

Avances en Ciencia, Salud y Medicina

Órgano Oficial de Difusión de los Servicios de Salud de Oaxaca

Enero - Marzo 2021

Vol. 8 Núm. 1

Alteraciones causadas por los inhibidores de la bomba de protones: un enfoque histológico.

Medina-Almendra María Elena,^{1,2} Castañón-Sánchez Carlos Alberto,³ Azamar-Cruz Erick,⁴ Terrazas-Luna Víctor Manuel,³ Ekdesman-Dobkin Héctor Eduardo.²

¹Universidad Regional del Sureste, Oaxaca, México.

²Laboratorio de Anatomía Patológica Dr. Ekdesman, Oaxaca, México.

³Hospital Regional de Alta Especialidad de Oaxaca, México.

⁴Servicios de Salud de Oaxaca, Oaxaca, México.

Correspondencia:

Dra. María Elena Medina Almendra.
Universidad Regional del Sureste.

Laboratorio de Anatomía Patológica Dr. Ekdesman, Oaxaca.
Libramiento sur No. 100 Esq. Hornos, Exhacienda el Rosario.
Oaxaca, México. CP 68150.

Teléfono: 951 303 4603.

Correo-e: medinalmendra@hotmail.com

Detalles de Artículo

Recibido: 5-octubre-2020

Aceptado: 5-diciembre-2020

Cómo citar este artículo:

Medina-Almendra ME, Castañón-Sánchez CA, Azamar-Cruz E, Terrazas-Luna VM, Ekdesman-Dobkin HE. Alteraciones causadas por los inhibidores de la bomba de protones: un enfoque histológico. *Avan C Salud Med* 2021; 8 (1):13-17.

Alterations caused by proton pump inhibitors: a histological approach.

Abstract

Introduction: Proton Pump Inhibitors (PPIs) are drugs widely consumed by millions of people in the world, favoring the presence of gastric histological modifications such as fundic gland polyps. The aim of the study was to describe the frequency of PGFs and the effects caused by PPIs.

Material and Methods: A descriptive and retrospective study was carried out during the period 2008-2019. The unduplicated histological information of 120 patients with a history of proton pump inhibitor use in the documented period was analyzed.

Results: The average age was 55 years, 29% of the patients were women. Of the total number of patients, 62% had a history of chronic gastritis and the rest of acute gastritis. 61.7% of the cases studied presented PGF (74 cases) and the rest some degree of hyperplasia and hypertrophy of the parietal cells.

Discussion: Fundic gland polyps and parietal cell hyperplasia are very common in patients who consume proton pump inhibitors. The frequency of PPI consumption, the type of PPI, the presence of infections associated with the presence of *H. pylori* and the outcome are not available, so it is important to continue with research in this regard.

Keywords: Gastritis, Polyps, Proton Pump Inhibitors.

Resumen

Introducción: Los Inhibidores de la Bomba de Protones (IBP) son fármacos ampliamente consumidos por millones de personas en el mundo, favoreciendo la presencia de modificaciones histológicas gástricas como los pólipos de las glándulas fúndicas. El objetivo del estudio fue describir la frecuencia de los PGF y los efectos provocados por los IBP.

Material y Métodos: Se realizó un estudio descriptivo y retrospectivo durante el periodo 2008-2019. Se analizó la información histológica no duplicada de 120 pacientes, con antecedentes de consumo de inhibidores de bombas de protones en el periodo documentado.

Resultados: El promedio de edad fue de 55 años, el 29% de los pacientes fueron mujeres. Del total de pacientes, el 62% tenía antecedentes de gastritis crónica y el resto de gastritis aguda. El 61.7% de los casos estudiados presentaron PGF (74 casos) y el resto algún grado de hiperplasia e hipertrofia de las células parietales.

Discusión: Los pólipos de las glándulas fúndicas y la hiperplasia de las células parietales es muy frecuente en pacientes que consumen inhibidores de la bomba de protones. No se cuenta con la frecuencia de consumo de IBP,

el tipo de IBP, la presencia de infecciones asociadas a la presencia de *H. pylori* y el desenlace, por lo que es importante continuar con investigaciones al respecto.

Palabras clave: Gastritis, Pólipos, Inhibidores de la Bomba de Protones.

