

Vera Rodríguez S¹, Martín Bethencourt E¹, Calvo Hernández LM², Hernández Hernández D^{1,2}, Saavedra Santana P¹, Gómez de Tejada Romero MJ^{1,3}, Sosa Henríquez M^{1,2}

1 Instituto Universitario de Investigaciones Biomédicas y Sanitarias (IUIBS) - Grupo de Investigación en Osteoporosis y Metabolismo Mineral - Universidad de Las Palmas de Gran Canaria - Las Palmas de Gran Canaria (España)

2 Servicio Canario de la Salud - Hospital Universitario Insular - Unidad Metabólica Ósea - Las Palmas de Gran Canaria (España)

3 Departamento de Medicina - Universidad de Sevilla - Sevilla (España)

Uso inadecuado de inhibidores de la bomba de protones y riesgo de fractura por fragilidad. Estudio preliminar

Correspondencia: Manuel Sosa Henríquez - c/Espronceda, 2 - 35005 Las Palmas de Gran Canaria (España)
Correo electrónico: msosah@hotmail.com

Fecha de recepción: 31/10/2015

Fecha de aceptación: 26/11/2015

Resumen

Introducción: Los inhibidores de la bomba de protones (IBP) son fármacos ampliamente utilizados, si bien esto conlleva a un sobreuso que no es acorde con las indicaciones aceptadas en España y en el resto de Europa. Por otro lado, algunos autores han establecido una posible implicación de los IBP en el riesgo de fractura. Con este trabajo hemos pretendido efectuar una primera aproximación al conocimiento del consumo de IBP en nuestro medio y analizar para qué indicación son prescritos, a la vez que estudiar su posible asociación con un mayor riesgo de fractura por fragilidad entre sus consumidores.

Material y método: Estudio observacional, transversal, abierto, descriptivo, en el que se entrevistó aleatoriamente a un número de pacientes que fueron atendidos en diferentes ámbitos sanitarios: consultas externas hospitalarias, servicios de urgencias, consulta de Atención Primaria y pacientes ingresados en planta hospitalaria.

Resultados: De los 411 pacientes entrevistados, el 54% de los pacientes recibían IBP, y cuya edad media era de 63,3 años, frente al 46% que no los tomaban y que eran más jóvenes, con una edad media de 50,9 años. La distribución por sexos fue similar. La principal razón de utilizar el IBP era como “protector gástrico”, en el 39,8% de los pacientes, indicación no existente en la ficha técnica de este grupo de fármacos. Los consumidores de IBP tenían una mayor prevalencia de todas las fracturas por fragilidad.

Conclusiones: Más de la mitad de la población encuestada consume IBP, y de ella cerca del 40% sin una indicación médica correcta. Por esto, unido a la mayor prevalencia de fracturas por fragilidad que presentan –que nos hace pensar en un posible mayor riesgo de fractura entre sus usuarios– consideramos la necesidad de un uso más racional de estos fármacos. Estas conclusiones son preliminares pero, a la vista de estos resultados, creemos que puede ser interesante realizar más estudios dirigidos a comprobar de manera más firme la relación entre los IBP y el riesgo de fractura osteoporótica.

Palabras clave: omeprazol, inhibidores de la bomba de protones, abuso, efectos secundarios, osteoporosis, fractura.

Inappropriate use of proton-pump inhibitors and fragility fracture risk. A preliminary study

Summary

Introduction: Proton-pump inhibitors (PPIs) are widely used drugs, though it should be noted that excessive use is not in line with the accepted indications in Spain and throughout Europe. Furthermore, some authors have established a possible PPI link to the risk of fracture. In this paper, we make an initial approach to knowledge into PPI consumption and analyze what indication is prescribed. We also studied the drugs' possible association with increased risk of fragility fracture in users.

Material and method: An observational, transversal, open and descriptive study in which a number of randomly-chosen patients were interviewed. These patients had been treated in outpatient, emergency and primary care centers. Some had also been treated in hospital wards.

Results: Of the 411 patients interviewed, 54% received PPIs. The average age was 63.3 years, compared with 46% that did not take them and who were younger presenting a mean age of 50.9 years. Gender distribution was similar. PPIs were mainly used as a "gastric protector", in 39.8% of the patients, with no indication appearing in the technical specifications for this group of drugs. Consumers of PPIs presented a higher prevalence of all fragility fractures.

