para desarrollar gastropatía por AINEs. Inicialmente debemos evaluar el beneficio real del tratamiento versus

los riesgos cardiovasculares (que aumentan en caso de usar COX-2 selectivos) y los riesgos de daño GI de acuerdo con lo mencionado en el apartado de “Factores de Riesgo”. De acuerdo con el Consenso mexicano sobre diagnóstico, prevención y tratamiento de la gastropatía y enteropatía por antiinflamatorios no esteroideos⁴², en pacientes considerados de alto riesgo tanto para daño GI como cardiovascular, la mejor opción es la combinación de naproxeno con un IBP y en pacientes de alto riesgo para daño GI y bajo riesgo cardiovascular la mejor opción es la combinación de un AINE selectivo COX-2 con IBP.

Por supuesto que usar la dosis más baja y durante el menor tiempo posible debería ser lo ideal, pero no siempre es factible.

Dada la relación entre *H. pylori* y daño por AINEs, los pacientes con antecedente de UP deben someterse a pruebas de detección de la infección antes de comenzar un ciclo de tratamiento con AINE o AAS a dosis bajas. Si está presente, el *H. pylori* debe erradicarse, incluso si se cree que la úlcera anterior se debió a AINEs. En países de alta prevalencia de infección por *H. pylori* como los nuestros, deberíamos considerar buscar, y de ser necesario, tratar la infección antes de iniciar un tratamiento crónico con AINEs. Una revisión de este tema sugirió que la erradicación de *H. pylori* era beneficiosa sobre todo en pacientes vírgenes a AINEs⁷⁰.

Tipo de AINE: Ya se mencionaron previamente los riesgos reportados con los diversos AINEs, y eso debe servir de guía para su prescripción.

Se han desarrollado AINEs recubiertos de capa entérica con el fin de evitar la liberación del medicamento en el estómago, sin embargo, aunque con éstos se observan menos lesiones endoscópicas por gastropatía, no protegen contra el sangrado GI^{71,72} y probablemente trasladan el daño al intestino. Lo anterior es lógico, dado que el daño por AINEs en el estómago es más bien mediado por la inhibición de PG y no tanto irritación local, como en el caso del intestino.

También, por su mecanismo de acción, los AINEs selectivos a COX-2 han mostrado ser de menor riesgo para el desarrollo de complicaciones gastroduodenales. Por ejemplo, en un metaanálisis de 52 ECC, que incluyó alrededor de 51 000 pacientes, se demostró que el riesgo de desarrollar daño gastroduodenal con celecoxib era igual al placebo (0.3%) comparado con naproxeno (0.9%)⁷³. Sin embargo, con base

en dos ECC multicéntricos (conocidos como Venus y Pluto) se concluyó que, en pacientes considerados de alto riesgo, los COX-2 parecen no asociarse a una menor incidencia de gastropatía en comparación a los AINEs no selectivos⁷⁴. En este mismo estudio se observó que riesgo de desarrollar gastropatía era menor si se agregaba un IBP al COX-2 que al AINE no selectivo (3% vs 6%). Así mismo, hay que recalcar que en pacientes en los que se prescribe un medicamento COX-2 selectivo junto con AAS (como profilaxis cardiovascular) el beneficio no sólo se pierde, sino que parece potenciarse.

También se han desarrollado AINEs en combinación con compuestos que estimulan los mecanismos de protección de la mucosa. Entre ellos se incluyen los AINEs acoplados a ON^{75,76} y los AINEs asociados a la fosfatidilcolina⁷⁷. Los ensayos en modelos animales y humanos mostraron ventajas GI sobre los AINEs convencionales, pero ningún medicamento ha obtenido aprobación regulatoria ni se ha estudiado más a fondo. Los AINEs liberadores de sulfuro de hidrógeno, que también buscan estimular la protección mucosa, se encuentran actualmente en desarrollo clínico y se necesitan más datos antes de recomendar su uso⁷⁸.

Entonces, en la actualidad las opciones para reducir el riesgo de toxicidad gastroduodenal incluyen: 1. El uso de un AINEs no selectivos junto con un IBP o misoprostol y 2. El uso de un inhibidor selectivo de la COX-2 con o sin IBP. El uso de bloqueadores H2 en dosis altas está reservado para pacientes que no pueden tolerar los IBPs o el misoprostol⁷⁹.

IBPs: Sin duda que estos medicamentos han demostrado ser los más útiles para la prevención de UP inducidas por AINEs^{42,80-83}. Un ECC prospectivo mostró que agregar un IBP redujo el riesgo de gastropatía por AINEs a 0.7% cuando se combinó con celecoxib, a 0.7% cuando se combinó con naproxeno y a 0.9% cuando se le combinó con ibuprofeno, luego de 34 meses de tratamiento⁸⁴. Por lo tanto, la recomendación actual es que en pacientes de riesgo alto o moderado para daño gastroduodenal, independiente del AINE que se use, se debería prescribir un IBP. Como se comentó anteriormente, la interrogante sobre si es mejor usar un medicamento selectivo COX-2 más un IBP en comparación con un AINE no selectivo más un IBP en pacientes con riesgo alto de UP sigue sin resolverse. El primer abordaje

probablemente no sea inferior, pero puede no ser superior⁸⁵.

Misoprostol: este medicamento, al ser un análogo de la PG E, ha mostrado disminuir el riesgo de desarrollar UP por AINEs⁸⁶. En el ECC más grande publicado, de 8843 pacientes con artritis reumatoide que recibieron terapia continua con cualquiera de 10 AINEs no selectivos, se asignaron al azar a recibir 200mcg de misoprostol o placebo cuatro veces al día durante seis meses⁸⁷. Las complicaciones graves del tracto gastrointestinal superior (hemorragia, perforación) se redujeron en los pacientes que recibieron misoprostol del 0,95% al 0,38 por ciento (reducción del riesgo relativo del 40%, reducción del riesgo absoluto del 0,57). Sin embargo, más pacientes que recibieron misoprostol en lugar de placebo se retiraron del estudio durante el primer mes (20% versus 15 %), principalmente debido a diarrea y malestar abdominal. El problema con este medicamento es que no se tolera tan bien como los IBP. Sin embargo, sigue siendo una opción de profilaxis que además ha demostrado ser costo-efectiva⁸⁸. Un estudio prospectivo comparó el uso de misoprostol versus lansoprazol en 537 usuarios crónicos de AINEs, encontrando que a la semana 12 de tratamiento, los porcentajes de pacientes que no desarrollaron UP fueron los siguientes: placebo, 51% (IC 95%, 41,1%-61,3%); misoprostol, 93% (IC 95%, 87,2% -97,9%); 15 mg de lansoprazol, 80% (IC 95%, 72,5% -87,3%); y 30 mg de lansoprazol, 82% (IC 95%, 75,0% -89,6%)⁸².

Antagonistas del receptor H2 de histamina: La mayoría de los estudios han mostrado que a dosis convencionales los antagonistas del receptor H2 no son eficaces para la prevención de úlceras gástricas inducidas por AINEs, aunque pueden prevenir las úlceras duodenales⁸⁹. También se han estudiado los antagonistas del receptor H2 de histamina en dosis altas. En dos ensayos aleatorizados (REDUCE-1 y REDUCE-2), se comparó el uso de la combinación de famotidina a doble dosis con ibuprofeno (en una sola tableta) versus ibuprofeno solo, en pacientes que requirieron tratamiento por más de 6 meses⁹⁰. Se encontró que la combinación redujo significativamente el desarrollo general de úlceras gastrointestinales superiores (14% vs 24%), el desarrollo de úlceras gástricas (13% vs 21%) y el desarrollo de úlceras duodenales (2% vs 7%).

Tracto digestivo inferior

Prevenir la enteropatía por

AINEs es más complicado, sobre todo porque se puede presentar más lentamente, suele pasar desapercibida y no hay en la actualidad ninguna estrategia demostrada que sea eficaz. Además, los medicamentos para prevenir la gastropatía por AINEs, no son efectivos para evitar la enteropatía, y los medicamentos que inhiben la secreción ácida (IBPs y bloqueadores H2) más bien aumentan el riesgo de desarrollarla⁴³.

Disbiosis: como se comentó, se ha observado en estudios en animales que los cambios de la microbiota predisponen a la enteropatía por AINEs. Un estudio en ratas mostro que la exposición a indometacina se asoció a cambios adaptativos de la microbiota y que cuando éste cambio se obstaculizó con antibióticos, la mortalidad de las ratas fue mayor⁶⁹. De manera interesante se observó que el pretratamiento con trasplante de microbiota mejoró los marcadores de inflamación en el intestino. Surge entonces la idea de el uso de probióticos o rifaximina como profilaxis de enteropatía por AINEs. Una revisión sistemática reciente encontró los siguientes estudios de probióticos en humanos⁶⁵:

1) Un ensayo aleatorizado, doble ciego de voluntarios sanos que recibieron 300 mg de AAS al día durante 6 semanas mostró que el uso concomitante de *Bifidobacterium breve* (Bif195, 5x10¹⁰ unidades formadoras de colonias) redujo el riesgo de enteropatía intestinal causada por el AINE⁹¹.

2) Un estudio doble ciego, controlado con placebo, de 64 pacientes que recibieron AAS durante más de un mes, mostró que los que recibieron yogurt con *Lactobacillus gasseri* tuvieron menos lesiones de la mucosa intestinal a las 6 semanas de tratamiento⁹².

3) Un estudio doble ciego, cruzado, de 20 voluntarios sanos que tomaron una mezcla de probióticos (VSL # 3) que contiene *Lactobacillus casei* redujo significativamente las concentraciones de calprotectina fecal en voluntarios sanos que recibieron indometacina⁹³.

En conclusión, aunque pudiera ser una estrategia beneficiosa, la evidencia aún es pobre y faltan muchos estudios para definir el tipo de probiótico, la cepa y la dosis para prevenir la enteropatía por AINEs.

Estudios experimentales y clínicos sugieren que, a corto plazo, los agentes antimicrobianos

reducen o eliminan la enteropatía por AINE⁹⁴. Sin embargo, se deben tomar en consideración los posibles efectos adversos de los antibióticos sistémicos y la posible aparición de resistencias. La disponibilidad de antibióticos eficaces y de mala absorción, como la rifaximina, puede representar una alternativa atractiva para prevenir o limitar el daño intestinal asociado a los AINEs. Un estudio hecho en cobayos mostró que darles 100 mg/kg de rifaximina disminuyó el número de lesiones intestinales inducidas por indometacina⁹⁵. En un estudio controlado con placebo 60 voluntarios sanos recibieron el diclofenaco (75 mg dos veces al día) más omeprazol (20 mg una vez al día) y rifaximina (400 mg) o placebo, dos veces al día durante 14 días, demostrando erosiones intestinales en el 20% de los sujetos que recibieron rifaximina y en el 43% de los sujetos que recibieron placebo ($p = 0,05$ en el análisis de sensibilidad post hoc). Ninguno de los sujetos del grupo de rifaximina desarrolló lesiones grandes, en comparación con 9 sujetos del grupo de placebo ($p < 0,001$)⁹⁶. Entonces, al igual que con los probióticos, la evidencia de la utilidad de la rifaximina como profilaxis de enteropatía es aún pobre como para recomendarla.

Misoprostol: El misoprostol se ha utilizado en al menos un ECC de pacientes con lesiones intestinales por AINEs, demostrando ser útil como tratamiento pero no estrategia de profilaxis⁹⁷.

Conclusiones

Los AINEs son uno de los medicamentos más utilizados en el mundo y son causa de elevada morbilidad. Antes de prescribirlos deberíamos conocer las indicaciones adecuadas y los riesgos a los que sometemos algunos de nuestros pacientes. Es importante caracterizar el riesgo de daño GI y cardiovascular para escoger la estrategia más favorable para el paciente. Para evitar el daño a la mucosa gastroduodenal disponemos de misoprostol o IBP, que sin duda disminuyen el riesgo de lesiones. El daño intestinal, que cada vez se diagnostica más no se puede evitar más que evitando utilizar AINEs.

Bibliografía

1. Sinha M, Gautam L, Shukla PK, Kaur P, Sharma S, Singh TP. Current perspectives in NSAID-induced gastropathy. *Mediators Inflamm.* 2013;2013:258209.
2. Zhou Y, Boudreau DM, Freedman AN. Trends in the use of aspirin and nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the general U.S. population. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2014;23(1):43-50.
3. Ferraz-Amaro I, Machín S, Carmona L, González-Alvaro I, Díaz-González F, group Es. Pattern of use and safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs in rheumatoid arthritis patients. A prospective analysis from clinical practice. *Reumatol Clin.* 2009;5(6):252-8.
4. Perepech NB, Mikhaylova IE. [Antiaggregants in Primary Prevention of Cardiovascular Diseases and Prevention of Atherothrombosis in Patients With Stable Ischemic Heart Disease: Aspects of Efficacy and Safety]. *Kardiologiya.* 2018(2):55-67.
5. Pirlamarla P, Bond RM. FDA labeling of NSAIDs: Review of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in cardiovascular disease. *Trends Cardiovasc Med.* 2016;26(8):675-80.
6. Lanás A. Nonsteroidal antiinflammatory drugs and cyclooxygenase inhibition in the gastrointestinal tract: a trip from peptic ulcer to colon cancer. *Am J Med Sci.* 2009;338(2):96-106.
7. Ye X, Fu J, Yang Y, Gao Y, Liu L, Chen S. Frequency-risk and duration-risk relationships between aspirin use and gastric cancer: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2013;8(7):e71522.
8. Wang Y, Shen C, Ge J, Duan H. Regular aspirin use and stomach cancer risk in China. *Eur J Surg Oncol.* 2015;41(6):801-4.
9. Flossmann E, Rothwell PM. Effect of aspirin on long-term risk of colorectal cancer: consistent evidence from randomised and observational studies. *Lancet.* 2007;369(9573):1603-13.
10. Márquez-Murillo MF, Suazo J, Poo JL. [Gastropathy caused by nonsteroidal anti-inflammatory agents]. *Rev Invest Clin.* 1997;49(3):241-54.
11. Blackler RW, Gemici B, Manko A, Wallace JL. NSAID-gastroenteropathy: new aspects of pathogenesis and prevention. *Curr Opin Pharmacol.* 2014;19:11-6.
12. Wallace JL. Nonsteroidal anti-inflammatory

drugs and gastroenteropathy: the second hundred years. *Gastroenterology*. 1997;112(3):1000-16.

13. Suazo-Barahona J, Gallegos J, Carmona-Sánchez R, Martínez R, Robles-Díaz G. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and gastrocolic fistula. *J Clin Gastroenterol*. 1998;26(4):343-5.

14. Montinari MR, Minelli S, De Caterina R. The first 3500 years of aspirin history from its roots - A concise summary. *Vascul Pharmacol*. 2019;113:1-8.

15. Connelly D. A history of aspirin. *Clinical Pharmacist*. 2014;6(7).

16. MacLagan T. The treatment of acute rheumatism by salicin. *The Lancet*. 1876;107(2741):383-4.

17. Kolfenbach J. Nonsteroidal Antiinflammatory drugs. In: West SK, J., ed. *Rheumatology Secrets*. 4th ed. United States of America: Elsevier; 2020.

18. Douthwaite AH, Lintott GAM. Gastroscopic observation of the effect of aspirin and certain other substances on the stomach. *The Lancet*. 1938;232(6013):1222-5.

19. Vane JR. Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for aspirin-like drugs. *Nat New Biol*. 1971;231(25):232-5.

20. Vane JR. Nobel lecture, 8th December 1982. Adventures and excursions in bioassay: the stepping stones to prostacyclin. *Br J Pharmacol*. 1983;79(4):821-38.

21. Agrawal NM. Epidemiology and prevention of non-steroidal anti-inflammatory drug effects in the gastrointestinal tract. *Br J Rheumatol*. 1995;34 Suppl 1:5-10.

22. Pirmohamed M, James S, Meakin S, Green C, Scott AK, Walley TJ, et al. Adverse drug reactions as cause of admission to hospital: prospective analysis of 18 820 patients. *BMJ*. 2004;329(7456):15-9.

23. Lanas A. A review of the gastrointestinal safety data--a gastroenterologist's perspective. *Rheumatology (Oxford)*. 2010;49 Suppl 2:ii3-10.

24. Mohamed AH, Salena BJ, Hunt RH. NSAID-induced gastroduodenal ulcers: exploring the silent dilemma. *J Gastroenterol*. 1994;29 Suppl 7:34-8.

25. Takeuchi K, Satoh H. NSAID-induced small intestinal damage--roles of various pathogenic factors. *Digestion*. 2015;91(3):218-32.

26. Allison MC, Howatson AG, Torrance CJ, Lee FD, Russell RI. Gastrointestinal damage associated with the use of nonsteroidal antiinflammatory drugs. *N Engl J Med*. 1992;327(11):749-54.

27. Endo H, Sakai E, Kato T, Umezawa S, Higurashi T, Ohkubo H, et al. Small bowel injury in low-dose aspirin users. *J Gastroenterol*. 2015;50(4):378-86.

28. Goldstein JL, Eisen GM, Lewis B, Gralnek IM, Zlotnick S, Fort JG. Video capsule endoscopy to prospectively assess small bowel injury with celecoxib, naproxen plus omeprazole, and placebo. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2005;3(2):133-41.

29. Goldstein JL, Eisen GM, Lewis B, Gralnek IM, Aisenberg J, Bhadra P, et al. Small bowel mucosal injury is reduced in healthy subjects treated with celecoxib compared with ibuprofen plus omeprazole, as assessed by video capsule endoscopy. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007;25(10):1211-22.

30. Lanas A, Perez-Aisa MA, Feu F, Ponce J, Saperas E, Santolaria S, et al. A nationwide study of mortality associated with hospital admission due to severe gastrointestinal events and those associated with nonsteroidal antiinflammatory drug use. *Am J Gastroenterol*. 2005;100(8):1685-93.

31. Lanas A, García-Rodríguez LA, Polo-Tomás M, Ponce M, Alonso-Abreu I, Perez-Aisa MA, et al. Time trends and impact of upper and lower gastrointestinal bleeding and perforation in clinical practice. *Am J Gastroenterol*. 2009;104(7):1633-41.

32. García Rodríguez LA, Lin KJ, Hernández-Díaz S, Johansson S. Risk of upper gastrointestinal bleeding with low-dose acetylsalicylic acid alone and in combination with clopidogrel and other medications. *Circulation*. 2011;123(10):1108-15.

33. Cryer B, Feldman M. Effects of very low dose daily, long-term aspirin therapy on gastric, duodenal, and rectal prostaglandin levels and on mucosal injury in healthy humans. *Gastroenterology*. 1999;117(1):17-25.

34. Richy F, Bruyere O, Ethgen O, Rabenda V, Bouvenot G, Audran M, et al. Time dependent risk of gastrointestinal complications induced by non-steroidal anti-inflammatory drug use: a consensus statement using a meta-analytic approach. *Ann Rheum Dis*. 2004;63(7):759-66.

35. Laine L, Curtis SP, Cryer B, Kaur A, Cannon CP. Risk factors for NSAID-associated upper GI clinical events in a long-term prospective study of 34 701 arthritis patients. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2010;32(10):1240-8.
36. Drini M. Peptic ulcer disease and non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Australian prescriber*. 2017;40(3):91-3.
37. Anglin R, Yuan Y, Moayyedi P, Tse F, Armstrong D, Leontiadis GI. Risk of upper gastrointestinal bleeding with selective serotonin reuptake inhibitors with or without concurrent nonsteroidal anti-inflammatory use: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2014;109(6):811-9.
38. Kwiecie S, Magierowska K, Iwowski Z, Wójcik D, Magierowski M, Brzozowski T. New insight into the mechanisms of gastroduodenal injury induced by nonsteroidal anti-inflammatory drugs: practical implications. *Pol Arch Med Wewn*. 2015;125(3):191-8.
39. Huang JQ, Sridhar S, Hunt RH. Role of *Helicobacter pylori* infection and non-steroidal anti-inflammatory drugs in peptic-ulcer disease: a meta-analysis. *Lancet*. 2002;359(9300):14-22.
40. Papatheodoridis GV, Sougioultzis S, Archimandritis AJ. Effects of *Helicobacter pylori* and nonsteroidal anti-inflammatory drugs on peptic ulcer disease: a systematic review. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2006;4(2):130-42.
41. Lanza FL, Chan FK, Quigley EM. Guidelines for prevention of NSAID-related ulcer complications. *Am J Gastroenterol*. 2009;104(3):728-38.
42. Bielsa-Fernández MV, Tamayo-de la Cuesta JL, Lizárraga-López J, Remes-Troche JM, Carmona-Sánchez R, Aldana-Ledesma JM, et al. The Mexican consensus on the diagnosis, treatment, and prevention of NSAID-induced gastropathy and enteropathy. *Rev Gastroenterol Mex*. 2020;85(2):190-206.
43. Watanabe T, Tanigawa T, Nadatani Y, Nagami Y, Sugimori S, Okazaki H, et al. Risk factors for severe nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced small intestinal damage. *Dig Liver Dis*. 2013;45(5):390-5.
44. Bjarnason I, Scarpignato C, Holmgren E, Olszewski M, Rainsford KD, Lanas A. Mechanisms of Damage to the Gastrointestinal Tract From Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs. *Gastroenterology*. 2018;154(3):500-14.
45. Wallace JL, Devchand PR. Emerging roles for cyclooxygenase-2 in gastrointestinal mucosal defense. *Br J Pharmacol*. 2005;145(3):275-82.
46. Cryer B, Feldman M. Cyclooxygenase-1 and cyclooxygenase-2 selectivity of widely used nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Am J Med*. 1998;104(5):413-21.
47. Laine L, Maller ES, Yu C, Quan H, Simon T. Ulcer formation with low-dose enteric-coated aspirin and the effect of COX-2 selective inhibition: a double-blind trial. *Gastroenterology*. 2004;127(2):395-402.
48. Aly A. Prostaglandins in clinical treatment of gastroduodenal mucosal lesions: a review. *Scand J Gastroenterol Suppl*. 1987;137:43-9.
49. Wallace JL, Keenan CM, Granger DN. Gastric ulceration induced by nonsteroidal anti-inflammatory drugs is a neutrophil-dependent process. *Am J Physiol*. 1990;259(3 Pt 1):G462-7.
50. Wallace JL, McKnight W, Miyasaka M, Tamatani T, Paulson J, Anderson DC, et al. Role of endothelial adhesion molecules in NSAID-induced gastric mucosal injury. *Am J Physiol*. 1993;265(5 Pt 1):G993-8.
51. Wallace JL, Reuter BK, Cirino G. Nitric oxide-releasing non-steroidal anti-inflammatory drugs: a novel approach for reducing gastrointestinal toxicity. *J Gastroenterol Hepatol*. 1994;9 Suppl 1:S40-4.
52. Wallace JL, Caliendo G, Santagada V, Cirino G. Markedly reduced toxicity of a hydrogen sulphide-releasing derivative of naproxen (ATB-346). *Br J Pharmacol*. 2010;159(6):1236-46.
53. Wallace JL. NSAID gastropathy and enteropathy: distinct pathogenesis likely necessitates distinct prevention strategies. *Br J Pharmacol*. 2012;165(1):67-74.
54. Tanaka A, Hase S, Miyazawa T, Ohno R, Takeuchi K. Role of cyclooxygenase (COX)-1 and COX-2 inhibition in nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced intestinal damage in rats: relation to various pathogenic events. *J Pharmacol Exp Ther*. 2002;303(3):1248-54.
55. Davies NM, Sharkey KA, Asfaha S, Macnaughton WK, Wallace JL. Aspirin causes rapid up-regulation of cyclo-oxygenase-2 expression in the stomach of rats. *Aliment Pharmacol Ther*. 1997;11(6):1101-8.

