



Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID-19. The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect, the company's public news and information website.

Elsevier hereby grants permission to make all its COVID-19-related research that is available on the COVID-19 resource centre - including this research content - immediately available in PubMed Central and other publicly funded repositories, such as the WHO COVID database with rights for unrestricted research re-use and analyses in any form or by any means with acknowledgement of the original source. These permissions are granted for free by Elsevier for as long as the COVID-19 resource centre remains active.



## EDITORIAL

## Los inhibidores de la bomba de protones en la pandemia por la COVID-19

### Proton pump inhibitors in the COVID-19 pandemic



En el informe anual del Sistema Nacional de Salud (SNS) de 2018 del Ministerio de Sanidad, se recoge que el subgrupo químico de mayor consumo en número de envases a través de recetas médicas corresponde a los medicamentos antiulcerosos, en particular a los inhibidores de la bomba de protones (IBP), siendo el omeprazol, fármaco de elección de este grupo, el principio activo de mayor utilización, con 50 millones de envases vendidos, lo que supone el 5,3% del total de medicamentos<sup>1</sup>.

Los IBP se encuentran entre los medicamentos más utilizados también en otros países de la Unión Europea y en los EE. UU, y se han relacionado con bastantes efectos secundarios adversos, como fracturas óseas, enfermedad renal crónica, deficiencia de vitamina B<sub>12</sub> e infecciones gastrointestinales, entre otros<sup>2</sup>. Sin embargo, no todos los posibles efectos secundarios y riesgos del uso a largo plazo de los IBP que se han reportado son reales. En algunos casos, como su posible asociación con demencia, infarto de miocardio o enfermedad renal, en los estudios en los que se informaron pudo haber sesgos al no tener en cuenta que los pacientes que inician los IBP tienen más comorbilidades y están más polimedcados que los que no lo hacen, lo que es particularmente cierto para los adultos mayores, y ello puede explicar las diferencias en las tasas de determinados efectos adversos, más que la exposición a los propios IBP<sup>3</sup>.

Por otro lado, en un estudio realizado en 2019 por Vilcu et al.<sup>4</sup>, se constató que el uso continuo de los IBP se asocia con un mayor riesgo de infección viral durante los períodos de alta prevalencia endémica, como el que estamos atravesando. Es probable que este efecto esté relacionado con la hipoclorhidria secundaria inducida por dichos fármacos, lo que deteriora las defensas del tubo digestivo superior contra las bacterias y los virus ingeridos<sup>2</sup>, y con el hecho de que el uso prolongado de los IBP parece reducir la diversidad microbiana en el intestino<sup>5</sup>. Todo esto puede ser relevante, ya que el SARS-CoV-2 puede entrar en el organismo no solo a través del aparato respiratorio sino también por vía digestiva<sup>6</sup>.

En este orden de cosas, recientemente, Almario et al. han publicado un controvertido estudio en la *American Journal of Gastroenterology*, realizado a través de una encuesta autoadministrada *online* en EE. UU., en el que se encontró que los individuos que utilizaban IBP al menos una vez al día tenían significativamente más probabilidades de tener una prueba COVID-19 positiva (*aOR*2,15; intervalo de confianza (IC) 95%, 1,90-2,44 y *aOR*3,67; IC 95%, 2,93-4,60, si los tomaban una vez o dos veces al día, respectivamente) en comparación con los que no tomaban IBP. Los individuos que tomaban antagonistas del receptor de la histamina-2 (anti-H<sub>2</sub>) no tenían un riesgo elevado<sup>7</sup>.

Los propios autores reconocen que el estudio tiene una serie de limitaciones, aparte de deficiencias metodológicas, por lo que los datos deben tomarse con cautela.

En cualquier caso, como comentan los autores, los resultados del estudio pueden suponer una evidencia de *asociación* entre el uso de IBP y la probabilidad de tener una prueba positiva para la COVID-19; sin embargo, este estudio no ofrece evidencia de *causalidad* en ausencia de un ensayo clínico prospectivo, y debería ser más investigado en diferentes poblaciones y entornos, mediante ensayos clínicos randomizados prospectivos diseñados a ese efecto<sup>7</sup>.

