

Inhibidores de bomba de protones y riesgo de osteoporosis

Proton pump inhibitors and risk of osteoporosis

Mario Andrés Quintana Duque,¹ William Otero Regino,² Christian Melgar Burbano.³

RESUMEN

La asociación entre los inhibidores de bomba de protones (IBPs) y osteoporosis es un tema que ha suscitado recientemente bastante interés en la literatura médica. Existe evidencia proveniente de estudios epidemiológicos, que relaciona los IBPs con un mayor riesgo de osteoporosis y específicamente con uno de sus desenlaces más temidos, la fractura de cadera. Aunque se han propuesto varios mecanismos para explicar dicha asociación, no se ha logrado establecer claramente la plausibilidad biológica de este fenómeno. Destacados expertos en el tema discuten la relación causal entre el uso de IBPs y osteoporosis con base en el modelo de causalidad propuesto por Bradford-Hill. A futuro se hacen necesarios estudios para definir cuál es la dosis y tiempo de exposición con que realmente se incrementa el riesgo y el tipo de estrategia para disminuir el riesgo de fracturas. En este artículo hacemos una revisión crítica de la literatura publicada a la fecha sobre el tema.

Palabras clave

Osteoporosis, inhibidor de bomba de protones, calcio, fracturas.

SUMMARY

The association between proton pump inhibitors and osteoporosis is a topic that has recently attracted considerable interest in the medical literature. There is evidence from epidemiological studies, which relates IBPs with an increased risk of osteoporosis and specifically with one of their most feared outcome, the hip fracture. Although several mechanisms have been proposed to explain this association has not been able to establish clearly the biological plausibility of this phenomenon. Leading experts in the field discuss the causal relationship between the use of IBPs and osteoporosis based on the causal model proposed by Bradford-Hill. In future studies are necessary to define what is the dose and exposure time with it actually increases the risk and type of strategy to reduce the risk of fractures. In this article we critically review the literature to date on the subject.

Key Words

Osteoporosis, proton pump inhibitor, calcium, fractures.

En los últimos cuatro años, se han publicado investigaciones sobre la asociación entre inhibidores de bomba de protones (IBPs) y fracturas por osteoporosis. Algunos de estos estudios han sido ampliamente divulgados y comentados y han suscitado alarma entre médicos y pacientes. Teniendo en cuenta que los IBPs están dentro de los medicamentos más comúnmente formulados y hasta el momento son

considerados extremadamente seguros con pocos o ningún efecto adverso serio (1), decidimos realizar la presente revisión. Para la identificación de artículos relevantes relacionados con el tema, hicimos una investigación en MEDLINE a través de la interfase Pubmed desde 1980 hasta abril 2009 utilizando los términos “bone, fractures” AND PPI o “proton pump inhibitors” o “proton pump” o “rabeprazole”, “ome-

¹ Residente de Medicina Interna, Universidad Nacional de Colombia.

² Profesor Asociado de Medicina, Unidad de Gastroenterología, Universidad Nacional de Colombia, Gastroenterólogo Clínica Fundadores, Clínica Carlos Lleras, Fundación Hospital San Carlos, Bogotá.

³ Residente de Gastroenterología, Universidad Nacional de Colombia.

Fecha recibido: 17-04-09/ Fecha aceptado: 06-05-09

prazole”, o “lansoprazole” o “histamine H2 antagonists”. De igual manera, se invirtieron las palabras clave para la búsqueda, es decir, “proton pump inhibitors” y “calcium” y “osteoporosis”. Adicionalmente se investigaron revisiones sobre IBPs utilizando los MESH “proton pump inhibitors” o “omeprazole” o “proton pump” poniendo como límites los mismos años y el ítem “reviews” y “update”. También se hicieron revisiones manuales utilizando las referencias de los artículos que consideramos relevantes. No se hizo exclusión de ningún idioma.

Desde su introducción, a finales de los 80, los inhibidores de la bomba de protones (IBPs), han sido la piedra angular en el tratamiento de la enfermedad por reflujo gastroesofágico, úlceras pépticas, en la profilaxis de los efectos adversos de los antiinflamatorios no esteroideos (AINES) y más recientemente en el tratamiento de la infección por *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) (2).

Existen revisiones sistemáticas incluyendo más de 150.000 pacientes reportando que el uso de IBP es altamente efectivo en el tratamiento de la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) tanto erosiva como no erosiva (NERD) (3, 4), úlcera péptica (5), dispepsia funcional (6), dispepsia no investigada (7) y profilaxis de lesión gástrica inducida por AINES (8). Varias de estas indicaciones usualmente requieren un tratamiento a largo plazo y en muchas ocasiones por tiempo indefinido como en el caso de la ERGE. A pesar de que los IBPs pueden generar de manera colateral síntomas molestos para el paciente como sequedad de boca, cefalea, alteraciones gastrointestinales, hipersensibilidad, angioedema y broncoespasmo, se consideran medicamentos bien tolerados con un adecuado perfil de seguridad. Sin embargo, en los últimos años se ha publicado extensa literatura que asocia el uso crónico de IBPs con riesgo aumentado de padecer neumonía adquirida en la comunidad (9), diarrea enteroinvasiva e infección por *Clostridium difficile* (10) y más recientemente osteoporosis y fracturas secundarias (11-14). Aunque existe controversia y hay consenso en que la evidencia no apoya complicaciones como neumonía e infección por *Clostridium difficile*, las recientes publica-

ciones con respecto a la osteoporosis y fractura de cadera ameritan comentarios especiales, teniendo en cuenta la alta prevalencia de la osteoporosis y fracturas relacionadas, así como el amplio uso de los IBP en las personas mayores de 50 años, que son las que tienen el mayor riesgo (15, 16).

