

Eventos adversos asociados al uso de inhibidores de bomba de protones: un análisis crítico de la evidencia actual

Jorge Arnold A.¹, Karla Bruning I.², Arnoldo Riquelme P.³ y José Ignacio Vargas D.³

Adverse events associated with the use of proton-pump inhibitors: a critical analysis of current evidence

Proton pump inhibitors (PPIs) are one of the most widely used types of drugs in clinical practice, designed to treat highly prevalent pathologies in the clinical activity of gastroenterology. Despite having precise and approved indications, reports have described a use beyond the established indications, such as management of various symptoms of the digestive tract or associated with polypharmacy, considering that their indication could be questionable in a significant percentage of individuals on prolonged treatment with PPI. In recent years, several basic, clinical and epidemiological studies have warned of possible adverse events associated with the use of PPIs that have generated concern in physicians and patients, and an impact on the public opinion due to the wide use of these drugs among the population. The purpose of this review is to critically analyze the available evidence regarding adverse events associated with the use of PPIs, in addition to providing some recommendations for clinical practice.

Key words: Proton pump inhibitors, adverse events, critical analysis.

Resumen

Los inhibidores de bomba de protones (IBP) son fármacos ampliamente usados en la práctica clínica, destinados a tratar patologías altamente prevalentes en la actividad clínica de gastroenterología. Pese a contar con indicaciones precisas y aprobadas, reportes han descrito un uso más allá de las indicaciones establecidas, como manejo de diversos síntomas del tracto digestivo o asociado a polifarmacia, considerándose que su indicación podría ser cuestionable en un porcentaje importante de individuos en tratamiento prolongado con IBP. En los últimos años, diversos estudios básicos, clínicos y epidemiológicos han alertado sobre posibles eventos adversos asociados al uso de IBP que han generado preocupación en tratantes y pacientes, además de impactar en la opinión pública por la amplia distribución del uso de estos fármacos en la población. El objetivo de esta revisión es analizar críticamente la evidencia disponible respecto a los eventos adversos asociados al uso de IBP, además de entregar algunas recomendaciones para la práctica clínica.

Palabras clave: Inhibidores de bomba de protones, IBP, eventos adversos, análisis crítico.

¹Hospital el Pino, Clínica Indisa, Facultad de Medicina Universidad Andrés Bello. Santiago, Chile.

²Residente Medicina Familiar del Adulto, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile.

³Departamento de Gastroenterología, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile.

Recibido: 12 de abril de 2018

Aceptado: 25 de abril de 2018

Correspondencia a:

Dr. José Ignacio Vargas Domínguez
Diagonal Paraguay 362, cuarto piso.
Santiago, Chile.
Tel: [+56 2] 2354 38 22
jivargasd@uc.cl

Introducción

El uso de inhibidores de la bomba de protones (IBP) las últimas décadas ha contribuido a nuevas y exitosas opciones de tratamiento de patologías gastrointestinales relacionadas con la secreción de ácido gástrico, como úlcera gástrica y duodenal, esofagitis erosiva, enfermedad por reflujo gastroesofágico, erradicación de *Helicobacter pylori*, y síndrome de Zollinger-Ellison, entre otros¹.

Los IBP están dentro de las drogas más utilizadas a nivel mundial, sin embargo, se han reportado estudios en los cuales la mayoría de los usuarios de IBP no tienen una real indicación para su uso¹. Esto es concordante con la percepción de lo que sucede actualmente en nuestro país, donde en los últimos años ha sido posible observar un aumento en la posibilidad de acceso y uso de IBP. Junto con esto, la posibilidad de un aumento en el sobreuso de éstos sin una real indicación terapéutica pudiera tener repercusiones

Artículo de Revisión

económicas importantes y posibles efectos adversos derivados de su uso prolongado.

En los últimos años, han surgido varios reportes acerca de posibles efectos adversos del uso prolongado de IBP, resultando en inseguridad para los médicos que los prescriben y ansiedad en los pacientes que los utilizan.

La presente revisión tiene como objetivo analizar críticamente la evidencia disponible respecto a algunos posibles efectos adversos del uso prolongado de IBP, y sus aplicaciones en la práctica clínica, con el objetivo de interiorizar estos resultados en virtud de la correcta indicación y duración del uso de IBP.

1. Demencia

Se ha descrito la asociación del uso prolongado de IBP con el desarrollo de demencia, especialmente en la población mayor de 75 años^{2,3}. Esta asociación se fundamenta inicial y teóricamente en la relación del uso prolongado de IBP y la inhibición en la degradación de la proteína beta-amiloide por inactivación de la actividad de la ATPasa-V, lo que inhibe su degradación, favoreciendo la acumulación de esta proteína beta amiloide relacionada con la demencia tipo Alzheimer, encontrándose elevada en modelos experimentales animales⁴. La evidencia clínica inicial, en base al trabajo de Haenisch y cols., quienes conducen un estudio de cohorte observacional prospectiva en población alemana de 73.679 mayores de 75 años, donde se observa un incremento en el riesgo de demencia de 44% asociado al uso de IBP, comparado con sujetos que no recibieron IBP³.

