

Eduardo Palencia-Herrejón¹,
Beatriz Sánchez Artola²,
Ismael Escobar Rodríguez³,
María Luisa Gómez-Lus Centelles⁴

Inhibidores de la bomba de protones y riesgo de infección

¹Servicio de Medicina Intensiva, Hospital Infanta Leonor, Madrid

²Servicio de Medicina Interna, Hospital Infanta Leonor, Madrid

³Servicio de Farmacia, Hospital Infanta Leonor, Madrid

⁴Cátedra de Microbiología Médica, Universidad Complutense de Madrid

RESUMEN

Los fármacos antisecretores gástricos, y en especial los inhibidores de la bomba de protones, se encuentran entre los fármacos más usados tanto en el medio ambulatorio como en el hospital, y su prescripción no siempre se ajusta a las indicaciones establecidas. Existen datos experimentales que sugieren que la inhibición de la secreción ácida gástrica y los efectos de estos fármacos sobre el sistema inmune pueden favorecer la aparición de infecciones. En los últimos años se han publicado un número de estudios observacionales que encuentran una asociación independiente entre el uso de inhibidores de la bomba de protones y un riesgo aumentado de infecciones gastrointestinales, incluyendo las causadas por *Clostridium difficile*, y de neumonía comunitaria y nosocomial. En esta revisión se discute la evidencia existente, se plantean los posibles mecanismos patogénicos implicados y se presentan recomendaciones para la investigación futura y la práctica clínica actual.

Palabras clave: Inhibidores de la bomba de protones, Infecciones gastrointestinales, Infecciones respiratorias.

Proton pump inhibitors and infection risk

ABSTRACT

Gastric antisecretory drugs, especially proton pump inhibitors, are among the most used drugs both in ambulatory and hospital settings, and prescription does not always follow approved indications. Experimental data suggest that gastric acid inhibition and the effects of proton pump inhibitors on the immune system can promote the development of infections. In recent years a number of observational studies have found an

independent association between the use of proton pump inhibitors and an increased risk of gastrointestinal infections, including those caused by *Clostridium difficile*, and community and nosocomial pneumonia. This review discusses the current evidence, raises the potential pathogenic mechanisms involved and makes recommendations for current clinical practice and future research.

Keywords: Proton pump inhibitors, Gastrointestinal infections, Respiratory infections.

INTRODUCCIÓN

Se ha señalado que más de la mitad de los fármacos que entran en el mercado producen efectos adversos graves que sólo se detectan después de su comercialización¹. La mayoría de los ensayos clínicos que evalúan la eficacia de un fármaco no proporcionan suficiente información sobre sus efectos adversos, lo que impide valorar adecuadamente la relación beneficio/riesgo de muchos tratamientos². La población se ve así expuesta a un riesgo alto, aunque difícil de cuantificar, de presentar efectos adversos importantes asociados al uso de medicamentos. Si un fármaco aumenta la incidencia de procesos frecuentes, como son las infecciones respiratorias o gastrointestinales, ese riesgo es improbable que se detecte hasta que haya habido millones de personas que han recibido el fármaco³.

La evidencia científica sobre la eficacia y seguridad de los medicamentos para su uso en humanos proviene tanto de los ensayos clínicos como de los estudios observacionales. Los ensayos clínicos aleatorizados aportan el mayor nivel de evidencia para evaluar la eficacia de una intervención terapéutica, al estar por su diseño libres de sesgos. Pero en lo que respecta a los efectos adversos, pocas veces tienen la potencia estadística necesaria para su identificación⁴, y casi nunca se les presta toda la atención que merecen².

Por el contrario, los estudios observacionales plantean una problemática diferente: encuentran a menudo la asociación entre un determinado factor de riesgo y un desenlace desfavorable, pero ello no prueba que exista una relación causa-efecto entre ambos, ya que es difícil descartar que dicha asociación se deba a variables de confusión no controladas.

Correspondencia:
Eduardo Palencia Herrejón
Jefe de Servicio de Medicina Intensiva
Hospital Infanta Leonor, Madrid
C/ Gran Vía del Este nº 80. 28031, Madrid, España
Correo electrónico: palenciah@gmail.com

El problema se agrava por el hecho de que muchos medicamentos se emplean tras su comercialización para indicaciones no aprobadas, o en poblaciones no bien representadas en los ensayos clínicos, como los ancianos o los sujetos con comorbilidades, que tienen un riesgo mayor de presentar efectos adversos graves; todas estas circunstancias comprometen la relación beneficio-riesgo de muchos fármacos.

Incluso un riesgo ligero de efectos adversos puede suponer un problema de salud importante cuando el fármaco en cuestión se usa ampliamente. Esto puede ocurrir con los inhibidores de la bomba de protones (IBP), una de las familias de fármacos más usadas tanto en el medio ambulatorio como en el hospitalario. En los últimos años se ha multiplicado su uso, en muchos casos de forma inadecuada, y han aparecido algunos estudios que sugieren que los fármacos supresores de la acidez gástrica en general, y los IBP en particular, se asocian a un riesgo aumentado de infecciones. Si éste fuera el caso, el impacto de este efecto adverso sobre la salud pública podría ser muy importante.

En el presente trabajo revisamos las bases fisiopatológicas potencialmente implicadas en el aumento del riesgo de infecciones producido por los IBP, y analizamos los estudios observacionales y ensayos clínicos que han estudiado dicha asociación.

INHIBIDORES DE LA BOMBA DE PROTONES

Los IBP constituyen un grupo de fármacos de uso ambulatorio y hospitalario, empleados para la profilaxis y el tratamiento de distintos procesos. Forman parte de un grupo terapéutico más amplio, los fármacos antiseoretos gástricos

Tabla 1	Principales fármacos antiseoretos gástricos
Inhibidores de la bomba de protones	Esomeprazol Lansoprazol Omeprazol Pantoprazol Rabeprazol
Antagonistas de los receptores H ₂ de la histamina	Cimetidina Famotidina Ranitidina

(FAG), entre los que se cuentan también los antagonistas de los receptores H₂ de la histamina (ARH₂).