La osteoporosis fue definida en 1991 como “una enfermedad esquelética sistémica, caracterizada por baja masa ósea y deterioro en la microarquitectura del tejido óseo, que origina fragilidad ósea aumentada con el consecuente aumento en el riesgo de fractura” (15). Esta definición implica un concepto cualitativo de alteración de la arquitectura ósea y uno cualitativo relacionado con la densidad ósea. Se entiende por baja masa ósea una disminución del tejido óseo respecto al volumen total del hueso. En relación a la definición de la enfermedad antes mencionada, una baja masa ósea (o baja densidad mineral ósea, DMO) es aquella que, cuantificada mediante el examen de densitometría ósea de la columna lumbar y/o de la cadera, se encuentra por debajo de -2,5 desviaciones estándar respecto al promedio de los 20 años de edad de la población normal (masa ósea máxima), lo que se ha denominado el puntaje T (del anglicismo T-Score) (17).

El deterioro de la microarquitectura del hueso se refiere a la conformación estructural del tejido óseo, especialmente del número y del grosor ya sea de las trabéculas o de las láminas concéntricas sobrepuestas que forman tanto el hueso trabecular como el cortical, respectivamente (17). A modo de ejemplo, un niño y un anciano pueden poseer la misma DMO, pero el hueso del anciano tendrá un menor número y grosor tanto de las trabéculas como de las láminas óseas, por lo que será menos resistente desde el punto de vista mecánico (15).

Como consecuencia del cambio en la expectativa de vida los grupos de personas con mayor edad han venido incrementándose progresivamente. Esta tendencia demográfica ha traído consigo el aumento en la incidencia e impacto socioeconómico de patologías características de la senectud como la osteoporosis. Actualmente en los Estados Unidos esta enfermedad afecta diez millones de personas y se estima

que catorce millones padecerán osteoporosis en el año 2030 (18). A nivel mundial no existen estadísticas oficiales, pero se considera que más de doscientos millones de personas cumplen con los criterios diagnósticos de la enfermedad (19).

Los costos del tratamiento de la osteoporosis son enormes y la tendencia futura es que estos se incrementen. Durante la vida, el riesgo de fracturas por osteoporosis es de 40 a 50% en mujeres y del 13 a 22% en hombres (20). En los estados Unidos la incidencia anual de las fracturas por osteoporosis supera 1,5 millones de casos (21); el 20% de estos pacientes morirá y del 80% de los que sobreviven, un 50% serán dependientes de una casa de cuidado interno donde se le brindan todos los cuidados inherentes a la situación (22). Los costos de la atención de estos pacientes se proyectan en cincuenta mil millones de dólares para el año 2040 (23). Estos costos superan los gastos de salud pública esperados para enfermedades tan prevalentes como la EPOC, diabetes o secuelas de eventos cerebrovasculares (24).

Indudablemente, los principales factores de riesgo para el desarrollo de osteoporosis son la edad y el género. El esqueleto crece a una velocidad importante durante la niñez y la adolescencia hasta llegar a un punto máximo, llamado el pico de masa ósea, nivel que se logra en algún momento entre los 20 y 30 años y depende de factores genéticos, nutricionales y ambientales así como del ejercicio. Posteriormente, todos los individuos tienen una pérdida progresiva debido al desequilibrio en el remodelamiento óseo (25). La tasa de pérdida es lineal en ambos sexos, de 1,2% por año en hombres y de 1% a 4% para mujeres; la gran diferencia se marca después de la menopausia cuando la velocidad aumenta con rapidez hasta 10% en los primeros 5 años (26).

Entre las causas de osteoporosis secundaria, quizá una de las más importantes es el uso de medicamentos que afectan el metabolismo del calcio y la mineralización ósea. Aunque los corticoides son el grupo de fármacos que aumenta con mayor fuerza la probabilidad de desarrollar osteoporosis, previamente se ha establecido que por diferentes mecanismos otros medicamentos podrían inducirla y deben ser tenidos

en cuenta como parte de la valoración integral de los pacientes que padecen la enfermedad. Asociaciones significativas se han observado con anticonvulsivantes, inhibidores de aromatasas y agonistas de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) (27). Recientemente se ha sugerido que los inhibidores de bomba de protones (IBPs) aumentan el riesgo de osteoporosis, lo cual podría tener un gran impacto en salud pública teniendo en cuenta que los IBPs representan uno de los grupos farmacológicos más recetados, tanto en las consultas de atención primaria como en algunas de atención especializada.

EVIDENCIA CLÍNICA DEL RIESGO DE OSTEOPOROSIS CON EL USO DE IBPS

La primera evidencia fuerte del incremento en el riesgo de fracturas con el uso de IBPs fue un estudio de casos y controles con 150.000 pacientes publicado por Yang y cols, utilizando bases de datos del Reino Unido en las cuales seleccionaron pacientes mayores de 50 años, con fracturas incidentes, apareados con controles de edad y sexo similares (11). En este trabajo hubo 13.556 fracturas de cadera (casos) y 135.386 controles. Los autores encontraron que la terapia con IBPs por más de un año es un factor de riesgo para fractura de cadera (OR = 1,44, IC 95% 1,30-1,59). El riesgo fue dosis-dependiente ya que los pacientes con fractura de cadera tuvieron 2,65 veces mayor probabilidad que los controles de usar el doble de la dosis estándar. En otro trabajo similar, de casos y controles, utilizando bases de datos, Targownik y cols (12), de Canadá, con 15.792 casos y 47.289 controles apareados no encontraron una asociación significativa entre el riesgo de fractura secundaria a osteoporosis y el uso de IBPs por un periodo de 6 años o menos. Por el contrario, una exposición de 7 años o más fue asociado con un incremento en el riesgo global de fractura (OR = 1,92, IC 95% 1,16-3,18). Además se encontró un riesgo aumentado de fractura de cadera después de 5 años de exposición (OR = 1,62, IC 95% 1,02-2,58). Con 7 años de exposición como punto de corte el riesgo incrementa substancialmente (OR = 4,55, IC 95% 1,68-12,29) (12). No hay explicación clara

para la discrepancia entre el tiempo de consumo del IBP y el riesgo de fracturas en estos trabajos; un año en el trabajo de Yang y cols (11) vs. siete años en el trabajo de Targownik y cols (12). Una posibilidad podría ser que el mayor tamaño de la muestra del primer estudio, le diera un mayor poder estadístico o que en el estudio de Yang y cols muchos pacientes tenían un consumo prolongado de IBPs antes de ingresar al estudio. Este aspecto tiene importantes implicaciones clínicas y seguramente será motivo de análisis en el futuro.