Otros autores<sup>8,9</sup> aportan datos de que los pacientes con COVID-19 tratados regularmente con IBP antes de la hospitalización tenían un índice de mortalidad significativamente mayor a los no usuarios y el consumo de dichos fármacos suponía un factor predictivo negativo para el desarrollo de enfermedades secundarias, como la propia COVID-19.

No tardaron en publicarse varias cartas<sup>10-12</sup> como réplica al estudio de Almario, por sus deficiencias metodológicas e inconsistencias: dicha asociación perdía poder cuando se corregía para edad y comorbilidades renal, pulmonar y cardiovascular, lo que indicaba que el efecto de los IBP sobre la mortalidad podría estar relacionado con otros factores asociados con el uso del IBP y no al propio fármaco. Estos últimos autores dicen estar preocupados porque los datos

publicados podían ocasionar una ansiedad innecesaria en algunos pacientes y, tal vez, la interrupción de dichos fármacos en aquellos que los necesitan para una adecuada indicación clínica, con lo que podrían correr algún riesgo significativo o perjuicio al suspenderlos.

Simultáneamente al referido estudio de Almario<sup>7</sup>, Lee et al.<sup>13</sup> llevaron a cabo otro en una amplia cohorte coreana sobre usuarios de IBP, actuales y en el pasado. Entre los pacientes con COVID-19 confirmada, el *uso actual* de IBP confería un 79% más de riesgo de desenlace clínico grave de la misma (necesidad de oxigenoterapia, ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI), necesidad de ventilación invasiva o muerte), mientras que la relación con el *uso anterior* de IBP era insignificante. A su vez, el uso actual de IBP que se había iniciado en los 30 días previos se asoció con un riesgo 90% mayor de evolución clínica grave de COVID-19 (ingreso en la UCI, necesidad de ventilación invasiva o muerte).

En esta misma línea, Li et al.<sup>14</sup> hacen su propio metaanálisis sobre el tema, subrayando también que los usuarios actuales o regulares de IBP tenían más probabilidades de tener una COVID-19 de evolución grave que los no usuarios de IBP, con una odds ratio (OR) agrupada de 1,67 (IC 95%: 1,19 a 2,33,  $p = 0,003$ ) y un hazard ratio (HR) agrupado de 1,87 (IC 95%: 1,29 a 2,70,  $p < 0,001$ ), haciendo hincapié en que se debe tener mucha precaución con los pacientes que reciben IBP durante la esta pandemia.

Los resultados del estudio de Lee<sup>13</sup> también fueron conflictivos y se criticó que el estudio tenía limitaciones y deficiencias metodológicas, que motivaron, asimismo, alguna carta de réplica. En este sentido, Roulet<sup>15</sup> también refiere que los resultados deben interpretarse con cautela, ya que los pacientes del grupo de uso actual de IBP eran de mayor edad y tenían más comorbilidades que los de los otros grupos, lo que podía haber ocasionado algún tipo de sesgo. En cualquier caso, refieren que en los pacientes más gravemente afectados por la COVID-19 que requieran tratamiento con algún IBP en cuidados intensivos hay que asegurarse de que los beneficios comprobados de tales fármacos superen los riesgos potenciales por la utilización de los aquellos. Hasta la fecha, los riesgos de estos fármacos son sólo hipotéticos.

En enero de este año, Fan et al.<sup>16</sup> han publicado un estudio que incluyó a 9.469 participantes que se habían sometido a la prueba para la COVID-19 en el Biobanco del Reino Unido, el 16% de los cuales tomaban de forma regular un supresor de la acidez gástrica, IBP o anti-H<sub>2</sub>, frente al 84% que no los usaban.

Para el estudio se analizaron finalmente, de forma emparejada, 1.516 usuarios y 1.516 no usuarios de supresores de la acidez. Las características de los participantes en estos dos grupos estaban bien equilibradas.

Entre los usuarios habituales de supresores de la acidez había una mayor proporción de pacientes de edad < 65 años y una mayor prevalencia de comorbilidades en comparación con los no usuarios, lo que reducía los efectos de confusión de los posibles factores de riesgo, los sesgos, en los resultados.