La principal indicación preventiva de los IBP es la profilaxis de la toxicidad gastroduodenal por analgésicos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) o por antiagregantes plaquetarios. Ambos grupos de fármacos, por razones diferentes, son ampliamente prescritos en la práctica clínica actual. Un número elevado de pacientes con estos tratamientos presentan síntomas dispépticos, asociados a erosiones o ulceraciones del tracto di-

gestivo alto⁵, y un porcentaje menor pero importante (el 1-2% anual) desarrolla complicaciones gastrointestinales graves (úlceras gastroduodenales complicadas, hemorragia, perforación u obstrucción al vaciado gástrico)⁶.

Actualmente están bien definidos los factores de riesgo gastrointestinal que justifican la indicación profiláctica de los IBP. Así, para la prevención de la gastropatía por AINE los principales factores de riesgo son la edad superior a 60-65 años, los antecedentes de úlcera péptica, hemorragia gastrointestinal o perforación, la terapia concomitante con anticoagulantes (incluido el ácido acetilsalicílico a dosis bajas) o glucocorticoides orales, la presencia de comorbilidades graves (cardiovasculares, renales o hepáticas, hipertensión, diabetes) y el tratamiento prolongado con AINE a dosis máximas⁷. El riesgo de aparición de reacciones adversas gastrointestinales causadas por AINE ante un perfil de riesgo determinado depende además de la duración del tratamiento⁸, y del tipo de AINE y la dosis empleados⁹.

En el caso de la indicación de gastroprotección en pacientes tratados con ácido acetilsalicílico, tienopiridinas o la asociación de ambos, también hay evidencia sólida de la necesidad de la profilaxis en pacientes con factores de riesgo asociados¹⁰.

Por su parte, las indicaciones terapéuticas de los FAG son la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) y la enfermedad péptica. Los IBP son más potentes antiseoretos gástricos que los ARH₂, siendo superiores a éstos en la ERGE grave, el síndrome de Zollinger-Ellison y la úlcera péptica asociada a *Helicobacter pylori*^{11,12}.

Los FAG en general, y los IBP en particular, se encuentran entre los fármacos más prescritos, tanto en el ámbito ambulatorio como hospitalario. En 2008, omeprazol fue el principio activo de mayor consumo en el Sistema Nacional de Salud, con más de 45 millones de envases prescritos, un incremento del 14% con respecto al año anterior, y pantoprazol fue el quinto, con más de 5 millones y medio de envases y un aumento del 10% con respecto al 2007¹³. El consumo de IBP en España casi se ha quintuplicado entre 2000 y 2008, siendo en este último año de 97 dosis diarias definidas por 1.000 habitantes y día¹⁴. Diversos estudios han encontrado que entre un 20 y un 73% de las prescripciones de IBP en nuestro país son inadecuadas, no ajustadas a las indicaciones establecidas¹⁵⁻¹⁸.

IBP Y RIESGO DE INFECCIÓN

1. pH gástrico y supervivencia bacteriana

La acidez gástrica supone una ventaja evolutiva para la prevención de infecciones¹⁹. El ácido clorhídrico posee una potente y rápida actividad bactericida. Aunque la sensibilidad es distinta en las diversas especies bacterianas, que son capaces de desarrollar tolerancia e incluso verdaderos mecanismos de resistencia, la mayoría de las especies patógenas mueren tras permanecer un corto lapso de tiempo expuestas al pH gástrico habitual²⁰.

En el 50% de los pacientes tratados con inhibidores de la secreción ácida durante tiempo prolongado se detecta sobrecrecimiento de microorganismos que no forman parte de la flora habitual²¹, como sucede en los pacientes con gastritis atrófica, gastrectomías parciales o gastroenterostomías, en los que se encuentra aumentado el recuento bacteriano luminal. En los pacientes críticos en tratamiento con antiácidos hay una relación directa entre el grado de alcalinización y el inóculo gástrico de bacilos gramnegativos; esto mismo se ha observado en pacientes con nutriciones enterales no acidificadas, incluso sin recibir concomitantemente antiácidos²², y en los que padecen reflujo biliar significativo.

2. Efecto inmunosupresor de los antisecretores gástricos

Hay datos experimentales que sugieren que los fármacos antisecretores gástricos tienen efectos supresores o moduladores del sistema inmunitario. In vitro, los IBP inhiben la quimiotaxis de forma irreversible y dependiente de dosis, así como la capacidad de adherencia y la degranulación neutrofílica^{23,24}, y poseen un efecto proapoptótico^{25,26}.

En voluntarios sanos, los efectos deletéreos sobre la actividad bactericida de los neutrófilos se aprecian incluso tras una única dosis de 40 mg de omeprazol administrada por vía oral²⁷. Los IBP reducen la capacidad oxidativa de los neutrófilos, y por un mecanismo dependiente de dosis disminuyen la acción citolítica o causan la apoptosis de las células natural killer, los linfocitos T citotóxicos y otras células^{28,31}. Se ha descrito una acción inhibitoria sobre la activación de STAT6 mediada por IL-4 e IL-13³², en la que se ha querido ver una causa adicional a la antisecretora para el efecto beneficioso de los IBP en el asma. Se desconoce la relevancia clínica de estos efectos comprobados experimentalmente, pero desde el punto de vista teórico es plausible que puedan llegar a tener relevancia clínica, y de hecho algunos autores han intuido una utilidad de los mismos como inmunomoduladores.

IBP Y RIESGO DE INFECCIONES ENTÉRICAS

En los últimos años se ha producido un aumento en la incidencia de infecciones por *Clostridium difficile* de proporciones epidémicas. Se ha destacado que este aumento ha coincidido cronológicamente con el sobreuso de los IBP³³. Ya en la década de los 80 se apuntó la posibilidad de una relación entre la hipoclorhidria y *C. difficile*³⁴. Estudios epidemiológicos^{35,39} y modelos animales⁴⁰ han sugerido que el uso de los IBP puede ser⁴¹ un factor de riesgo para sufrir diarrea por *C. difficile*^{42,43}, tanto en el medio hospitalario^{35,38,39} como en el ámbito comunitario^{36,37}, y también para la recurrencia de la misma tras un tratamiento correcto⁴¹, aunque hay estudios en sentido contrario, que o no encuentran mayor riesgo de enfermedad por *C. difficile*⁴²⁻⁴³, o lo encuentran de pequeña magnitud⁴⁴. Leonard et al.⁴⁵ en su metanálisis de estudios observacionales concluyen que existe un aumento del riesgo de infección por *C. difficile* asociado al uso de antisecretores gástricos (OR 1,95; IC 95% 1,48-2,58), que es

más marcado con los IBP (OR 2,05; IC 95% 1,47-2,85) que con los ARH2 (OR 1,48; IC 95% 1,06-2,06).

