

Interacciones medicamentosas, alteraciones en la absorción de micronutrientes y demencia senil con el consumo prolongado de inhibidores de la bomba de protones

Drug interactions, alterations in micronutrient absorption and senile dementia with prolonged use of proton pump inhibitors

Alfredo Hierro González^{1*} <https://orcid.org/0000-0002-5543-8822>

Carolina Monserrath Lema Ramos¹ <https://orcid.org/0000-0002-9893-4447>

¹Instituto de Gastroenterología. Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. Cuba.

*Autor para correspondencia: ahierroglez@infomed.sld.cu

RESUMEN

Introducción: Los inhibidores de la bomba de protones (IBP) se encuentran entre los medicamentos de mayor uso a nivel mundial y aunque en general son un grupo de medicamentos seguros, cada día se referencia más en la literatura internacional la ocurrencia de reacciones adversas con su uso a largo plazo.

Objetivo: Describir algunas de las reacciones adversas con el uso a largo plazo de los IBP.

Métodos: Mediante una revisión narrativa exhaustiva de la bibliografía internacional se realiza una descripción del efecto de este grupo de medicamentos en la absorción de algunos micronutrientes, interacción con un grupo de medicamentos, así como su posible asociación con la demencia senil tipo Alzheimer.

Conclusión: Aunque se ha sugerido la asociación entre el consumo de IBP y diversas reacciones adversas a largo plazo, la calidad de la evidencia para sustentar el incremento del riesgo para cada una de ellas es heterogénea y en muchos casos de calidad marginal.

Palabras clave: inhibidores de la bomba de protones; reacciones adversas; efectos secundarios; bencimidazoles; antisecretores gástricos.

ABSTRACT

Introduction: Proton Pump Inhibitors are among the most widely used drugs worldwide and although in general they are a group of safe drugs, the occurrence of adverse reactions with their long-term use is increasingly referenced in the international literature term.

Objective: To describe adverse reactions with the long-term use of Proton Pump Inhibitors.

Methods: A comprehensive review of the international literature describes the effect of this group of drugs on the absorption of some micronutrients, interaction with a group of drugs, as well as its possible association with senile dementia type Alzheimer.

Conclusion: Although the association between the consumption of Proton Pump Inhibitors and various long-term adverse reactions has been suggested, the quality of the evidence to support the increased risk for each of them is heterogeneous and in many cases of marginal quality.

Key words: proton pumps inhibitors; adverse reactions; side effects; omeprazole; bencimidazole; gastric anti-secretors.

Recibido: 27/11/2020

Aprobado: 04/06/2021

Introducción

La prescripción inadecuada de Inhibidores de la Bomba de Protones (IBP) es un problema común que afecta a todos los niveles asistenciales.^(1,2,3,4,5,6,7) Vale destacar que la introducción en la práctica médica de estos fármacos ha constituido un avance terapéutico enorme, mejorando la calidad de vida de los pacientes con enfermedades gastroduodenales relacionadas con la secreción de ácido en tratamientos a corto plazo; sin embargo, su uso prolongado ha sido

asociado con la aparición de efectos adversos que puede conllevar una morbimortalidad no despreciable.⁽²⁾

Diversos estudios han alertado sobre posibles eventos adversos potencialmente graves relacionados con su administración continuada y a largo plazo.^(1,8,9,10) La mayor parte de la evidencia científica proviene de estudios que no han podido probar causa y efecto, o han presentado sesgos evidentes.^(1,9) De hecho, estos efectos suelen concernir al anciano frágil, polimedicado, con comorbilidades graves y a pacientes en situación de inmunosupresión y malnutrición, por lo que el uso de IBP podría ser un marcador de riesgo, más que una asociación causal.⁽¹⁾

Entre las reacciones adversas asociadas (RAA) al empleo de los IBP a largo plazo o secundarias se describen las interacciones medicamentosas, el incremento del riesgo de osteoporosis y fracturas óseas, eventos perinatales y postnatales adversos con el uso durante el embarazo, la deficiencia de micronutrientes por trastornos abortivos, y neutropenia.⁽³⁾

Aun con la probabilidad de que ocurran reacciones adversas con su uso a largo plazo, su prescripción se ha incrementado, aspecto que mantiene una tendencia creciente a nivel mundial.^(3,10,11,12,13)

El presente trabajo tiene como objetivo continuar con la descripción de algunas reacciones adversas asociadas al consumo prolongado de IBP.

Desarrollo

Déficit de vitamina B₁₂

La vitamina B₁₂ o cobalamina juega un papel clave en la síntesis de mielina y en diferentes pasos de la mielopoyesis. Se localiza principalmente en alimentos de origen animal unida a diferentes compuestos de naturaleza proteica, debe ser escindida por proteasas pancreáticas activadas por la secreción ácida gástrica, esta separación de la vitamina B₁₂ de los alimentos en la cavidad gástrica es un paso necesario para su unión al factor intrínseco y ulterior absorción en el íleon terminal. La pepsina actúa como enzima catalizadora del proceso y solo se activa cuando el pH del estómago es inferior a cuatro.^(1,3,8,14,15)

El déficit de vitamina B₁₂ es frecuente en los ancianos (entre el 2 y el 40 %), entre los principales factores contribuyentes se señala la disminución de la secreción ácida secundaria al envejecimiento, lo que limita la liberación de su unión a proteínas y disminuye su disponibilidad.^(8,14,15,16,17)

