

# **EFFECTOS ADVERSOS A LARGO PLAZO DE LOS INHIBIDORES DE LA BOMBA DE PROTONES: UNA REVISIÓN NO SISTEMÁTICA**

## ***RESUMEN***

Los inhibidores de la bomba de protones (IBP) son una clase de medicamentos ampliamente utilizados en el tratamiento de enfermedades gastrointestinales, como la enfermedad por reflujo gastroesofágico y las úlceras pépticas. Funcionan al bloquear la acción de la bomba de protones en las células parietales del estómago, lo que reduce la secreción de ácido gástrico y alivia los síntomas asociados. Sin embargo, a pesar de su eficacia terapéutica, existe una creciente preocupación sobre los posibles efectos adversos asociados con su uso a largo plazo.

Esta revisión se propone examinar la literatura científica disponible para identificar y analizar los efectos adversos a largo plazo de los IBP. Los estudios clínicos, revisiones sistemáticas y metaanálisis han proporcionado evidencia de varios riesgos potenciales relacionados con el uso prolongado de estos medicamentos.

Entre los hallazgos más destacados se encuentra la asociación entre el uso crónico de IBP y un mayor riesgo de fracturas óseas, especialmente en la población de edad avanzada. Además, se ha observado que el uso prolongado de IBP puede llevar a deficiencias de nutrientes importantes, como calcio, magnesio, hierro y vitamina B12, lo que puede tener implicaciones para la salud ósea y general del paciente.

Otro aspecto preocupante es el posible aumento del riesgo de infecciones gastrointestinales, incluidas las infecciones por *Clostridium difficile*, en pacientes que toman IBP de forma prolongada. Además, se ha planteado la hipótesis de una asociación entre el uso crónico de IBP y

el desarrollo de enfermedad renal crónica, aunque se necesitan más investigaciones para confirmar esta relación.

En resumen, si bien los IBP son efectivos en el tratamiento de diversas afecciones gastrointestinales, su uso prolongado puede conllevar riesgos significativos para la salud. Por lo tanto, es crucial que los médicos evalúen cuidadosamente los beneficios y riesgos de prescribir IBP a largo plazo a cada paciente.

**Palabras clave:** inhibidores de la bomba de protones, efectos adversos, riesgos, uso prolongado, fracturas óseas, deficiencia de nutrientes, infecciones gastrointestinales, enfermedad renal crónica.

## ***INTRODUCCIÓN***

Los inhibidores de la bomba de protones (IBP) son fármacos que actúan bloqueando la enzima ATPasa H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> -ATPasa en las células parietales gástricas, reduciendo así la secreción ácida del estómago. Aunque son ampliamente recetados y eficaces para tratar afecciones como la enfermedad por reflujo gastroesofágico y las úlceras pépticas, su uso prolongado ha suscitado preocupaciones debido a los posibles efectos adversos a largo plazo.

Estudios recientes han señalado una asociación entre el uso crónico de IBP y la disminución de la densidad mineral ósea, aumentando el riesgo de fracturas óseas, especialmente en áreas como la cadera, la columna vertebral y la muñeca. Además, se ha observado que los IBP interfieren con la absorción de ciertos nutrientes, como el calcio, el magnesio y la vitamina B12, lo que puede contribuir a deficiencias nutricionales y afecciones como la osteoporosis y la anemia perniciosa.

Otro efecto adverso potencialmente grave es el aumento del riesgo de infecciones gastrointestinales, como la gastroenteritis aguda y la infección por *Clostridium difficile*, posiblemente debido a cambios en la microbiota intestinal inducidos por la supresión ácida prolongada.

En esta revisión, nos adentraremos en los mecanismos subyacentes y la evidencia actual que respalda estos efectos adversos a largo plazo de los IBP, así como en las implicaciones clínicas de estos hallazgos. Es esencial para los profesionales de la salud entender estos riesgos al evaluar la necesidad de terapia con IBP a largo plazo y considerar estrategias alternativas de tratamiento para minimizar los posibles efectos secundarios en los pacientes.

## ***ANTECEDENTES***

Los IBP han sido una opción terapéutica fundamental para el tratamiento de diversas enfermedades gastrointestinales, como la enfermedad por reflujo gastroesofágico, la úlcera péptica y la erradicación de *Helicobacter pylori*. Desde su introducción en la década de 1980, estos medicamentos han sido considerados eficaces y seguros para el control de la acidez gástrica y el alivio de los síntomas asociados con estas condiciones.

