

Inhibidores de la bomba de protones y la homeostasis del calcio

Proton pump inhibitors and calcium homeostasis

Miguel Martí-Cabrera,^{I,II} Miguel Martí-Masanet,^{III} César Ríos-Navarro,^I Miriam Polo Peñalver,^I Juan Vicente Esplugues Motal,^{II,IV}

^IFacultad de Medicina y Odontología. Universidad de Valencia, España.

^{II}Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd).

^{III}Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Dr. Peset Aleixandre. Valencia, España.

^{IV}Farmacología Clínica. Hospital Universitario Dr. Peset Aleixandre. Valencia, España.

RESUMEN

Antecedentes: La asociación entre los inhibidores de la bomba de protones (IBP) y el riesgo de osteoporosis y fracturas óseas es un tema que ha originado, recientemente, bastante interés en la literatura médica. Los IBP son los fármacos de primera elección en enfermedades que evolucionan con incremento de la secreción ácida y, debido al aumento progresivo de su prescripción, su potencial toxicidad se investiga periódicamente.

Objetivos: En la presente revisión se analizan las bases fisiofarmacológicas y la limitada evidencia clínica de una potencial relación entre la administración continuada de IBP y la aparición de osteoporosis y fracturas óseas. Ambas patologías, relacionadas con la homeostasis del calcio, son de gran importancia en pacientes de edad avanzada por su mal pronóstico general y las consecuencias invalidantes que conllevan.

Palabras clave: IBP, fracturas, osteoporosis, calcio, toxicidad, inhibición de la secreción ácida.

ABSTRACT

Background: The relationship between proton pump inhibitors (PPI) and the risk of osteoporosis and bone fractures is a topic of great interest in recent medical literature. PPI

are first choice drugs for diseases evolving with an increase in acid secretion. Due to their growing prescription, their potential toxicity is periodically verified.

Objectives: The present review analyzes the physiopharmacological bases and limited clinical evidence of a potential relationship between continued administration of PPIs and the appearance of osteoporosis and bone fractures. Both conditions are related to calcium homeostasis, and their relevance in elderly patients is high, due to their poor general prognosis and disabling effects.

Key words: PPI, fractures, osteoporosis, calcium, toxicity, acid secretion inhibition.

INTRODUCCIÓN

Los inhibidores de la bomba de protones (IBP) son los fármacos más utilizados en enfermedades que evolucionan con aumento de la secreción ácida, como la úlcera gástrica y duodenal, la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) o la gastropatía por AINE.

La alta prevalencia de estas enfermedades junto con el largo período de administración requerido en algunas de estas y el aumento progresivo de indicaciones para las que están autorizados, hace que su potencial toxicidad se revise periódicamente.¹⁻⁴

Los IBP son fármacos muy seguros y poseen un mecanismo de acción muy específico; sin embargo, se considera que la incidencia de sus potenciales efectos adversos puede reducirse restringiendo su prescripción, ya que existen evidencias de que, con frecuencia, se emplean para indicaciones médicas donde su eficacia es cuestionable.⁵

En la presente revisión se analizan las bases fisiofarmacológicas y la evidencia clínica de una relación potencial entre la administración continuada de IBP y la aparición de osteoporosis y fracturas óseas. Ambas enfermedades están relacionadas con la homeostasis del calcio y son de gran importancia en pacientes de edad avanzada por su mal pronóstico general y las consecuencias invalidantes que conllevan.^{6,7}

Influencia de los inhibidores de la bomba de protones en la homeostasis del calcio

Existen dos mecanismos posibles por los cuales la administración crónica de inhibidores de la secreción ácido-gástrica, principalmente inhibidores de la bomba de protones (IBP) y antagonistas de los receptores H₂ (anti-H₂), pueden, de manera hipotética, interaccionar con la homeostasis del calcio:

1. La solubilidad de las sales de calcio es dependiente del pH y el ambiente ácido en la luz gástrica facilita la liberación del ion calcio desde sales relativamente insolubles.⁸⁻¹⁰ El incremento del pH puede reducir la absorción de calcio (al igual que la de otros minerales, nutrientes o fármacos) y generar un déficit del mismo. Al disminuir la

calcemia se incrementa la concentración plasmática de parathormona (PTH) (también se aumenta, de manera directa, por la hipergastrinemia) que estimula la actividad de los osteoclastos y acelera la pérdida de mineral óseo con un eventual desarrollo de osteoporosis y la subsiguiente posibilidad de fracturas óseas.

Este mecanismo es el más frecuentemente utilizado para explicar una relación causal entre el incremento del riesgo de fracturas óseas y, en particular, la administración crónica de IBP,¹¹ la cual asume que al ser su potencia antisecretora, muy superior, es lógico que esta problemática se manifieste fundamentalmente con este grupo farmacológico.