Datos provenientes de la tercera encuesta nacional de salud y nutrición (*Third National Health and Nutrition Examination Survey*) de los Estados Unidos de América (EUA) han revelado bajos niveles séricos de vitamina B₁₂ en el 3,2 % de los adultos.^(9,18)

Se ha postulado que los IBP, al disminuir la acidez gástrica, pueden originar un déficit de tipo malabsortivo de esta vitamina. La evidencia disponible que apoya esta asociación procede principalmente de investigaciones *in vitro*, trabajos experimentales de pequeño tamaño muestral, estudios observacionales y una revisión sistemática que incluyó cinco estudios observacionales.^(1,19,20,21,22,23) De manera contrastante, otros estudios no han encontrado asociación entre consumo de IBP y déficit de vitamina B₁₂.^(24,25)

La escasez de datos disponibles y el tipo de estudios a partir de los que se obtuvieron no permite concluir, hasta el presente, que el uso crónico de IBP sea un factor de riesgo de daño neurológico por déficit de vitamina B₁₂. Por otra parte, la determinación de los niveles séricos de vitamina B₁₂ para evaluar los depósitos reales en el organismo presenta limitaciones, la sensibilidad para cifras inferiores a 200 pg/mL se sitúa entre el 65-95 %, con una especificidad estimada del 50 %. Se estima que de forma global, la tasa de falsos negativos y positivos se encuentra cercana al 50 %. La homocisteína y el ácido metilmalónico se elevan en el déficit de B₁₂ y tienen una capacidad diagnóstica superior. Siempre que exista sospecha clínica o analítica de un déficit de vitamina B₁₂ (valores <300-350 pg/mL) es recomendable ampliar el estudio con ambas determinaciones.^(1,26)

A la luz de la evidencia disponible, no es posible recomendar un cribado generalizado de los niveles de vitamina B₁₂ en todos los pacientes en tratamiento crónico de IBP. En personas de edad avanzada y especialmente en aquellas con algún factor de riesgo para el déficit de esta vitamina (enfermedad de Crohn, antecedentes de cirugía gástrica y/o intestinal, anemia perniciosa, dietas vegetarianas estrictas o desnutrición), parece razonable evaluar los depósitos de cobalamina a los 2-3 años de tratamiento con IBP y seguimiento anual/bianual,

pautando tratamiento sustitutivo si se detecta la carencia vitamínica. En cualquier caso, es necesaria la realización de estudios prospectivos específicamente diseñados para conocer el alcance real de una posible asociación entre el consumo crónico de IBP y el déficit de vitamina B₁₂.⁽¹⁾

La evidencia disponible describe una asociación, pero no logra establecer una relación de causalidad. Esta asociación podría ser especialmente relevante en grupos de riesgo como son los adultos mayores, pero a la fecha no existe una relación que justifique el uso de suplementación de vitamina B₁₂ en dicha población asociado al uso de IBP.⁽⁸⁾

Hipomagnesemia

Los niveles de magnesio en sangre dependen del balance entre la absorción intestinal y la excreción renal. Habitualmente, la hipomagnesemia aparece por disminución en el consumo o la absorción, por exceso de pérdidas (urinarias o gastrointestinales) o por alteración en el transporte.⁽¹⁾

A pesar de que los IBP se empezaron a comercializar en 1989, la hipomagnesemia asociada al uso de los mismos fue descrita por primera vez en el año 2006 en pacientes que habían estado tomando IBP por más de un año y presentaron espasmos carpopedales.^(1,3,27)

En pacientes entre quienes se empleaban IBP se encontró que la absorción deteriorada de magnesio puede contribuir al desarrollo de hipomagnesemia, pero sus niveles se normalizaban cuando se descontinúa el tratamiento con estos fármacos.⁽⁹⁾ Posteriormente, se han publicado varios estudios observacionales que han evaluado la asociación entre el consumo de IBP y la hipomagnesemia, pero con resultados contradictorios o con muy baja prevalencia.^(1,28,29) Algunos de estos estudios han sido criticados al no tener en cuenta factores como el tipo de dieta de los pacientes; o el hecho de que al ser un ion intracelular las concentraciones séricas no reflejan el magnesio total, lo cual dificulta su medición.⁽¹⁾

A pesar de la poca consistencia de los estudios, en el año 2011, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), la FDA de los EUA y la Australian Medicines Safety Update of Therapeutic Goods Administration, publicaron una nota informativa donde se aconsejaba valorar dicha posibilidad

diagnóstica ante la aparición de síntomas compatibles con una hipomagnesemia en el curso de un tratamiento prolongado con IBP y determinar los niveles de magnesio al inicio y periódicamente en ciertas situaciones.^(3,30,31,32)

El riesgo de hipomagnesemia pudiera variar entre los distintos tipos de IBP. Las actuales teorías sobre el mecanismo de la hipomagnesemia asociada al consumo de IBP no explican la diferencia de riesgos entre los tipos de IBP y hasta la fecha no existe ningún estudio cuyo objetivo haya sido comparar las diferencias en el riesgo de hipomagnesemia entre los diferentes tipos de IBP.⁽¹⁾

Los estudios publicados han concluido que la toma de IBP durante cortos periodos de tiempo no disminuye los niveles de magnesio.⁽¹⁾ Al parecer, sí se ha asociado la hipomagnesemia con el uso de los IBP a largo plazo,^{28, 29, 33} lo que aún se trata de un efecto adverso con una prevalencia desconocida. A pesar de no conocerse completamente el mecanismo biológico de la hipomagnesemia asociada a los IBP, se cree que el aumento de pH producido por estos fármacos alteraría el receptor transitorio del canal potencial de melastatina 6 y 7 reduciendo así el transporte activo del magnesio y su absorción.⁽¹⁾

