

## Efectos Adversos de medicamentos utilizados en gastroenterología

**Inhibidores de bomba de protones:** estos medicamentos se utilizan en una gran cantidad de enfermedades del sistema digestivo, en particular en la enfermedad de reflujo gastroesofágico, prevención y tratamiento de la enfermedad ulcero péptica, gastropatía medicamentosa y tratamiento de la infección por *Helicobacter pylori*. Presentan interacción medicamentosa con otros fármacos ya que se metabolizan vía el citocromo P450 (sistema de enzimas hepáticas). Por lo tanto se pueden producir interacciones entre medicamentos que también se metabolizan a este nivel como la Warfarina, el Diazepam, Ciclosporina y Teofilina. Sin embargo no se requiere ajuste en la dosis en pacientes que toman inhibidores de bomba y estos medicamentos. Esto se debe a que la mayoría de las drogas, con las cuales se piensa que interactúan estos medicamentos, tienen índices terapéuticos amplios. Podemos citar como ejemplo el Diazepam cuya concentración plasmática y metabolismo es enlentecido por el Omeprazol el cual sin embargo no se asocia a ningún efecto farmacológico. Algunos medicamentos (Warfarina, Difenilhidantoina y Teofilina) tienen un índice terapéutico más estrecho por lo que los efectos sobre ellos pueden ser más notables. Disminuyendo el metabolismo hepático de estos medicamentos como consecuencia de un inhibidor de la P450 (inhibidor de bomba de protones) se puede producir toxicidad farmacológica. Es de hacer notar que este tipo de interacciones es muy poco frecuente. Estos medicamentos también inhiben la secreción ácida y en el caso de medicamentos anti retrovirales como el Atazanavir puede producir fallas y aumentar la resistencia en pacientes con tratamiento para HIV. Todos los inhibidores de bomba de protones aumentan la biodisponibilidad de la Digoxina aproximadamente el 10% pero este efecto no tiene relevancia clínica.

**Inhibidores de bomba de protones y clopidrogel:** el Clopidrogel es una pro droga que debe ser activada en el hígado para conseguir el efecto antiplaquetario deseado. Esto se logra en varios pasos a través de una isoenzima denominada P450 2C19 que se relaciona con los inhibidores de bomba de protones. Algunos estudios *in vitro* sugieren que el Omeprazol reduce la conversión del Clopidrogel a su metabolito activo cuando se administran de forma simultánea. Generalmente el Clopidrogel se administra junto con aspirina lo que aumenta el riesgo de hemorragia digestiva superior. Esto trae como consecuencia de que se administren frecuentemente estos medicamentos simultáneamente para disminuir el riesgo de sangramiento de estos pacientes. Algunos estudios retrospectivos reportaron complicaciones cardiovasculares entre pacientes que recibían simultáneamente clopidrogel e inhibidores de bomba de protones. Sin embargo en algunos de estos trabajos existen problemas en cuanto a que los pacientes presentaban mayor riesgo de eventos cardiovasculares y mayor comorbilidad. En un análisis realizado por O Donoghue y cols (TRITON-TIMI) con más de 13000 pacientes con síndrome coronario agudo en tratamiento con Clopidrogel o Prasugrel no se encontró mayor porcentaje de eventos cardiovasculares adversos entre pacientes que recibieron inhibidores de bomba de protones y este tipo de medicamentos. Incluso se observó disminución de mortalidad entre los pacientes que recibieron ambos medicamentos. No

existe evidencia clínica definitiva de que el uso de inhibidores de bomba de protones y Clopidrogel sea un factor de riesgo cardiovascular por lo que los pacientes que reciben Clopidrogel y tienen factores de riesgo para hemorragia digestiva deben recibir inhibidores de bomba de protones. La FDA recomienda que debe evitarse el uso de Omeprazol y Esomeprazol en pacientes que reciben Clopidrogel por la disminución de los niveles séricos que se aprecia en estos pacientes. Estudios similares se están realizando con otros inhibidores de bomba de protones (hay controversia actualmente).