Hallazgos similares fueron encontrados por Vestergaard y cols (13), en una población danesa, quienes en un estudio de casos y controles, con mayor número de casos (124.655) y de controles (373.962) que en los otros dos trabajos, encontraron que el uso prolongado de IBPs aumentó el riesgo de fractura de cadera OR 1,18 IC 95% 1,12-1,43, para cualquier fractura OR 1,45 IC 95% 1,28-1,65 y para fracturas de la columna vertebral OR 1,6 IC 95% 1,25-2,04.

Recientemente fue publicado el primer trabajo prospectivo (14) que confirma los hallazgos observados previamente, en estudios retrospectivos de casos y controles. La población de este trabajo hace parte del estudio de osteoporosis y ultrasonido (OPUS), que es un estudio prospectivo multicéntrico de factores de riesgo para fracturas en mujeres posmenopáusicas (28). En este estudio, 1.221 mujeres posmenopáusicas fueron seguidas durante 6 años y se encontró, en aquellas que recibían omeprazol, una incidencia de fractura vertebral de 1,89 por 100 personas-año comparado con 0,60 por 100 personas-años en aquellas que no recibieron el medicamento ($p=0,009$). En el análisis multivariado, consumir omeprazol fue un predictor independiente de fracturas vertebrales ($RR = 3,50$, IC 95% 1,14-8,44) (14). A pesar de que la mayoría de OR se encuentran entre 1 y 2, lo cual sugiere un aumento modesto en el riesgo, al tratarse de una patología frecuente en la población general (se ha estimado que el riesgo acumulado de padecer una fractura en la vida de una mujer es 40%) un pequeño aumento en el riesgo relativo puede provocar un incremento significativo de eventos,

lo cual tiene alto impacto al tratarse de una patología con gran morbimortalidad. Los OR calculados para los IBPs son similares a aquellos encontrados para otros factores de riesgo previamente descritos para osteoporosis como tabaquismo, índice de masa corporal bajo y alcoholismo (29). F de Vries y cols, en un trabajo publicado *on line* (30), encontraron que la terapia supresora de ácido se asocia con un mayor riesgo de fracturas, incluso aunque se tomen simultáneamente con bifosfonatos, medicamentos utilizados en el tratamiento de osteoporosis (31). En la tabla 1, se muestran los resúmenes de los trabajos publicados, que son motivo de esta revisión.

Tabla 1. Riesgo de fracturas con el uso de IBP.

Autor/año	Estudio	Riesgo de fracturas (OR) o RR
Yang XY/2006	CC/R	1,44 (IC95% 1,3 1,59) a 1 año
Targownik LE/2008	CC/R	1,62 (IC95% 1,02-2,48) a 5 años 4,55 (IC95% 1,68-12,2) a 7 años
Vestergaard P/2006	CC/R	1,18 (IC95%1,12-1,43) cualquier fractura 1,45 (IC95%1,28-1,65) Fractura cadera 1,60 (IC95%1,25-2-04) Fractura de columna
Roux C/2009	Coh/P	RR 3,50 (IC95%1,14-8,44) Fractura columna

Siglas: CC/R: casos y controles retrospectivo, Coh/cohorteprospectivo, IBP: inhibidor de bomba de protones.

PLAUSIBILIDAD BIOLÓGICA DE OSTEOPOROSIS Y FRACTURAS ÓSEAS CON EL USO DE IBP

Las bases fisiopatológicas o la plausibilidad biológica que podría justificar los resultados de los diferentes estudios, se considera que puede ser la disminución en la absorción del calcio con secundaria a la supresión de HCl producida por los IBPs (11-14), aumentando el riesgo de osteoporosis y fracturas secundarias.

Los IBPs inhiben la secreción ácida gástrica mediante la inhibición irreversible específica de la enzima ATPasa H⁺/K⁺ (bomba de protones) de la célula parietal (32). La inhibición es dosis-dependiente y afecta tanto a la secreción ácida basal como a la

estimulada por los alimentos. Teóricamente, la concentración de IBPs puede ser alta en otros compartimentos corporales ácidos como la matriz ósea adyacente a los osteoclastos, que también posee una ATPasa H⁺/K⁺, que es inhibida por los IBP (33).

Uno de los principales determinantes de la absorción del calcio es el pH gástrico. In vitro la solubilización del carbonato de calcio es pH dependiente. Una vez el pH incrementa, la absorción del calcio se enlentece, disminuyendo de 96% en un pH de 1 hasta 23% con un pH de 6,1 (34).

En individuos con secreción ácida normal, las sales insolubles de calcio, sin importar la presencia o no de alimentos en el estómago, son absorbidas en tasas similares a las sales solubles de calcio (35). En cambio, en pacientes con anemia perniciosa, la absorción de sales de calcio insolubles en ayunas prácticamente es nula, mientras que las sales solubles de calcio se continúan absorbiendo normalmente (36, 37). Estos datos sugieren que el ácido gástrico puede ser importante para la absorción de calcio insoluble y por lo tanto, uno de los mecanismos que explica el riesgo incrementado de fracturas en pacientes que reciben IBPs sería la reducción en la absorción de calcio, ocasionando disminución de los niveles séricos de calcio ionizado (hipocalcemia), que induce respuestas compensatorias como el hiperparatiroidismo secundario que se define como el aumento de los niveles circulantes de hormona paratiroidea (PTH) en respuesta a la hipocalcemia (38, 39) y esta elevación de la PTH activa la resorción ósea por osteoclastos, que ocasiona pérdida de hueso aumentando el riesgo de fracturas (11-14, 39) Hasta el momento, no hay investigaciones sobre el nivel de la PTH en pacientes que toman IBPs y esta sería una importante y actual área de investigación.