Tai y cols., realizan un estudio de cohorte en población de Taiwán (National Health Insurance Research Database) donde se analizaron 15.726 participantes mayores de 40 años con un período de seguimiento promedio en usuarios de IBP de 8,4 años, periodo en que se observa un incremento en el riesgo de demencia de 22% en este grupo, concluyendo un potencial incremento del riesgo de demencia con el uso de IBP en población asiática⁵. En estos estudios existen diversos factores confundentes potenciales, respecto a las características de las poblaciones estudiadas y usuarios de IBP, comorbilidades asociadas y polifarmacia que dificultan su interpretación y aplicabilidad clínica, por lo que se requiere estudios adicionales de mejor calidad metodológica para clarificar esta asociación y su causalidad.

2. Déficit de vitamina B12

La cianocobalamina, o vitamina B12, cuya principal fuente alimentaria es la carne y el huevo, se

encuentra unida estrechamente a proteínas, por lo que, requiere de la acidez gástrica para su liberación y posterior absorción^{6,7}. Muestra de ello es que el déficit de vitamina B12 en ancianos es frecuente, afectando entre 2 hasta 40% siendo uno de los principales factores la disminución de la secreción ácida, lo que limita la liberación de su unión a proteínas y disminuye su disponibilidad⁶⁻⁸. Por esto, se han conducido distintos estudios observacionales para explorar la asociación entre el uso prolongado de inhibidores de secreción ácida y un potencial déficit de vitamina B12.

Lam y cols., mediante un estudio caso-control de 25.956 casos y 184.199 controles observaron un incremento del riesgo de déficit de vitamina B12 (OR:1,65; 95% CI 1,58-1,73) en quienes recibían IBP por 2 años o más, sin embargo, presentaban algunas inconsistencias en relación a resultados y variables en su análisis final⁶. Force y cols., condujeron un estudio retrospectivo de caso-control usando la base de datos del Estado de Idaho, EE.UU., en donde describen que los pacientes que se encontraban recibiendo suplementos de vitamina B12 eran más propensos a estar recibiendo supresores de ácido en forma crónica⁸, no pudiendo inferir causalidad. Otro estudio retrospectivo de Cotter y cols., en Reino Unido no encontró relación entre el uso de IBP con el déficit de vitamina B12⁹. Jung S, Nagaraja y cols., realizaron un meta-análisis que incluye 4 estudios caso-control y un estudio observacional, en donde concluyen que el uso prolongado por al menos 10 meses con agentes que disminuyen la acidez gástrica, considerando IBP y antagonistas de receptores H2, se asocia significativamente con un incremento del riesgo de déficit de vitamina B12 (HR: 1,83; 95% IC 1,36-2,46)¹⁰.

De esta forma, la evidencia disponible describe una asociación presente entre el uso prolongado de IBP y la presencia de déficit de vitamina B12, sin lograr establecer una relación de causalidad. Esta asociación podría ser especialmente relevante en grupos de riesgo como son los adultos mayores. A la fecha, no existe una relación que justifique una recomendación sobre el uso de suplementación de vitamina B12 en dicha población asociado al uso de IBP.

3. Riesgo de fracturas

El uso de IBP se ha asociado con un incremento en el riesgo de fracturas de cadera, principalmente en adultos mayores¹¹, fundamentado en potenciales trastornos generados por la hipoclorhidria y una disminución en la absorción de calcio, junto con una disminución de la mineralización ósea e hiperplasia paratiroidea por hipergastrinemia, entre otros¹². Se han realizado diversos estudios que han explorado esta relación. En Reino Unido, Yan, Lewis y cols, conduje-

ron un estudio observacional, caso-control con 13.556 y 135.386 participantes respectivamente, en los cuales se describe un incremento del riesgo de fractura de cadera (OR: 1,44, 95% CI: 1,3-1,59) en mayores de 65 años con un uso de IBP de al menos 1 año. Estos hallazgos son refrendados por la descripción de un posible efecto dosis-dependiente entre la duración del tratamiento y la dosis de uso IBP y el incremento del riesgo de fractura de cadera¹¹. Targownik y cols., en un estudio observacional caso-control observaron un incremento del riesgo de fractura relacionado con osteoporosis (OR 1,92, 95% CI 1,16-3,18; $p = 0,01$) con la exposición o uso de IBP por 7 años o más, junto con un incremento del riesgo de fractura de cadera después de 5 o más años de exposición a IBP (OR 1,62, 95% CI 1,02-2,58; $p = 0,04$)¹². Esta información, junto con otros estudios de similares características metodológicas, entrega resultados concordantes a los descritos. En este sentido, Ye X y cols., realizan un meta-análisis de 7 estudios observacionales caso-control, donde describen que la terapia con IBP se asocia a un incremento del riesgo de fractura de cadera (OR: 1,25, 95%; IC 1,15-1,34)¹³. Posteriormente, un segundo meta-análisis de Ngamruengphong y cols., de 10 estudios observacionales 6 caso-control y 4 de cohorte, encuentran una modesta asociación entre el uso de IBP con un incremento del riesgo de fractura, tanto de cadera como vertebral, pero sin evidencias de que la estratificación de la duración de la exposición a IBP se asocie a mayor riesgo, describiendo, además, en el análisis de subgrupos, un mayor incremento del riesgo en aquellos que se estratificaron como usuarios de corta duración de exposición a IBP (definidos como uso menor a 1 año)¹⁴. Considerando estos resultados, los autores de este estudio indican que los hallazgos debiesen ser interpretados con precaución. De esta forma surge la necesidad de la realización de estudios de mejor calidad metodológica para esclarecer la relación causal del uso de IBP y su asociación con el incremento del riesgo de fracturas.

