

EVIDENCIAS EN PEDIATRÍA

Toma de decisiones clínicas basadas en las mejores pruebas científicas
www.evidenciasenpediatria.es

Artículos Valorados Críticamente

Riesgo de fractura e inhibidores de la bomba de protones: otra razón para un uso adecuado

Molina Arias M¹, Pérez-Moneo Agapito B²

¹Servicio de Gastroenterología. Hospital Infantil La Paz. España.

²Servicio de Pediatría. Hospital Infanta Leonor. España.

Correspondencia: Manuel Molina Arias, mma1961@gmail.com

Palabras clave en español: lactantes; niños; inhibidores de la bomba de protones; antagonistas de los receptores histamínicos H₂; fracturas óseas.

Palabras clave en inglés: infant; child; proton pump inhibitors; histamine H₂ antagonists; fracture; bone.

Fecha de recepción: 12 de noviembre de 2019 • **Fecha de aceptación:** 27 de noviembre de 2019

Fecha de publicación del artículo: 4 de diciembre de 2019

Evid Pediatr. 2019;15:45.

CÓMO CITAR ESTE ARTÍCULO

Molina Arias M, Pérez-Moneo Agapito B. Riesgo de fractura e inhibidores de la bomba de protones: otra razón para un uso adecuado. Evid Pediatr. 2019;15:45.

Para recibir Evidencias en Pediatría en su correo electrónico debe darse de alta en nuestro boletín de novedades en <http://www.evidenciasenpediatria.es>

Este artículo está disponible en: <http://www.evidenciasenpediatria.es/EnlaceArticulo?ref=2019;15:45>.

©2005-19 • ISSN: 1885-7388

Riesgo de fractura e inhibidores de la bomba de protones: otra razón para un uso adecuado

Molina Arias M¹, Pérez-Moneo Agapito B²

¹Servicio de Gastroenterología. Hospital Infantil La Paz. España.

²Servicio de Pediatría. Hospital Infanta Leonor. España.

Correspondencia: Manuel Molina Arias, mma1961@gmail.com

Artículo original: Malchodi L, Wagner K, Susi A, Gorman G, Hisle-Gorman E. Early acid suppression therapy exposure and fracture in young children. *Pediatrics*. 2019;144: e20182625.

Resumen

Conclusiones de los autores del estudio: el uso de tratamiento antisecretor en el primer año de vida, inhibidores de bomba de protones solos o en combinación con antagonistas de receptores H₂, está asociado con un incremento del riesgo de fracturas en niños. Este riesgo puede ser mayor si el tratamiento se inicia en los primeros meses de vida y es de mayor duración.

Comentario de los revisores: el aumento del riesgo de fracturas asociado al tratamiento antisecretor durante el primer año es un argumento más para valorar cuidadosamente la indicación de estos fármacos, especialmente los inhibidores de la bomba de protones, sobre todo en tratamientos precoces o prolongados.

Palabras clave: lactantes; niños; inhibidores de la bomba de protones; antagonistas de los receptores histamínicos H₂; fracturas óseas.

Proton pump inhibitors and increased fracture hazard. Another reason for an appropriate prescription of these drugs

Abstract

Authors' conclusions: infant proton pump inhibitors alone or together with H₂ receptor antagonists is associated with an increased childhood fracture risk. This risk appears amplified by duration or early initiation of the therapy.

Reviewers' commentary: the increased risk of fractures associated with antisecretory treatment during the first year of life another argument to carefully assess the indication of these drugs, especially proton pump inhibitors, particularly in treatments at an early age or long-term treatments

Key words: infant; child; proton pump inhibitors; histamine H₂ antagonists; fracture; bone.

RESUMEN ESTRUCTURADO

Objetivo: explorar la relación entre el uso de tratamiento antisecretor de ácido en el primer año de vida, especialmente los inhibidores de la bomba de protones (IBP), y el riesgo de fractura ósea en la infancia. La hipótesis que se plantea es que su uso aumenta el riesgo de fracturas.

Diseño: estudio de cohortes retrospectivo.

Emplazamiento: niños nacidos en todo el mundo atendidos por el Military Health System (MHS) de EE. UU.

