



bg

Ús prolongat d'inhibidors de la bomba de protons (IBP) i risc de fractures

Els inhibidors de la bomba de protons (IBP) són àmpliament prescrits, i molts pacients els reben de manera crònica. A Catalunya aproximadament un 10% de la població general rep aquests fàrmacs (vegeu la fig. 1). Tot i que els IBP són ben tolerats a curt termini, en els darrers anys alguns estudis han revelat diversos efectes adversos greus associats al seu ús prolongat (vegeu el Quadre). Aquests resultats obliguen a replantejar-ne la relació benefici-risc a llarg termini.

En els assaigs clínics controlats amb placebo, no s'hi va registrar augment del risc de fractura de coll de fèmur, de canell o vertebral associat a l'ús d'aquests fàrmacs. Generalment, aquests assaigs van durar sis mesos com a màxim. D'altra banda, diversos estudis observacionals han mostrat que aquests fàrmacs presos durant períodes prolongats incrementen el risc de fractura osteoporòtica.

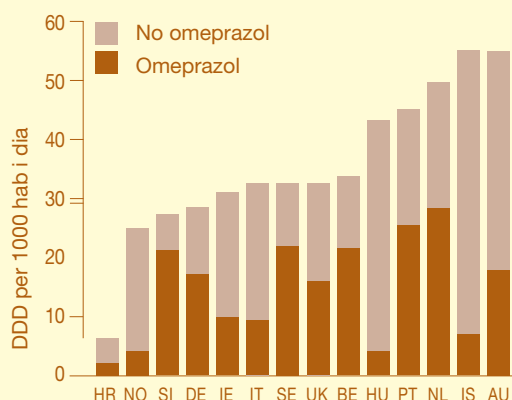
Atès que l'ús d'IBP ha augmentat enormement en els darrers anys, que es concentra en les perso-

nes d'edat avançada, que és generalment de llarga durada (sovint de per vida) i que s'associa amb freqüència a l'ús d'altres fàrmacs (AINE, anticoagulants, antiagregants plaquetaris, bisfosfonats), els assaigs clínics no ens aporten prou informació, i cal examinar dades observacionals sobre exposicions més prolongades obtingudes en les condicions habituals d'ús d'aquests fàrmacs.

El risc de fractura associat a l'ús crònic d'IBP ha estat avaluat en nombrosos estudis. A la taula 1 s'hi resumeixen els resultats de 13 estudis epidemiològics (set de casos i controls i sis de cohorts) publicats sobre aquesta qüestió. En resum, en el conjunt d'estudis s'hi va observar el següent:

- En dotze s'hi va registrar un **augment del risc de fractura** associat a l'ús d'IBP^{1-3,5-13}. En un no s'hi va registrar associació entre ús d'IBP i fractura;⁴ s'hi havien exclòs les persones amb factors de risc importants de fractura.
- L'exposició a IBP va durar entre 1 i 12 anys, segons l'estudi.

Figura 1. Consum d'IBP a diversos països. A Catalunya el 2008 va ser de gairebé 100 DDD per 1.000 habitants i dia, el triple que el d'Itàlia, Suècia o Regne Unit.



Estudis recents indiquen que els IBP poden augmentar el risc de:¹

- **Fractures** relacionades amb l'osteoporosi²
- **Diarrea** per *Clostridium difficile*^{3,4}
- **Pneumònia** bacteriana (també s'hi han implicat els antihistamínics H₂)⁵
- **Hipomagnesèmia** refractària, que pot cursar amb símptomes com rampes musculars, debilitat, irritabilitat, confusió, o fins i tot tetània, arítmies i convulsions⁶
- **Hipersecreció àcida** de rebot en suspendre'ls
- **Nefritis tubulointersticial**

¹ Roulet L, Vernaz N, Giostra E, Gasche Y, Desmeules J. Rev Med Interne 2012;33:439-45.

² Butll Groc 2009;22:1-2.

³ Janarthanan S, Ditah I, Adler DG, Ehrnpreis MN. Am J Gastroenterol 2012;107:1001-10.

⁴ Kwok CS, Arthur AK, Anibueze CI, Singh S, Cavallazzi R, Loke YK. Am J Gastroenterol 2012;107:1011-19.

⁵ Prescrire Int 2012;21:210-12.

⁶ Butll Farmacovigilància Catalunya 2011;9:5-6.