En forma similar, Chen y cols. comunican un estudio caso-control donde describen un incremento del riesgo de osteoporosis en usuarios de IBP por enfermedad por reflujo gastroesofágico (HR 1,50; 95% CI 1,39-1,62). Sin embargo, no encuentran diferencias en el riesgo de fractura de cadera con el uso de IBP en relación con el grupo control¹⁵.

Targownik y cols., basados en los múltiples estudios descritos que relacionan el uso de IBP con el riesgo de fracturas, planteando la incierta causalidad de dicha asociación, además de la ausencia de un mecanismo patógeno establecido para afectación de la densidad mineral ósea (DMO) a IBP, realizaron un estudio para evaluar esta relación mediante absorciometría dual de rayos X (DXA). El objetivo era buscar valorar si existen asociaciones o cambios en la DMO

con el uso de IBP en forma prolongada (mayor de 5 años). En este estudio no se encontró una asociación con ningún tipo de cambio en la DMO o resistencia ósea que pudiese predisponer a un incremento en el riesgo de fractura. De esta forma, los hallazgos de este estudio orientan en contra de una asociación de causalidad entre el uso de IBP y el riesgo de fractura u osteoporosis¹⁶.

4. Enfermedad renal crónica (ERC)

En 1992 Ruffenach y cols., realizan un reporte de un caso de nefritis intersticial aguda secundario al uso de Omeprazol¹⁷. Posteriormente, múltiples estudios han buscado esclarecer la relación tanto de insuficiencia renal aguda (IRA), como de enfermedad renal crónica (ERC) y su progresión, con el uso de IBP.

En relación a la asociación del uso de IBP con ERC, Lazarus y cols., mediante una cohorte prospectiva de 10.482 participantes, de una edad promedio de 63 años, describen un mayor riesgo en la incidencia de ERC en usuarios de IBP (HR: 1,5; 95% CI, 1,11-1,9)¹⁸.

Otro estudio realizado por Xie y cols., quienes efectúan el seguimiento de una cohorte prospectiva de 173.321 participantes, que correspondían a nuevos usuarios de IBP, con un seguimiento promedio de 5 años, observaron un incremento del riesgo de ERC incidental, considerando una tasa de filtración glomerular (TFG) bajo 60 ml/min/1,73 m², un OR ajustado de 1,22 (CI; 95%; 1,18-1,26), concluyendo en este estudio que la exposición de IBP incrementa el riesgo de ERC¹⁹.

Posteriormente, en un análisis retrospectivo de Klatte y cols., mediante una base de datos de los servicios sanitarios de Estocolmo, identificaron a 105.305 nuevos usuarios de IBP y 9.578 nuevos usuarios de antagonistas de receptores H₂, con un seguimiento de 2,7 años, donde describen un incremento de los niveles de creatinina al doble (HR: 1,26; 95% CI, 1,05-1,51), una disminución de la TFG en 30% o más (HR 1,26; 95% CI, 1,16-1,36), junto con un incremento de ERC en relación a uso de IBP en forma acumulativa²⁰.

Wijarnpreecha y cols., en el desarrollo de una meta-análisis que incluyó 5 estudios con 536.902 participantes incluyendo los estudios de Lazarus, Xie y Peng que describen una asociación estadísticamente significativa de 1,3 veces más riesgo de desarrollo de ERC junto con ERC avanzada con el uso de IBP²¹⁻²³.

La evidencia disponible indica que las asociaciones fueron de modesta magnitud, no pudiendo excluir otras variables confundentes, ni pudiendo aclarar la distinción de la asociación de ERC con el uso de IBP independiente del desarrollo de una nefritis intersticial aguda previa.

Artículo de Revisión

5. Uso de clopidogrel con IBP

Clopidogrel es un fármaco ampliamente utilizado en los esquemas de antiagregación dual en conjunto con ácido acetilsalicílico, principalmente en pacientes con cardiopatía coronaria. Su principal uso es previo y en forma de mantención posterior a la realización de angioplastias con instalación de *stent*, con el objetivo de prevenir nuevos eventos coronarios y disminuir la probabilidad de un accidente cerebrovascular²⁴.