Población de estudio: niños nacidos entre octubre de 2001 y septiembre de 2013, seguidos por el MHS durante, al menos, 2 años. Quedaron excluidos niños con enfermedades o circunstancias que aumentan el riesgo de fracturas: osteogénesis imperfecta, colestasis, maltrato infantil y, para intentar limitar la población de estudio a niños de bajo riesgo, recién nacidos hospitalizados al nacimiento durante más de 7 días.

El factor de riesgo evaluado fue el consumo de tratamiento antisecretoar iniciado en el primer año de vida, que se obtuvo de los registros de farmacia tanto civil como militar. Estos niños se clasificaron en tres grupos: tratados con IBP, con antagonistas de receptores H₂ de histamina (anti-H₂) o con ambos. Se siguieron hasta los 5 años de vida para conocer la duración del tratamiento. Este grupo se comparó con niños que no habían recibido tratamiento en los primeros 5 años de vida.

Medición del resultado: se identificaron las fracturas sufridas por ambas cohortes en el primer año de vida y posteriores. Se recogieron datos sobre peso al nacimiento, edad gestacional, uso de fármacos antiepilépticos, sexo, sobrepeso y obesidad e historia de fracturas anteriores para el análisis ajustado posterior. Además, se recogieron datos sobre duración del tratamiento y edad de inicio para análisis secundarios. Así, los niños fueron clasificados en tres grupos: inicio antes de los 6 meses, entre los 6 y 12 meses y entre los 12 y 24 meses. Para la duración se calcularon mediana y los cuartiles, en días.

Las diferencias se compararon con el test de χ^2 o Wilcoxon. Se realizó un modelo de riesgos proporcionales de Cox para el cálculo del cociente de riesgos instantáneos (*hazard ratio* [HR]). Las diferencias entre los grupos con distinto inicio se evaluaron mediante análisis de la varianza, aplicando la corrección de Tukey para comparaciones múltiples.

Resultados principales: con una población inicial de 1 190 544 nacimientos, tras aplicar los criterios de exclusión se estudiaron 851 631 niños, de los que el 11% inició tratamiento antisecretoar en el primer año de vida: 7998 (9%) IBP, 71 578 (73%) anti-H₂, y 17 710 (18%) ambos. En el análisis general se observa un incremento en el riesgo de fractura en los niños que habían recibido tratamiento antisecretoar, que se mantiene tras el análisis ajustado con los siguientes valores: para IBP, HR de 1,23 (intervalo de confianza del 95% [IC 95]: 1,14 a 1,31) y 1,31 (IC 95: 1,25 a 1,37) para la combinación de IBP y anti-H₂. Además, se observa mayor riesgo en niños varones y con fracturas previas.

El análisis secundario sobre la duración muestra que los tres tratamientos aumentan el riesgo de fractura, especialmente en los cuartiles superiores de tiempo, con HR ajustados de 1,41 (IC 95: 1,32 a 1,52) para IBP, 1,22 (IC 95: 1,17 a 1,27) para anti-H₂ y 1,50 (IC 95: 1,37 a 1,65) para ambos.

Finalmente, respecto a la edad, el uso de IBP aumenta el riesgo de fractura con una HR mayor si se inicia a los 0-6 meses que a los 6-12 meses, (1,23 [IC 95: 1,14 a 1,33] frente a 1,21 [IC 95: 1,05 a 1,39]). Los anti-H₂ aislados no aumentaron el riesgo y la terapia combinada aumentó el riesgo en los tres grupos de edad.

Conclusión: el uso de tratamiento antisecretoar en el primer año de vida, IBP o IBP en combinación con anti-H₂, está asociado

con un incremento del riesgo de fracturas en niños. Este riesgo puede ser mayor si el tratamiento se inicia en los primeros meses de vida y es de mayor duración.

Conflicto de intereses: no existen.

Fuente de financiación: sin financiación externa.

COMENTARIO CRÍTICO

Justificación: desde hace unos años, asistimos a un uso cada vez más extendido de los tratamientos para la supresión ácida en lactantes, especialmente de los IBP. Aunque la incidencia y prevalencia de sus indicaciones en lactantes ha permanecido más o menos estable, su uso se ha multiplicado casi por 10 a lo largo de los últimos 15 años¹, reflejo de una mala indicación por interpretar erróneamente comportamientos fisiológicos del lactante, como la regurgitación o el llanto, situaciones en las que estos fármacos carecen de utilidad²⁻⁴, sin estar exentos de riesgos. El presente trabajo trata de aclarar uno de estos riesgos, el de fracturas en niños preescolares que recibieron tratamiento supresor del ácido durante el primer año de la vida.