El déficit de magnesio puede ser asintomático o producir vómitos, diarreas, e incluso tetania, confusión y convulsiones, se asocia además a la prolongación del intervalo QT en el electrocardiograma y a alteraciones electrolíticas como la hipocalcemia y la hipopotasemia.⁽¹⁾

La AEMPS y la FDA recomiendan controles de magnesemia al inicio del tratamiento y valorar la monitorización, especialmente en uso prolongado de IBP y en pacientes con toma concomitante de IBP y diuréticos del asa o tiazídicos, o medicamentos como la digoxina que puedan alterar los niveles séricos de magnesio.^(1,3,30,31)

Se recomiendan revisiones periódicas a pacientes de edad avanzada, con diabetes mellitus, insuficiencia renal y enfermedades cardiovasculares.^(1,3)

El manejo de los pacientes con hipomagnesemia en tratamiento con IBP debe individualizarse, suspendiéndose el medicamento si la prescripción no es correcta; en el caso de que fuera conveniente su administración, se recomienda utilizarlo a las dosis mínimas necesarias y asociado con suplementos de magnesio. Sin embargo, no han sido evaluados prospectivamente los resultados de esta conducta.⁽¹⁾

Déficit de hierro

El hierro de la dieta está presente en dos formas: ferroso -de fácil absorción- y férrico, el cual debe ser transformado a la forma ferrosa en una reacción dependiente del pH ácido. La evidencia actual sobre la relación entre IBP y déficit de hierro es sustentada por casos de pacientes con anemia ferropénica que no respondieron a los suplementos de hierro hasta que les fue suspendido el tratamiento con IBP. Por otra parte, ha habido notificaciones de cambios hematológicos que indican deficiencia de hierro en pacientes en tratamiento con IBP por más de 1 año y de pacientes con hemocromatosis hereditaria que tras el uso de IBP a largo plazo mostraron una reducción significativa en los requerimientos de flebotomía.^(3,34) No obstante, en pacientes que consumieron omeprazol por más de cuatro años, y otros con síndrome de Zollinger-Ellison en tratamiento con IBP por seis años, no se encontró disminución de los depósitos de hierro corporales.⁽³⁵⁾

Los resultados actuales sugieren que la relación es teóricamente posible, pero no ha sido demostrada clínicamente y es improbable que sea de importancia en pacientes con reservas normales de hierro.^(3,34)

Déficit de calcio

La absorción de calcio en el intestino delgado es facilitada por la ionización de sales insolubles a pH bajo. Inicialmente, se postuló que el aumento del pH gástrico produciría una respuesta fisiológica compensatoria con incremento de la resorción ósea secundaria a la elevación de la secreción de hormona paratiroidea, lo que produce un aumento del riesgo de osteoporosis y fracturas; sin embargo, dada la presencia de una bomba de protones en osteoclastos, era también posible una reducción de la resorción ósea por el efecto inhibitorio del medicamento.^(3,9)

Varios estudios observacionales y metaanálisis han evaluado el uso de IBP, solos o en combinación con bifosfonatos y el riesgo de fracturas óseas en algunos sitios, en estos trabajos el uso de IBP está asociado a un mayor riesgo de fracturas óseas, especialmente vertebrales y de cadera por fragilidad relacionada con la osteoporosis.^(1,8,9)

La ocurrencia de osteoporosis se fundamenta en trastornos potenciales 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 otros.^(8,36)

La fuerza de esta asociación es baja, siendo algo mayor si la adherencia al tratamiento es elevada o con dosis diarias de IBP más altas; sin embargo, aunque probable, no existe una relación dosis/respuesta o una relación duración/respuesta bien establecida. Esta debilidad hace suponer que existen factores confusores para estimar la asociación.^(1,37,38)

Kaye y otros⁽³⁹⁾ realizaron un estudio excluyendo a todos los pacientes con condiciones médicas que se asociaran fuertemente al riesgo de fractura de cadera, y no encontraron que el uso de IBP aumentara el riesgo.

La edad, el sexo femenino, el índice de masa corporal, el consumo de alcohol y tabaco, la historia previa de caídas o fracturas, enfermedades neurológicas y hematológicas, comorbilidad y el uso de ciertos fármacos son factores de confusión relacionados con el riesgo de fracturas óseas que modulan el riesgo asociado a los IBP.⁽¹⁾

Un reciente metaanálisis revela que el uso de IBP estuvo asociado e un incremento del 33 % del riesgo de fracturas en cualquier sitio.⁽⁴⁰⁾

En 2006, una serie de casos controlados que incluyó a más de 13 000 pacientes del Reino Unido, sugirió que el riesgo de fractura de cadera aumentaba en pacientes con el uso de IBP superior a 1 año (OR:1.44) y aumentaba especialmente en aquellos pacientes que recibieron dosis altas (dosificación mayor a una vez al día) de IBP (OR: 2.65).⁽⁴¹⁾ Posterior a este surgieron varios trabajos retrospectivos con resultados a favor y en contra de esta terapéutica.^(10,39,41,42,43,44,45)

Es también interesante destacar un estudio prospectivo comparativo a 12 meses entre pacientes usuarios y no usuarios de IBP, detallando una asociación estadística significativa entre los usuarios crónicos de IBP y reducción de masa ósea medida por densitometría.⁽⁴⁶⁾