Introducción

Los inhibidores de la bomba de protones (IBP) son un importante grupo de fármacos que actúan de manera irreversible inhibiendo la actividad de la H⁺/K⁺-ATPasa (bomba de protones), lo que conduce a una disminución en la acidez gástrica. Es por ello que los IBP se emplean como tratamiento de primera línea para acelerar la cicatrización de úlceras gástricas y úlceras duodenales y como parte del tratamiento para la infección por *Helicobacter pylori*, el reflujo gastroesofágico y el síndrome de Zollinger-Elison.¹

En la actualidad, los principales IBP disponibles incluyen al omeprazol, esomeprazol, lansoprazol, rabeprazol y pantoprazol.² La mayoría de los IBP, de forma particular los dos primeros, son metabolizados a nivel hepático por el citocromo P2C19 (CYP2C19) y el citocromo P3A4 (CYP2A4); actúan a nivel de las células parietales gástricas, siendo protonados a su forma activa (sulfonamida catiónica) en los canalículos secretores. La forma activa se une de forma covalente a los grupos sulfhidrilo de la bomba de protones, evitando la secreción de ácido. La venta de estos medicamentos no requiere receta médica, por lo que su consumo suele ser innecesario o incluso excesivo.³

Dentro de los posibles efectos secundarios asociados al consumo crónico de IBP, se ha considerado el desarrollo de carcinoides secundarios al estado de hipergastrinemia inducido por la hipoclorhidria crónica, este hallazgo sólo se ha corroborado en ratas.⁴⁻⁶ El ácido gástrico favorece la adecuada absorción de ciertas vitaminas y oligoelementos, la hipoclorhidria se ha relacionado también en diversos estudios con deficiencia de vitamina B12, hierro y calcio. Es controversial si la administración crónica de IBP podría condicionar trastornos como anemia, osteoporosis y fracturas.⁷⁻¹⁶ La acidez gástrica es una barrera de defensa natural que protege al tubo digestivo. Estudios recientes sugieren que el uso de IBP podría asociarse con síndrome de sobrecrecimiento bacteriano, mayor incidencia de infecciones bacterianas del tubo digestivo y diarrea por *Clostridium difficile* (*C. difficile*).¹⁷⁻²⁵

Los pólipos de glándulas fúndicas son los pólipos gástricos más comunes, se presentan en 1.9% de la población general y se consideran lesiones benignas.¹ Algunos estudios también han encontrado mayor frecuencia de estas lesiones en asociación con la supresión crónica de la acidez gástrica.²⁶⁻²⁹ Los pólipos gástricos se clasifican en neoplásicos y no neoplásicos. En ambos casos, se subdividen en epiteliales, no epiteliales y misceláneos. Sin embargo, los más comunes son los de tipo epitelial, que a su vez se subdividen en pólipos hiperplásicos y de las glándulas fúndicas (PGF).⁴

A pesar de su denominación, los PGF también se localizan en el cuerpo del estómago y esto se debe a la presencia de mucosa oxíntica.⁶ Se caracterizan por mostrar expansión hiperplásica y aglomeración de dichas glándulas, con dilatación quística y tapizadas por el correspondiente epitelio, es no neoplásico,⁷ y sus efectos se deben a la baja acidez ocasionada por los IBP lo que estimula la secreción de gastrina que a su vez estimula a las células parietales productoras del ácido clorhídrico y se caracterizan por presentar hiperplasia e hipertrofia de las mismas, con salientes lingüiformes y vacuolización citoplasmática.⁸ Estos efectos provocados por los IBP y la presencia de PGF son las modificaciones histológicas más comunes asociadas a la terapia con IBP.⁹ La frecuencia y tipo de los pólipos gástricos, así como de los efectos mencionados depende de la población estudiada.¹⁰ Sin embargo, se ha reportado que ahora los PGF son los más frecuentes y que esto se debe al incremento en el uso de IBP, de forma particular como parte del tratamiento de la infección por *H. pylori*.¹¹⁻¹³ El objetivo del estudio fue describir la frecuencia de los PGF y los efectos provocados por los IBP.

