

**GRADO EN NUTRICIÓN HUMANA Y  
DIETÉTICA**

**TRABAJO DE FIN DE GRADO**



**CONSUMO DE INHIBIDORES DE LA BOMBA DE  
PROTONES (IBP) Y RIESGOS ASOCIADOS A LA  
ALTERACIÓN DE LA ABSORCIÓN DEL CALCIO**

**UNA REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA**

**Ádel Serrano Tarakji**



# ÍNDICE

Resumen .....	3
Palabras clave .....	4
Introducción .....	5
Material y métodos .....	7
Resultados .....	9
- Resultados, ensayo clínico .....	9
- Resultados, metaanálisis .....	10
- Resultados, estudios observacionales .....	12
- Resultados, revisiones sistemáticas .....	14
Discusión .....	16
Conclusiones .....	22
Bibliografía .....	24



## RESUMEN

El consumo de los Inhibidores de la Bomba de Protones se ha convertido en uno de las más frecuentes en la población, incluso sin prescripción, al estar considerado de uso primario en el tratamiento de la acidez o la dispepsia. Tanto es así que en medicina se ha comenzado a investigar sus posibles efectos adversos en el organismo humano *a posteriori*, observando en múltiples estudios realizados, una disminución de la capacidad del mismo en la absorción del calcio. Esto se observa, en mayor proporción, en las mujeres de mayor edad debido a la disminución en las mismas del factor protector que son los estrógenos. En nuestro trabajo se ha seleccionado una serie de artículos de características distintas, los cuales corroboran esta alteración. De acuerdo a Ngamruengphong S, Leontiadis GI, Radhi S *et al*, en los usuarios de PPI, en comparación con los usuarios no consumidores, la OR para la fractura de cadera (n = 9) fue de 1.25 (intervalo de confianza [IC] del 95% = 1.14-1.37). La OR para la fractura vertebral (n = 4) fue de 1,50 (IC del 95% = 1,32-1,72) y para la fractura de muñeca / antebrazo (n = 3) fue de 1,09 (IC del 95% = 0,95-1,24). Se describe como causante principal de estas alteraciones un complejo mecanismo bioquímico provocado, en primer plano, por una hipergastrinemia y una supresión de los ácidos gástricos que van a inducir, en último término, ese desequilibrio en el calcio. Se deben, por tanto, prescribir estos medicamentos solo cuando sea estrictamente necesario y, en el caso de que la duración de los mismos supere un año, aportar calcio exógeno como suplementos para favorecer una compensación metabólica del mineral.

Consumption of Proton Pump Inhibitors has become one of the most common in the population, even with no prescription, due to have been considered of primary use in the treatment of acidity or dyspepsia. That is so that in Medicine they have begun to investigate its possible adverse effects in the human organism *a posteriori*, observing in multiple studies, a decrease of its capability in the calcium absorption. This can also be observed, in a greater proportion, in elder women, due to their decrease in a protective factor, as the estrogen are. For that, in our work, which is a systematic review, it has been selected a series of articles of different characteristics, which bear out this disturbance. According to Ngamruengphong S, Leontiadis GI, Radhi S *et al*, in users of PPI, in comparison to non users, OR for hip fracture (n = 9) was 1.25 (confidence interval [IC] of 95% = 1.14 – 1.37). OR for vertebral fracture (n = 4) was 1.50 (CI 95% = 1.32 – 1.72) and for wrist fracture/forearm (n = 3) was 1.09 (CI 95% = 0.95 – 1.24). It is described as main causative of this disturbances a complex biochemistry mechanism induced by, as foreground, hypergastrinemia and a suppression of gastric acids, that are going to induce, as last term, this imbalance of calcium. They must, thus, be prescribed only when it is strictly necessary and, if the case of the length overcomes one year, contribute with exogenous calcium as supplements in order to promote a metabolic compensation of the mineral.

## **PALABRAS CLAVE**

Omeprazole; PPI (ProtonPumpInhibitors); calcium absorption; bone fracture; osteoporosis

# INTRODUCCIÓN TFG

Durante la última década, numerosos estudios se han centrado en la farmacovigilancia de medicamentos de uso común y extendido en la población, como lo son los Inhibidores de la Bomba de Protones (IBP) o *ProtonPumpInhibitors* (PPI) y su relación con ciertos efectos adversos que pueden provocar a largo plazo en el organismo humano. La investigación en biomedicina ha comenzado a fijar su atención hacia estos fármacos, cuyo principio activo de referencia es el Omeprazol, ya que se ha generalizado su prescripción más allá de su indicación principal: la inhibición de la producción y secreción del ácido péptico del estómago en el reflujo gastroesofágico y la úlcera péptica, fundamentalmente.

Muchas de las investigaciones realizadas sobre estos antiácidos y su dinámica en el organismo coinciden en establecer una relación directamente proporcional en el tiempo entre su consumo y una reducción o inhibición de la absorción del calcio en el intestino delgado debido a la hipoclorhidria generada. Como consecuencia de ello, aumenta el riesgo de sufrir fracturas de cadera y de muñeca, derivado del hecho de padecer trastornos óseodegenerativos, particularmente la osteoporosis.

Esta patología, la osteoporosis, conocida como 'epidemia silenciosa', afecta a un 16% de las mujeres y a un 7% de los hombres, en ambos casos en mayores de 50 años y es la principal causa de fracturas óseas en este subgrupo poblacional (1). Así pues, consideraremos a este sector de la población como un grupo vulnerable frente a esta enfermedad; esto es así debido a la disminución de la densidad mineral ósea (DMO) como resultado fisiológico de la edad biológica, acentuada más en el género femenino

después de la menopausia, tras el cese de producción de estrógenos protectores contra la pérdida de masa ósea.