Dos estudios recientes confirman esta asociación, y aportan datos esclarecedores sobre una relación causa-efecto. En un estudio de cohortes farmacoepidemiológico realizado sobre más de 100.000 altas hospitalarias⁴⁶, se encuentra una relación progresiva entre la intensidad del tratamiento antiácido y el riesgo de infección por *C. difficile* (OR 1,53 para ARH2; OR 1,74 para el uso diario de IBP en dosis única y OR 2,36 para el uso diario de IBP en dosis múltiple); esta relación dosis-efecto da credibilidad a la existencia de un nexo de causalidad entre ambos. Por su parte, Linsky et al.⁴⁷ en un estudio de cohortes de cinco años de duración evalúan el riesgo de recurrencia de la infección por *C. difficile* asociado al uso de IBP. Entre más de 1.000 pacientes con infección tratada por dicho microorganismo, el 45% recibieron tratamiento concomitante con IBP en los 14 días siguientes al diagnóstico de la infección. La recurrencia de la infección fue más frecuente entre los pacientes que recibían IBP (25% frente a 18%). En el análisis multivariante, el riesgo de recurrencia fue mayor entre los que recibían IBP con respecto a los que no los recibían (Hazard Ratio ajustada HRa 1,42 (1,11-1,82)), y esta asociación fue más marcada entre los mayores de 80 años y entre los que recibieron tratamiento antibiótico durante el seguimiento distinto al dirigido a la infección por *C. difficile*.

La patogenia de la asociación entre el uso de IBP y un mayor riesgo de infección por *C. difficile* no está del todo aclarada. Se ha postulado que el ácido no es capaz de eliminar la forma esporulada (o de resistencia) de este microorganismo⁴⁸; por ello en los últimos años se ha investigado el papel patogénico de la forma vegetativa de *C. difficile*⁴⁹, que sí es inhibida al pH gástrico fisiológico pero que resiste a pH iguales o superiores a 5. En modelos experimentales se ha observado que dicha forma vegetativa es capaz de sobrevivir en el medio externo (siempre que las superficies estén húmedas) más tiempo del esperable (al menos 3 horas), lo que permitiría la diseminación horizontal de la misma. Además, aunque es cierto que las esporas sobreviven a pH ácido, ello sucede en condiciones in vitro, mientras que en condiciones reales existen otros factores que pueden actuar y conseguir una acción esporicida.

También existe evidencia clínica y experimental de un mayor riesgo de otras infecciones entéricas distintas de las causadas por *C. difficile* con el uso de antisecretores gástricos. En un modelo experimental de infección tras cirugía transgástrica en ratas, se encontró una mayor frecuencia de colonización peritoneal y formación de abscesos en los animales pretratados con IBP⁵⁰. En ratones modificados genéticamente para ser deficientes en H⁺-K⁺-ATPasa⁵¹ se ha observado que la administración oral de diversas enterobacterias o anaerobios se sigue de infección entérica con mayor frecuencia que en animales normoclorhídricos.

La supresión ácida continuada favorece el sobrecrecimiento bacteriano en el intestino delgado. En ensayos clínicos se ha apreciado que más del 50% de los pacientes tratados con IBP lo presentan comparados con los controles^{52,53}. Esta población bac-

teriana habitualmente está integrada por coliformes y anaerobios.

Leonard et al.⁴⁵ también encuentran en su metanálisis una asociación entre el uso de antiseoretos gástricos y otras infecciones entéricas distintas de las causadas por *C. difficile* (OR 2,55; IC 95% 1,53-4,26), de nuevo más acusada con los IBP (OR 3,33; IC 95% 1,84-6,02) que con los ARH2 (OR 2,03; IC 95% 1,05-2,93). Canani et al.⁵⁴ estudian de forma prospectiva la influencia de la toma de antiseoretos en la aparición de neumonía comunitaria y gastroenteritis en una cohorte de pacientes pediátricos con reflujo gastroesofágico, encontrando también en este segmento de edad un aumento del riesgo.

García-Rodríguez et al.⁵⁵ en un estudio de casos y controles encuentran una asociación entre el uso de IBP (pero no de ARH2) y la aparición de infecciones entéricas, sobre todo por *Salmonella* y *Campylobacter* (RR 3,0; IC 95% 2,5-3,7 para omeprazol y RR 2,1; IC 95% 1,4-3,0 para lansoprazol), con independencia de la duración del tratamiento.

También se ha propuesto una relación entre los IBP y la incidencia de peritonitis bacteriana espontánea en pacientes cirróticos, con resultados opuestos en dos recientes estudios retrospectivos^{56,57}.

USO DE IBP Y RIESGO DE NEUMONÍA

La relación entre el uso de protectores gástricos y el riesgo de neumonía se ha estudiado en los últimos treinta años en una población con un perfil muy definido: los pacientes críticos ingresados en Unidades de Cuidados Intensivos (UCI) y conectados a ventilación mecánica⁵⁸⁻⁶³, en los que se han empleado distintas medidas profilácticas para evitar la hemorragia digestiva secundaria a lesiones agudas del tracto digestivo superior (esófago distal, estómago y duodeno), denominadas genéricamente "úlceras de estrés". Los estudios sobre la patogénesis de la neumonía asociada a ventilación mecánica (NAV) mostraron que en los pacientes críticos los patógenos intestinales colonizan la mucosa orofaríngea y el contenido gástrico, y lo hacen con mayor frecuencia e intensidad cuando se emplean agentes alcalinizantes^{64,65}. Los microorganismos que colonizan el tracto digestivo superior pueden tener acceso a las vías respiratorias inferiores a través de aspiraciones macro o microscópicas y causar infección, lo que se verá facilitado por cualquier factor que altere los mecanismos de defensa de la vía aérea, como la intubación traqueal y la propia ventilación mecánica, el uso de fármacos sedantes o las alteraciones motoras y sensitivas de la faringe y la laringe, o que favorezca la regurgitación o el vómito, como el uso de sonda nasogástrica, el mayor volumen gástrico residual, o el uso de fármacos que retrasan el vaciado gástrico, como los opiáceos o la dopamina.