Material y métodos

Se realizó un estudio descriptivo y retrospectivo. Se revisaron los archivos de un laboratorio especializado en Anatomía Patológica en el estado de Oaxaca, durante el periodo 2008-2019. Se analizó la información histológica no duplicada de 120 pacientes, con antecedentes de consumo de inhibidores de bombas de protones en el periodo documentado. Los tejidos fueron teñidos con hematoxilina-eosina y las imágenes se obtuvieron con un microscopio óptico (*American Optical*). El

análisis estadístico se realizó mediante el programa de análisis estadístico SPSS V.23 IBM Corp.

Resultados

Se analizaron los resultados histológicos de una colección de 120 biopsias gástricas. El promedio

de edad fue de 55 años, el 29% de los pacientes fueron mujeres. Del total de pacientes, el 62% tenía antecedentes de gastritis crónica y el resto de gastritis aguda. El 61.7% de los casos estudiados presentaron PGF (74 casos) y el resto algún grado de hiperplasia e hipertrofia de las células parietales.

Tabla 1. Características histopatológicas de los efectos inhibidores de la bomba de protones.

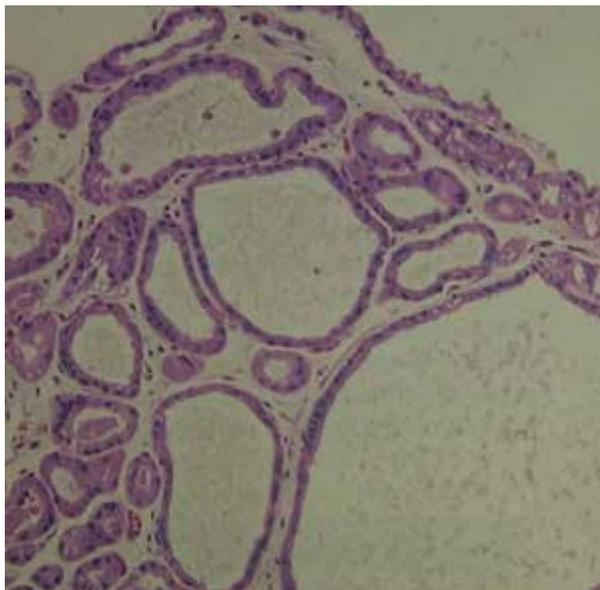
Características		Frecuencia	%
Histología	PGF	74	61
	EIBP	46	39
Gastritis asociada	Crónica	62	52
	Aguda	58	48
Localización	Fondo	24	20
	Cuerpo	56	47
	Cardias	3	2
	Píloro	37	31

PGF: Pólipos de las glándulas fúndicas.

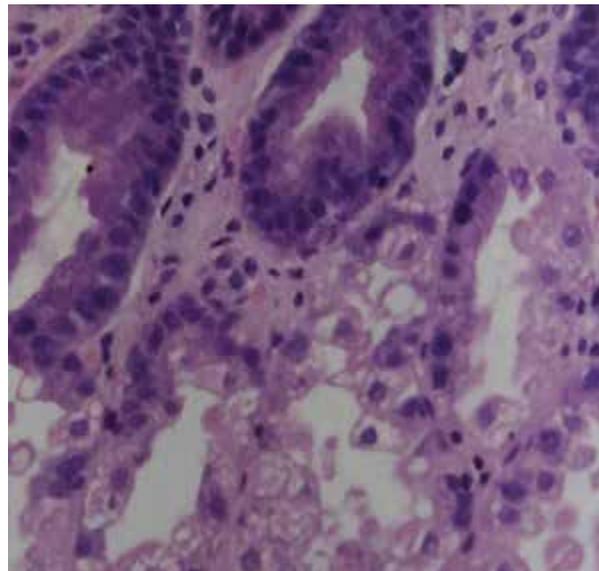
EIBP: Efecto de los inhibidores de la bomba de protones

Figura 1. Características microscópicas de las modificaciones histológicas gástricas.

1.A) Características microscópicas de pólipo de las glándulas fúndicas. Acortamientos de las criptas y glándulas fúndicas quícticamente dilatadas y tapizadas por células parietales y principales aplanadas. (Hematoxilina - eosina. 100 x).