Clopidogrel es una pro-droga metabolizada a nivel hepático por el Citocromo P450, específicamente mediante la isoenzima CYP2C19 y 3A4, generando así su metabolito activo que inhibe en forma irreversible el receptor ADP plaquetario P2Y12^{23,24}. De esta forma, la interacción de inhibidores del receptor plaquetario P2Y12 con el uso de IBP es un elemento de atención.

Los distintos IBP son metabolizados por CYP2C19, existiendo la preocupación teórica de la disminución del efecto antiplaquetario de inhibidores del receptor plaquetario P2Y12 por inhibición competitiva, y sus potenciales efectos en resultados clínicos cardiovasculares adversos. Una de las complicaciones del uso de antiagregación dual son los sangrados de origen gastrointestinal, siendo frecuente el uso concomitante de IBP para disminuir el riesgo de sangrado²⁴⁻²⁷.

Estudios farmacodinámicos han evidenciado una disminución del efecto antiplaquetario de clopidogrel, especialmente con el uso de omeprazol y lansoprazol, mostrando una menor interacción con pantoprazol y rabeprazol, sin presentar interacción con ticagrelor ni prasugrel²⁵⁻²⁹.

Solo estudios observacionales han descrito un incremento del riesgo de eventos adversos cardiovasculares con uso concomitante de IBP. Sin embargo, el trabajo COGENT (*The Clopidogrel and the Optimization of Gastrointestinal Events Trial*), un estudio randomizado, doble ciego con 3.761 participantes demostró que no hubo diferencias en la tasa de eventos cardiovasculares entre el grupo clopidogrel-omeprazol *versus* clopidogrel-placebo (4,9% *vs* 5,7% respectivamente)²⁵.

Actualmente, las guías clínicas 2017 de la Sociedad Europea de Cardiología sobre la utilización de antiagregación plaquetaria dual en enfermedad coronaria, otorgan una recomendación Clase I, Nivel de evidencia A, para el uso de IBP en conjunto a la anti-agregación, como medida para disminuir el riesgo de sangrado de origen gastrointestinal^{24,28}.

Sin embargo, la *Food and Drug Administration* (FDA) recomienda evitar el uso concomitante de clopidogrel con omeprazol, no así con el uso de otros IBP³⁰.

6. Mortalidad y uso de IBP

Inicialmente diversas pequeñas cohortes encontraron en forma inconsistente un incremento de la mortalidad en adultos mayores con el uso prolongado de IBP, que habían sido recientemente hospitalizados o institucionalizados. Xie y cols., mediante una cohorte observacional pretendió esclarecer si el uso de IBP generaba un incremento en la mortalidad. Para ello estudió a una cohorte de 349.312 participantes nuevos usuarios de terapia supresión ácida (IBP o antagonistas H2), con seguimiento promedio de 5,7 años, describiendo un incremento del riesgo de muerte del uso de IBP comparado con el uso de antagonistas H2 (HR 1,25; CI 1,23-1,28), manteniendo esta diferencia al ajustar por método de *propensity score* (HR 1,34; CI 1,29-1,39). En un análisis secundario, se examinó el riesgo de muerte con el uso de IBP comparado a los no expuestos a ninguna terapia de supresión ácida, donde los resultados sugieren un incremento discreto del riesgo de mortalidad asociada con el uso de IBP (HR 1,23; CI 1,22-1,24). Este incremento fue más marcado cuando no se encontraba bien documentada la indicación del uso de IBP, además de aquellos que presentaban una exposición más prolongada a IBP³¹. Estos hallazgos resaltan la importancia de una permanente vigilancia de la correcta indicación en el uso y duración del tratamiento con IBP, ya que reportes indican que las prescripciones por indicaciones inapropiadas se estiman entre 25 hasta 70%^{32,33}, situación en que la relación riesgo-beneficio es cuestionable.

7. Neumonía

Distintas asociaciones en estudios observacionales sugieren la relación entre el uso de IBP con el riesgo de neumonía adquirida en la comunidad (NAC). Dentro de los potenciales mecanismos propuestos causales de esta relación se encuentra el hecho de que el incremento del pH gástrico facilitaría en forma ascendente el incremento de la colonización bacteriana orofaríngea, implicando así un mayor riesgo de neumonía asociada^{34,35}.

