

# ¿Protección gástrica o protección ósea? El dilema de los inhibidores de la bomba de protones

Pino Montes J del

Servicio de Reumatología del Hospital Universitario de Salamanca - Departamento de Medicina de la Universidad de Salamanca (España)

Correo electrónico: jpino@usal.es

La llegada de los inhibidores H2 y más tarde los inhibidores de la bomba de protones (IBP) cambió la evolución clínica de la patología esófago-gástrica, reduciendo enormemente la frecuencia de la úlcera péptica y sus complicaciones. En la actualidad son utilizados en una alta proporción de pacientes con muy diversas situaciones clínicas<sup>1</sup>. Están indicados en tratamiento del reflujo gastroesofágico, infección por *Helicobacter pylori*, síndrome de Zollinger-Ellison, *ulcus* duodenal, úlcera gástrica y úlcera péptica inducida por AINE. Sus indudables beneficios debidos a su efecto preventivo sobre el *ulcus* y su buena tolerancia les han llevado a ser considerado como un popular fármaco “protector gástrico”, seguro sin apenas efectos adversos, y empleado en muchas situaciones fuera de indicación.

Pero no debe olvidarse que el bloqueo de la secreción ácida por los IBP es la causa de algunos efectos no deseados<sup>2</sup>. El aumento de infecciones intestinales y sistémicas se ha atribuido al descenso de la secreción ácida gástrica y su capacidad bactericida. Otras infecciones, como neumonías, también son más frecuentes entre los pacientes tratados con IBP. La capacidad de producción de vitamina B<sub>12</sub> y su absorción intestinal puede estar reducida por malabsorción. También se ha descrito una reducción del efecto antiagregante de clopidogrel. Algunos cánceres, especialmente el de colon, podrían ser más frecuentes. Por último, hay que destacar el aumento del riesgo de fractura en pacientes tratados durante largo tiempo con IBP. En este número se presenta un estudio de Vera Rodríguez *et al.*<sup>3</sup> sobre su posible asociación con un aumento de fracturas en la población de Canarias, y confirman el aumento de fracturas no traumáticas en el grupo de pacientes mayores de 50 años en tratamiento de larga duración con IBP en relación con los que nunca lo han tomado.

Esta relación entre IBP y fracturas ha llamado la atención en los últimos 10 años, mucho tiempo después de la introducción de los IBP. Diversos estudios observacionales han mostrado relación entre el consumo de IBP y la presencia de fracturas osteoporóticas de cadera, vertebrales y de muñeca. En general, se asocian a los tratamientos con altas dosis o periodos superiores a 12 meses. Los resultados son contradictorios, ya que no todos los estudios confirmaron los mismos hallazgos. Los estudios son metodológicamente heterogéneos y tienen numerosas variables de confusión, lo que explicaba la falta de coherencia en los hallazgos. Por desgracia no se disponen de estudios controlados, ya que este efecto adverso no se había detectado en los ensayos clínicos sobre el uso de IBP a largo plazo, principalmente porque no habían sido diseñados con el objetivo de valorar fracturas por fragilidad.

En 2011 se publicaron algunos meta-análisis partiendo de estudios epidemiológicos de cohortes y casos-contrroles que confirmaron la asociación entre el consumo crónico de IBP y un aumento de las fracturas por fragilidad en mujeres postmenopáusicas y varones mayores. Ante esta evidencia, las agencias reguladoras de medicamentos, incluidas la FDA (*Food and Drug Administration*) y la EMA (*European Medicines Agency*), decidieron emitir alertas sobre este riesgo.