Recientemente, se informaron dos casos de espasmo carpopedal secundarios a hipomagnesemia e hipocalcemia (40), que revirtieron al suspender el IPB.

En ratas, el omeprazol produce mala absorción de fosfato de calcio y disminución de la densidad mineral ósea, la cual se corrige con la acidificación del pH gastrointestinal agregando lactato a la dieta (41).

En humanos existen datos contradictorios sobre la disminución en la absorción de calcio, producto de la supresión ácida en el estómago. En mujeres mayores de 65 años, el omeprazol reduce la absorción de carbonato de calcio. En voluntarios sanos reduce de manera significativa la excreción urinaria de calcio y fosfato después de una dosis oral (42). Se ha demostrado que una semana de tratamiento con 20 mgs. de omeprazol disminuye significativamente la fracción de calcio absorbido en mujeres posmenopáusicas (43). En contraste con estos hallazgos, una dosis mayor de omeprazol (40 mgs) no cambió la absorción de calcio de la dieta en voluntarios sanos (44).

Otros mecanismos que pueden ayudar a explicar el efecto de omeprazol sobre la homeostasis del calcio es la depleción de vitamina B12, como recientemente se ha demostrado en pacientes mayores de 65 años que toman crónicamente IBPs (45, 46). Comparados con los controles el consumo de IBPs en los adultos mayores se asocia con niveles séricos disminuidos de B12 ($p < 0,00005$) (45) y la asociación entre el uso crónico de IBPs y la deficiencia de B12 tiene un OR de 4,45 IC 95% 1,47-13,34 (46). La disminución de la absorción de B12 se debe fundamentalmente a que el ácido gástrico y la pepsina son necesarios para que se produzca la proteólisis involucrada en la liberación de la vitamina B12 de las proteínas de los alimentos ingeridos (1). La depleción de los niveles de vitamina B12 se asocia con elevación de los niveles de homocisteína, la cual es un factor predictivo de fracturas en pacientes adultos mayores (47). Gjeslad y cols, encontraron que en mujeres el riesgo de fractura es de 2,42 cuando los niveles de homocisteína son altos en comparación con niveles bajos de la misma (48). El mecanismo por el cual la homocisteína aumenta el riesgo de fracturas puede ser su efecto deletéreo sobre el cruzamiento de las cadenas de colágeno maduro ("cross-link") de los huesos (49) y los IBPs podrían elevar sus niveles mediante la disminución en la absorción de folatos, riboflavina y vitamina B12.

El omeprazol produce disminución en los depósitos de vitamina B12, aunque no se ha demostrado

que esta depleción sea clínicamente relevante en los primeros 4 años de terapia (50). No obstante, el efecto del IBP sobre la absorción de vitamina B12 debe tenerse en cuenta en poblaciones en riesgo como ancianos y aquellos que tienen dieta deficiente en cobalamina (51). Los mecanismos que podrían explicar la asociación IBPs-osteoporosis-fracturas, se muestran en la figura 1.

El osteoclasto inicia el proceso de resorción ósea al polarizarse en respuesta a la activación del RANK por su ligando (52, 53). Tal activación induce cambios estructurales internos en la célula, tales como la reestructuración del citoesqueleto actínico y la formación de una unión de sellado fuerte entre la superficie ósea y su membrana basal, rodeando un espacio libre entre la membrana celular y la superficie ósea (52).

En el citoplasma de los osteoclastos la anhidrasa carbónica cataliza la reacción entre el CO_2 y el H_2O dando lugar a H_2CO_3 que se disocia en HCO_3^- y H^+ (54). El H^+ es bombeado activamente hacia la matriz ósea a través de la membrana plegada mediante una bomba de protones dotada de una ATPasa específica (55). El HCO_3^- es expulsado fuera de la célula a través de la superficie opuesta donde es intercambiado activamente por Cl^- . El Cl^- no se acumula en el interior del osteoclasto puesto que es transportado hacia la matriz ósea a través de canales específicos situados en la membrana plegada (55). Una vez eliminado el mineral la matriz orgánica es digerida por colagenasas ácidas y otras enzimas proteolíticas de origen lisosómico (56). Cuando se ha completado el proceso de reabsorción los osteoclastos mueren por apoptosis (57).