Múltiples trabajos observacionales han indicado resultados discordantes en relación con el incremento del riesgo de NAC con el uso de IBP, especialmente en los pacientes con reciente inicio de terapia de supresión ácida. Por esto, Filion y cols., llevan a cabo una replicación de 8 cohortes junto con un meta-análisis en 4.238.504 nuevos usuarios de anti-inflamatorios no esteroideos (AINES). En este estudio, el 2,3% (97.485) recibió en forma profiláctica IBP, describiendo que la incidencia acumulativa luego de 6 meses de uso de IBP, no fue diferente en el incremento del

riesgo de NAC, comparado a los no usuarios de IBP (OR ajustado: 1.05 95% CI 0,89-1,25). Estos hallazgos desestiman la afirmación de un incremento del riesgo de neumonía con el uso de IBP³⁵. Agregando evidencia a este debate, Estborn y cols., realizan una investigación retrospectiva de reacciones adversas al uso de IBP. La investigación incluyó 24 estudios clínicos randomizados doble-ciego en donde no encuentran un incremento del riesgo de infecciones de vías respiratorias ni neumonía³⁶.

De esta manera, la evidencia disponible actualmente no aporta datos consistentes que correlacionen el uso de IBP con un incremento de NAC en forma concluyente, especialmente en pacientes con reciente inicio de IBP, más bien, tendiendo a desestimar esta asociación.

En forma complementaria, en relación con el uso de IBP como profilaxis para úlceras de estrés en el paciente crítico, Krag y cols., realizan una revisión sistemática de 20 estudios randomizados, junto a un meta-análisis en donde no evidencian diferencias en mortalidad ni neumonía entre pacientes que recibieron profilaxis con IBP en comparación con los que no recibieron³⁸. Alshamsi y cols., realizaron una revisión sistemática de 19 estudios randomizados junto un meta-análisis dirigido tanto a la seguridad como a la eficacia del uso de IBP como profilaxis de úlcera de estrés en paciente críticos. El estudio concluye que los IBP son superiores a los antagonistas H2 en la prevención de sangrado gastrointestinal, sin presentar un incremento significativo en el riesgo de neumonía (RR 1,12; 95 % CI 0,86; 1,46) y mortalidad (RR 1,05; 95 % CI 0,87; 1,27)³⁷.

Así, la evidencia actual indica que el uso de IBP como profilaxis de úlceras de estrés con el objetivo de prevenir el sangrado gastrointestinal en paciente crítico es eficaz y no incrementa el riesgo de neumonía ni mortalidad en este grupo de pacientes.

8. Infección asociada a *Clostridium difficile* (IACD)

Tleyjeh et al., realizan un meta-análisis que incluyó 37 estudios caso-control y 14 estudios de cohorte, donde describen un modesto incremento del riesgo de IACD con un OR de 1,74 (95% CI 1,47-2,85) y un OR de 1,65 (95% CI 1,47-1,85), respectivamente³⁹. Arriola et al., condujeron un meta-análisis de 23 estudios observacionales, donde a pesar de encontrar una importante heterogeneidad entre éstos, sugieren un incremento significativo del riesgo del uso de IBP con IACD intrahospitalaria (OR: 1,81 ;95% CI, 1,52-2,14)⁴⁰.

Finalmente, Cao F y cols., realizan un meta-análisis de 50 estudios (36 caso-control y 14 de cohorte), indicando un incremento del riesgo de desarrollo de IACD

con el uso de IBP con un OR de 1,26, (95% CI 1,12-1,39; $p < 0,001$) comparado con los no usuarios de IBP. En el análisis de subgrupos de usuarios de IBP describen un riesgo relativo (RR) de 1,17 de IACD en la comunidad, un RR 1,29 para IACD adquirida en el hospital junto con un RR 1,43 para IACD en unidades de paciente crítico⁴¹.

9. Modificaciones estructurales y/o funcionales

El uso de IBP genera distintos grados de supresión de secreción ácida, según su duración, dosis, tipo de IBP, y la respuesta individual de cada individuo. Estas variables se asocian a distintas consecuencias tanto estructurales como funcionales en la mucosa gástrica.

Dentro de las principales modificaciones en la mucosa gástrica se encuentra el desarrollo de hiperplasia e hipertrofia de células parietales. El uso de IBP por períodos prolongados de tiempo genera una hipoclorhidria sostenida, la que produce un estado de hipergastrinemia que mediante sus efectos tróficos y de proliferación celular genera hiperplasia e hipertrofia de células parietales^{42,43}. Un elemento clínico asociado a este fenómeno es el hecho de que la suspensión abrupta de IBP después de su uso en forma prolongada, específicamente por un tiempo mayor de 8 semanas, se ha relacionado con síntomas atribuidos a un incremento de la secreción ácida gástrica, por lo que se sugiere una disminución gradual de la dosis de IBP después de un uso prolongado, no existiendo actualmente recomendaciones estandarizadas para su titulación⁴⁴.

En ciertos pacientes el uso prolongado de IBP y su efecto trófico sobre la mucosa gástrica se han asociado a la aparición de pólipos glandulares fúndicos (PGF) en el estómago, evidenciados mediante endoscopia, encontrándose en este grupo de pacientes hasta 4 veces más que en la población general. Dentro de sus características histopatológicas se identifican por una dilatación glandular quística, no siendo una mucosa de neoformación. Los PGF se encuentran principalmente en el fondo gástrico, pero también se pueden ubicar en el antro; habitualmente son múltiples, sésiles, y de diversos tamaños pudiendo medir desde unos pocos milímetros hasta 1-2 cm^{44,45}.

