

Serie

Uso Continuo de Inhibidores de la Bomba de Protones

**Estudio Abierto a Largo Plazo: Seguridad y Eficacia de la
Terapia Continua de Mantenimiento con Pantoprazol durante
15 Años en Pacientes con Enfermedad Ácida Péptica Grave**

Alimentary Pharmacology & Therapeutics
36(1):37-47, 2012

Comentario crítico
Dra. Graciela B. Salis



Estudio Abierto a Largo Plazo: Seguridad y Eficacia de la Terapia Continua de Mantenimiento con Pantoprazol durante 15 Años en Pacientes con Enfermedad Ácida Péptica Grave

El pantoprazol es un inhibidor de la bomba de protones empleado para el tratamiento de los pacientes que presentan úlcera gástrica o duodenal. Su administración para la terapia de mantenimiento de los pacientes con enfermedad péptica grave resultó efectiva y bien tolerada.

Introducción y objetivos

El pantoprazol es un inhibidor de la bomba de protones empleado para el tratamiento de los pacientes que presentan úlcera gástrica o duodenal. La eficacia y la seguridad de la droga a corto plazo o ante su empleo durante períodos de hasta 5 años de seguimiento fueron confirmadas en diferentes estudios. De hecho, los inhibidores de la bomba de protones se convirtieron en las drogas de elección para el tratamiento de los pacientes con trastornos ácido pépticos. No obstante, se sugirió que la supresión de la secreción ácida a largo plazo provoca cambios histológicos en la mucosa gástrica que pueden favorecer la aparición de carcinomas. Dichos hallazgos tuvieron lugar en estudios efectuados con animales de experimentación pero no fueron confirmados en estudios clínicos posteriores. En consecuencia, la *Food and Drug Administration* (FDA) no señaló la necesidad de efectuar cambios a la hora de emplear inhibidores de la bomba de protones. Más aún, en estudios clínicos posteriores sobre el empleo a largo plazo de diferentes inhibidores de la bomba de protones no se observaron problemas de seguridad durante un período de hasta 10 años de seguimiento.

En el presente estudio clínico se evaluó la tolerabilidad, la seguridad y la eficacia del tratamiento con pantoprazol durante un período de hasta 15 años de duración en pacientes con enfermedad ácida péptica grave.

Pacientes y métodos

Participaron del estudio sujetos que recibieron tratamiento durante la etapa aguda con pantoprazol durante un período de 4 a 12 semanas con el fin de lograr la resolución de las lesiones gastrointestinales altas. Una vez finalizado dicho período, los pacientes recibieron terapia abierta de mantenimiento con la misma droga durante un lapso de hasta 15 años. El estudio se llevó a cabo en un centro de atención ubicado en Alemania y tuvo una etapa inicial de 10 años seguida por una fase de extensión de 5 años.

El período inicial de estudio de 10 años de duración se llevó a cabo con pacientes de 18 a 80 años con úlcera péptica o esofagitis por reflujo que presentaban resistencia o intolerancia al tratamiento con antagonistas de los receptores histamérgicos tipo 2. También se incluyeron pacientes con úlcera péptica o esofagitis por reflujo que habían sufrido al menos tres recaídas durante los últimos cinco años, con recurrencias posteriores a la cirugía de las complicaciones gastrointestinales o intolerancia al omeprazol.

El tratamiento de la etapa aguda consistió en la administración de 40 mg diarios de pantoprazol durante cuatro semanas. En presencia de curación demostrada mediante endoscopia, se inició la terapia de mantenimiento. En caso de curación incompleta se continuó el tratamiento agudo durante un período adicional

de cuatro a ocho semanas, durante el cual se ajustó la dosis de pantoprazol hasta un máximo de 80 mg/día. Si se lograba la curación durante un lapso de hasta 12 semanas, se continuaba con la inclusión de los pacientes en la fase de mantenimiento a largo plazo. Por el contrario, los pacientes que no alcanzaron la curación a las 12 semanas de tratamiento fueron excluidos del estudio.

La terapia de mantenimiento consistió en la administración de 40 mg/día de pantoprazol. No obstante, se permitió el ajuste de la dosis en un rango de 20 a 120 mg/día según la evolución de los pacientes y el criterio de cada profesional. En presencia de recaídas se continuó el tratamiento o se abandonó el estudio. En la medida de lo posible, la dosis de pantoprazol se mantuvo en 20 o 40 mg/día. Dada la asociación entre la infección por *H. pylori* y la enfermedad ulcerosa péptica, todos los pacientes incluidos en la fase de mantenimiento durante más de 5 años fueron evaluados con el fin de detectar la presencia de ese microorganismo. De ser necesario, se indicó el tratamiento destinado a erradicar dicho agente patógeno.