Estudios experimentales iniciales observaron que la administración de omeprazol, o una gastrectomía genera una mala absorción de fosfato cálcico y el deterioro de la densidad mineral ósea, efectos que son revertidos, en parte, por la acidificación de la luz digestiva.^{12,13} En el mismo sentido, la gastrectomía y la anemia perniciosa se asociaron en el ser humano con un aumento de osteopenia y riesgo de fractura,¹⁴ y la administración de IBP con un menor incremento de la concentración plasmática de calcio tras la administración de sales de este mineral. Ambos hechos fueron atribuidos a que se había reducido la absorción¹⁵⁻¹⁷ o que existía una menor eficiencia en la absorción de dicho ión.¹⁸

Estos estudios se han cuestionado¹⁹ porque la absorción del calcio se determinaba de forma indirecta y se utilizaban métodos invasivos; por no considerar enfermedades concomitantes que afectan a la homeostasis de este mineral, como la insuficiencia renal o la aclorhidria; o porque valoraban la absorción en ayunas de una sal como el carbonato cálcico, que es menos efectiva en dicha situación.

Además, trabajos más recientes que determinan la absorción intestinal de calcio mediante el método del doble isótopo estable, una técnica más precisa para evaluar de forma directa este proceso,²⁰ han demostrado que esta no parece verse afectada por la administración de IBP durante períodos cortos.

En estos estudios se ha observado que la administración durante un mes de omeprazol a mujeres posmenopáusicas, con una dieta controlada, en cuanto a la carga de calcio y controlando que el pH está elevado, no conlleva una reducción en la fracción de absorción de este ion con respecto al inicio del tratamiento manteniendo estables los niveles de vitamina D.²¹

De igual manera, cuando se comparaba la administración aguda de esomeprazol frente a placebo en adultos jóvenes, se observó que aun habiendo un aumento sustancial y sostenido del pH gástrico en el grupo tratado con el IBP, no existían diferencias entre ambos grupos en cuanto a la absorción de calcio ni en el calcio urinario como medida indirecta del metabolismo general de este ion.²²

2. Los IBP actúan, de manera selectiva, sobre el eslabón final del proceso de secreción de H⁺ por la célula parietal gástrica, la H⁺/K⁺-ATPasa o bomba de protones.²³ Existen formas similares de esta enzima en colon, riñón y, en particular, en el osteoclasto donde tiene un importante desempeño dentro del proceso de remodelación ósea. La H⁺/K⁺-ATPasa del osteoclasto, denominada vacuolar, permite la resorción ósea al posibilitar la acidificación del nicho o unidad de resorción, imprescindible para la solubilización de los cristales de apatita,²⁴ a través de la subunidad Atp6v0d2 de la que depende su capacidad para secretar ácido.²⁵

Se ha observado que una alcalinización del medio inhibe la formación y función de los osteoclastos, mientras que la acidificación estimula su actividad.²⁶ En principio esta enzima no es una diana de los IBP, por las diferencias estructurales con la existente

en la célula parietal y porque el pH que genera no es tan ácido como el de la luz canalicular, imprescindible para que el IBP sufra una óptima protonización, forme el derivado sulfonamido y la inactiva.

Sin embargo, se ha observado que el omeprazol y el pantoprazol son capaces de reducir la actividad osteoclástica e inhibir la resorción ósea, aunque con una eficacia menor a la de fármacos más selectivos sobre este sistema como la bafilomicina A1.²⁷ Una actuación en este sentido no parece involucrada en la aparición de fracturas, ya que condiciona un aumento de la mineralización y la densidad ósea, al menos, de manera inicial, siendo, potencialmente útil frente a la osteoporosis,²⁴ y para modular, a corto plazo, la actividad osteoclástica en cirugía reconstructiva donde se emplean implantes de biomateriales de fosfato cálcico, frente a los cuales se activan los osteoclastos poniendo en riesgo su eficacia.^{28,29}

Inhibición de la secreción ácido-gástrica y riesgo de fracturas óseas

Las evidencias que evalúan el posible riesgo de fracturas óseas en pacientes que toman antisecretorios de forma crónica son escasas.^{11,30-34}

Los resultados no son concluyentes y no han permitido establecer una relación causal. El análisis de los motivos de esta falta de causalidad considera que no se ha tenido en cuenta el impacto de situaciones clínicas concomitantes capaces de modificar dicho riesgo y que existe una falta de relación dosis-respuesta o, cuando se ha observado, se trata de una asociación de baja magnitud.³⁵

De forma concreta, estos estudios son epidemiológicos, observacionales, del tipo caso-controles, evaluando la posible modificación del riesgo de sufrir fracturas por la exposición previa a inhibidores de secreción ácido-gástrica, en comparación con grupos control no expuestos a dicha medicación, expresándola como odds ratio (OR) o riesgo relativo (RR). La tabla resume los valores más representativos de este parámetro en los principales estudios.

