

## EDITORIAL

Inhibidores de la bomba de protones y carcinogénesis gástrica.

Proton Pump Inhibitors and gastric carcinogenesis.

Dr. Juan J. Sebastián Domingo  
Servicio de Aparato Digestivo  
Hospital Royo Villanova  
Zaragoza

Dirección para correspondencia:

Dr. Juan J. Sebastián Domingo  
Servicio de Aparato Digestivo  
Hospital Royo Villanova  
Avda. San Gregorio, s.n.  
50015 Zaragoza  
e-mail: [jjsebastian@salud.aragon.es](mailto:jjsebastian@salud.aragon.es)

## Omeprazol y carcinogénesis gástrica.

Hace dos años, en febrero de 2016, en la Revista Española de Enfermedades Digestivas se publicó un *Artículo especial* de revisión de los efectos adversos de los inhibidores de la bomba de protones (IBP)(1), en el que se revisaba la seguridad de aquellos a largo plazo. En el mismo, se revisaban las evidencias que hay en relación con el papel de dichos fármacos en el déficit de vitamina B<sub>12</sub> y las alteraciones neurológicas asociadas; con el déficit de magnesio; con la posible aparición de fracturas óseas, infecciones entéricas y neumonías; con la interacción con los derivados de las tienopiridinas (clopidogrel y ticlopidina), y las posibles complicaciones en pacientes cirróticos.

En el artículo, se concluía que los IBP son fármacos seguros y los beneficios de su empleo, a corto y largo plazo, superan los posibles efectos secundarios, siempre que la indicación, dosis y duración sean las adecuadas.

En similares términos, y con parecidas conclusiones, en cuanto a los posibles efectos adversos de los IBP, se refiere otro artículo de revisión posterior, realizado en la Clínica Mayo (2).

De lo que no se habla en ninguno de los dos artículos es de la posibilidad, remota pero reconocida, de que los IBP pudieran estar asociados con la aparición de *neoplasias gástricas*, en tratamientos a largo plazo.

En 2009, Poulsen et al. (3), en un estudio prospectivo de cohorte basado en la población llevado a cabo en el condado de Jutlandia del Norte, Dinamarca, entre 1990 y 2003, se siguieron un total de 51.854 pacientes que estaban en tratamiento con un IBP, principalmente omeprazol, durante un tiempo medio de tres años y medio. Entre aquellos pacientes, se observaron 109 casos de cáncer gástrico, con una tasa de

incidencia estimada para el mismo de 1,3 (IC del 95%), que aumentaba a 2,3 cuando el IBP se utilizaba cinco o más años. Al parecer, este estudio pasó desapercibido.

No era el primer estudio en detectar un mayor riesgo de cáncer gástrico asociado al uso de IBP. Hubo otros anteriores, como el de Bateman et al. (4) en 2003, o el de García Rodríguez (5), del Centro Español de Investigación Farmacoepidemiológica, en 2006. En éste último, el riesgo de desarrollar un adenocarcinoma gástrico era más de cuatro veces superior (OR 4,66; 95% CI) en pacientes que consumían un IBP a largo plazo.

En una revisión sistemática y metaanálisis realizados en 2016 (6) acerca del uso de los IBP y el riesgo de cáncer gástrico, se detectó un índice de riesgo de 2,45 en sujetos en tratamiento con IBP durante más de 36 meses.

Más recientemente, en octubre de 2017 y en enero de 2018, han aparecido dos estudios, uno sueco (7) y otro de Hong Kong (8), respectivamente, que vuelven a incidir en el tema: el aumento del riesgo de cáncer gástrico en personas que consumen IBP a largo plazo.

En el primero de dichos estudios (7), en una cohorte de 797.067 personas seguidas en Suecia entre los años 2005 a 2012, que estaban en tratamiento de mantenimiento con alguno de dichos fármacos, 2219 (0,28%) desarrollaron un cáncer gástrico durante el seguimiento, con un índice de incidencia de 3,38 (elevado más de tres veces) en ambos sexos y en todos los grupos de edad. El estudio concluía que el uso a largo plazo de los IBP puede ser un factor de riesgo independiente de cáncer de estómago.

En el estudio chino (8), en una cohorte de 63.397 personas (de 18 o más años que habían estado en tratamiento de mantenimiento con IBP y que, previamente, habían recibido tratamiento de erradicación de *Helicobacter pylori* basado en claritromicina,

durante un mínimo de 7 días), 153 (0,24%) desarrollaron un cáncer gástrico durante un seguimiento medio de 7,6 años (índice de incidencia de 2,44; IC del 95%). El aumento de la dosis y la duración de la terapia se asociaron con mayores riesgos de cáncer gástrico (índice ajustado 4,6 para el uso diario y 8,3, para el uso diario durante más de 3 años).

