

COMENTARIOS BIBLIOGRÁFICOS / Bibliographical Comments

USO CRÓNICO DE INHIBIDORES DE LA BOMBA DE PROTONES Y RIESGO DE FRACTURAS.

Dr. Ariel Sánchez.

El calcio contenido en los alimentos y los suplementos orales de carbonato de calcio se disuelven mejor en medio ácido, que permite la liberación del ion calcio y su absorción intestinal. Por eso, siempre se ha sospechado que la inhibición potente de la acidez gástrica con medicamentos podría disminuir la biodisponibilidad del calcio ingerido.^{1,2} Estos modernos antiácidos –antagonistas del receptor de histamina-2: cimetidina, ranitidina (ARH₂); e inhibidores de la bomba de protones: omeprazol, pantoprazol, esomeprazol (IBP)– son usados por millones de personas en todo el mundo para el manejo de enfermedades gastrointestinales causadas o agravadas por la hiperacidez (gastritis, reflujo gastroesofágico, etc.). Debe recordarse que la gastritis secundaria a infección con *Helicobacter pylori* puede reducir todavía más la secreción ácida estomacal, especialmente en ancianos.³

Recientemente, algunos trabajos han investigado la relación entre el uso prolongado de IBP y la incidencia de fracturas en población de edad avanzada. Uno de ellos, de Yang y col.,⁴ es un estudio caso-control del registro *General Practice Research Database* del Reino Unido, con información obtenida de pacientes mayores de 50 años, y registrados entre 1987 y 2003, que hubieran sido medicados con IBP, mientras que los controles seleccionados nunca habían tomado estos fármacos. Se excluyeron los sujetos con información insuficiente (menos de 365 días de seguimiento), o con antecedente de fractura de cadera en los 12 meses previos al comienzo de la recolección de información, o con uso breve o intermitente de ARH₂ o IBP. Se definieron como “casos” a los pacientes que hubieran sufrido una fractura

de cadera 12 ó más meses después de comenzado el seguimiento estándar; se tomaron por lo menos 10 controles por cada caso, apareados por edad, sexo, fecha de inicio del seguimiento y duración del mismo, y período calendario. El estudio primario se hizo en usuarios de IBP (algunos de los cuales tomaban tanto IBP como ARH₂) y controles. El estudio secundario se hizo en usuarios de ARH₂ y controles. Se evaluó el riesgo de fractura de cadera asociado con la medicación antiácida y la influencia de la duración de dicha medicación (hasta 4 años). Algunos pacientes fueron seguidos por varios años (máximo: 15). En total, se incluyeron 13.356 pacientes con fractura de cadera y 135.386 controles. La edad promedio de ambos grupos fue de 77±9 años. Se halló un aumento en el riesgo de fractura de cadera asociado con >1 año de uso continuado de la medicación con IBP (cociente ajustado de probabilidades –CAP–1,44; intervalo de confianza –IC– del 95%: 1,67-2,00; p <0,001). El riesgo resultó mayor en usuarios crónicos de dosis altas (≥ 1,75 dosis por día): CAP 2,65; con mayor duración del tratamiento: CAP al año 1,22; a los 2 años 1,41; a los 3 años 1,54 y a los 4 años 1,59; p <0,001 en todas las instancias. Los varones crónicamente tratados con IBP tuvieron mayor riesgo de fractura de cadera que las mujeres. También se observó mayor riesgo fracturario en usuarios de ARH₂, aunque el riesgo resultó menor que en los que tomaban IBP.

Este trabajo se suma a otro de Vestergaard y col., de la Universidad de Aarhus, Dinamarca, informando mayor riesgo de fracturas con tiempos más breves de exposición.⁵ Los casos fueron personas con cual-

* Centro de Endocrinología, San Lorenzo 876, 1er. piso, (2000) Rosario, Santa Fe, Argentina
Correo electrónico: asanchez@cimero.org.ar



quier fractura sufrida durante el año 2000 (n= 124.655). Por cada caso, se tomaron al azar 3 controles (n= 373.962) apareados por edad y sexo, de los registros de la Junta Nacional de Salud, la Agencia Médica Danesa y la Oficina Nacional de Estadísticas. El seguimiento fue de sólo 5 años, y aunque se estudió la relación dosis/efecto, debe tenerse en cuenta que el uso acotado de los IBP difícilmente pueda tener un efecto duradero sobre el balance cálcico. En este estudio el uso de IBP durante el año previo se asoció con un aumento relativamente pequeño del riesgo de fracturas en general (cociente de probabilidades 1,18; IC 95%: 1,12-1,43), de fracturas de cadera (1,45; 1,28-1,65) y de aplastamientos vertebrales (1,60; 1,25-2,04). En cambio, el uso de ARH₂ tuvo un efecto antifractura (12% de disminución del riesgo de cualquier fractura, y 31% de disminución del riesgo de fractura de cadera). Esto contrasta con un estudio epidemiológico de hace una década, que halló un riesgo de fractura 2,5 veces superior en usuarios de ARH₂.⁶