Un grupo de investigadores canadienses publicó en la *Canadian Medical Association Journal (CMAJ)* un trabajo en el cual identificaron una amplia gama de factores de riesgo relacionados con el desarrollo de osteoporosis, entre los que se incluía el consumo prolongado de varios medicamentos, entre ellos, los IBP (1). Dicho trabajo consistió en un estudio de casos y controles en el que se identificó a todos los pacientes mayores de 50 años que habían sufrido una fractura de cadera, vértebra o muñeca entre abril de 1996 y marzo de 2004 en Manitoba. Se excluyeron a todos aquellos pacientes que habían consumido fármacos contra la osteoporosis el año previo a la lesión. Los investigadores incluyeron en su estudio a un total de 15.795 casos frente a 47.289 controles. Se determinó que el consumo de estos antiácidos durante cinco años eleva el riesgo de sufrir fractura de cadera, debido al secuestro metabólico del calcio intestinal.

Otro estudio, consistente en una revisión sistemática (o *review*) de la misma revista científica, publicado recientemente, en 2015, recogió los múltiples efectos secundarios derivados del consumo prolongado de los IBP, clasificándolos en varios tipos. En el caso de la osteoporosis, considera que los metaanálisis y revisiones sistemáticas basadas en estudios observacionales han demostrado una asociación entre estos medicamentos y el riesgo de padecer fracturas óseas y desmineralizaciones; postula, asimismo, que los IBP reducen la biodisponibilidad del calcio mientras que la hipergastrinemia actúa como estimulante de la hormona paratiroidea haciendo que esta última produzca una mayor resorción ósea. Otra hipótesis es que los IBP inhiben

la bomba de protones de los osteoclastos, alterando todo el metabolismo del calcio (2).

Todos los estudios encontrados que tratan este tema coinciden, en último término, en el perjuicio de estos fármacos a grandes dosis y/o durante un tiempo prolongado, variando el número de años en función del tipo de estudio realizado y los resultados obtenidos en cada uno de ellos pero siendo siempre clara la misma conclusión.

Debido al alto volumen de artículos científicos encontrados sobre estos antiácidos y su farmacodinamia en el organismo humano, el objetivo de este trabajo va a consistir en una revisión bibliográfica sobre los resultados encontrados más contrastables y más actuales para poder elaborar una discusión final sobre los efectos del omeprazol y de los IBP en general sobre la reducción o la inhibición de la absorción intestinal del calcio, en relación con la rama de la Nutrición Humana y la Dietética.

## **MATERIAL Y MÉTODOS**

Se realizó una búsqueda sistemática de la literatura actual referente a los efectos adversos de los supresores de ácido o Inhibidores de la Bomba de Protones (IBP) sobre la absorción del calcio y el riesgo óseo asociado, llevándose a cabo dicha búsqueda en la base de datos científica Medline-Pubmed mediante el uso y diversas combinaciones de las siguientes palabras clave: *'omeprazole; PPI (ProtonPumpInhibitors);*

*calciumabsorption; bone fracture; osteoporosis*'. Además, como criterios de búsqueda de los artículos se aplicaron los siguientes filtros:

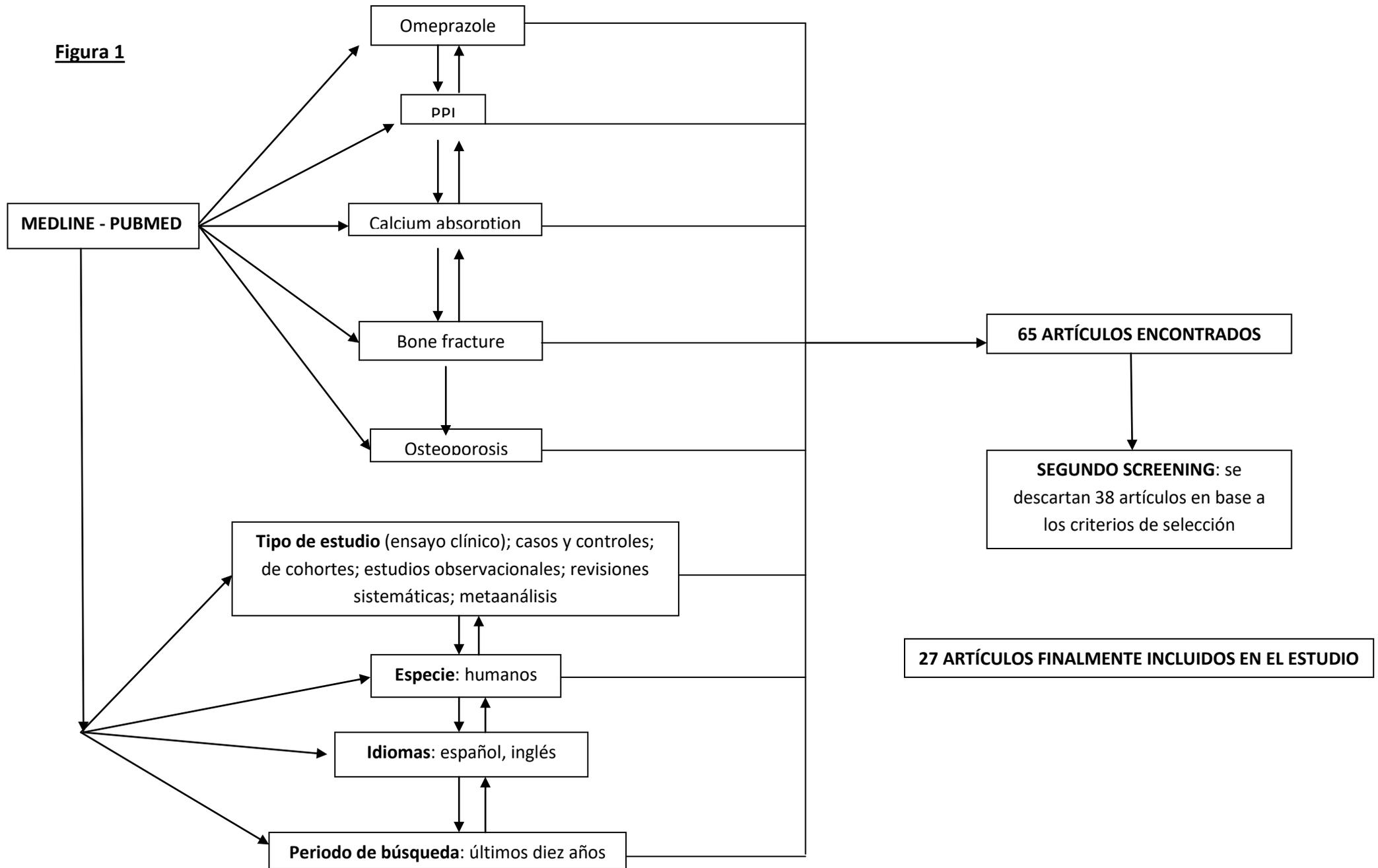
- **Tipo de estudio:** ensayo clínico (clinical trial); de casos y controles (case-control); de cohortes (cohort); estudios observacionales (observational studies); revisiones sistemáticas (reviews); metaanálisis (meta-analysis).
- **Especie:** humanos (humans).
- **Idiomas:** español, inglés.
- **Periodo de búsqueda:** en los últimos diez años, como máximo (last 10 years as much).

