

**UNIVERSIDAD INTERNACIONAL DE LAS  
AMÉRICAS**

**FACULTAD DE FARMACIA**

**ANÁLISIS COMPARATIVO EN LA INCIDENCIA DE  
OSTEOPOROSIS INDUCIDA POR FÁRMACOS COMO  
INHIBIDORES DE BOMBA DE PROTONES Y  
CORTICOSTEROIDES EN PACIENTES QUE LOS  
UTILIZAN COMO TERAPIA CRÓNICA**

**TRABAJO DE GRADUACIÓN PARA OPTAR POR EL GRADO DE LICENCIATURA EN  
FARMACIA**

**JOSE DAVID RODRÍGUEZ CAMPOS**

**TUTOR:**

**MELISSA MARTÍNEZ DOMÍNGUEZ**

**SAN JOSÉ, COSTA RICA 2018**

## **Agradecimientos**

Primero quiero agradecer a Dios y a la Virgen de los Ángeles, por haberme permitido llegar a cumplir un sueño tan importante en mi vida.

A mis padres, porque sin ellos simplemente nada hubiese sido posible; a mis hermanos, a mi abuelita, a mi novia, a tíos y tías y familia en general que siempre me han mostrado cariño, respeto y siempre han creído en mí.

A los profesores, sin importar la materia o el laboratorio, de todos aprendí cosas importantes para el presente y el futuro, agradezco enormemente la formación académica que me brindaron.

A todas y cada una de las personas que fueron parte de este viaje llamado Universidad, que colaboraron de alguna forma, desde lo más mínimo hasta lo más grande, para llegar a esta meta tan esperada.

## **Dedicatoria**

La carrera de Licenciatura en Farmacia, en su totalidad, se la dedico a esos seres increíbles: Quintín Rodríguez Quesada, mi padre y Ana María Campos López, mi madre, a los cuales amo y admiro demasiado.

## **Pensamiento**

“No hay medicina que cure lo que no cura la felicidad” **Gabriel García Márquez.**

## Resumen

El presente trabajo de investigación consiste en un análisis comparativo sobre la incidencia de osteoporosis inducida por fármacos como inhibidores de bomba de protones y corticosteroides, en pacientes que los utilizan como terapia crónica. Sus objetivos se concentran, principalmente, en evaluar con cuál grupo existe mayor aparición de esta patología. Se identificaron posibles causas, se definió la familia con mayor incidencia y se enumeraron algunos factores de riesgo modificables y no modificables. Lo anterior con la intención de contestar la pregunta central: ¿Cuál es la incidencia de los inhibidores de bomba de protones en comparación con los corticosteroides en la aparición de osteoporosis como efecto secundario a largo plazo?

Se incluyeron artículos, estudios, libros y bibliografía en general relacionada con osteoporosis o fracturas, así como los factores de riesgo que pueden ser cambiados y los que no; osteoporosis inducida por medicamentos, en especial provocada por los inhibidores de bomba de protones y los corticosteroides. Fueron excluidos de esta investigación todos los temas no relacionados con lo expuesto anteriormente. Además de la bibliografía que no comprenda desde el 2013 hasta la fecha.

La principal conclusión fue que la incidencia de los inhibidores de bomba de protones en la aparición de osteoporosis, cuando los pacientes lo utilizan como terapia crónica, es baja, en comparación con los corticosteroides, ya que estos últimos son más agresivos para el hueso y presentan mayor evidencia. La recomendación más importante es realizar un programa de atención farmacéutica a las personas que utilizan estos medicamentos por tiempo prolongado.

## Contenido

Tablas .....	6
Figuras .....	7
<b>CAPÍTULO I. INTRODUCCIÓN .....</b>	<b>8</b>
Planteamiento del problema .....	8
Objetivo general .....	10
Objetivos específicos .....	10
Justificación .....	11
Antecedentes .....	14
Historia .....	14
Internacionales .....	16
Nacionales .....	21
Proyecciones .....	22
<b>CAPÍTULO II. MARCO REFERENCIAL.....</b>	<b>24</b>
Anatomía del hueso .....	24
Funciones .....	24
Tipos .....	25
Clasificación según forma .....	26
Composición .....	26
Células osteogénicas. ....	26
Osteoblastos. ....	27
Osteocitos.....	27
Osteoclastos. ....	27
Desarrollo .....	28
Vascularización e inervación.....	28
Problemas del hueso .....	29
Metabolismo del calcio .....	29
Generalidades .....	29
Funciones del calcio .....	30
Regulación del calcio.....	31