Entre abril de 1996 y marzo de 2004 se identificaron pacientes con una fractura de cadera, vértebra o muñeca de la base de datos de una administración de salud canadiense (*Population Health Research Data Repository*, de Manitoba). Cada caso (n= 15.792) se comparó con 3 sujetos control (n= 47.289) sobre la base de la edad, el sexo y comorbilidades. Los CAP se calcularon para el riesgo de fractura de cadera y de todas las fracturas osteoporóticas en pacientes usuarios de IBP durante un lapso de 1 año a más de 7 años.⁷ Aunque el uso de IBP por 6 años o menos no estuvo significativamente asociado con riesgo de fracturas osteoporóticas, el uso por 7 ó más años sí lo estuvo (CAP: 1,92; IC 95%: 1,16-3,18; p = 0,011). El riesgo para todos los tipos de fractura de cadera aumentó después de 5 ó más años de exposición a los IBP (1,62; 1,02-2,58; p = 0,04), y fue todavía mayor después de 7 ó más años de uso (4,55; 1,68-12,29; p = 0,002). Algunas limitaciones de este estudio son la falta de datos antropométricos y de información

sobre el uso de suplementos de calcio y vitamina D, consumo de tabaco y alcohol; la no profundización sobre los mecanismos del aumento de riesgo (baja densidad mineral ósea, aumento de la propensión a caídas, etc.); y el diseño observacional y retrospectivo. Por otra parte, entre los sujetos seguidos por más de 5 años había mayor uso de antidepresivos, antipsicóticos, benzodiazepinas, antiandrógenos y glucocorticoides orales en los casos que en los controles.

In vitro, los IBP inhiben la resorción ósea, ya que afectan también la bomba de protones en la membrana celular de los osteoclastos; quizá esto subyace en la observación *in vivo* de que estas drogas disminuyen la excreción urinaria de calcio.⁸ Por eso sorprende la asociación del uso crónico de IBP con mayor riesgo de fracturas. Que dicha asociación se deba a una relativa malabsorción de calcio queda como posibilidad, pero está lejos de haber sido probada.

Muchas de las patologías que requieren tratamiento con IBP son crónicas, y la prescripción de estos fármacos suele hacerse por tiempo prolongado.⁹ Pero por otra parte hay evidencia de que los IBP con frecuencia se les administran a pacientes sin indicación clara.^{10,11} Más aún: otros estudios sugieren que en los usuarios crónicos de IBP se pueden disminuir o espaciar las dosis y pasar a tratamientos menos intensivos sin que haya recurrencia de síntomas.^{12,13}

En conclusión, y como bien lo señalan Richards y Goltzman¹⁴ en la Editorial del CMAJ que acompaña al artículo de Targownik y col.,⁷ no podemos ignorar la evidencia aportada por tres grandes estudios retrospectivos, caso-control, usando bases de datos, los que señalan el uso de IBP como un factor de riesgo de fracturas. Estos estudios retrospectivos deberían ser confirmados por estudios prospectivos, controlados y aleatorizados, o de cohortes. Por el momento, los clínicos y especialistas deben considerar los lineamientos actuales para una prescripción apropiada de estos fármacos, y sopesar sus riesgos y beneficios, sobre todo en la población añosa.

Referencias

1. Sánchez A, Puche R, Zeni S, *et al.* Papel del calcio y de la vitamina D en la salud ósea. *Rev Esp Enf Metab Oseas* 2002; 11: 201-17 (Parte I). 2003; 12: 14-29 (Parte II).
2. O'Connell MB, Madden DM, Murray AM, Heaney RP, Kerzner LJ. Effects of proton pump inhibitors on calcium carbonate absorption in women: a randomized crossover trial. *Am J Med* 2005; 118: 778-81.
3. Clarke BL, Amin S. Commentary on Yang *et al.*, 2006. *Nature Clin Pract Endocrinol Metab* 2007; 3: 565.
4. Yang Y, Lewis JD, Epstein S, Metz DC. Long-term proton pump inhibitor therapy and risk of hip fracture. *JAMA* 296: 2947-53, 2006.
5. 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.
6. Grisso JA, Kelsey JL, O'Brien LA, *et al.* Risk factors for hip fracture in men. Hip Fracture Study Group. *Am J Epidemiol* 1997; 145: 786-93.
7. Targownik LE, Lix LM, Metge CJ, Prior HJ, Leung S, Leslie WD. Use of proton pump inhibitors and risk of osteoporosis-related fractures. *Can Med Ass J* 2008; 179: 319-26.
8. Mizunashi K, Furukawa Y, Katano K, *et al.* Effect of omeprazole, an inhibitor of H⁺,K⁺-ATPase, on bone resorption in humans. *Calcif Tissue Int* 1993; 53: 21-5.
9. Wilcox CM, Allison J, Benzuly K, *et al.* Consensus development conference on the use of nonsteroidal anti-inflammatory agents, including cyclooxygenase-2 enzyme inhibitors and aspirin. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4: 1082-9.
10. Jacobson BC, Ferris TG, Shea TL, *et al.* Who is using chronic acid suppression therapy and why? *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 51-8.
11. Pillans PI, Kubler PA, Radford JM, Overland V. Concordance between use of proton pump inhibitors and prescribing guidelines. *Med J Aust* 2000; 172: 16-8.
12. Inadomi JM, Jamal R, Murata GH, *et al.* Step-down management of gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology* 2001; 121: 1095-100.
13. Bjornsson E, Abrahamsson H, Simren M, *et al.* Discontinuation of proton pump inhibitors in patients on long-term therapy: a double-blind, placebo-controlled trial. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 24: 945-54.
14. Richards JB, Goltzman B. Proton pump inhibitors: balancing the benefits and potential fracture risks (Editorial). *Can Med Ass J* 2008; 179: 36-7.