56. Tanaka A, Hase S, Miyazawa T, Takeuchi K. Up-regulation of cyclooxygenase-2 by inhibition of cyclooxygenase-1: a key to nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced intestinal damage. *J Pharmacol Exp Ther*. 2002;300(3):754-61.
57. Whittle BJ. Temporal relationship between cyclooxygenase inhibition, as measured by prostacyclin biosynthesis, and the gastrointestinal damage induced by indomethacin in the rat. *Gastroenterology*. 1981;80(1):94-8.
58. Reuter BK, Davies NM, Wallace JL. Nonsteroidal anti-inflammatory drug enteropathy in rats: role of permeability, bacteria, and enterohepatic circulation. *Gastroenterology*. 1997;112(1):109-17.
59. Kent TH, Cardelli RM, Stamler FW. Small intestinal ulcers and intestinal flora in rats given indomethacin. *The American journal of pathology*. 1969;54(2):237-49.
60. Zhou Y, Dial EJ, Doyen R, Lichtenberger LM. Effect of indomethacin on bile acid-phospholipid interactions: implication for small intestinal injury induced by nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *American journal of physiology. Gastrointestinal and liver physiology*. 2010;298(5):G722-G31.
61. Somasundaram S, Sigthorsson G, Simpson RJ, Watts J, Jacob M, Tavares IA, et al. Uncoupling of intestinal mitochondrial oxidative phosphorylation and inhibition of cyclooxygenase are required for the development of NSAID-enteropathy in the rat. *Aliment Pharmacol Ther*. 2000;14(5):639-50.
62. Nagano Y, Matsui H, Tamura M, Shimokawa O, Nakamura Y, Kaneko T, et al. NSAIDs and acidic environment induce gastric mucosal cellular mitochondrial dysfunction. *Digestion*. 2012;85(2):131-5.
63. Wallace JL, Syer S, Denou E, de Palma G, Vong L, McKnight W, et al. Proton pump inhibitors exacerbate NSAID-induced small intestinal injury by inducing dysbiosis. *Gastroenterology*. 2011;141(4):1314-22, 22.e1-5.
64. Fujimori S. What are the effects of proton pump inhibitors on the small intestine? *World J Gastroenterol*. 2015;21(22):6817-9.
65. Rekatsina M, Paladini A, Cifone MG, Lombardi F, Pergolizzi JV, Varrassi G. Influence of Microbiota on NSAID Enteropathy: A Systematic Review of Current Knowledge and the Role of Probiotics. *Advances in Therapy*. 2020;37(5):1933-45.
66. Konaka A, Kato S, Tanaka A, Kunikata T, Korolkiewicz R, Takeuchi K. Roles of enterobacteria, nitric oxide and neutrophil in pathogenesis of indomethacin-induced small intestinal lesions in rats. *Pharmacol Res*. 1999;40(6):517-24.
67. Uejima M, Kinouchi T, Kataoka K, Hiraoka I, Ohnishi Y. Role of intestinal bacteria in ileal ulcer formation in rats treated with a nonsteroidal antiinflammatory drug. *Microbiol Immunol*. 1996;40(8):553-60.
68. Robert A, Asano T. Resistance of germfree rats to indomethacin-induced intestinal lesions. *Prostaglandins*. 1977;14(2):333-41.
69. Xiao X, Nakatsu G, Jin Y, Wong S, Yu J, Lau JYW. Gut Microbiota Mediates Protection Against Enteropathy Induced by Indomethacin. *Scientific Reports*. 2017;7(1):40317.
70. Kiltz U, Zochling J, Schmidt WE, Braun J. Use of NSAIDs and infection with *Helicobacter pylori*-what does the rheumatologist need to know? *Rheumatology (Oxford)*. 2008;47(9):1342-7.
71. McNeil JJ, Wolfe R, Woods RL, Tonkin AM, Donnan GA, Nelson MR, et al. Effect of Aspirin on Cardiovascular Events and Bleeding in the Healthy Elderly. *N Engl J Med*. 2018;379(16):1509-18.
72. Kelly JP, Kaufman DW, Jurgelon JM, Sheehan J, Koff RS, Shapiro S. Risk of aspirin-associated major upper-gastrointestinal bleeding with enteric-coated or buffered product. *Lancet*. 1996;348(9039):1413-6.
73. Moore A, Makinson G, Li C. Patient-level pooled analysis of adjudicated gastrointestinal outcomes in celecoxib clinical trials: meta-analysis of 51,000 patients enrolled in 52 randomized trials. *Arthritis Research & Therapy*. 2013;15(1):R6.
74. Scheiman JM, Yeomans ND, Talley NJ, Vakil N, Chan FK, Tulassay Z, et al. Prevention of ulcers by esomeprazole in at-risk patients using non-selective NSAIDs and COX-2 inhibitors. *Am J Gastroenterol*. 2006;101(4):701-10.
75. Lanus A. Role of nitric oxide in the gastrointestinal tract. *Arthritis Res Ther*. 2008;10 Suppl 2:S4.
76. Wallace JL, Vong L. NSAID-induced gastrointestinal damage and the design of GI-sparing NSAIDs. *Curr Opin Investig Drugs*. 2008;9(11):1151-6.
77. Cryer B, Bhatt DL, Lanza FL, Dong JF,

- Lichtenberger LM, Marathi UK. Low-dose aspirin-induced ulceration is attenuated by aspirin-phosphatidylcholine: a randomized clinical trial. *Am J Gastroenterol*. 2011;106(2):272-7.
78. Garcia-Rayado G, Navarro M, Lanás A. NSAID induced gastrointestinal damage and designing GI-sparing NSAIDs. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2018;11(10):1031-43.
79. Hooper L, Brown TJ, Elliott R, Payne K, Roberts C, Symmons D. The effectiveness of five strategies for the prevention of gastrointestinal toxicity induced by non-steroidal anti-inflammatory drugs: systematic review. *Bmj*. 2004;329(7472):948.
80. Tamura A, Murakami K, Kadota J, Investigators O-GS. Prevalence and independent factors for gastroduodenal ulcers/erosions in asymptomatic patients taking low-dose aspirin and gastroprotective agents: the OITA-GF study. *QJM*. 2011;104(2):133-9.
81. Tamura A, Murakami K, Kadota J, Investigators O-GS. Prevalence of gastroduodenal ulcers/erosions in patients taking low-dose aspirin with either 15 mg/day of lansoprazole or 40 mg/day of famotidine: the OITA-GF study 2. *BMC Res Notes*. 2013;6:116.
82. Graham DY, Agrawal NM, Campbell DR, Haber MM, Collis C, Lukasik NL, et al. Ulcer prevention in long-term users of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: results of a double-blind, randomized, multicenter, active- and placebo-controlled study of misoprostol vs lansoprazole. *Arch Intern Med*. 2002;162(2):169-75.
83. Bakhriansyah M, Souverein PC, de Boer A, Klungel OH. Gastrointestinal toxicity among patients taking selective COX-2 inhibitors or conventional NSAIDs, alone or combined with proton pump inhibitors: a case-control study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2017;26(10):1141-8.
84. Yeomans ND, Graham DY, Husni ME, Solomon DH, Stevens T, Vargo J, et al. Randomised clinical trial: gastrointestinal events in arthritis patients treated with celecoxib, ibuprofen or naproxen in the PRECISION trial. *Aliment Pharmacol Ther*. 2018;47(11):1453-63.
85. Nissen SE, Yeomans ND, Solomon DH, Lüscher TF, Libby P, Husni ME, et al. Cardiovascular Safety of Celecoxib, Naproxen, or Ibuprofen for Arthritis. *N Engl J Med*. 2016;375(26):2519-29.
86. Raskin JB, White RH, Jackson JE, Weaver AL, Tindall EA, Lies RB, et al. Misoprostol dosage in the prevention of nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced gastric and duodenal ulcers: a comparison of three regimens. *Ann Intern Med*. 1995;123(5):344-50.
87. Silverstein FE, Graham DY, Senior JR, Davies HW, Struthers BJ, Bittman RM, et al. Misoprostol reduces serious gastrointestinal complications in patients with rheumatoid arthritis receiving nonsteroidal anti-inflammatory drugs. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med*. 1995;123(4):241-9.
88. Davey PJ, Meyer E. The cost effectiveness of misoprostol prophylaxis alongside long-term nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Implications of the MUCOSA trial. *Pharmacoeconomics*. 2000;17(3):295-304.
89. Koch M, Dezi A, Ferrario F, Capurso I. Prevention of nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced gastrointestinal mucosal injury. A meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *Arch Intern Med*. 1996;156(20):2321-32.
90. Laine L, Kivitz AJ, Bello AE, Grahn AY, Schiff MH, Taha AS. Double-blind randomized trials of single-tablet ibuprofen/high-dose famotidine vs. ibuprofen alone for reduction of gastric and duodenal ulcers. *Am J Gastroenterol*. 2012;107(3):379-86.
91. Mortensen B, Murphy C, O'Grady J, Lucey M, Elsaifi G, Barry L, et al. Bifidobacterium breve Bif195 Protects Against Small-Intestinal Damage Caused by Acetylsalicylic Acid in Healthy Volunteers. *Gastroenterology*. 2019;157(3):637-46.e4.
92. Suzuki T, Masui A, Nakamura J, Shiozawa H, Aoki J, Nakae H, et al. Yogurt Containing Lactobacillus gasseri Mitigates Aspirin-Induced Small Bowel Injuries: A Prospective, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Digestion*. 2017;95(1):49-54.
93. Montalto M, Gallo A, Curigliano V, D'Onofrio F, Santoro L, Covino M, et al. Clinical trial: the effects of a probiotic mixture on non-steroidal anti-inflammatory drug enteropathy – a randomized, double-blind, cross-over, placebo-controlled study. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2010;32(2):209-14.
94. Lanás A, Scarpignato C. Microbial flora in NSAID-induced intestinal damage: a role for antibiotics? *Digestion*. 2006;73 Suppl 1:136-50.

95. Ciobanu L, Taulescu M, Prundus R, Diaconu B, Andreica V, Catoi C, et al. Effects of rifaximin on indomethacin-induced intestinal damage in guinea-pigs. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2014;18(3):344-51.

96. Scarpignato C, Dolak W, Lanas A, Matzneller P, Renzulli C, Grimaldi M, et al. Rifaximin Reduces the Number and Severity of Intestinal Lesions Associated With Use of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs in Humans. *Gastroenterology*. 2017;152(5):980-2.e3.

97. Taha AS, McCloskey C, McSkimming P, McConnachie A. Misoprostol for small bowel ulcers in patients with obscure bleeding taking aspirin and non-steroidal anti-inflammatory drugs (MASTERS): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2018;3(7):469-76.

EFFECTOS ADVERSOS DE LOS INHIBIDORES DE LA BOMBA DE PROTONES

Amieva-Balmori, Mercedes¹, Remes-Troche, José María²

^{1, 2} Laboratorio de Fisiología Digestiva y Motilidad Gastrointestinal. Instituto de Investigaciones Médico-Biológicas, Universidad Veracruzana, Veracruz, Veracruz.

Resumen

Los inhibidores de bomba de protones (IBP) son la base del tratamiento de los trastornos digestivos relacionados al ácido. Debido a su eficacia terapéutica, disponibilidad, diversidad en sus formulaciones y tolerabilidad, los IBP se encuentran entre el grupo de medicamentos que más se recetan a nivel mundial. En la presente revisión narrativa hacemos un análisis al respecto de estos efectos secundarios adversos, los mecanismos fisiopatológicos implicados y la evidencia al respecto. En los últimos años, diversos estudios han informado que el uso a crónico de los IBP se asocia al desarrollo de complicaciones gastrointestinales y sistémicas como osteoporosis, deficiencia de vitamina B12, demencia, nefritis intersticial, hipomagnesemia, neumonía, infección por *Clostridium difficile* (CD), riesgos de neoplasias del aparato digestivo, peritonitis bacteriana espontánea, sobrecrecimiento bacteriano del intestino delgado e infecciones enterales. Los mecanismos fisiopatológicos son variados e incluyen los efectos de los IBP sobre la mucosa gástrica, la inhibición del ácido y disbiosis, alteraciones en la absorción, interacciones o interferencia en el metabolismo de otros fármacos y reacciones idiosincráticas. Aunque la mayoría de los estudios reporta asociación entre los IBP y sus efectos adversos, existe muy poca solidez que demuestre causalidad. Sin embargo, existen situaciones (como las infecciones, la lesión renal o la interacción farmacológica) que deben de replantear el uso racional y juicioso de los IBP.

Palabras clave: inhibidor de la bomba de protones, infecciones, malabsorción, demencia, osteoporosis.

Introducción

Los inhibidores de bomba de protones (IBP) son la base del tratamiento de los trastornos digestivos relacionados al ácido, en especial de la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) en todas sus formas (incluyendo el esófago de Barrett), la enfermedad ácido péptica, la dispepsia no ulcerosa, la erradicación de la infección por

Helicobacter pylori y la prevención de hemorragia en pacientes con terapia antiplaquetaria. , , No hay duda que su uso ha impactado de forma significativa en la incidencia de neoplasias del aparato digestivo, específicamente el adenocarcinoma de esófago. Por ejemplo, se ha documentado en revisiones sistemáticas que el uso de IBP disminuye cerca de un 70% la progresión de EB sin displasia a displasia de alto grado o adenocarcinoma. Debido a su eficacia terapéutica, disponibilidad, diversidad en sus formulaciones y tolerabilidad, los IBP se encuentran entre el grupo de medicamentos que más se recetan a nivel mundial.

En general, se consideran fármacos con un perfil de seguridad adecuado y cuyos efectos adversos reportados en general son inferiores al 2%, entre los que se encuentran cefalea, náusea o dolor abdominal que en pocos casos requieren de la suspensión del fármaco. Sin embargo, en los últimos años, diversos estudios han informado que el uso a crónico de los IBP se asocia al desarrollo de complicaciones gastrointestinales y sistémicas como osteoporosis, deficiencia de vitamina B12, demencia, nefritis intersticial, hipomagnesemia, neumonía, infección por *Clostridium difficile* (CD), riesgos de neoplasias del aparato digestivo, peritonitis bacteriana espontánea, sobrecrecimiento bacteriano del intestino delgado (SBID) e infecciones enterales.

En la presente revisión hacemos un análisis al respecto de estos efectos secundarios adversos, los mecanismos fisiopatológicos implicados y la evidencia al respecto.

¿Uso o abuso de los IBP?

Desde el inicio de su comercialización en 1980, hasta nuestros días, el uso de IBP ha tenido un incremento exponencial superior al 450% , debido a sus bajos niveles de toxicidad, pocos efectos adversos y su alta eficacia. Sin embargo, en los últimos años ha habido un creciente interés en el uso inadecuado o sobreuso de estos medicamentos. Si bien los IBP han estado en la “mira” debido al creciente número de efectos adversos atribuibles poco se ha enfatizado

respecto al uso indiscriminado y sin evidencia de estos medicamentos.

Desde el año 2000, el Instituto Nacional para la Salud y de Excelencia Clínica (NICE) publicó las guías para el uso, dosis y duración de los IBP en las diferentes patologías, y después de ésta, diversas publicaciones han reportado que existe un uso excesivo dentro y fuera de las instituciones hospitalarias. Por ejemplo, en México, nuestro grupo realizó un estudio de corte transversal acerca del conocimiento que tienen diferentes grupos de médicos con respecto al uso de los IBP. En este estudio encontramos que los médicos generales tienen el menor conocimiento sobre el uso apropiado de los medicamentos evaluados y los residentes de la especialidad tienen mayor conocimiento ($p < 0.0001$), sin embargo en todos los grupos el grado de conocimiento fue inferior al 65% de lo esperado, concluyendo que lamentablemente el conocimiento general sobre IBP es inapropiado. En 2012, Bustamante y cols, reportaron que, en centros hospitalarios de Lima, Perú, el 54.57% de las prescripciones de IBP no estaban basadas en la práctica clínica y cuando comparaban entre servicios hospitalarios, la prescripción era mayor en el servicio de cirugía general (83.6 Vs 16.4% $p < 0.0001$) comprado con el servicio de medicina interna. Hay que destacar que en este estudio la polifarmacia fue la principal indicación, sin que ésta sea una recomendación justificada en las guías clínicas. Se ha reportado que una vez que el fármaco es iniciado en el hospital, el médico de primer contacto continúa con el tratamiento iniciado por el especialista en el hospital de manera indefinida. Por ejemplo, en un estudio en Irlanda por Haroon y cols, se informó que 79% de los pacientes hospitalizados están usando IBP, y de estos en el 45% no se encontró una causa válida para su uso. Muy interesante fue el hecho de que el 64% inició el consumo durante una hospitalización y lo continuaron hasta por más de 2 años, y que de estos sujetos el 39% desconocía porque lo seguía tomando.

Todos estos estudios concuerdan con los datos del Grupo Español de Farmacia Hospitalaria, que evaluaron la forma de prescribir omeprazol y encontraron que sólo el 6.4% de todas las prescripciones de terapia preventiva fueron correctas y de éstas sólo el 3% cumplió con los criterios de calidad total que corresponde a indicación, dosis y frecuencia correcta.

Por otra parte, es necesario mencionar que el

abuso o la inadecuada prescripción de los IBP es responsabilidad de los profesionales de la salud, sino también de los pacientes. En los Estados Unidos, y otras partes del mundo, el omeprazol, esomeprazol y lansoprazol están disponibles para su compra sin receta lo que resulta en un mayor acceso público, sin que el usuario tenga necesariamente una indicación para consumirlo.

Mecanismos fisiopatológicos involucrados en los eventos adversos asociados a IBP

Como se mencionó anteriormente en general el perfil de seguridad de los IBP es excelente y es excepcional tener que indicar su suspensión por la presencia de algún evento adverso. Sin embargo, en los últimos 20 años existen reportes de asociaciones potencialmente serias (Figura 1) a partir de estudios de casos y controles y metaanálisis que además de difundirse en el ámbito académico, han alcanzado a la población general a través los medios de comunicación masiva, a veces de forma sesgada y poco objetiva.

Figura 1.- EVENTOS ADVERSOS ASOCIADOS AL USO DE IBP Y MECANISMOS FISIOPATOLÓGICOS INVOLUCRADOS



Cuando se analiza la lista de potenciales eventos adversos serios muchos de ellos tienen “plausibilidad biológica”, es decir existe una teoría racional para la asociación propuesta. Por ejemplo, como se menciona en la Figura 1 algunos eventos adversos serían consecuencia de los efectos tróficos de la hipergastrinemia inducida por la potente supresión ácida (dilatación de glándulas quísticas del fondo gástrico), otros por la hipoclorhidria (riesgo de infecciones, disbiosis), otros por alteraciones en la absorción (deficiencia de vitamina B12), otros por interacciones medicamentosas (interacción con clopidogrel) y otras incluso idiosincráticas (nefritis intersticial).

¿Asociación o causalidad?

De acuerdo con los reportes que han llegado de agencias regulatorias sanitarias como la Food and Drug Administration (FDA) la lista de potenciales eventos adversos que han generado algún tipo de advertencia es larga y probablemente seguirá creciendo (Tabla 1). Aunque la mayoría

de estos estudios reportan un incremento estadísticamente significativo con la aparición del evento evaluado entre consumidores crónicos de IBP en comparación con población control, estableciendo así una asociación, muchos de estos estudios carecen de evidencia estadística suficiente para eliminar variables confusoras y realmente establecer causalidad. La mayor parte de las veces estos supuestos eventos adversos serios realmente son infrecuentes y no coinciden con lo que realmente pasa en la experiencia clínica.

Tabla 1. COMPLICACIONES DESCRITAS ASOCIADAS AL USO DE IBP

Eventos o complicaciones descritas previamente	Nuevas preocupaciones
• Osteoporosis • Demencia • Eventos cardiovasculares • Nefritis intersticial • Deficiencia de B12 y hierro • Infecciones enterales • Infección por <i>Clostridium difficile</i> • Peritonitis bacteriana espontánea • Sobrecrecimiento bacteriano • Tumores carcinoides • Interacciones farmacológicas	• Alzheimer • Hipomagnesemia • Rabdomiólisis • Colitis microscópica • Riesgos de infección por SARS-CoV-2 • Mayor gravedad de COVID-19 • Disbiosis • Muerte súbita • Insuficiencia renal

En un excelente análisis crítico y tratando de establecer realmente “causalidad” entre el uso de IBP y eventos adversos, Vaezi y col. evaluaron la literatura disponible al respecto utilizando los criterios de Hill. Los criterios de Hill consisten en 9 consideraciones metodológicas que deben de juzgarse para poder realmente establecer causalidad y no asociación. Estas consideraciones son:

- 1) La fuerza de la asociación, evaluada a través de la razón de riesgo (RR) o razón de momios (RM), la cual debe estar fuera de lo que se considera una zona de sesgo (0.33 a 3.0)
- 2) La consistencia o reproducibilidad de los hallazgos
- 3) La especificidad de los resultados
- 4) La temporalidad del evento, lo cual es ideal valorar si la administración del IBP realmente precede al evento
- 5) La existencia de un gradiente biológico, es decir que el evento dependa de la dosis y duración del fármaco
- 6) La plausibilidad biológica
- 7) La coherencia de los resultados
- 8) La comprobación experimental

9) La analogía, es decir que la asociación tenga características similares a otras asociaciones causales, por ejemplo, los eventos adversos atribuidos a los antiácidos o a los bloqueadores H2

Este tipo de análisis es importante porque la mayoría de los estudios epidemiológicos sugieren solo asociaciones y, como tales, son propensos a diversos sesgos que conducen a una extrapolación errónea a la causalidad. Por ejemplo, los pacientes de edad avanzada pueden tener un mayor riesgo de los efectos adversos de los IBP, al igual que los de otros medicamentos. Los ancianos tienen más probabilidades de tener comorbilidades y que se les recete aspirina o medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINE). En tales pacientes, la terapia con IBP puede ser completamente apropiada, sin embargo, se le puede culpar de cualquier evento adverso posterior al que el paciente ya está predispuesto: esto es lo que se considera un sesgo de canalización.