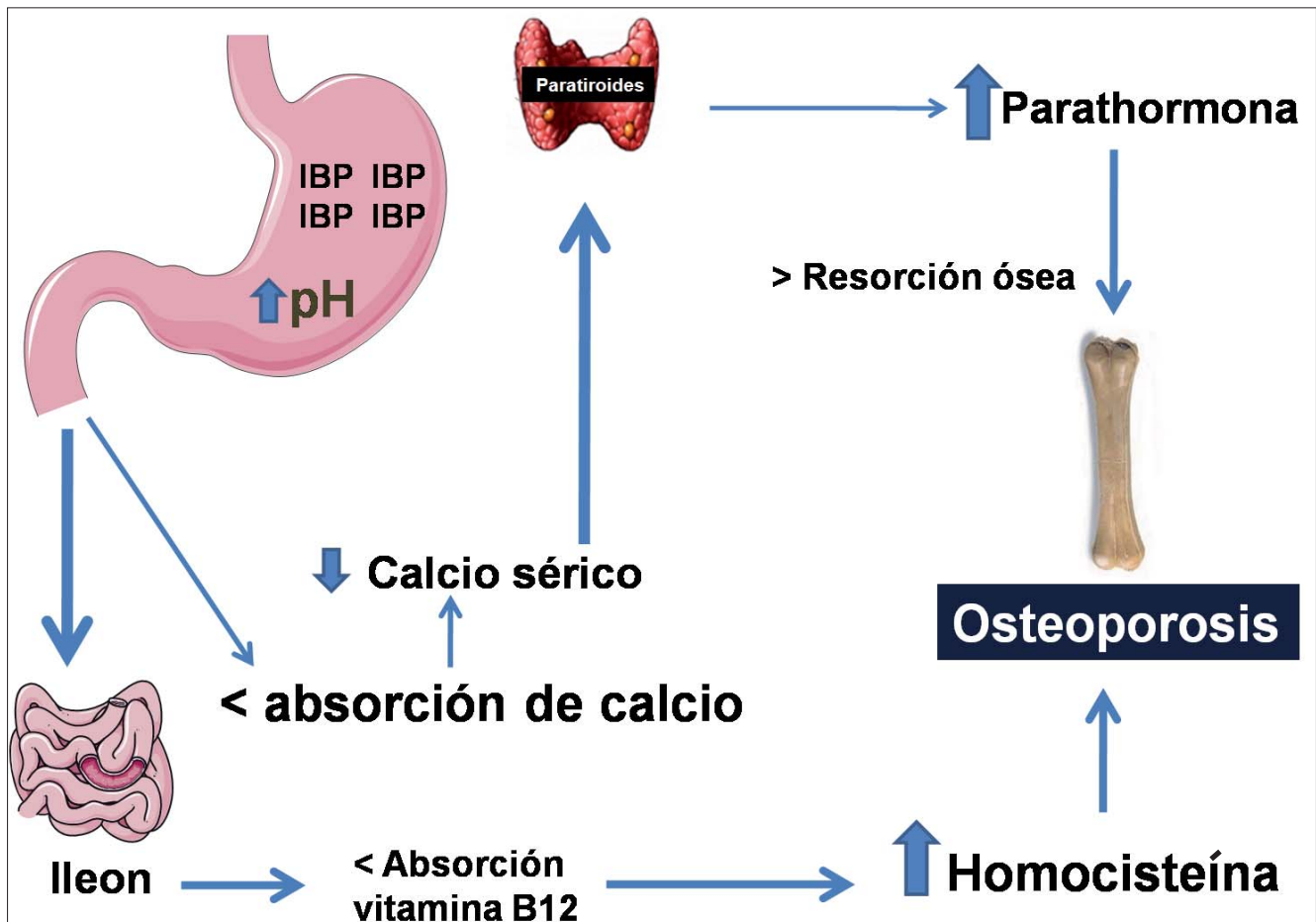


Figura 1. Mecanismos propuestos para osteoporosis por IBP.

A pesar de que el transporte de protones en los osteoclastos está mediado por una H⁺ ATPasa de tipo vacuolar, que es diferente a la bomba gástrica H⁺, K⁺ ATPasa, teóricamente los IBPs pueden inhibir las bombas H⁺ /K⁺ ATPasa osteoclasticas. Estudios preliminares en humanos han demostrado que el omeprazol altera la remodelación ósea. Mizunashi y cols (58) evaluaron el efecto del omeprazol sobre la resorción ósea en pacientes con antecedente de úlcera gástrica que venían recibiendo bloqueador H₂. Encontraron una disminución significativa respecto al grupo control en parámetros de resorción ósea como los niveles de calcio e hidroxiprolina urinaria. Con base en estos hallazgos, se podría pensar que los IBPs, al inhibir la acidificación de la matriz ósea, tendrían un efecto protector sobre la resorción ósea y los autores de este trabajo sugieren considerar el uso de omeprazol para enfermedades metabólicas óseas cuyo principal mecanismo fisiopatológico sea el aumento en la resorción.

No obstante, del efecto aparentemente protector que tendrían los IBPs sobre la desmineralización ósea al inhibir las bombas de protones en los osteoclastos, es claro que existe un efecto global opuesto que se traduce en la disminución de la masa ósea y alteración de la microarquitectura trabecular (58).

Además de los argumentos teóricos mencionados que respaldarían la asociación causal entre IBPs y fracturas osteoporóticas, es importante considerar que eventualmente estos pueden interactuar con otros factores como por ejemplo la infección por *H. pylori*, la cual se sabe que produce importantes alteraciones en la fisiología gástrica. Se ha encontrado que en pacientes infectados con *H. pylori* y que toman omeprazol, el pH gástrico es mayor que en aquellos que toman omeprazol y no están infectados. En los primeros, el pH del cuerpo se eleva 1,5 unidades y en el antro 2,5 unidades por encima que los no infectados (59). Además, los pacientes que toman IBPs y están infectados con *H. pylori*, tienen riesgo de desarrollar atrofia gástrica (60, 61), hasta en el 30% (61). Se ha encontrado que la prevalencia de *H. pylori* CagA positivo en hombres con osteoporosis es mayor a la

de la población general (62) y estos además presentan niveles reducidos de estrógenos e incremento en biomarcadores de recambio óseo (“cross-laps” urinarios) (62). Se cree que estos hallazgos son producto del proceso inflamatorio sistémico que trae consigo la infección por *H. pylori*. Si la teoría de la absorción de calcio es correcta, la infección por *H. pylori* sería un factor agravante de la situación.

Los hallazgos de estos cuatro trabajos, realizados con rigor y analizados de manera profunda, demuestran de manera consistente la asociación de osteoporosis y fracturas y la utilización de IBPs, cuyas bases fisiopatológicas posibles se han discutido. Los resultados de algunos de estos estudios, muy recientemente fueron críticamente evaluados por destacados expertos en el tema (63, 64). Laine L analizó tres estudios (11-13) y Moayyedi P y col, dos (11,12), con el fin de establecer si existe relación causal entre IBPs y fracturas, teniendo en cuenta los criterios de causalidad de Bradford Hill (65) y la versión actualizada de los mismos (66). Ambos autores coinciden en que las evidencias de los artículos analizados por ellos no es suficiente para establecer causalidad aduciendo, fundamentalmente, que son estudios de casos y controles, que la plausibilidad biológica es débil y que la fuerza de la asociación, aunque estadísticamente significativa, es pequeña (menor de 2) y que además serían necesarios ensayos clínicos controlados para poder determinar la causalidad entre estas dos variables. No obstante sus conclusiones, consideramos que la discusión sobre el tema no ha finalizado; han aparecido nuevas publicaciones y la aplicación de los “puntos de vista” de Hill, como claramente lo escribió ese autor en su histórica publicación, “no son requisitos requeridos sine qua non o son evidencia indispensable a favor o en contra de una hipótesis causa-efecto” (65). Con respecto a la fuerza de la asociación, el mismo Hill reconoce que “no debemos estar listos para rechazar una hipótesis sobre causa-efecto solamente porque la asociación observada sea ligera” y en la introducción de su manuscrito establece que no siempre es deseable o necesario llevar a cabo una extensa investigación antes de tomar una decisión”. La plausibilidad biológica fue una de

