

Los inhibidores de la bomba de protones y los antagonistas de los receptores de la histamina-2 ¿se asocian a mayor riesgo de fracturas en diálisis?

Vangala C, Niu J, Lenihan CR, Mitch WE, Navaneethan SD, Winkelmayr WC. Proton Pump Inhibitors, Histamine-2 Receptor Antagonists, and Hip Fracture Risk among Patients on Hemodialysis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2018;13:1534-41.

Análisis crítico: **Marta Arias, Lida Rodas**

Servicio de Nefrología y Trasplante Renal. Hospital Clínic. Barcelona

NefroPlus 2019;11(1):53-56

© 2019 Sociedad Española de Nefrología. Servicios de edición de Elsevier España S.L.U.

■ Tipo de diseño y seguimiento

- Estudio caso-control retrospectivo con datos obtenidos del USRDS (United States Renal Data System) entre 2006 y 2014.

A cada caso se le asignaron 10 controles.

■ Ámbito



Pacientes en hemodiálisis en Estados Unidos.

■ Pacientes



Criterios de inclusión

- **Casos.** Fractura de cadera entre los años 2009-2014, cobertura farmacológica por Medicare (con objeto de limitar o eliminar la posibilidad de copago por medicamentos), > 3 meses en hemodiálisis, ≥ 3 años de cobertura farmacológica, edad > 18 años.
- **Controles.** No haber presentado fractura de cadera entre los años 2009-2014 o anterior, cobertura farmacológica por Medicare (con objeto de limitar o eliminar la posibilidad de copago por medicamentos), > 3 meses en hemodiálisis, ≥ 3 años de cobertura farmacológica, edad > 18 años.

Criterios de exclusión

Trasplante renal preventivo, falta de fecha de inicio de tratamiento con inhibidores de la bomba de protones (IBP), falta de datos demográficos preseleccionados, falta de informes médicos desde 1995 o posteriormente.

■ Variables de resultado

Variable principal

Determinar si el uso de IBP y de los antagonistas de los receptores de la histamina-2 (ARH-2) se asocia con fractura de cadera en pacientes con enfermedad renal crónica terminal (ERCT) en hemodiálisis en Estados Unidos. El consumo de IBP o ARH-2 debía estar registrado como mínimo 3 años antes del evento de fractura (*index date*).

Variables secundarias

Asociación de fractura de cadera con comorbilidades específicas (HTA [hipertensión arterial], diabetes, enfermedad coronaria, arritmia, AVC [accidente vascular cerebral], enfermedad reumatológica, osteoporosis, depresión, hábito tabáquico) o con otros fármacos (bifosfonatos, corticoides) que pueden favorecer su aparición.

■ Estadística

Análisis de regresión logística multivariable no ajustados y ajustados, para estimar asociaciones entre los casos de fractura de cadera (frente a control) y el consumo previo de IBP y de ARH-2. Las estimaciones de asociación se expresaron como *odds ratios* (OR) con intervalos de confianza (IC) del 95%. Se comparó no haber consumido con cualquier consumo, y los consumidores se catalogaron como bajos (< 20%), moderados (20-80%) o altos (> 80%) consumidores en los 3 años previos. Asimismo se analizaron potenciales interacciones por edad, sexo, raza, etnia e índice de masa corporal (IMC) y se realizó un análisis que excluyó a los pacientes que tenían consumo de ambos fármacos. Para el tratamiento de variables incompletas se utilizó el método de imputación múltiple mediante ecuaciones encadenadas. Los análisis se realizaron utilizando el *software* SAS (versión 9.3; SAS Institute Inc., Cary, Carolina del Norte) y StataMP (versión 14; StataCorp, College Station, Texas).

■ Promoción y conflicto de intereses

WCW es asesor o consultor de Akebia, Amgen, AstraZeneca, Bayer, Daichii-Sankyo, Relypsa, Vifor-Fresenius, Medical Care Renal Pharma y ZS Pharma (no relacionado con el tema de este manuscrito). SDN está en el comité independiente de adjudicación de ensayos clínicos patrocinado por Bayer y Boehringer Ingelheim (no relacionado con el tema de este manuscrito). El resto de autores no declaran conflicto de intereses.