En el meta-análisis realizado por Ngamruengphong *et al.*<sup>4</sup> se incluían 10 estudios observacionales (4 de cohortes y 6 de casos y controles) con una población de varones y mujeres entre los que se identificaron más de 200.000 fracturas. En los pacientes que habían consumido IBP el riesgo de fractura estaba incrementado, con una OR de 1,25 (intervalo de confianza (IC 95%: 1,14-1,37) para la fractura de cadera, de 1,50 (IC 95%: 1,3-1,72) para la fractura vertebral y de 1,09 (IC 95%: 0,95-1,24) para la de muñeca. La heterogeneidad del diseño de estos estudios limitó el análisis sobre la influencia de otros factores relacionados con el tratamiento con IBP. Los resultados de un segundo meta-análisis coincidieron con los del anterior<sup>5</sup>. Se incluyeron dos artículos más y se analizaron, además, estudios con pacientes tratados con inhibidores de los receptores H2 (IRH2). Sus resultados fueron consistentes con el meta-análisis de Ngamruengphong *et al.*, y encontraron también aumento del riesgo de fractura, de magnitud similar, en los pacientes con IBP. La OR para la fractura vertebral fue de 1,5 (IC 95%: 1,32-1,72) y para fractura de cadera de 1,23 (IC 95%: 1,11-1,36), siendo para el total de la fracturas de 1,20 (IC 95%: 1,11-1,30). Sin embargo, no se confirmó que existiera asociación entre el tratamiento con los IRH2 y las fracturas.

En ambos estudios el aumento de las fracturas es proporcionalmente discreto después de ajustar por diversos factores de riesgo. Sin embargo, al extrapolar estos resultados a la población general, en la que el uso de los IBP en la población de riesgo de osteoporosis y fractura es frecuente, el peso de este efecto adverso se hace importante. Estos estudios presentaban mucha heterogeneidad en relación con la intensidad del riesgo y la duración del tiempo de tratamiento hasta la aparición de las fracturas, así como cierta variabilidad en relación con los factores de confusión para los que se ajustaron los resultados. A pesar de estas limitaciones, la aparición de fracturas se ha observado especialmente en pacientes con mayores dosis, mayor adherencia y más larga duración del tratamiento con IBP. En general, este aumento de la tasa de fractura es independiente de otros factores de riesgo de fracturas, incluida la densidad mineral ósea. Pero algunos autores han encontrado que, además del consumo crónico de IBP, el uso del tabaco es un factor de riesgo de fractura de cadera en la mujer postmenopáusica<sup>6</sup>.

Posteriormente han aparecido nuevos datos que refuerzan esta evidencia. En los últimos años se han publicado varios estudios de cohorte prospectivos. Entre ellos un estudio en la cohorte canadiense CaMos con hombres y mujeres en los que se encontró que, tras 10 años de seguimiento, los pacientes que habían usado IBP tenían un incremento de las fracturas incidentales no traumáticas independientes de numerosos factores de riesgo conocidos. El riesgo de fractura se calculó mediante cociente de riesgo (HR) que fue de 01,75 (IC 95%: 1,41-2,17) para el total de las fracturas<sup>7</sup>. Después de ajustar por varios factores de riesgo, entre ellos la densidad mineral ósea de cuello femoral, la asociación permaneció significativa, con una HR de 1,40 (IC 95%: 1,11-1,77). En otro estudio de cohortes en mujeres postmenopáusica australianas (*Australian*

*Longitudinal Study on Women's Health*) se valoraron los datos de 4.432 mujeres seguidas durante más de 10 años, y se encontró que había un aumento de fracturas asociado a fracturas osteoporóticas (HR=1,29, IC 95%: 1,08-1,55). En este estudio se evaluó esta asociación según el fármaco utilizado, encontrando que el riesgo estaba incrementado con el empleo de cualquier IBP, especialmente esomeprazol (HR=2,06, IC 95%: 1,37-3,10)<sup>8</sup>. En un estudio de casos y controles con más de 6.500 varones mayores de 45 años tratados con IBP se confirmó su relación con el aumento del riesgo de fractura, especialmente en aquellos más adherentes y con un consumo de larga duración<sup>9</sup>.