Algunos estudios muestran un escaso incremento en el riesgo de fracturas en general, con un aparente menor efecto en el riesgo de fracturas de columna, pero son estudios con heterogeneidad importante en sus resultados, también

refieren una reducción en la mineralización del fémur con incremento del riesgo de osteopenia y osteoporosis. Aunque la asociación es probable, la heterogeneidad de los datos no permite formular una conclusión definitiva.⁽³⁾

La mayoría de los estudios se han realizado en países nórdicos o anglosajones en los que existe un alta prevalencia de fracturas por fragilidad.⁽¹⁾

De la Caba y otros.⁽¹⁾ hacen referencia a un estudio caso-control realizado en Cataluña, en el que se observó que el uso de IBP se asocia al riesgo de fracturas, pero este riesgo desapareció al ajustar por factores de confusión. Por otro lado, en una cohorte poblacional también catalana de pacientes que tomaron bifosfonatos, estos sufrieron al menos una fractura, los IBP se relacionaron con el riesgo de fracturas.^(1,47) Lamentablemente, no se dispone prácticamente de resultados de ensayos clínicos.⁽¹⁾

De la Caba et al. hacen referencia a que los estudios SOPRAN y LOTUS, no encontraron diferencias en cuanto al número de fracturas.⁽¹⁾

El mecanismo detrás de la resistencia ósea deteriorada es dependiente del nivel de supresión ácida y su triple efecto: disminución de la absorción de la vitamina B₁₂ y calcio, e hipergastrinemia. La disminución de la absorción de B₁₂ disminuye la actividad osteoblástica, disminuyendo la formación de hueso al tiempo que aumenta los niveles de homocisteína, lo que afecta negativamente la reticulación del colágeno, lo que resulta en una menor densidad ósea metabólica y resistencia ósea. La hipergastrinemia causa la liberación de la hormona paratiroidea a partir de las glándulas paratiroides hiperplásicas, lo que contribuye al aumento de la absorción ósea y la disminución de la densidad ósea metabólica y la resistencia ósea. La disminución de la absorción de calcio influye negativamente en la homeostasis del calcio y reduce los niveles plasmáticos de calcio, activando la liberación de la hormona paratiroidea con el consiguiente aumento en la circulación y sus consecuencias.^(35,42)

En algunos estudios se sugiere que la inhibición de la bomba de protones de los osteoclastos por los IBP podría alterar el proceso de remodelado óseo.^(1,48,49)

Solo entre un 1 % y un 5 % de las fracturas óseas por fragilidad relacionadas con la osteoporosis se podrían atribuir al uso de IBP, por tanto, la relevancia clínica parece baja. En este sentido, la FDA señala que no existe evidencia para recomendar suplementos de calcio o realizar densitometrías periódicas.^(1,31)

En conclusión, el uso de IBP se asocia a un mayor riesgo de fracturas óseas, aunque no es posible concluir que esta asociación sea causal. Con la evidencia disponible no se puede recomendar suspender el tratamiento con IBP para evitar fracturas óseas, aunque se debe insistir en evitar la prescripción inadecuada y buscar la dosis mínima eficaz.^(1,8,31,50)

Interacciones entre medicamentos

La evaluación cuidadosa de las interacciones potenciales entre medicamentos es también esencial para prevenir efectos adversos o riesgos innecesarios de fracaso terapéutico. Se pueden producir por distintos mecanismos, entre los que se destacan las alteraciones de la absorción intestinal secundarias a los cambios en el pH gástrico o por la competición por el citocromo P450. Se destacan entre otros, las interacciones con atazanavir, clopidogrel, ciclosporina, warfarina, acenocumarol, carbamazepina y antifúngicos.^(1,9)

Se han descrito efectos adversos y fracasos terapéuticos con el uso concomitante de IBP y los nuevos agentes antivirales directos como sofosbuvir, ledipasvir, etc., desaconsejando su asociación.⁽¹⁾

El clopidogrel es una prodroga 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.^(8,51)

En conjunto con la ticlopidina son derivados de las tienopiridinas con acción antiagregante plaquetaria. El de mayor uso en la actualidad es el clopidogrel que se transforma en el metabolito activo en el hígado mediante las isoenzimas del citocromo P450, fundamentalmente CYP2C19 y CYP3A4, estas isoenzimas intervienen también en la metabolización de todos los IBP, el omeprazol inhibe la CYP2C19 mientras que el pantoprazol y el esomeprazol utilizan vías alternativas. La inhibición de estas isoenzimas por los IBP induce una menor activación metabólica del clopidogrel.^(1,3)

Estudios farmacodinámicos han evidenciado una disminución del efecto antiplaquetario del clopidogrel, especialmente con el uso de omeprazol y lanzoprazol, mostrando una menor interacción con pantoprazol y rabeprazol.^(8,51-53)

Si bien existen múltiples estudios observacionales, son pocos los estudios controlados aleatorizados y los metaanálisis que permiten analizar el efecto clínico del uso concomitante de los IBP en la eficacia del clopidogrel.⁽¹⁾

En otro estudio, si bien se evidenció un ligero aumento del riesgo cardiovascular en los tratados con IBP, dicho riesgo también ocurrió en los tratados con otros fármacos como los antagonistas de los receptores histáminico H2 (anti-H2), por lo que los autores concluyen que el empleo de IBP puede ser más bien un marcador de riesgo cardiovascular que el causante del mismo.^(1,54) Hasta el momento, la mayoría de los estudios sobre el tema son retrospectivos o prospectivos observacionales, con resultados discordantes.⁽¹⁾

En el reciente estudio publicado por Kwok y otros.⁽⁵⁰⁾ refiere que el riesgo cardiovascular agrupado es significativamente elevado en los tratados con IBP, pero no se han demostrado diferencias entre los diferentes IBP, en directa oposición con sus datos farmacocinéticos y de evaluación de la función plaquetaria, por lo que los autores concluyen que es muy posible que existan factores de confusión y sesgo en muchos estudios.