En cuanto a los criterios de selección de los artículos encontrados, se aplicaron los mismos, anteriormente mencionados, como criterios de inclusión y se descartaron, como criterios de exclusión, los que reportaban casos aislados o puntuales de pacientes, series de casos o los que refirieran aportar una muestra insuficiente o mal escogida que sesgara la investigación o le restara validez así como un tiempo de seguimiento o monitorización escaso.

La búsqueda finalizó en fecha del 19/10/2017.

Se encontraron un total de 65 artículos, de los cuales se descartaron 38, bien por no corresponder en el título al tema en cuestión, bien por no cumplir los requisitos previamente explicados durante un segundo screening, quedando un total de 27 artículos, tal como representa la **figura 1**. De esos 27 artículos, se realizó una clasificación final basada en el tipo de estudio realizado y también en el tipo de

**Figura 1**



muestra, de tal forma que se obtuvieron 4 revisiones sistemáticas sobre una muestra de pacientes mayores de 50 años y 14 revisiones aplicadas sobre una muestra sin especificar rango de edad; 1 ensayo clínico aplicado sobre la población vulnerable de más de 50 años de edad; 1 estudio de cohortes aplicado sobre una muestra sin rango de edad y 2 de cohortes sobre una muestra de pacientes de más de 50 años; 1 estudio de casos y controles; y finalmente, 4 metaanálisis de estudios observacionales sobre una muestra de pacientes sin especificación de rango de edad. Eso se observa de forma esquemática en la **figura 1\***.

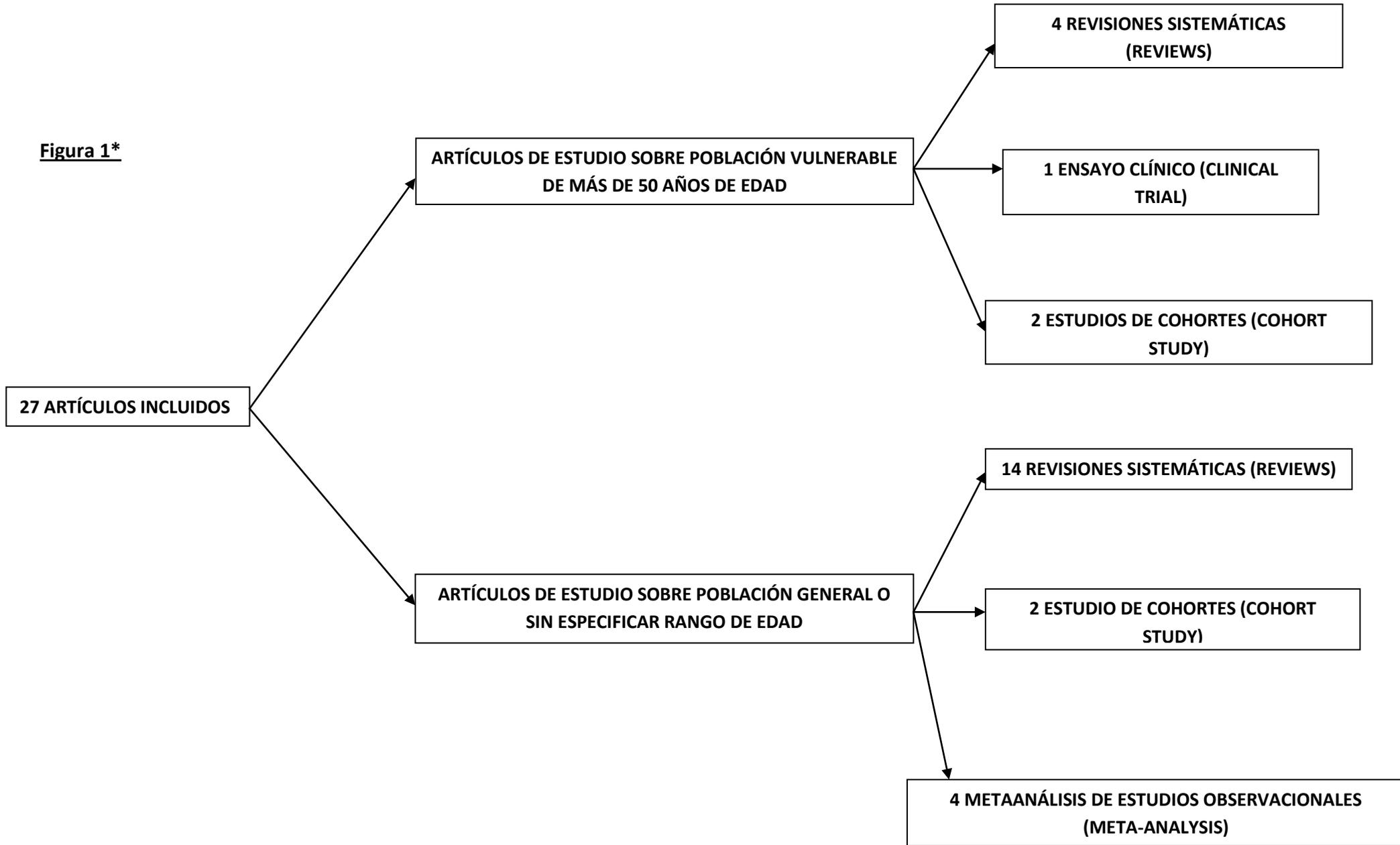
## **RESULTADOS**

A continuación, se exponen los resultados de los diferentes estudios, agrupados bajo la clasificación mencionada en el último párrafo del apartado 'Material y métodos'. Se ha de destacar el peso que adquieren los estudios experimentales con respecto a los observacionales, por lo que se mostrarán en orden decreciente de fiabilidad (o **relevancia**).