**Clostridium difficile y otras infecciones entéricas:** algunos estudios han investigado la asociación entre el uso de inhibidores de bomba de protones y la infección por esta bacteria. El mecanismo propuesto es que la inhibición del ácido permite que aumente la sobrevivencia de este grupo de bacterias y aumentan la posibilidad de crecimiento a nivel del colon. Existe además evidencia de que los inhibidores de bomba de protones producen inhibición leucocitaria con aumento de las infecciones entéricas. Basados en estudios tanto en la comunidad como a nivel hospitalario parece existir una asociación débil entre el uso de inhibidores de bomba de protones y la infección por *C. difficile*. También se ha relacionado el uso de inhibidores de bomba y crecimiento de otras bacterias, esta relación según algunos trabajos es dosis dependiente. Algunos autores hablan de la disminución de estos riesgos cuando se utilizan bloqueadores H<sub>2</sub>. Sin embargo la elevación del riesgo es mínima por lo que estos resultados deben ser interpretados con cuidado.

**Neumonía:** la supresión de ácido se asocia a neumonía adquirida en la comunidad y nosocomial. El mecanismo propuesto es por la capacidad de las bacterias en colonizar el tracto gastrointestinal superior por el aumento del pH gástrico producto del uso de estas drogas. También existe el papel relacionado con la inhibición leucocitaria. Laheij y colaboradores consiguieron asociación entre el uso de inhibidores de bomba de protones y neumonía adquirida en la comunidad. Esta relación es dosis dependiente (mayor dosis, mayor riesgo), sin embargo en este estudio no se determinó la presencia previa de enfermedad de reflujo gastroesofágico o enfermedad pulmonar obstructiva crónica. La mayoría de estudios concluyen que existe una elevación del riesgo de sufrir neumonía en pacientes que reciben inhibidores de bomba de protones, sin embargo este riesgo es bajo.

**Hipersecreción de rebote:** una de las consecuencias de la inhibición de la secreción gástrica es la hipergastrinemia, la cual puede llevar a hiperplasia de las células parietales. Esto explica la preocupación en cuanto a la posibilidad de hipersecreción de rebote cuando se suspende el uso de inhibidores de bomba de protones. En el estudio de Reimer y colaboradores con una muestra de 120 pacientes posterior a la administración de Esomeprazol durante 8 semanas, ellos encontraron un aumento de los síntomas de dispepsia y acidez con significación estadística, estos síntomas aparecieron entre 2 y 4 semanas posteriores a suspender el tratamiento. Sin embargo hay que decir que estos síntomas fueron temporales por lo que no debe impedir el uso de estos medicamentos cuando exista una indicación formal para ello.

**Huesos:** Yang y colaboradores en el 2006 publicaron un trabajo interesante sobre el riesgo de fractura de cadera entre pacientes que toman inhibidores de bomba de protones. Ellos identificaron 13566 pacientes con fracturas de cadera que recibieron más de 1 año de tratamiento con inhibidores de bomba de protones. El riesgo parece aumentar con la elevación de la dosis o duración del tratamiento. Otro trabajo demuestra que el riesgo de fractura aumento solo después de terapia mayor a 6 años, otro trabajo dice que el riesgo de fractura aumenta el 30% cuando el tratamiento dura más de 2 años. Sin embargo trabajos recientes en los cuales se estudio la densidad ósea no se encontró diferencia significativa entre el uso de inhibidores de bomba y pacientes controles. Podemos concluir, por lo tanto, de que existe una relación débil entre el uso de estos medicamentos y el riesgo de fractura por lo que se recomienda que los pacientes que ameriten este tratamiento deben recibirlo a la dosis más baja posible, actualmente no se recomienda la administración de calcio o suplementos de vitamina D en estos pacientes.

**Deficiencia de Vitamina B12:** la deficiencia de vitamina B12 puede producir efectos adversos a nivel del organismo. Un estudio reciente demostró la relación entre el uso prolongado de inhibidores de bomba de protones y deficiencia de vitamina B12. Sin embargo estudios recientes en pacientes con duración de tratamiento por encima de 3 años no han demostrado relación entre el consumo de inhibidores de bomba de protones y deficiencia de vitamina B12.

**Efectos colaterales, anafilaxis y alergia:** generalmente estos medicamentos son bien tolerados, los efectos colaterales más frecuentes son dolor de cabeza, estreñimiento, diarrea, mareos y rash cutáneo. En algunos pacientes que desarrollan urticaria se ha demostrado su relación con la inmunoglobulina E. Este tipo de reacciones se han observado con Pantoprazol lo que sugiere un efecto de clase. Otros estudios han descrito la presencia de nefritis intersticial aguda lo que parece ser también un efecto de clase, se produce esta complicación en un número muy bajo de pacientes.