El mecanismo de acción por el que los IBP aumentan el riesgo de fractura es desconocido, aunque se han propuesto algunas hipótesis: disminución de la absorción intestinal de calcio y vitamina B<sub>12</sub> o la acción directa de los IBP sobre la bomba de protones de los osteoclastos.

La disminución de la absorción intestinal de calcio y otros minerales está basada en estudios experimentales y humanos. La absorción intestinal de carbonato cálcico es pH-dependiente y algunos estudios señalan que en los pacientes con hipo o aclorhidria se reduce la absorción de carbonato cálcico, especialmente en la mujeres ancianas en ayunas<sup>10</sup>. Esta alteración de la absorción de calcio no se ha comprobado en los varones por debajo de los 50 años<sup>11</sup>. La inhibición de la secreción ácida gástrica podría contribuir a disminuir la absorción de vitamina B<sub>12</sub> y, de este modo, facilitar una homocistinuria. La reducción de homocistina podría dificultar su incorporación al colágeno óseo y, en consecuencia, facilitar las fracturas.

Algunos datos experimentales señalan que la acción de los IBP podría influir directamente sobre las células óseas. En este sentido, la acción osteoclástica podría resentirse debido a la inhibición de la bomba de protones de que disponen los osteoclastos. De este modo se llegaría a una situación metabólica con bajo remodelado. No hay datos sobre cuál puede ser el significado clínico real de esta acción. Por otro lado, la acción de los IBP en el hueso podría estar relacionada con un aumento de la histamina, ya que el bloqueo de los receptores H1 previene el aumento del riesgo de fractura inducido por los IBP<sup>12</sup>.

De cualquier modo, el aumento del riesgo de fractura observado en los pacientes tratados con estos fármacos no parece estar relacionado con una disminución de la densidad mineral ósea o un aceleración de su pérdida ósea. Algunos estudios han encontrado que los pacientes que inician tratamiento con IBP tienen una densidad mineral ósea baja, pero ésta no se modifica de forma importante durante el tratamiento<sup>13</sup>.

A la vista de todos estos datos, la EMA y la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (marzo 2012) emitieron alertas sobre la seguridad de los IBP, en las que advertían de este aumento del riesgo de fracturas de cadera, vertebrales y de antebrazo en pacientes con tratamiento a largo plazo (más de 1 año) con IBP.

Las ventajas de los IBP son indudables para el tratamiento de los problemas relacionados con el reflujo gastrointestinal y la úlcera péptica en general. Y en estos casos el riesgo-beneficio es favorable a este último. Sin embargo, como señalan Vera Rodríguez *et al.* en su artículo<sup>3</sup>, en una gran proporción de pacientes así tratados no está clara cuál es la indicación del tratamiento. En muchas ocasiones se ha asumido que el riesgo de prevención de úlcera péptica en sujetos en tratamiento con antiinflamatorios no esteroideos podría extrapolarse a los pacientes con polimedificación, pero esta posibilidad no está probada. En estos pacientes en los que los beneficios son inciertos, el riesgo de fractura, aunque sea pequeño, no es asumible.

Podría pensarse que el riesgo inducido por los IBP podría ser controlado con fármacos anti-fracturarios como los bis-

fosfonatos (BSF). Sin embargo, los datos disponibles no avalan esta hipótesis. Yang *et al.*, en un reciente meta-análisis, analizan 4 estudios que incluyen más de 57.000 pacientes observando las posibles ventajas de la combinación de IBP y BSF. Contrariamente a lo esperado, esta combinación tiene más riesgo de fractura que los IBP solos (OR=1,52). El riesgo de fractura vertebral tiene una OR de 1,60 (IC 95%: 1,13-2,26)<sup>14</sup>.