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 aleatorizado, doble ciego, demostró que no hubo diferencias en la tasa de eventos cardiovasculares entre el grupo clopidogrel-omeprazol versus clopidogrel-placebo.⁽⁵¹⁾

De la Caba y otros.⁽¹⁾ hace referencia que la EMA (*European Medicines Agency*) publicó una alerta en mayo de 2009 indicando que el clopidogrel podría ser menos eficaz en pacientes con IBP.

La FDA se pronunció en términos similares en el 2010 y la AEMPS publicó una alerta en la que recomendaba no usar ni omeprazol ni esomeprazol en combinación con clopidogrel y permitía el uso de los otros IBP.⁽⁵⁵⁾

La Sociedad Canadiense de Cardiología (2011) y la Sociedad Europea de Cardiología (2013) recomiendan el empleo de aquellos IBP con menor inhibición del CYP2C19 en pacientes que toman clopidogrel con elevado riesgo de hemorragia digestiva alta.⁽¹⁾

El incremento del riesgo absoluto es modesto, por cada 4000 pacientes tratados con IBP solo uno podría sufrir un infarto de miocardio.⁽¹⁾

La débil asociación, las diferencias entre distintos IBP, la falta de análisis por factores de confusión o factores independientes de riesgo cardiovascular y la técnica de obtención de la información nos obligan a ser cautelosos. Si bien los estudios observacionales apuntan a una interrelación IBP-clopidogrel, esta interacción no es detectable clínicamente en ensayos clínicos aleatorizados.⁽¹⁾

En base a los datos actualmente disponibles, en los pacientes con síndrome coronario agudo o sometidos a revascularización coronaria y tratados con tienopiridinas se debe prescribir un IBP cuando exista una clara indicación para ello y, sobre todo, en aquellos con antecedentes de úlcera péptica o de hemorragia digestiva alta.⁽¹⁾

Actualmente, las guías clínicas del 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.⁽⁵⁶⁾

Sin embargo, la FDA recomienda evitar el uso concomitante de clopidogrel con omeprazol, no así con el uso de otros IBP.⁽⁵⁵⁾

Incremento de mortalidad en adultos mayores

Inicialmente diversas cohortes pequeñas 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.⁽⁸⁾

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, los resultados sugieren un incremento discreto del riesgo de mortalidad asociada con el uso de IBP, este incremento fue más marcado cuando no se encontraba bien documentada la indicación del uso de IBP, y en casos con exposición más prolongada a IBP.⁽⁵⁷⁾

Alteraciones hematológicas

La leucopenia, la neutropenia o la agranulocitosis asociadas con IBP son efectos indeseables poco descritos en la literatura. Se plantea que pueden ser explicados por reacción inmunológica o por toxicidad directa, y se ha sugerido que pueden ser un efecto de clase. Sin embargo, otros supuestos sugieren una diferencia en el mecanismo de acuerdo con el IBP considerado. Se precisan más notificaciones para aclarar la relación causa-efecto de esta asociación.⁽³⁾

Malformaciones congénitas

Se han realizado múltiples estudios en la búsqueda de asociación entre el uso de IBP y malformaciones congénitas u otros eventos perinatales adversos y los resultados sugieren seguridad, especialmente para el omeprazol, incluso cuando se administra durante el primer trimestre de la gestación; sin embargo, datos recientes muestran un incremento en el riesgo de asma infantil en los hijos de madres expuestas al uso de cualquier tipo de antiulceroso.⁽³⁾

Demencia

Se ha descrito la asociación del uso prolongado de IBP con el desarrollo de demencia, especialmente en la población mayor de 75 años.^(8,58,59)

Esta asociación se fundamenta inicial y teóricamente en la relación del uso prolongado de IBP y la inhibición en la degradación de la proteína β -amiloide por inactivación de la actividad de la ATPasa-V, lo que inhibe su degradación, favoreciendo la acumulación de esta proteína (β -amiloide) relacionada con la demencia tipo Alzheimer, encontrándose elevada en modelos experimentales animales.^(9,60,61)

La acumulación de péptidos de amiloide β está involucrada en la patogénesis de la enfermedad de Alzheimer, algunos estudios han encontrado que el lansoprazol se relaciona con niveles elevados de este péptido en el cerebro de ratones. Los IBP incrementan la síntesis de amiloide y disminuyen su degradación en el cerebro. En adición, la asociación del uso de IBP con la deficiencia de vitamina B₁₂ puede favorecer síntomas neurológicos, incluyendo la demencia.⁽⁹⁾

La evidencia clínica inicial, en base al trabajo de Haenisch y otros.⁽⁷³⁾ en un estudio observacional de cohorte prospectivo en población alemana mayor de

75 años, observaron un incremento en el riesgo de demencia del 44 % asociado al uso de IBP, comparado con sujetos que no recibieron IBP. Los investigadores han ajustado su análisis incluyendo varios potenciales factores confusores como la edad, el sexo, comorbilidades, y la polifarmacia, pero no pudieron hacer ajustes para el estatus del alelo ApoE4 o el bajo nivel educacional. Fueron también incapaces de diferenciar entre formas de demencia.^(60,61)

