



## INTRODUCCIÓN

# Inhibidores de la bomba de protones, 25 años después

## Proton pump inhibitors: 25 years later

Julio Ponce

*Servicio de Medicina Digestiva, Hospital Universitario La Fe, Valencia. España.*

*Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBER-EHD), Barcelona, España.*

La secreción ácida gástrica es una función fisiológica que realizan en exclusiva las células oxínticas o parietales del estómago. Se estima que existen unos 100 millones de estas células que segregan más de 3.300 millones de  $H^+$ /s y con ello se producen unos 150 ml de ácido clorhídrico por cada litro, lo que determina un pH altamente ácido del estómago.

Los estudiosos de la fisiología gástrica afirman que la secreción ácida es una función con una antigüedad filogenética de unos 500 millones de años<sup>1</sup> y es llamativa la reiteración que existe desde siempre por vincular esta secreción con el desarrollo de un amplio abanico de enfermedades del tracto digestivo superior. Tradicionalmente, y aun hoy día, se califica de agresiva a la secreción ácida gástrica, en el sentido de que puede propiciar el desarrollo de lesiones en la mucosa digestiva. No es difícil de explicar que pueda resultar “lesiva” cuando se pone en contacto con mucosas que son extrañas a un ambiente ácido; el escenario paradigmático es el de la mucosa esofágica y la consecuencia patológica bien identificada de la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ácido).

La secreción ácida de las células oxínticas accede y se acumula en la cavidad gástrica. Para explicar el desarrollo de lesiones en la mucosa gástrica, se postuló que se debían a una hipersecreción patológica. Se dedicaron mucho tiempo y muchos esfuerzos en buscar alteraciones de esta secreción (hipersecreción en particular) que pudiese justificar la aparición de lesiones gástricas, en especial la úlcera gastroduodenal. Pero la hipótesis no pudo confirmarse, salvo en situacio-

nes patológicas muy concretas y, por otra parte, muy infrecuentes: los llamados estados de hipersecreción, cuyo ejemplo característico es el síndrome de Zollinger-Ellison, en el que la hipersecreción no representa una alteración de la función de la célula parietal, sino su respuesta natural a un estímulo secretor exagerado (hipergastrinemia).

Excluida la hipersecreción ácida, se planteó la hipótesis alternativa del “disbalance entre factores agresivos (el ácido sería esencial) y defensivos de la mucosa gástrica”. Esa nueva perspectiva tuvo su equivalente terapéutico en la búsqueda de agentes que pudiesen actuar favoreciendo los mecanismos defensivos de la mucosa del estómago, e incluso de alguno que pudiese a la vez tener acción para contrarrestar directamente la secreción ácida. No se encontró ninguno que tuviese aplicación en la práctica clínica, por lo que se siguió primando lo que venía haciéndose desde la antigüedad: utilizar productos que actuaran sobre la secreción ácida.

El dolor y el ardor (incluida la pirosis), que los enfermos refieren habitualmente como “acidez”, son los síntomas característicos de las lesiones atribuidas, directa o indirectamente, a la acción del ácido gástrico sobre la mucosa digestiva. Las primeras referencias conocidas sobre el dolor de estómago y su tratamiento se remontan a la cultura egipcia. En el papiro de Ebers se encuentran recomendaciones para aliviar el dolor del estómago. Uno de los tratamientos descritos está indicado para una hemorragia digestiva que pudiera tener origen en una úlcera localizada en el estómago o en el esófago. Los mayas y los aztecas conocieron y describieron la acidez gástrica, y consta, por ejemplo, el uso de arcillas andinas que denominaban “chacco”, con un 50% de sílice, aluminio y óxido de hierro. En la medicina

Correo electrónico: ponce\_jul@gva.es.

griega, y después en la romana, la árabe y la cristiana, se conoce la acidez gástrica y se trata utilizando diversas sustancias en las que predomina el alto contenido en calcio: cuerno de ciervo, polvo de coral, etc.

Fue Claude Bernard, padre de la fisiología moderna, el que dio realmente prueba científica de la existencia de secreción ácida por el estómago al demostrar que se podía neutralizar con alcalinos. Después, durante muchos años, la utilización de los alcalinos, también nominados por el uso “antiácidos”, fue la terapéutica de elección y, por otra parte, la única disponible. Estos agentes fueron clave en el tratamiento de las enfermedades que cursaban con “acidez”. La toma discrecional de estos agentes, a criterio del paciente para aliviar los síntomas (dolor epigástrico o la acidez), fue probablemente la primera expresión del llamado, pasados muchos años, “tratamiento a demanda”, tan en boga hoy día en la enfermedad por reflujo gastroesofágico.