Tran-Duy y cols., llevaron a cabo una revisión sistemática con un meta-análisis de estudios randomizados y observacionales, donde observan que con el uso prolongado de IBP mayor a 12 meses hubo un incremento del riesgo de desarrollar pólipos glandulares fúndicos (OR: 2,45, 95% CI, 1,24-4,83), pero sin evidencias consistentes ni concluyentes de un incremento del riesgo a desarrollar cáncer, considerándose típicamente los PGF como de carácter benigno⁴⁵.

Otro de los hallazgos generados por la hipergas-

Artículo de Revisión

Tabla 1. Resumen de principales riesgos atribuidos y evidencia disponible respecto al uso de IBP. Recomendaciones para la práctica clínica⁴⁸

Riesgo asociado a uso de IBP	Riesgo relativo (RR)	Calidad evidencia	Recomendación práctica /Comentario
Demencia	1,44 (1,36 -1,52) ³	Baja	Sin recomendación
Déficit de vitamina B12	1,83 (1,36- 2,46) ⁶	Baja	No requiere suplementación B12 por uso IBP. Control hemograma y niveles B12 cada 2-5 años
Riesgo de fracturas	1,25 (1,02-2,58) ¹³	Baja	No requiere suplementación ni estudio adicional de osteoporosis con DMO
Enfermedad renal crónica	1,33 (1,18-1,51) ²²	Baja	No requiere estudio adicional por uso de IBP. Control función renal anual
Asociación Clopidogrel	0,99 (0,68-1,44) ²⁴	Evidencia IA: recomendado	Indicación Clase I-A para el uso conjunto en enfermedad coronaria para disminuir riesgo sangrado
Neumonía	1,05 (0,89-1-25) ³⁶	Muy baja	Sin recomendación
IACD Comunidad Nosocomial	1,17. (0,74-1,59) ⁴¹ 1,29. (1,14-1,44) ⁴¹	Baja	Considerar si realmente presenta indicación de uso de IBP junto con su duración
Modificaciones estructurales	2,45 (1,24-4,83) ^{45,46}	Baja	Desarrollo de pólipos glandulares fúndicos, sin aumento del riesgo de desarrollar cáncer
Mortalidad	1,23 (1,22-1-24) ³¹	Baja	Evaluar indicación y mantención del tratamiento con IBP

IBP: Inhibidores de bomba de protones; DMO: Densitometría ósea; IACD: infección asociada a *Clostridium Difficile*.

trinemia en usuarios de IBP en forma prolongada es la hiperplasia de células *enterocromafines-like* (ECL) en 10-20%, asociándose a un incremento en niveles de cromogranina A. Sin embargo, no se ha descrito una asociación del uso de IBP con el incremento de neoplasia de tipo carcinoides.

Conclusiones

Existe una larga lista de efectos adversos posiblemente asociados al uso crónico de IBP, sin embargo, en la mayoría de ellos la evidencia es controversial⁴⁷. Un resumen de los principales riesgos atribuidos y evidencia disponible respecto al uso de IBP y algunas recomendaciones para la práctica clínica se expresan en la Tabla 1.

Por otra parte, existen patologías bien definidas en las cuales está indicado el uso de IBP, en las cuales

los beneficios superarían los riesgos, siempre sujeto al análisis particular de cada caso.

La evidencia actual respecto a los efectos adversos asociados al uso prolongado de IBP proviene en gran medida de estudios retrospectivos o de asociación epidemiológica por análisis de bases de datos, configurando un nivel discreto de evidencia que sustenta esta asociación. Además, en la mayoría de los estudios la fuerza de la asociación observada es muy discreta, encontrándose la gran mayoría en el rango de fuerza de asociación (0,3 a 3) con muy probable presencia de sesgos significativos en estudios observacionales^{46,47}.

En suma, es necesario evitar la prescripción de IBP sin una indicación justificada, debido a que, si bien en la mayoría de los casos la calidad de la evidencia no es la óptima, existen reportes de efectos adversos, y mientras no existan estudios adecuados de buena calidad, tampoco se puede desestimar por completo las posibles complicaciones asociadas a su uso.