- L'augment del risc de fractura va ser observat sobretot en **persones d'edat més avançada**.
- En cinc estudis s'hi va registrar un risc més elevat associat a **dosís** més altes d'IBP.^{2,5-7,10}
- En tres estudis s'hi va registrar un risc proporcional a la **durada** de l'exposició.^{2,3,5}
- En un dels estudis s'hi va avaluar una cohort de pacients tractats amb **bisfosfonats**, un 20% dels quals prenen també un IBP.¹⁰ S'hi va observar que l'ús de bisfosfonats no mitiga l'augment del risc de fractura amb els IBP. De fet, un altre estudi observacional va mostrar que, en pacients d'edat avançada tractats amb alendronat, l'ús concomitant d'un IBP s'associava a una pèrdua, dependent de la dosi, de l'efecte protector de fractura de maluc del bisfosfonat.¹⁴ Els autors van concloure que per als pacients tractats amb bisfosfonats

no s'haurien d'utilitzar IBP per al tractament de molèsties digestives.

- Tot i que l'ús d'**antihistamínics H₂** no s'ha associat de manera clara a un augment significatiu del risc de fractura, quan es consideraven només els estudis amb els mètodes de més alta qualitat i s'ajustava per almenys cinc variables, s'hi observava un lleuger increment del risc.

Possibles mecanismes

No es coneix el mecanisme exacte pel qual els IBP poguessin incrementar el risc de fractura. Quan s'ha examinat, no s'ha vist que els IBP disminueixin la densitat mineral òssia (DMO).⁶⁻⁸ Com a possibles mecanismes, s'han suggerit la

Taula 1. Risc de fractura atribuïble als inhibidors de la bomba de protons (IBP): revisió sistemàtica de les publicacions.

Estudi (referència)	Mètode	Població estudiada i font de dades	Resultats referents a IBP: risc relatiu (IC95%)
Vestergaard et al, 2006 ¹	Estudi de casos i controls de base poblacional	124.655 casos amb fractura 373.962 controls aparellats per edat i sexe Totes les edats (mitjana 43 anys) Base de dades de salut de Dinamarca (Denmark Health Database)	Ús d'IBP en el darrer any: ^a • Qualsevol fractura: OR=1,18 (1,12-1,43) • Fractura de maluc: OR=1,45 (1,28-1,65) • Fractura vertebral: OR=1,60 (1,25-2,04) • Fractura de canell: OR=0,95 (0,82-1,11) • Qualsevol fractura: OR=1,18 (1,12-1,43) • No es va registrar relació dosi-resposta (dosís expressades en DDD)
Yang et al, 2006 ²	Estudi niat de casos i controls	13.556 casos amb fractura 135.386 controls aparellats per sexe, edat i durada del seguiment Edat ≥ 50 anys (mitjana 77 anys) GPRD (General Practice Research Database), Regne Unit	• Fractura de coll de fèmur:^b IBP >1 any, OR=1,44 (1,30-1,59) • El risc va ser més alt amb dosís més altes (>1,75 dosís al dia) i amb durada >1 any: OR=2,65 (1,80-3,90) • El risc va ser més alt amb una durada d'ús més llarga: ▪ 1 any: OR=1,22 (1,15-1,30) ▪ 4 anys: OR=1,59 (1,39-1,80)
Targownik et al, 2008 ³	Estudi niat de casos i controls	15.792 casos amb fractura 47.289 controls aparellats per edat, sexe, ètnia i comorbiditat Edat ≥ 50 anys (60% >70 anys) PHRDR (Population Health Research Data Repository), Manitoba, Canadà	• Fractura de coll de fèmur, de canell o vertebral després de ≥ 7 anys:^c OR=1,92 (1,16-3,18) • El risc de fractura de coll de fèmur va augmentar amb la durada de l'exposició: ▪ ≥ 5 anys: OR=1,62 (1,02-2,58) ▪ ≥ 6 anys: OR=2,49 (1,33-4,67) ▪ ≥ 7 anys: OR=4,55 (1,68-12,29)
Kaye & Jick, 2008 ⁴	Estudi niat de casos i controls	1.098 casos amb fractura 10.923 controls aparellats per edat, sexe, data index i temps al registre de la GPRD Edat: 50-79 anys GPRD	• Fractura de coll de fèmur:^d RR=0,90 (0,70-1,11) (es van excloure de l'anàlisi els pacients amb risc elevat de fractura) • No es va registrar increment del risc associat al nombre de prescripcions d'IBP
Corley et al, 2010 ⁵	Estudi niat de casos i controls	33.752 casos amb fractura 130.471 controls aparellats per edat, sexe, raça/ètnia i durada d'afiliació Edat ≥ 18 anys (80% >50 anys) KPNC (Kaiser Permanente Northern California)	• Fractura de maluc després de ≥2 anys d'IBP més un altre factor de risc:^e OR=1,30 (1,21-1,39) • El risc va disminuir després de 3 a 5 anys de suspendre'ls: OR=1,09 (0,64-1,85) • El risc va augmentar amb la dosí d'IBP: per a 1,5 comprimits al dia, OR=1,41 (1,21-1,64) • Es va registrar més increment del risc associat a més durada de l'exposició: per a ≥10 anys, OR=1,85 (1,41-2,43)
Pouwels et al, 2010 ⁶	Estudi de casos i controls	6.763 casos amb fractura de coll de fèmur 26.341 controls aparellats per edat, sexe i regió geogràfica Edat ≥ 18 anys (mitjana: 75 anys) Base administrativa de dades de facturació PHARMO (Països Baixos)	• Dispensació d'un IBP en el darrer mes i fractura de fèmur o de coll de fèmur: OR=1,20 (1,04-1,40) • El risc^f es va atenuar amb una durada d'ús més llarga: ▪ ≤3 mesos: OR=1,26 (0,94-1,68) ▪ 3 mesos a un any: OR=1,31 (0,97-1,35) ▪ 13-36 mesos: OR=1,18 (0,92-1,52) ▪ >36 mesos: OR=1,09 (0,81-1,47) • El risc de fractura de maluc va ser més alt en els tractats amb la dosi més alta ▪ >1,75 DDD: OR=1,35 (1,02-1,77)