Tabla. Riesgo de fractura ósea asociado a la administración de IBP teniendo en cuenta diferentes variables, mostrado en las publicaciones citadas (a)

Variables	Referencia				
	Corley <i>et al.</i> ³³	Vestergaard <i>et al.</i> ³⁰ y Yang <i>et al.</i> ¹¹	Targownik <i>et al.</i> ³¹	Yu <i>et al.</i> ³² y Gray <i>et al.</i> ³⁴	
Género					
♀					1,34 (1,10-1,64) ³²
♂					1,21 (0,91-1,62) ³²
Uso (años)					
< 1					1,27 (1,13-1,44)
≥ 1			1,22 (1,15-1,30)	0,99 (0,90-1,11)	1,19 (1,05-1,35)
≥ 2		1,30 (1,21-1,39)	1,41 (1,28-1,56)	0,94 (0,82-1,07)	
≥ 3			1,54 (1,37-1,73)	0,92 (0,78-1,07)	1,30 (1,03-1,64)
≥ 4			1,59 (1,39-1,80)	1,05 (0,86-1,27)	
≥ 5				1,16 (0,91-1,46)	

≥ 6				1,28 (0,93-1,77)	
≥ 7				1,92 (1,16-3,18)	
Dosis (b)					
Comprimidos/día					
< 0,75		1,12 (0,94-1,33)			
0,75-1,49		1,30 (1,19-1,42)			
> 1,5		1,41 (1,21-1,64)			
Total dosis diarias definidas (DDDt)					
< 25			1,16 (1,06-1,26)30		
25-99			1,34 (1,26-1,42)30		
≥ 100			1,14 (1,09-1,19)30		
DDDt / No. de prescripciones					
≤ 1,75			1,40 (1,26-1,54)		
≥ 1,75			2,65 (1,80-3,90)		
Factores riesgo (c)					
Alcohol	P	1,45 (0,71-2,96)			
	A	1,29 (1,20-1,39)			
Artritis	P	1,37 (1,22-1,54)			
	A	1,26 (1,10-1,45)			
Diabetes	P	1,43 (1,12-1,82)			
	A	1,22 (1,12-1,33)			
Enfermedad renal	P	2,02 (0,80-5,06)			
	A	1,26 (1,17-1,36)			
Corticoides	P	1,51 (1,28-1,78)			
	A	1,11 (1,00-1,24)			
Momento última prescripción (años)					
< 1		1,30 (1,21-1,41)	1,18 (1,12-1,43)30		
≥ 1		1,24 (0,901,72)	1,01 (0,96-1,06)30		
≥ 2		1,09 (0,64-1,85)			
≥ 3		0,69 (0,37-1,28)			

(a) Expresado como odds ratio (OR), salvo en las referencias 32 y 34 que se expresa el riesgo relativo (RR), junto con el IC 95 %, ajustado a diferentes factores de confusión que pueden contribuir, por sí mismos, al riesgo de fractura.

(b) Los autores han expresado las dosis de diferentes formas: DDDt = cantidad total de IBP utilizado expresado como número de dosis diaria definidas; DDDt / N.º

- (b) prescripciones = cociente entre el parámetro anterior y el número de prescripciones realizadas.
- (c) Factores que por sí mismos pueden suponer un riesgo de fractura, presentes (P) o ausentes (A). Las referencias 30, 11 y 32, 34 se han agrupado en la misma columna con el objetivo de simplificar la tabla, relacionando la referencia con el valor correspondiente con el número en superíndice.

En general, estos resultados se ajustan con respecto a factores de confusión que pueden incidir en el riesgo de fracturas incluyendo: tanto enfermedades coadyuvantes (epilepsia, diabetes, isquemia miocárdica, hipertensión, artritis reumatoide, EPOC, trasplante de órganos, abuso de estupefacientes, depresión o esquizofrenia); situación socioeconómica, u otras medicaciones que pueden afectar al metabolismo óseo o aumentar el riesgo de caídas (antiandrógenos, antiestrógenos, bisfosfonatos, vasodilatadores, antianginosos, antihipertensivos, anticoagulantes, antidepresivos, benzodiacepinas, barbitúricos, antipsicóticos, antiepilépticos y AINE). Como se aprecia, en ocasiones se han obtenido resultados contradictorios que dificultan la interpretación global de esta posible asociación. En todos los estudios se cuantifican pacientes diagnosticados en un período determinado de fracturas en general, y sobre todo de las que se relacionan más directamente con osteoporosis, como son las de cadera o las vertebrales y, menos, las de antebrazo o muñeca. En muchos casos como un primer diagnóstico de una potencial alteración del metabolismo del calcio se analiza la densitometría ósea.