Referencias

1. Malfertheiner P, Kandulski A, Venerito M. Proton-pump inhibitors: understanding the complications and risks. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2017;14:697-710.
2. Gomm W, von Holt K, Thomé F, Broich K, Maier W, Fink A, et al. Association of proton pump inhibitors with risk of dementia: a pharmacoepidemiological claims data analysis. *JAMA Neurol* 2016;73:410-6.
3. Haenisch B, von Holt K, Wiese B, Prokein J, Lange C, Ernst A, et al. Risk of dementia in elderly patients with the use of proton pump inhibitors. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2015;265:419-28.
4. Fallahzadeh MK, Borhani Haghighi A, Namazi MR. Proton pump inhibitors: predisposers to Alzheimer disease? *J Clin Pharm Ther* 2010;35:125-6.
5. Tai SY, Chien CY, Wu DC, Lin KD, Ho BL, et al. Risk of dementia from proton pump inhibitor use in Asian population: A national cohort study in Taiwan. *PLoS One* 2017;12:e0171006.
6. Lam J, Schneider J, Zhao W, Corley DA. Proton pump inhibitor and histamine 2 receptor antagonist use and vitamin B12 deficiency. *JAMA* 2013;310:2435-42.
7. Linder L, Tamboue C, Clements JN. Drug-Induced Vitamin B12 Deficiency: A Focus on Proton Pump Inhibitors and Histamine-2 Antagonists. *J Pharm Pract* 2017;30:639-42.
8. Force R, Meeker A, Cady P, Culbertson VL, Force WS, Kelley CM. Increased vitamin B12 requirement associated with chronic acid suppression therapy. *Ann Pharmacother* 2003;37:490-3.
9. Cotter P, O'Keeffe S. Use of proton pump inhibitors is not associated with vitamin B12 deficiency in older hospital patients: a case control study. *Eur Geriatr Med* 2011;2:253-5.
10. Jung SB, Nagaraja V, Kapur A, Eslick GD. Association between vitamin B12 deficiency and long-term use of acid-lowering agents: a systematic review and meta-analysis. *Intern Med J* 2015;45:409-16.
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. 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.
13. Ye X, Liu H, Wu C, Qin Y, Zang J, Gao Q, et al. Proton pump inhibitors therapy and risk of hip fracture: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2011;23:794-800.
14. Ngamruengphong S, Leontiadis G, 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.
15. Chen CH, Lin CL, Kao CH. Gastroesophageal reflux disease with proton pump inhibitor use is associated with an increased risk of osteoporosis: a nationwide population-based analysis. *Osteoporos Int* 2016;27:2117-26.
16. Targownik L, Goertzen AL, Luo Y, Leslie WD. Long-Term Proton Pump Inhibitor Use Is Not Associated With Changes in Bone Strength and Structure. *Am J Gastroenterology* 2017;112:95-101.
17. Ruffenach SJ, Siskind MS, Lien YH. Acute interstitial nephritis due to omeprazole. *Am J Med* 1992;93:472-3.
18. Lazarus B, Chen Y, Wilson P, Sang Y, Chang AR, Coresh J, et al. Proton pump inhibitor use and the risk of chronic kidney disease. *JAMA Intern Med* 2016;176:238-46.
19. Xie Y, Bowe B, Li T, Xian H, Belasubramanian S, Al-Aly Z. Proton pump inhibitors and risk of incident CKD and progression to ESRD. *J Am Soc Nephrol* 2016;27:3153-63.
20. Klatte DCF, Gasparini A, Xu H, de Deco P, Trevisan M, Johansson ALV, et al. Association between proton pump inhibitor use and risk of progression of chronic kidney disease. *Gastroenterology* 2017;153:702-10.
21. Moledina DG, Perazella MA. PPIs and kidney disease: from AIN to CKD. *J Nephrol* 2016;29:611-6.
22. Wijarnpreecha K, Thongprayoon Ch, Chedachai S, Panjawatanana P, Ungprasert P, Cheungpasitporn W. Associations of proton-pump inhibitors and H2 receptor antagonists with chronic kidney disease: a meta-analysis. *Dig Dis Sci* 2017;62:2821-27.
23. Peng YC, Lin CL, Yeh HZ, Chang CS, Wu YL, Kao CH. Association between the use of proton pump inhibitors and the risk of ESRD in renal diseases: a population-based, case-control study. *Medicine* 2016;95:e3363.
24. Valgimigli M, Bueno H, Byrne RA, Collet JP, Costa F, Jeppsson A, et al. Special article 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)* 2018;71:42.
25. Schmidt M, Johansen MB, Robertson DJ, Maeng M, Kaltoft A, Jensen LO, et al. Concomitant use of clopidogrel and proton pump inhibitors is not associated with major adverse cardiovascular events following coronary stent implantation. *Aliment Pharmacol Ther* 2012;35:165-74.
26. Bhatt DL, Cryer BL, Contant CF, Cohen M, Lanos A, Schnitzer TJ, et al. Clopidogrel with or without omeprazole in coronary artery disease. *N Engl J Med* 2010;363:1909-17.
27. Agewall S, Cattaneo M, Collet JP, Andreotti F, Lip GY, Verheugt FW, et al. Expert position paper on the use of proton pump inhibitors in patients with cardiovascular disease and antithrombotic therapy. *Eur Heart J* 2013;34:1708-13.
28. Lai KC, Lam SK, Chu KM, Wong BC, Hui WM, Hu WH, et al. Lansoprazole for the prevention of recurrences of ulcer complications from long-term low-dose aspirin use. *N Engl J Med* 2002;346:2033-8.
29. Norgard NB, Mathews KD, Wall GC. Drug-drug interaction between clopidogrel and the proton pump inhibitors. *Ann Pharmacother* 2009;43:1266-74.
30. FDA reminder to avoid concomitant use of Plavix (clopidogrel) and omeprazole. Disponible en: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2010/020839orig1s042.pdf

