

FAMILIA DEL OMEPRAZOL Un amplio estudio detecta una relación “estadística”, pero no puede establecer la causalidad. Expertos coinciden en que es una nueva llamada de atención sobre el hecho de que no hay medicamento sin reacción adversa

El uso de IBP en mayores se asocia a más riesgo de padecer demencia

Sospechosos habituales de efectos más o menos corroborados

NAIARA BROCAL CARRASCO

naiara.brocal@correofarmacautico.com

En los últimos tiempos se suceden los estudios que alertan de efectos adversos graves asociados al consumo a largo plazo de inhibidores de la bomba de protones (IBP). La semana pasada era el equipo de Britta Haenisch, del Centro Alemán de Enfermedades Neurodegenerativas, en Bonn, que, tras examinar los registros de una aseguradora, concluía que su consumo habitual se vincularía a un incremento en el riesgo de desarrollar demencia de un 44 por ciento. Aunque las conclusiones sólo pueden establecer una relación estadística y no causal, el trabajo vuelve a llamar la atención sobre la necesidad de evitar fármacos innecesarios ya que ninguno está exento de riesgos, sean éstos conocidos o no.

El trabajo, publicado la semana pasada en la *web* de *JAMA Neurology*, se realizó con la información de 73.679 pacientes de 75 o más años de los que 29.510 sufrirían posteriormente demencia. Para clasificar a los pacientes como consumidores habituales tenían que haber recibido al menos una prescripción de omeprazol, pantoprazol, lansoprazol, esomeprazol o rabeprazol cada trimestre durante 18 meses. Así se vio que éstos (2.950 en total) tenían un riesgo de deterioro cognitivo grave mayor que el resto, aunque, como advierte a CF Haenisch, este trabajo “no demuestra que los IBP causen demencia”.

FACTORES DE CONFUSIÓN

Los consumidores habituales tenían, de partida, mayor presencia de factores de riesgo. Sin embargo, el porcentaje del 44 por ciento se estableció tras aislar algunos de éstos como edad, sexo, comorbilidades (depresión, diabetes, ictus, en-

EN LIGERO DECRECIMIENTO

Ventas en unidades de IBP calculadas a partir de las dispensaciones de las farmacias españolas a los pacientes. Cifras de los cinco primeros laboratorios en este segmento (según sus ventas calculadas en valores de PVL en 2015).

	Ventas 2013	Ventas 2014	Ventas 2015
Total IBP	83.226.320	80.052.437	79.214.934
1. Cinfa	15.526.151	14.563.325	14.362.010
2. Takeda	3.090.181	2.739.136	2.693.139
3. AstraZeneca	1.519.190	1.552.475	1.719.616
4. Ratiopharm	7.785.884	6.994.953	6.614.799
5. Janssen	1.177.220	1.057.832	1.049.205

Fuente: IMS Health.

¿Cambio de tendencia? Desde 2013, la dispensación de IBP en farmacias españolas habría caído ligeramente, según los datos proporcionados por la consultora IMS a este periódico. Tal vez la publicación sucesiva de estudios que establecen relaciones, más o menos consistentes, entre la toma de IBP a largo plazo y posibles riesgos pueda estar calando en el consumo, que los expertos coinciden en que es abusivo, de estos medicamentos fuera de indicación.

EL CONSUMIDOR DE IBP, CON MÁS RIESGO

Características de los usuarios y no usuarios de los IBP.

CARACTERÍSTICAS	NO USO DE IBP (%)	USO DE IBP (%)
Consumo de IBP	70.729 (96,0)	2.950 (4)
Edad media	83	83,8
Sexo femenino	52.042 (73,6)	2.298 (77,9)
Diagnóstico de depresión	9.849 (13,9)	592 (20,1)€
Diabéticos	23.063 (32,6)	979 (33,2)
Ictus	2.661 (3,8)	151 (5,1)
Enfermedad isquémica del corazón	26.739 (37,8)	1.286 (43,6)
Polifarmacia	37.565 (53,1)	2.316 (78,5)

Fuente: *JAMA Neurol*. Doi:10.1001/jamaneurol.2015.4791.

No están todos los que son. Los consumidores habituales de IBP en el estudio en *JAMA Neurology* tenían una mayor presencia de factores de riesgo de desarrollar demencia. Aunque los autores aislaron los señalados en la tabla, reduciendo la estimación de riesgo del 66 al 44 por ciento, “es muy difícil eliminarlos completamente”, alerta la farmacéutica Arantza Viamonte. El que más echa en falta es el nivel de formación educativa de los participantes.

fermedad isquémica) y polifarmacia. Otros, como condicionantes genéticos y factores sociodemográficos, como el nivel educativo, no estaban, sin embargo, disponibles en la base de datos “y deben tenerse en cuenta en la interpreta-

ción de los resultados”.