Los primeros trabajos que evalúan, de manera explícita, la posible relación entre administración crónica de IBP y riesgo de fracturas óseas datan del año 2006.^{11,30} Con anterioridad solo existe una publicación en la que de forma colateral se relacionan otros antiseoretos con esta problemática.³⁶

En un primer estudio se evaluó dicha relación comparando el comportamiento de la administración crónica de IBP con anti-H2 y antiácidos.³⁰ Diferenciaba entre riesgo de distintos tipos de fractura según que el tratamiento se mantuviera dentro del año en que se produjo la lesión o se hubiera abandonado con anterioridad. Se observó que la utilización de IBP, dentro del año del incidente de fractura, se relacionaba con un leve incremento estadísticamente significativo en el riesgo global de fractura, y también específicamente en la de cadera y en la vertebral; los anti-H2 con una reducción en los mismos casos y los antiácidos no modificaban el riesgo global pero sí incrementaban el riesgo de fractura de cadera y vertebral.

En todos los casos las variaciones en el factor de riesgo son limitadas y prácticamente desaparecían cuando había transcurrido un año desde la última exposición. Otros tratamientos, como la resección gástrica o la administración de AINE o anti-H1, y situaciones patológicas, como úlcera de duodeno y estómago, también incrementan el riesgo de fractura.

El riesgo de fractura de antebrazo prácticamente no se modifica por alguna de las situaciones comentadas excepto la administración de AINE, y sobre todo la resección gástrica, que lo incrementan. Se debe destacar, en este estudio, que la relación entre administración de IBP y riesgo de fractura no es dependiente de la dosis, lo cual limita la relación de causalidad, mientras los anti-H2 sí la presentan.

Un segundo estudio evaluó la relación entre administración crónica de IBP, durante más de un año, y el riesgo de fractura de cadera¹¹ y generó resultados bastante coincidentes con los obtenidos en el primer análisis.³⁰ La elección de este período mínimo de tratamiento se basa en que los grupos farmacológicos que han demostrado

alterar el riesgo de fracturas, como son los bisfosfonatos, diuréticos tiacídicos y corticosteroides, empiezan a manifestar dicho comportamiento a partir de este período de exposición.^{37,38} Se observó que los pacientes que habían recibido IBP durante más de un año mostraban una mayor incidencia de fracturas de cadera que la población que no había estado expuesta a este tratamiento, y que la diferencia era más notable cuanto más elevada era la dosis. El tratamiento con anti-H2 inducía una respuesta similar, pero de menor entidad que la generada con los IBP, lo que estaba en consonancia con un estudio previo donde se observó que la cimetidina podría tener relación con un incremento en el riesgo de la fractura de cadera.³⁶ En ambos casos el efecto es dependiente de la dosis, a mayor dosis acumulada el riesgo es mayor, y en el caso de los IBP el riesgo también se incrementa con la duración del tratamiento.

En la misma línea, un estudio posterior³¹ incidió en la posible relación entre administración de IBP y fracturas de cadera, muñeca y vertebrales; evaluando la prevalencia de fracturas de origen osteoporótico y los factores de riesgo para su desarrollo, asumiendo que si existe esta relación se debe más por la exposición acumulada al fármaco que por su administración en el momento de producirse la fractura.

Se observó que 7 años de administración continuada de IBP se puede relacionar con la aparición de cualquier tipo de fractura; mientras que cuando discrimina distintos tipos, la de cadera y la vertebral (con mayor significación en el primer caso) se asocian con los IBP a partir de los 5 años de administración. El incremento del riesgo es leve, pero significativo y similar al descrito para otros factores de riesgo de fracturas relacionadas con procesos osteoporóticos, como son el hábito de fumar, el bajo índice de masa corporal o la ingesta de alcohol.³⁹

Otro aspecto importante, sobre todo en pacientes de edad avanzada, es dilucidar si el hipotético efecto deletéreo de la supresión ácida estaría relacionado con la aportación de calcio al organismo.

Un análisis del tipo de fracturas mostró que la utilización de IBP aumenta levemente el riesgo de fractura no vertebral en mujeres y en hombres, pero en este último caso dicho incremento desaparece con la administración de suplementos de calcio.³² Ello apoyaría la hipótesis inicial de que los efectos nocivos de la supresión de ácido serían más evidentes entre los pacientes con baja ingesta de calcio.³²

Por el contrario, no se detectó ninguna relación cuando se evaluó si los IBP modifican la incidencia de fracturas de cadera en pacientes sin otros factores de riesgo, dado que en el protocolo se excluyeron los pacientes considerados de alto riesgo de este tipo de lesión.⁴⁰ Esta conclusión es similar a la descrita más recientemente observando que la utilización de anti-H2 e IBP se asocia a un incremento en el riesgo de fracturas en general, o específicamente a nivel de cadera, vertebral, de antebrazo o de muñeca, siempre que exista al menos otro factor de riesgo adicional, sobre todo osteoporosis, aunque sin excluir otros.^{33,34} El riesgo se incrementa con la dosis pero, y al contrario que en estudios previos,^{11,31} no con la duración del tratamiento y se reduce con su suspensión, algo que también se había observado con anterioridad.³⁰