La fase de extensión de cinco años de duración se aplicó a los pacientes que cumplieron con la etapa inicial de estudio de 10 años de duración y no presentaban complicaciones asociadas con la úlcera péptica, cambios esofágicos generados por enfermedades sistémicas ni síndrome de Zollinger-Ellison. El tratamiento consistió en la administración de una dosis diaria estándar de 40 mg de pantoprazol. No obstante, la dosis se ajustó según las necesidades de cada paciente.

El estudio tuvo por objetivo evaluar la tolerabilidad, la seguridad y la eficacia del tratamiento con pantoprazol durante un período de hasta 15 años en pacientes con úlcera péptica. La fase aguda del estudio tuvo el objetivo de lograr la curación completa de las lesiones gastrointestinales. Dicha curación se definió en presencia de epitelización completa de las úlceras y ausencia total de esofagitis por reflujo. Luego, se evaluó el tiempo transcurrido desde la curación y la recaída. En segundo lugar, se evaluó la presencia de síntomas gastrointestinales cada cuatro semanas durante la fase de curación y cada 3 a 6 meses durante la etapa de mantenimiento. Dado que la eficacia del pantoprazol se corroboró en diferentes estudios efectuados durante la realización de la presente investigación, el objetivo principal de la fase de extensión fue evaluar la tolerabilidad del tratamiento.

Los pacientes fueron evaluados mediante análisis de laboratorio en forma periódica durante los 15 años de estudio. Los parámetros analizados incluyeron el nivel de hemoglobina, el hematocrito, la velocidad de eritrosedimentación, el recuento de eritrocitos, leucocitos y plaquetas y los niveles de sodio, potasio, calcio, bilirrubina, enzimas hepáticas, colesterol y triglicéridos, entre otros. También se valoró el nivel sérico de gastrina en ayunas y se efectuaron endoscopias de esófago, estómago

y duodeno que permitieron además la toma de biopsias. Esto permitió la evaluación histológica para establecer la presencia de gastritis, infección por *H. pylori* y cambios celulares endocrinos. Los eventos adversos fueron registrados según su nivel de gravedad y su asociación causal con el tratamiento farmacológico administrado.

Resultados

En total, 99 pacientes completaron la fase inicial de 10 años de estudio, en tanto que 79 participantes completaron la etapa de seguimiento y 36 individuos recibieron tratamiento durante 15 años. De acuerdo con lo observado al inicio del estudio, 89 pacientes presentaban esofagitis por reflujo, 61 tenían úlceras esofágicas, 66 mostraban úlceras gástricas o duodenales, y en 7 sujetos se observaron úlceras en el sitio de la anastomosis. El tratamiento agudo permitió la curación endoscópica del 88%, el 93% y el 95.8% de los pacientes a las 4, 8 y 12 semanas de seguimiento, respectivamente. Cerca del 50% de los enfermos que alcanzaron la curación presentaron una recaída antes del quinto año de tratamiento. El período promedio transcurrido hasta la aparición de recaídas fue 6.9 ± 0.53 años.

En general, se observó un aumento del porcentaje de pacientes sin sintomatología gastrointestinal durante el primer año de estudio. Dicho porcentaje se estabilizó con posterioridad. Los síntomas evaluados fueron el dolor epigástrico, la acidez, la regurgitación y la sensación de saciedad. Asimismo, durante el estudio, se verificó una disminución del puntaje promedio correspondiente a los síntomas gastrointestinales.

La dosis de pantoprazol que permitió la curación de las lesiones durante la fase aguda del estudio fue de 40 a 80 mg/día. Asimismo, la terapia a largo plazo permitió el mantenimiento de la remisión en la mayoría de los casos, mediante el empleo de dosis de pantoprazol similares a las empleadas durante la etapa aguda. El tratamiento tuvo una duración media de 9.2 ± 5.8 años. El 71.1% de los pacientes presentaron eventos adversos durante el período de 15 años de estudio. El 92.2% de dichos cuadros no se vincularon con el tratamiento, de acuerdo con la opinión del investigador. En cambio, el 3.9% de los cuadros se consideraron posiblemente relacionados con el tratamiento y tres eventos adversos fueron clasificados como "probablemente" o "definitivamente" vinculados con el tratamiento. Dichos cuadros incluyeron edemas periféricos, depresión y glosodinia. Los tres eventos adversos fueron moderados y se resolvieron al interrumpir el tratamiento. En total, tres pacientes abandonaron el estudio debido a la aparición de edemas periféricos, astenia y anemia. Los eventos adversos graves se observaron en el 45.1% de los pacientes y tuvieron una intensidad leve o moderada. No obstante, ninguno de estos cuadros fue definido como probablemente o definitivamente relacionado con el tratamiento. Si bien se registró el fallecimiento de nueve pacientes durante el estudio, ninguno de los casos se relacionó con la droga administrada.