las características que él consideró que necesitaba menos estudios epidemiológicos, ya que la mayoría de las veces, inicialmente no sabemos los mecanismos exactos o probables mediante los cuales actúan las toxinas medioambientales”, enfatizando que no era definitivo entender desde el comienzo los mecanismos de acción, antes de tomar una decisión, ya que esto depende del conocimiento del momento y por lo tanto “la asociación que observamos puede ser algo nuevo para la ciencia o la medicina y como tal no se puede desconocer”. No obstante la apreciación sobre la plausibilidad biológica, en la actualidad existen mecanismos teóricos como los expuestos por nosotros, que podrían explicar la asociación de IPS con osteoporosis/fractura, específicamente los hallazgos que relacionan los altos niveles de homocisteína con osteoporosis y que pueden ser producidos por disminución de la absorción de vitamina B12 (47-49), además de la disminución de la absorción de calcio (11-14). Los estudios observacionales de casos y controles proporcionan una medida de la asociación entre dos variables pero no prueban su causalidad; sin embargo, es importante tener en cuenta que la evidencia epidemiológica con este tipo de estudios no puede probar ni desaprobar que una asociación sea causal y además, como lo estableció el mismo Hill, “ninguno de mis nueve puntos de vista (nunca utilizó la palabra “criterios”), puede ser tomado como evidencia indisputable a favor o en contra de una relación causa-efecto”. Es sorprendente que a pesar de la altísima difusión e importancia del artículo de Hill, muchas veces se sobrevalora su contenido, por lo cual es necesario tener claro que fue lo que él realmente quiso decir (67).

Siendo la osteoporosis y las fracturas un potencial efecto adverso de rara ocurrencia, un ensayo clínico no sería el mejor diseño para demostrar la causalidad, ya que para este tipo de entidades, el mejor diseño sería un estudio de casos y controles (68), además, los ensayos clínicos son estudios con poblaciones tan seleccionadas que los pacientes incluidos no corresponderían a los pacientes del mundo real (69). Algunos autores consideran que los estudios observa-

ciones que utilizan grandes bases de datos pueden identificar mejor que los ensayos clínicos los efectos adversos clínicamente importantes o por lo menos de manera similar a aquellos para estimar el riesgo (70). Un ensayo clínico para probar la causalidad de IBPs-osteoporosis-fractura, tomaría mucho tiempo, necesitaría un gran tamaño de muestra y sería improbable que se pudiera justificar éticamente.

CONCLUSIONES

Mientras se obtiene evidencia experimental o inequívoca, consideramos que la derivada de los estudios epidemiológicos comentados en esta revisión, que relaciona los IBPs con un mayor riesgo de osteoporosis y específicamente uno de sus desenlaces más temidos, como es la fractura de cadera, debe ser tenida en cuenta en la práctica diaria en los siguientes sentidos:

1. Los IBPs deben ser utilizados en las indicaciones correctas, especialmente en los adultos mayores (erradicación de Hp, ERGE, profilaxis de úlceras por AINES, etc. (71) sin utilizar dosis o duraciones superiores a las necesarias para mejorar los síntomas o los desenlaces clínicos esperados, ya que, aunque son medicamentos seguros, la supresión de la producción de ácido no es un hecho fisiológico (72). Recientemente se documentó que en los adultos mayores los IBPs formulados no tenían indicación en el 30% de los pacientes.
2. Sería prudente aumentar la ingestión de calcio y de manera profiláctica tomar un suplemento como el citrato de calcio que no requiere de la acidez gástrica para su absorción (72).
3. La información disponible sobre IBPs-osteoporosis-fractura, no justifica suspender los IBPs o modificar sus dosis cuando esté indicada (11, 13).
4. Los médicos deben estar permanentemente actualizados y en este caso específico, estar atentos a nueva información sobre los potenciales peligros de los IBPs (73).