Finalmente, aunque diversos metaanálisis⁴¹⁻⁴⁶ al igual que un estudio de cohorte,⁴⁷ han descrito que la utilización de IBP parece incrementar de forma modesta el riesgo de fractura, no se puede establecer una relación causal por varias razones: los estudios que les sirven de base están limitados por su significativa heterogeneidad, el incremento del riesgo es muy limitado, no existe un mecanismo probado que justifique dicha relación causal y no es posible descartar la influencia de factores residuales de confusión, incluso cuando se ha intentado ajustar el riesgo a otras enfermedades asociadas y/o a la utilización de otros grupos farmacológicos.

Inhibición de la secreción ácido-gástrica y riesgo de osteoporosis

La polémica sobre la posibilidad de una relación entre el consumo de IBP y el riesgo de fracturas no se reproduce cuando se refiera a osteoporosis, ya que la evidencia actual no parece sustentar su relación causal.

Los parámetros más utilizados para el diagnóstico de osteoporosis son la densidad mineral ósea total, determinada por densitometría ósea en puntos como el cuello de fémur o diversos segmentos vertebrales, y el porcentaje anualizado de cambio en la misma, que sirve de indicador de la velocidad de pérdida de hueso en el tiempo.

Cuando se evalúa el efecto que tiene la utilización crónica de IBP, o anti-H2, sobre ambos parámetros, los resultados son coincidentes. Un primer estudio en el que se diferenciaba a los pacientes por sexo³² no observó ninguna relación entre utilización de IBP o anti-H2 y aceleración en la velocidad de pérdida de mineral óseo.

Este trabajo sí observó que los hombres usuarios de IBP o anti-H2 presentaban, inicialmente, una leve reducción en la densidad mineral ósea del cuello del fémur, mientras que las mujeres mostraban un comportamiento similar con los IBP, pero, de manera paradójica, un leve incremento entre las usuarias de anti-H2. En cualquier caso, ninguna de las diferencias era estadísticamente significativa. Al mismo tiempo se describió una mayor velocidad en la pérdida de hueso en todos los pacientes que han utilizado cualquiera de los dos tipos de antisecretores, aunque tampoco estadísticamente significativa.

En el mismo sentido, otro estudio mostró, recientemente, que la densidad mineral ósea no varía, de manera independiente, de si los grupos de población utilizan o no IBP o de la duración de su uso.³⁴ También se evaluó si los IBP interfieren en la acción de tratamientos favorecedores de la mineralización ósea (terapia hormonal, suplementos de calcio o vitamina D). Como se observa en la figura, estos fármacos inducen un incremento en la densidad mineral ósea en el período que va desde la determinación inicial a la realizada a los 3 años, para, con posterioridad, enlentecer la velocidad de aumento en el período desde los 3 hasta los 6 años.

Como se observa, el comportamiento de la densidad mineral ósea general no difiere entre las usuarias de IBP y las del grupo control; sin embargo, desde un punto de vista más concreto, el tratamiento con IBP determina hasta los 3 años un menor crecimiento, no estadísticamente significativo en la cadera, y una evolución similar a las no tratadas a nivel vertebral. A los 6 años se observa que en la cadera el uso de IBP frena la mineralización ósea mientras que a nivel vertebral solo presenta una ligera reducción en la velocidad de mineralización, de nuevo no estadísticamente significativa.

Estos resultados se han confirmado por una nueva publicación que consta de un estudio transversal, comparando pacientes con osteoporosis y sin osteoporosis, y evaluando su relación con la administración continuada de IBP, y un estudio longitudinal evaluando cambios en el tiempo en la densidad mineral ósea en un grupo de usuarios de IBP frente a una población que no los utiliza.⁴⁸