### **- ENSAYO CLÍNICO**

Jo Y, Park E, Ahn SB *et al.* presentaron, como conclusión, que veintiséis pacientes (PPI, n = 13; revaprazan, n = 13) completaron el análisis. Después del período de tratamiento de 8 semanas, el calcio sérico y la desoxipiridinolina en la orina (DPD) aumentaron en el grupo PPI (calcio sérico, p = 0.046, DPD urinaria, p = 0.046) pero no en el grupo revaprazan. De acuerdo con el análisis de regresión lineal multivariante, la edad  $\geq 60$  años fue un factor predictor independiente de los cambios en el calcio sérico y la DPD urinaria. (3)

**Figura 1\***



## - META-ANÁLISIS

En el estudio de Ngamruengphong S, Leontiadis GI, Radhi S *et al.* de 1.668 estudios identificados, 10 (4 cohortes y 6 casos y controles) con 223 210 casos de fracturas se incluyeron en su análisis.

En los usuarios de PPI, en comparación con los usuarios no consumidores, la OR para la fractura de cadera (n = 9) fue de 1.25 (intervalo de confianza [IC] del 95% = 1.14-1.37).

La OR para la fractura vertebral (n = 4) fue de 1,50 (IC del 95% = 1,32-1,72) y para la fractura de muñeca / antebrazo (n = 3) fue de 1,09 (IC del 95% = 0,95-1,24). En el

análisis de subgrupos de fractura de cadera, esta asociación se observó tanto en dosis altas como en dosis bajas de exposición a PPI. Cuando se estratificó por la duración de la exposición, la corta duración del uso de IBP se asoció con un mayor riesgo de desarrollar fractura de cadera (OR = 1,24; IC del 95% = 1,19-1,28), mientras que no hubo un aumento significativo en el riesgo de fractura de cadera en usuarios de PPI a término (OR = 1.30, IC 95% = 0.98-1.70). Hubo una heterogeneidad estadística y clínica significativa entre los estudios para el análisis principal y la mayoría de los análisis de subgrupos. (4)

Respecto al artículo presentado por Zhou B, Huang Y, Li H *et al.* ,dieciocho estudios que incluyeron un total de 244 109 casos de fracturas se incluyeron en este metanálisis. El análisis agrupado mostró que el uso de IBP podría aumentar moderadamente el riesgo de fractura de cadera [RR = 1.26, intervalos de confianza (IC) del 95% 1.16-1.36]. Hubo heterogeneidad estadísticamente significativa entre los estudios (p <0,001; I<sup>2</sup> = 71,9%). Después de limitarse a los estudios de cohortes, también hubo un aumento

moderado en el riesgo de fractura de cadera sin evidencia de heterogeneidad en el estudio. La agrupación reveló que el uso a corto plazo (<1 año) y el uso prolongado (> 1 año) se asociaron de manera similar con un mayor riesgo de fractura de cadera. Además, también se encontró un riesgo moderadamente aumentado de fractura en la columna vertebral (RR = 1.58, IC 95% 1.38-1.82) y fractura en cualquier sitio (RR = 1.33, IC 95% 1.15-1.54) entre los usuarios de PPI. (5)

Eom CS, Park SM, Myung SK *et al.*, combinaron el estudio del calcio y su absorción con dos IBP diferentes y publicaron que, de 1 809 artículos que cumplían con los criterios de inclusión iniciales, 5 estudios de casos y controles, 3 estudios anidados de casos y controles y 3 estudios de cohortes fueron incluidos en los análisis finales. La odds ratio combinada (OR) para la fractura fue de 1.29 (intervalo de confianza [IC] del 95%, 1.18-1.41) con el uso de IBP y 1.10 (IC 95%, 0.99-1.23) con el uso de AR (2) cuando se comparó con no uso de los medicamentos respectivos. El uso prolongado de IBP aumentó el riesgo de cualquier fractura (OR ajustada = 1,30; IC del 95%, 1,15-1,48) y el riesgo de fractura de cadera (OR ajustado = 1,34; IC del 95%, 1,09-1,66), mientras que a largo plazo el uso de AR no se asoció significativamente con el riesgo de fractura. (6)

Kwok CS, Yeong JK y Loke YK sostienen que, su revisión incluyó 12 estudios que abarcaron a 1 521062 pacientes. El análisis agrupado del uso de IBP mostró un riesgo significativo de fracturas de columna (4 estudios, OR 1.50, IC 95% 1.32-1.72,  $p < 0.001$ ,  $I^2 = 0\%$ ) pero esto no fue significativo para el ARH 2 (3 estudios, OR 1.05, IC del 95%: 0,92-1,19,  $p = 0,50$ ,  $I^2 = 0\%$ ). De forma similar para las fracturas de cadera, hubo un riesgo significativo de fracturas con IBP (10 estudios, OR 1,23; IC del 95%: 1,11-1,36;  $p < 0,001$ ;  $I^2 = 72\%$ ), pero no para los ARH 2 (9 estudios, O 1,12, IC del 95%: 0,99 a 1,27,

$p = 0,06$ ,  $I(2) = 75\%$ ), respectivamente). El análisis de las fracturas en general (basado en los 12 estudios que cubren una mezcla de tipos de fractura) produjo un OR de 1.20 (IC 95% 1.11-1.30,  $p < 0.001$ ,  $I(2) = 78\%$ ) para PPI, y OR de 1.08 (IC 95% 1.00-1.18,  $p = 0.06$ ,  $I(2) = 82\%$ ) para H2RA. Sin embargo, aparte del riesgo de fracturas de columna vertebral, todos los otros análisis estaban limitados por una heterogeneidad sustancial. Un estudio que informó sobre una comparación directa entre medicamentos supresores de ácido encontró un mayor riesgo de IBP frente a ARH para las fracturas de cadera, OR 1,34 (IC del 95%: 1,14 a 1,38). (7)