1.B) Características microscópicas de los Efecto de los inhibidores de la bomba de protones. Células parietales agrandadas y con citoplasmas vacuolados y formando salientes lingüiformes hacia las luces glandulares. (Hematoxilina - eosina. 450x).



La presencia de los PGF fue más frecuente en el cuerpo, en 47% de los casos; en el caso de los cambios en las células parietales, estos fueron más frecuentes a nivel pilórico, en el 31% de los casos (Tabla 1). En la figura 1, se muestran las características microscópicas de los PGF (1A) y los efectos ocasionados en las células parietales (1B).

De los pacientes con PGF, el 76% fueron mujeres (55 casos); de la misma forma, los efectos de los IBP en las células parietales fueron más frecuente en mujeres, con un 58% (28 casos). En ambas modificaciones histológicas, fue mayor la prevalencia en las mujeres; las cuales, se observaron principalmente en pacientes de 50 a 70 años de edad.

Discusión

En nuestro estudio, la incidencia de PGF fue superior al 60%, encontrando similitud con otras series,³⁰⁻³⁵ donde los pacientes con pólipos gástricos fueron pareados por edad, sexo y uso de IBP. Diferentes autores reportan la asociación de PGF con la terapia con IBP³⁶ donde la evaluación histológica de la mucosa gástrica demuestra gastritis crónica en más del 80% de los casos, al igual que en nuestro estudio.³⁷⁻⁴¹ El desarrollo de pólipos fúndicos hiperplásicos fue el efecto secundario más común en consumidores crónicos de IBP y su desarrollo fue independiente del tipo de IBP, la dosis y frecuencia de consumo, los años tomando IBP y el diagnóstico que motiva su prescripción. *Jalving M* también encontró que el consumo crónico de IBP se asoció con incremento en el riesgo de pólipos de glándulas fúndicas, entre los cuales encontró mayor proporción de áreas quísticas y

mayor frecuencia de hiperplasia y protrusión de células parietales.⁴²⁻⁴⁵

Otra variedad histológica descrita en nuestra serie son los efectos de los inhibidores de la bomba de protones, la cual es una modificación no neoplásica y debido a la baja acidez ocasionada por los IBP y también al consecuente estímulo de la secreción de gastrina que a su vez estimula a las células parietales, productoras del ácido clorhídrico. Rodrigo Castaño en el Hospital de Antioquia en Brasil realizó un estudio retrospectivo de reportes histológicos de pacientes con pólipos gástricos y la relación con el consumo de la bomba de protones y fue al igual que en nuestra serie de 120 pacientes (100%) se ubicaron, en el cuerpo y el fondo.

A largo plazo, los IBP son seguros en pacientes sin otros factores de riesgo. En pacientes con *H. pylori* el uso de IBP provoca una marcada extensión de inflamación de la mucosa gástrica corporal, sí como incremento en los niveles de interleucina-1b e interleucina-8. Es recomendable llevar a cabo la terapia de erradicación contra *H. pylori* en aquellos pacientes que reciben tratamiento antisecretor a largo plazo.³⁶⁻⁴¹

En el presente estudio la edad mayor a 50 años, el género femenino, y la importante frecuencia de pólipos de las glándulas fúndicas fueron parte de los hallazgos identificados en muestras de pacientes con antecedente de consumo de IBP. Sin embargo, no se cuenta con la frecuencia de consumo de IBP, el tipo de IBP, la presencia de infecciones asociadas a la presencia de *H. pylori* y el desenlace, por lo que es importante continuar con investigaciones al respecto.