Con todos estos datos, parece razonable pensar que el tratamiento con IBP es un factor de riesgo de fractura que se ve incrementado entre un 9-75%. Este efecto indeseable es un efecto de clase, ya que se mantiene cuando se analizan los diferentes IBP por separado. Este riesgo es posible que no pueda ser anulado por el uso concomitante de BSF. No hay contraindicación en el uso de IBP en pacientes con osteoporosis o con riesgo de fractura; no obstante, a la vista de los datos disponibles, es necesario actuar juiciosamente a la hora de indicar el bloqueo de la producción de secreción ácida gástrica con IBP, especialmente en las mujeres postmenopáusicas y varones de más de 50 años.

## Bibliografía

1. Neila Calvo S, Nan Nan D, García Ibarbia C, Olmos Martínez JM, González Macías J, Hernández Hernández JL. La realidad de la osteoporosis en el paciente hospitalizado en Medicina Interna. *Rev Osteoporos Metab Miner* 2013;5:141-5.
2. Reimer C. Safety of long-term PPI therapy. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2013;27:443-54.
3. Vera Rodríguez J, Martín Bethencourt E, Calvo Hernández LM, Hernández Hernández D, Saavedra Santana P, Gómez de Tejada Romero MJ, et al. Uso inadecuado de inhibidores de la bomba de protones y riesgo de fractura por fragilidad. Estudio preliminar. *Rev Osteoporos Metab Miner* 2015;7:107-11.
4. Ngamruengphong S, Leontiadis GI, Radhi S, Dentino A, Nugent K. Proton pump inhibitors and risk of fracture: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Am J Gastroenterol* 2011;106:1209-18.
5. Kwok CS, Yeong JK, Loke YK. Meta-analysis: risk of fractures with acid-suppressing medication. *Bone* 2011;48:768-76.
6. Khalili H, Huang SH, Jacobson BC, Camargo CA, Diane Feskanich D, Chan AT. Use of proton pump inhibitors and risk of hip fracture in relation to dietary and lifestyle factors: a prospective cohort study. *BMJ* 2012;344:e372.
7. Fraser LA, Leslie WD, Targownik LE, Papaioannou A, Adachi JD, and CaMos Research Group. The effect of proton pump inhibitors on fracture risk: report from the Canadian Multicenter Osteoporosis Study. *Osteoporos Int* 2013;24: 1161-8.
8. Van der Hoorn MM, Tett SE, de Vries OJ, Dobson AJ, Peeters GM. The effect of dose and type of proton pump inhibitor use on risk of fractures and osteoporosis treatment in older Australian women: A prospective cohort study. *Bone* 2015;81:675-82.
9. Adams AL, Black MH, Zhang JL, Shi JM, Jacobsen SJ. Proton-pump inhibitor use and hip fractures in men: a population-based case-control study. *Ann Epidemiol* 2014;24:286-90.
10. Quesada Gómez JM, Sosa Henríquez M. Nutrición y osteoporosis. Calcio y vitamina D. *Rev Osteoporos Metab Miner* 2011 3:165-82.
11. Sharara AI, El-Halabi MM, Ghaith OA, Habib RH, Mansour NM, Malli A, et al. Proton pump inhibitors have no measurable effect on calcium and bone metabolism in healthy young males: A prospective matched controlled study. *Metabolism* 2013;62:518-26.
12. Abrahamsen B, Vestergaard P. Proton pump inhibitor use and fracture risk-effect modification by histamine H1 receptor blockade. *Observational case-control study using National Prescription Data.* *Bone* 2013;57:269-71.
13. Yang S, Chen Q, Wei H, Zhang F, Yang DL, Shen Y, et al. Bone fracture and the interaction between bisphosphonates and proton pump inhibitors: a meta-analysis. *Int J Clin Exp Med* 2015;8:4899-910.
14. Targownik LE, Leslie WD, Davison KS, Goltzman D, Jamal SA, Kreiger N, et al. The relationship between proton pump inhibitor use and longitudinal change in bone mineral density: a population-based study [corrected] from the Canadian Multicenter Osteoporosis Study (CaMos). *Am J Gastroenterol* 2012;107:136-9.