La importancia de la colonización gástrica y su relación con la colonización orofaríngea como fuente de neumonía nosocomial no epidémica no está del todo aclarada. Se sabe que la principal vía de adquisición de la neumonía nosocomial, incluida la NAV, es la aspiración de la flora orofaríngea; aunque en ocasiones es la flora gástrica la que gracias al reflujo alcanza la orofaringe, la colonización orofaríngea no siempre se acom-

paña de colonización gástrica, o ambas no contienen los mismos microorganismos. Por este motivo se considera que tanto el estómago como el intestino tienen un papel secundario como reservorios bacterianos, pero no son el origen primario en la mayoría de las infecciones nosocomiales respiratorias⁶⁶.

Por otra parte, la relevancia de la reducción de la acidez gástrica en el desarrollo de NAV no se ha podido demostrar. El principal ensayo clínico al respecto⁶⁷, con 1.200 pacientes incluidos, no encontró diferencias en la incidencia de NAV entre los enfermos tratados con sucralfato - que aumenta mínimamente el pH - y ranitidina, que eleva el pH, aunque en menor medida que los IBP.

Lin et al.⁶⁸ llevaron a cabo un metanálisis de siete ensayos clínicos que comparaban la eficacia de IBP y ARH2 en la profilaxis de la hemorragia digestiva en pacientes críticos ingresados en la UCI, sin encontrar diferencias entre ambos grupos de fármacos en el riesgo de neumonía (diferencia de riesgo 0,00; IC 95% -0,04-0,05).

Fuera del ámbito de los Cuidados Intensivos, otro metanálisis de ensayos clínicos ha evaluado la asociación entre el uso de IBP y el riesgo de infecciones respiratorias, sin encontrar significación estadística (OR 1,4; IC 95% 0,9-2,4; P = 0,17)⁶⁹.

Ambos metanálisis sólo incluyeron datos extraídos de ensayos clínicos que habían sido diseñados para evaluar la eficacia gastroprotectora de estos fármacos, pero no el riesgo de efectos adversos, e ignoran un importante número de estudios de cohortes y de casos y controles publicados en los últimos años. A continuación exponemos los resultados de los principales estudios observacionales que han evaluado directamente la asociación entre el uso de fármacos antiseoretos gástricos y el riesgo de neumonía, tanto en el ámbito hospitalario como comunitario.

En 2004 Laheij et al.⁷⁰ examinaron la asociación entre el uso de fármacos supresores de la secreción gástrica y la neumonía adquirida en la comunidad (NAC) en un estudio de cohortes. De una población de estudio de 364.683 individuos, 5.551 desarrollaron neumonía. La incidencia de NAC en el grupo que recibió antiseoretos gástricos fue de 2,45 por 100 personas y año frente a 0,6 en el grupo que no los recibió. El riesgo de desarrollar neumonía entre los consumidores actuales de IBP en comparación con los que habían dejado de tomarlos fue de 1,9 (IC 95% 1,4-2,6). Resultados similares se observaron con los consumidores de ARH2, que también tuvieron un mayor riesgo de desarrollar neumonía comparado con los que habían dejado de dicho tratamiento (OR 1,6; IC 95% 1,1-2,5). Entre los consumidores de IBP, el riesgo de presentar neumonía fue dosis dependiente.

Gulmez et al.⁷¹ evaluaron el riesgo de NAC asociado al uso de IBP en un estudio que comparó 7.642 casos de NAC con 34.176 controles, encontrando que el uso actual de IBP se asoció con un mayor riesgo de neumonía (OR 1,5; IC 95% 1,3-1,7), mientras que no se encontró asociación con el uso anterior de IBP ni con el uso actual de ARH2. El inicio reciente del tratamiento con IBP (en los 7 días previos) tuvo una fuerte asociación con el riesgo de NAC (OR 5,0; IC 95% 2,1-11,7), mientras que el riesgo fue inferior cuando el tratamiento se había iniciado tiempo atrás (OR 1,3; IC 95% 1,2-1,4). Contrariamente a lo que pudiera suponerse, los individuos

Tabla 2		IBP y riesgo de neumonía
Estudio (diseño)	Desenlace	Efecto *
Laheij 2004 ⁷⁰ (casos y controles anidados en una cohorte)	Neumonía adquirida en la comunidad	IBP: RR 1,89 (1,36-2,62) ARH2: RR 1,63 (1,07-2,48)
Gulmez 2007 ⁷¹ (casos y controles)	Neumonía adquirida en la comunidad	IBP: OR 1,5 (1,3-1,7) ARH2: OR 1,1 (0,8-1,3)
Sultan 2008 ⁶⁹ (metanálisis de ensayos clínicos)	Infección respiratoria adquirida en la comunidad	IBP: OR 1,42 (0,86-2,35)
Sarkar 2008 ⁷² (casos y controles anidado)	Neumonía adquirida en la comunidad	IBP: OR 1,02 (0,97-1,08)
Rodríguez 2009 ⁷³ (casos y controles)	Neumonía adquirida en la comunidad	IBP: RR 1,16 (1,03-1,31) ARH2: RR 0,98 (0,80-1,20)
Herzig 2009 ⁷⁴ (cohortes)	Neumonía adquirida en el hospital (excluida UCI)	IBP: OR 1,3 (1,1-1,4) ARH2: OR 1,2 (0,98-1,4)
Miano 2009 ⁷⁵ (cohortes retrospectivo)	Neumonía nosocomial en pacientes de UCI	Famotidina frente a ranitidina: OR 2,7 (1,1-6,7)
Roughead 2009 ⁷⁶ (cohortes retrospectivo)	Hospitalización por neumonía en pacientes de más de 65 años	IBP: RR 1,16 (1,11-1,22)
Eurich 2010 ⁷⁷ (casos y controles anidado)	Neumonía recurrente en pacientes de más de 65 años	IBP o ARH2: OR 1,5 (1,1-2,1)
Lin 2010 ⁶⁸ (metanálisis de ensayos clínicos)	Neumonía adquirida en la UCI	IBP frente a ARH2**: DR 0,00 (-0,04-0,05)

* Efecto: Odds Ratio (OR) o Rate Ratio (RR) ajustados, con IC 95%. Cifras superiores a 1 indican un riesgo aumentado de neumonía en los pacientes tratados con IBP o ARH2 con respecto a los que no recibieron ninguno de ambos fármacos.