En la Tabla 2 se resumen los principales eventos adversos mostrando sus riesgos relativos, el exceso de este riesgo y la calidad de la evidencia. Es fundamental para la atención óptima del paciente que el médico evalúe los datos disponibles con escrutinio y perspectiva clínica.

Tabla 2. EVENTOS ADVERSOS RELACIONADOS AL USO DE IBP Y CALIDAD DE LA EVIDENCIA

Evento adverso potencial	Riesgo relativo	Riesgo absoluto (exceso)	Calidad de la Evidencia	Tipo Estudios
Sobrecrecimiento bacteriano	↑ 2x-8X	No calculable	Baja	Observacionales
Infección <i>Campylobacter</i> o <i>Salmonella</i>	↑ 2x-6X	0.03-0.2% paciente/año	Baja a moderada	Observacionales
Peritonitis bacteriana espontánea	↑ 50%-3X	3-16% paciente/año	Muy baja	Observacionales
Infección <i>Clostridium difficile</i> (comunidad)	Sin riesgo – 3x	0-0.09% paciente/año	Baja	Observacionales
Neumonía adquirida en la comunidad	No asociación	No calculable	Muy baja	Observacionales y Ensayos clínicos controlados
Deficiencias micronutrientes	↑ 60-70%	0.3-0.4% paciente/año	Baja o muy baja	Observacionales
Osteoporosis	↑ 30%-4X	0.1-0.5% paciente/año	Baja o muy baja	Observacionales
Interacción con antiagregantes plaquetarios y eventos cardiovasculares	No asociación	No calculable	Muy baja	Observacionales y Ensayos clínicos controlados
Insuficiencia renal	↑ 10-20%	0.1-0.3% paciente/año	Muy baja	Observacionales

A continuación, se presenta los eventos adversos considerados como más relevantes, la evidencia y de destacarán las principales áreas de preocupación y nuestras recomendaciones al respecto.

Infecciones enterales, disbiosis, SIBO y riesgo de infección por *Clostridium difficile*.

En condiciones fisiológicas el ácido gástrico inhibe la proliferación de bacterias de forma excesiva en el intestino proximal por lo que es lógico pensar que la hipoclorhidria relacionada al uso prolongado de IBP puede ser un factor de riesgo para el desarrollo de infecciones enterales (*Salmonella* spp., *Campylobacter* jejuni, *Escherichia coli*, *Vibrio cholera*, y *Listeria*) y sobrecimiento bacteriano, (SIBO, por sus siglas en inglés). Otros mecanismos involucrados incluyen: un efecto directo sobre la bomba de protones de bacterias y parásitos, disbiosis, translocación bacteriana, inhibición directa de la función de los neutrófilos y un efecto inhibitorio sobre la respuesta inmune.¹⁶

a) Infecciones enterales: Estudios retrospectivos informan que los sujetos que consumen IBP tienen un riesgo de mayor de adquirir patógenos como *Campylobacter* y especies de *Salmonella* no-tifoidea, causantes de infecciones enterales agudas. De acuerdo con un metaanálisis realizado por Hafiz y col.¹⁹ de 9 estudios observacionales, se demostró que los sujetos que usan IBP tienen 4.28 (IC 95% 3-01-6.08) veces la probabilidad de adquirir una infección enteral y que la asociación fue más fuerte para *Salmonella* (RM = 4.84; IC

95% = 2.75-8.54) y *Campylobacter* (RM = 5.09; IC 95% = 3-8.64). Hay que destacar que con respecto a la temporalidad de la infección la mayoría de los estudios consideran el riesgo de exposición al IBP en períodos variables que van desde un mes hasta un año. Muy pocos estudios han evaluado el riesgo a corto plazo que confieren los IBP para el desarrollo de este tipo de infecciones. Por ejemplo, Neal y col. en un estudio de casos y controles demostró que la asociación para el desarrollo de infección por *Campylobacter* después de el consumo de omeprazol era mayor durante el primer mes de haber iniciado su consumo. Freeman y col. en un estudio de casos y controles encontraron que la RM para el uso IBP una semana antes de adquirir una infección por *Salmonella* fue de 8.80, mientras que en otro estudio García-Rodríguez y col. encontraron una RM de 3.8 con respecto al uso de omeprazol o lansoprazol una semana previa a desarrollar infecciones por bacterias como *Salmonella*, *Campylobacter*, *Shigella*, *Clostridium*, y otras.

b) Disbiosis: Se ha descrito que los IBP afectan el microambiente gástrico al atacar de forma directa las bombas de protones bacterianas conduciendo a la disminución de la microbiota gástrica normal y favoreciendo la disbiosis. De acuerdo con una revisión sistemática reciente los IBP están asociados con perturbaciones moderadas de la microbiota del tracto gastrointestinal superior e inferior tracto. En la mayoría de los estudios, lo que más se altera es la abundancia de taxones

específicos, no así la de riqueza y diversidad. En el tracto gastrointestinal superior, los IBP favorecen el sobrecrecimiento de microbiota de origen oral en el esófago, estómago y duodeno. En el tracto gastrointestinal inferior, el análisis de muestras

fecales mostró que el uso de IBP se asocia con un aumento de múltiples taxones de Bacillales (por ejemplo, Staphylococcaceae), Lactobacillales (por ejemplo, Enterococcaceae, Lactobacillaceae y Streptococcaceae), y Actinomycetales (p. Ej., Actinomycetaceae y Micrococcaceae), las familias Pasteurellaceae y Enterobacteriaceae, y el género

Veillonella. Por otra parte, también existe una disminución en las familias Bifidobacteriaceae, Ruminococcaceae y Lachnospiraceae, y la clase Mollicutes.

Estos datos apoyan la conclusión de que la hipoclorhidria inducida por IBP permite que la microbiota del tracto gastrointestinal superior colonice partes más distales del aparato digestivo. Vale la pena enfatizar que los estudios sobre microbiota e IBP están limitados por un tamaño de muestra pequeño y un diseño heterogéneo y que los resultados obtenidos no siempre son coherentes.

c) SIBO: Múltiples estudios han informado que el uso crónico de IBP aumenta el riesgo entre 2 y 8 veces del riesgo de desarrollar SIBO. Un metaanálisis del 2013 evaluó 11 estudios con 3,134 sujetos, reportando un riesgo relativo de 2.28 (IC 95%, 1.238-4.205), en el análisis por subgrupos, se detectó esta asociación cuando se realizaron cultivos de aspirados duodenales o yeyunales para el diagnóstico con RM de 7.87, pero no se encontró relación cuando se realizaron pruebas de aliento con glucosa, con una RM de 1.93. Por lo tanto, los autores concluyen que el uso de IBP se puede asociar al riesgo de SIBO, pero cuando el diagnóstico es realizado con cultivos de aspirado. En otro metaanálisis del 2018, evaluando 19 artículos con 7,055 sujetos se reporta una asociación estadísticamente significativa con una RM de 1.71 (IC 95% 1.20-2.43) concluyendo que el uso de IBP incrementa de manera moderada el riesgo de SIBO, por lo que destacan la necesidad de prescripciones adecuadas. Con nuestro grupo de trabajo recientemente analizamos la incidencia de SIBO en el consumo agudo de IBP, es decir a los primeros 7 días a una dosis estándar,

evaluado la incidencia de SIBO a través de pruebas de aliento con glucosa y la presencia de síntomas intestinales. En este estudio incluimos a 38 sujetos sanos, sin consumo previo de IBP, encontrando una incidencia de SIBO del 7.8% (IC 95% 1.6-21.3%) y estos pacientes tuvieron mayor prevalencia de distensión abdominal durante los últimos 7 días ($p=0.0002$) y flatulencias ($p=0.004$), concluyendo que la hipótesis de que la supresión del ácido gástrico en agudo también predispone a SIBO, resaltando la necesidad de una prescripción cuidadosa y juiciosa de los IBP.

d) Infección por *Clostridium difficile*: La infección por CD representa una de las principales infecciones adquiridas en medio hospitalario y asociadas al abuso de antibióticos. La supresión ácida potente puede favorecer la abundancia de bacterias patógenas que pudieran resistir el ácido y así llegar al intestino delgado aumentan, como pudiera ser el caso de las esporas de CD. Múltiples metaanálisis han evaluado esta asociación. En el 2012 se evaluaron 42 estudios observacionales, reportando un incremento del riesgo de 1.74, (IC 95% 1.47-2.85), mientras que otro estudio realizó el mismo año evaluó 23 estudios observacionales, de 288,620 pacientes, encontrando un incremento del 65% de la incidencia de CD en los consumidores de IBP. En otro metaanálisis realizado en el 2017, se evaluaron 56 estudios, 40 de casos y controles y 16 de cohorte, con 356,683 pacientes. En el análisis por grupos y subgrupos, se demostró un riesgo aumentado, con una RM de 1.99 (IC 95% 1.73-2.30, $P < 0.001$) comparado con los no usuarios de IBP. Considerando que casi todos los metaanálisis reportan una RM menor a 2 (difícil así establecer causalidad), y aunque se necesitan estudios prospectivos de calidad, para evaluar mejor asociación, agencias como la FDA han emitido una advertencia del riesgo de adquirir CD y uso de IBP debido a las implicaciones epidemiológicas y sanitarias relacionadas con esta infección.

Otras infecciones (PBE, neumonía, infección por SARS-CoV-2)

a) Peritonitis bacteriana espontánea: En pacientes con cirrosis, los cambios en la permeabilidad intestinal, la translocación bacteriana y SIBO se han postulado como posibles mecanismos para PBE asociadas al uso crónico de IBP. En una cohorte internacional de pacientes con cirrosis durante un año de seguimiento 865 sujetos fueron seguidos a intervalos regulares, y

86 pacientes desarrollaron PBE. La RR ajustada de PBE para usuarios actuales de IBP en comparación con los no usuarios fue de 1.72 (IC 95%, 1.10-2.69). En un metaanálisis reciente que incluyó 12 estudios, Xu et al. también concluyeron que el uso de IBP está asociado con mayor riesgo de PBE en pacientes cirróticos (RM 2.17; IC del 95%, 1.46-3.23). Sin embargo, estudios prospectivos han mostrado resultados contrarios. Por ejemplo, Miao et al. siguió una cohorte de 738 pacientes cirróticos durante un período de 27 a 32 meses. En comparación con los no usuarios, no hubo riesgo estadísticamente significativo de desarrollo de PBE entre usuarios de IBP (RR 1.44; IC del 95%, 0.85-2.47; $p = 0.176$).

Por lo tanto, así como con otros de los eventos adversos mencionados, son necesarios futuros estudios prospectivos y bien diseñados para aclarar esta asociación, así como el potencial efecto de la dosis y la duración sobre el riesgo asociado.

b) Neumonía: Al aumentar el pH gástrico como efecto inducido por los IBP, se ha planteado la hipótesis de que exista colonización a la vía aérea de bacterias aspirables aumentando así el riesgo de neumonía. Varios estudios han evaluado la asociación de IBP con neumonía adquirida en la comunidad, pero los resultados han sido inconsistentes.³¹ Existen dos metaanálisis uno del 2011 y el más reciente del 2019. El primero evaluó 31 estudios, demostrando que el riesgo general de neumonía es mayor entre los usuarios de IBP con una RM de 1.27 (IC 95% 1.11-1.46), y en el segundo en pacientes con accidentes cerebrovasculares se encontró un aumento en el riesgo de 2.37 (IC 95% 1.36-4.17).

c) Infección por SARS-CoV-2: En la actualidad se reconoce que el virus SARS-CoV-2, actual responsable de la pandemia que causa la COVID-19, puede ingresar al cuerpo no solo a través del sistema respiratorio sino también a través del sistema gastrointestinal ya que el virus usa el receptor 2 de la enzima convertidora de angiotensina, que se expresa ampliamente en todo el tracto intestinal. Una vez que el SARS-CoV-2 coloniza el tracto gastrointestinal, puede provocar una gran cantidad de manifestaciones digestivas que incluyen gastritis, enteritis y colitis. Debido a que los IBP pueden deteriorar la barrera gástrica y predisponer a la entrada del SARS-CoV-2 además de reducir la diversidad microbiana en el intestino, es posible que los IBP también aumenten el riesgo de COVID-19, una

hipótesis planteada recientemente planteada en estudios retrospectivos e incluso metaanálisis.

Almairo CV y col. en un análisis retrospectivo de 53,130 sujetos de los cuales 3,386 (6.4%) tuvieron infección por COVID-19 informaron que, de acuerdo con un análisis de regresión, el uso diario de IBP (una o dos veces al día) se asoció con mayor riesgo de adquirir la infección que los no consumidores de IBP (RM 2.15 – 3.67). Además del aparente mayor riesgo de infección también existen estudios que asocian el consumo de IBP a un peor pronóstico de la COVID-19. En una cohorte de 132,316 sujetos en Corea (111 911 no usuarios de IBP, 14,163 con uso actual de IBP y 6, 242 con antecedentes del usar IBP), si bien no se encontró que el uso de IBP aumentara el riesgo de infección, si se demostró que el usar IBP al momento de la infección confería un riesgo de 79% más de tener un peor pronóstico. Los mismos autores en un análisis post-hoc, demuestran que el uso de IBP en dosis más altas o después de la hospitalización se asoció con una mayor probabilidad de resultados graves por COVID-19. También encontraron que el uso de IBP a corto plazo (menos de 30 días) se asociaba con mayor riesgo. En un metaanálisis reciente se estima que la RM asociada al uso de IBP para adquirir SARS-CoV-2 es de 1.94 (IC 95% 1.59 -2.36), mientras que la RR para que la infección por COVID-19 sea grave esta entre 1.67 y 1.87. Como en todas las asociaciones reportadas en la actualidad con el COVID-19 es importante reconocer que existen muchos sesgos influenciados por el tipo de cohorte evaluada, el país de origen y el número de pacientes incluidos.

Eventos presuntamente asociados a alteración en la absorción de los nutrientes:

a) Osteoporosis y riesgo de fracturas: Esta es una de las mayores preocupaciones asociadas a los IBP por su morbi-mortalidad asociada. A partir del 2010 con base en estudios observacionales la FDA publicó una advertencia sobre el incremento de fracturas de columna, cadera y muñeca en usuarios crónicos de IBP, ya que múltiples estudios de casos y controles reportaban esta asociación. El mecanismo propuesto es la disminución en la absorción de calcio, lo cual si bien se ha demostrado a corto plazo, los estudios a largo plazo no cuentan con evidencia clara del riesgo para el desarrollo de osteoporosis. En ese mismo año, se publicó una investigación evaluando la densidad mineral ósea a nivel de

columna lumbar, cabeza de fémur y cadera en pacientes con consumo de 5 y 10 años de IBP. En el estudio se evaluaron de manera inicial 8,340 pacientes y 4,512 completaron el seguimiento a 10 años, sin encontrar cambios significativos en la densidad en los pacientes durante 5 y 10 años. Sin embargo, similar a lo reportado en otros estudios los usuarios de IBP habían tenido mayores tasas de fracturas, pero encontrando en ellos mayores factores de riesgo, como edad avanzada, género femenino, polifarmacia y uso de esteroides, por lo que los autores concluyen que la asociación con el uso de IBP a corto plazo con fracturas no sea probablemente por el IBP per se. En el 2012, se publicó un estudio prospectivo evaluando la relación del riesgo de fractura de cadera en mujeres menopáusicas consumidoras de IBP, evaluando a 79,899, reportando un riesgo del 50% en las fumadoras sin asociarse con el consumo de IBP, por lo que a la fecha no se ha demostrado causalidad en el hecho de que el consumo de IBP afecte la densidad ósea y por ende el riesgo de fracturas.

b) Hipomagnesemia: Este evento adverso excepcional se reporta a partir del 2006 , y aparentemente parece secundario a la alteración en la absorción de magnesio. Se ha asociado al consumo de IBP mayor a un año, pero se puede revertir cuando se suspende el fármaco. En el 2015 se publica un metaanálisis de 9 estudios observacionales en 109,798 pacientes, reportando un 43% de riesgo de hipomagnesemia, los que sugería una asociación causal. A partir del 2011 la FDA en USA emitió una advertencia de seguridad y recomendando la vigilancia de los niveles de magnesio en pacientes con uso crónico de IBP en particular con el uso concomitante de diuréticos o con trastornos de malabsorción.

el consumo de IBP a un peor pronóstico de la COVID-19. En una cohorte de 132,316 sujetos en Corea (111 911 no usuarios de IBP, 14,163 con uso actual de IBP y 6, 242 con antecedentes del usar IBP), si bien no se encontró que el uso de IBP aumentara el riesgo de infección, si se demostró que el usar IBP al momento de la infección confería un riesgo de 79% más de tener un peor pronóstico. Los mismos autores en un análisis post-hoc, demuestran que el uso de IBP en dosis más altas o después de la hospitalización se asoció con una mayor probabilidad de resultados graves por COVID-19. También encontraron que el uso de IBP a corto

plazo (menos de 30 días) se asociaba con mayor riesgo. En un metaanálisis reciente se estima que la RM asociada el uso de IBP para adquirir SARS-CoV-2 es de 1.94 (IC 95%1.59 -2.36), mientras que la RR para que la infección por COVID-19 sea grave esta entre 1.67 y 1.87. Como en todas las asociaciones reportadas en la actualidad con el COVID-19 es importante reconocer que existen muchos sesgos influenciados por el tipo de cohorte evaluada, el país de origen y el número de pacientes incluidos.

Eventos presuntamente asociados a alteración en la absorción de los nutrientes:

a) Osteoporosis y riesgo de fracturas: Esta es una de las mayores preocupaciones asociadas a los IBP por su morbi-mortalidad asociada. A partir del 2010 con base en estudios observacionales la FDA publicó una advertencia sobre el incremento de fracturas de columna, cadera y muñeca en usuarios crónicos de IBP, ya que múltiples estudios de casos y controles reportaban esta asociación. El mecanismo propuesto es la disminución en la absorción de calcio, lo cual si bien se ha demostrado a corto plazo, los estudios a largo plazo no cuentan con evidencia clara del riesgo para el desarrollo de osteoporosis. En ese mismo año, se publicó una investigación evaluando la densidad mineral ósea a nivel de columna lumbar, cabeza de fémur y cadera en pacientes con consumo de 5 y 10 años de IBP. En el estudio se evaluaron de manera inicial 8,340 pacientes y 4,512 completaron el seguimiento a 10 años, sin encontrar cambios significativos en la densidad en los pacientes durante 5 y 10 años. Sin embargo, similar a lo reportado en otros estudios los usuarios de IBP habían tenido mayores tasas de fracturas, pero encontrando en ellos mayores factores de riesgo, como edad avanzada, género femenino, polifarmacia y uso de esteroides, por lo que los autores concluyen que la asociación con el uso de IBP a corto plazo con fracturas no sea probablemente por el IBP per se. En el 2012, se publicó un estudio prospectivo evaluando la relación del riesgo de fractura de cadera en mujeres menopáusicas consumidoras de IBP, evaluando a 79,899, reportando un riesgo del 50% en las fumadoras sin asociarse con el consumo de IBP, por lo que a la fecha no se ha demostrado causalidad en el hecho de que el consumo de IBP afecte la densidad ósea y por ende el riesgo de fracturas.

b) Hipomagnesemia: Este evento adverso excepcional se reporta a partir del 2006 ,

y aparentemente parece secundario a la alteración en la absorción de magnesio. Se ha asociado al consumo de IBP mayor a un año, pero se puede revertir cuando se suspende el fármaco. En el 2015 se publica un metaanálisis de 9 estudios observacionales en 109,798 pacientes, reportando un 43% de riesgo de hipomagnesemia, lo que sugiere una asociación causal. A partir del 2011 la FDA en USA emitió una advertencia de seguridad y recomendando la vigilancia de los niveles de magnesio en pacientes con uso crónico de IBP en particular con el uso concomitante de diuréticos o con trastornos de malabsorción.

c) Deficiencia de vitamina B12: Otra asociación que se ha reportado es la deficiencia de Vitamina B12, esto debido a que se requiere el ácido gástrico para la liberación de la vitamina para facilitar su absorción a nivel del íleon terminal. En el 2013 aparece una publicación, evaluando a una población del norte de California en USA, donde evaluaron a 25,956 pacientes con deficiencia de vitamina B12 previamente diagnosticada y 184,199 pacientes sin deficiencia. De los pacientes con deficiencia el 12% consumía IBP al menos por 2 años y de los pacientes sin deficiencia el 10.4% consumía algún tipo de antiácido por más de 2 años, reportando un RR de 1.65 (IC 95%, 1.58-1.73), en el incremento en la deficiencia. Esta asociación es mayor en la población mayor de 50 años y es importante mencionar que la deficiencia de vitamina B12, se también a enfermedades inflamatorias intestinales, consumo de metformina, dieta vegana o vegetariana, resecciones gástricas o intestinales y en adultos mayores de 75 años. Por lo tanto, existen varios factores a tener en consideración en una persona que curse con esta deficiencia, por lo que actualmente no se recomienda controlar los niveles de vitamina B12 en pacientes con consumo crónico de IBP.

Riesgo cardiovascular e interacción con otros medicamentos.

a) Interacción con clopidogrel y riesgo cardiovascular: Los IBP se metabolizan en el hígado a través del sistema del citocromo P450 (CYP) y la principal isoenzima involucrada es la CYP2C19 y, en menor medida extensión, CYP3A4. Hay que recordar que pueden existir polimorfismos en estas isoenzimas que determinan el metabolismo de esta, y se sabe que los portadores de los alelos *2 y *3, que son alelos de pérdida de función, se consideran

metabolizadores lentos. Estos polimorfismos están presentes en aproximadamente el 3-5% de los caucásicos y 12 a 23% de la mayoría de las poblaciones asiáticas. La presencia de esta mutación puede resultar en una mayor concentración plasmática de los IBP por lo que la vía metabólica de CYP se satura, condicionando así interacciones con otras drogas, incluyendo warfarina, diazepam, fenitoína, teofilina, digoxina y carbamazepina.¹⁶

Los IBP inhiben competitivamente la actividad de la enzima CYP2C19, la enzima necesaria para la conversión del profármaco clopidogrel a su forma activa. Por tanto, los IBP pueden reducir la activación del fármaco y potencialmente el efecto antiplaquetario deseado. La importancia clínica de este efecto no está clara, pero ha dado lugar a que la FDA advirtiera a los médicos que se preocupen de la prescripción conjunta de IBP en pacientes que toman clopidogrel. Por diferencias en el metabolismo de CYP2C19, omeprazol y esomeprazol parecen tener el mayor efecto, mientras que lansoprazol, dexlansoprazol, pantoprazol y, potencialmente, rabeprazol tiene un efecto menor (si es que tiene alguno) in vitro.