Validez o rigor científico: existe una definición clara de la población de estudio, de la exposición (tratamiento con IBP, anti-H₂ o ambos durante el primer año de vida) y del efecto (fractura entre los 1 y 5 años). El origen de las cohortes (atendidos por el MHS) podría constituir un riesgo de sesgo de selección. Además, el considerar como misma fractura los episodios que se producían en los siguientes 6 meses puede haber causado sesgo de clasificación de esos pacientes no diferencial, aunque la posible influencia sobre los resultados parece escasa.

Existe una relación temporal clara entre exposición y efecto, así como una relación dosis-respuesta en términos de precocidad de inicio y de duración total del tratamiento.

El análisis de los datos parece correcto, habiéndose ajustado los indicadores de riesgo según las variables de confusión que los autores consideraban que podían interferir sobre el riesgo de fractura. No obstante, el sesgo de confusión no puede descartarse, ya que solo se analizaron covariables identificables a través de códigos diagnósticos de enfermedades, por lo que no han podido valorarse diferencias nutricionales entre cohortes, asociadas a la prescripción de IBP y a su vez al riesgo de fractura.

Importancia clínica: se observó un incremento de riesgo entre los 1 y 5 años en los niños que recibieron tratamiento supresor durante el primer año, con una HR de 1,23 (IC 95: 1,14 a 1,31) para los tratados con IBP y de 1,31 (IC 95: 1,25 a 1,37) para los tratados con IBP y anti-H₂. Además, este riesgo fue mayor en los niños con exposición más prolongada (HR de 1,41 para IBP y 1,5 para IBP y anti-H₂), y en los que empezaban antes de los 6 meses (HR 1,23 frente a 1,21). Por

cada 33 niños tratados con IBP y por cada 25 tratados con IBP y anti-H₂, uno tendría una fractura más (números necesarios a dañar 33 [IC 95: 25 a 54] y 25 [IC 95: 21 a 31], respectivamente)*. El aumento de riesgo parece clínicamente importante.

El mayor riesgo de fractura asociado al IBP es bien conocido en el adulto y también se ha observado en algún estudio en niños. Los autores de este estudio realizaron uno previo comparando el riesgo de fractura en niños pretérmino y nacidos a término⁵. Aunque no hubo claras diferencias en el riesgo dependientes de la edad gestacional, sí se observó un mayor riesgo en los tratados con supresores de secreción ácida gástrica, de más del 50% en el caso de IBP y del 12% en los tratados con anti-H₂.

Aplicabilidad en la práctica clínica: aunque existen dudas sobre el grado de ajuste de factores de confusión nutricionales, los resultados de este estudio añaden una razón más para valorar cuidadosamente la idoneidad de la indicación del tratamiento con supresores de la secreción ácida gástrica, especialmente en el caso de los IBP cuando se precisen tratamientos precoces o prolongados.

Conflicto de intereses de los autores del comentario: no existe.

BIBLIOGRAFÍA

1. Illueca M, Alemayehu B, Shoetan N, Yang H. Proton pump inhibitor prescribing patterns in newborns and infants. *J Pediatr Pharmacol Ther.* 2014;19:283-7.
2. Orenstein SR, Hassall E, Furmaga-Jablonska W, Atkinson S, Raanan M. Multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled trial assessing the efficacy and safety of proton pump inhibitor lansoprazole in infants with symptoms of gastroesophageal reflux disease. *J Pediatr.* 2009;154:514-20.e4.
3. Molina Arias M, Ortega Páez E. El esomeprazol no mejora los síntomas de enfermedad por reflujo gastroesofágico en menores de un año. *Evid Pediatr.* 2012;8:78.
4. Ortega Páez E, Cuestas Montañés E. Reflujo gastroesofágico: los inhibidores de la bomba de protones no mejoran la sintomatología en lactantes. *Evid Pediatr.* 2012;8:39.
5. Wagner K, Wagner S, Susi A, Gorman G, Hisle-Gorman E. Prematurity does not increase early childhood fracture risk. *J Pediatr.* 2019;207:148-53.

* Calculado por los autores con Calcupedev a partir de la incidencia en no expuestos y los HR.