Se sabe, no obstante, que ya en la antigüedad se usaban como remedio para las enfermedades del estómago extractos de la planta atropo belladona; fue el antecedente de los fármacos anticolinérgicos, cuyo mecanismo de acción y efecto terapéutico se relacionaba con su acción inhibitoria de la secreción gástrica por bloqueo del receptor acetilcolina de la célula oxíntica. Los fármacos anticolinérgicos tuvieron durante algunos años aplicación para el tratamiento de la úlcera gastroduodenal, sin estar exentos, e incluso limitados en el uso, de efectos secundarios relacionados con su acción sobre otros órganos. En este sentido, conviene recordar que la eficacia del tratamiento farmacológico anticolinérgico se relacionaba con el desarrollo de algunos de sus efectos secundarios (la sequedad bucal era uno de ellos) como prueba indirecta de que la dosis administrada alcanzaba la acción “antisecretora” deseada; el efecto secundario (sequedad bucal) era la medida indirecta de la adecuación de la dosis y de la expectativa de eficacia.

Se conocía la existencia de un segundo receptor en la célula parietal cuyo estímulo natural era la gastrina. Se ensayaron algunos agentes que actuasen bloqueando este receptor, pero nunca se encontró ninguno para aplicación clínica.

En los primeros años del siglo xx ya se sabía que la histamina era un estimulante potente de la secreción ácida y que los antihistamínicos entonces en uso bloqueaban todos los efectos de la histamina, excepto el estímulo de la secreción gástrica. Este hecho constatado incitó la investigación, que llevó al descubrimiento de unos agentes que, sin efecto antihistamínico convencional, inhibían selectivamente la secreción ácida gástrica. Estos fármacos se denominaron antagonistas  $H_2$  para diferenciarlos de los tradicionales (antagonistas  $H_1$ ) y receptor  $H_2$  de la célula parietal sobre la que actuaban. El primer agente fue la burimamida, después la metiamida y finalmente la cimetidina, que fue el primer antagonista de los receptores  $H_2$  disponible para uso clínico, incluido en el arsenal terapéutico en 1977.

La incorporación de los antagonistas de los receptores  $H_2$ , primero la cimetidina y poco después la ranitidina, famotidina y nizatidina, revolucionó el mundo de la terapéutica de las enfermedades del estómago y, por extensión, de la gastroenterología. Por primera vez, se disponía de un fármaco altamente eficaz en patología gástrica y en gastroenterología. Los antagonistas de los receptores  $H_2$  relegaron del uso a los anticolinérgicos en la enfermedad ulcerosa

gastroduodenal en un momento en que se estaban buscando fármacos más selectivos, como la pirenzepina.

La revolución terapéutica creada por la cimetidina tuvo repercusión en el conocimiento fisiopatológico y clínico de las enfermedades del esófago y del estómago, y propició cambios conceptuales que determinaron nuevas perspectivas para un grupo amplio y heterogéneo de enfermedades, pero con elementos comunes. En este sentido, surgió el grupo de las enfermedades ácido/pépticas como “condiciones patológicas relacionadas con la secreción ácida gástrica”, y se precisó su identidad por compartir elementos comunes que las caracterizan (tabla 1), su historia clínica natural, el fundamento del tratamiento farmacológico antisecretor y los objetivos terapéuticos en los que coinciden (tabla 2). La eficacia terapéutica con los antagonistas de los receptores  $H_2$  quedó fuera de toda duda, tomó pronto protagonismo, creó mucha polémica y la pertinencia, la racionalidad y los efectos secundarios del tratamiento continuado, que se establecía sobre todo para prevenir la recidiva de la úlcera gastroduodenal, fueron motivo de discusión.