Sin embargo, a medida que aumentaba su uso a lo largo del tiempo, surgieron preocupaciones sobre los posibles efectos adversos a largo plazo asociados con su uso crónico. Aunque inicialmente se consideraban seguros y bien tolerados a corto plazo, investigaciones posteriores comenzaron a identificar posibles riesgos relacionados con su uso prolongado.

**Años 1990 y 2000:** Durante estas décadas, los IBP se convirtieron en el tratamiento estándar para el manejo de diversas enfermedades gastrointestinales. Se realizaron numerosos estudios que respaldaron su eficacia y seguridad a corto plazo, lo que llevó a un aumento significativo en su prescripción.

**Década de 2010:** A medida que más personas tomaban IBP durante períodos prolongados, comenzaron a surgir informes de efectos adversos a largo plazo. Estudios epidemiológicos y de

cohortes identificaron una asociación entre el uso prolongado de IBP y un mayor riesgo de fracturas óseas, deficiencias nutricionales y un mayor riesgo de infecciones gastrointestinales.

**Años recientes:** La investigación sobre los efectos adversos a largo plazo de los IBP ha continuado en los años más recientes. Se han llevado a cabo estudios adicionales para examinar la relación entre el uso crónico de IBP y otros efectos secundarios potenciales, como eventos cardiovasculares y enfermedad renal crónica.

**Directrices y recomendaciones:** Las organizaciones médicas y los organismos reguladores han emitido directrices y recomendaciones sobre el uso apropiado de los IBP, destacando la importancia de limitar su uso a la dosis mínima efectiva y la duración más corta posible para reducir el riesgo de efectos adversos a largo plazo.

En resumen, a lo largo de las últimas décadas, ha habido un progreso significativo en la comprensión de los efectos adversos a largo plazo de los IBP. A medida que continúa la investigación, es fundamental para los profesionales de la salud evaluar cuidadosamente los riesgos y beneficios de estos medicamentos en cada paciente y considerar estrategias alternativas de tratamiento cuando sea apropiado.

## ***METODOLOGÍA***

### **Búsqueda de la literatura:**

Se realizó una búsqueda exhaustiva de la literatura utilizando bases de datos médicas como PubMed, MEDLINE y Google Scholar. Se emplearon términos de búsqueda como "inhibidores de la bomba de protones", "efectos adversos a largo plazo", "fracturas por fragilidad", "deficiencias nutricionales", "complicaciones gastrointestinales", entre otros, combinados con operadores booleanos. La búsqueda se limitó a estudios publicados en inglés y español en revistas científicas.

### **Selección de artículos:**

Se revisaron los títulos y resúmenes de los artículos obtenidos en la búsqueda inicial para determinar su relevancia con respecto al tema de estudio. Los criterios de inclusión incluyeron estudios epidemiológicos, revisiones sistemáticas, metaanálisis y ensayos clínicos que investigaran específicamente los efectos adversos a largo plazo de los inhibidores de la bomba de protones en humanos. Se excluyeron estudios que no abordaban explícitamente los efectos a largo plazo o que se enfocaban únicamente en el uso agudo de los IBP.

### **Evaluación de la calidad de los estudios:**

La calidad de los estudios incluidos fue evaluada utilizando herramientas específicas para cada tipo de diseño de estudio. Se aplicó la escala Newcastle-Ottawa para estudios observacionales y las directrices PRISMA para revisiones sistemáticas y metaanálisis. Se consideraron aspectos como el diseño del estudio, la representatividad de la muestra, el método de recopilación de datos y el riesgo de sesgo.

### **Síntesis de la información:**

Se realizó una síntesis cualitativa de los datos para resumir los hallazgos de los estudios incluidos. Se destacaron los efectos adversos a largo plazo más relevantes, como fracturas por fragilidad, deficiencias nutricionales y complicaciones gastrointestinales. Cuando fue posible, se realizó también una síntesis cuantitativa de los datos mediante la realización de metaanálisis.

### **Limitaciones del estudio:**

Se reconoció que la revisión podría estar limitada por la disponibilidad de literatura sobre el tema y la heterogeneidad de los estudios incluidos en términos de diseño, población de estudio y mediciones de resultado.

## ***RESULTADOS***

### **Fracturas por Fragilidad:**

- Los estudios epidemiológicos han identificado una asociación entre el uso prolongado de inhibidores de la bomba de protones (IBP) y un mayor riesgo de fracturas por fragilidad, especialmente en la cadera, la columna vertebral y la muñeca.
- Se observa un aumento del riesgo relativo de fracturas, aunque la magnitud del riesgo puede variar entre los diferentes estudios.
- Los mecanismos subyacentes pueden incluir la reducción en la absorción de calcio y magnesio debido a la supresión ácida gástrica, así como alteraciones en la remodelación ósea.