Chiu et al, 2010 ⁷	Estudi niat de casos i controls	1.241 casos de fractura de maluc 1.241 controls aparellats per edat, sexe i data índex Adults > 50 anys (mitjana 75 anys) NHIP (<i>National Health Insurance Programme, Base de dades d'Investigació de la Seguretat Social de Taiwan</i>)	Risc de fractura de maluc: OR=1,69 (1,35-2,11) El risc ^a va augmentar amb la dos i de l'exposició: • ≤28 DDD: OR=1,04 (0,73-1,49) • 29-70 DDD: OR=1,67 (1,11-2,51) • >70 DDD: OR=2,51 (1,77-3,55)
Gray et al, 2010 ⁸	Estudi de cohorts de 7,8 anys de seguiment promig	2.731 exposades a IBP i 127.756 no exposades Dones postmenopàusiques de 50-79 anys (mitjana 63 anys) Estudi observacional de la WHI o assaig clínic de la WHI (<i>Women's Health Initiative Observational Study/Women's Health Initiative Clinical Trials</i>)	• Qualsevol fractura: ^h HR=1,25 (1,15-1,36) • Fractura de maluc: HR=1,00 (0,71-1,40) • Fractura vertebral: HR=1,47 (1,18-1,82) • Fractura de canell: HR=1,26 (1,05-1,51) • No es va registrar relació consistent amb la durada de l'ús
Yu et al, 2008 ⁹	Estudi de dues cohorts prospectives Dones: 7,6 anys de seguiment promig Homes: 5,6 anys de seguiment promig	5.339 dones postmenopàusiques (4.574 no exposades a IBP i 234 exposades) 5.755 homes (4.920 no exposats a IBP i 487 exposats) Edat ≥ 65 anys (mitjana dones 80, homes 74) MrOS/SOF (<i>Osteoporotic fractures in Men Study/Study of Osteoporotic Fractures</i>)	• Fractura de coll de fèmur: ⁱ ▪ Dones: HR=1,16 (0,80-1,67) ▪ Homes: HR=0,62 (0,26-1,44) • Fractura no vertebral: ▪ Dones: HR=1,34 (1,10-1,64) ▪ Homes: HR=1,21 (0,91-1,62)
De Vries et al, 2009 ¹⁰	Estudi retrospectiu de cohorts (3,5 anys de seguiment promig)	234.144 exposats a IBP 166.798 exposats a antihistamínics H ₂ (21.240 exposats a IBP i antiH ₂) 67.309 exposats a bisfosfonats Edat ≥ 40 anys GPRD britànica	Ús actual d'IBP: ^j • Qualsevol fractura: RR=1,15 (1,10-1,20) • Fractura de coll de fèmur: RR=1,22 (1,10-1,37). El risc va augmentar amb dosis més altes: RR=1,45 (1,06-1,99) • Fractura vertebral: RR=1,40 (1,11-1,78) Ús concomitant d'IBP i bisfosfonats: • Qualsevol fractura: RR=1,08 (1,01-1,16) • Fractura de coll de fèmur: RR=1,24 (1,08-1,42)
Roux C et al, 2009 ¹¹	Estudi prospectiu de cohorts (6 anys de seguiment promig)	Dones postmenopàusiques de 55-79 anys (mitjana 66) 61 exposades a IBP 1.150 no exposades OPUS (<i>Osteoporosis and Ultrasound Study</i>)	Ús d'omeprazol en el darrer any: ^k • Fractura de maluc RR=0,57 (0,07-4,44) • Fractura vertebral RR=3,10 (1,14-8,44)
Khalili, 2012 ¹²	Estudi prospectiu de cohorts	Dones postmenopàusiques 5.341 exposades a IBP 74.558 no exposades Estudi observacional del Nurses' Health Study	L'exposició continuada durant ≥2 anys va augmentar el risc: HR=1,36 (1,13-1,63) • El risc ^l va augmentar amb la durada de l'ús (p de tendència<0,01): ▪ ≤2 anys: OR=1,36 (1,12-1,65) ▪ ≤4 anys: OR=1,42 (1,05-1,93) ▪ 6-8 anys: OR=1,54 (1,03-2,31) • Hàbit de fumar: ▪ fumadores: OR=1,51 (1,20-1,91) ▪ no fumadores: OR=1,06 (0,77-1,46)
Fraser, 2012 ¹³	Estudi prospectiu de cohorts de base poblacional (10 anys de seguiment promig)	261 exposats a IBP 9.162 no exposats a IBP CaMos (<i>Canadian Multicenter Osteoporosis</i>)	L'ús d'IBP es va associar a un augment del risc de qualsevol fractura: ^m • HR=1,40 (1,11-1,77)