En estos estudios existen diversos factores potenciales de confusión, 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 requieren estudios adicionales de mejor calidad metodológica para clarificar esta asociación y su causalidad.⁽⁸⁾

Así, algunos autores clasifican el riesgo asociado al uso prolongado de IBP de la siguiente forma:⁽⁹⁾

1. Causa probable
 - a. Hipomagnesemia (calidad de la evidencia baja) se recomienda chequear los niveles de magnesio sérico en pacientes sintomáticos
 - b. Deficiencia de vitamina B₁₂ (calidad de la evidencia baja), se recomienda conteo completo de células sanguíneas cada 2 años y de vitamina B₁₂ cada 5 años
2. Asociación no clara
 - a. Fracturas óseas (calidad de la evidencia baja)
 - b. Demencia (calidad de la evidencia muy baja), sin recomendaciones

Conclusión

La evidencia disponible para sustentar el incremento del riesgo hipomagnesemia, demencia senil, fracturas óseas y/o deficiencia de vitamina B₁₂ no es suficiente. No obstante, existen asociaciones fuertes e importantes que deben alertar al clínico personal médico sobre la necesidad de balancear el riesgo, costo y beneficio de su utilización.

Referencias bibliográficas

1. de la Coba C, Arguelles Arias F, Martín de Argila C, Júdez J, Linares A, Ortega Alonso A, et al. Efectos adversos de los inhibidores de la bomba de protones: revisión de evidencias y posicionamiento de la Sociedad Española de Patología Digestiva. Rev Esp Enferm Dig. 2016 [Acceso 16/11/2018];108(4):207-24. Disponible en:
http://scielo.isciii.es/pdf/diges/v108n4/es_especial.pdf
2. Oscanoa Espinosa TJ. Seguridad de los Inhibidores de la Bomba de Protones. Rev Gastroenterol. Perú [Internet] 2011;31(1):49-55 [Acceso 08/12/2019]. Disponible en:
<http://perurevista.com/index.php/gastro/article/view/2314/1911>
3. Cardona Ospina JA, Medina Morales DA, Rodríguez Morales AJ, Machado Alba JE. Efectos adversos a largo plazo de los inhibidores de la bomba de protones. Perspectiva desde la medicina basada en la evidencia. [Revisión de Tema]. [Internet] 2016 [Acceso 21/02/2020]. Disponible en:
<http://www.scielo.org.co/pdf/rcg/v31n4/v31n4a10.pdf>
4. Aguilera Castro L, Martín de Argila de Prados M, Albillos Martínez A. Consideraciones prácticas en el manejo de los inhibidores de la bomba de protones. [Revisión] Rev Esp Enferm Dig. 016 [Acceso 16/11/2018]. Disponible en: http://scielo.isciii.es/pdf/diges/v108n3/es_revision.pdf
5. Simo Miñana J. Use of prescription drugs in Spain and Europe. Aten Primaria. 2012 [Acceso 21/02/2020];44:335-47. Disponible en:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22018798>
6. Zink DA, Pohlman M, Barnes M, Cannon ME. Long-term use of acid suppression started inappropriately during hospitalization. Aliment Pharmacol Ther. 2005;21(10):1203-9. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2005.02454.x>.
7. Eid SM, Boueiz A, Paranji S, Mativo C, Landis R, Abougergi MS. Patterns and predictors of proton pump inhibitor overuse among academic and non-academic hospitalists. Intern Med. 2010;49(23):2561-8. DOI:
<https://doi.org/10.2169/internalmedicine.49.4064> .
8. Arnold J, Bruning K, Riquelme A, Vargas JI. Eventos adversos asociados al uso de inhibidores de bomba de protones: un análisis crítico de la evidencia actual. Gastroenterol latinoam. 2018 [Acceso 21/02/2020];29(2):61-8.

Disponible en:

<https://www.bing.com/search?q=Gastroenterol+latinoam+2018%3B29%282%29%3A+61-8&pc=MOZI&form=MOZTSB>

9. Nehra AK, Alexander JA, Loftus CG, Nehra V. Proton Pump Inhibitors: Review of Emerging Concerns. Mayo Clin Proc. 2018;93(2):240-246. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2017.10.022>.

10. Urquizo Ayala G, Arteaga Coarite R. Uso de Inhibidores de la Bomba de Protones en la práctica clínica: ¿terapia adecuada para todos? Rev Med La Paz. 2018 [Acceso 12/01/2019];24(1):70-7 Disponible en: www.scielo.org/bo/pdf/rmcmlp/v24n1/v24n1_a11.pdf

11. Strand DS, Kim D, Peura DA. 25 Years of Proton Pump Inhibitors: A Comprehensive Review. Gut Liver. 2017;11(1):27-37. DOI: <https://doi.org/10.5009/gnl15502>.

12. Shanika LGT, Reynolds A, Pattison S, Braund R. Proton pump inhibitor use: systematic review of global trends and practices. Eur J Clin Pharmacol. 2023;79(9):1159-1172. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00228-023-03534-z>.

13. Aronson JK. Inhibiting the proton pump: mechanisms, benefits, harms, and questions. BMC Med. 2016;14(1):172. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12916-016-0724-1>.

14. 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(6):639-642. DOI: <https://doi.org/10.1177/0897190016663092>.

15. Lam JR, Schneider J, Zhao W, Corley DA. Lam JR, Schneider JL, et al. Proton pump inhibitor and histamine 2 receptor antagonist use and vitamin B12 deficiency. JAMA. 2013;310(22):2435-42. DOI: <https://doi.org/10.1001/jama.2013.280490>.