Si bien, Cardoso y col. en un metaanálisis informó un aumento significativo en los eventos cardiovasculares (infarto, oclusión de stents y eventos cerebrovasculares) en pacientes que estaban tomando clopidogrel y también IBP, las RM en general fueron bajas, es decir inferiores a 2 y, como tales, estaban sujetos a errores estadísticos. Cuando solo se evaluaron los ensayos controlados, no existieron diferencias estadísticamente significativas, lo que sugiere que no es probable que ninguna interacción potencial sea clínicamente significativa.

A la luz de la evidencia disponible, creemos que no hay que restringir nuestro uso de IBP en pacientes que los necesitan, específicamente aquellos con riesgo para hemorragia, antecedentes de hemorragia o con enfermedades relacionadas con el ácido que necesitan gastroprolaxis. Si hay alguna preocupación del paciente con respecto a la posible interacción con clopidogrel, pantoprazol, rabeprazol o dexlansoprazol pueden ser considerados como los IBP un poco más seguros.

b) Interacción con otros medicamentos: Además de la interacción mediada por CYP, el aumento del pH gástrico inducido por la administración de IBP es otro mecanismo subyacente a las

Muvett S

TRIMEBUTINA + SIMETICONA



Combinación perfecta en SII

- Reduce el meteorismo o flatulencia.
- Disminuye el dolor y distensión abdominal.
- Regula la motilidad intestinal.
- Único con exclusiva técnica especial de granulación.

interacciones con otros fármacos. Los cambios en el pH intragástrico inducidos por los IBP tienen el potencial de modificar la solubilidad de otras drogas, alterar su liberación en especial de aquella que dependen de las propiedades de disolución dependientes del pH, o impactar indirectamente la biodisponibilidad cambiando la cinética de los profármacos.¹⁶ Este tipo de interacción es un efecto de clase (más que de una molécula en particular), y se sabe que los IBP reducen la absorción de antifúngicos (ketoconazol e itraconazol), inhibidores de la proteasa (nelfinavir y rilpivirina), medicamentos para la hepatitis C (ledipasvir / sofosbuvir), y agentes antineoplásicos como gefitinib y erlotinib. Por el contrario, existen algunas drogas que tienen un aumento en su biodisponibilidad también dependiente de los cambios en el pH intragástrico inducido por los IBP como la digoxina, la nifedipina y el alendronato.

La malabsorción gastrointestinal de levotiroxina oral (LT4) representa una causa emergente de hipotiroidismo refractario, que puede ser más prevalente de lo descrito anteriormente y es frecuente en usuarios de IBP. La formulación clásica de LT4 es una tableta. Se requiere un pH gástrico ácido para permitir la disolución de LT4 y su llegada a el intestino, donde se absorbe la hormona. Se ha demostrado que los IBP neutralizan el efecto supresor que tiene la hormona estimulante de la tiroides sobre LT4 y, en consecuencia, para lograr la concentración de TSH adecuada (0.05– 0.20 mU / L), la dosis diaria de LT4 debe aumentarse en un 35% aproximadamente. Cambiar de la tableta a una formulación de solución oral puede corregir la alteración de absorción de LT4 inducida por IBP.¹⁶

El metotrexato (MTX) es un agente antifolato utilizado en el tratamiento de varios tipos de cáncer y es principalmente eliminado por los riñones. La coadministración de MTX-IBP se ha informado que resulta en toxicidad profunda inducida por MTX que coincide con un aumento de las concentraciones séricas de este.¹⁶ El posible mecanismo de esta interacción es la inhibición de la secreción renal del antifolato a través del bloqueo del transportador expresado en el lado luminal de células proximales.

Otros eventos adversos

a) Demencia y Alzheimer: Se ha descrito que la acumulación de péptidos B-amiloides son parte de la patogénesis del Alzheimer, y algunos

estudios, han encontrado que algunos IBP (el lansoprazol en particular) lleva a un incremento de estos niveles en cerebros de ratones, por lo que los IBP pueden incrementar la síntesis de amiloides y reducir la degradación a nivel cerebral. En estudios observacionales con muchos sesgos metodológicos se ha sugerido el incremento de la demencia en usuarios crónicos de IBP. Un estudio de asociación, evaluó datos de manera prospectiva en el uso de medicamentos y factores de riesgo potenciales en 13,864 participantes mayores de 60 años, donde se autocompletó una serie de estudios neuropsicológicos. En este estudio los usuarios de IBP tenían mayor edad contra los no usuarios, más antecedentes de enfermedades crónicas, como enfermedades cardiovasculares y diabetes y uso regular de antidepresivos y aspirina. Los autores reportan una asociación modesta entre la duración del IBP y puntajes de atención y velocidad psicomotora, concluyendo que estos datos no apoyan que el uso de IBP incremente el riesgo de demencia.

Recientemente se publicó un estudio catalán, sobre el riesgo de Alzheimer y otras demencias en usuarios de IBP, evaluando una cohorte comunitaria retrospectiva con 36,360 usuarios de IBP y 99,362 no usuarios, con seguimiento a 5 años, reportando que el IBP no se asoció al riesgo de Alzheimer RM 1.06 (95% CI 0.93-1.21; p = 0.408), pero sí, a un riesgo bajo de padecer otras demencias RM 1.20, (95% CI 1.05-1.37; p = 0.007). En un metaanálisis de 12 estudios (8 de cohortes y 4 de casos y controles) se encontró que el uso de IBP no se asoció con el riesgo de demencia (RR 1.05) ni con Alzheimer (RR 1.0). Así pues, hasta la fecha la evidencia no es contundente, por lo que se ameritan estudios prospectivos de calidad para evaluar el riesgo.

b) Lesión renal: Durante mucho tiempo ha existido una asociación entre el uso de IBP y la nefritis intersticial aguda, una enfermedad poco frecuente pero difícil de diagnosticar. La enfermedad es infrecuente y el riesgo de la asociación es baja (RR < a 2). Sin embargo, se ha aceptado en la lista de posibles eventos adversos. Por otra parte, la asociación de los IBP con enfermedades crónicas renales en etapa terminal no se ha había estudiado hasta hace poco. En el 2016, Lazarus y col. cuantificaron la asociación entre el uso de IBP y la incidencia de insuficiencia renal crónica en una cohorte de

10,482 participantes con una tasa de filtrado glomerular de al menos 60 mL/min/1.73m, con una media de seguimiento de 14 años. En este estudio los consumidores de IBP fueron más obesos e hipertensos que los no consumidores, encontrando un RR de 1.45 (IC 95%, 1.11-1.90), concluyendo que su uso se asocia a un mayor riesgo de incidencia, pero cabe mencionar el peso y la hipertensión arterial son claro factores confusores.

Hasta la fecha no se han propuesto por la FDA ni por guías de práctica clínica el monitoreo de la función renal en pacientes con consumo crónico de IBP. Sin embargo, puede ser prudente en pacientes con enfermedad renal crónica que consumen IBP considerar la monitorización periódica de la creatinina sérica.

c) Colitis microscópica: Los IBP se encuentran entre las clases de fármacos que han sido causalmente relacionado con la colitis microscópica. En un estudio de casos y controles en los Países Bajos, la RM colitis microscópica con el uso de IBP fue de 7.3 (IC del 95%, 4.5-12.1). En otra cohorte más reciente en Dinamarca con más de 10,000 sujetos se encontró una fuerte asociación entre el uso actual de IBP y colitis colagenosa (RM 6.98) y colitis linfocítica (RM 3.95). Esta asociación se observó con todos los IBP, pero fue mayor con lansoprazol tanto para colitis colagenosa (RM 15.74) y colitis linfocítica (RM 6.8). Al considerar el tiempo, el riesgo fue más alto para el uso actual de IBP y más bajo para exposición reciente o pasada.

La fisiopatología subyacente para explicar esta asociación no es clara, pero puede estar relacionada con cambios en las uniones estrechas intercelulares

o alteraciones en el microbioma colónico.

d) Alteraciones histológicas (hiperplasia de células parietales, dilataciones quísticas glandulares y carcinoides): La supresión prolongada del ácido induce hipergastrinemia e hiperplasia de células parietales, lo que lleva a cambios histológicos que van desde la protrusión de células parietales en la luz de la glándula, dilatación quística de las glándulas fúndicas gástricas e hiperplasia epitelial foveolar. Estos cambios pueden manifestarse en el examen endoscópico como pólipos en las glándulas fúndicas, pólipos hiperplásicos, múltiples lesiones elevadas blancas y planas, mucosa con forma de empedrado o manchas negras.

La alteración estructural más frecuente es la hipertrofia de la mucosa y la hiperplasia de células parietales, lo cual se puede evidenciar 3 meses después del uso constante de IBP. Un efecto clínico importante para considerar de la hiperplasia de células parietales es la hiperacidez de “rebote”, lo cual ocurre súbitamente si se suspende un IBP después de administrarse al menos 8 semanas. Esta situación ha puesto recientemente a consideración que la suspensión de los IBP después de su uso prolongado debe ser paulatino y escalonado.

En algunos pacientes los IBP pueden conducir al desarrollo de los llamados quistes glandulares, definidas como pólipos de glándulas fúndicas, porque su apariencia endoscópica similar a un pólipo. Estas lesiones se detectan en ~ 2% de la población general y son de 2 a 4 veces más frecuentes en pacientes con uso de IBP, y al parecer existe una correlación positiva entre el desarrollo de estos y la duración de la exposición a IBP. , Una revisión sistemática con metaanálisis concluyó que el uso de IBP durante al menos 12 meses es necesario para el desarrollo de estas lesiones. Hasta el momento estas lesiones asociadas al consumo de IBP no tienen riesgo de malignizarse, sin embargo, en algunos sujetos con este tipo de quistes no asociados al consumo de IBP y con alteraciones genéticas (gen de la beta catenina) pudieran progresar a malignidad. En una cohorte en la ciudad de México, Velazquez-Dohorn y col. de un total de 133 (3.8%) pacientes con pólipos gástricos identificados a partir de 3,499 biopsias gástricas el uso de IBP (RM 7.7) y la toma de más de un IBP (RM 4.9) se asociaron significativamente con la presencia de pólipos gástricos, siendo las dilataciones quísticas el fenotipo de pólipo que se asoció con mayor frecuencia al uso de IBP.

La hiperplasia de células similares a enterocromafines (ECL) se ha documentado en 10-20% de los pacientes que usan IBP crónicamente. El mecanismo subyacente es un efecto directo de la gastrina (hipergastrinemia) y la proliferación de células ECL se refleja por aumento de los niveles séricos de cromogranina A. Esta alteración histológica tiene poca relevancia clínica y rara vez progresa. Hasta la fecha, 11 casos de tumores carcinoides en pacientes en terapia de supresión de ácido (IBP y / o receptor H2 antagonistas) se han informado.⁶⁷ Sin embargo, una asociación temporal clara solo existe en dos de estos casos. En uno de estos casos el

carcinoide gástrico se eliminó endoscópicamente, mientras que retrocedió espontáneamente en el otro paciente. En ambos pacientes, la hiperplasia de células ECL retrocedió después de suspender la terapia con IBP.

e) Miopatías: Según una revisión de la base de datos de reacciones a medicamentos (VigiBase), el uso de PPI podría, aunque raras veces, asociarse con la aparición de miopatías, incluida la rabdomiólisis.⁶⁷ En total, la búsqueda identificó 292 informes de varias miopatías en asociación con IBP. En un tercio de los casos, el IBP fue el único fármaco administrado, mientras que en el 57% de los informes, el IBP se utilizó medicación concomitante con otros fármacos que causan miopatías. La fuerza de la asociación entre la ingesta de IBP y las miopatías se basa en la temporalidad, es decir, que la ocurrencia de la miopatía se asocia con el momento en que los IBP se están consumiendo.

Conclusión

En el presente trabajo se han descrito un número importante de eventos adversos, por lo que recomendamos que en la actualidad la prescripción de los IBP debe ser juiciosa y basada en la evidencia, además de tener la capacidad evaluar cuando se deben de retirar y estar pendientes de las posibles complicaciones. La mayoría de las complicaciones asociadas provienen de estudios observacionales que no han podido demostrar una relación causal definitiva, por lo que es necesario estudios de mayor calidad

Bibliografía:

1. Strand DS, Kim D, Peura DA. 25 years of proton pump inhibitors: a comprehensive review. *Gut Liver*. 2017;11(1):27-37.
2. Klotz U. Proton pump inhibitors—their pharmacological impact on the clinical management of acid-related disorders. *Arzneimittelforschung*. 2009;59(6):271-282.
3. Savarino E, Di Mario VF, Scarpignato C. Proton pump inhibitors in GORD. An overview of their pharmacology, efficacy, and safety. *Pharmacol. Res.* 2009; 59: 135–153.
4. Singh S, Garg SK, Singh PP, et al. Acid-suppressive medications and risk of oesophageal adenocarcinoma in patients with Barrett's oesophagus: a systematic review and meta-

analysis. *Gut* 2014; 63:1229–1237.

5. Statista. Top 20 pharmaceutical products by sales worldwide in 2014 (in billions US dollars). Statista <https://www.statista.com/statistics/258022/top-10-pharmaceutical-products-by-global-sales-2011/> (2017).

6. Garner A, Fadlallah H, Parsons M. 1976 and all That!-20 years of antisecretory therapy. *Gut* 1996; 39: 784-786.

7. National Institute for Health and Clinical Excellence. Guidance on the use of PPI in the treatment of dyspepsia. London: NICE, 2000

8. Nardino RJ, Vender RJ, Herbert PN. Overuse of acid suppressive therapy in hospitalized patients. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 3118-3122.

9. Grant K, Al-Adhami N, Tordoff J et al. Continuation of proton pump inhibitors from hospital to community. *Pharm World Sci* 2006; 28: 189-193.

10. Amieva-Balmori M, Cano-Contreras AD, Rivera-Gutiérrez X et al. ¿Realmente sabemos prescribir los medicamentos que más usamos? *Rev Gastroenterol Mex.* 2014;79 (Supl 2): 59

11. Bustamante K, Ticse R, Cánepa I et al. Frecuencia de la Prescripción de los Inhibidores de Bomba de Protones Basada en Guías de Práctica Clínica en Pacientes Hospitalizados en Dos Hospitales Docentes de Lima-Perú. *Rev Gastroenterol Perú* 2012, 32-1:44-49.

12. Haroon M, Yasin F, Gardezi S, et al. Inappropriate use of proton pump inhibitors among medical inpatients: a questionnaire-based observational study. *JRSM Short Rep*. 2013;4(8):2042533313497183.

13. Grupo de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria para el estudio sobre la utilización del omeprazol. Situación actual de la utilización del omeprazol en los hospitales españoles. *Farm Hosp* 1997;21(5): 257-271.

14. Vaezi MF, Yang YX, Howden CW. Complications of Proton Pump Inhibitor Therapy. *Gastroenterology*. 2017;153(1):35-48.

15. Hill AB. The environment and disease: association or causation? *Proc R Soc Med*. 1965;58(5):295-300.

16. Perry IE, Sonu I, Scarpignato C, Akiyama J, Hongo M, Vega KJ. Potential proton pump

inhibitor-related adverse effects. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2020; doi:10.1111/nyas.14428

17. Bavishi C, Dupont HL. Systematic review: the use of proton pump inhibitors and increased susceptibility to enteric infection. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 34:1269–1281.

18. Brophy S, Jones KH, Rahman MA, et al. Incidence of *Campylobacter* and *Salmonella* infections following first prescription for PPI: a cohort study using routine data. *Am J Gastroenterol* 2013;108:1094–1100.

19. Hafiz RA, Wong C, Paynter S, David M, Peeters G. The Risk of Community-Acquired Enteric Infection in Proton Pump Inhibitor Therapy: Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Pharmacother*. 2018;52(7):613-622.

20. Wu HH, Chen YT, Shih CJ, Lee YT, Kuo SC, Chen TL. Association between recent use of proton pump inhibitors and nontyphoid salmonellosis: a nested case-control study. *Clin Infect Dis*. 2014;59(11):1554-1558.

21. Neal KR, Scott HM, Slack RC, Logan RF. Omeprazole as a risk factor for campylobacter gastroenteritis: case-control study. *BMJ* 1996; 312: 414–5

22. Freeman R, Dabrera G, Lane C, et al. Association between use of proton pump inhibitors and non-typhoidal salmonellosis identified following investigation into an outbreak of *Salmonella* mikawasima in the UK, 2013. *Epidemiol Infect*. 2016;144:968-975.

23. Garcia Rodriguez LA, Ruigomez A, Panes J. Use of acid-suppressing drugs and the risk of bacterial gastroenteritis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2007;5:1418-1423.

24. Macke L, Schulz C, Koletzko L, et al. Systematic review: the effects of proton pump inhibitors on the microbiome of the digestive tract—evidence from next-generation sequencing studies. *Aliment. Pharmacol. Ther* 2020;51: 505–526.

25. Lo WK, Chan WW. Proton pump inhibitor use and the risk of small intestinal bacterial overgrowth: a meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2013;11(5):483-90.

26. Su T, Lai S, Lee A, et al. Meta-analysis: proton pump inhibitors moderately increase the risk of small intestinal bacterial overgrowth. *J Gastroenterol*. 2018;53(1):27-36.

27. Durán-Rosas C, Priego-Parra BA, Mercado-Jáuregui LA et al. Incidencia de sobrecrecimiento bacteriano del intestino delgado (SBID) y síntomas intestinales después de siete días de uso de inhibidor de la bomba de protones (IBP). Un estudio en voluntarios sanos. *Rev Gastroenterol Mex*. 2020;85 Supl C2:64-98

28. Kwok CS, Arthur AK, Anibueze CI, et al. Risk of *Clostridium difficile* infection with acid suppressing drugs and antibiotics: meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2012;107(7):1011-1019.

29. Anarthanan S, Ditah I, Adler DG, et al. *Clostridium difficile*-associated diarrhea and proton pump inhibitor therapy: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2012;107(7):1001-1010.

30. Trifan A, Stanciu C, Gîrleanu I et al. Proton pump inhibitors therapy and risk of *Clostridium difficile* infection: Systematic review and meta-analysis. *World J Gastroenterol*. 2017; 21;23(35):6500-6515.

31. Singh A, Cresci GA, Kirby DF. Proton Pump Inhibitors: Risks and Rewards and Emerging Consequences to the Gut Microbiome. *Nutr Clin Pract*. 2018;33(5):614-624.

32. Dam G, Vilstrup H, Watson H, Jepsen P. Proton pump inhibitors as a risk factor for hepatic encephalopathy and spontaneous bacterial peritonitis in patients with cirrhosis with ascites. *Hepatology*. 2016;64(4):1265-1272.

33. Xu HB, Wang HD, Li CH, et al. Proton pump inhibitor use and risk of spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotic patients: a systematic review and meta-analysis. *Genet Mol Res*. 2015;14(3):7490- 7501.

34. Miozzo SAS, John JA, Appel-da-Silva MC, et al. Influence of proton pump inhibitors in the development of spontaneous bacterial peritonitis. *World J Hepatol*. 2017;9(35):1278-1285.

35. Eom CS, Jeon CY, Lim JW, et al. Use of acid-suppressive drugs and risk of pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *CMAJ*. 2011; 22;183(3):310-9.

36. Marchina S, Doros G, Modak J et al. Acid-suppressive medications and risk of pneumonia in acute stroke patients: A systematic review and meta-analysis. *J Neurol Sci*. 2019; 15;400:122-128.

37. Lamers MM, Beumer J, van der Vaart J, et al. SARS-CoV-2 productively infects human gut enterocytes. *Science* 2020;369:50–4.

38. Sultan S, Altayar O, Siddique SM, et al. AGA Institute rapid review of the GI and liver manifestations of COVID-19, meta-analysis of international data, and recommendations for the consultative management of patients with COVID-19. *Gastroenterology* 2020;159:320–34.
39. Remes-Troche JM, Ramos-de-la-Medina A, Manríquez-Reyes M, Martínez-Pérez-Maldonado L, Lara EL, Solís-González MA. Initial Gastrointestinal Manifestations in Patients With Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection in 112 Patients From Veracruz in Southeastern Mexico. *Gastroenterology*. 2020;159(3):1179-1181.
40. Almario CV, Chey WD, Spiegel BMR. Increased Risk of COVID-19 Among Users of Proton Pump Inhibitors. *Am J Gastroenterol*. 2020;115(10):1707-1715.
41. Lee SW, Ha E K, Yeniova AÖ, et al. Severe clinical outcomes of COVID-19 associated with proton pump inhibitors: a nationwide cohort study with propensity score matching. *Gut* 2020; gutjnl-2020–32224
42. Lee SW, Yang JM, Yoo IK, et al. Proton pump inhibitors and the risk of severe COVID-19: a post-hoc analysis from the Korean nationwide cohort. *Gut* 2020; gutjnl-2020–323672.
43. Li GF, An XX, Yu Y, et al. Do proton pump inhibitors influence SARS-CoV-2 related outcomes? A meta-analysis. *Gu* 2020; gutjnl-2020–323366.
44. FDA. FDA Drug Safety Communication: Possible increased risk of fractures of the hip, wrist, and spine with the use of proton pump inhibitors [press release]. <https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm213206.htm>. Published May 25, 2010. Accessed March 8, 2018.
45. Wang L, Li M, Cao Y, et al. Proton pump inhibitors and the risk for fracture at specific sites: data mining of the FDA Adverse Event Reporting System. *Sci Rep*. 2017;7(1):5527.
46. Targownik LE, Leslie WD, Davison KS, et al; CaMos Research Group. The relationship between proton pump inhibitor use and longitudinal change in bone mineral density: a population-based study [corrected] from the Canadian Multicentre Osteoporosis Study (CaMos). *Am J Gastroenterol*. 2012;107(9):1361-1369.
47. Khalili H, Huang ES, Jacobson BC, et al. Use of proton pump inhibitors and risk of hip fracture in relation to dietary and lifestyle factors: a prospective cohort study. *BMJ*. 2012;344:e372.
48. Epstein M, McGrath S, Law F. Proton-pump inhibitors and hypomagnesemic hypoparathyroidism. *N Engl J Med*. 2006; 355(17):1834-1836.
49. Lam JR, Schneider JL, Zhao W, et al. Proton pump inhibitor and histamine 2 receptor antagonist use and vitamin B12 deficiency. *JAMA*. 2013;310(22):2435-42.
50. Langan RC, Goodbred AJ. Vitamin B12 Deficiency: Recognition and Management. *Am Fam Physician*. 2017;96(6):384-389.
51. Goldstein JA. Clinical relevance of genetic polymorphisms in the human CYP2C subfamily. *Br J Clin Pharmacol*. 2001; 52: 349–355.
52. Frelinger AL, Lee RD, Mulford DJ, et al. A Randomized, 2-Period, Crossover Design Study to Assess the Effects of Dexlansoprazole, Lansoprazole, Esomeprazole, and Omeprazole on the Steady-State Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Clopidogrel in Healthy Volunteers. *Journal of the American College of Cardiology*. 2012;59(14), 1304–1311.
53. Cardoso RN, Benjo AM, DiNicolantonio JJ, et al. Incidence of cardiovascular events and gastrointestinal bleeding in patients receiving clopidogrel with and without proton pump inhibitors: an updated meta-analysis. *Open Heart*. 2015 30;2(1):e000248.
54. Virili C, Antonelli A, Santaguida MG, et al. Gastrointestinal malabsorption of thyroxine. *Endocr Rev*. 2019;40:118–136.
55. Sachmechi I, Reich DM, Aninyei M, et al. Effect of proton pump inhibitors on serum thyroid-stimulating hormone level in euthyroid patients treated with levothyroxine for hypothyroidism. *Endocr Pract*. 2007;13:345–349.
56. Badiola N, Alcalde V, Pujol A, et al. The proton-pump inhibitor lansoprazole enhances amyloid beta production. *PLoS One*. 2013;8(3):e58837.
57. Lochhead P, Hagan K, Joshi AD, et al. Association Between Proton Pump Inhibitor Use and Cognitive Function in Women. *Gastroenterology*. 2017;153(4):971-979.
58. Torres-Bondia F, Dakterzada F, Galván L, et al. Proton pump inhibitors and the risk of Alzheimer's disease and non-Alzheimer's dementias. *Sci Rep*.