#### - ESTUDIOS OBSERVACIONALES

Bahtiri E, Islami H, Hoxha R *et al.* indicaron que su estudio se realizó en 200 usuarios de PPI y 50 no usuarios de PPI. La columna lumbar (L1-L4), el cuello del fémur y la DMO de cadera total se midieron mediante absorciometría de rayos X de energía dual en la línea de base y a los 12 meses. Un total de 209 sujetos completaron los 12 meses completos del estudio y fueron incluidos en el análisis final. Una prueba de rango de Wilcoxon mostró que a los 12 meses el uso de PPI se asoció con reducciones estadísticamente significativas en las puntuaciones del cuello del fémur y la T total ( $Z = -2.764$ ,  $p = 0.005$  y  $Z = -3.281$ ,  $p = 0.001$ , respectivamente). Un análisis de regresión lineal múltiple mostró que solo el esomeprazol se agregó significativamente a la predicción de las puntuaciones totales de la columna lumbar y del cuello del fémur ( $p = 0,048$  y  $p = 0,037$ , respectivamente). En comparación con la línea de base, 12 meses de tratamiento con IBP dieron como resultado puntuaciones más bajas en el cuello del fémur y en la TMO total en la cadera. Entre los cuatro IBP estudiados, el esomeprazol se asoció de forma independiente con una reducción significativa de la DMO, mientras

que el omeprazol no tuvo efectos sobre la DMO. Teniendo en cuenta el uso generalizado de los IBP, se debe considerar la detección de DMO en el caso del uso prolongado de IBP. (8)

Un estudio de casos y controles – revisado por Laine L - de todos los sujetos con fractura en Dinamarca en 2000 reveló una OR ajustada = 1,18 (1,12-1,43) para el uso de IBP durante el último año (fractura de cadera OR = 1,45; 1,28-1,65); no se identificó una relación dosis-respuesta. Un estudio de fracturas de cadera en pacientes del Reino Unido > o = 50 años encontró una OR ajustada = 1.44 (1.30-1.59) durante > 1 año de IBP; la duración y la dosis diaria promedio se asociaron significativamente con el riesgo de fractura: la OR ajustada para > 1,75 veces la dosis diaria promedio durante > 1 año fue de 2,65 (1,80-3,90). Un estudio de fracturas vertebrales, de muñeca y de cadera en pacientes de Manitoba > o = 50 años encontró una OR ajustada = 0,99 (0,90-1,11) para > o = 1 año de PPI continuo; la asociación se volvió significativa > o = 7 años (OR = 1.92, 1.16-3.18). (9)

Solomon DH, Diem SJ, Ruppert K *et al* publicaron un estudio de cohortes en el que siguieron a mujeres en la edad menopáusica utilizando, además, otro derivado de este grupo de fármacos (H2RA) para analizar y acotar posibles diferencias entre estos. No aportaron datos numéricos de intervalos de confianza o parámetros estadísticos de fiabilidad (p) pero sí alegaron una diferencia ligeramente notable positiva del Pico de Masa Ósea (PMO) en las consumidoras de ambos fármacos con respecto a las no consumidoras.

Este estudio entra en contraposición con el objetivo de estudio de este artículo, ya que, en sus conclusiones acaba infiriendo lo contrario. (10)

Lewis JR, Barre D, Zhu K *et al* establecieron que la terapia a largo plazo con IBP se asoció con un mayor riesgo de caídas y hospitalizaciones relacionadas con fracturas; odds ratio ajustada (AOR) 2.17; IC del 95%, 1,25-3,77;  $p = 0.006$  y 1.95; IC del 95%, 1,20-3,16;  $p = 0.007$ , respectivamente. En el estudio de replicación, el uso de PPI a largo plazo se asoció con un mayor riesgo de caída autoinformada; AOR, 1.51; IC del 95%, 1,00-2,27;  $p = 0.049$ . No se observó asociación de terapia PPI a largo plazo con estructura ósea; sin embargo, en variables asociadas a caídas evaluadas por el cuestionario, como limitar la actividad al aire libre ( $p = 0.002$ ) y la actividad en interiores ( $p = 0.001$ ) por miedo a caer, mareo ( $p < 0.001$ ) y entumecimiento de los pies ( $p = 0.017$ ) la medición clínica, como Timed Up and Go ( $p = 0,002$ ) y Romberg ojos cerrados ( $p = 0,025$ ), en todas las pruebas se deterioraron significativamente en usuarios de PPI a largo plazo. Los usuarios de PPI a largo plazo también tenían más probabilidades de tener niveles bajos de vitamina B12 que los que no lo usaban (50% versus 21%,  $p = 0.003$ ). (11)

#### - REVISIONES SISTEMÁTICAS (REVIEWS)

Yu-Xiao Yang expuso como resultados de su estudio de revisión la dificultad de establecer una verdad certera o absoluta con respecto a la interacción de las dos variables de estudio debido a las limitaciones de la metodología empleada. Dichos resultados alegaban la clara existencia de una interacción entre la ingesta de IBP y la reducción de la absorción de calcio (12). Sin embargo, si los pacientes ingerían una adecuada cantidad de calcio por vía exógena se podrían mitigar ligeramente estos efectos consecuentes.

Ito T y Jensen RT alegaron como conclusiones de su revisión sistemática la certeza de la existencia de esta disminución de la absorción del micronutriente debido a la ingesta prolongada del IBP pero matizan que el mecanismo fisiológico/físico-químico no está claro todavía. (13)

Otras revisiones sistemáticas, en cambio, ofrecieron otras consideraciones finales; tales son los casos de Laria A, Zoli A, Gremese E *et al* por un lado (14), y de De la Caba Ortiz C, Argüelles Arias F, Martín de Argila de Prados C *et al* de la Sociedad Española de Patología Digestiva (15). Respectivamente, estos alegaron otras conclusiones, entre las que se incluían notificaciones de interacciones de los IBP con otros fármacos como el clopidogrel y el aumento del riesgo de desarrollar una infección por *Clostridium Difficile*; los segundos coincidían en la implicación del *Clostridium*, además de apelar a una posible hipomagnesemia, pudiéndose esta generar si el paciente consumía otros fármacos en concomitancia. Los dos artículos coincidían en la interacción presente entre el consumo de los IBP a largo plazo y el descenso de la absorción del calcio.