16. Klepser DG, Collier DS, Cochran GL. Proton pump inhibitors and acute kidney injury: a nested case-control study. BMC Nephrol. 2013;14:150. DOI: <https://doi.org/10.1186/1471-2369-14-150>.

17. Force RW, Meeker AD, Cady PS, Culbertson VL, Force WS, Kelley CM. Ambulatory care increased vitamin B12 requirement associated with chronic acid suppression therapy. Ann Pharmacother. 2003;37(4):490-3. DOI: <https://doi.org/10.1345/aph.1C037>.

18. Evatt ML, Terry PD, Ziegler TR, Oakley GP. Association between vitamin B12-containing supplement consumption and prevalence of biochemically defined B12 deficiency in adults in NHANES III (third national health and nutrition examination survey). *Public Health Nutr.* 2010;13(1):25-31. DOI: <https://doi.org/10.1017/S1368980009990279>.
19. Dharmarajan TS, Kanagala MR, Murakonda P, Lebelt AS, Norkus EP. Do acid-lowering agents affect vitamin B12 status in older adults? *J Am Med Dir Assoc.* 2008;9(3):162-7. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jamda.2007.10.004>.
20. 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(4):422-8. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2003.08.015>.
21. Marcuard SP, Albernaz L, Khazanie PG. Omeprazole therapy causes malabsorption of cyanocobalamin (vitamin B12). *Ann Intern Med.* 1994;120(3):211-5. DOI: <https://doi.org/10.7326/0003-4819-120-3-19940210-00006>.
22. Mitchell SL, Rockwood K. The association between antiulcer medication and initiation of cobalamin replacement in older persons. *J Clin Epidemiol.* 2001;54(5):531-4. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0895-4356\(00\)00340-1](https://doi.org/10.1016/s0895-4356(00)00340-1).
23. Koop H. Koop H. Metabolic consequences of long-term inhibition of acid secretion by omeprazole. *Aliment Pharmacol Ther.* 1992;6(4):399-406. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.1992.tb00553.x>.
24. Hirschowitz BI, Worthington J, Mohnen J. Vitamin B12 deficiency in hypersecretors during long-term Acid suppression with proton pump inhibitors. *Aliment Pharmacol Ther.* 2008;27(11):1110-21. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2008.03658.x>.
25. Attwood SE, Eil C, Galmiche JP, Fiocca R, Hatlebakk JG, Hasselgren B, et al. Long-term safety Of proton pump inhibitor therapy assessed under controlled, randomised clinical trial conditions: data from the SOPRAN and LOTUS studies. *Aliment Pharmacol Ther.* 2015;41(11):1162-74. DOI: <https://doi.org/10.1111/apt.13194>.
26. Stabler SP. Clinical practice. Vitamin B12 deficiency. *N Engl J Med.* 2013;368(2):149-60. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMcp1113996>.

27. Epstein M, McGrath S, Law F. Proton-pump inhibitors and hypomagnesemic hypoparathyroidism. *N Engl J Med.* 2006;355:1834-6. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMc066308>.
28. Sumukadas D, McMurdo MET, Habicht D. Proton pump inhibitors are associated with lower magnesium levels in older people with chronic kidney disease. *J Am Geriatr Soc.* 2012;60:392-3. DOI: <https://doi.org/0.1111/j.15325415.2011.03808.x>.
29. Sharara AI, Chalhoub JM, Hammoud N, Harb AH, Sarkis FS, Hamadeh G. Low prevalence of hypomagnesemia in long-term recipients of proton pump inhibitors in a managed care cohort. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2016;14:317-21. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2015.10.012>.
30. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Riesgo de hipomagnesemia asociado a los medicamentos inhibidores de la bomba de protones (IBP). Ref. MUH (FV), 27/2011. 2011[Acceso 23/12/15]. [3 páginas] Disponible en: http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2011/docs/NI-MUH_27-2011.pdf.
31. FDA Drug Safety Communication. Possible increased risk of fractures of the hip, wrist, and spine with the use of proton pump inhibitors. Washington, DC: US. Food and Drug Administration; 2011. Disponible en: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm213206.html>
32. Administration TG. Risk of hypomagnesaemia with proton pump inhibitors. *Medicines Safety Update Vol 2, Number 3. Australian Prescriber.* 2011 [Acceso 12/12/2019];34:81. Disponible en: <https://www.tga.gov.au/publicationissue/medicines-safety-update-vol-2-no-3-june-2011>
33. Gau J-T, Yang Y-X, Chen R, Kao TC. Uses of proton pump inhibitors and hypomagnesemia. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2012;21:553-9. DOI: <https://doi.org/10.1002/pds.3224>
34. Reimer C. Safety of long-term PPI therapy. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2013; 27(3):443-54.