2020;10(1):21046.

59. Wod M, Hallas J, Andersen K, García Rodríguez LA, Christensen K, Gaist D. Lack of Association Between Proton Pump Inhibitor Use and Cognitive Decline. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2018;16(5), 681–689.

60. Lazarus B, Chen Y, Wilson FP, et al. Proton pump inhibitor use and the risk of chronic kidney disease. *JAMA Intern Med.* 2016;176(2):238-246.

61. Masclee GM, Coloma PM, Kuipers EJ, et al. Increased risk of microscopic colitis with use of proton pump inhibitors and nonsteroidal antiinflammatory drugs. *Am J Gastroenterol.* 2015;110:749759.

62. Bonderup OK, Nielsen GL, Dall M, Pottegård A, Hallas J. Significant association between the use of different proton pump inhibitors and microscopic colitis: a nationwide Danish case-control study. *Aliment Pharmacol Therap* 2018; 48(6), 618–625.

63. Cats A. Parietal cell protrusions and fundic gland cysts during omeprazole maintenance treatment. *Hum Pathol* 2000;31, 684–690.

64. Reimer C, Søndergaard B, Hilsted L, Bytzer P. Proton-pump inhibitor therapy induces acid-related symptoms in healthy volunteers after withdrawal

65. of therapy. *Gastroenterology* 2009;137,80–87.

66. Hongo M, Fujimoto K and Gastric Polyps Study Group. Incidence and risk factor of fundic gland polyp and hyperplastic polyp in long-term proton pump

67. inhibitor therapy: a prospective study in Japan. *J Gastroenterol.* 2010; 45, 618–624.

68. Velazquez-Dohorn M, López-Durand CF, Candanedo-González F, Araujo-Villalvazo EA, Gamboa-Domínguez A. Case-control analysis of fundic gland polyps and proton-pump inhibitors. A pathologist's perspective. *Rev Gastroenterol Mex.* 2020;85(1):42-47.

69. Malfertheiner P, Kandulski A, Venerito M. Proton-pump inhibitors: understanding the complications and risks. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology,* 2017;14(12), 697–710.

70. Clark DW, Strandell J. Myopathy including polymyositis: a likely class adverse effect of proton pump inhibitors? *Eur J Clin Pharmacol* 2006;. 62,473–479.

USO Y ABUSO DE LOS ANTISECRETORES GASTRICOS

Gómez-Escudero, Octavio AGAF

Clínica de Gastroenterología, Endoscopia Digestiva y Motilidad Gastrointestinal "Endoneurogastro SC", Puebla, Pue, México

Resumen

Los medicamentos que bloquean la secreción gástrica ácida se dividen en tres grupos según su mecanismo de acción: antagonistas de los receptores de histamina, inhibidores de la bomba de protones (IBP), y bloqueadores competitivos de la bomba de hidrógeno-potasio. Son medicamentos altamente efectivos para el control sintomático y curación de diversas enfermedades esófago-gástricas asociadas al contacto ácido con la mucosa, como enfermedad por reflujo gastroesofágico, enfermedad ácido-péptica, y dispepsia funcional. Sin embargo, son uno de los grupos de medicamentos mayormente utilizados a nivel mundial, y con frecuencia se prescriben en forma inapropiada, ya sea por indicación, dosis, o duración incorrecta, tanto en los servicios de consulta externa como en urgencias y hospitalización. Se ha descrito que más del 60% no tienen una indicación clara o aprobada de su uso, y la mayoría lo continúan usando por períodos de tiempo prolongados, lo cual puede derivar en efectos secundarios o gastos innecesarios. Algunas asociaciones han publicado en forma reciente guías de uso a largo plazo, así como recomendaciones para su desprescripción, particularmente para los IBP.

Palabras clave: antiseoretos, inhibidores de bomba de protones, abuso, indicaciones, reflujo, efectos secundarios, desprescripción

Abstract

Acid gastric-secretion blocking agents are divided into three groups according to its mechanism of action: histamine-receptor blockers, proton-pump inhibitors (PPI), and potassium-competitive acid blockers. They are highly effective medications for both symptomatic control and healing of a number of acid-related gastroesophageal diseases such as gastroesophageal reflux disease, peptic-ulcer disease, and functional dyspepsia. However, it's one of the most overused group of drugs globally, frequently prescribed inappropriately, whether by inadequate indication, dosage or length of

treatment, both in the outpatient clinics as well as inpatient services, such as hospitalization and emergency departments. It has been described that more than 60% of cases don't have an approved indication of use, and most of them continue using them for prolonged periods of time, increasing economic burden as well as risk of potential harmful effects. Several associations have recently published guidelines of use as well as deprescribing recommendations, particularly related to PPI.

Key words: antisecretory, proton-pump inhibitors, abuse, indications, reflux, side-effects, deprescription

Resumen

Antecedentes: Los antiseoretos gástricos (antagonistas de histamina, inhibidores de bomba de protones y bloqueadores competitivos de la bomba hidrógeno-potasio) son medicamentos altamente efectivos para el control sintomático y curación de diversas enfermedades esófago-gástricas asociadas al contacto ácido con la mucosa. Sin embargo son uno de los grupos de medicamentos mayormente utilizados a nivel mundial, y con frecuencia se prescriben en forma inapropiada, ya sea por indicación, dosis, o duración incorrectas.

Objetivo: Realizar una revisión de las indicaciones de uso, así como de las causas de indicación inadecuada, sus consecuencias y recomendaciones para su mejor prescripción.

Métodos: Se realizó una búsqueda de la literatura disponible hasta 2020 en los principales buscadores médicos que incluyó antiseoretos, indicaciones, uso inapropiado, efectos adversos, y desprescripción.

Resultados: Más del 60% de los usuarios no tienen una indicación clara o aprobada de su uso, y la mayoría lo continúan usando por períodos de tiempo prolongado. Se explican en forma detallada indicaciones, definiciones y causas de uso inapropiado, así como magnitud

y consecuencias del problema, y posibles alternativas en aquellos casos que requieren uso prolongado o con respuesta incompleta o recurrencia al suspenderlos.

Conclusión: Se deben conocer las indicaciones así como la posología y duración de cada indicación para disminuir el riesgo de sobreuso.

Palabras clave: antisecretores, inhibidores de bomba de protones, abuso, indicaciones, reflujo, efectos

Abstract

Background: Acid gastric-secretion blocking agents (i.e: histamine-receptor blockers, proton-pump inhibitors, and potassium-competitive acid blockers) are highly effective medications for both symptomatic control and healing of a number of acid-related gastroesophageal diseases. However, it's one of the most overused group of drugs globally, frequently prescribed inappropriately, whether by inadequate indication, dosage or length of treatment.

Aim: To review indications of use, causes of inappropriate use, as well as consequences and recommendations for better prescription.

Methods: An electronic search was performed among major medical engines regarding acid-blockers, indications, inappropriate use, adverse effects and deprescription.

Results: More than 60% of cases don't have an approved indication of use, and most of them continue using them for prolonged periods of time. Indications, definitions and cause of inappropriate use are explained, as well as consequences and options for those requiring prolonged use or with incomplete response or recurrence upon withdrawal.

Conclusion: Indications for use as well as correct dosage and length of treatment should be known by prescriptioners in order to decrease overuse risk.

Key words: acid-blockers, proton-pump inhibitors, abuse, indications, reflux, side-effects, deprescription

Introducción

Los antisecretores gástricos son uno de los grupos de medicamentos más útiles y mayormente usados en medicina por diversas especialidades. Su eficacia incluye desde el tratamiento de las diversas formas de enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE), enfermedad ácido-péptica en todas sus variedades, como parte del tratamiento de *Helicobacter pylori* (HP), hasta profilaxis primaria o secundaria de daño por anti-inflamatorios no esteroideos (AINEs) en pacientes de alto riesgo. El conocimiento adecuado de las indicaciones, así como de la dosificación y duración del tratamiento es de vital importancia para evitar su uso excesivo e innecesario, el cual puede traducirse tanto en gastos como en efectos secundarios indeseables. Aunque existen diferentes grupos de antisecretores, el presente artículo se centra en los inhibidores de bomba de protones (IBP), el grupo utilizado con mayor frecuencia. En el presente artículo se revisan los mecanismos de acción, indicaciones aceptadas, las definiciones y causas de uso inapropiado de los mismos, la magnitud y consecuencias del problema, así como las recomendaciones para minimizar el sobreuso.

Mecanismos de acción

Existen tres grupos de antisecretores gástricos: los antagonistas de histamina-2 (AH2), los inhibidores de la bomba de protones (IBP) y los bloqueadores ácidos competitivos de la bomba de potasio (p-CAB), cada uno con un mecanismo de acción diferente cuyo efecto final es la reducción o inhibición de la secreción de ácido clorhídrico por parte de las células parietales gástricas. Los AH2 bloquean en forma parcial la secreción gástrica mediante antagonismo competitivo del receptor tipo 2 de histamina en el borde basolateral de las células parietales. Al inhibirse una sola vía de estimulación, las vías alternas continúan activas, por lo que no es un bloqueo ácido completo. Tienen un efecto y absorción casi inmediatos, sin embargo la infraregulación de receptores ocasiona que se desarrolle tolerancia o taquifilaxia tras pocas semanas de uso, lo cual ocasiona una necesidad de aumento de dosis y un efecto terapéutico menor con el tiempo ¹. Los principales AH2 disponibles actualmente en la mayoría de los mercados son famotidina, ranitidina y nizatidina. Los IBP son un grupo de medicamentos

que ocasionan un bloqueo irreversible de las bombas de protones de hidrógeno y potasio ATP-asa (H-K-ATPasa) en las células parietales, con un efecto neto de 70-80% tras la primera administración. El efecto, sin embargo, no es inmediato porque el IBP necesita concentrarse en el canalículo secretor antes de inhibir a la bomba, y solo afecta bombas activas. La producción ácida es suprimida hasta que se regeneran nuevas bombas, tras lo cual el fenómeno reinicia 2. La biodisponibilidad de los IBP se encuentra disminuida por la ingestión de alimentos, así como su absorción en duodeno, por lo que deben ser administrados al menos 30 minutos antes del alimento, particularmente del desayuno. Se ha descrito que la eficacia puede variar no solo por dosis subóptima u horario de administración incorrectos, sino por un metabolismo rápido en el sistema del citocromo CYP2C19. Los IBP disponibles son dexlansoprazol, esomeprazol, ilaprazol, lansoprazol, omeprazol, rabeprazol y pantoprazol, este último en sus formas magnésica y sódica. Los p-CAB son un grupo novedoso de antisecretores que inhiben la secreción ácida por una vía diferente: bloquean en forma reversible la H-K-ATPasa al unirse en forma competitiva al ion potasio de la bomba, con un efecto más rápido, sostenido y prolongado 3. El primer p-CAB aprobado en Japón, vonoprazán, está por ser introducido en la mayoría de los mercados, incluyendo Latinoamérica.

Indicaciones aceptadas

Las principales indicaciones aceptadas de los IBP por la mayoría de las guías, consensos y agencias reguladoras internacionales son:

1) Enfermedad por reflujo gastroesofágico

(ERGE) y sus manifestaciones clínicas y fenotipos endoscópicos (prueba terapéutica, curación de esofagitis erosiva, ERGE no erosiva (ERNE), manifestaciones otorrinolaringológicas (ORL), dolor torácico no cardíaco (DTNC), y esófago de Barrett,

2) Tratamiento de prueba en esofagitis eosinofílica (EEo) para confirmar eosinofilia respondedora a IBP

3) Infección por *Helicobacter pylori* (HP) junto con los antibióticos apropiados

4) Enfermedad ácido péptica (EAP) y dispepsia asociada a HP y anti-inflamatorios no esteroideos (AINEs)

5) Reducción de riesgo de EAP asociada a consumo crónico de AINEs, o en pacientes de alto riesgo que usan crónicamente AINEs junto con esteroides o anticoagulantes/antiagregantes plaquetarios

6) Tratamiento a corto plazo de dispepsia funcional (DF)

7) Condiciones hipersecretoras patológicas (v.gr: síndrome de Zollinger-Ellison)

8) Pacientes críticamente enfermos en ventilación mecánica prolongada, y

9) Estabilización del coágulo asociado a sangrado de tubo digestivo alto (STDA) no variceal 4-7.

Cada indicación tiene una dosis estándar y una duración habitual para obtener la respuesta deseada, y está descrita a detalle en la Figura 1

Indicación	Dosis estándar	Duración habitual	Respuesta
ERGE Erosiva ERNE Esófago de Barrett Manifestaciones ORL DTNC	OPIE 20 mg BD, DL 60, Ila 20 OPIE 20 mg OD, DL 30, Ila 10 OPIE 20 mg OD, DL 30, Ila 10 OPIE 20 mg BD, DL 60, Ila 20 OPIE 20 mg BD, DL 60, Ila 20	8 sem (A-B), 12 sem (C-D) 6 sem, luego A/D, Int o Cont 6 sem (DB-C), Indefinido 12-24 sem 2-4 sem	72-80% (Curación), 93% (Mantenim) Resolución sintomática 72-80% Normalización EEA 52.2% Resolución sintomática 20% Resolución sintomática 56-80%
Enfermedad ácido péptica Gastropatía erosiva Úlcera gástrica Úlcera duodenal	20 mg BD 20 mg BD, 40-20 20 mg BD	6-8 sem 12 sem 6-8 sem	Curación 85-100% Curación 87% Curación 83-98%
Erradicación HP	20 mg BD + antibióticos	7-14 d (EAP), 21 d (MALToM)	Tasa erradicación 75-94%
Trastornos funcionales digestivos esofagogástricos Hipersensibilidad al reflujo Dispepsia funcional	20 mg BD 20 mg BD, 40-20	6-8 sem 6-8 sem	Mejoría síntomas 47% Mejoría síntomas 32-68%

ERGE: enfermedad por reflujo gastroesofágico
ERNE: ERGE no erosiva
ORL: otorrinolaringológicas
EAP: Enfermedad ácido péptica
EEA: epesación esofágica a ácido

O: Omeprazol, P: Pantoprazol, E: Esomeprazol
DL: Dexlansoprazol
Ila: Ilaprazol

BD: dos veces al día
OD: una vez al día
A/D: a demanda, Int: intermitente, Cont: continuo

Figura 1: PRINCIPALES INDICACIONES, DOSIS Y DURACIÓN DE LOS IBP

Uso inapropiado: definiciones y causas

Se define uso inapropiado de un medicamento cuando cumple uno de los siguientes tres criterios: 1. Indicación inadecuada, 2. Dosis inadecuada, o 3. Duración inadecuada. Los IBP con frecuencia son utilizados con indicaciones inadecuadas. Los ejemplos más frecuentes son profilaxis de daño gastrointestinal (GI) en pacientes que reciben medicamentos que no ocasionan daño GI (v.gr: antibióticos), o uso en enfermedades en las que el bloqueo ácido no es útil (v.gr: pirosis funcional). Dosis inadecuada se refiere tanto a dosis inferior al efecto terapéutico deseado (baja / subóptima / inadecuada) o superior a la necesaria para obtener el mismo efecto (alta / excesiva), y la duración del tratamiento puede considerarse inadecuada cuando es tanto insuficiente (período de tratamiento menor al indicado) como excesiva (período de tratamiento mayor al indicado). Las razones principales de esta sobre-prescripción son muchas, y varias revisiones se han centrado en las más comunes, e incluyen:

a) Indicación inadecuada: aunque las indicaciones de uso autorizadas son claras, en la práctica clínica esta clase de medicamentos son utilizados con mucha frecuencia por médicos generales para tratamiento de “indigestión” o “malestar abdominal” posterior a una transgresión dietética⁸.

b) Profilaxis en pacientes con bajo riesgo de gastrotoxicidad: la indicación de uso de IBP como agentes profilácticos de gastrotoxicidad incluye pacientes con riesgo de enfermedad ácido péptica (edad avanzada, EAP previa, infección por HP, uso crónico de AINEs y/o ácido acetil salicílico o co-medicación con anticoagulantes o antiagregantes plaquetarios) 9. Sin embargo, con frecuencia se han utilizado en forma inapropiada como profilaxis de dispepsia en pacientes con medicamentos no asociados a EAP, como antibióticos, o incluso derivados de 5-aminosalicilatos como mesalazina 10. Otra indicación controversial es profilaxis de úlceras asociadas a estrés en pacientes críticamente enfermos. Una revisión reciente concluyó que la mayoría de las recomendaciones están basadas en estudios antiguos con riesgos de sesgo y heterogeneidad, que pudieran no ser aplicables a la práctica actual¹¹.

c) Percepción de que el IBP es un medicamento inocuo que “previene cualquier problema GI asociado con otros medicamentos”⁵.

d) Alta satisfacción con uso continuo: al ser medicamentos altamente efectivos tanto para curación como para el control sintomático de los trastornos esofagogastroduodenales asociados al ácido, las tasas de satisfacción con el uso activo y constante son altas (hasta 82%), lo que lleva con frecuencia a miedo a suspenderlo, tanto por parte del paciente como por el médico tratante^{5,12}.

e) Sobre-tratamiento de DF y/o ERNE: Algunos padecimientos gastrointestinales asociados al ácido pueden sobreponerse con trastornos funcionales asociados con hipersensibilidad, lo cual puede resultar en respuesta incompleta o recurrencia sintomática al disminuir la dosis, y en los cuales un neuromodulador podría ser de utilidad¹³.

f) Prevención de recurrencia de ERGE, EAP y DF: Las guías y consensos tanto de ERGE, dispepsia como de trastornos ácido pépticos y gastro-profilaxis recomiendan dosis y duración de uso de IBP de acuerdo a cada indicación, y la mayoría están de acuerdo que una vez completado el tratamiento, los pacientes que continúan asintomáticos no requieren tratamiento profiláctico o prevención secundaria, y aquellos con síntomas esporádicos, incluyendo dispépticos o asociados a reflujo, pueden ser manejados con tratamiento “a demanda” o “intermitente” de acuerdo a la frecuencia sintomática¹⁴⁻¹⁷.

g) Mayor disponibilidad de fármacos genéricos a precio reducido: La mayoría de los países tienen acceso a diversos IBP los cuales pueden ser obtenidos sin prescripción médica. En forma reciente muchos de éstos están disponibles también en su forma genérica, obteniendo una mayor posología a un menor costo lo que facilita su uso prolongado^{4, 5, 7}.

Magnitud del problema

Se ha descrito que las tasas de uso inapropiado de IBP en pacientes hospitalizados puede ser tan alta como 57% (rango 33-81%), y promedia 50% (33-63%) en la consulta externa⁵. Uno de los primeros estudios en evaluar este problema reportó que 60% de los sujetos hospitalizados en el piso de medicina general de un hospital de aprendizaje no tenían una clara indicación de uso y en las clínicas de seguimiento a 3 y 6 meses, 80% y 50% respectivamente permanecían en tratamiento con el IBP sin una clara indicación. El único factor asociado a uso de IBP en este

estudio fue hospitalización prolongada¹⁸. Posteriormente un grupo español analizó en forma cruzada los patrones de prescripción de medicamentos desde el ingreso hasta el alta, y observaron que 28.6% de pacientes hospitalizados recibió un IBP desde el ingreso, 82.6% durante la hospitalización, y 54.7% al momento del alta, con una indicación inapropiada en 74.4%, 61.2% y 80.2% respectivamente, siendo la causa más común de uso inapropiado la profilaxis para terapia anti-plaquetaria y profilaxis de úlceras de estrés en pacientes de bajo riesgo¹⁹. Un grupo italiano reportó que 46.8% de los pacientes hospitalizados por cualquier causa en un hospital al norte de Italia recibían IBP durante su hospitalización, 68% sin una indicación aceptada, y en 60% de los casos ésta era “prevención de gastropatía por AINEs”²⁰. Un trabajo similar realizado en México evaluó un grupo de pacientes con uso crónico de IBP (>1 año, n=153) y reportó que la indicación era inadecuada en 35.3%. La causa más común de uso correcto era ERGE, y de uso incorrecto era ausencia de diagnóstico (22%), y polifarmacia que no incluía AINEs ni aspirina (16.6%)²¹. Estudios más recientes han descrito que 7% de los adultos en Estados Unidos reciben un IBP por prescripción (no de venta libre) en un momento determinado. De éstos, 60% lo usan en forma ininterrumpida por más de 1 año, y 31% por un período mayor a 3 años, y 6 de cada 10 no tienen una indicación aprobada por la Food and Drug Administration (FDA) la agencia reguladora de medicamentos^{22, 23}.

Un grupo particular de riesgo son los adultos mayores, quien en la mayoría de los casos usan múltiples medicamentos o combinaciones por tiempo prolongado. Un trabajo italiano examinó las indicaciones de uso de IBP en 2579 residentes de 27 asilos, 45.6% de los cuales estaban recibiendo IBP, y 50.7% (rango 22-63%) no tenían una indicación clara basada en evidencia. Los principales predictores de uso de IBP en este trabajo eran uso concomitante de esteroides, anticoagulantes y el número total de medicamentos. Los usuarios de 13 o más drogas tenían 10 veces más riesgo de uso de IBP²⁴.