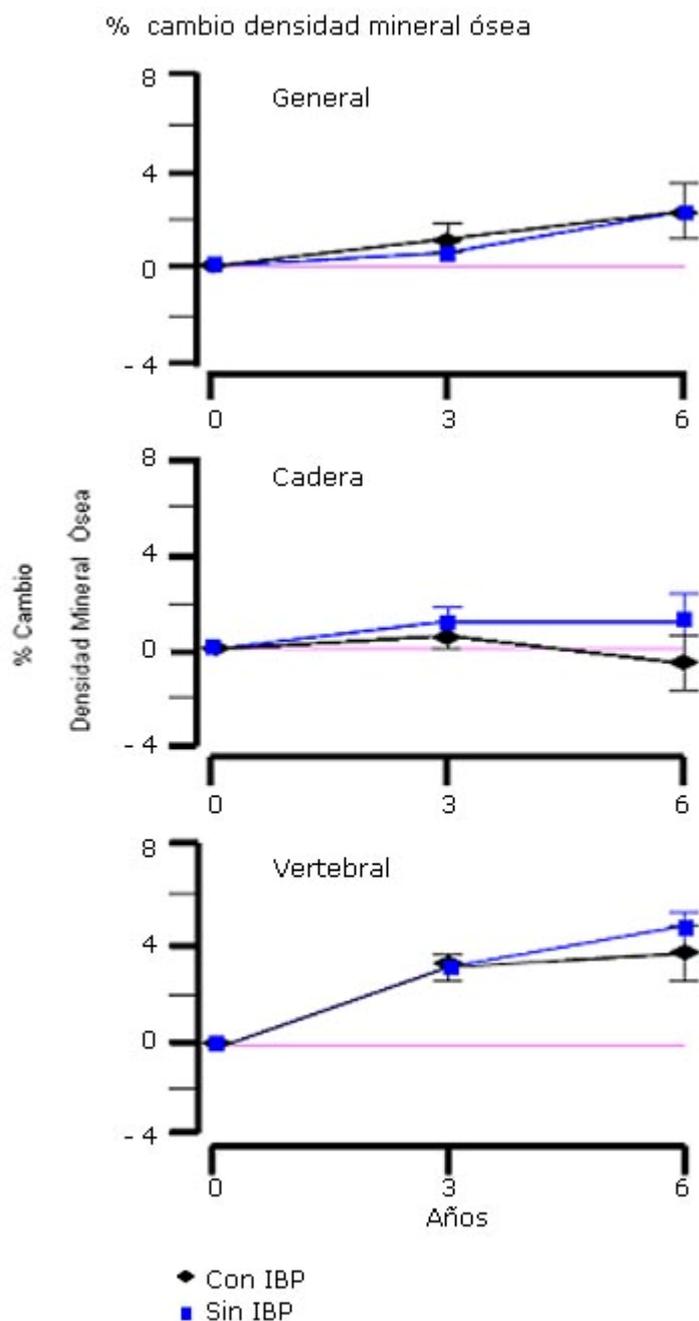


Fig. Efecto de la administración crónica de IBP sobre el por ciento de cambio en la densidad mineral ósea, por la acción de fármacos favorecedores de la mineralización, en distintas localizaciones (modificado de Gray SL, et al.³⁴).

La administración continua de IBP no se relaciona con osteoporosis en el primer caso, y tampoco en el segundo estudio afecta a la evolución en el tiempo de la densidad mineral ósea, que por el contrario sí aparece modificada por la exposición a fármacos con capacidad para modular el metabolismo del calcio; incrementándose con bisfosfonatos, estrógenos y moduladores del receptor estrogénico (descritos por su capacidad para aumentar la densidad mineral ósea) y disminuyendo con el empleo de corticosteroides (ampliamente aceptada su capacidad para reducir la densidad mineral ósea).⁴⁸

Por tanto, según este estudio, los IBP no están relacionados con la presencia de osteoporosis o pérdida acelerada de densidad mineral ósea. En principio esta conclusión puede entrar en contradicción con la descripción previa por el mismo grupo de una asociación entre administración de IBP y fractura de cadera,³¹ por lo que concluyen que dicha asociación puede atribuirse a la presencia de factores de confusión no evaluados que estén relacionados con la utilización de IBP y con otros factores específicos de riesgo de cadera independientes de la osteoporosis.⁴⁹

En este sentido hay que recordar que la reducción de la actividad osteoclástica descrita, si se mantiene en el tiempo comporta un bloqueo de la actividad osteoblástica (dado que fisiológicamente la función de ambas células está relacionada) con lo que la posibilidad de reparación de microfracturas y defectos en la microarquitectura ósea está inhibida y por tanto el riesgo de fractura está aumentado.⁴⁸

Es un proceso similar al que ocurre en la osteopetrosis donde de forma congénita hay un fallo de la H⁺/K⁺-ATPasa vacuolar.⁵⁰ De igual modo, tampoco hay una base científica clara que justifique el uso de bisfosfonatos para prevenir o revertir una posible osteoporosis que hubiera generado el uso crónico de IBP,⁵¹ por el contrario la interacción entre ambos grupos farmacológicos se ha relacionado con un incremento del riesgo de fracturas.⁵²

CONCLUSIONES

La evidencia que sustenta una potencial relación entre la administración crónica de IBP y un incremento en el riesgo de fracturas es contradictoria, y es aún más cuestionable cuando se relaciona con el riesgo de osteoporosis.

Tampoco está claro que los IBP modifiquen, de forma significativa, la homeostasis general del calcio, y menos su absorción. Por eso, no hay motivo que justifique evitar su administración prolongada en los pacientes que lo requieren; sin embargo, dado que los IBP son, con frecuencia, utilizados en situaciones en las cuales no están recomendados, por precaución, se debe restringir su uso crónico a las circunstancias en las cuales está absolutamente indicado.