Conclusions: More than half of the population surveyed consumed PPI. Of this group, about 40% did so without proper medical advice. Therefore, in addition to the higher prevalence of fragility fractures that suggest a possible increased risk of fracture among its users, we consider the need for a more rational use of these drugs. These preliminary findings point to a need for further studies to confirm the relationship between PPIs and the risk of osteoporotic fracture.

Key words: *omeprazol, proton-pump inhibitors, abuse, side effects, osteoporosis, fracture.*

Introducción

Los inhibidores de la bomba de protones (IBP) constituyen un grupo de fármacos cuya acción predominante es la disminución prolongada de la secreción de ácido clorhídrico por el estómago¹. Son un grupo de fármacos bastante seguros y ampliamente utilizados por la población, pero no exento de efectos secundarios². Así, se ha publicado que el consumo de IBP podría estar relacionado con un aumento del riesgo de sufrir una fractura por fragilidad, habiéndose publicado tanto artículos que apoyan este hecho³⁻⁶ como otros que lo niegan⁷.

Por otra parte, los IBP se vienen utilizando desde hace mucho tiempo como un protector del daño gástrico que podría ser causado por la administración de determinados fármacos. Este uso no está recogido entre las indicaciones terapéuticas registradas en la Agencia Europea del Medicamento⁸ y que se resumen en la tabla 1, no existiendo ningún estudio ni evidencia científica que apoye su utilización con este fin. Por el contrario, la administración de los IBP conjuntamente con otros fármacos puede en ocasiones ser contraproducente, como ocurre, por ejemplo, con el carbonato cálcico, que precisa para su absorción óptima de un medio ácido⁹, absorción que sería inhibida, por lo tanto, con la administración simultánea de IBP.

Hemos efectuado un estudio en un grupo de pacientes reclutados aleatoriamente en distintos ámbitos del entorno asistencial del Hospital Universitario Insular de Las Palmas de Gran Canaria, con el fin de tener una primera aproximación sobre la prevalencia del consumo de IBP y las causas por las que es prescrito, así como estudiar la

prevalencia de fracturas por fragilidad en estos pacientes y su posible relación con el uso de IBP.

Material y métodos

Para realizar este trabajo hemos diseñado un cuestionario compuesto de 10 ítems que se realizó a un grupo de 411 pacientes de ambos sexos seleccionados al azar entre los que fueron atendidos en diversos ámbitos sanitarios: Servicio de Urgencias, consulta externa hospitalaria de Medicina Interna, consulta de Atención Primaria y pacientes ingresados en planta hospitalaria. La edad mínima de inclusión fue de 18 años, sin límites en cuanto a la edad superior. No hubo ninguna selección en el tipo de pacientes en ningún entorno de trabajo, ya fuese en el Hospital como en los Centros de Salud. Participaron en la recogida de datos 5 médicos. Los resultados del cuestionario fueron introducidos en una base de datos diseñada *ad hoc* y que constaba de un total de 20 ítems relacionados, en su mayor parte, con el consumo de IBP.

El estudio estadístico realizado consistió en un análisis descriptivo, utilizando media y desviación estándar para las variables cuantitativas y porcentaje para variables categóricas. Para comparar variables categóricas se utilizaron las pruebas de la Chi cuadrado y exacta de Fischer. Para comparar las variables cuantitativas se utilizó la prueba de la t-Student o la prueba U de Mann-Whitney, en función de que las variables siguieran o no una distribución normal. La normalidad de las variables se analizó mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov. Todos los resultados fueron ajustados por la edad. El nivel de significación se estableció en el 5% ($p < 0,05$).

Resultados

En la tabla 2 se recogen las características de los pacientes incluidos en el estudio. De un total de 411 pacientes, más de la mitad (54%) estaban recibiendo IBP en el momento de realizarles la encuesta, mientras que el 46% no los tomaban. La edad media de los pacientes que recibían IBP era superior a la de aquéllos que no lo recibían (63,3 años frente a 50,9 años, respectivamente). El rango de edad fue de 18 a 95 años. La distribución por sexo de los pacientes en ambos grupos no mostró diferencias estadísticamente significativas.