^{a-m} A l'Annex s'hi pot consultar informació més detallada

hipoclorhídria induïda pels IBP i la conseqüent disminució de l'absorció de calci, un possible **efecte directe** sobre la mineralització òssia, i el **dèficit de vitamina B12** amb l'ús prolongat d'IBP que donaria lloc a neuropatia perifèrica i augmentaria així el risc de caigudes. També s'ha suggerit que la **hipomagnesèmia** associada a l'ús d'IBP podria predisposar de manera independent al risc de fractures, perquè el dèficit de magnesi dóna lloc a hipoparatiroidisme i hipocalcèmia.¹⁵

Interaccions farmacològiques

Els IBP poden participar en interaccions farmacològiques per diferents mecanismes. D'una

banda, en augmentar el pH gàstric, poden disminuir l'absorció d'alguns medicaments, com itraconazol, micofenolat mofetil, antiretrovirals o dabigatran. Per l'altra, molts IBP són metabolitzats pel CYP3A4 i 2C19; a la vegada són inhibidors del CYP2C19¹⁶ i poden reduir l'eficàcia de fàrmacs metabolitzats per aquest isoenzim, com el clopidogrel, tot i que la rellevància d'aquesta interacció és motiu de controvèrsia.¹⁷

Sobreutilització

Els IBP es prescriuen en ocasions de manera inadequada durant períodes prolongats a pacients polimedicats, sense factors de risc, o per a molèsties inespecífiques.¹⁸

Cal recordar que per a la prevenció de l'úlcera gastroduodenal els IBP estarien indicats en els pacients tractats amb AINE i que tenen algun factor de risc addicional, com l'edat avançada (més de 70 anys), l'antecedent de malaltia ulcerosa o d'hemorràgia digestiva, l'ús concomitant d'anticoagulants orals, antiagregants plaquetaris o corticoides per via oral, o la presència de malaltia cardiovascular avançada.

El 2008 hi havia a Catalunya unes 470.000 persones de més de 65 anys tractades diàriament amb IBP. Des d'aleshores el consum ha augmentat. Amb un risc atribuïble (increment de la incidència) de 2,2 per 1.000 tractats i any,² el nombre de víctimes de fractura de fèmur atribuïbles a IBP seria de poc més de 1.000 a l'any, un 11% de les 9.200 fractures de fèmur anuals a Catalunya.

Conclusions

Els IBP són fàrmacs generalment ben tolerats quan es prenen durant unes setmanes. No obstant, quan es prenen durant períodes prolongats poden donar lloc a efectes indesitjats greus, com fractura, diarrea per *Clostridium difficile*, pneumònia i hipomagnesèmia.

Els resultats de nombrosos estudis en grans poblacions (en total més d'1,5 milions de persones) indiquen que l'ús d'IBP augmenta el risc de fractura. Tot i que aquest augment és modest, atesa l'alta prevalença de l'ús crònic d'IBP, el nombre anual de víctimes pot tenir un important impacte sanitari. Amb un increment del risc de 2,2 per 1.000 exposats i any, a Ca-

talunya el nombre anual de fractures de coll de fèmur atribuïbles a la presa d'IBP seria de l'ordre d'un miler.