Además, en pacientes de edad avanzada, que requieren tratamiento con IBP, a largo plazo y con dosis elevadas, puede ser también prudente incrementar la cantidad total de calcio que recibe el organismo, preferentemente con la ingesta diaria o mediante suplementos a ser posible de sales solubles.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Esplugues JV, Martí-Cabrera M, Ponce J. Seguridad de la utilización de los inhibidores de la bomba de protones. *Med Clin (Barc)*. 2006;127: 790-5.
2. Ali T, Roberts DN, Tierney WM. Long-term safety concerns with proton pump inhibitors. *Am J Med*. 2009;122:896-903.
3. Esplugues JV, Martí-Cabrera M. Seguridad e interacciones de los inhibidores de la bomba de protones: lecciones aprendidas en millones de pacientes. *Gastroenterol Hepatol*. 2010;33(Supl 1):15-21.
4. Yang YX, Metz DC. Safety of proton pump inhibitor exposure. *Gastroenterology*. 2010;139:1115-27.
5. Pharm CQ, Regal RE, Bostwick TR, et al. Acid suppressive therapy use on an inpatient internal medicine service. *Ann Pharmacother* 2006;40: 1261-6.
6. Parker M, Johansen A. Hip fracture. *BMJ*. 2006;333:27-30.
7. Riggs BL, Melton III LJ. Involutional osteoporosis. *N Engl J Med*. 1986; 314:1676-86.
8. Nordin BE. Calcium and osteoporosis. *Nutrition*. 1997;13:664-86.
9. Sheikh MS, Santa Ana CA, Nicar MJ. Gastrointestinal absorption of calcium from milk and calcium salts. *N Engl J Med*. 1987;317:532-6.
10. Schinke T, Schilling AF, Baranowsky A. Impaired gastric acidification negatively affects calcium homeostasis and bone mass. *Nat Med*. 2009;15:674-82.
11. Yang YX, Lewis JD, Epstein S. Long-term proton pump inhibitor therapy and risk of hip fracture. *JAMA*. 2006;296:2947-53.
12. Chonan O, Takahashi R, Yasui H. Effect of L-lactic acid on calcium absorption in rats fed omeprazole. *J Nutr Sci Vitaminol*. 1998; 44:473-81.
13. Chonan O, Takahashi R, Yasui H. Effect of L-lactic acid on the absorption of calcium in gastrectomized rats. *J Nutr Sci Vitaminol*. 1998; 44:869-75.
14. Goerss JB, Kim CH, Atkinson EJ. Risk of fractures in patients with pernicious anemia. *J Bone Miner Res*. 1992;7:573-9.
15. Graziani G, Como G, Badalamenti S. Effect of gastric acid secretion on intestinal phosphate and calcium absorption in normal subjects. *Nephrol Dial Transplant*. 1995;10:1376-80.
16. Graziani G, Badalamenti S, Como G. Calcium and phosphate plasma levels in dialysis patients after dietary Ca-P overload. Role of gastric acid secretion *Nephron*. 2002;91:474-9.
17. Hardy P, Sechet A, Hottelart C. Inhibition of gastric secretion by omeprazole and efficiency of calcium carbonate on the control of hyperphosphatemia in patients on chronic hemodialysis. *Artif Organs*. 1998;22:569-73.

18. O'Connell MB, Madden DM, Murray AM. Effects of proton pump inhibitors on calcium carbonate absorption in women: a randomized crossover trial. *Am J Med.* 2005;118:778-81.
19. Insogna KL. The effect of proton pump-inhibiting drugs on mineral metabolism. *Am J Gastroenterol.* 2009;104(Supl 2):S2-4.
20. Abrams SA. Using stable isotopes to asses mineral absorption and utilization by children. *Am J Clin Nutr.* 1999;70:955-64.
21. Hansen KE, Jones AN, Lindstrom MJ. Do proton pump inhibitors decrease calcium absorption? *J Bone Miner Res.* 2010;25: 2510-19.
22. Wright MJ, Sullivan RR, Gaffney-Stomberg E. 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.
23. Esplugues JV. A pharmacological approach to gastric acid inhibition. *Drugs.* 2005;65(Supl 1):7-12.
24. Yuan FL, Li X, Lu WG. The vacuolar ATPase in bone cells: a potential therapeutic target in osteoporosis. *Mol Biol Rep.* 2010;37: 3561-66.
25. Wu H, Xu G, Li YP. Atp6v0d2 is an essential component of the osteoclast-specific proton pump that mediates extracellular acidification in bone resorption. *J Bone Miner Res.* 2009;24:871-85.
26. Geng W, Hill K, Zerwekh JE. Inhibition of osteoclast formation and function by bicarbonate: Role of soluble adenylyl cyclase. *J Cell Physiol.* 2009;220:332-40.
27. Mizunashi K, Furukawa Y, Katano K. Effect of omeprazole, an inhibitor of H⁺,K⁽⁺⁾-ATPase, on bone resorption in humans. *Calcif Tissue Int.* 1993;53: 21-5.
28. Rzeszutek K, Sarraf F, Davies JE. Proton pump inhibitors control osteoclastic resorption of calcium phosphate implants and stimulate increased local reparative bone growth. *J Craniofac Surg.* 2003;14:301-7.
29. Sheraly AR, Lickorish D, Sarraf F. Use of gastrointestinal pump inhibitors to regulate osteoclast-mediated resorption of calcium phosphate cements in vivo. *Curr Drug Deliv.* 2009;6:192-8.
30. 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.
31. Targownik LE, Lix LM, Metge CJ. Use of proton pump inhibitors and risk of osteoporosis-related fractures. *CMAJ.* 2008;179:319-26.
32. Yu EW, Blackwell T, Ensrud KE. Acid-suppressive medications and risk of bone loss and fracture in older adults. *Calcif Tissue Int.* 2008;83:251-9.