Según Lau YT y Ahmed NN, ocho estudios de los que escogieron mostraron un incremento del riesgo de fractura de cadera y cinco estudios determinaron riesgo en la columna vertebral, ambos asociados al consumo prolongado de los IBP. Tres estudios mostraron reducción del riesgo de fractura general y otros tres estudios reseñaron no haber encontrado pruebas de la reducción de la Densidad Mineral Ósea (DMO) o Bone Mineral Density (BMD) en inglés. A pesar de ello, el artículo señala un moderado incremento del riesgo de fractura de cadera y columna vertebral asociadas al consumo de los IBP a largo plazo (16).

Desilets AR, Asal NJ y Dunican KC, en sus conclusiones coinciden con todas las anteriores de las revisiones mencionadas (17) así como Vakil N (18).

El resto de revisiones deliberan acerca del tema en cuestión pero con muy pocas consolidaciones, apelando a la poca validez de los estudios y la necesidad de realizar más para inferir conclusiones más certeras sobre las variables de estudio. Se incluyen en este caso los artículos desarrollados por Andersen BN, Johansen PB y Abrahamsen B (19), Masclée GM, Sturkenboom MC y Kuipers EJ (20), Reimer C (21), y Targownik LE y Leslie WD (22).

Otras revisiones fueron más lejos y aportaron datos numéricos sustraídos de metaanálisis realizados sobre el estudio. Tal es el caso de Lau AN, Tomizza M, Wong – Pack M *et al* que alegaron la evidencia – aunque poco sólida – del aumento del riesgo de caídas y de fracturas, sobre todo de cadera, de los consumidores de IBP con respecto a los no consumidores de los mismos, con la siguiente cota del riesgo relativo e intervalo de confianza: RR 1.30, 95 % CI 1.19–1.43; (23).

Las últimas seis revisiones sistemáticas incluidas en el presente artículo se han dedicado a divagar sobre todos los parámetros, variables y características anteriormente mencionadas como conclusiones, sin aportar ningún elemento nuevo o sustancialmente relevante (24), (25), (26), (27), (28), (29).

## **DISCUSIÓN**

Se observó una amplia y heterogénea disparidad entre los resultados obtenidos por los diversos estudios analizados, así como de puntos de conclusión en común.

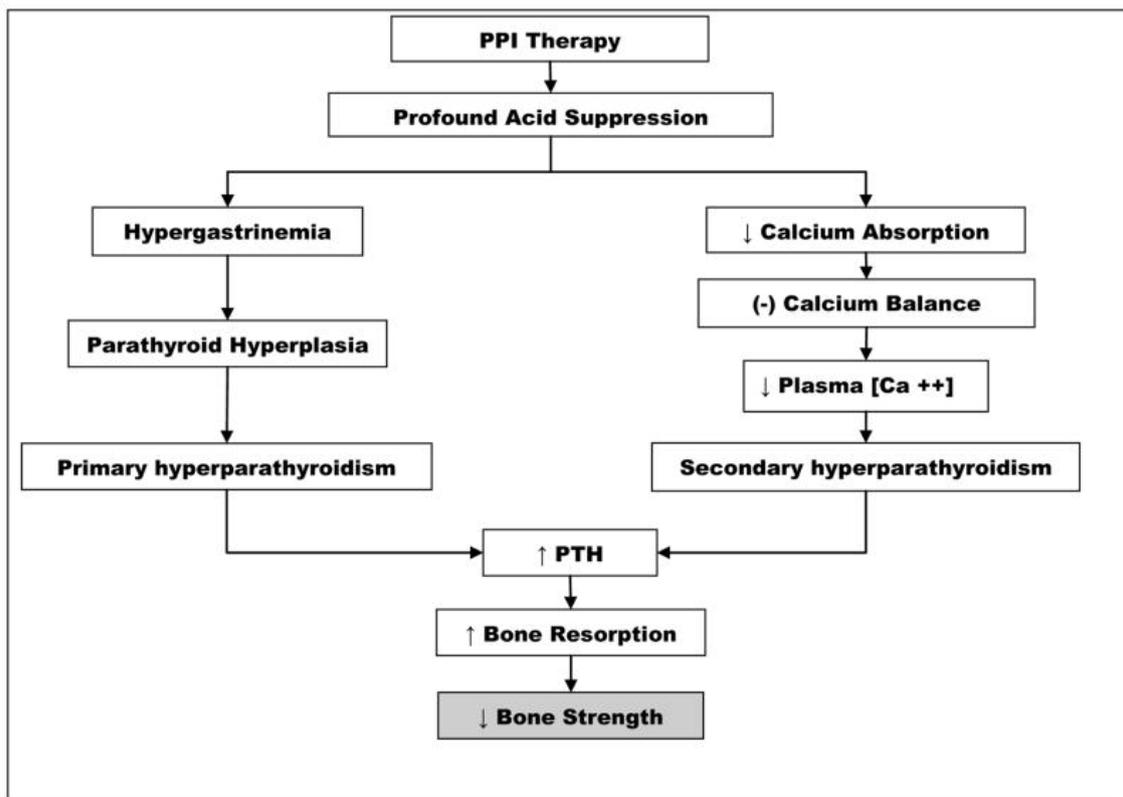
De entre los primeros, la mayoría de estudios tienen dificultades en inferir o demostrar una asociación convincente referente al consumo a corto plazo de los IBP y el aumento del riesgo de padecer fracturas óseas (como consecuencia de la desmineralización ósea por decremento de la absorción intestinal del calcio). Además, es difícil de demostrar a corto plazo porque es más fácil que los resultados queden enmascarados por otros factores de confusión, quedando así sesgada la conclusión. Esto ha ocurrido con uno de los estudios de cohortes anteriormente expuestos: los resultados del mismo, en contraposición a los demás estudios, alegan una notable diferencia positiva en cuanto a la densidad mineral ósea y resultados no concluyentes en el aumento de la incidencia de osteoporosis. Tal como indica el estudio, presentaba importantes factores de confusión potenciales, de clasificación de muestras, de estratificación de parámetros de estudio entre los dos IBP diferentes y en la monitorización.