Los autores discuten que la infección previa por *H. pylori* era un factor más importante que el uso en sí del IBP en determinar el riesgo de cáncer gástrico. Los IBP incrementan el riesgo de desarrollar cáncer gástrico probablemente en el contexto de la gastritis crónica y atrofia gástrica subyacentes asociadas a *H. pylori* (8).

Este artículo de Cheung et al. (8), como era de esperar, ha suscitado una serie de controversias y varias cartas de réplica en la misma revista en la que se publicó (9-13), en Gut.

En una de ellas, se hipotetiza que el posible *efecto carcinogénico de los IBP* es debido a la *hipergastrinemia* secundaria a la atrofia oxíntica que ocasionan (10), en la línea de otros estudios recientes (14,15).

En otra (11), se discute que la clave de todo ello puede estar en la *hipoclorhidria* ocasionada por el consumo a largo plazo de los IBP (y a la infección previa por *Helicobacter pylori*), que puede ocasionar niveles bajos de vitamina B<sub>12</sub>, que es un mediador en el desarrollo del cáncer gástrico, en la línea de otro reciente estudio (16).

En otra de las réplicas (12), se duda de que los IBP, en sí mismos, aumenten, realmente, el riesgo de cáncer gástrico. Argumentan que en el estudio de Cheung (8) se ha podido producir un sesgo, de modo que en el grupo de usuarios de los IBP algunos pacientes con infección por *H. pylori* podrían haber sido incluidos en el estudio si la terapia erradicadora administrada no hubiera tenido éxito, con lo que la infección, y no los IBP, podrían ser los responsables de la aparición de la neoplasia.

En ese sentido, estos autores, recuerdan que las directrices actuales recomiendan que, cuando los pacientes requieren el uso prolongado de IBP, se debe erradicar el *H. pylori* de antemano porque ello mejora la gastritis atrófica, que es una lesión precancerosa (17).

Otra réplica (18) al artículo de Cheung, reflexiona sobre la conveniencia de valorar el cese o *deprescripción* del omeprazol cuando sea posible y no esté indicado de acuerdo a las evidencias científicas (ver nuestra Guía de Práctica Clínica - [http://www.guiasalud.es/GPC/GPC\\_509\\_IBP\\_gastropatias\\_2rias\\_fcas\\_completa.pdf](http://www.guiasalud.es/GPC/GPC_509_IBP_gastropatias_2rias_fcas_completa.pdf) [19]). La deprescripción está en línea con una reciente Guía de Práctica Clínica canadiense sobre *Deprescribing proton pump inhibitors* (20), para evitar el daño potencial del uso de los IBP a largo plazo cuando no están adecuadamente indicados.

En la última réplica al artículo de Cheung que ha aparecido hasta la fecha, firmada por Peng (13), se informa que, en un estudio entre pacientes en tratamiento de mantenimiento con IBP por una enfermedad por reflujo gastro-esofágico (ERGE), de similares características al realizado en Hong Kong pero llevado a cabo en Taiwan (separados por poco más de 700 km), el Odds Ratio ajustado para el riesgo de cáncer gástrico en los pacientes que recibieron un IBP comparado con el de los pacientes que no tomaban un IBP fue de 2,48, prácticamente el mismo que en el estudio hongkonés. Será interesante disponer de algún estudio similar pero realizado en nuestro entorno, en la zona de Europa, puesto que puede haber algunas diferencias geográficas en la distribución del cáncer de estómago, asociado al uso crónico de IBP o no.

Por todo lo dicho, ahora más que nunca, hay que dejar de considerar al omeprazol, -en general, a los IBP-, como simples protectores gástricos, porque no están exentos de efectos adversos (1), algunos, aunque muy poco frecuentes, potencialmente muy graves, como el cáncer de estómago, y hay que concienciar de ello a la opinión

pública. En este sentido, los médicos tenemos la responsabilidad y la obligación de prescribir los IBP solamente cuando estén adecuadamente indicados, cuando haya síntomas asociados a una hipersecreción ácida y en ningún otro caso (19). Con ello contribuiremos no solo a la contención del gasto sanitario, al evitar prescripciones inadecuadas y la sobreprescripción, y, lo que es más importante, a reducir la iatrogenia.