35. Yang YX, Metz DC. Safety of proton pump inhibitor exposure. *Gastroenterology*. 2010;139(4):1115-27. DOI: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2010.08.023>.
36. 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(4):319-26. DOI: <https://doi.org/10.1503/cmaj.071330>.
37. Abrahamsen B, Eiken P, Eastell R. Proton pump inhibitor use and the antifracture efficacy of alendronate. *Arch Intern Med*. 2011;171:998-1004. DOI: <https://doi.org/10.1001/archinternmed.2011.20>.
38. Ding J, Heller DA, Ahern FM, Brown TV. The relationship between proton pump inhibitor adherence and fracture risk in the elderly. *Calcif Tissue Int*. 2014;94:597-607. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00223-014-9855-6>.
39. Kaye JA, Jick H. Proton pump inhibitor use and risk of hip fractures in patients without major risk factors. *Pharmacotherapy*. 2008;28:951-9. DOI: <https://doi.org/10.1592/phco.28.8.951>.
40. Zhou B, Huang Y, Li H, Sun W, Liu J. Proton-pump inhibitors and risk of fractures: an update meta-analysis. *Osteoporos Int*. 2016;27(1):339-347. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00198-015-3365-x>.
41. Yang Y-X, Lewis JD, Epstein S, Metz DC. Long-term Proton Pump Inhibitor Therapy and Risk of Hip Fracture. *ENEA*. 2006;296(24):2947-53. DOI: <https://doi.org/10.1001/eneaa.296.24.2947>.
42. Abraham NS. Proton pump inhibitors: potential adverse effects. *Curr Opin Gastroenterol*. 2012;28(6):615-20. DOI: <https://doi.org/10.1097/MOG.0b013e328358d5b9>.
43. 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(7):1209-18. DOI: <https://doi.org/10.1038/ajg.2011.113>.
44. Corley DA, Kubo A, Zhao W, Quesenberry C. Proton pump inhibitors and histamine-2 receptor antagonists are associated with hip fractures among at-risk patients. *Gastroenterology*. 2010;139(1):93-101. DOI: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2010.03.055>.

45. Bahtiri E, Islami H, Hoxha R, Qorraj-Bytyqi H, Rexhepi S, Hoti K, et al. Esomeprazole use is independently associated with significant reduction of BMD: 1-year prospective comparative safety study of four proton pump inhibitors. *J Bone Miner Metab.* 2016;34(5):571–9. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00774-015-0699-6>.
46. Barletta JF, El-Ibiary SY, Davis LE, Nguyen B, Raney CR. Proton Pump Inhibitors and the Risk for Hospital-Acquired *Clostridium difficile* Infection. *Mayo Clin Proc.* 2013;88(10):1085–90. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2013.07.004>.
47. Prieto-Alhambra D, Pages-Castella A, Wallace G, Javaid MK, Judge A, Nogués X, et al. Predictors of fracture while on treatment with oral bisphosphonates: A population based cohort study. *J Bone Miner Res.* 2014;29(1):268-74. DOI: <https://doi.org/10.1002/jbmr.2011>.
48. Wright MJ, Sullivan RR, Gaffney-Stomberg E, Caseria DM, O'Brien KO, Proctor DD, et al. Inhibiting gastric acid production does not affect intestinal calcium absorption in young, healthy individuals: A randomized, crossover, controlled clinical trial. *J Bone Miner Res.* 2010;25:2205-11. DOI: <https://doi.org/10.1002/jbmr.108>.
49. Jo Y, Park E, Ahn SB, Jo YK, Son B, Kim SH, et al. A proton pump inhibitor's effect on bone metabolism mediated by osteoclast action in old age: A prospective randomized study. *Gut Liver.* 2015;9(5):607-14. DOI: <https://doi.org/10.5009/gnl14135>.
50. Kwok CS, Jeevanantham V, Dawn B, Loke YK. No consistent evidence of differential cardiovascular risk amongst proton-pump inhibitors when used with clopidogrel: Meta-analysis. *Int J Cardiol.* 2013;167:965-74. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2012.03.085>.
51. 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. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2011.04890.x>
52. 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. DOI: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehs042>.
53. Norgard NB, Mathews KD, Wall GC. Drug-drug interaction between clopidogrel and the proton pump inhibitors. *Ann Pharmacol Ther*. 2009;43(7):1266-74. DOI: <https://doi.org/10.1345/aph.1M051>.
54. Goodman SG, Clare R, Pieper KS, Nicolau JC, Storey RF, Cantor WJ, et al. Association of proton pump inhibitor use on cardiovascular outcomes with clopidogrel and ticagrelor insights from the platelet inhibition and patient outcomes trial. *Circulation*. 2012;125:978-86. DOI: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.111.032912>.
55. Food and Drug Administration. FDA reminder to avoid concomitant use of Plavix (clopidogrel) and omeprazole. 2010 [Acceso 23/12/2019]. Disponible en: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm231161.htm>.
56. 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. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.recesp.2017.11.014>.
57. 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 Open*. 2017;7(6):e015735. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2016-015735>.
58. 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(4):410-6. DOI: <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2015.4791>.
59. 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(5):419-28. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00406-014-0554-0>.
60. Wise J. Proton pump inhibitors may be linked to dementia risk. *BMJ*. 2016;352:i972. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmj.i972>.

61. Torjesen I. Proton pump inhibitor use does not raise dementia and Alzheimer's risk, study suggests. BMJ. 2017;357:j3063 DOI: <https://doi.org/10.1136/bmj.j3063>.

Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.

Contribuciones de los autores

Conceptualización: Alfredo Hierro González.

Curación de datos: Alfredo Hierro González, Carolina Monserrath Lema Ramos.

Análisis formal de los datos: Alfredo Hierro González.

Investigación: Alfredo Hierro González, Carolina Monserrath Lema Ramos.

Metodología: Alfredo Hierro González.

Visualización: Alfredo Hierro González.

Redacción – borrador original: Alfredo Hierro González, Carolina Monserrath Lema Ramos.

Redacción – revisión y edición: Alfredo Hierro González, Carolina Monserrath Lema Ramos.