Varios trabajos han evaluado los patrones de sobreprescripción de IBP de acuerdo a la subespecialidad médica: los urgenciólogos utilizan el IBP en 27% de las veces para el tratamiento de epigastralgia aguda, y hasta en 73% para “prevención de daño péptico”

asociado a uso de otros medicamentos, sin una clara indicación de cuáles, y de esos pacientes, entre 30-52% lo continúan usando en forma injustificada después del alta y hasta por períodos de 3 meses posteriores a su visita a urgencias²⁵⁻²⁶. Un grupo que utiliza en forma muy común los IBP son los otorrinolaringólogos, particularmente por sospecha de ERGE como la causa de manifestaciones ORL, sin embargo, un estudio reportó que en 46% de las veces la dosis y/o la duración del tratamiento son incorrectas, lo cual predispone al paciente a uso prolongado innecesario sin tener documentada exposición esofágica anormal al ácido mediante un estudio objetivo como una pHmetría con impedancia, ya que la respuesta clínica en manifestaciones ORL de ERGE puede tardar varios meses²⁷. Otra especialidad que utiliza con frecuencia los IBP son los internistas, ya sea como parte del tratamiento de trastornos ácido-pépticos como para profilaxis de gastrototoxicidad por medicamentos. Un reporte similar al realizado con los otorrinolaringólogos, concluyó que la dosis y/o duración inadecuadas varían en forma importante al comparar los patrones de prescripción en los diferentes servicios hospitalarios en Francia, y puede ir desde 54% hasta 91%, y en 53% de las veces la indicación no está reconocida por las agencias regulatorias²⁸⁻²⁹.

Consecuencias del problema

El uso inapropiado de IBP deriva en varios problemas secundarios, el primero es un costo innecesario de los tratamientos, tanto para los servicios públicos de salud como para el paciente a nivel privado³⁰. Un estudio epidemiológico realizado en Estados Unidos determinó que el gasto por sobreutilización de IBP era de 79 billones de dólares durante un período de 5 años³¹. Otro trabajo británico calculó que su sistema de salud gasta en forma innecesaria 2 millones de libras esterlinas cada año por la misma causa³². El segundo problema deriva del uso prolongado innecesario de antisecretores, y su presunta asociación con efectos secundarios. En los últimos 10-15 años han surgido múltiples reportes de eventos adversos relacionados con el uso de los mismos, particularmente con los IBP, que puede resultar en pruebas diagnósticas y tratamientos innecesarios³³.

A través de los años se han reportado posibles efectos secundarios relacionados con el uso crónico de IBP, los cuales pueden estar relacionados a:

a) Mecanismo de acción intrínseco (bloqueo ácido, hipergastrinemia: hiperplasia de glándulas fúndicas, disbiosis, sobrepoblación bacteriana intestinal, infección por *Clostridioides difficile*, malabsorción de vitamina B12, microaspiración pulmonar, translocación bacteriana y peritonitis bacteriana espontánea en cirróticos, osteoporosis, demencia).

b) Interacción del metabolismo de otras drogas metabolizadas por la misma vía (v.gr: inhibición de la activación de clopidogrel vía CYP2C19).

En la mayoría de los casos la evidencia es inadecuada para establecer una relación causa-efecto, debido en parte a falta de cumplimiento de los criterios de Hill, que miden la fuerza de asociación, consistencia, especificidad, temporalidad, gradiente y plausibilidad biológica, coherencia, experimento y analogía, además de encontrar varios tipos de sesgo (causalidad reversa y confusor residual)³⁴. Un artículo de revisión publicado en forma reciente reportó los riesgos relativos y absolutos para cada efecto adverso potencial, determinando cada criterio de Hill para cada tipo de complicación. Los investigadores determinaron una fuerza de asociación alta para hiperplasia de glándulas fúndicas, y moderada para infecciones entéricas y por *Clostridioides difficile*, así como débil para el resto de los efectos, quedando así como asociaciones epidemiológicas. Los autores concluyen que la evidencia de su utilidad sobrepasa las posibles asociaciones con algún efecto secundario, que debe quedar clara la indicación de uso, por el tiempo necesario, y a la menor dosis posible, y considerar hacer un balance de los beneficios contra los riesgos, como se hace con el resto de los medicamentos³².

Recomendaciones: guías de desprescripción de IBP

Varios trabajos han evaluado la necesidad y factibilidad de un programa de desprescripción de IBP, y han reportado tasas de éxito variables, que varían entre 31-66%, dependiendo de la indicación y del protocolo utilizado^{35,36}. En forma reciente han empezado a surgir guías no solo para la correcta prescripción de los antisecretores gástricos, sino para desprescribirlos tras su uso prolongado. En 2017 se publicó en una Revista de Medicina Familiar de Canadá la primer guía de reducción y desprescripción de los IBP³⁷, de la cual los puntos más importantes son:

1. Tener una clara indicación de la razón de uso del IBP
2. Establecer la posología y duración adecuadas de acuerdo a cada tipo de indicación
3. En aquellos pacientes que requieren usar el IBP en forma frecuente, se debe considerar tratamiento a demanda, intermitente y a la dosis menor posible que controle el síntoma
4. Cuando existen síntomas recurrentes, considerar diagnósticos alternos, particularmente trastornos funcionales digestivos asociados a hipersensibilidad visceral, como dispepsia funcional o hipersensibilidad al ácido / pirosis funcional, y considerar medicamentos de acuerdo a la fisiopatología de esos padecimientos, como un neuromodulador, y
5. Considerar usar antagonistas H2 a demanda o medicamentos de acción local cuando éstos sean clínicamente útiles para el control de síntomas leves, y a la menor dosis y frecuencia posibles.

Una adaptación de estas estrategias y recomendaciones se muestra en la Figura 2.

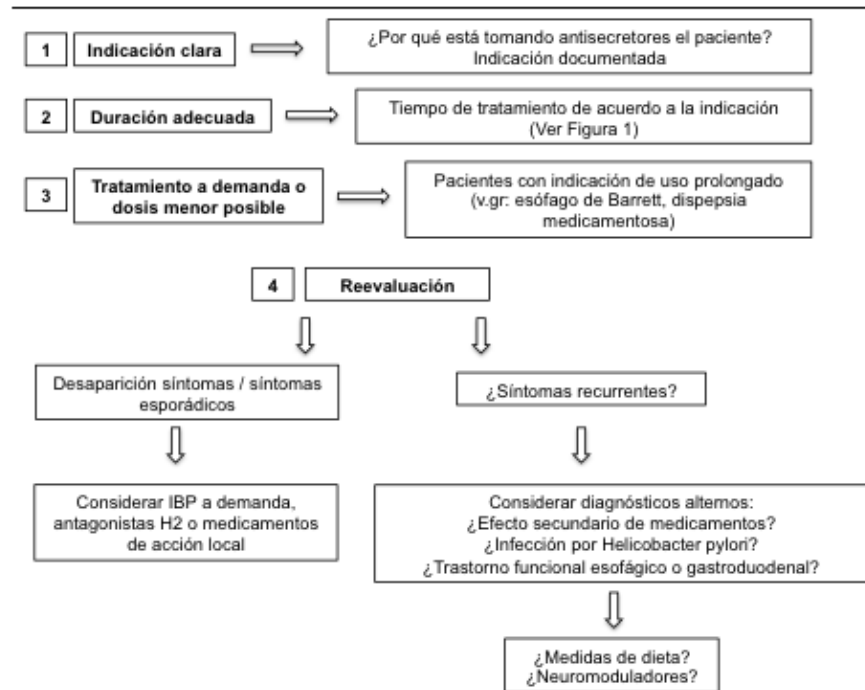
Otras revisiones recientes han apoyado y reforzado estos conceptos, considerando estrategias dirigidas tanto a los médicos prescriptores³⁸ como a los pacientes usuarios y sus familiares³⁹.

Conclusiones

La evidencia sugiere que los antisecretores gástricos, en particular los IBP, son utilizados en forma inadecuada y con frecuencia por tiempo innecesario, tanto en pacientes ambulatorios como hospitalizados. Las consecuencias son detrimento económico del paciente como de los sistemas de salud, y una asociación epidemiológica creciente con algunos eventos adversos asociados al uso prolongado innecesario. Es necesario conocer las indicaciones y posología para evitar su sobreuso, y en aquellos casos en los cuales se identifica el problema, han empezado a surgir las llamadas guías de desprescripción, que ofrecen alternativas en caso de persistencia o recurrencia sintomática al suspenderlos.

Referencias

1. Singh V, et al. New insight into the control of peptic ulcer by targeting the H2 receptor. J Cel



Biochem 2017;119:2003-11

2.Lundell L. The physiology background behind and course of development of the first proton pump inhibitor. Scand J Gastroenterol 2015;50:680-4

3.Inatomi N, Matsukawa J, Sakurai Y, Otake K. Potassium-competitive acid blockers: advanced therapeutic option for acid-related diseases. Pharmacol Ther 2016;168:12-22

4.Boparai V, et al. Guide to the Use of Proton Pump Inhibitors in Adult Patients. Drugs 2008;68:925-47

5.Savarino V, et al. The appropriate use of proton pump inhibitors (PPIs): Need for a reappraisal. Eur J Int Med 2017;19-24

6.Gyawali CP, Fass R. Management of gastroesophageal reflux disease. Gastroenterology 2018;154:302-18

7.Spechler SJ. Proton pump inhibitors, What the Internist Needs to Know. Med Clin N Am 2019;103:1-14

8.Friedenberg FK, Hanlon A, Vanar V, et al. Trends in gastroesophageal reflux disease as measured by the National Ambulatory Medical Care Survey. Dig Dis Sci 2010;55:1911-7

9.Melcarne L, García-Iglesias P, Calvet X. Management of NSAID-associated peptic ulcer disease. Expert Rev Gastroenterol Hepatol 2016;10:723-33

10.Savarino V, Marabotto E, Zentilin P, et al. Proton pump inhibitors: use and misuse in the clinical setting. Expert Rev Clin Pharmacol 2018;11:1123-34

11.Barletta JF, Bruno JJ, Buckley MS, Cook DJ. Stress ulcer prophylaxis. Crit Care Med 2016;44:1395-405

12.Boghossian TA, Rashid FJ, Thompson W, et al. Deprescribing versus continuation of chronic proton pump inhibitor use in adults. Cochrane Database Syst Rev 2017;3:CD011969

13.Rengarajan A, Pomarat M, Zerbib F, Gyawali CP. Overlap of functional heartburn and reflux hypersensitivity with proven gastroesophageal reflux disease. Neurogastroenterol Motil 2020;e14056

14.Carmona-Sánchez R, Gómez-Escudero O, Zavala-Solares M, et al. Mexican consensus on dyspepsia. Rev Gastroenterol Mex 2017;82:309-27

15.Moayyedi P, Lacy BE, Andrews CN, et al.

ACG and CAG Clinical Guideline: Management of Dyspepsia. *Am J Gastroenterol* 2017;112:988-1013

16.Huerta-Iga F, Bielsa-Fernández MV, Remes-Troche JM, et al. Diagnosis and treatment of gastroesophageal reflux disease: recommendations of the Asociación Mexicana de Gastroenterología. *Rev Gastroenterol Mex* 2016;81:208-22

17.Satoh K, Yoshino J, Akamatsu. Evidence based clinical practice guidelines for peptic ulcer disease 2015. *J Gastroenterol* 2016;51:177-94

18.Zink DA, Pohlman M, Barnes M, Cannon ME. Long-term use of acid suppression started inappropriately during hospitalization. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;15:1203-9

19.Ramírez E, Lei SH, Borobia AM, et al. Overuse of PPIs in patients at admission, during treatment, and at discharge in a tertiary Spanish hospital. *Curr Clin Pharmacol* 2010;5:288-97

20.Parente F, Cucino C, Gallus S, et al. Hospital use of acid-suppressive medications and its fall-out on prescribing in general practice: a 1-month survey. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;17:1503-6

21.Sánchez-Cuén JA, Irineo-Cabrales AB, Bernal-Magaña G, Peraza-Garay FJ. Inadequate prescription of chronic consumption of proton-pump inhibitors in a hospital in Mexico. Cross-sectional study. *Rev Esp Enf Dig* 2013;105:131-7

22.Safer DJ. Overprescribed medications for US Adults: four major examples. *J Clin Med Res* 2019;11:617-22

23.Kantor ED, et al. Trends in prescription drug use among adults in the United States from 1999-2012. *JAMA* 2015;314:1818-31

24.Pasina L, et al. Overuse of proton pump inhibitors in nursing homes: an Italian multicenter observational study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2020;1-6

25.Gullota R, et al. Are we correctly using the inhibitors of gastric acid secretion and cytoprotective drugs? Results of a multicentre study. *Ital J Gastroenterol* 1997;29:325-9

26.Granero-Melcon B, et al. Appropriateness of the use of proton pump inhibitors in the Emergency department of a Spanish university hospital. *Rev Esp Enf Digest* 2018;110:755-61

27.Chheda NN, Postma GN. Patient compliance with proton pump inhibitor therapy in an otolaryngology practice. *Ann Otol Rhinol Laryngol*

2008;117:670-2

28.Sauvaget L, et al. Survey of the prescriptions of proton pump inhibitors in patients admitted in an internal medicine ward: how is the compliance to the French guidelines. *Revue de Medecine Interne* 2015;36:651-7

29.Ahrens D, et al. Appropriateness of treatment recommendations for PPI in hospital discharge letters. *Eur J Clin Pharmacol* 2010;66:1265-71

30.Heidelbaugh JJ, et al. Magnitude and economic impact of inappropriate use of stress-ulcer prophylaxis in non-intensive care unit hospitalized patients. *Am J Gastroenterol* 2006;101:2200-5

31.Johansen ME, et al. National use of proton pump inhibitors from 2007 to 2011. *JAMA Intern Med* 2014;174:1856-8

32.Vaezi MF, Yang YX, Howden CW. Complications of proton pump inhibitor therapy. *Gastroenterology* 2017;153:35-48

33.Schnoll-Sussman F, Niec R, Katz PO. Proton pump inhibitors, the good, the bad, the ugly. *Gastrointest Endoscopy Clin N Am* 2020;30:239-51

34.Hill AB. The environment and disease: association or causation? *Proc R Soc Med* 1965;58:295-300

35.Odenthal DR, Philbrick AM, Harris IM. Successful deprescribing of unnecessary proton pump inhibitors in a primary care clinic. *J Am Pharm Assoc* 2003;60:100-4

36.Nallapeta N, Reynolds JL, Bakhai S. Deprescribing proton pump inhibitors in an academic, primary care clinic: quality improvement project. *J Clin Gastroenterol* 2020;54:864-70

37.Farrell B, et al. Deprescribing proton pump inhibitors: evidence-based clinical practice guideline. *Canadian Family Physician* 2017;63:354-64

38.Lee TC, McDonald EG. Deprescribing proton pump inhibitors. *JAMA Intern Med* 2020;180:571-3

39.Nguyen-Soenen J, Rat C, Fournier JP. Suitability of patient education materials on proton-pump inhibitors deprescribing: a focused review. *Eur J Clin Pharmacol* 2020;76:17-21

ARTÍCULOS ORIGINALES

LESIÓN HEPÁTICA COMO FACTOR DE RIESGO DE MORTALIDAD EN SARS-COV-2

Sandoval, Luis¹. Sánchez, Abel². Samayoa, Ana³. Hernández, Esdras⁴, Chocó, Andres⁵.

¹Medicina Interna MSc, Residente 3 Gastroenterología y Endoscopía Digestiva, Hospital Roosevelt, Universidad de San Carlos de Guatemala.

²Medicina Interna MSc, Gastroenterología y Endoscopía MSc, Jefe de Servicio Hospital Roosevelt, docente Universidad de San Carlos de Guatemala.

³Medicina Interna MSc, Enfermedades Infecciosas MSc, Jefe de Servicio Hospital Roosevelt, docente Universidad de San Carlos de Guatemala.

⁴Estudiante 6to año de Medicina, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad de San Carlos de Guatemala.

⁵Estadístico Clínica de Atención Integral de VID e Infecciones Crónicas, Hospital Roosevelt

RESUMEN:

Antecedentes: La actual pandemia por COVID-19 ha puesto en crisis a todas las unidades de salud. La fácil transmisibilidad facilitó la rápida propagación a todos los países, y Guatemala no fue la excepción. Para mayo de 2020 se notificaron casi 229 mil casos, con un 3,2% de letalidad. Entre los principales factores de riesgo de mortalidad se encuentran: edad avanzada, diabetes mellitus, enfermedad cardiovascular, etc. Debido a la lesión sistémica asociada al SARS-CoV2 moderado a grave, la presentación clínica no se limita a fiebre y lesión pulmonar, sino también se ha reportado daño neurológico, renal, y hepático. Algunos estudios han vinculado la lesión hepática y la mortalidad, por lo que decidimos recopilar datos con nuestros pacientes en busca de esta asociación. **Material y Métodos:** Se recolectaron datos de pacientes mayores de 18 años ingresados en el servicio COVID-19 del Hospital Roosevelt, buscando datos epidemiológicos y de laboratorio, haciendo correlación con la mortalidad durante abril - septiembre de 2020. Luego se realizó una regresión logística buscando las mejores variables para predecir la mortalidad. **Resultados:** Los principales resultados fueron la edad media de 48,26 y 59,2 años para los casos vivos y fallecidos respectivamente, sin diferencias en transaminasas, albúmina, INR ni fosfatasa alcalina. La mejor sensibilidad y especificidad para predecir mortalidad se obtuvo

con lactato deshidrogenasa > 400 y bilirrubina > 0,58. **Conclusiones:** De acuerdo con nuestros datos, los mejores predictores de mortalidad por COVID-19 fueron lactato deshidrogenasa > 400 y bilirrubina > 0,58.

Palabras clave: COVID-19, síndrome respiratorio agudo severo, SARS-CoV2, prueba de función hepática, enfermedades hepáticas.

INTRODUCCIÓN

La reciente descripción de la enfermedad del coronavirus 19 (COVID-19), causante del síndrome de distrés respiratorio severo (SARS-CoV-2), ha puesto en crisis a todas las unidades de salud privadas y públicas del mundo. La fácil transmisibilidad ha facilitado el esparcimiento a todas las áreas geográficas. Guatemala no fue la excepción, a pesar de que se abrieron unidades específicas para atención de pacientes con COVID-19, estas no se dieron abasto, llegándose a usar hospitales de tercer nivel de referencia para manejo de estos casos. El Hospital Roosevelt no fue la excepción, nos vimos en la necesidad de abrir áreas exclusivas para la atención de esta patología, y aislarlos del resto de la población de pacientes. Razón por la cual se abrió la unidad Área Gris.

Para principios del mes de mayo se reportan casi 229 mil casos acumulados, con una letalidad de 3.2%, que corresponde a una tasa de 45 fallecidos por cada 100 mil habitantes. (Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social, 2021)

Los factores comúnmente asociados a peor pronóstico son: mayores de 60 años, diabetes mellitus, enfermedad cardiovascular y obesidad. (Mendizabal, Piñero, et al., 2021). Dentro de los marcadores de laboratorio con impacto en mortalidad tenemos niveles elevados de dímero D, proteína C reactiva, lactato deshidrogenasa (LDH), y troponinas I cardíaca. (Colombo et al., 2016) (Gallo Marin et al., 2021). Múltiples estudios han documentado la relación en específico de los reactantes de fase aguda con la severidad del SARS-CoV-2, (Li & Chen, 2020) (Skevaki et al., 2020) (Lino et al., 2021), así como con el grupo sanguíneo A (Ishaq et al., 2021). En una corte latinoamericana de pacientes con COVID-19 documentaron que la presencia de cirrosis aumenta la mortalidad, obteniendo un porcentaje de defunciones en este grupo poblacional de 47%, en comparación con no cirróticos en 16%. Asociado a puntajes de severidad de hepatopatía crónica, obteniendo como mejor predictor de mortalidad a los 28 días con CLIF-C con ROC 0.85 (0.78-0.91). (Mendizabal, Ridruejo, et al., 2021)

Actualmente, fiebre y tos continúan siendo las principales prestaciones clínicas. La afección cardiovascular y hematológica son bastante comunes y se asocian a peor pronóstico. Sin embargo, el compromiso sistémico hace que encontremos también sintomatología gastrointestinal, renal e inclusive neurológica. La afección hepática continúa siendo de caracterización limitada, sin embargo, al estar presente, prolonga la estancia hospitalaria. Típicamente se presenta en SARS-CoV2 severo con elevaciones de transaminasas en hasta el 16-53% de los casos, elevaciones de bilirrubinas 1.7 veces más e hipoalbuminemia. La fisiopatología propuesta es el tropismo del coronavirus por enzima convertidora de angiotensina 2, la cual se encuentra en los hepatocitos (así como en muchas otras estirpes celulares). También entran dentro de los factores asociados el uso de antibióticos, antivirales, respuesta inflamatoria sistémica, etc. (Fierro, 2020)

Las enzimas hepáticas, alanino aminotransferasa (ALT) y la aspartato aminotransferasa (AST), se elevan en pacientes con cuadros críticos de COVID-19, con tasas mayores de traslados a unidad de terapia intensiva, ventilación mecánica, falla renal y mortalidad. La hipoalbuminemia también se ha implicado como predictor independiente de mortalidad. (Gallo Marin et

al., 2021) En un estudio reciente en población Latinoamericana, incluyendo Guatemala, las alteraciones de las pruebas de función hepática tuvieron un OR de 1.5 (IC 1.1-2, p 0.01) de mortalidad y de 2.6 (IC 2.0-3.3 p < 0.0001) de presentar COVID-19 severo. (Mendizabal, Piñero, et al., 2021) Dentro de los marcadores no específicos de daño celular tenemos la LDH, cuyo incremento se correlaciona con severidad, se ha sugerido que es un marcador indirecto de función respiratoria. (Gallo Marin et al., 2021).

No teníamos datos locales sobre factores hepáticos y mortalidad en COVID-19, por lo decidimos recabar esta información durante la pandemia.

Metodología

Diseño y Selección de muestra

Estudio retrospectivo, realizado en el Hospital Roosevelt, en el servicio Área Gris de mayo a diciembre de 2020. Se incluyeron los expedientes de los pacientes hospitalizados mayores de 18 años de edad, que egresaron vivos a casa, se revisaron uno a uno para recabar los datos de ingreso. Se tomaron variables demográficas y laboratorios de ingreso. Se revisó el registro de defunciones en el área de la morgue COVID-19. Se cotejaron con el registro electrónico de los laboratorios de ingreso. De las defunciones no se obtuvieron los antecedentes médicos. Se incluyeron a los pacientes mayores de 18 años y se dividieron en 2 grupos, vivos y fallecidos para su respectivo análisis. Las dimensionales utilizadas son las siguientes: plaquetas K/uL, billirrubinas mg/dl, albúmina g/dl, transaminasas, gamma glutamil transferasa, lactato deshidrogenasa y fosfatasa alcalina U/l, y tiempo de protrombina en segundos.

Análisis Estadístico

Se registraron los datos recolectados en SPSS 21 y Excel 2016. Las variables categóricas se analizaron con frecuencias y porcentajes, y se sometieron a chi cuadrado de muestras independientes. Las variables numéricas se sometieron a prueba de normalidad de Shafiro Wilk, se examinaron con medidas de tendencia central y se compraron según t-student. Luego se hizo una regresión logística para la evaluación multivariada, se hizo un subanálisis de las variables bilirrubina total y LDH, con nueva codificación según el valor numérico con mejor sensibilidad y especificidad para predecir

mortalidad.