El OR de dar positivo en COVID-19, asociado a la terapia con IBP o anti-H<sub>2</sub> en la cohorte de emparejamiento, fue de 1,08 (IC 95%, 0,89-1,31) y 0,94 (IC 95%, 0,65-1,38), respectivamente. Por otro lado, en el análisis, ni el uso de IBP ni de anti-H<sub>2</sub> se asoció con el riesgo de infección por SARS-CoV-2

en pacientes con enfermedades del tracto gastrointestinal superior. Sin embargo, encontraron que el uso de omeprazol, por sí solo, estaba significativamente relacionado con un mayor riesgo de infección por el SARS-CoV-2, a partir del análisis de subgrupos en pacientes con enfermedades del tubo digestivo alto (OR, 1,35; IC 95%, 1,01-1,82), que no se observó con el uso de otros tipos de IBP. Por otro lado, ni los IBP (HR, 0,80; IC 95%, 0,58-1,11), ni el uso de anti-H<sub>2</sub> (HR, 1,18; IC 95%, 0,62-2,23) se asociaron con riesgo de muerte en los pacientes con COVID-19 en la cohorte emparejada.

La ventaja obvia de este último estudio, en comparación con el resto, es la información detallada y validada en una cohorte bien caracterizada que incluye los tipos de supresores de la acidez gástrica utilizados y los posibles factores de riesgo de confusión, todo lo que le confiere mayor verosimilitud.

En cualquier caso, a la hora de valorar los posibles efectos secundarios de cualquier fármaco, no debemos de olvidar que la mayoría de las asociaciones notificadas en la investigación clínica observacional son falsas, y la minoría de asociaciones que son verdaderas suelen ser exageradas. Esta cuestión es especialmente problemática en el caso de las asociaciones de los RR u OR inferiores a 4, como los estudios que se han revisado. Estas asociaciones, comúnmente informadas en la literatura médica, es más probable que sean atribuibles a un sesgo que a una asociación causal. Toda investigación observacional tiene un sesgo. En general, a menos que los RR de los estudios de cohortes superen los 2 o 3, o las OR de los estudios de casos y controles superen los 3 o 4, las asociaciones en la investigación observacional observada no deben considerarse creíbles<sup>17</sup>.

Sea como sea, todos los autores hacen un recordatorio para que los médicos revisen regularmente la necesidad de supresión de la acidez gástrica en todos los pacientes que están en tratamiento con IBP: los médicos deben asegurarse de que los beneficios esperados estén equilibrados con los riesgos de la terapia con IBP, y que se utilice la dosis más baja y eficaz durante la menor duración recomendada.

Frente a todos estos estudios referidos, sobre los posibles efectos de los IBP en la incidencia y evolución de la COVID-19, han aparecido algunos<sup>18,19</sup> sobre la famotidina, un anti-H<sub>2</sub>, que parecen conferirle un efecto protector. Mather et al.<sup>18</sup> refieren que el uso de dicho preparado en *pacientes hospitalizados* con COVID-19 se asocia con un menor riesgo de mortalidad, de resultado combinado de mortalidad y necesidad de intubación traqueal y con menores niveles de marcadores séricos de enfermedad grave (PCR, ferritina, D-dímero) en pacientes hospitalizados con COVID-19. Así mismo, Janowitz et al.<sup>19</sup> sugieren que la famotidina oral en dosis altas es bien tolerada y se asocia con una mejora de los resultados y evolución comunicados por los pacientes con COVID-19 *no hospitalizados*.

Por el momento, no hay una explicación, o no se conoce, del posible mecanismo protector de la famotidina en paciente con COVID-19, si bien ya hay un ensayo clínico randomizado prospectivo promovido con dicha finalidad<sup>20</sup>, cuyos resultados habrá que esperar.

## Financiación

Este trabajo no ha recibido ningún tipo de financiación.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Bibliografía