** Diferencia de riesgo (DR)

más jóvenes (los menores de 40 años) tuvieron mayor relación entre IBP y neumonía que los de mayor edad.

Sarkar et al.⁷² compararon 80.066 casos de NAC frente a 799.881 controles, encontrando también que el inicio reciente del tratamiento con IBP se asocia a un incremento del riesgo de presentar neumonía, pero no así el uso de larga duración. El riesgo de neumonía fue máximo cuando los IBP se habían iniciado en los dos días previos (OR 6,5; IC 95% 4,0-10,8), y disminuyó cuando el inicio era en los siete (OR 3,8; IC 95% 2-7-5,4) y catorce días previos (OR 3,2; IC 95% 2,5-4,2), para hacerse no significativo después.

Rodríguez et al.⁷³ en un reciente estudio de 7.297 casos y 9.993 controles observan sólo un pequeño aumento en el riesgo de NAC asociado al uso de IBP, pero no al de ARH2. El riesgo de neumonía se objetivó solo en los pacientes que habían iniciado el tratamiento con IBP en los últimos 12 meses, especialmente con dosis altas. El riesgo fue mayor cuando la indicación de los IBP fue por enfermedad péptica, y menor cuando los IBP se prescribieron por ERGE o como profilaxis por el uso de AINE.

Herzig et al.⁷⁴, en un estudio prospectivo de cohortes con 63.878 pacientes hospitalizados, encuentran que el 52% recibieron tratamiento con fármacos supresores de la secreción ácida durante su hospitalización, presentando neumonía el 4,9% frente al 2% de los que no recibieron dichos fármacos. La Odds Ratio ajustada de neumonía adquirida en el hospital fue del 1,3 (IC 95% 1,1-1,4). La asociación fue significativa para los inhibidores de la bomba de protones, pero no para los antagonistas de los receptores H2.

Miano et al.⁷⁵ realizaron un estudio retrospectivo en una UCI quirúrgica, comparando el riesgo de neumonía nosocomial de los 377 pacientes que recibieron tratamiento con pantoprazol y los 457 que fueron tratados con ranitidina. Se produjo neumonía en el 9,3% de los pacientes tratados con pantoprazol frente al 1,5% de los tratados con ranitidina (OR 6,6; IC 95% 2,9-14,9). Después de construir un índice de propensión de recibir tratamiento con omeprazol a partir de 23 covariables, el riesgo de neumonía persistió para los pacientes que recibieron pantoprazol (OR 2,7; IC 95% 1,1-6,7; P = 0,03).

Roughead et al.⁷⁶ encontraron en un estudio de cohortes retrospectivo de pacientes de 65 o más años de edad una aso-

ciación independiente entre el uso de IBP y el riesgo de hospitalización por neumonía (RR 1,16; IC 95% 1,11-1,22).

Eurich et al⁷⁷. en un estudio de casos y controles anidado en una cohorte estudiaron pacientes de más de 65 años de edad que fueron dados de alta hospitalaria tras presentar una neumonía, para evaluar el riesgo de recurrencia. Los casos, 248 pacientes con neumonía recurrente, fueron comparados con 2.476 controles. Presentaron neumonía el 12% de los que recibían inhibidores de la secreción ácida frente al 8% de los controles (OR 1,5; IC 95% 1,1-2,1). Sin embargo, el riesgo se dio exclusivamente entre los pacientes que iniciaron el tratamiento tras el alta hospitalaria (OR ajustada 2,1; IC 95% 1,4-3,0), mientras que los que llevaban recibiendo el tratamiento largo tiempo no presentaron un riesgo aumentado.

CONCLUSIONES

Los FAG, y en especial los IBP, se encuentran entre los medicamentos más usados en la actualidad, tanto en el hospital como en la comunidad, a menudo con indicaciones cuando menos dudosas. La inhibición de la acidez gástrica se asocia a sobrecrecimiento bacteriano, tanto en el estómago como en el resto del tracto gastrointestinal. Los IBP pueden alterar la función inmune. A través de éstos u otros mecanismos, el uso de IBP puede conducir a un riesgo aumentado de infecciones gastrointestinales y respiratorias. Estas infecciones constituirían una modalidad de infecciones asociadas a los cuidados sanitarios, no identificada expresamente como tal hasta la fecha.

Numerosos estudios observacionales han encontrado en los últimos años que el uso de fármacos supresores de la secreción ácida se asocia de manera independiente con un mayor riesgo de desarrollar infección por *C. difficile* y otras infecciones gastrointestinales, neumonía adquirida en la comunidad y neumonía hospitalaria. En dichos estudios, el aumento del riesgo es más pronunciado con los IBP que con los ARH2, lo que sugiere la existencia de una relación dosis-efecto, consistente con la mayor potencia antisecretora de los IBP.

La plausibilidad biológica y la relación dosis-efecto añaden credibilidad a la existencia de causalidad en la asociación existente entre uso de fármacos antisecretores y riesgo de infección, pero también es posible que ésta se deba a un insuficiente control de las variables de confusión. El hecho de que la relación entre IBP y neumonía se haya encontrado sobre todo con la prescripción reciente de estos fármacos, más que con su uso continuado, sugiere que los IBP se emplean en situaciones en que el riesgo de infección ya se encuentra aumentado por otros motivos, y su papel podría ser el de actuar como factor de riesgo adicional.

Por su parte, se han publicado dos metanálisis de ensayos clínicos que evalúan el riesgo de neumonía en relación al uso de fármacos inhibidores de la secreción ácida, uno en enfermos ambulatorios y otro en Cuidados Intensivos, sin encontrar diferencias de riesgo. Los ensayos clínicos incluidos en dichos estudios habían sido diseñados no para estudiar el riesgo de neumonía, sino el de hemorragia digestiva.