La colonización por *H. pylori* se comprobó en el 57% de los participantes al inicio de la investigación. Dicho porcentaje disminuyó durante el estudio gracias a la administración del tratamiento destinado a erradicar el agente patógeno. El nivel de colonización disminuyó hasta un valor cercano a cero luego de 15 años de estudio. El tratamiento destinado a la erradicación del *H. pylori* se indicó a 33 pacientes y fue exitoso en 27 de ellos. La erradicación exitosa tuvo lugar luego de un período promedio de 10 años. Entre los pacientes que no alcanzaron la erradicación del agente patógeno, también se verificó una disminución significativa del nivel de colonización durante el período de estudio.

Los niveles medios de gastrinemia en ayunas aumentaron hasta alcanzar valores superiores a los normales al final del estu-

dio. Luego de 15 años de seguimiento, los niveles medios de gastrina en plasma en ayunas fueron 320 ± 448 ng/l. No obstante, se verificó un nivel significativo de variación interindividual de dichos valores. Debe destacarse que los pacientes con colonización por *H. pylori* que lograron la erradicación gracias al tratamiento presentaron niveles séricos de gastrina inferiores en comparación con los pacientes que presentaron el agente patógeno a pesar del tratamiento.

La densidad de células tipo enterocromafines en la mucosa gástrica aumentó en forma moderada durante los tres primeros años de tratamiento y se mantuvo estable a partir de ese momento hasta el final de la investigación. No se hallaron diferencias significativas entre los pacientes con resultados positivos o negativos para la detección de *H. pylori*. La infiltración linfoplasmocitaria de la mucosa gástrica disminuyó durante el estudio. En este caso, los valores medios observados al inicio del ensayo fueron superiores entre los pacientes con resultados positivos ante la detección de *H. pylori*, en comparación con los enfermos con resultados negativos. De todos modos, la disminución del nivel de infiltración a lo largo del estudio tuvo lugar en ambos grupos y resultó en la obtención de porcentajes similares de identificación de *H. pylori* una vez finalizado el período de seguimiento.

El nivel promedio de atrofia en el cuerpo gástrico y en el antro pilórico no se modificó significativamente ni fue notorio durante el período de 15 años de estudio. Al analizar el cuerpo gástrico, los niveles de atrofia fueron máximos el tercer año de estudio entre los pacientes con resultados positivos correspondientes a la detección de *H. pylori*, para luego disminuir. En cambio, los pacientes con resultados negativos para *H. pylori* presentaron un nivel bajo de atrofia glandular en el cuerpo gástrico durante los 15 años de estudio. El nivel promedio de atrofia glandular en el antro pilórico disminuyó en forma estable durante el período de estudio en presencia de *H. pylori*. En cambio, en ausencia del agente patógeno, el nivel de atrofia glandular observado en el antro pilórico aumentó hasta el octavo año de seguimiento, para luego disminuir.

La dilatación de las glándulas del cuerpo gástrico fue leve a moderada y no difirió según la presencia o la ausencia de *H. pylori*. El nivel de dilatación aumentó durante el estudio hasta alcanzar una magnitud leve a moderada y se estabilizó el noveno año de tratamiento. Finalmente, la metaplasia intestinal en el cuerpo gástrico fue casi nula al inicio del estudio, tanto en pacientes con resultados positivos para la detección de *H. pylori* como entre aquellos que no presentaron dicho microorganismo. El nivel de metaplasia intestinal en el antro gástrico fue algo mayor que cero al inicio del estudio y disminuyó durante el transcurso de la investigación. Si bien al inicio del estudio el nivel de metaplasia intestinal fue algo superior en presencia de *H. pylori*, la diferencia según la presencia o ausencia de dicho agente fue baja desde el sexto año hasta el final del ensayo.