Aquests riscos justifiquen que no es trivialitzi l'ús d'aquests fàrmacs. Caldria revisar-ne l'ús per a la protecció gàstrica, reavaluar de manera periòdica la necessitat de continuar el tractament amb un IBP en cada pacient, i utilitzar-los només quan els efectes beneficiosos esperats superin clarament els possibles riscos.

Bibliografia

- 1 Vestergaard P, Rejnmark L, Mosekilde L. *Calcif Tissue Int* 2006;79:76-83.
- 2 Yang YX, Lewis JD, Epstein S, Metz DC. *JAMA* 2006;296:2947-53.
- 3 Targownik LE, Lix LM, Metge CJ, Prior HJ, Leung S, Leslie WD. *CMAJ* 2008;179:319-26.
- 4 Kaye JA, Jick H. *Pharmacotherapy* 2008;28:951-59.
- 5 Corley DA, Kubo A, Zhao W, Quesenberry C. *Gastroenterology* 2010;139:93-101.
- 6 Pouwels S, Lalmohamed A, Souverein P, Cooper C, Veldt BJ, Leufkens HG, et al. *Osteoporos Int* 2011;22:903-10.
- 7 Chiu H-F, Huang Y-W, Chang C-C, Yang C-Y. *Pharmacoepidemiol Drug Safety* 2010;19:1131-36.
- 8 Gray SL, LaCroix AZ, Larson J, Robbins J, Cauley JA, Manson JE, et al. *Arch Intern Med* 2010;170:765-71.
- 9 Yu EW, Blackwell T, Ensrud KE, Hillier TA, Lane NE, Orwoll E, Bauer DC, et al. *Calcif Tissue Int* 2008;83:251-59.
- 10 De Vries F, Cooper AL, Cockle SM, van Staa TP, Cooper C. *Osteoporos Int* 2009;20:1989-98.
- 11 Roux C, Briot K, Gossec L, Kolta S, Blenk T, Felsenberg D, Reid DM, Eastell R, Glüer CC. *Calcif Tissue Int* 2009;84:13-9.
- 12 Khalili H, Huang ES, Jacobson BC, Camargo CA, Feskanich D, Chan AT. *BMJ* 2012;344:e372.
- 13 Fraser LA, Leslie WD, Targownik LE, Papaioannou A, Adachi JD; CaMos Research Group. *Osteoporos Int* 2012; Aug 14.
- 14 Abrahamsen B, Eiken P, Eastell R. *Arch Intern Med* 2011;171:998-1003.
- 15 Yu EW, Bauer SR, Bain PA, Bauer DC. *Am J Med* 2011;124:519-26.
- 16 Buttl Groc 1999;12:9-11.
- 17 Buttl Groc 2008;21:13-16.
- 18 Sacylite. *Bol Inform Ter* 2010;2:1-6.

Director Joan-Ramon Laporte. **Redactora en cap** Montserrat Bosch.

Comitè de redacció C Aguilera, M Bosch, I Danés, R Llop.

Comitè editorial A Agustí, C Asensio, JM Castel, G Cereza, A Figueras, I Fuentes, L Ibáñez, D Rodríguez, X Vidal.

Fundació Institut Català
de Farmacologia



© Fundació Institut Català de Farmacologia. Hospital Universitari Vall d'Hebron, P Vall d'Hebron 119-129, 08035 Barcelona. Tel. 93 428 30 29. Fax 93 489 41 09. www.icf.uab.cat. La Fundació Institut Català de Farmacologia és independent dels laboratoris farmacèutics i de les administracions sanitàries. No té finalitats de lucre i promou un ús saludable dels medicaments.

Els articles i notes publicats a Butlletí Groc no poden ser utilitzats per a anuncis, publicitat o altra promoció de vendes, ni poden ser reproduïts sense autorització escrita.

ISSN 0214-1922 - Dipòsit legal: B-20.962-88

Les peticions de subscripció d'estudiants, que són gratuïtes, s'han de dirigir a la Fundació Institut Català de Farmacologia (envieu-nos document acreditatiu).



Centre Col·laborador de l'OMS
per a la Recerca i la Formació
en Farmacoepidemiologia



Hay una versión de este boletín en castellano. Si desea recibir información de manera regular en castellano, comuníquelo a la Fundació Institut Català de Farmacologia.