Para poder asegurar que los IBP aumentan el riesgo de infecciones sería necesario realizar ensayos clínicos que evaluaran directamente esta hipótesis, lo cual presenta dificultades prácticas obvias en fármacos ya comercializados y con indicaciones establecidas. Entre tanto, la prudencia aconseja evitar el uso de fármacos antisecretores gástricos en pacientes sin indicación, y cuando esté indicado su uso, considerar cuidadosamente la relación beneficio-riesgo en pacientes con riesgo de neumonía (ancianos, con enfermedades crónicas, en tratamiento inmunosupresor, con disfagia, o con infecciones pulmonares recurrentes) o de infecciones gastrointestinales (pacientes debilitados, con intervenciones quirúrgicas digestivas, con tratamiento antibiótico reciente). La relación encontrada entre la potencia antisecretora y el riesgo de infecciones puede hacer preferir en los pacientes de mayor riesgo de infección el uso de ARH2 frente a los más potentes IBP.

BIBLIOGRAFÍA

1. Anónimo. FDA Drug Review: postapproval risks, 1976-85. Washington DC General Accounting Office. 1990.
2. Loke YK, Derry S. Reporting of adverse drug reactions in randomised controlled trials - a systematic survey. *BMC Clin Pharmacol*. 2001;1:3.
3. Okie S. Safety in numbers--monitoring risk in approved drugs. *N Engl J Med*. 2005;352:1173-6.
4. Tsang R, Colley L, Lynd LD. Inadequate statistical power to detect clinically significant differences in adverse event rates in randomized controlled trials. *J Clin Epidemiol*. 2009;62:609-16.
5. Singh G, Rosen Ramey D. NSAID induced gastrointestinal complications: the ARAMIS perspective--1997. *Arthritis, Rheumatism, and Aging Medical Information System*. *J Rheumatol Suppl*. 1998;51:8-16.
6. Singh G, Ramey DR, Morfeld D, Shi H, Hatoum HT, Fries JF. Gastrointestinal tract complications of nonsteroidal anti-inflammatory drug treatment in rheumatoid arthritis. A prospective observational cohort study. *Arch Intern Med*. 1996;156:1530-6.
7. Lanza FL. A guideline for the treatment and prevention of NSAID-induced ulcers. Members of the Ad Hoc Committee on Practice Parameters of the American College of Gastroenterology. *Am J Gastroenterol*. 1998;93:2037-46.
8. 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;63:759-66.
9. Laporte JR, Ibanez L, Vidal X, Vendrell L, Leone R. Upper gastrointestinal bleeding associated with the use of NSAIDs: newer versus older agents. *Drug Saf*. 2004;27:411-20.
10. Bhatt DL, Scheiman J, Abraham NS, Antman EM, Chan FK, Furberg CD, et al. ACCF/ACG/AHA 2008 expert consensus document on reducing the gastrointestinal risks of antiplatelet therapy and NSAID use: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents. *Circulation*. 2008;118:1894-909.
11. DeVault KR, Castell DO. Updated guidelines for the diagnosis and treatment of gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol*. 2005;100:190-200.