Referencias bibliográficas

1. Ali T, Roberts DN, Tierney WM. Long-term safety concerns with proton pump inhibitors. *Am J Med* 2009; 896-903.
2. Laine L, Ahnen D, McClain C, et al. Review article: potential gastrointestinal effects of long-term acid suppression with proton pump inhibitors. *Aliment Pharmacol Ther* 2000; 14: 651-668.
3. McCarthy DM. Adverse effects of proton pump inhibitor drugs: clues and conclusions. *Curr Opin Gastroenterol* 2010; 26: 624-631.
4. Robinson M. Review article: the pharmacodynamics and pharmacokinetics of proton pump inhibitors - overview and clinical implications. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20: 1-10.
5. Havu H. Enterochromaffin-like cell carcinoids of gastric mucosa in rats after life-long inhibition of gastric acid secretion. *Digestion* 1986; 35: 42-55.
6. Larsson H, Carlsson E, Mattsson H, et al. Plasma gastrin and gastric enterochromaffin-like cell activation and proliferation. Studies with omeprazole and ranitidine in intact and antrectomized rats. *Gastroenterology* 1986; 90: 391-399.
7. Ryberg B, Mattsson H, Carlsson E. Effects of omeprazole and ranitidine on gastric acid secretion, blood gastrin levels and [3H]-thymidine incorporation in the oxyntic mucosa from dogs and rats. *Digestion* 1988; 39: 91-99.
8. Koop H, Bachem MG. Serum iron, ferritin, and vitamin B12 during prolonged omeprazole therapy. *J Clin Gastroenterol* 1992; 288-292.
9. Marquard SP, Albernaz L, Khazanie PG. Omeprazole therapy causes malabsorption of cyanocobalamin (vitamin B12). *Ann Intern Med* 1994; 120: 211-215.
10. Hirschowitz BI, Worthington J, Mohnen J. Vitamin B12 deficiency in hypersecretors during long-term acid suppression with proton pump inhibitors. *Aliment Pharmacol Ther* 1992; 6: 101-105.