REFERENCIAS

1. Nealis TB, Howden CW. Is there a dark side to long term proton pump inhibitor therapy? *Am J Ther* 2008; 15: 536-42.
2. Scarpignato C, Pelosisni I, Dimario F. Acid suppression therapy: were do we go from here? *Dig Dis* 2006; 24: 11-46.
3. Moayyedi P, Taley NJ. Gastro-esophageal reflux disease. *Lancet* 2006; 367: 2086-2100.
4. Donnellan C, Sharma N, Preston C, Moayyedi P. Medical treatments for the maintenance therapy of reflux oesophagitis and endoscopic negative reflux disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005; (2): CD003245.
5. Howden CW. Use of proton-pump inhibitors in complicated ulcer disease and upper gastrointestinal tract bleeding. *Am J Health Syst Pharm* 1999; 56(23 Suppl 4): S5-11.
6. Moayyedi P, Delaney BC, Vakil NB. The efficacy of proton pump inhibitors in non ulcer dyspepsia: a systematic review and economic analysis. *Gastroenterology* 2004; 127: 1329-37.
7. Talley NJ, Vakil NB, Moayyedi P. American Gastroenterological association technical review on the evaluation of dyspepsia. *Gastroenterology* 2005; 129: 1756-80.
8. Rostom A, Dube C, Wells G, Tugwell P, Welch V, Jolicoeur E, et al. Prevention of NSAID induced gastroduodenal ulcers. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2002; (4): CD002296.
9. Laheij RJ, Sturkenboom MC, Hassing RJ, Dieleman J, Stricker BH, Jansen JB. Risk of community-acquired pneumonia and use of gastric acid suppressive drugs. *JAMA* 2004; 292: 1955-60.
10. Leonard J, Marshall JK, Moayyedi P. Systematic review of the risk of enteric infection in patients taking acid suppression. *Am J Gastroenterol* 2007; 102: 2047-56.
11. Yang YX, Lewis JD, Epstein S, Metz DC. Long-term proton pump inhibitor therapy and risk of hip fracture. *JAMA* 2006; 296: 2947-53.
12. 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.
13. Targownik LE, Lix LM, Metge CJ, Prior HJ, Leung S, Leslie WD. Use of proton pump inhibitors and risk of osteoporosis-related fractures. *CMAJ* 2008; 179: 319-26.
14. Roux C, Briot K, Gossec L, Kolta S, Blenk T, Felsenberg D, et al. Increase in vertebral fracture risk in postmenopausal women using omeprazole. *Calcif Tissue Int* 2009; 84: 13-9.
15. National Osteoporosis Foundation. Fast facts about osteoporosis. En: www.nof.org/osteoporosis/disease-facts.htm. Acceso enero 23, 2006.
16. Lane NE. Epidemiology, etiology, and diagnosis of osteoporosis. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 194(2 Suppl): S3-11.
17. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. Report of a WHO Study Group. *World Health Organ Tech Rep Ser* 1994; 843: 1-129.
18. Rohart C, Benhamou CL. Osteoporosis. Epidemiology, etiology, diagnosis, prevention. *Rev Prat* 2000; 50: 85-92.
19. International Osteoporosis Foundation. The facts about osteoporosis and its impact. International Osteoporosis Foundation Web site. Available at: http://www.osteofound.org/press_centre/fact_sheet.html. Acceso julio 26, 2005.
20. Dennison E, Mohamed MA, Cooper C. Epidemiology of osteoporosis. *Rheum Dis Clin N Am* 2006; 32: 617-29.
21. Holroyd C, Cooper C, Dennison E. Epidemiology of osteoporosis. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2008; 22: 671-85.
22. NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy. Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. *JAMA* 2001; 285: 785-95.
23. Johnell O, Kanis J. Epidemiology of osteoporotic fractures. *Osteoporos Int* 2005; 16(Suppl 2): S3-7.
24. Miller PD. Management of osteoporosis. *Dis Mon* 1999; 45: 21-54.
25. Garn SM, Rothman CG, Wagner B, Davila GH, Ascoli W. Population similarities in the onset and rate of adult endosteal bone loss. *Clin Orthop* 1969; 65: 51-60.
26. Hannan MT, Felson DT, Dawson-Hughes B, Tucker KL, Cupples LA, Wilson PW, et al. Risk factors for

- longitudinal bone loss in elderly men and women: the Framingham Osteoporosis Study. *J Bone Miner Res* 2000; 15: 710-20.
27. Briot K, Roux C. Drug-induced osteoporosis: beyond glucocorticoids. *Curr Rheumatol Rep* 2008; 10: 102-9.
 28. Glüer CC, Eastell R, Reid DM, Felsenberg D, Roux C, Barkman R, et al. Association of five quantitative ultrasound devices and bone densitometry with osteoporosis vertebral fractures in a population-based sample: the OPUS study. *J Bone Miner Res* 2004; 19: 782-793.
 29. Kanis JA, Borgstrom F, De Laet C, Johansson H, Johnell O, Jonsson B, et al. Assessment of fracture risk. *Osteoporos Int* 2005; 16: 581-9.
 30. F de Vries TP, Coper Al, Cockle SM, Cooper C. Fracture risk in patients receiving acid-suppressant medication alone and in combination with bisphosphonates. *Osteoporos Int* 2009, Publicado en línea marzo 31, 2009.
 31. Bilezikian JP. Efficacy of bisphosphonates in reducing fracture risk in postmenopausal osteoporosis. *Am J Med.* 2009; 122(2 Suppl): S14-21.
 32. Shin JM, Sachs G. Pharmacology of proton pump inhibitors. *Curr gastroenterol Rep* 2008; 10: 528-534.
 33. Tuukkanen J, Vaananen HK. Omeprazole, a specific inhibitor of H⁺K⁺-ATPase, inhibits bone resorption in vitro. *Calcif Tissue Int* 1986; 38: 123-5.
 34. Carr C, Shangraw R. Nutritional and pharmaceutical aspects of calcium supplementation. *Am Pharm* 1987; NS27: 49-50, 54-57.
 35. Sheikh MS, Santa Ana CA, Nicar MJ, Schiller LR, Fordtran JS. Gastrointestinal absorption of calcium from milk and calcium salts. *N Engl J Med* 1987; 317: 532-536.
 36. Ivanovich P, Fellows H, Rich C. The absorption of calcium carbonate. *Ann Intern Med* 1967; 66: 917-923.
 37. Recker RR. Calcium absorption and achlorhydria. *N Engl J Med* 1985; 313: 70-73.
 38. Vestergaard P, Mollerup CL, Frøkjær VG, Christiansen P, Blichert-Toft M, Mosekilde L. Cohort study of risk of fracture before and after surgery for primary hyperparathyroidism. *BMJ* 2000; 321: 598602.
 39. Writh MJ, Proctor DD, Insogna KL, Kerstetter JE. Proton pump –inhibiting drugs, calcium homeostasis, and bone Elath. *Nutr Rev* 2008; 66: 103-8.
 40. Epstein M, McGrath S, Law F. Proton pump inhibitors and hypomagnesemic hypoparathyroidism. *N Engl J Med* 2006; 17: 1834-36.
 41. Chonan O, Takahashi R, Yasui H, Watanuki M. Effect of L-lactic acid on calcium absorption in rats fed omeprazole. *J Nutr Sci Vitaminol* 1998; 44: 473-481.
 42. Graziani G, Como G, Badalamenti S, Finazzi S, Malesci A, Gallieni M, et al. Effect of gastric acid secretion on intestinal phosphate and calcium absorption in normal subjects. *Nephrol Dial Transplant* 1995; 10: 1376-1380.
 43. 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.
 44. Serfaty-Lacrosniere C, Wood RJ, Voytko D, Saltzman JR, Pedrosa M, Sepe TE, et al. Hypochlorhydria from short-term omeprazole treatment does not inhibit intestinal absorption of calcium, phosphorus, magnesium or zinc from food in humans. *J Am Coll Nutr* 1995; 14: 364-368.
 45. Dharmarajan TS, Kanagala MR, Murakonda P, et al. Do acid-lowering agents affect vitamin B12 status in older adults? *J Am Med Dir Assoc* 2008; 9: 162-7.
 46. Valuck RJ, Ruscini JM. A case control study on adverse effects: H₂ blocker or proton pump inhibitor use and risk of vitamin B12 deficiency in older adults. *J Clin Epidemiol* 2004; 57: 422-8.
 47. McLean RR, Jacques PF, Selhub J, Tucker KL, Samelson EJ, Broe KE, et al. Homocysteine as a predictive factor for hip fracture in older persons. *N Engl J Med* 2004; 350: 2042-2049.
 48. Gjesdal CG, Vollset SE, Ueland PM, et al. Plasma homocysteine, folate, and vitamin B12 and the risk of hip fracture: the Hordaland homocysteine study. *J Bone Miner Res* 2007; 22: 747-56.
 49. Saito M. Elevated plasma concentration of homocysteine, low level of vitamin B6, pyridoxal, and vitamin D insufficiency in patients with hip fracture: a possible explanation for detrimental cross-link pattern in bone collagen. *Clin calcium* 2006; 16: 1974-84.