12. Fuccio L, Laterza L, Zagari RM, Cennamo V, Grilli D, Bazzoli F. Treatment of *Helicobacter pylori* infection. *BMJ*. 2008;337:a1454.
13. Anónimo. Principios activos de mayor consumo en el Sistema Nacional de Salud en 2008. *Inf Ter Sist Nac Salud*. 2009;33:93-94.
14. García-Pozo J. Estudio de utilización de antiulcerosos en España (2000-2008). *Inf Ter Sist Nac Salud*. 2009;33:49-54.
15. de Burgos Lunar C, Novo del Castillo S, Llorente Diaz E, Salinero Fort MA. Study of prescription-indication of proton pump inhibitors. *Rev Clin Esp*. 2006;206:266-70.
16. Ameijeiras AH, Gonzalez BC, Zuniga VL. A survey of gastroprotective drugs: prescription-indication in hospitalized patients. *Gac Sanit*. 2007;21:412-5.
17. Noguerado Asensio A, Rodriguez Barrientos R, Zelaya Castro P, Sanchez Sempere A, Antuna Blanco F, Lutz Garcia E, et al. Use of acid-suppressive medications in hospitalized patients. *An Med Interna*. 2002;19:557-60.
18. Martin-Echevarria E, Pereira Julia A, Torralba M, Arriola Pereda G, Martin Davila P, Mateos J, et al. Assessing the use of proton pump inhibitors in an internal medicine department. *Rev Esp Enferm Dig*. 2008;100:76-81.
19. Koelz HR. Gastric acid in vertebrates. *Scand J Gastroenterol Suppl*. 1992;193:2-6.
20. Pohl D, Fox M, Fried M, Goke B, Prinz C, Monnikes H, et al. Do we need gastric acid? *Digestion*. 2008;77:184-97.
21. Sanduleanu S, Jonkers D, De Bruine A, Hameeteman W, Stockbrugger RW. Non-*Helicobacter pylori* bacterial flora during acid-suppressive therapy: differential findings in gastric juice and gastric mucosa. *Aliment Pharmacol Ther*. 2001;15:379-88.
22. Pingleton SK, Hinthorn DR, Liu C. Enteral nutrition in patients receiving mechanical ventilation. Multiple sources of tracheal colonization include the stomach. *Am J Med*. 1986;80:827-32.
23. Suzuki M, Mori M, Fukumura D, Suzuki H, Miura S, Ishii H. Omeprazole attenuates neutrophil-endothelial cell adhesive interaction induced by extracts of *Helicobacter pylori*. *J Gastroenterol Hepatol*. 1999;14:27-31.
24. Wandall JH. Effects of omeprazole on neutrophil chemotaxis, super oxide production, degranulation, and translocation of cytochrome b-245. *Gut*. 1992;33:617-21.
25. Capodicasa E, Cornacchione P, Natalini B, Bartoli A, Coaccioli S, Marconi P, et al. Omeprazole induces apoptosis in normal human polymorphonuclear leucocytes. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2008;21:73-85.
26. Martins de Oliveira R, Antunes E, Pedrazzoli J, Jr., Gambero A. The inhibitory effects of H⁺ K⁺ ATPase inhibitors on human neutrophils in vitro: restoration by a K⁺ ionophore. *Inflamm Res*. 2007;56:105-11.
27. Zedtwitz-Liebenstein K, Wenisch C, Patruta S, Parschalk B, Daxböck F, Graninger W. Omeprazole treatment diminishes intra- and extracellular neutrophil reactive oxygen production and bactericidal activity. *Crit Care Med*. 2002;30:1118-22.
28. Alkim H, Unal S, Okur H, Imir T. Omeprazole inhibits natural killer cell functions. *Dig Dis Sci*. 2008;53:347-51.
29. Aybay C, Imir T, Okur H. The effect of omeprazole on human natural killer cell activity. *Gen Pharmacol*. 1995;26:1413-8.
30. De Milito A, Iessi E, Logozzi M, Lozupone F, Spada M, Marino ML, et al. Proton pump inhibitors induce apoptosis of human B-cell tumors through a caspase-independent mechanism involving reactive active oxygen species. *Cancer Res*. 2007;67:5408-17.
31. Scaringi L, Cornacchione P, Fettucciari K, Rosati E, Rossi R, Marconi P, et al. Activity inhibition of cytolytic lymphocytes by omeprazole. *Scand J Immunol*. 1996;44:204-14.
32. Cortes JR, Rivas MD, Molina-Infante J, Gonzalez-Nunez MA, Perez GM, Masa JF, et al. Omeprazole inhibits IL-4 and IL-13 signaling signal transducer and activator of transcription 6 activation and reduces lung inflammation in murine asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;124:607-10, 10 e1.
33. Cunningham R, Dial S. Is over-use of proton pump inhibitors fuelling the current epidemic of *Clostridium difficile*-associated diarrhoea? *J Hosp Infect*. 2008;70:1-6.
34. Gurian L, Ward TT, Katon RM. Possible foodborne transmission in a case of pseudomembranous colitis due to *Clostridium difficile*: influence of gastrointestinal secretions on *Clostridium difficile* infection. *Gastroenterology*. 1982;83:465-9.
35. Dial S, Alrasadi K, Manoukian C, Huang A, Menzies D. Risk of *Clostridium difficile* diarrhea among hospital inpatients prescribed proton pump inhibitors: cohort and case-control studies. *CMAJ*. 2004;171:33-8.
36. Dial S, Delaney JA, Barkun AN, Suissa S. Use of gastric acid-suppressive agents and the risk of community-acquired *Clostridium difficile*-associated disease. *JAMA*. 2005;294:2989-95.
37. Dial S, Delaney JA, Schneider V, Suissa S. Proton pump inhibitor use and risk of community-acquired *Clostridium difficile*-associated disease defined by prescription for oral vancomycin therapy. *CMAJ*. 2006;175:745-8.
38. Jayatilaka S, Shakov R, Eddi R, Bakaj G, Baddoura WJ, DeBari VA. *Clostridium difficile* infection in an urban medical center: five-year analysis of infection rates among adult admissions and association with the use of proton pump inhibitors. *Ann Clin Lab Sci*. 2007;37:241-7.
39. Yearsley KA, Gilby LJ, Ramadas AV, Kubiak EM, Fone DL, Allison MC. Proton pump inhibitor therapy is a risk factor for *Clostridium difficile*-associated diarrhoea. *Aliment Pharmacol Ther*. 2006;24:613-9.
40. Kaur S, Vaishnavi C, Prasad KK, Ray P, Kochhar R. Comparative role of antibiotic and proton pump inhibitor in experimental *Clostridium difficile* infection in mice. *Microbiol Immunol*. 2007;51:1209-14.
41. Cadle RM, Mansouri MD, Logan N, Kudva DR, Musher DM. Association of proton-pump inhibitors with outcomes in *Clostridium difficile* colitis. *Am J Health Syst Pharm*. 2007;64:2359-63.
42. Beaulieu M, Williamson D, Pichette G, Lachaine J. Risk of *Clostridium difficile*-associated disease among patients receiving proton-pump inhibitors in a Quebec medical intensive care unit. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2007;28:1305-7.
43. Lowe DO, Mamdani MM, Kopp A, Low DE, Juurlink DN. Proton pump inhibitors and hospitalization for *Clostridium difficile*-associated disease: a population-based study. *Clin Infect Dis*. 2006;43:1272-6.
44. Dalton BR, Lye-Maccannell T, Henderson EA, Maccannell DR, Louie TJ. Proton pump inhibitors increase significantly the risk of *Clostridium difficile* infection in a low-endemicity, non-outbreak hospital setting. *Aliment Pharmacol Ther*. 2009;29:626-34.
45. Leonard J, Marshall JK, Moayyedi P. Systematic review of the risk