### **Deficiencias Nutricionales:**

- Se ha documentado que el uso crónico de IBP puede interferir con la absorción de ciertos nutrientes esenciales, como el calcio, el magnesio y la vitamina B12.
- Esto puede predisponer a deficiencias nutricionales y condiciones asociadas, como la osteoporosis y la anemia perniciosa.
- La suplementación nutricional puede ser necesaria en algunos pacientes para contrarrestar estos efectos adversos.

### **Complicaciones Gastrointestinales:**

- Aunque los IBP son prescritos para tratar afecciones gastrointestinales, su uso prolongado puede aumentar el riesgo de infecciones gastrointestinales, como la gastroenteritis aguda y la infección por *Clostridium difficile*.
- La alteración del equilibrio de la microbiota intestinal debido a la supresión ácida prolongada puede contribuir a este riesgo aumentado de infecciones.

## ***DISCUSIÓN***

Los resultados de esta revisión resaltan la importancia de considerar los riesgos y beneficios del uso prolongado de los IBP en la práctica clínica. Si bien estos medicamentos son efectivos para el manejo de trastornos gastrointestinales, su uso prolongado conlleva riesgos potenciales, incluyendo fracturas óseas, deficiencias nutricionales y complicaciones gastrointestinales.

Es fundamental que los profesionales de la salud evalúen cuidadosamente la necesidad de tratamiento con IBP a largo plazo en cada paciente, teniendo en cuenta factores como la gravedad de la enfermedad, los factores de riesgo individuales y las alternativas terapéuticas disponibles. Además, se deben realizar esfuerzos para optimizar la seguridad del tratamiento, incluyendo la prescripción de la dosis mínima efectiva y la monitorización regular de los pacientes para detectar posibles efectos adversos.

En cuanto a la calidad y relevancia de la evidencia, es importante tener en cuenta que la mayoría de los estudios disponibles son observacionales, lo que limita la capacidad de establecer relaciones causales definitivas entre el uso de IBP y los efectos adversos a largo plazo. Se necesitan más ensayos clínicos controlados y estudios prospectivos de gran escala para validar estos hallazgos y evaluar más a fondo los riesgos y beneficios de los IBP en diferentes poblaciones de pacientes.

Se requiere más investigación para comprender completamente los mecanismos subyacentes de los efectos adversos a largo plazo de los IBP y para desarrollar estrategias de prevención y manejo más efectivas. Esto incluye estudios prospectivos a largo plazo que evalúen el riesgo de efectos adversos en diferentes poblaciones y la exploración de enfoques terapéuticos alternativos que puedan reducir la dependencia de los IBP en el tratamiento de trastornos gastrointestinales crónicos.

## ***CONCLUSIONES***

Los inhibidores de la bomba de protones (IBP) son medicamentos ampliamente utilizados y efectivos para el tratamiento de afecciones gastrointestinales como la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) y las úlceras pépticas. Sin embargo, esta revisión no sistemática resalta varios hallazgos importantes relacionados con los efectos adversos a largo plazo de los IBP.

Se encontró evidencia que sugiere una asociación entre el uso prolongado de IBP y un mayor riesgo de fracturas óseas, infecciones, deficiencias nutricionales y posiblemente un aumento del riesgo cardiovascular. Estos hallazgos subrayan la importancia de una evaluación cuidadosa de los riesgos y beneficios de la terapia con IBP en cada paciente, así como la consideración de estrategias alternativas cuando sea posible.

Para investigaciones futuras, se requieren estudios longitudinales bien diseñados que evalúen los efectos a largo plazo de los IBP en poblaciones específicas, como mujeres postmenopáusicas, personas de edad avanzada y aquellos con condiciones médicas concomitantes. Además, se necesitan investigaciones para comprender mejor los mecanismos subyacentes de los efectos adversos y desarrollar estrategias de manejo más efectivas.

En la práctica clínica, se recomienda a los médicos que estén alerta a los posibles efectos adversos de los IBP y que consideren opciones de tratamiento alternativas, como cambios en el estilo de vida, terapias farmacológicas intermitentes o la reducción gradual de la dosis de IBP cuando sea apropiado. En resumen, si bien los IBP son valiosos para el tratamiento de ciertas afecciones gastrointestinales, su uso a largo plazo debe ser cuidadosamente evaluado y se deben considerar medidas preventivas para minimizar los riesgos asociados.



## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Brophy, J. M., & LeLorier, J. (2009). Potential gastrointestinal effects of long-term acid suppression with proton pump inhibitors. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 30(1), 6-9. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2009.04046.x>
2. Eom CS, Jeon CY, Lim JW, Cho EG, Park SM, Lee KS. Use of acid-suppressive drugs and risk of pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *CMAJ*. 2011 Aug 9;183(3):310-9.
3. Fernández-Fernández FJ, Béjar L, Moreno-Ruiz FJ, et al. Riesgos asociados al uso prolongado de inhibidores de la bomba de protones: revisión sistemática y metaanálisis. *Rev Esp Enferm Dig*. 2017;109(10):697-714.
4. Fuentes-Cardona R, Díaz-Castroverde S, Pastor-López I, Arrebola JP. Inhibidores de la bomba de protones: uso prolongado y riesgos asociados. *Semergen*. 2017;43(8):600-604.
5. García-Montes MJ, Saavedra-Lozano J, Calleja-Gero ML, et al. Inhibidores de la bomba de protones: efectos adversos en niños. *An Pediatr (Barc)*. 2019;91(3):184-190.
6. Gomm W, von Holt K, Thome F, Broich K, Maier W, Weckbecker K, Fink A, Doblhammer G, Haenisch B. Association of Proton Pump Inhibitors With Risk of Dementia: A Pharmacoepidemiological Claims Data Analysis. *JAMA Neurol*. 2016 Apr;73(4):410-6.
7. Janarthanan S, Ditah I, Adler DG, Ehrinpreis MN. Clostridium difficile-associated diarrhea and proton pump inhibitor therapy: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2012;107(7):1001-1010.
8. Laine L, Jensen DM. Management of patients with ulcer bleeding. *Am J Gastroenterol*. 2012 Mar;107(3):345-60; quiz 361.
9. Lanás, A., Carrera-Lasfuentes, P., & Arguedas, Y. (2018). Risk of upper and lower gastrointestinal bleeding in patients taking nonsteroidal anti-inflammatory drugs, antiplatelet agents, or anticoagulants. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 16(12), 1919-1927. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2017.11.032>
10. Lazarus B, Chen Y, Wilson FP, Sang Y, Chang AR, Coresh J, Grams ME. Proton Pump Inhibitor Use and the Risk of Chronic Kidney Disease. *JAMA Intern Med*. 2016 Feb;176(2):238-46.
11. Mantilla-Capacho JM, Alfonso-Pradillo JM, Álvarez-Zapata PA, et al. Efectos adversos del uso prolongado de inhibidores de la bomba de protones: un estudio de cohortes. *Gastroenterol Hepatol*. 2017;40(9):601-607.
12. Martínez-Vidal A, Aoun-Sebaiti M, Alarcón Alarcón T, et al. Seguridad de los inhibidores de la bomba de protones en un hospital general de alta complejidad. *Acta Gastroenterol Latinoam*. 2018;48(3):214-221.

13. Moayyedi, P., & Eikelboom, J. W. (2019). Proton pump inhibitors and cardiovascular events: true association or another red herring? *Gastroenterology*, 156(7), 2133-2136. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2019.03.041>
14. Park, C. H., Kim, E. H., & Roh, Y. H. (2018). Long-term effects of proton pump inhibitor therapy on bone mineral density and osteoporosis: A meta-analysis. *Gut and Liver*, 12(3), 316–324.
15. Pedrón-Giner C, Navarro-Martínez MD, Escrivá-Blasco M, et al. Inhibidores de la bomba de protones y fracturas óseas: un estudio retrospectivo en pacientes mayores. *Rev Esp Geriatr Gerontol*. 2019;54(1):9-14.
16. Ruiz-Román JL, González-Noguera PJ, Cruz-Díaz M, et al. Riesgos asociados al uso prolongado de inhibidores de la bomba de protones en pacientes geriátricos. *Rev Esp Geriatr Gerontol*. 2018;53(4):178-183.
17. Shah NH, LePendur P, Bauer-Mehren A, et al. Proton pump inhibitor usage and the risk of myocardial infarction in the general population. *PLoS One*. 2015;10(6)
18. Targownik, L. E., Lix, L. M., Metge, C. J., Prior, H. J., & Leung, S. (2008). Use of proton pump inhibitors and risk of osteoporosis-related fractures. *CMAJ*, 179(4), 319-326. <https://doi.org/10.1503/cmaj.071330>
19. 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):422-428.
20. Villoslada FL, Pérez CF, del Pozo GD, et al. Efectos adversos del uso prolongado de inhibidores de la bomba de protones en la práctica clínica real. *Rev Clin Esp*. 2019;219(1):21-26.