Profundizando en el estudio de la fisiología de la secreción ácida gástrica, la investigación se centró en la bomba de protones, mediador final común de todos los estímulos secretores de la célula parietal, y se desarrolló un fármaco inhibidor de esta bomba: el omeprazol. El descubrimiento y la incorporación al arsenal terapéutico del omeprazol, en 1989, constituyó una segunda revolución de magnitud similar a la que produjo la cimetidina. Fue un avance importante en el tratamiento de las enfermedades del tracto digestivo superior relacionadas con la secreción ácida gástrica, por el salto

**Tabla 1** Enfermedades acidopépticas

Condiciones patológicas relacionadas con la secreción ácida
Diversas por la fisiopatología y etiopatogenia
Expresión clínica diferenciada con elementos comunes
Impacto muy negativo sobre la calidad de vida
Identidad por la eficacia del tratamiento antisecretor

**Tabla 2** Enfermedades acidopépticas: historia natural y tratamiento

Historia natural
Enfermedades crónicas
La recidiva es su evolución natural
Tratamiento médico
La inhibición de la secreción ácida alivia los síntomas, facilita la cicatrización de las lesiones, previene recidiva y complicaciones
Objetivos terapéuticos
Conseguir la remisión
Tratamiento a corto plazo (agudo)
Evitar la recidiva
Tratamiento a largo plazo (mantenimiento)

cuantitativo que representó en cuanto a la magnitud de potencia antisecretora ácida gástrica, y con ello el incremento significativo de la eficacia terapéutica. Pronto se observó, y quedó demostrado de forma incuestionable, que los inhibidores de la bomba de protones eran superiores a los antagonistas de los receptores  $H_2$  por su eficacia en todos los parámetros de comparación clínica: alivio sintomático, cicatrización de lesiones y prevención de la recidiva.

Cuando se estaba discutiendo sobre las ventajas y los riesgos del tratamiento continuado (tratamiento de mantenimiento) con los inhibidores de la bomba de protones en pacientes con enfermedad ulcerosa gastroduodenal, se hace un gran descubrimiento que será también crucial en gastroenterología, la identificación del *Helicobacter pylori*, que fue la tercera revolución terapéutica, con extensión a cambios conceptuales fisiopatológicos y etiopatogénicos. Su impacto fue definitivo para la enfermedad ulcerosa gastroduodenal. Pronto se mostró que curar la infección, es decir, erradicar *H. pylori* en los pacientes ulcerosos que la presentan, equivale a anular la recidiva ulcerosa, y aunque la aceptación de esta realidad fue más lenta de lo que era razonable, el tratamiento erradicador postergó al tratamiento de mantenimiento de la úlcera gastroduodenal.

La eficacia del tratamiento erradicador hizo que, poco a poco, la enfermedad por reflujo gastroesofágico acaparara el protagonismo en el escenario clínico de las enfermedades relacionadas con el ácido y, por ende, del tratamiento farmacológico antisecretor. La respuesta terapéutica medida en términos de remisión de los síntomas y de cicatrización de la esofagitis fue muy superior a la obtenida con antagonistas de los receptores  $H_2$  y ello se relacionó con la mayor potencia antisecretora de los inhibidores de la bomba de protones. El tratamiento de mantenimiento fue también mucho más eficaz y se buscan alternativas para optimizar su efectividad, entre ellas surgió el tratamiento a demanda, aplicable a los pacientes con formas leves de esofagitis.

Los inhibidores de la bomba de protones son, hoy día, los fármacos de elección para el tratamiento de las enfermedades relacionadas con la secreción ácida. La elección es incuestionable, justificada por la eficacia e incluso eficiencia, en la enfermedad por reflujo gastroesofágico. Son imprescindibles para tratar la infección por *H. pylori*, cualesquiera que sean los antibióticos con los que se asocian. Asimismo, son de elección para la prevención de lesiones y complicaciones del tracto digestivo superior debidas al tratamiento con fármacos gastrolesivos, como los antiinflamatorios no esteroideos, el ácido acetilsalicílico, incluso a dosis baja, y otros agentes antiagregantes plaquetarios. Un artículo de este suplemento revisa y actualiza el uso clínico de la terapéutica antisecretora con inhibidores de la bomba de protones.

Los antisecretores tienen uso racional para el tratamiento de la hemorragia digestiva alta no varicosa. El incremento del pH intragástrico favorece los mecanismos de formación y sobre todo mantenimiento del coágulo. Los antagonistas de los receptores  $H_2$  consiguen elevaciones significativas del pH gástrico (alrededor de 4,0), aunque son fluctuantes en el tiempo. Con los inhibidores de la bomba de protones se alcanzan valores mucho más altos (> 6,0) y de forma sostenida, lo que es esencial para la estabilidad del coágulo<sup>2</sup> y ello se consigue con una infusión intravenosa

continua (8 mg/h) precedida de un bolo de 80 mg<sup>3</sup>. Esta pauta de administración, que se asume como estándar, no excluye otras alternativas de administración, incluso por vía oral, que, sin perder eficacia, podrían resultar más eficientes o cómodas. Se dedica un artículo de este suplemento a revisar y relatar nuevos datos sobre la eficacia de los inhibidores de la bomba de protones en la hemorragia digestiva alta no varicosa.