■ RESULTADOS PRINCIPALES

Variable principal

Se identificaron 4.551 casos de fractura de cadera entre 2009 y 2014, y se seleccionaron 45.510 controles. Respecto a las variables demográficas, los casos eran en mayor número mujeres y de mayor edad que los controles, con una diferencia de 9,3 años, y con una proporción mayor de blancos no hispanos (el 40 frente al 25%). Los controles tenían un IMC más alto (28,4 frente a 26,7 kg/m²), y la proporción de obesos o severamente obesos fue mayor en este grupo. Los casos presentaron menor tiempo en diálisis (4,4 frente a 5,2 años) que los controles.

Los casos presentaron una mayor proporción de consumo de IBP antes de su evento de fractura de cadera (el 70 frente al 63%) comparados con los controles, y esta correlación fue significativa en cualquiera de los 3 grupos de consumo. Esta correlación no se pudo demostrar en el caso de ARH-2.

Variables secundarias

Comorbilidades. Los controles presentaron mayor proporción de casi todas las condiciones comórbidas. Respecto a otros fármacos que pudieran favorecer la aparición de fractura de cadera, un 30% de los casos presentó antecedentes de uso de esteroides, frente al 29% de los controles, mientras que un 4% de los casos había utilizado bifosfonatos, frente al 2% de los controles.

■ CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

Este estudio poblacional del registro americano de pacientes con ERC en hemodiálisis concluye que aproximadamente el 75% de la población que había tenido una fractura de cadera había consumido IBP en los 3 años previos. Comparado con controles de edad y sexo similares, se encontró una asociación estadísticamente significativa, y esta asociación se mantiene después del análisis multivariante. De manera contraria, no se identificó esta asociación con el uso de los ARH-2.

Esta asociación se confirma en estudios observacionales a gran escala en población general y se estima una OR de 1,44 (IC del 95%, 1,3-1,59) en relación con el consumo de IBP en el año previo a la fractura de cadera.

En especial, llama la atención al personal sanitario sobre la revisión de la necesidad del uso de IBP a largo plazo, ya que las guías clínicas no son concluyentes acerca de las recomendaciones en pacientes con ERCT.

■ COMENTARIO DE LOS REVISORES

Los IBP son medicamentos supresores de la secreción gástrica que actúan mediante la inhibición de H⁺/K⁺-ATPasa en las células parietales del cuerpo y el fondo gástrico; se difunden por las membranas de las células parietales hasta los canalículos, en los que el pH ácido induce la formación de una sulfonamida tetracíclica que se une covalentemente con los grupos sulfidrílo de los aminoácidos cisteína en la H⁺/K⁺-ATPasa, inactivándola irreversiblemente e inhibiendo la secreción ácida gástrica hasta que se sintetizan nuevas bombas de protones.

En ocasiones, es necesario que estos medicamentos se empleen durante un tiempo muy prolongado (durante varios meses e incluso años), para tratar enfermedades de carácter crónico o para prevenir lesiones del aparato digestivo en pacientes que toman ciertos medicamentos de forma continuada (p. ej., antiinflamatorios no esteroideos [AINE]). El uso de estos medicamentos desde hace más de 30 años ha permitido estudiar y conocer su perfil de seguridad en tratamientos largos y así se han valorado sus efectos adversos.

En 2010 se realizó un estudio de corte transversal que usó la Manitoba Bone Mineral Density Database con el fin de establecer la relación entre el uso crónico de IBP y la osteoporosis o la pérdida acelerada de densidad ósea, comparándola en el tiempo entre quienes usaban y no usaban IBP. Múltiples estudios coinciden en mostrar un escaso incremento en el riesgo de fracturas en la población general, con un aparente menor efecto en el riesgo de fracturas de columna, pero con heterogeneidad importante en sus resultados, y también una reducción en la mineralización del fémur, con incremento del riesgo de osteopenia y osteoporosis¹.