Discusión

De acuerdo con los resultados obtenidos luego de 15 años, la administración de pantoprazol para la terapia de mantenimiento de los pacientes con enfermedad péptica grave resultó efectiva y bien tolerada. Dicho tratamiento no se asoció con un aumento del riesgo de carcinoma gástrico. En cuanto a la eficacia del tratamiento a largo plazo, casi todos los pacientes tratados con 40 a 160 mg/día de pantoprazol alcanzaron la remisión endoscópica y sintomática y la remisión de la esofagitis por reflujo o la enfermedad ulcerosa recurrente. En general, la curación de las lesiones tuvo lugar durante las primeras cuatro semanas de tratamiento.

La mayoría de las recaídas se observaron durante los primeros cinco años posteriores a la curación. En consecuencia, puede

sugerirse que los pacientes que se mantienen en condiciones de remisión durante los primeros cinco años de evolución tienen pocas probabilidades de recaer. El empleo de dosis elevadas de pantoprazol resultó efectivo en presencia de recaídas. A medida que transcurrió el tratamiento se verificó un alivio de los síntomas gastrointestinales. De hecho, más del 90% de los pacientes no refirieron síntomas durante el período de 15 años de estudio.

La terapia de mantenimiento a largo plazo con pantoprazol fue bien tolerada y resultó segura. Dichos resultados coincidieron con lo informado en estudios anteriores a largo plazo, en los que se observó un nivel adecuado de seguridad y tolerabilidad ante la terapia de mantenimiento con inhibidores de la bomba de protones en pacientes con enfermedad ácida péptica. La probabilidad de hipergastrinemia, hiperplasia de células endocrinas y cambios preneoplásicos asociados con la administración de inhibidores de la bomba de protones se informó en estudios previos. No obstante, no existe información que permita señalar dicho riesgo en seres humanos. De igual modo,

los resultados obtenidos no permiten establecer una asociación entre el tratamiento con pantoprazol a largo plazo y el aumento del riesgo de neoplasias.

Los niveles plasmáticos de gastrina en ayunas observados en el presente estudio ante la administración de pantoprazol a largo plazo coincidieron con lo hallado en estudios sobre el empleo de omeprazol y rabeprazol, entre otros agentes. Concretamente, la terapia a largo plazo con inhibidores de la bomba de protones en general se asoció con niveles séricos de gastrina menores de 250 ng/l. La hipergastrinemia moderada asociada con la administración de pantoprazol afectó la homeostasis epitelial pero no se asoció con transformaciones mucosas relevantes. Además, la erradicación del *H. pylori* se asoció con la regresión de la gastritis durante el tratamiento con pantoprazol.

Conclusión

La terapia de mantenimiento con pantoprazol durante un período de 15 años en pacientes con enfermedad ácida péptica grave resultó efectiva, segura y bien tolerada.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2013
www.sicisalud.com

Título: Estudio Abierto a Largo Plazo: Seguridad y Eficacia de la Terapia Continua de Mantenimiento con Pantoprazol durante 15 Años en Pacientes con Enfermedad Ácida Péptica Grave

Título original: Long-Term, Open-Label Trial: Safety and Efficacy of Continuous Maintenance Treatment with Pantoprazole for up to 15 Years in Severe Acid-Peptic Disease

Autores: Brunner G, Athman C, Schneider A y colaboradores

Fuente: Alimentary Pharmacology & Therapeutics 36(1):37-47, 2012

Comentario crítico

Enfermedad ácido-péptica

Dra. Graciela B. Salis

Gastroenteróloga, Directora del Curso de Posgrado de Gastroenterología, Universidad del Salvador, Buenos Aires, Argentina

En el presente trabajo se evalúa la eficacia y seguridad del pantoprazol a largo plazo en el tratamiento de pacientes con enfermedad ácido péptica. En él se confirma la eficacia de los inhibidores de la bomba de protones (IBP) en lograr la curación de las lesiones activas, así como su utilidad en el tratamiento de mantenimiento en las enfermedades ácido pépticas, con escasos eventos adversos en un plazo de hasta 15 años.

Desde el advenimiento de los IBP, hace más de 25 años, comenzaron a aparecer advertencias sobre posibles eventos adversos que limitaron su uso. Las ventas de IBP en el mundo superaron los 13 600 millones de dólares en 2009. El riesgo de efectos adversos leves asociados con este tipo de fármacos es del 1% al 3%, sin diferencias entre los distintos IBP. Los más comunes son: cefaleas, diarrea y dolor abdominal. El efecto adverso más grave, si bien inusual, es la nefritis intersticial que, si no es advertida a tiempo, puede llevar a insuficiencia renal aguda. Aunque se considera que los IBP son unos de los fármacos más seguros en gastroenterología, los informes de algunos efectos adversos llevaron a la FDA a incluir a estos medicamentos en un listado de drogas con advertencia de cuidados en su indicación. Los efectos adversos referidos han sido variados e incluyen desde interacciones con otros fármacos, mayor predisposición a infecciones, alteraciones en el metabolismo óseo, déficit de absorción de vitaminas y minerales y reacciones de hipersensibilidad.