33. Corley DA, Kubo AI, Zhao W. Proton pump inhibitors and histamine-2 receptor antagonists are associated with hip fracture among at-risk patients. *Gastroenterology*. 2010;139:93-101.
34. Gray SL, LaCroix AZ, Larson J. Proton pump inhibitors use, hip fracture and change in bone mineral density in postmenopausal women. *Arch Int Med*. 2010;170:765-71.
35. Laine L. Proton pump inhibitors and bone fractures? *Am J Gastroenterol*. 2009;104(Suppl 2):S21-6.
36. Grisso JA, Kelsey JL, O'Brien LA. Risk factors for hip fracture in man. *Am J Epidemiol*. 1997;145:786-93.
37. Schoofs MW, Van der Klift M, Hofman A. Thiazide diuretics and the risk of hip fracture. *Ann Intern Med*. 2003;139:476-82.
38. Van Staa TP, Leufkens HG, Abenham L. Use of oral corticosteroids and risk of fractures. *J Bone Miner Res*. 2000;15:993-1000.
39. Kanis JA, Borgstrom F, De Laet C. Assessment of fracture risk. *Osteoporos Int*. 2005;16:581-9.
40. Kaye JA, Jick H. Proton pump inhibitors use and risk of hip fractures in patients without major risk factors. *Pharmacotherapy*. 2008;28:951-9.
41. Bodmer M, Meier C, Kraenzlin ME. Proton pump inhibitors and fracture risk: true effector residual confounding? *Drug Saf*. 2010;33: 843-52.
42. Ye X, Liu H, Wu C. Proton pump inhibitors therapy and risk of hip fracture: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2011;23:794-800.
43. Yu EW, Bauer SR, Bain PA. Proton pump inhibitors and risk of fractures: a meta-analysis of 11 international studies. *Am J Med*. 2011; 124:519-26.
44. Eom CS, Park SM, Myung SK. Use of acid-suppressive drugs and risk of fracture: a meta-analysis of observational studies. *Ann Fam Med*. 2011;9:257-67.
45. Ngamruengphong S, Leontiadis GI, Radhi S. Proton pump inhibitors and risk of fracture: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Am J Gastroenterol*. 2011;106:1209-18.
46. Kwok CS, Yeong JK, Loke YK. Meta-analysis: risk of fractures with acid-suppressing medication. *Bone*. 2011;48:768-76.
47. Fraser LA, Leslie WD, Targownik LE. The effect of proton pump inhibitors on fracture risk: report from the Canadian Multicenter Osteoporosis Study. *Osteoporos Int*. 2013;24:1161-8.
48. Targownik LE, Lix LM, Leung S. Proton-pump inhibitor use is not associated with osteoporosis or accelerated bone mineral density loss. *Gastroenterology*. 2010;138:896-904.

49. Wainwright SA, Marshall LM, Ensrud KE. Hip fracture in women without osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90:2787-893.
50. Kocher MS, Kasser JR. Osteopetrosis. *Am J Orthop.* 2003;32:222-8.
51. McGowan B, Bennett K, Barry M. Prescribing of antiosteoporotic therapies following the use of proton pump inhibitors in general practice. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2010;19:763-9.
52. Lee J, Youn K, Choi NK. A population-based case-control study: proton pump inhibition and risk of hip fracture by use of bisphosphonate. *J Gastroenterol.* 2013 Jan 11.

Recibido: 30 de julio 2013.

Aprobado: 20 de agosto 2013.

Dr. *Miguel Marti-Cabrera*. Departamento de Farmacología. Facultad de Medicina y Odontología. Universidad de Valencia. Correo electrónico: juan.v.esplugues@uv.es