En cuanto al segundo punto, la mayoría de estudios coincidieron en demostrar lo contrario, es decir, una asociación positiva en un consumo prolongado, entendido este como más de un año, como mínimo y considerando altas dosis. Esto se podría explicar mediante un complejo mecanismo bioquímico en el cual, la administración prolongada de estos medicamentos conducen, en primer término, a una supresión de los ácidos estomacales, divergiendo en dos puntos, tal como indica la **figura 2**:

1. En primer lugar se produce una hipergastrinemia asociada que desemboca en una hiperplasia de la hormona paratiroidea, en compensación. Ello, inevitablemente va a conducir, en último término a un Hiperparatiroidismo de origen primario generando un aumento de la secreción de la hormona paratiroidea o paratohormona, PTH.

2. En segundo lugar, la supresión de los ácidos estomacales produce una disminución de la absorción del calcio exógeno, desequilibrando el balance de calcio en plasma y generando, por ello, un Hiperparatiroidismo secundario, el cual también genera un aumento de la PTH.

Debido a los dos puntos anteriores, la conclusión bioquímica final a la que se llega es un aumento de la resorción ósea, es decir, una fuerza ósea menor ocasionada por esa desmineralización, además de las complicaciones fisiopatológicas y desequilibrios hormonales asociados.



**Figura 2**

Es consistente y reiterada la afirmación de la acentuación del efecto en los pacientes de más de 65 años, especialmente en las mujeres postmenopáusicas debido a la ausencia de los estrógenos, moduladores de la actividad ósea; esta asociación se

observa de forma más pronunciada y desconectada de potenciales factores de confusión - analizados por estratos- durante el seguimiento a largo plazo que en el corto plazo, como en estudios que tomaron 7 o 30 días de **monitorización**. Como potenciales factores de confusión que pudieran sesgar los resultados se describió el consumo de otros medicamentos en concomitancia con la dieta. Como así ha indicado la **tabla 1**, referente a otros factores de confusión estratificados y valorizados como factores de riesgo

	No long-term use	Long-term use $\geq$ 1 year	<i>p</i> Value
Study 1			
Bone structure ( <i>n</i> = 1,025)			
Dual x-ray absorptiometry			
Total hip BMD, mean $\pm$ SD, mg/cm <sup>2</sup>	801 $\pm$ 133	815 $\pm$ 122	0.280
Whole body BMD, mean $\pm$ SD, mg/cm <sup>2</sup>	844 $\pm$ 88	847 $\pm$ 71	0.739
Quantitative heel ultrasound			
BUA, mean $\pm$ SD, dB/MHz	101 $\pm$ 9	101 $\pm$ 8	0.765
SOS, mean $\pm$ SD, m/s	1516 $\pm$ 28	1517 $\pm$ 27	0.770
Stiffness, mean $\pm$ SD, % of young adult	71.8 $\pm$ 13.1	72.2 $\pm$ 11.9	0.755

Falls metrics			
Clinically assessed variables (n = 1,025)			
Timed Up and Go, median (IQR), sec	<b>10.4 (9.1,12.2)</b>	<b>10.9 (9.6,12.7)</b>	<b>0.002</b>
Grip strength, mean ± SD, kg	17.6 ± 5.0	17.0 ± 4.7	0.223
Romberg test eyes open, No. failed (%) <sup>a</sup>	392 (43.3)	52 (43.3)	0.987
Romberg test eyes closed, No. failed (%) <sup>a</sup>	<b>805 (89.0)</b>	<b>115 (95.8)</b>	<b>0.025</b>
Questionnaire-assessed variables			
Limited outdoor activity due to FOF, No. (%)	<b>185 (20.5)</b>	<b>39 (32.8)</b>	<b>0.002</b>
Limited indoor activity due to FOF, No. (%)	<b>196 (21.7)</b>	<b>42 (35.3)</b>	<b>0.001</b>

Dizziness			
Infrequently, No. (%)	<b>762 (84.9)</b>	<b>86 (74.4)</b>	<b>&lt;0.001</b>
Frequently, No. (%)	<b>115 (12.8)</b>	<b>20 (17.1)</b>	
Daily, No. (%)	<b>21 (2.3)</b>	<b>10 (8.5)</b>	
Numbness of the feet			
Infrequently, No. (%)	<b>766 (85.3)</b>	<b>87 (75.0)</b>	<b>0.017</b>
Frequently, No. (%)	<b>72 (8.0)</b>	<b>16 (13.8)</b>	
Daily, No. (%)	<b>60 (6.7)</b>	<b>13 (11.2)</b>	
Replication study			
Timed Up and Go, median (IQR), sec	7.7 (6.6,9.3)	8.1 (7.1,9.5)	0.078
Numbness of the feet (n = 677)			
Infrequently, No. (%)	<b>473 (86.6)</b>	<b>102 (77.9)</b>	<b>0.024</b>
Frequently, No. (%)	<b>38 (7.0)</b>	<b>18 (13.7)</b>	
Daily, No. (%)	<b>35 (6.4)</b>	<b>11 (8.4)</b>	

**Tabla 1**

En la **tabla 2** se muestra la heterogeneidad de numerosos estudios centrados y clasificados según su arquetipo y sus conclusiones. Es una forma rápida de analizar a primera vista las coincidencias entre los estudios llevados a cabo.