## REFERENCIAS

1. de la Coba Ortiz C, Argüelles Arias F, Martín de Argila de Prados C, Júdez Gutiérrez J, Linares Rodríguez A, Ortega Alonso A et al. Proton-pump inhibitors adverse effects: a review of the evidence and position statement by the Sociedad Española de Patología Digestiva. *Rev Esp Enferm Dig* 2016;108(4):207-24
2. Nehra AK, Alexander JA, Loftus CG, Nehra V. Proton Pump Inhibitors: Review of Emerging Concerns. *Mayo Clin Proc.* 2018;93(2):240-246
3. Poulsen AH, Christensen S, McLaughlin JK, Thomsen RW, Sørensen HT, Olsen JH. et al. Proton pump inhibitors and risk of gastric cancer: a population-based cohort study. *Br J Cancer* 2009; 100(9):1503-7
4. Bateman DN, Colin-Jones D, Hartz S, Langman M, Logan RF, Mant J. et al. Mortality study of 18000 patients treated with omeprazole. *Gut.* 2003;52(7):942-6
5. García Rodríguez LA, Lagergren J, Lindblad M. Gastric acid suppression and risk of oesophageal and gastric adenocarcinoma: a nested case control study in the UK. *Gut.* 2006;55(11):1538-44
6. Tran-Duy A, Spaetgens B, Hoes AW de Wit NJ, Stehouwer CD.. Use of Proton Pump Inhibitors and Risks of Fundic Gland Polyps and Gastric Cancer: Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2016;14(12):1706-1719
7. Brusselaers N, Wahlin K, Engstrand L, Lagergren J. Maintenance therapy with proton pump inhibitors and risk of gastric cancer: a nationwide population-based cohort study in Sweden. *BMJ Open.* 2017;7(10):e017739
8. Cheung KS, Chan EW, Wong AYS, Chen L, Wong ICK, Leung WK. Long-term proton pump inhibitors and risk of gastric cancer development after treatment for *Helicobacter pylori*: a population-based study. *Gut.* 2018;67(1):28-35
9. Laterza L, Scaldaferri F, Gasbarrini A. Risk factors for gastric cancer: is it time to discard PPIs? *Gut.* 2018. pii: gutjnl-2017-315621
10. Waldum HL, Fossmark R. Proton pump inhibitors and gastric cancer: a long expected side effect finally reported also in man. *Gut.* 2018;67(1):199-200.
11. Gueta I, Halkin H, Markovits N, Loebstein R. Proton pump inhibitors and the risk for gastric cancer: possible confounding by serum vitamin B 12. *Gut.* 2017. pii: gutjnl-2017-315695.
12. Suzuki H, Matsuzaki J. *Helicobacter pylori* eradication failure may have confounded the recent large-scale health database study that showed proton pump inhibitors increase gastric cancer risk. *Gut.* 2017. pii: gutjnl-2017-315698
13. Peng YC, Huang LR, Lin CL, Hsu WY, Chang CS, Yeh HZ et al. Association between proton pump inhibitors use and risk of gastric cancer in patients with GERD. *Gut.* 2018 pii: gutjnl-2018-316057
14. Murphy G, Abnet CC, Choo-Wosoba H, Vogtmann E, Weinstein SJ, Taylor PR. et al. Serum gastrin and cholecystokinin are associated with subsequent development of gastric cancer in a prospective cohort of Finnish smokers. *Int J Epidemiol.* 2017;46(3):914-923
15. Ko Y, Tang J, Sanagapalli S, Kim BS, Leong RW. Safety of proton pump inhibitors and risk of gastric cancers: review of literature and pathophysiological mechanisms. *Expert Opin Drug Saf.* 2016;15(1):53-63

16. Miranti EH, Stolzenberg-Solomon R, Weinstein SJ. Selhub J, Männistö S, Taylor PR et al. Low vitamin B12 increases risk of gastric cancer: A prospective study A prospective study of one-carbon metabolism nutrients and risk of upper gastrointestinal tract cancer. *Int J Cancer* 2017; 141(6):1120-1129
17. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, Gisbert JP, Kuipers EJ, Axon AT et al. Management of *Helicobacter pylori* infection-the-Maastricht V/Florence Consensus Report. *Gut*. 2017;66(1):6-30
18. Laterza L, Scaldaferri F, Gasbarrini A. Risk factors for gastric cancer: is it time to discard PPIs? *Gut*. 2018. pii: gutjnl-2017-315621.
19. Grupo de trabajo Sector Zaragoza I Salud. Empleo de los inhibidores de la bomba de protones en la prevención de gastropatías secundarias a fármacos. Guía de Práctica Clínica. Zaragoza: Guía Salud; 2012.
20. Farrell B, Pottie K, Thompson W., Boghossian T, Pizzola L, Rashid FJ .et al. Deprescribing proton pump inhibitors: Evidence-based clinical practice guideline. *Can Fam Physician*. 2017;63(5):354-364