Objetivo Primario

Asociar la alteración del hepatograma con mortalidad por SARS-COV2

Objetivo Secundario

- Caracterizar la alteración de hepatograma en pacientes hospitalizados con SARS-COV2
- Caracterizar a los pacientes hospitalizados por SARS-COV2

Aspectos Éticos

Por ser de recolección de datos retrospectiva, no se altera ni se modifica el manejo del paciente; por consiguiente, no se viola ningún aspecto según criterios éticos de la Declaración de Helsinki 2013, código de Nüremberg, Declaración Universal sobre Genoma Humano y Derechos Humanos aprobada por la Conferencia General de la UNESCO 1997. Así como los estándares de GCP ("Good Clinical Practice" o Buenas Prácticas Clínicas). Se mantuvo estrictamente la confidencialidad de todos los datos de cada individuo mediante su codificación.

Resultados

La corte poblacional de 247 pacientes, 119 pacientes vivos y 128 fallecidos, con una media de edad de 48.26 años (DE 15.53) y 59.20 años (DE 14.48) respectivamente con una $p < 0.01$. Dentro de la población de vivos: 52.94% eran masculinos; los promedios de los resultados de laboratorio fueron: aspartato amino transferasa (AST) 89.05, alanino amino transferasa (ALT) 78.34, albúmina 3.93, bilirrubina total (BT) 0.72, bilirrubina indirecta (BI) 0.33, bilirrubina directa (BD) 0.39, fosfatasa alcalina (FA) 144.21, gama glutamil transferasa (GGT) 146.96, INR 1.16, tiempo de protrombina (TP) 12.80, plaquetas 277.32 y lactato deshidrogenasa (LDH) 416.71; además con un factor R en 4.36 – colestásico. Dentro de la población de fallecidos: 78.99% eran masculinos, con valores medios de laboratorio de AST 86.36, ALT 54.34, albúmina 6.05, BT 0.9, BI 0.32, BD 1.21, FA 146.32, GGT 152.56, INR 1.23, TP 13.41, plaquetas 257.87 y LDH 604.99, finalmente con factor R en 3.64 – Mixto (Tabla 1). Dentro del análisis inicial las únicas variables con diferencia estadísticamente entre vivo VS

fallecido significativa fueron: sexo y edad. (Tabla 1). Los antecedentes médicos más relevantes del grupo de sobrevivientes dieron los siguientes resultados (Tabla 2): sin antecedentes 14.92%, diabetes mellitus (DM) 7.66%, hipertensión arterial (HTA) 7.66%, enfermedad renal crónica (7.26%), entre otros. Se hizo una regresión logística multivariada donde se mantuvo la diferencia entre grupos para edad, se perdió para sexo y obtuvo significancia LDH y BT (Tabla 3). Se analizaron todos los valores numéricos de estos resultados de laboratorio encontrando la mejor sensibilidad y especificidad con LDH > 400 y BT > 0.5850 , con un área bajo de curva de 0.767 y 0.59 respectivamente (Grafica 1 y 2).

Tabla 1. Características basales Vivos VS Fallecidos						
Variables		Vivo (119)		Fallecidos (128)		p
		Frecuencia	%	Frecuencia	%	
Sexo	Masculino	63.00	52.94	94.00	78.99	<0.01
	Femenino	56.00	47.06	34.00	28.57	
Patrón	Colestásico	43.00	43.40	42.00	38.90	0.575
	Mixto	36.00	36.40	47.00	56.60	
	Hepatocelular	20.00	20.20	19.00	17.60	
Variables		Media	DE	Media	DE	p
Edad		48.26	15.53	59.20	14.48	<0.01
AST		89.05	228.47	86.36	232.83	0.655
ALT		78.34	201.04	54.34	119.88	0.09
Albúmina		3.93	2.20	6.05	25.64	0.07
BT		0.72	0.61	0.90	1.04	0.34
BI		0.33	0.29	0.32	0.23	0.08
BD		0.39	0.39	1.21	6.72	0.05
FA		144.21	82.46	146.32	125.09	0.40
GGT		146.96	177.27	152.56	141.98	0.32
INR		1.16	0.18	1.23	0.23	0.30
TP		12.80	1.99	13.41	2.42	0.58
PLT		277.32	128.25	257.87	108.86	0.08
LDH		416.71	356.95	604.99	332.43	0.30
Factor R		4.36	7.30	3.64	7.29	0.21

DE desviación estándar; AST aspartato aminotransferasa; ALT alanino amino transferasa; BT bilirrubina total; BI bilirrubina indirecta; BD bilirrubina directa; FA fosfatasa alcalina; GGT gama glutamil transferasa; TP tiempo de protrombina; LDH lactato deshidrogenasa

Fuente: boleta de recolección de datos

Tabla 2. Antecedentes Médicos Vivos			
Variables		Frecuencias	%
Antecedentes	Ninguno	37	14.92
	DM	19	7.66
	HTA	19	7.66
	Cardiopatías	3	1.21
	Cirrosis	5	2.02
	Reumatológicos	2	0.81
	ERC	18	7.26
	Cáncer	3	1.21
	Obesidad	1	0.40
	VIH	3	1.21
	OH	1	0.40
	Neurológicos	3	1.21
	Asma	1	0.40
	Neumopatía crónica	1	0.40
	Puerperio	3	1.21

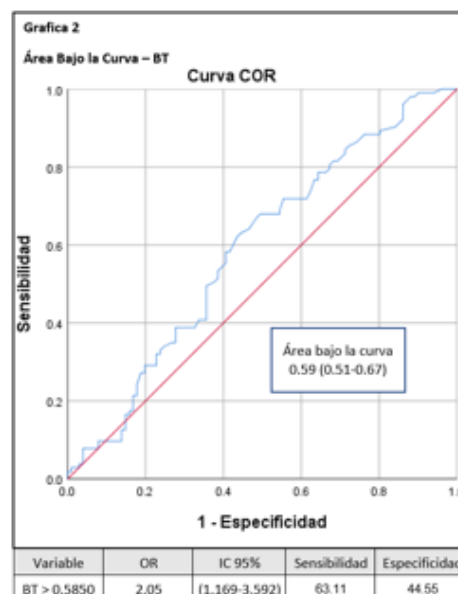
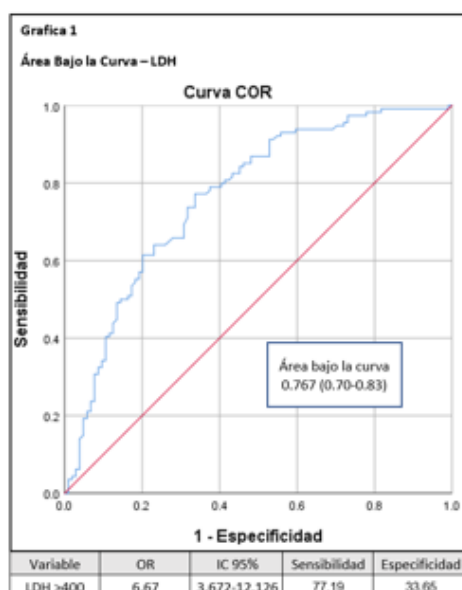
DM diabetes mellitus; HTA hipertensión arterial; ERC enfermedad renal crónica; VIH virus de la inmunodeficiencia humana; OH alcoholismo

Fuente: boleta de recolección de datos

Tabla 3 Análisis Multivariado	
Variables	p
Edad	<0.01
Sexo	0.06
LDH	<0.01
BT	0.01

LDH lactato deshidrogenasa;
BT bilirrubina total

Fuente: boleta de recolección de datos



Discusión de Resultados

Los resultados de esta cohorte retrospectiva de pacientes con SARS-CoV2 moderados a graves, ingresados en el Hospital Roosevelt es la primera recolección de datos realizada en este centro. Dada la crisis sanitaria presentada, y el colapso de servicios de salud no se había tenido la oportunidad de recabar datos y someterlos a análisis estadísticos. Comparando una reciente cohorte latinoamericana (Mendizabal, Piñero, et al., 2021), podemos observar varias similitudes. Por ejemplo, la media de edad en los pacientes fallecidos es de 59.20 y vivos de 48.20, y en la cohorte mencionada es de 52.3 años, con un predominio del sexo masculino, al igual que en nuestro estudio. Así mismo con abundante distribución de comorbilidades, y dentro de los laboratorios, con niveles semejantes de albúmina, plaquetas e INR. En un corte china (Oliveiros, 2020) se obtuvieron también resultados similares con predominancia del género masculino y comorbilidades como HTA, DM, cardiopatías entre otras. En múltiples estudios clínicos se ha confirmado la alta prevalencia de comorbilidades crónico-degenerativas en pacientes con COVID-19 moderados a severos (Chang et al., 2020). En un reciente metaanálisis (Zheng et al., 2020) de nuevo se repite el patrón, presencia de DM, HTA, enfermedades cardiovasculares y respiratorias en poblaciones con presentación crítica asociado o no a mortalidad; con medias de

edad entre 46 a 62 años. Dentro del hepatograma evidenciaron leucopenia, elevaciones de AST, procalcitonina, dímero D y LDH y troponina I.

En el análisis bivariado, no se encontraron diferencias significativas en los resultados de laboratorio, sin embargo, dentro de la regresión logística tomó relevancia la LDH y la BT. Se reevaluaron todos los valores de dichas variables, y se encontró que el valor numérico con mejor sensibilidad y especificidad corresponde a LDH > 400 y BT > 0.58 con áreas bajo la curva de 0.767 y 0.59 respectivamente como predictores de mortalidad. En una corte asiática (Zheng et al., 2020) los valores de LDH >245 se asociaron a mortalidad, sin documentar datos de bilirrubinas. Aunque no hay muchos datos sobre la hiperbilirrubinemia en COVID-19, ciertos autores (Liu et al., 2020) han planteado esta hipótesis y han demostrado correlación con tiempo de hospitalización y mortalidad. En nuestra cohorte obtuvimos una asociación de riesgo con mortalidad con LDH > 400 con OR de 6.67 y BT > 0.58 con OR de 2.05. Aunque estadística y numéricamente ambos valores son relevantes, consideramos que el uso clínico se limita al uso de la LDH arriba de 400 como predictor de mortalidad.

Dentro de los principales buscadores académicos en la red, no se encontraron publicaciones que caracterizaran la alteración del hepatograma en conjunto, específicamente usando el Factor R. En

esta ocasión se documentó que el principal patrón en los pacientes vivos es la afección colestásica, y en los fallecidos el mixto, con un factor R promedio de 4.36 y 3.64 respectivamente.

Podemos concluir que la edad, LDH y BT se asocian a mortalidad en pacientes con SARS-CoV2 moderados y severos. La afección hepática en los pacientes sobrevivientes es de patrón colestásico y en fallecidos de tipo mixto. Los pacientes hospitalizados presentan múltiples comorbilidades metabólicas y cardiovasculares.

Limitaciones

Dentro de las limitaciones tenemos que fue recolección de datos retrospectivo y nos limitamos a expedientes médicos encontrados en el archivo del hospital. El estudio se realizó en un solo centro, e incluye solo pacientes con SARS-CoV2 moderado y grave, ya que son los únicos que requirieron hospitalización.

Bibliografía

1. Chang, M. C., Park, Y. K., Kim, B. O., & Park, D. (2020). Risk factors for disease progression in COVID-19 patients. *BMC Infectious Diseases*, 20(1), 4–9. <https://doi.org/10.1186/s12879-020-05144-x>
2. Colombo, M., Forner, A., Ijzermans, J., Paradis, V., Reeves, H., Vilgrain, V., & Zucman-Rossi, J. (2016). EASL Clinical Practice Guidelines on the management of benign liver tumours. *Journal of Hepatology*, 65(2), 386–398. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2016.04.001>
3. Fierro, N. A. (2020). COVID-19 and the liver: What do we know after six months of the pandemic? *Annals of Hepatology*, 19(6), 590–591. <https://doi.org/10.1016/j.aohep.2020.09.001>
4. Gallo Marin, B., Aghagholi, G., Lavine, K., Yang, L., Siff, E. J., Chiang, S. S., Salazar-Mather, T. P., Dumenco, L., Savaria, M. C., Aung, S. N., Flanagan, T., & Michelow, I. C. (2021). Predictors of COVID-19 severity: A literature review. *Reviews in Medical Virology*, 31(1), 1–10. <https://doi.org/10.1002/rmv.2146>
5. Ishaq, U., Malik, A., Malik, J., Mehmood, A., Qureshi, A., Laique, T., Muhammad, S., Zaidi, J., Rana, A. S., & College, M. (2021). Association of ABO blood group with COVID-19 severity, acute phase reactants and mortality. *BMJ Yale*. <https://doi.org/doi:https://doi.org/10.1101/2021.04.19.21255738>
6. Li, L., & Chen, C. (2020). Contribution of acute-phase reaction proteins to the diagnosis and treatment of 2019 novel coronavirus disease (COVID-19). *Epidemiology and Infection*. <https://doi.org/https://doi.org/10.1017/S095026882000165X>
7. Lino, K., Macedo, G., Guimarães, C., Santos, L., Caroline, A., Faustino, R., Souza, C., Tupinambá, G., Medeiros, T., Alice, A., & Reis, J. (2021). Serum ferritin at admission in hospitalized COVID-19 patients as a predictor of mortality. *The Brazilian Journal of Infectious Diseases*, 5(x), 1–6. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.bjid.2021.101569>
8. Liu, Z., Li, J., Long, W., Zeng, W., Gao, R., Zeng, G., Chen, D., Wang, S., Li, Q., Hu, D., Guo, L., Li, Z., & Wu, X. (2020). Bilirubin Levels as Potential Indicators of Disease Severity in Coronavirus Disease Patients: A Retrospective Cohort Study. *Frontiers in Medicine*, 7(November), 1–9. <https://doi.org/10.3389/fmed.2020.598870>
9. Mendizabal, M., Piñero, F., Ridruejo, E., Anders, M., Silveyra, M. D., Torre, A., Montes, P., Urzúa, A., Pages, J., Toro, L. G., Díaz, J., Gonzalez Ballerga, E., Miranda-Zazueta, G., Peralta, M., Gutiérrez, I., Michelato, D., Venturelli, M. G., Varón, A., Vera-Pozo, E., ... Silva, M. O. (2021). Prospective Latin American cohort evaluating outcomes of patients with COVID-19 and abnormal liver tests on admission. *Annals of Hepatology*, 21. <https://doi.org/10.1016/j.aohep.2020.100298>
10. Mendizabal, M., Ridruejo, E., Piñero, F., Anders, M., Padilla, M., Toro, L. G., Torre, A., Montes, P., Urzúa, A., Ballerga, E. G., Silveyra, M. D., Michelato, D., Díaz, J., Peralta, M., Pages, J., García, S. R., Lozano, I. G., Macías, Y., Cocozzella, D., ... Silva, M. O. (2021). Comparison of different prognostic scores for patients with cirrhosis hospitalized with SARS-CoV-2 infection. *Annals of Hepatology*, 25, 100350. <https://doi.org/10.1016/j.aohep.2021.100350>
11. Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social, G. (2021). Situación de COVID-19 en Guatemala. <https://tablerocovid.mspas.gob.gt/>
12. Oliveiros, F. C. N. F. B. (2020). Estimation of risk factors for COVID-19 mortality - preliminary results. *MedRxiv*, 19. <https://doi.org/doi:https://doi.org/10.1101/2020.02.24.20027268>
13. Skevaki, C., Fragkou, P. C., Cheng, C., Xie,

M., & Renz, H. (2020). Laboratory characteristics of patients infected with the novel. *Journal of Infection*, 81, 205–212. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.06.039>

14. Zheng, Z., Peng, F., Xu, B., Zhao, J., Liu, H., Peng, J., Li, Q., Jiang, C., Zhou, Y., Liu, S., Ye, C., Zhang, P., Xing, Y., Guo, H., & Tang, W. (2020). Risk factors of critical & mortal COVID-19 cases: A systematic literature review and meta-analysis. *Journal of Infection*, 81(2), e16–e25. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.04.021>

CASOS INTERESANTES

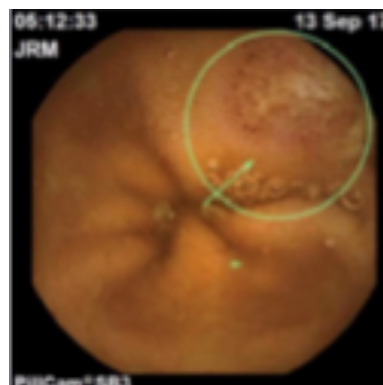
ÚLCERAS SANGRANTES EN ÍLEON.

Ortiz Mendoza, Juan

Miembro de la Asociación Guatemalteca de Gastroenterología

Paciente masculino 64 años en estudio de anemia crónica y sangrado oculto crónica con uso crónico de diclofenaco

Estudio de cápsula endoscópica



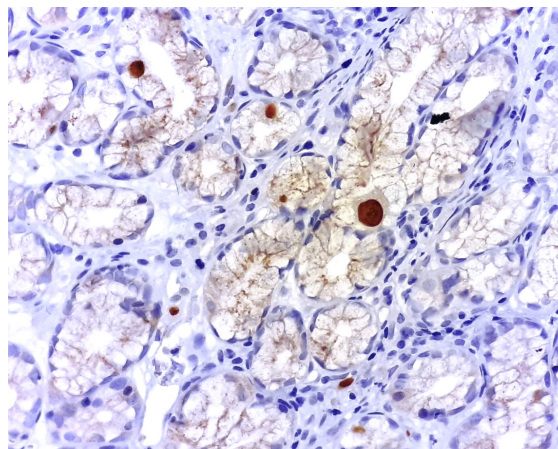
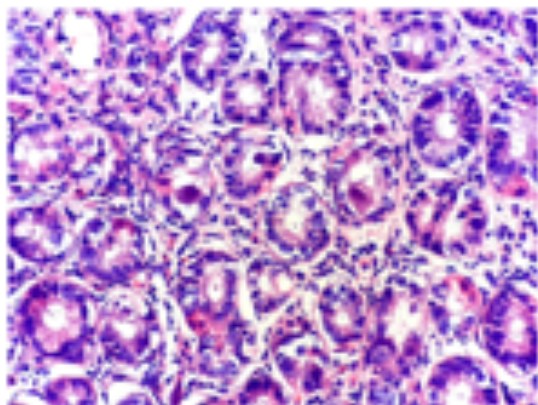
CITOMEGALOVIRUS EN ESTÓMAGO

Argueta, Victor

Patólogo. Departamento de Patología Hospital General San Juan de Dios, Guatemala

Foto 1: Corte histológico con tinción de Hematoxilina-eosina, en la que se aprecian cambios inflamatorios de la mucosa gástrica con inclusión nuclear de citomegalovirus.

Foto 2: Estudio de inmunohistoquímica que es positiva para inclusión de Citomegalovirus.



TRATAMIENTO CON TIPS DE HEMORRAGIA GASTROINTESTINAL SUPERIOR VARICEAL REFRACTARIA

Maldonado, Katherine 1. Pablo, Rocael 2. Sánchez, Abel 3

Médica y Cirujana, Residente II de Gastroenterología Hospital Roosevelt¹.

Médico y Cirujano, Jefe de Residentes de Gastroenterología Hospital Roosevelt².

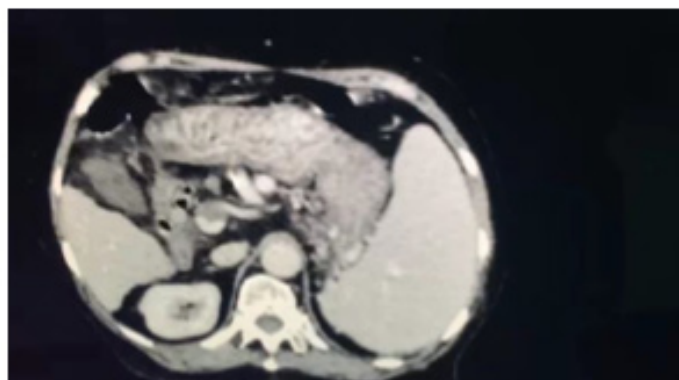
Jefe de Posgrado de Gastroenterología Hospital Roosevelt³.

INTRODUCCIÓN: La derivación porto sistémica intrahepática transyugular (TIPS) es un tratamiento utilizado en las complicaciones de hipertensión portal, permite la reducción de la presión portal al crear una comunicación entre la vena hepática y una rama intrahepática de la vena porta por vía percutánea¹.

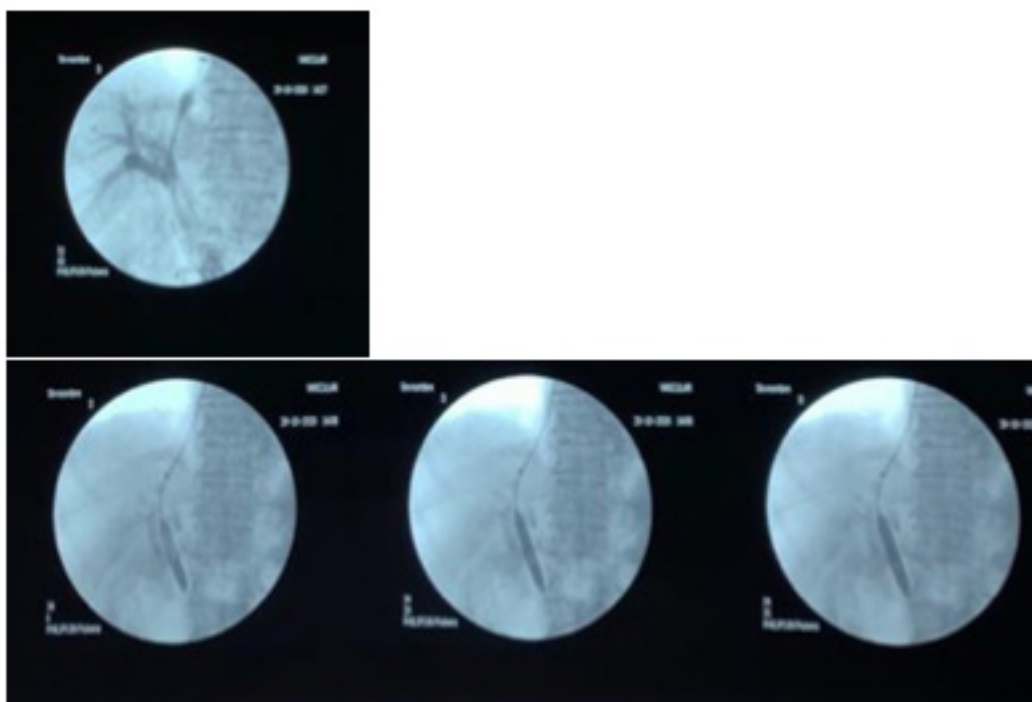
DESCRIPCIÓN DEL CASO: Paciente femenina de 75 años, viuda, ama de casa, con antecedente cirrosis y várices esofágicas y fúndicas con múltiples sesiones de endoscopia por hemorragia gastrointestinal superior (HGIS) y ligadura de várices. Consulta por hematemesis de 2 días de evolución, con historia de presentar dos episodios de hematemesis asociado a un episodio de melena por lo que consulta con gastroenterólogo quien realiza endoscopia reportando remanentes de várices esofágicas y várice esófago-gástrica GOV2, un día posterior presenta nuevamente hematemesis y melena por lo que es referida a nuestro hospital por hemorragia refractaria a tratamiento endoscópico y farmacológico. Al examen físico signos vitales dentro de límites normales, alerta, orientada en tiempo espacio y persona, mucosa oral con estigmas de sangrado,

ascitis grado II y tacto rectal negativo para melena o hematoquecia, con tono del esfínter anal conservado, sin hemorroides o masas. No edema periférico. Por refractariedad a la terapia estándar y por tener un score de MELD de 9 puntos, Child Pugh B con 7 puntos y sin contraindicaciones absolutas, se decide colocar TIPS. Como parte de la evaluación previa a la colocación de TIPS se realiza una TAC trifásica abdominal (Imagen A) en donde se evidencia hígado con cambios cirróticos, diámetro portal aumentado con defecto de llenado en relación a trombosis portal parcial y esplenomegalia. Se lleva a colocación de TIPS (Imagen B y C) sin complicaciones inmediatas, además se inicia tratamiento de anticoagulación por trombosis portal. Durante el seguimiento, la paciente sin nuevos episodios de HGIS con el plan de monitorizar TIPS cada 6 meses con usg doppler.