La explicación de los efectos de los IBP en la alteración de la sinergia osteoblasto-osteoclasto se realiza en estudios in vitro y se explica por la inhibición de los osteoclastos a través de una unión irreversible a su H⁺-ATPasa vacuolar. Estos cambios en la resorción ósea pueden explicar la persistencia de la susceptibilidad a las fracturas, a pesar de la falta de hallazgos en la DMO (densidad mine-

Tabla 1. Uso de inhibidores de la bomba de protones (IBP) y antagonistas del receptor de histamina-2 (ARH-2) en casos de fractura de cadera y controles

Supresor de ácido	Pauta	Casos (n = 4.551), n (%)	Controles (n = 45.510), n (%)	OR ajustada	p
IBP	No usados	1.347 (30)	16.773 (37)	1,00 (referente)	–
	Cualquier uso	3.204 (70)	28.737 (63)	1,19 (1,11-1,28)	0,001
ARH-2	No usados	3.429 (75)	35.011 (77)	1,00 (referente)	–
	Cualquier uso	1.122 (25)	10.499 (23)	1,02 (0,95-1,10)	0,54

OR: *odds ratio*.

ral ósea) o el diagnóstico de osteoporosis. No se han comprobado alteraciones en la resorción neta del calcio intestinal, pero es importante destacar que los pacientes con ERC tienen una alteración del equilibrio neto positivo de calcio².

En cuanto a la deficiencia de vitamina B₁₂, producida por la inhibición de la secreción ácida, presente tanto en pacientes con IBP como en pacientes tratados con ARH-2, podría aumentar el riesgo de caídas por alteraciones neurológicas o por interrumpir la remodelación ósea, al debilitar el colágeno por inhibición de los enlaces cruzados a través de hiperhomocisteinemia.

Los hallazgos de estudios realizados en ERCT, hechos con rigor, demuestran de manera consistente la asociación de osteoporosis y fracturas y la utilización de IBP, cuyas bases fisiopatológicas posibles ya se han comentado³.

Si se considera la evidencia experimental y la información derivada de los estudios epidemiológicos comentados en esta revisión, que relacionan de forma significativa el consumo prolongado de IBP en el paciente con ERC en hemodiálisis con un mayor riesgo de osteoporosis y, concretamente, con uno de sus desenlaces más temidos como es la fractura de cadera, hay que tener en cuenta que deben revisarse en la práctica clínica diaria las indicaciones correctas de los IBP, especialmente en los adultos mayores (erradicación de *Helicobacter pylori*, ERGE [enfermedad por reflujo gastroesofágico], profilaxis de úlceras por AINE, etc.), y no utilizar dosis o duraciones superiores a las necesarias para mejorar los síntomas. Recientemente se documentó que en los adultos mayores en hemodiálisis los IBP formulados no tenían indicación en el 30% de ellos. La información disponible sobre IBP osteoporosis-fractura no justifica suspender los IBP o modificar sus dosis cuando esté indicado, pero requiere de una reevaluación continua de su indicación clínica en nuestra población de pacientes⁴.

■ CONCLUSIONES DE LOS REVISORES

Esta revisión clínica alerta sobre la necesidad de revisión del uso prolongado de los IBP en la población de pacientes en hemodiálisis, dado el riesgo aumentado de fracturas encontrado en una población en la que ya de por sí está elevado.

■ CLASIFICACIÓN

Tema: Hemodiálisis

Subtema: Osteodistrofia renal

Tipo de artículo: Prevención

Palabras clave: Fractura de cadera. Inhibidores de la bomba de protones. Antagonistas del receptor H2. Seguridad

NIVEL DE EVIDENCIA: Alto

GRADO de RECOMENDACIÓN: Fuerte

Conflicto de intereses

Las Dras. Marta Arias y Lida Rodas declaran que no tienen conflictos de interés.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Kwok CS, Yeong JK, Loke YK. Meta-analysis: risk of fractures with acid-suppressing medication. *Bone*. 2011;48:768-76.
2. Yang YX, Lewis JD, Epstein S, Metz DC. Long-term proton pump inhibitor therapy and risk of hip fracture. *JAMA*. 2006;296:2947-53.
3. Zhou B, Huang Y, Li H, Sun W, Liu J. Proton-pump inhibitors and risk of fractures: An update meta-analysis. *Osteoporos Int*. 2016;27:339-47.
4. Costa-Rodrigues J, Reis S, Teixeira S, Lopes S, Fernandes MH. Dose-dependent inhibitory effects of proton pump inhibitors on human osteoclastic and osteoblastic cell activity. *FEBS J*. 2013;280:5052-64.