En la tabla 3 se recogen las indicaciones por las que los pacientes recibían IBP. Globalmente, la indicación más habitual fue como protector gástrico, que se obtuvo en casi el 40% de los pacientes, con la hernia hiatal como segunda causa, la cual se recogió en el 10% de los usuarios a los IBP. No se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas entre hombres y mujeres en este aspecto.

El IBP más utilizado fue omeprazol (72,6%), seguido de pantoprazol (13,4%). El uso de lansoprazol, esomeprazol, y rabeprazol fue más limitado. El tiempo mínimo de duración del tratamiento con los IBP fue de 1 mes, que se observó en 8 casos, y el máximo de 204 meses, que obtuvimos en 2 pacientes.

En la tabla 4 se muestra la prevalencia de fracturas por fragilidad en los participantes del estudio. Los pacientes que recibían IBP en el momento de ser encuestados tenían una mayor prevalencia de fracturas por fragilidad que aquellos que no los tomaban (12,6% frente al 2,6%, respectivamente), con una OR de 5,284, siendo la diferencia estadísticamente significativa. Las prevalencias de todos los distintos tipos de fracturas, vertebrales, no vertebrales y cadera, fueron mayores en los pacientes que recibían IBP ($p=0,003$).

Discusión

Nuestro estudio pone de manifiesto que existe un importante consumo de IBP entre nuestros pacientes que podría no estar indicado. En nuestra serie, el 54,1% de los pacientes reconocían estar tomando habitualmente IBP en el momento de ser encuestados, resultados similar al descrito en otros trabajos. Así, en una población de ancianas de Australia, en el denominado *Australian Longitudinal Study on Women's Health*, con un tamaño muestral de 4.432 mujeres, el 52,5% recibían IBP⁴. En el ámbito hospitalario, en una muestra de 834 pacientes ingresados, el 58,7% recibían IBP, y "revisando sus indicaciones" éstas eran correctas en tan sólo el 50,1% de los pacientes¹⁰. En otro estudio efectuado en pacientes hospitalizados en una sala de enfermedades respiratorias, el 44% recibían IBP de los cuales el 68% no tenía una indicación correcta¹¹.

La razón más frecuente, con diferencia, por la que se utilizaba el IBP en nuestros pacientes fue como "protector" gástrico frente a otros fármacos (casi en el 40% del total). Nos gustaría incidir en que esta indicación no existe en la ficha técnica de ningún IBP⁸, y que no hay estudios que demuestren que estos fármacos sean eficaces para ello.

Tabla 1. Indicaciones terapéuticas del omeprazol como modelo de los inhibidores de la bomba de protones⁸

- Tratamiento de la úlcera duodenal y de la úlcera gástrica benigna, incluyendo las que complican los tratamientos con los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs).
- Tratamiento profiláctico de la úlcera duodenal, úlcera gástrica benigna y/o erosiones gastroduodenales inducidas por fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) en pacientes de riesgo (ancianos y/o en antecedentes de erosiones gastroduodenales) que requieran un tratamiento continuado con AINEs.
- Reflujo gastroesofágico. Omeprazol está indicado en el tratamiento de la esofagitis por reflujo, de síntomas severos de enfermedad por reflujo no inflamatoria, y de síntomas leves que no respondan al tratamiento convencional.
- Síndrome de Zollinger-Ellison.
- Tratamiento de la úlcera gástrica y duodenal asociadas a *Helicobacter pylori* tanto en terapia dual (tratamiento combinado con amoxicilina o claritromicina) como en una terapia triple (tratamiento combinado con dos agentes antimicrobianos a la vez), cuya tasa de erradicación es notablemente más elevada con una duración menor del tratamiento.

Sin embargo, entre la profesión médica se ha generalizado la creencia que al administrar varios fármacos, sean o no potencialmente gastroerosivos, el IBP debe añadirse como "protector", efecto que únicamente se ha descrito como eficaz y con indicación en la ficha técnica de estos fármacos con los antiinflamatorios no esteroideos⁸, y ni siquiera está demostrada su utilidad en los pacientes que reciben corticoides por vía oral.