Y es que, este tipo de estudios, sobre grandes registros, “son muy útiles para detectar posibles problemas, pero es muy difícil aislar los posibles factores de confusión”, alerta Alberto Villarejo, vocal del Grupo de

Conducta y Demencias de la Sociedad Española de Neurología (SEN). Si bien, expone que investigar posibles riesgos de los IBP está bien justificado, dado su amplio y banalizado consumo, y prevé que habrá más estudios que exploren esta relación.

2.000 CASOS MÁS AL AÑO

Pero, ¿qué significaría el incremento del riesgo apuntado por los autores? Cristóbal de la Coba, responsable del Comité de Excepción Clínica de la Sociedad Española de Patología Digestiva (SEPD), sostiene que implicarían un incremento en la población general de entre un 2 y un 3 por ciento, lo que en España podría suponer unos 2.000 casos más al año, “cifra nada desdeñable, aunque no tan alarmante”. En cualquier caso, recuerda que los propios autores comentan que son necesarios estudios de más calidad, como ensayos aleatorizados, “por lo que debemos ser prudentes”.

Haenisch explica que la hipótesis de que existiría una relación entre deterioro cognitivo e IBP ya había sido apuntada por otros estudios y que existen evidencias de que los IBP son capaces de atravesar la barrera hematoencefálica. Este mismo grupo de investigadores publicaba en agosto del año pasado conclusiones que señalaban en este sentido en *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience* sobre una muestra de 3.300 pacientes atendidos en primaria.

Antes, en 2013, un trabajo en modelo de ratón en *Plos One* sugería que lansoprazol podría favorecer el depósito de beta amiloide. Ese mismo año aparecía en *JAMA* un estudio que apuntaba que el consumo continuado de IBP podría aumentar la deficiencia de vitamina B12 (que puede

afectar a la cognición y provocar daños neurológicos).

El que en este último estudio no se haya determinado el estatus de B12 sería su principal deficiencia, a juicio de Francisca González Rubio, del Grupo de Trabajo de Utilización de Fármacos de la Sociedad Española de Medicina Familiar y Comunitaria (Semfyc). Dado que la relación entre el consumo de estos fármacos, así como de otros, como la metformina, y la edad se asocian a esta carencia nutricional, “para que los re-

■ Su consumo podría producir déficit de B12, lo que puede afectar a la cognición

■ Un estudio en ratones en ‘Plos One’ sugería que podrían favorecer el depósito de beta amiloide

sultados fueran sorprendentes tendría que haberse comprobado que el nivel de B12 era adecuado”.

Con todo, para Arantza Viamonte, del Centro de Información del Medicamento (CIM) del Colegio de Farmacéuticos de Navarra, es importante no caer en el alarmismo, como ya sucediera con el estudio ya citado sobre B12, en cuya difusión se hizo especial hincapié en sus posibles consecuencias médicas como demencia o anemia, y que puede conducir a abandonos “unilaterales” de los medicamentos en pacientes con indicación formal de uso. “Como no se sabe qué hace que el cerebro se deteriore, no hay motivo para que las personas que toman IBP se preocupen excesivamente ni dejen de tomarlos si son necesarios”.

N. B. C. Semanas antes que el estudio de *JAMA Neurology* que asociaba IBP a demencia, un trabajo en *JAMA* relacionaba su consumo con más riesgo de enfermedad renal crónica. En junio otro, en *Plos One*, advertía de una asociación entre IBP e infarto de miocardio y en mayo, de nuevo en *JAMA Internal Medicine*, se advertía de un incremento de recurrencias por *C. difficile*.

Los estudios observacionales “sirven para levantar una sospecha y establecer una hipótesis”, expone Antonio Aguilar, profesor de Farmacia Clínica y Atención Farmacéutica de la Universidad CEU San Pablo, en Madrid. Después, defiende, si es posible, lo ideal sería que fueran confirmados por ensayos aleatorizados y básicos que fundamenten la relación causa-efecto.

INTERACCIONES

Desde la Sociedad Española de Patología Digestiva (SEPD), Cristóbal de la Coba ha coordinado un grupo de trabajo para elaborar un posicionamiento sobre la seguridad a largo plazo de los IBP, que estaría disponible en marzo, al “detectar una demanda de información” a este respecto. Entre sus riesgos bien establecidos estaría la infección por *C. difficile*, el déficit de B12 (si hay factores asociados) y de magnesio además de interacciones relevantes con antiagregantes, anticoagulantes, antifúngicos o fármacos para la hepatitis C.

No se puede, sin embargo, asegurar con certeza que provoquen infartos, neumonía, fracturas óseas, enfermedad renal o demencia.