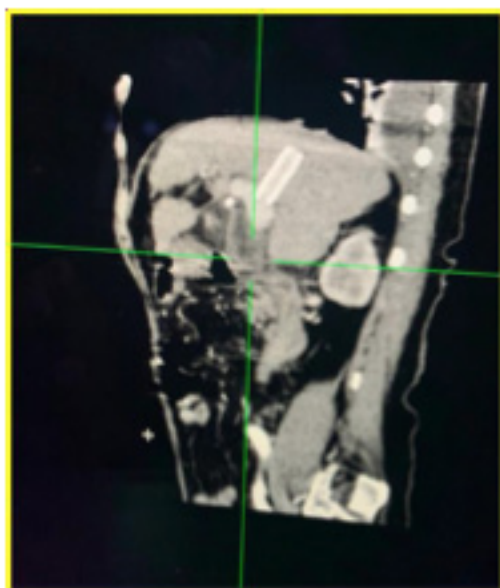
DISCUSIÓN: Del 10 al 15% de las HGIS por várices fallan al tratamiento farmacológico y endoscópico. En este grupo de pacientes está indicado el uso de TIPS². Esta terapia es útil sobre todo en países como el nuestro en donde el trasplante hepático no es una opción accesible o bien en pacientes de avanzada edad como la paciente de nuestro caso, sin contraindicaciones absolutas para TIPS.



A. Trombosis parcial de la vena porta



B. Colocación de TIPS



C. Tomografía abdominal (corte sagital) post colocación de TIPS

Bibliografía:

1. Boike J, et al. Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunts Advances and new uses in patients with Chronic Liver Disease. Clin Liver Dis 24 (2020) 373–388.
2. Franchis R, et al. Expanding consensus in portal hypertension Report of the Baveno VI Consensus Workshop: Stratifying risk and individualizing care for portal hypertension. Journal of Hepatology 2015

INFECCIÓN POR VIRUS DE HEPATITIS A COMO DESENCADENANTE DE HEPATITIS AUTOINMUNE

Maldonado, Katherine 1. Pablo, Rocael 2. Sánchez, Abel 3

Médica y Cirujana, Residente II de Gastroenterología Hospital Roosevelt¹. Médico y Cirujano Jefe de Residentes de Gastroenterología Hospital Roosevelt². Jefe de Posgrado de Gastroenterología Hospital Roosevelt³.

INTRODUCCIÓN: La hepatitis autoinmune (HAI) es una enfermedad de causa desconocida, dentro de los factores etiopatogénicos se encuentra la exposición antigénica a virus o bacterias que inducen una respuesta inmune hepática en personas con predisposición genética, se han descrito múltiples virus asociados al desarrollo de hepatitis autoinmune principalmente virus de hepatitis A, C, CMV y VEB¹.

DESCRIPCIÓN DEL CASO: Paciente femenina de 13 años, soltera, estudiante, originaria y residente de Sololá, consulta por ictericia de 2 meses de evolución, con historia de astenia y adinamia, asociada a tinte icterico generalizado. Consulta al hospital de Sololá en donde diagnostican hepatitis A y dan tratamiento sintomático, sin embargo, por no resolver sintomatología refieren a la consulta externa de nuestra unidad por sospecha de HAI. Al examen físico, se encuentra taquicárdica, con ictericia generalizada, abdomen sin organomegalia, no edema periférico, neurológico conservado. Se evalúan los datos de laboratorio disponibles y se solicitan pruebas autoinmunes (Tabla 1) con los resultados de estos estudios se decide realizar biopsia hepática en donde se obtienen dos cilindros de tejido hepático y a la evaluación histológica se encontraron 12 espacios porta con presencia de infiltrado inflamatorio linfoplasmocítico peri-portal, sin cambios fibróticos, compatible con hepatitis de interfase (Imagen A), se calcula el score original revisado de hepatitis autoinmune obteniendo un puntaje pre tratamiento de 13 puntos. Con esto se da el diagnóstico de hepatitis autoinmune probable y hepatitis A persistente colestásica en resolución, se inicia tratamiento con prednisona 40 mg al día durante 4 semanas obteniendo con ello notable mejoría clínica y en la bioquímica hepática (tabla 2) además un nuevo puntaje en el score revisado de HAI de 22 puntos y diagnóstico definitivo de HAI y Hepatitis A persistente colestásica resuelta.

DISCUSIÓN: Usualmente la duración de la infección por hepatitis A es de 1-6 semanas sin secuelas hepáticas. La variante colestásica

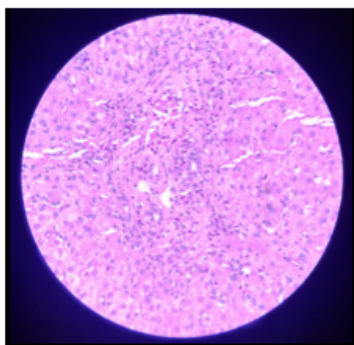
consiste en ictericia persistente asociada con fosfatasa alcalina elevada y transaminasas normales², a diferencia de lo sucedido en este caso en el cual el comportamiento en el tiempo fue disminución de la colestasis hasta resolver, y mejoría pero no resolución de hipertransaminasemia asociado a niveles elevados de IgG, ANA positivo, hepatitis de interfase y respuesta a esteroides, hallazgos que hicieron diagnóstico definitivo de HAI, por lo que se consideró que el virus de hepatitis A fue la exposición antigénica desencadenante.

Tabla 1

Hematología (02/2021)				Química sanguínea (02/2021)			
HGB	8.40 K/uL	Hemoglobina	23.7 g/dl	Glucosa	103 mg/dl	Creatinina	0.34 mg/dl
Neutrófilos (%)	73.6	VCN	78.9 fL	Urea	4.2 mg/dl	BUN	8.37 mg/dl
		HCN	27.6 fg				
Linfocitos (%)	20.1	Hematocrito	28.8%	Sodio	137 mEq/l	Bilirrubina total	40.88 mg/dl
Monocitos (%)	6.3	Plaquetas	420 K/uL	TGO	1250 U/l	Bilirrubina directa	26.35mg/dl
				TGP	651.4 U/l	Bilirrubina indirecta	14.7 mg/dl
Pruebas infecciosas (02/2021)							
Prueba de éntero	Negativo	IgM hepatitis A	Positivo	IgG hepatitis A	Negativo	AntiA	Negativo
IgM CMV	Negativo	IgM	Negativo	Prueba de VIH	Negativo	Virus de hepatitis C	Negativo
Herpes tipo 1	Negativo	Herpes tipo 2	Negativo				
Pruebas autoinmunes (03/2022)							
ANA (Inmunofluorescencia)	Dilución 1:80 (+)	ASMA	Dilución 1:40	AMA	1.5 U/ml (positivo)	Anti-LKM 1	1.5 U/ml (negativo)
Pancreo	Negativo						
IgG	3,375 mg/dl	USG hepático (02/2022): Hgado aumentado de tamaño, hiperreflejando de las trócleas portales, aumento de la ecogenicidad. Se hallaron altamente sospechosos de hepático, hepatomegalia.					

Laboratorios iniciales

IMAGEN A



Histología: se encontraron 12 espacios porta con presencia de infiltrado inflamatorio linfoplasmocítico peri-portal, sin cambios fibróticos, compatible con hepatitis de interfase.

Tabla 2

Bioquímica hepática (05/2021)			
Bilirrubina total	0.44 mg/dl	TGO	28.90 U/l
Bilirrubina directa	0.23 mg/dl	TGP	59.30 U/l
Bilirrubina indirecta	0.21 mg/dl	GGT	116 U/l
Fosfatasa alcalina	79 U/l	IgG	1354 mg/dl

Pruebas hepáticas de seguimiento.

Bibliografía:

1. Qi Li. Environmental Exposure and Risk in Autoimmune Liver Diseases. Autoimmune Liver Disease: Management and Clinical Practice, First Edition. Edited by James Neuberger and Gideon M. Hirschfield. © 2020 John Wiley & Sons Ltd. Published 2020 by John Wiley & Sons Ltd.
2. Altamimi E et, al. Hepatitis A Infection and Autoimmune Hepatitis: Inducing or Unmasking, That's the Question. Journal of GHR 2020 June 21; 9(3): 3238-3241

PANCREATITIS AUTOINMUNE Y ENFERMEDAD RELACIONADA A IgG4 ASOCIACIÓN CON MALIGNIDAD

Campos García, Dania 1 Sanchez, Abel²

Médico Internista, Residente II de Gastroenterología. Hospital Roosevelt¹. Jefe del Posgrado de Gastroenterología. Hospital Roosevelt²

INTRODUCCIÓN: La enfermedad relacionada con inmunoglobulina G4 es una enfermedad fibroinflamatoria tumefactiva generalmente sistémica, varios órganos pueden verse afectados simultánea o metacrónicamente, su incidencia es desconocida, la afectación del páncreas es común con manifestación de pancreatitis autoinmune afectando 1 por 100000, afectando principalmente masculinos con 75%, promedio de edad séptima década, con presencia de IgG 4 positivos en el 66%, su respuesta los esteroides es del 100% pero presenta riesgo de recaía el 60 %.¹

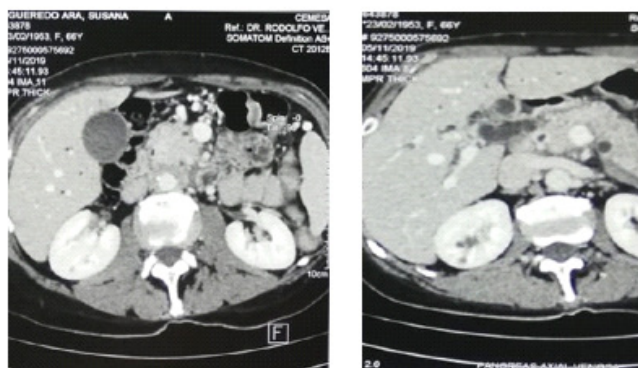
DESCRIPCIÓN DEL CASO: Paciente femenina de 66 años. Sin antecedentes médicos Consultó por ictericia y dolor abdominal de 4 meses de evolución, Consulta con Médico particular quien realiza USG donde reportan colédoco dilatado 1cm, páncreas aumentado de tamaño, lobulado heterogéneo lo refiere a hospital de día donde realiza tomografía (Figura 1 A y B) por lo que deciden realizar laparoscopia diagnostica, hallazgos masa en cabeza de páncreas con aspecto tortuoso de vasos venosos sugestivos a hipertensión portal , biopsia extrahospitalaria células con citoplasma eosinófilo, reacción inflamatoria linfoplasmocitaria difusa pseudotumor inflamatorio, deciden referir a nuestra unidad, al examen físico en regular estado general, piel disminución de la turgencia, mucosas deshidratadas, tinte icterico, resto examen normal, exámenes complementarios con patrón obstructivo con factor R en 0.38 (FA 644, GGT 807, BT 3.15 BD 2.89, ALAT 45, ASAT 70) realizamos IgG4 evidenciando relación de positividad mayor del 40% de IgG4 en relación a IgG, se inicia tratamiento con prednisona 40mg día se evalúa al mes, con mejoría significativa ya no evidencia ictericia se realiza laboratorios (FA 120, GGT 27, BT 0.44 BD 0.14, ALAT 23, ASAT 21), se inicia disminución se prednisona dejando 5mg, se reevalúa caso y se realiza tomografía control (Figura 2 C y D), al examen físico se documenta adenopatía en región de cuello, se envía a tumores para toma de biopsia resultados (Figura

3 y 4 E, F, G, H, J,K,L), Linfoma de Hodgkin tipo Esclerosis Nodular se envía a hematología para inicio de quimioterapia, seguimiento en nuestra unidad por pancreatitis autoinmune.

DISCUSIÓN: En pacientes que tienen pancreatitis autoinmune se detecta con cáncer en el año o dentro del primer año del diagnóstico hasta 2.7 comparado con la población general, pero generalmente es asociado a cáncer gástrico, pulmonar o prostático y de hematológicos los no hodgkin siendo un caso raro donde solo se han documentado reporte de casos donde evidencia la asociación de pancreatitis autoinmune y linfoma de hodgkin, Esto enfatiza la necesidad de diferenciar estas enfermedades, que se tratan completamente diferente, usando morfología estándar, inmunohistoquímica y clínica adjunta.²

Figura 1

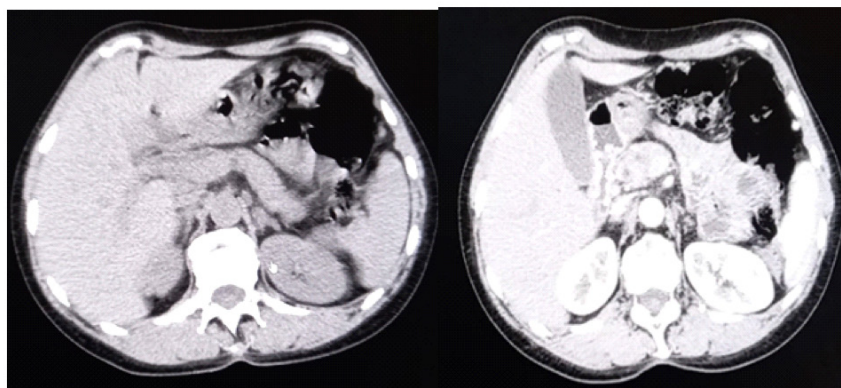
Tomografía Abdominal



Corte Axial. Se aprecia prominencia nodular de región ampular hacia su desembocadura duodenal, presencia de conglomerado peri aortico, dilatación de la vía biliar intra y extra hepática, con zona de estenosis del colédoco en la porción antero pancreática.

Fuente. Tomografía Extrahospitalaria

Figura 2:
Tomografía abdominal:

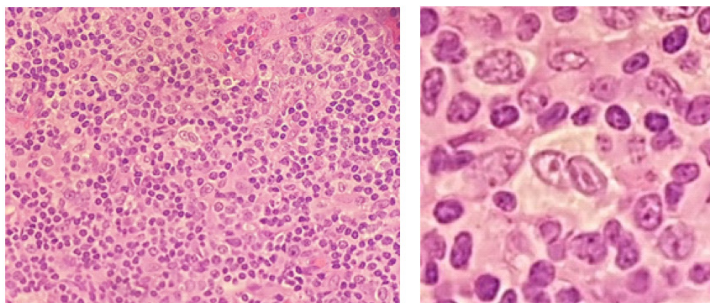


corte axial: páncreas de aspecto normal, no datos de dilatación de la vía biliar, sin evidencia de adenopatías

Fuente: Radiología, Hospital Roosevelt

Figura 3:

Microscopía:

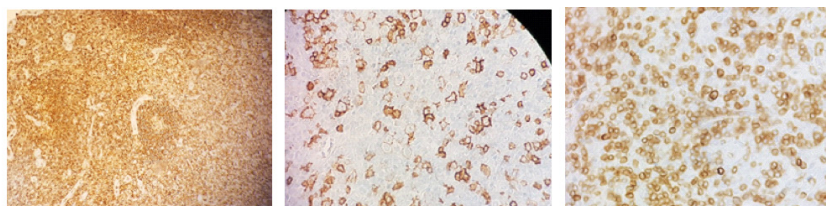


Hematoxilina eosina perdida de la arquitectura, con núcleos pleomórficos y presencia células Reed-Sternberg

Fuente: Patología, Hospital Roosevelt

Figura 4

Inmunohistoquímica

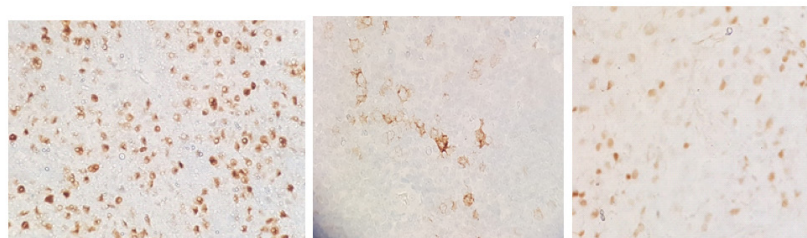


Cd45 positivo intenso citoplasmático en células neoplásicas. **H:** **Cd20** negativo en células neoplásicas **I:** **Cd3** positivo intenso citoplasmático en células neoplásicas.

Fuente: Patología, Hospital Roosevelt

Figura 5

Inmunohistoquímica



J. Mum 1 positivo intenso citoplasmático en células neoplásicas. **K:** **Cd 30** positivo intenso citoplasmático en células neoplásicas **L:** **Pax 5** positivo intenso citoplasmático en células neoplásicas.

Fuente: Patología, Hospital Roosevelt

Bibliografía:

1. Wallace ZS, Perugino C, Matza M, Deshpande V, Sharma A, Stone JH. Enfermedad relacionada con inmunoglobulina G4. Clin Chest Med . 2019; 40 (3): 583-597. doi: 10.1016 / j.ccm.2019.05.005,
2. Okamoto, A., Watanabe, T., Kamata, K., Minaga, K., & Kudo, M. (2019). Recent Updates on the Relationship between Cancer and Autoimmune Pancreatitis. Internal medicine (Tokyo, Japan), 58(11), 1533–1539. <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.2210-18>



SII Es Superior.

Máxima

Eficacia

Por su amplio espectro

Seguridad

Sin interacciones
medicamentosas

Tolerabilidad

Menores efectos adversos

Mínima

Absorción **<1%**

Resistencia bacteriana



Profaxim 550



SII con
predominio
de **DIARREA**

550 mg
3 veces/día
x 14 días

Encefalopatía
Hepática

550 mg
2 veces/día
hasta x 6 meses

Ezolium

Esomeprazol

Único IBP de liberación inmediata

- Ezolium único esomeprazol con NaHCO_3 que **no requiere cubierta entérica**.
- Ezolium garantiza una rápida absorción e **inicio de acción**.
- Ezolium su toma no se asocia a la **ingesta de alimentos**.

Ezolium
es
diferente.

Dosificación

Con el estómago vacío



Por la
mañana



Por la
noche

40 mg x 30 cápsulas

20 mg x 30 cápsulas

40 mg x 90 cápsulas

20 mg x 90 cápsulas



EZOLIUM, COMPOSICIÓN: Cada cápsula dura contiene de esomeprazol magnésico trihidratado 22,3 mg equivalente a esomeprazol base 20 mg. Excipientes: Bicarbonato de sodio 1050 mg. Cada cápsula dura contiene de esomeprazol magnésico trihidratado 44,5 mg equivalente a esomeprazol base 40 mg. Excipientes Bicarbonato de sodio 1050 mg. **INDICACIONES:** Reflujo gastroesofágico (ERGE). Tratamiento de la esofagitis erosiva por reflujo. Tratamiento preventivo a largo plazo de recaídas de esofagitis cicatrizada. Tratamiento sintomático del Reflujo Gastroesofágico. En combinación con un régimen terapéutico antibacteriano adecuado para erradicar *Helicobacter Pylori*. Cicatrización de úlcera duodenal asociada a HP. Prevención de recaídas de úlceras pépticas en los pacientes con úlceras relacionadas con HP. **POSOLÓGIA:** Enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE): Tratamiento sintomático de la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) 20 mg una vez al día en pacientes sin esofagitis. Si no se ha obtenido el control de los síntomas tras 4 semanas, se debe reconsiderar el tratamiento. Una vez resueltos los síntomas, se puede obtener el control posterior de los mismos empleando 20 mg una vez al día. Tratamiento de la esofagitis erosiva por reflujo: 40 mg una vez al día durante 4 semanas. Se recomienda un tratamiento adicional de 4 semanas para pacientes en los que la esofagitis no se haya curado o que presenten síntomas persistentes. Tratamiento preventivo a largo plazo de recaídas de esofagitis cicatrizada: Para prevenir las recaídas 20 mg una vez al día. Cicatrización de úlcera duodenal asociada a HP y Prevención de las recaídas de las úlceras pépticas con úlceras asociadas a *Helicobacter pylori*: 20 mg de esomeprazol con 1 g de amoxicilina y 500 mg de claritromicina, dos veces al día durante 7 días. **PRESENTACIONES:** EZOLIUM 20 mg. Frasco x 30 y 90 cápsulas duras. Reg. San INVIMA 2014M-0015008, EZOLIUM 40 mg. Frasco x 30 y 90 cápsulas duras. Reg. San INVIMA 2014M-0015016. **REFERENCIAS:** 1. Prueba in-vitro de la capacidad de neutralización del Bicarbonato de Sodio. Datos en archivo Investigación y Desarrollo Procaps. 2. Juhong Guo, et al. Sodium bicarbonate-coated omeprazole immediate-release pellets to improve bioavailability by improving stability in gastric acid. *Omeprazole pellets/Asian Journal of Pharmaceutical Sciences* 2011;6 (3-4) : 123-131. 3. Rupa B. et al. Oral buffered esomeprazole is superior to i.v. pantoprazole for rapid rise of intragastric pH: A wireless pH metry analysis. *Gastroenterology* 2007 April Suppl, 132 (4) 213 AB. 4. Feurle GE. The action of anti acids on serum gastrin concentrations in man. *Klin Wochenschr* 1977; 55: 1039-1042.

Material exclusivo del representante médico de Procaps S.A. Para mayor información comunicarse con la dirección médica Guatemala al teléfono (502) 22185656. Procaps: direccionmedica@procaps.com.co

SOLUCIÓN TERAPÉUTICA

Salud Digestiva