Por otro lado, aunque los IBP son fármacos considerados seguros y con pocos efectos secundarios, el uso de los mismos se ha asociado a una mayor prevalencia de algunas patologías, como el riesgo de infarto agudo de miocardio¹², de nefritis intersticial¹³ o de hipomagnesemia¹⁴. En el caso concreto de la patología metabólica ósea, el consumo de IBP se ha asociado a la presencia de fracturas en adultos jóvenes¹⁵, comportándose como un factor de riesgo independiente para la producción de fracturas, tanto en diferentes estudios^{3,6,16} como en un metaanálisis¹⁷, donde se observó un incremento del riesgo de fracturas vertebrales, no vertebrales y de cadera, sobre todo en ancianos. Todo ello ha generado la preocupación entre las autoridades sanitarias, que han publicado varios avisos sobre este tema¹⁷⁻²⁰. Nuestros resultados son orientativos en este sentido, no concluyentes, porque, aunque la prevalencia de fracturas por fragilidad fue muy superior en el grupo que recibían IBP, factores metodológicos que son comentados a continuación nos hacen ser cautelosos a la hora de considerar el significado real de estos hallazgos.

Tabla 2. Características de los pacientes incluidos en el estudio, dependiendo de la toma o no de IBP

		Toman IBP	No toman IBP	Valor de p
Pacientes, n (%)		223 (54,1%)	188 (45,9%)	
Edad (años), media \pm DE		63,3 \pm 13,7	50,9 \pm 17,5	0,001
Sexo, n (%)	varones	98 (53,6%)	85 (46,4%)	p=0,843
	mujeres	125 (54,6%)	104 (45,4%)	

DE: desviación estándar.

Tabla 3. Indicación por la que reciben IBP*

Indicación	Total	Varones	Mujeres	Valor de p
Hernia hiatal	41 (10%)	15 (8,2%)	26 (11,4%)	0,288
Reflujo gastroesofágico	32 (7,8%)	13 (7,1%)	19 (8,3%)	0,653
Úlcera péptica	19 (4,6%)	10 (5,5%)	9 (3,9%)	0,461
Helicobacter	5 (1,2%)	2 (1,1%)	3 (1,3%)	0,841
Protector gástrico	164 (39,8%)	69 (37,7%)	95 (41,5%)	0,436

*: datos calculados solamente en el subgrupo que estaban tomando el fármaco en el momento de la encuesta.

Tabla 4. Presencia de fracturas por fragilidad y consumo actual de IBP

Fractura por fragilidad		Toman IBP	No toman IBP	Valor de p	OR (IC 95%)
Sí		28 (12,6%)	5 (2,6%)	0,001	5,284 (1,998;13,976)
No		195 (87,4%)	184 (97,4%)		
Tipo de fractura	Vertebral	14 (6,3%)	4 (2,1%)	0,003	
	No vertebral	6 (2,7%)	1 (0,5%)		
	Cadera	7 (3,1%)	0 (0%)		

El estudio tiene varias limitaciones. Una de ellas es que no estudiamos la comorbilidad de estos pacientes. Por ello, no podemos establecer con certeza con nuestros resultados que los usuarios de los IBP tengan un mayor riesgo de fracturas por fragilidad debido a estos fármacos, ya que los pacientes que los tomaban probablemente podrían estar recibiendo otros muchos fármacos de cuyos efectos gástricos eran protegidos (aunque incorrectamente) y que pudieran producir aumento de la fragilidad ósea (como, por ejemplo, los corticoides); por otra parte, la toma de estos otros fármacos podría a su vez indicar la existencia de patologías que deterioran el hueso (como, por ejemplo, la artritis reumatoide). Otra limitación es el tamaño muestral, que es pequeño. Pero, por otra parte, se trata tan solo de un estudio preliminar que confirma una realidad ya sospechada sobre el exceso de utilización de los IBP, con una indicación sobre la que no existe evidencia clíni-

ca de ningún tipo y que conlleva un enorme gasto económico injustificado, sin olvidar los posibles efectos secundarios descritos en otros estudios y ya comentados anteriormente.

Precisamente incidiendo en el costo económico, en el año 2014 se vendieron en el Archipiélago Canario más de 3 millones de envases de IBP, lo cual generó un gasto de 20 millones de euros²⁰, una gran parte de los cuales, como acabamos de mostrar, sin una correcta indicación. Esto en lo referente al consumo financiado por el Servicio Canario de la Salud. El consumo real puede ser mucho mayor, porque los IBP se dispensan sin necesidad de receta médica.