El uso prolongado de estas drogas puede provocar: 1) hipoclorhidria prolongada que puede determinar déficit de absorción de Ca, Mg, Fe, vitamina B₁₂ e infecciones intestinales; 2) hipergastrinemia que puede tener efecto sobre las glándulas paratiroides y las células enterocromafines de la mucosa gástrica; 3) interacción con otros fármacos que se metabolizan a través del sistema enzimático citocromo P450; 4) reacciones de hipersensibilidad.

En lo que respecta a cada uno de estos posibles eventos adversos, se puede señalar que no existe suficiente información para afirmar que el uso prolongado de IBP se asocie con pérdida de la densidad mineral ósea o predisponga a fracturas relacionadas con osteoporosis. Por lo tanto, no se debe suspender el tratamiento cuando la indicación es la adecuada. Asimismo, no es necesario un control sobre el metabolismo óseo sólo por el hecho de estar recibiendo tratamiento con IBP, o la indicación de suplementos cálcicos por estar el paciente medicado con estos fármacos. Hay informes aislados de hipomagnesemia vinculada con la ingesta de IBP. La asociación es extremadamente rara, y sólo debe ser tenida en cuenta si se presentan síntomas. Sólo sería necesario controlar los niveles de magnesio en aquellos pacientes con riesgo de hipomagnesemia, ya sea por déficit de absorción a nivel intestinal o por aumento

en la excreción renal. En cuanto a la vitamina B₁₂, su absorción es dependiente de la acidez gástrica, por lo que el uso crónico de IBP podría determinar una disminución en ésta. Los datos publicados son contradictorios y no concluyentes, por lo que se necesitan trabajos prospectivos para determinar si existe alguna relación entre el bloqueo de la secreción inducida por los IBP y el probable déficit de absorción de la vitamina B₁₂.

En relación con las interacciones con otros fármacos que se metabolizan por la vía del sistema enzimático citocromo P450, se destaca el clopidogrel, una prodroga que, para actuar, debe activarse por un proceso mediado por las enzimas CYP2C19 y CYP3A4 del sistema mencionado. Esta vía metabólica compartida hace posible la hipótesis de que la competitividad por las enzimas lleve a una reducción en la actividad del clopidogrel. Si bien en 2009 la FDA sugirió no asociar IBP con clopidogrel, en forma contemporánea las Sociedades Norteamericanas de Gastroenterología y de Cardiología llegaron a un consenso apoyando el uso combinado de estas drogas en pacientes en los que está indicada la terapia antiagregante plaquetaria y con riesgo aumentado de eventos adversos gastrointestinales. Recientemente se observó que el dexlansoprazol no disminuye la efectividad terapéutica del clopidogrel. También el pantoprazol, que es menos inhibidor de la CYP2C19, podría asociarse con el uso de clopidogrel.

Se ha mencionado la posible asociación entre uso de IBP y distintas infecciones como neumonía, diarrea por *C. difficile*, diarrea del viajero, sobredesarrollo bacteriano en el intestino delgado y peritonitis bacteriana espontánea en pacientes cirróticos descompensados. Para ninguno de estos eventos hay información contundente, pero se recomienda prescribir IBP en los casos en que estén formalmente indicados y estar alerta a la aparición de síntomas de probables eventos adversos.

Si bien en algunos trabajos se describe un aumento de las células enterocromafines de la mucosa gástrica, no se ha observado en seres humanos la aparición de tumores carcinoides. La ingesta de IBP se asocia con aumento de pólipos fúndicos hiperplásicos, sin riesgo de malignización.

Conclusión

Los IBP se asocian con efectos adversos. Si bien estos son raros y en algunos casos vinculados con idiosincrasia (hipomagnesemia y nefritis intersticial), deben ser tenidos en cuenta y puestos en perspectiva considerando el gran número de pacientes que actualmente reciben este tratamiento. Debería revisarse en cada caso la real necesidad de indicación de uso prolongado de estos fármacos, ya que se considera que alrededor del 60% de las prescripciones de IBP, principalmente en atención primaria, es inapropiado.