50. Koop H. Metabolic consequences of long-term inhibition of acid secretion by omeprazole. *Aliment Pharmacol Ther* 1992; 6: 399-406.
51. Howden CW. Vitamin B12 levels during prolonged treatment with proton pump inhibitors. *J Clin Gastroenterol*. 2000; 30: 29-33.
52. Hsu H, Lacey DL, Dunstan CR, Solovyev I, Colombero A, Timms E, et al. Tumor necrosis factor receptor family member RANK mediates osteoclast differentiation and activation induced by osteoprotegerin ligand. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 1999; 96: 3540-5.
53. Armstrong AP, Tometsko ME, Glaccum M, Sutherland CL, Cosman D, Dougall WC. A RANK/TRAF6-dependent signal transduction pathway is essential for osteoclast cytoskeletal organization and resorptive function. *J Biol Chem* 2002; 277: 44347-56.
54. Suda T, Takahashi N, Martin TJ. Modulation of osteoclast differentiation. *Endocr Rev* 1992; 13: 66-80.
55. Suda T, Nakamura I, Jimi E, Takahashi N. Regulation of osteoclast function. *J Bone Miner Res* 1997; 12: 869-79.
56. Roodman GD. Advances in bone biology: the osteoclast. *Endocr Rev* 1996; 17: 308-32.
57. Reddy SV, Roodman GD. Control of osteoclast differentiation. *Crit Rev Eukaryot Gene Expr* 1998; 8: 1-17.
58. Mizunashi K, Furukawa Y, Katano K, Abe K. Effect of omeprazole, an inhibitor of H⁺,K⁽⁺⁾-ATPase, on bone resorption in humans. *Calcif Tissue Int*. 1993; 53: 21-5.
59. Verdú EF, Armstrong D, Frasser R, et al. Effect of *Helicobacter pylori* infection status on intragastric pH during treatment with omeprazole. *Gut* 1995; 36: 539-45.
60. Kuipers EJ, Lundell L, Klinkenberg-Knol EC, et al. Atrophic gastritis and *Helicobacter pylori* infection in patients with reflux esophagitis treated with omeprazole or dun duplication. *N Engl J Med* 1996; 334: 1018-22.
61. Klinkenberg-Knol EC, Nelis F, Dent J, et al. Long term omeprazole treatment in resistant gastroesophageal reflux disease: efficacy, safety, and influence on gastric mucosa. *Gastroenterology* 2000; 118: 661-9.
62. Figura N, Gennari L, Merlotti D, Lenzi C, Campagna S, Franci B, et al. Prevalence of *Helicobacter pylori* infection in male patients with osteoporosis and controls. *Dig Dis Sci* 2005; 50: 847-52.
63. Laine L. Proton pump inhibitors and bone fractures? *Am J Gastroenterol* 2009; 104: S21-S26.
64. Moayyedi P, Cranney A. Hip fracture and proton pump inhibitor therapy: balancing the evidence for Benefit and harm. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 2428-31.
65. Hill AB. The environment and disease: association or causation? *Proc R Soc Med* 1965; 58: 295-300.
66. Susser M. What is cause and how do we know one? A grammar for pragmatic epidemiology. *Am J Epidemiol* 1991; 133: 635-48.
67. Marvin L. What did Sir Austin Bradford Hill really say? *Arch Envir Health* 2003; 58: 718-20. Philips CV, Goodman KJ. The missed lessons of Sir Austin Bradford Hill. *Epidemiol Persp Innov* 2004; 1: 1-5.
68. Rhotman KJ, Greenland S, Lash TL. Case-control studies. En Rhotman KJ, Greenland S, Lash TL edit. *Modern Epidemiology*, 3th edition 2008, Lippincott Williams &Wilkins 2008. p. 112-25.
69. Silverman SL. From randomized controlled trials to observational studies. *Am J Med* 2009; 122: 114-20.
70. Papanikolaou PN, Christidi GD, Ionnidis JP. Comparison of evidence on harms of medical interventions in randomized and non randomized studies. *CMAJ* 2006; 174: 635-41.
71. George CJ, Korc B, Ross JS. Appropriate proton pump inhibitor use among older adults: a retrospective chart reviews. *Am J Geriatr Pharmacother* 2008; 6: 249-54.
72. Talley NJ. Risks of proton pump inhibitors: what every doctor soul know. *Med J Aus* 2009; 190: 109-10.
73. Moayyedi P. Hip fracture and proton pump inhibitor therapy: position statement. *Can J Gastroenterol* 2008; 22: 855-6.