En conclusión, aunque estos resultados son preliminares y obtenidos con un tamaño muestral pequeño, nuestro estudio muestra que más de la mitad de los pacientes estudiados reciben IBP y que, de ellos, casi el 40% lo toman con una indicación que no está aprobada, lo cual podría gene-

rar, además de un importante gasto sanitario innecesario, un incremento del riesgo de otras patologías, entre ellas las fracturas por fragilidad. Por ello, consideramos interesante realizar estudios más profundos y amplios en esta dirección.

Conflicto de intereses: Los autores informan de que ninguno tiene conflicto de intereses.

Agradecimientos: Este estudio fue financiado parcialmente con una beca de investigación de la Sociedad Canaria de Osteoporosis.

Bibliografía

- Hetzel DJ, Shearman DJ. Omeprazole inhibition of nocturnal gastric secretion in patients with duodenal ulcer. *Br J Clin Pharmacol* 1984;18:587-90.
- Ali T, Roberts DN, Tierney WM. Long-term safety concerns with proton pump inhibitors. *Am J Med* 2009;122:896-903.
- 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.
- 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.
- 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.
- Kwok CS, Yeong JK, Loke YK. Meta-analysis: risk of fractures with acid-suppressing medication. *Bone* 2011;48:768-76.
- 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 Multicentre Osteoporosis Study (CaMos). *Am J Gastroenterol* 2012; 107:1361-9.
- Ficha técnica del omeprazol. Disponible en: http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/68041/FT_68041.pdf consultado el 20-11-2015.
- Straub DA. Calcium supplementation in clinical practice: a review of forms, doses, and indications. *Nutr Clin Pract* 2007;22:286-96.
- Scagliarini R, Magnani E, Praticò A, Bocchini R, Sambo P, Pazzi P. Inadequate use of acid-suppressive therapy in hospitalized patients and its implications for general practice. *Dig Dis Sci* 2005;12:2307-11.
- Niklasson A, Bajor A, Bergendal L, Simrén M, Strid H, Björnsson E. Overuse of acid suppressive therapy in hospitalised patients with pulmonary diseases. *Respir Med* 2003;97:1143-50.
- Mayor S. People taking proton pump inhibitors may have increased risk of myocardial infarction, study shows. *BMJ* 2015;350:h3220.
- Case Resaracho R, Jaio N, Vrotsoukanari K, Aguirre C. Case Report: Inadequate drug prescription and the rise in drug-induced acute tubulointerstitial nephritis incidence. *NDT Plus* 2010;555-7.
- Zipursky J, Macdonald EM, Hollands S, Gomes T, Mamdani MM, Paterson JM, et al. Proton pump inhibitors and hospitalization with hypomagnesemia: A Population-Based Case-Control Study. *PLOS Medicine* 2014;11(9).
- Freedberg DE, Haynes K, Denburg MR, Zemel BS, Leonard MB, Abrams JA, et al. Use of proton pump inhibitors is associated with fractures in young adults: a population-based study. *Osteoporos Int* 2015;26:2501-7.
- Moberg LM, Nilsson PM, Samsioe G, Borgfeldt C. Use of proton pump inhibitors (PPI) and history of earlier fracture are independent risk factors for fracture in postmenopausal women. *The WHILA study. Maturitas* 2014;78:310-5.
- Yu EW, Bauer SR, Bain PA, Bauer DC. Proton pump inhibitors and risk of fractures: a meta-analysis of 11 international studies. *Am J Med* 2011;124:519-26.
- Servicio de uso racional del medicamento. Dirección General de Farmacia. Alerta de la FDA: IBP y aumento de riesgo de fracturas. Disponible en: www.gobiernodecanarias.eu/sanidad/scs/.../IBPyRiesgoDeFractura.s.pdf.
- MedWatch The FDA Safety Information and Adverse Event Reporting Program Proton Pump Inhibitors (PPI): Class Labeling Change. <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm213321.htm>. consultado el 20-11-2015.
- Bañón Morón N, Montes Gómez E, Alonso Rivero JM, Pérez Mendoza JM, Castellano Cabrera JL, De la Nuez Viera F. Bolcan. Boletín Canario de uso racional del medicamento del SCS. Vol 7. Nº1. Junio 2015. Disponible en: <http://www3.gobiernodecanarias.org/sanidad/scs/> consultado el 20-11-2015.