Factor	No. of Studies	Summary OR/RR (95% CI)	Heterogeneity I <sup>2</sup> , %
<b>Type of study</b>			
PPIs	10	1.29 (1.18–1.41)	69.8
Case-control	4	1.40 (1.13–1.75)	73.7
Nested case-control	3	1.23 (1.03–1.47)	85.8
Cohort	3	1.29 (1.13–1.47)	38.7
H <sub>2</sub> RAs	7	1.10 (0.99–1.23)	86.3
Case-control	3	1.11 (0.81–1.51)	85.6
Nested case-control	2	1.20 (1.13–1.28)	0
Cohort	2	1.08 (1.02–1.13)	0
<b>Methodologic quality (NOS score)</b>			
PPIs	10	1.29 (1.18–1.41)	69.8
High (>7 points)	5	1.32 (1.18–1.47)	63.7
Low (≤7 points)	5	1.25 (1.06–1.48)	78.7
H <sub>2</sub> RAs	7	1.10 (0.99–1.23)	86.3
High (>7 points)	3	1.13 (1.05–1.21)	40.3
Low (≤7 points)	4	1.09 (0.87–1.38)	90.6
<b>No. of adjustment variables<sup>a</sup></b>			
PPIs	10	1.29 (1.18–1.41)	69.8

**Tabla 2**

## CONCLUSIONES

- Los estudios son heterogéneos y algunos con problemas metodológicos sobre todo en lo que se refiere al riesgo general asociado al consumo a corto plazo de IBP en todas las edades.
- Hay un riesgo estadísticamente significativo y clínicamente relevante de osteoporosis y fracturas asociadas a la misma con el consumo prolongado de más de un año de IBP, especialmente en mujeres mayores de 65 años.
- Las prescripciones médicas deben ir ajustadas y ser usadas estrictamente en casos necesarios, cuando lo indique la enfermedad y durante el menor tiempo posible.
- En los casos de prescripciones de estos medicamentos a largo plazo, siempre se ha de considerar, si no existe contraindicación, el consumo de suplementos de calcio para conseguir una apropiada absorción del mismo, garantizando la mayor aproximación a las recomendaciones nutricionales que existen para dicho mineral.



# BIBLIOGRAFÍA

(1) Actualizado jueves 14/08/2008 14:22 (CET)

<http://www.elmundo.es/elmundosalud/2008/08/14/medicina/1218711030.html>

(2) Amine Benmassaoud, Emily G. McDonald y Todd C. Lee

CMAJ June 14, 2016 188 (9) 657-662; DOI: <https://doi.org/10.1503/cmaj.150570>

(3) Jo Y, Park E, Ahn SB *et al.* Gut Liver. 2015 Sep 23; 9(5):607-14

(4) Ngamruengphong S, Leontiadis GI, Radhi S *et al.* Am J Gastroenterol. 2011 Jul; 106(7):1209-18; quiz 1219. doi: 10.1038/ajg.2011.113. Epub 2011 Apr 12.

(5) Zhou B, Huang Y, Li H *et al.* Osteoporos Int. 2016 Jan; 27(1):339-47.

(6) Eom CS, Park SM, Myung SK *et al.* Ann Fam Med. 2011 May-Jun; 9(3):257-67

(7) Kwok CS, Yeong JK y Loke YK. Bone. 2011 Apr 1; 48(4):768-76. doi: 10.1016/j.bone.2010.12.015. Epub 2010 Dec 23.

(8) Bahtiri E, Islami H, Hoxha R *et al.* J Bone Miner Metab. 2016 Sep; 34(5):571-9. doi: 10.1007/s00774-015-0699-6. Epub 2015 Jul 25.

(9) Laine L. Am J Gastroenterol. 2009 Mar; 104 Suppl 2:S21-6.

(10) Solomon DH, Diem SJ, Ruppert K *et al.* J Bone Miner Res. 2015 Feb; 30(2):232-9.

(11) Lewis JR, Barre D, Zhu K *et al.* J Bone Miner Res. 2014 Nov; 29(11):2489-97

(12) Yang YX. Curr Gastroenterol Rep. 2012 Dec; 14(6):473-9.

- (13) Ito T y Jensen RT. *Curr Gastroenterol Rep*. 2010 Dec; 12(6):448-57
- (14) Laria A, Zoli A, Gremese E *et al*. *Reumatismo*. 2011 Mar; 63(1):5-10.
- (15) De la Coba Ortiz C, Argüelles Arias F, Martín de Argila de Prados C *et al*. *Rev Esp Enferm Dig*. 2016 Apr; 108(4):207-24. doi: 10.17235/reed.2016.4232/2016.
- (16) Lau YT y Ahmed NN. *Pharmacotherapy*. 2012 Jan; 32(1):67-79.
- (17) Desilets AR, Asal NJ y Dunican KC. *Consult Pharm*. 2012 Feb; 27(2):114-20. doi: 10.4140/TCP.n.2012.114.
- (18) Vakil N. *Drugs*. 2012 Mar 5; 72(4):437-45.
- (19) Andersen BN, Johansen PB y Abrahamsen B. *Curr Opin Rheumatol*. 2016 Jul; 28(4):420-5.
- (20) Masclee GM, Sturkenboom MC y Kuipers EJ. *Drugs Aging*. 2014 Apr; 31(4):263-82.
- (21) Reimer C. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2013 Jun; 27(3):443-54.
- (22) Targownik LE y Leslie WD. *Expert Opin Drug Saf*. 2011 Nov; 10(6):901-12. doi: 10.1517/14740338.2011.586628. Epub 2011 May 20.
- (23) Lau AN, Tomizza M, Wong – Pack M *et al*. *Endocrine*. 2015 Aug; 49(3):606-10. doi: 10.1007/s12020-015-0576-z. Epub 2015 May 7.
- (24) Abraham NS. *Curr Opin Gastroenterol*. 2012 Nov; 28(6):615-20.
- (25) Yang YX. *Curr Drug Saf*. 2008 Sep; 3(3):204-9.
- (26) Wright MJ, Proctor DD, Insogna KL *et al*. *Nutr Rev*. 2008 Feb; 66(2):103-8.

(27) Insogna KL. Am J Gastroenterol. 2009 Mar; 104 Suppl 2:S2-4.

(28) Fournier MR, Targownik LE y Leslie WD. Maturitas. 2009 Sep 20; 64(1):9-13. doi: 10.1016/j.maturitas.2009.07.006. Epub 2009 Aug 11.

(29) Martí – Cabrera M, Martí – Masanet M y Esplugues JV. Gastroenterol Hepatol. 2011 Apr; 34(4):271-7. doi: 10.1016/j.gastrohep.2011.01.002. Epub 2011 Mar 17.