**Embarazo:** el Omeprazol es un medicamento clase C según la FDA, mientras que los otros medicamentos son clase B lo cual implica que posee riesgo cuando se utilizan durante el embarazo. Algunos trabajos han demostrado la asociación entre el uso de inhibidores de bomba de protones y la aparición de asma en hijos de estas madres. El mecanismo propuesto es que según modelos animales la supresión acida incrementa la atopia.

**Bloqueadores H2:** la Cimetidina, Ranitidina y la Famotidina son los medicamentos pertenecientes a este grupo más conocidos. Generalmente son bien tolerados y tienen pocos efectos colaterales (5-8%). Los efectos colaterales se describen con la Cimetidina por ser la que más tiempo tiene utilizándose. El problema se presenta con medicamentos que se sintetizan en la P450 con un rango terapéutico estrecho como la Warfarina, teofilina y Difenilhidantoina. La afinidad que presenta la Ranitidina por la enzima P450 es aproximadamente 1/6 de la Cimetidina, mientras que la Famotidina y la Nizatidina prácticamente no tienen interacciones con la citocromo P450. Un estudio publicado por Yu

y colaboradores muestra que no existe relación entre el uso de estos medicamentos y la densidad ósea o riesgo de fractura. Se ha descrito la presencia de hipersecreción de rebote al suspender el uso de estos medicamentos. No se ha demostrado relación entre el uso de bloqueadores H2 y neumonías, se ha demostrado en algunos trabajos el aumento de la incidencia de diarrea por Clostridium Difficile. Los pocos efectos colaterales se deben particularmente al menor porcentaje de supresión acida descrita para estos medicamentos. Efectos poco frecuentes incluyen hepatotoxicidad y nefritis intersticial aguda. Los pacientes se presentan con fiebre, fatiga, piuria, proteinuria y aumento de la velocidad de sedimentación globular. Todos los pacientes mejoraron tras la suspensión del medicamento. No se han descrito efectos dañinos sobre el feto.

**Agentes procinéticos:** la metoclopramida es un procinético del intestino proximal que produce la liberación de acetilcolina pero también es antagonista de la dopamina a nivel central. Estos efectos anti dopaminérgicos producen reacciones distónicas agudas (0.2-6%) generalmente dentro de las primeras 48 horas de iniciar el tratamiento. Algunas veces se produce disquinesia, síndrome parecido al Parkinson cuando se utiliza por más de 3 meses. La domperidona es un antagonista de los receptores D2 que incrementa la motilidad del intestino superior, puede producir prolongación del intervalo QT pero existen pocos datos acerca de la posibilidad de arritmias ventriculares.

**Medicamentos misceláneos:** el Sucralfato y el Carbonato de Calcio son medicamentos muy comúnmente utilizados y con pocos efectos colaterales. El principal efecto del Sucralfato es la constipación, el efecto del aluminio en pacientes con problemas renales y su capacidad de alterar la biodisponibilidad de otras sustancias como las fluoroquinolonas, bloqueadores H2 y difenilhidantoina. El Carbonato de Calcio puede producir aumento de los niveles de calcio en pacientes con problemas renales.

**Otros:**

Los antiespasmódicos generalmente se utilizan para tratar trastornos de la motilidad intestinal o espasmos del músculo liso (síndrome de intestino irritable), presentan efectos anti colinérgicos sin embargo estos ocurren con poca frecuencia. La Loperamida se utiliza en el tratamiento de la diarrea, en 2 estudios separados tanto en adultos como en niños no hubo diferencias entre este medicamento y el placebo. El efecto más importante del Alosetron es el estreñimiento (20-29%) que es dosis dependiente. Este medicamento fue retirado temporalmente del mercado en el año 2000 por casos raros de constipación e isquemia intestinal que requirió cirugía. Actualmente el medicamento fue reintroducido como droga con prescripción y en estudio de 705 pacientes se presentó una incidencia de 9 al 19% de constipación y un caso de colitis isquémica.

*En resumen la mayoría de los medicamentos nombrados tienen pocos efectos colaterales. Todavía existe mucha controversia en cuanto a la interacción que existe entre el clopídrolgel y los inhibidores de bomba de protones. Los médicos deben conocer el perfil de seguridad de los medicamentos más utilizados en la práctica médica.*

Tomado de: The safety of drugs used in Acid-related Disorders and Functional Gastrointestinal Disorders. Parikh and Howden. Gastroenterol Clin N Am 39 (2010) 529-542.

Revisado por:

Dr. Ivan David Rivas R.

Internista. Gastroenterólogo.

Contacto:

[www.gastromerida.com](http://www.gastromerida.com)