- ment *Pharmacol Ther* 2008; 27: 1110-1121.
11. Den Elzen WP, Groeneveld Y, de Ruijter W, et al. Long-term use of proton pump inhibitors and vitamin B12 status in elderly individuals. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 27: 491-497.
 12. Stewart CA, Termanini B, Sutliff VE, et al. Iron absorption in patients with Zollinger-Ellison syndrome treated with long-term gastric acid antisecretory therapy. *Aliment Pharmacol Ther* 1998; 12: 83-98.
 13. Nordin BE. Calcium and osteoporosis. *Nutrition* 1997; 13: 664-686.
 14. Sheikh MS, Santa Ana CA, Nicar MJ, et al. Gastrointestinal absorption of calcium from milk and calcium salts. *N Engl J Med* 1987; 317: 532-536.
 15. O'Connell MB, Madden DM, Murray AM, et al. Effects of proton pump inhibitors on calcium carbonate absorption in women: a randomized crossover trial. *Am J Med* 2005; 118: 778-781.
 16. Vestergaard P, Rejnmark L, Mosekilde L. Proton pump inhibitors, histamine H2 receptor antagonists, and other antacid medications and the risk of fracture. *Calcif Tissue Int* 2006; 79: 76-83.
 17. Yang YX, Lewis JD, Epstein S, et al. Long-term proton pump inhibitor therapy and risk of hip fracture. *JAMA* 2006; 296: 2947-2953.
 18. Sharma BK, Santana IA, Wood EC, et al. Intra-gastric bacterial activity and nitrosation before, during, and after treatment with omeprazole. *Br Med J* 1984; 289: 717-719.
 19. Verdu E, Viani F, Armstrong D, et al. Effect of omeprazole on intragastric bacterial counts, nitrates, nitrites, and N-nitroso compounds. *Gut* 1994; 35: 455-460.
 20. Fried M, Siegrist H, Frei R, et al. Duodenal bacterial overgrowth during treatment in outpatients with omeprazole. *Gut* 1994; 35: 23-26.
 21. Thorens J, Froehlich F, Schwizer W, et al. Bacterial overgrowth during treatment with omeprazole compared with cimetidine: a prospective randomised double blind study. *Gut* 1996; 239: 54-59.
 22. Yeomans ND, Brimblecombe RW, Elder J, et al. Effects of acid suppression on microbial oral of upper gut. *Dig Dis Sci* 1995; 40: 81S-95S.
 23. Cunningham R, Dale B, Undy B, et al. Proton pump inhibitors as a risk factor for *Clostridium difficile* diarrhoea. *J Hosp Infect* 2003; 54: 243-245.
 24. Shah S, Lewis A, Leopold D, et al. Gastric acid suppression does not promote clostridial diarrhoea in the elderly. *QJM* 2000; 93: 175-181.
 25. Loo VG, Poirier L, Miller MA, et al. A predominantly clonal multi-institutional outbreak of *Clostridium difficile*-associated diarrhoea with high morbidity and mortality. *N Engl J Med* 2005; 353: 2442-2449.
 26. Graham JR. Gastric polyposis: onset during long-term therapy with omeprazole. *Med J Aust* 1992; 157: 287-288.
 27. Attard TM, Yardley JH, Cuffari C. Gastric polyps in pediatrics: an 18-year hospital-based analysis. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 298-301.
 28. Jalving M, Koornstra JJ, Wesseling J, et al. Increased risk of fundic gland polyps during long-term proton pump inhibitor therapy. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 24: 1341-1348.
 29. Masaoka T, Suzuki H, Hibi T. Pleotropic effects of proton pump inhibitors. *J Clin Biochem* 2008; 42: 196.
 30. Kuipers EJ. Proton pump inhibitors and gastric neoplasia. *Gut* 2006; 55: 1217-1221.
 31. Sanduleanu S, Jonkers D, De Bruine A, et al. Double gastric infection with *Helicobacter pylori* and non-*Helicobacter pylori* bacteria during acid suppressive therapy: increase of pro-inflammatory cytokines and development of atrophic gastritis. *Aliment Pharmacol Ther* 2001; 15: 1163-1175.
 32. Lamberts R. Morphological changes of the human gastric mucosa under long-term proton pump inhibitor therapy and their clinical relevance. *Microsc Res Tech* 2000; 48: 357-366.
 33. Fei-Yuan H, Yi-Wen T, Weng-Foung H, et al. A comparison of aspirin and clopidogrel with or without proton pump inhibitors for the secondary prevention of cardiovascular events in patients at high risk for gastrointestinal bleeding. *Clin Ther* 2009; 31: 2038-2047.
 34. Abraham NS. Prescribing proton pump inhibitor and clopidogrel together: current state of recommendations. *Curr Opin Gastroenterol* 2011; 27: 558-564.
 35. Leontiadis GI, Yuan Y, Howden CW. The interaction between proton pump inhibitors and clopidogrel and upper gastrointestinal bleeding. *Gastrointest Endoscopy Clin N Am* 2011; 21: 637-656.
 36. Katz PO, Gerson LB, Vela MF. Guidelines for the Diagnosis and Management of Gastroesophageal Reflux Disease. *Am J Gastroenterol* 2013; 108: 308-328.
 37. Tack J, Talley NJ, Camilleri M, et al. Functional gastroduodenal disorders. *Gastroenterology* 2006; 130: 1466-1479.
 38. Wang WH, Huang JQ, Zheng GF, et al. Effects of proton pump inhibitors on functional dyspepsia: a meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; 5: 172-185.
 39. Chang FY, Chen PH, Wu TC, et al. Prevalence of functional gastrointestinal disorders in Taiwan: questionnaire-based survey for adults based on the Rome III criteria. *Asia Pac J Clin Nutr* 2012; 21: 594-600.
 40. Jalving M, Koornstra JJ, Wesseling J, et al. Increased risk of fundic gland polyps during long-term proton pump inhibitor therapy. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 24: 1341-1348.
 41. Graham DY, Opekun Ar, Yamaoka Y, et al. Early events in proton pump inhibitor-associated exacerbation of corpus gastritis. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17: 193-200.
 42. Kaji M, Fujiwara Y, Shiba M, et al. Prevalence of overlaps between GERD, FD and iBS and impact on health-related quality of life. *J Gastroenterol Hepatol* 2010; 25: 1151-1156.
 43. Targownik LE, Lix LM, Leung S, et al. Proton-pump inhibitor use is not associated with osteoporosis or accelerated bone mineral density loss. *Gastroenterology* 2010; 138: 896-904.
 44. Gerson LB, McMahon D, Olkin I, et al. Lack of significant interactions between clopidogrel and proton pump inhibitor therapy: meta-analysis of existing literature. *Dig Dis Sci* 2012; 57: 1304-1013.
 45. KwokCS, JeevananthamV, DawnB, et al. No consistent evidence of differential cardiovascular risk amongst proton-pump inhibitors when used with clopidogrel: meta-analysis. *Int J Cardiol* 2013; 167: 965-974.