A medida que se han ido incorporando sucesivos agentes inhibidores de la bomba de protones, se ha planteado la cuestión sobre la potencia antisecretora comparativa y la eficacia clínica que ello determina y las posibles diferencias en cuanto a eventuales efectos secundarios, en especial interacciones medicamentosas. Por otra parte, desde el inicio del uso clínico de los inhibidores de la bomba de protones se han planteado sucesivas incertidumbres sobre su seguridad, especialmente en tratamientos continuados a largo plazo, lo que contrasta de forma paradójica con la magnitud de uso de estos fármacos<sup>4</sup>, e incluso la constancia de sobreuso<sup>5</sup>, si bien es cierto que las polémicas suelen acabar concluyendo, de forma casi habitual, que son fármacos seguros<sup>6,7</sup>. Una situación especial es la administración durante el embarazo, donde la evidencia científica disponible en humanos, como sucede con otros muchos fármacos, es limitada<sup>8</sup>.

Se han publicado datos sobre un mayor riesgo de infecciones entéricas, neumonía, osteoporosis y alteración en la absorción de medicamentos y nutrientes debido al incremento del pH gástrico. En el centro del debate han estado las posibles interacciones medicamentosas y su significado clínico. En este sentido, recientemente, ha surgido, y se mantiene, una fuerte polémica, con importantes implicaciones para la práctica clínica, sobre las interacciones de los inhibidores de la bomba de protones con el clopidogrel y el riesgo cardiovascular que el tratamiento combinado con ambos fármacos puede entrañar y, a su vez, la posibilidad de que se presenten complicaciones gastrointestinales, en especial hemorragia digestiva alta, si se prescinde del tratamiento preventivo con un inhibidor de la bomba de protones en pacientes tratados con clopidogrel y riesgo gastrointestinal alto<sup>9</sup>. La seguridad y las interacciones medicamentosas de los inhibidores de la bomba de protones se revisan y discuten en el último artículo de este suplemento.

## Conflicto de intereses

El Dr. Julio Ponce declara tener los siguientes conflictos de intereses: AstraZeneca: consultoría, honorarios por docencia, financiación proyectos de investigación; y Janssen-Cilag: financiación para investigación.

## Bibliografía

1. Martinsen TC, Bergh K, Waldum HL. Gastric juice: a barrier against infectious diseases. *Basic Clin Pharm Toxicol*. 2005;96:94-102.
2. Green FW Jr, Kaplan MM, Curtis LE, Levine PH. Effect of acid and pepsin on blood coagulation and platelet aggregation. A possible contributor prolonged gastroduodenal mucosal hemorrhage. *Gastroenterology*. 1978;74:38-43.

3. Leontiadis GI, Sharma VK, Howden CW. Proton pump inhibitor treatment for acute peptic ulcer bleeding. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;CD002094.
4. Información terapéutica. *SNS.* 2009;33:120-1.
5. Pham QD, Regal RE, Bostwick TR, Knauf KS. Acid suppressive therapy use on an inpatient internal medicine service. *Ann Pharmacother.* 2006;40:1261-6.
6. Labenz J, Petersen KU, Rösch W, Koletz HR. A summary of Food and Drug Administration-reported adverse events and drug interactions occurring during therapy with omeprazole, lansoprazole and pantoprazole. *Aliment Pharmacol Ther.* 2003;17:1015-9.
7. Esplugues JV, Marti-Cabrera M, Ponce J. Safety of proton pump inhibitors. *Med Clin (Barc).* 2006;127:790-5.
8. Mahadevan U, Kane S. American gastroenterological association institute medical position statement on the use of gastrointestinal medications in pregnancy. *Gastroenterology.* 2006;131:278-82.
9. Lanas A. Inhibidores de la bomba de protones y clopidogrel en el paciente cardiovascular: ¿riesgo cardiovascular versus riesgo gastrointestinal? *Gastroenterol Hepatol.* 2010;33:1-5.