- of enteric infection in patients taking acid suppression. *Am J Gastroenterol.* 2007;102:2047-56; quiz 57.
46. Howell MD, Novack V, Grgurich P, Soulliard D, Novack L, Pencina M, et al. Iatrogenic gastric acid suppression and the risk of nosocomial *Clostridium difficile* infection. *Arch Intern Med.* 2010;170:784-90.
 47. Linsky A, Gupta K, Lawler EV, Fonda JR, Hermos JA. Proton pump inhibitors and risk for recurrent *Clostridium difficile* infection. *Arch Intern Med.* 2010;170:772-8.
 48. Nerandzic MM, Pultz MJ, Donskey CJ. Examination of potential mechanisms to explain the association between proton pump inhibitors and *Clostridium difficile* infection. *Antimicrob Agents Chemother.* 2009;53:4133-7.
 49. Jump RL, Pultz MJ, Donskey CJ. Vegetative *Clostridium difficile* survives in room air on moist surfaces and in gastric contents with reduced acidity: a potential mechanism to explain the association between proton pump inhibitors and *C. difficile*-associated diarrhea? *Antimicrob Agents Chemother.* 2007;51:2883-7.
 50. Ramamoorthy SL, Lee JK, Mintz Y, Cullen J, Savu MK, Easter DW, et al. The impact of proton-pump inhibitors on intraperitoneal sepsis: a word of caution for transgastric NOTES procedures. *Surg Endosc.* 2010;24:16-20.
 51. Tennant SM, Hartland EL, Phumoonna T, Lyras D, Rood JI, Robins-Browne RM, et al. Influence of gastric acid on susceptibility to infection with ingested bacterial pathogens. *Infect Immun.* 2008;76:639-45.
 52. Fried M, Siegrist H, Frei R, Froehlich F, Duroux P, Thorens J, et al. Duodenal bacterial overgrowth during treatment in outpatients with omeprazole. *Gut.* 1994;35:23-6.
 53. Lombardo L, Foti M, Ruggia O, Chiechchio A. Increased incidence of small intestinal bacterial overgrowth during proton pump inhibitor therapy. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2010;8:504-8.
 54. Canani RB, Cirillo P, Roggero P, Romano C, Malamisura B, Terrin G, et al. Therapy with gastric acidity inhibitors increases the risk of acute gastroenteritis and community-acquired pneumonia in children. *Pediatrics.* 2006;117:e817-20.
 55. Garcia Rodriguez LA, Ruigomez A, Panes J. Use of acid-suppressing drugs and the risk of bacterial gastroenteritis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2007;5:1418-23.
 56. Bajaj JS, Zadornova Y, Heuman DM, Hafeezullah M, Hoffmann RG, Sanyal AJ, et al. Association of proton pump inhibitor therapy with spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotic patients with ascites. *Am J Gastroenterol.* 2009;104:1130-4.
 57. Campbell MS, Obstein K, Reddy KR, Yang YX. Association between proton pump inhibitor use and spontaneous bacterial peritonitis. *Dig Dis Sci.* 2008;53:394-8.
 58. Apte NM, Kamad DR, Medhekar TP, Tilve GH, Morye S, Bhavé GG. Gastric colonization and pneumonia in intubated critically ill patients receiving stress ulcer prophylaxis: a randomized, controlled trial. *Crit Care Med.* 1992;20:590-3.
 59. Cook DJ, Reeve BK, Guyatt GH, Heyland DK, Griffith LE, Buckingham L, et al. Stress ulcer prophylaxis in critically ill patients. Resolving discordant meta-analyses. *JAMA.* 1996;275:308-14.
 60. Driks MR, Craven DE, Celli BR, Manning M, Burke RA, Garvin GM, et al. Nosocomial pneumonia in intubated patients given sucralfate as compared with antacids or histamine type 2 blockers. The role of gastric colonization. *N Engl J Med.* 1987;317:1376-82.
 61. Kantorova I, Svoboda P, Scheer P, Doubek J, Rehorkova D, Bosakova H, et al. Stress ulcer prophylaxis in critically ill patients: a randomized controlled trial. *Hepatogastroenterology.* 2004;51:757-61.
 62. Messori A, Trippoli S, Vaiani M, Gorini M, Corrado A. Bleeding and pneumonia in intensive care patients given ranitidine and sucralfate for prevention of stress ulcer: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ.* 2000;321:1103-6.
 63. Prod'homme G, Leuenberger P, Koerfer J, Blum A, Chiolerio R, Schaller MD, et al. Nosocomial pneumonia in mechanically ventilated patients receiving antacid, ranitidine, or sucralfate as prophylaxis for stress ulcer. A randomized controlled trial. *Ann Intern Med.* 1994;120:653-62.
 64. Inglis TJ, Sherratt MJ, Sproat LJ, Gibson JS, Hawkey PM. Gastrointestinal dysfunction and bacterial colonisation of the ventilated lung. *Lancet.* 1993;341:911-3.
 65. Simms HH, DeMaria E, McDonald L, Peterson D, Robinson A, Burchard KW. Role of gastric colonization in the development of pneumonia in critically ill trauma patients: results of a prospective randomized trial. *J Trauma.* 1991;31:531-6; discussion 36-7.
 66. Safdar N, Crnich CJ, Maki DG. The pathogenesis of ventilator-associated pneumonia: its relevance to developing effective strategies for prevention. *Respir Care.* 2005;50:725-39; discussion 39-41.
 67. Cook D, Guyatt G, Marshall J, Leasa D, Fuller H, Hall R, et al. A comparison of sucralfate and ranitidine for the prevention of upper gastrointestinal bleeding in patients requiring mechanical ventilation. Canadian Critical Care Trials Group. *N Engl J Med.* 1998;338:791-7.
 68. Lin PC, Chang CH, Hsu PI, Tseng PL, Huang YB. The efficacy and safety of proton pump inhibitors vs histamine-2 receptor antagonists for stress ulcer bleeding prophylaxis among critical care patients: a meta-analysis. *Crit Care Med.* 2010;38:1197-205.
 69. Sultan N, Nazareno J, Gregor J. Association between proton pump inhibitors and respiratory infections: a systematic review and meta-analysis of clinical trials. *Can J Gastroenterol.* 2008;22:761-6.
 70. Laheij RJ, Sturkenboom MC, Hassing RJ, Dieleman J, Stricker BH, Jansen JB. Risk of community-acquired pneumonia and use of gastric acid-suppressive drugs. *JAMA.* 2004;292:1955-60.
 71. Gulmez SE, Holm A, Frederiksen H, Jensen TG, Pedersen C, Hallas J. Use of proton pump inhibitors and the risk of community-acquired pneumonia: a population-based case-control study. *Arch Intern Med.* 2007;167:950-5.
 72. Sarkar M, Hennessy S, Yang YX. Proton-pump inhibitor use and the risk for community-acquired pneumonia. *Ann Intern Med.* 2008;149:391-8.
 73. Rodriguez LA, Ruigomez A, Wallander MA, Johansson S. Acid-suppressive drugs and community-acquired pneumonia. *Epidemiology.* 2009;20:800-6.
 74. Herzig SJ, Howell MD, Ngo LH, Marcantonio ER. Acid-suppressive medication use and the risk for hospital-acquired pneumonia. *JAMA.* 2009;301:2120-8.
 75. Miano TA, Reichert MG, Houle TT, MacGregor DA, Kincaid EH, Bowton DL. Nosocomial pneumonia risk and stress ulcer prophylaxis: a comparison of pantoprazole vs ranitidine in cardiothoracic surgery patients. *Chest.* 2009;136:440-7.

76. Roughead EE, Ramsay EN, Pratt NL, Ryan P, Gilbert AL. Proton-pump inhibitors and the risk of antibiotic use and hospitalisation for pneumonia. *Med J Aust.* 2009;190:114-6.
77. Eurich DT, Sadowski CA, Simpson SH, Marrie TJ, Majumdar SR. Recurrent community-acquired pneumonia in patients starting acid-suppressing drugs. *Am J Med.* 2010;123:47-53.