1. Prestación Farmacéutica en el Sistema Nacional de Salud. Informe Anual del Sistema Nacional de Salud 2018. Disponible en <https://tinyurl.com/y6ft8vzp>. Fecha de publicación en el Portal de la Transparencia: 12 Nov 2020.
2. Vaezi MF, Yang YX, Howden CW. Complications of proton pump inhibitor therapy. *Gastroenterology*. 2017;153:35–48.
3. Freedberg DE, Kim LS, Yang YX. The Risks and Benefits of Long-term Use of Proton Pump Inhibitors: Expert Review and Best Practice Advice From the American Gastroenterological Association. *Gastroenterology*. 2017;152:706–15.
4. Vilcu AM, Sabatte L, Blanchon T, Souty C, Maravic M, Lemaitre M, et al. Association between acute gastroenteritis and continuous use of proton pump inhibitors during winter periods of highest circulation of enteric viruses. *JAMA Netw Open*. 2019;2:e1916205.
5. Kanno T, Matsuki T, Oka M, Utsunomiya H, Inada K, Magari H, et al. Gastric acid reduction leads to an alteration in lower intestinal microflora. *Biochem Biophys Res Commun*. 2009;381:666–70.
6. Trottein F, Sokol H. Potential causes and consequences of gastrointestinal disorders during a SARS-CoV-2 infection. *Cell Rep*. 2020;32:107915.
7. Almario CV, Chey WD, Brennan MR, Spiegel BMR. Increased Risk of COVID-19 Among Users of Proton Pump Inhibitors. *Am J Gastroenterol*. 2020;115:1707–15.
8. Luxenburger H, Sturm L, Biever P, Rieg S, Duerschmied D, Schultheiss M, et al. Treatment with proton pump inhibitors increases the risk of secondary infections and ARDS in hospitalized patients with COVID-19: coincidence or underestimated risk factor? *J Intern Med*. 2021;289:121–4.
9. Hariyanto TI, Prasetya IB, Kurniawan A. Proton pump inhibitor use is associated with increased risk of severity and mortality from coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection. *Dig Liver Dis*. 2020;52:1410–2.
10. Hadi YB, Naqvi SF, Kupec JT. Risk of COVID-19 in Patients Taking Proton Pump Inhibitors. *Am J Gastroenterol*. 2020;115:1919–20.
11. Hajifathalian K, Katz FO. Regarding «Increased Risk of COVID-19 in Patients Taking Proton Pump Inhibitors». *Am J Gastroenterol*. 2020;115:1918–9.
12. Aby ES, Rodin H, Debes JD. Proton Pump Inhibitors and Mortality in Individuals With COVID-19. *Am J Gastroenterol*. 2020;115:1918.
13. Lee SW, Ha EK, Yeniova AÖ, Moon SY, Kim SY, Koh HY, et al. Severe clinical outcomes of COVID-19 associated with proton pump inhibitors: a nationwide cohort study with propensity score matching. *Gut*. 2021;70:76–84.
14. Li GF, An XX, Yu Y, Jiao LR, Canarutto D, Yu G, et al. Do proton pump inhibitors influence SARS-CoV-2 related outcomes? A meta-analysis. *Gut*. 2020, <http://dx.doi.org/10.1136/gutjnl-2020-323366>.
15. Roulet L. A nationwide cohort study with propensity score matching. *Gut*. 2020, <http://dx.doi.org/10.1136/gutjnl-2020-323098>.
16. Fan X, Liu Z, Miyata T, Dasarathy S, Rotroff DM, Wu X, et al. Effect of Acid Suppressants on the Risk of COVID-19: A Propensity Score-Matched Study Using UK Biobank. *Gastroenterology*. 2021;160:455–8.e5.
17. Grimes DA, Schulz KF. False alarms and pseudo-epidemics: the limitations of observational epidemiology. *Obstet Gynecol*. 2012;120:920–7.
18. Mather JF, Seip RL, McKay RG. Impact of Famotidine Use on Clinical Outcomes of Hospitalized Patients With COVID-19. *Am J Gastroenterol*. 2020;115:1617–23.
19. Janowitz T, Gablenz E, Pattinson D, Wang TC, Conigliaro J, Tracey K, et al. Famotidine use and quantitative symptom tracking for COVID-19 in non-hospitalised patients: a case series. *Gut*. 2020;69:1592–7.
20. Samimaghani HR, Azad MH, Haddad M, Arabi M, Hooshyar D, KazemiJahromi M. The Efficacy of Famotidine in improvement of outcomes in Hospitalized COVID-19 Patients: A structured summary of a study protocol for a randomised controlled trial. *Trials*. 2020;21:848.

Juan J. Sebastián Domingo  
 Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Royo Villanova,  
 Zaragoza, España  
 Correo electrónico: [jjsebastian@salud.aragon.es](mailto:jjsebastian@salud.aragon.es)