Artículo de Revisión

- [Consultado el 16 de abril de 2018].
31. Xie Y, Bowe B, Li T, Xian H, Yan Y, AL-Aly Z. Risk of death among users of Proton Pump Inhibitors: a longitudinal observational cohort study of United States Veterans. *BMJ* 2017;7:e015735.
 32. Forgacs I, Loganayagam A. Overprescribing proton pump inhibitors. *BMJ* 2008;336:2-3.
 33. Kantor ED, Rehm CD, Haas JS, Chan AT, Giovannucci EL. Trends in prescription drug use among adults in the United States from 1999-2012. *JAMA* 2015;314:1818-31.
 - 34.- Dublin S, Walker RL, Jackson ML, Nelson JC, Weiss NS, Jackson LA. Use of proton pump inhibitors and H2 blockers and risk of pneumonia in older adults: a population-based case-control. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2010;19:792-802.
 35. Filion KB, Château D, Targowink LE, Gershon A, Durand M, Tamim H, et al. Proton pump inhibitors and the risk of hospitalisation for community-acquired pneumonia: replicated cohort studies with meta-analysis. *Gut* 2014;63:552-8.
 36. Estborn L, Joelson S. Frequency and time to onset of community-acquired respiratory tract infections in patients receiving esomeprazole: a retrospective analysis of patient-level data in placebo-controlled studies. *Aliment Pharmacol Ther* 2015;42:607-13.
 37. Alshamsi F, Belley-Cote E, Cook D, Almenawer SA, Algahtani Z, Perri D, et al. Efficacy and safety of proton pump inhibitors for stress ulcer prophylaxis in critically ill patients: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Crit Care* 2016;20:120.
 38. Krag M, Perner A, Wetterslev J, Wise MP, Hylander Moller M. Stress ulcer prophylaxis *versus* placebo or no prophylaxis in critically ill patients. A systematic review of randomised clinical trials with meta-analysis and trial sequential analysis. *Intensive Care Med* 2014;40:11-22.
 - 39.- Tleyjeh IM, Bin Abdulhak AA, Riaz M, Alasmari FA, Garbati MA, AlGhamdi AR, et al. Association between proton pump inhibitor therapy and *Clostridium difficile* infection: a contemporary systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE* 2012;7:e50836.
 - 40.- Arriola V, Tischendorf J, Musuza J, Barker A, Rozelle JW, Safdar N. Assessing the risk of hospital-acquired *Clostridium difficile* infection with proton pump inhibitor use: a meta-analysis. *Infect. Control Hosp. Epidemiol* 2016;37:1408-17.
 - 41.- Cao F, Chen C, Wang M, Liao H, Wang M, Hua S, et al. An updated meta-analysis of controlled observational studies: proton-pump inhibitors and risk of *Clostridium difficile* infection. *J Hosp Infect* 2017;98:4-13.
 - 42.- Stolte M, Bethke B, Rühl G, Ritter M. Omeprazole-induced pseudohypertrophy of gastric parietal cells. *Z. Gastroenterol* 1992;30:134-8.
 - 43.- Cats A, Schenk BE, Bloemena E, Roosendaal R, Lindeman J, Biemond I, et al. Parietal cell protrusions and fundic gland cysts during omeprazole maintenance treatment. *Hum. Pathol* 2000;31:684-90.
 - 44.- Reimer C, Søndergaard B, Hilsted L, Bytzer P. Proton-pump inhibitor therapy induces acid-related symptoms in healthy volunteers after withdrawal of therapy. *Gastroenterology* 2009;137:80-7.
 - 45.- Tran-Duy A, Spaetgens B, Hoes AW, de Wit NJ, Stehouwer CD. Use of proton pump inhibitors and risks of fundic gland polyps and gastric cancer: systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2016;14:1706-19.
 46. Fiocca R, Mastracci L, Altwood SE, Ell C, Galmiche JP, Hatlebakk J, et al. Gastric exocrine and endocrine cell morphology under prolonged acid inhibition therapy: results of a 5-year follow-up in the LOTUS trial. *Aliment Pharmacol Ther* 2012;36:959-71.
 47. Vaezi MF, Yang YX, Howden CW. Complications of proton pump inhibitor therapy. *Gastroenterology* 2017;153:35-48.
 48. Nehra AK, Alexander JA, Loftus CG, Nhera V. Proton pump inhibitors: review of emerging concerns. *Mayo Clin Proc* 2018;93:240-6.