Fisiológica.....	31
Hormona paratiroidea.....	31
Vitamina D.....	31
Calcitonina.....	32
Intestinal.....	32
Renal.....	32
Regulación anormal de calcio.....	33
Hipocalcemia.....	33
Hipercalcemia.....	33
Osteoporosis.....	33
Definición.....	34
Tipos.....	34
Primaria.....	35
La osteoporosis posmenopáusica (Tipo I Osteoporosis).....	35
La osteoporosis involutiva o senil (Tipo II Osteoporosis).....	35
La osteoporosis idiopática (Tipo III Osteoporosis).....	36
Secundaria.....	36
Patogenia.....	37
Cuadro clínico.....	38
Diagnóstico.....	38
Factores de riesgo no modificables en la aparición de osteoporosis.....	39
Edad.....	39
Género.....	39
Raza.....	40
Antecedentes familiares.....	40
Fracturas previas.....	40
Factores de riesgo modificables en la aparición de osteoporosis.....	41
Peso.....	41
Mala alimentación.....	41
Niveles bajos de calcio y vitamina D.....	42
Sedentarismo.....	42

Alcohol .....	42
Tabaquismo .....	43
Cafeína.....	43
Medicamentos.....	43
Déficit estrogénico.....	44
Enfermedades .....	44
Tratamiento farmacológico en osteoporosis .....	45
Antirresortivos .....	45
Bisfosfonatos.....	46
Etidronato. ....	46
Alendronato.....	46
Risedronato.....	47
Ibandronato.....	47
Zoledronato. ....	47
Terapia hormonal sustitutiva.....	48
Moduladores selectivos de los receptores estrogénicos.....	48
Raloxifeno. ....	48
Bazedoxifeno.....	48
Calcitonina. ....	49
Denosumab. ....	49
Inhibidores de la catepsina K.....	49
Anabolizantes .....	50
Teriparatida.....	50
Agentes de doble acción .....	50
Tratamientos combinados.....	51
Duración del tratamiento .....	51
Efectos adversos .....	51
Tratamiento no farmacológico en osteoporosis .....	52
Actividad física.....	52
Dieta.....	53
Calcio. ....	53

Vitamina D.....	54
Estilo de vida .....	54
Prevención de caídas .....	55
Inhibidores de bomba de protones .....	55
Generalidades .....	56
Tipos de IBP .....	56
Dosis IBP .....	56
Secreción gástrica normal.....	57
Mecanismo de acción .....	58
Interacción con metabolismo óseo .....	59
Farmacocinética.....	60
Usos terapéuticos.....	60
Reacciones adversas .....	61
Interacciones farmacológicas .....	61
Corticosteroides.....	62
Generalidades .....	62
Tipos de corticosteroides .....	63
Dosis de corticosteroides .....	63
Mecanismo de acción .....	63
Interacción con metabolismo óseo .....	64
Farmacocinética.....	65
Usos terapéuticos.....	65
Reacciones adversas .....	66
Interacciones farmacológicas .....	66
CAPÍTULO III. MARCO METODOLÓGICO .....	68
Enfoque .....	68
Diseño.....	68
Fuentes de información .....	69
Criterios de inclusión y exclusión .....	70
Inclusión .....	70
Exclusión .....	70

Categoría de análisis.....	71
<b>CAPÍTULO IV. ANÁLISIS DE RESULTADOS .....</b>	<b>73</b>
Objetivos específicos.....	73
Dosis empleada de inhibidores de bomba de protones.....	73
Dosis empleada de corticosteroides.....	74
Duración del tratamiento en inhibidores de bomba de protones .....	75
Duración del tratamiento en corticosteroides .....	76
Tipo de IBP.....	77
Tipo de corticosteroide .....	78
Inhibidores de bomba de protones.....	79
Corticosteroides .....	83
Factores de riesgo no modificables .....	85
Factores de riesgo modificables .....	87
<b>CAPÍTULO V. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES .....</b>	<b>94</b>
Conclusiones .....	94
Objetivo 1 .....	94
Objetivo 2 .....	95
Objetivo 3 .....	95
Recomendaciones.....	96
Referencias bibliográficas .....	97

## Tablas

Tabla 1. Categorías de análisis .....	71
Tabla 2. Razones que causan que los inhibidores de bomba de protones y los corticosteroides puedan generar osteoporosis en un tiempo prolongado. ....	91
Tabla 3. Comparación para definir el grupo de mayor incidencia en la aparición del aumento de porosidad ósea en el tratamiento crónico. ....	92
Tabla 4. Factores de riesgo modificables y no modificables en el paciente, que facilitan que exista osteoporosis como efecto adverso a largo plazo, con el uso de inhibidores de bomba de protones y corticosteroides.....	93

## Figuras

Figura 1. Ejemplo de hueso compacto y hueso esponjoso .....	25
Figura 2. Comparación de hueso trabecular sano contra hueso trabecular osteoporótico. ....	38
Figura 3. Célula parietal .....	58
Figura 4. Efectos no deseados a largo plazo de los IBP.....	61
Figura 5. Mecanismo de acción de los glucocorticoides.....	64
Figura 6. Cambio en el porcentaje de densidad ósea según el tiempo. ....	81

## CAPÍTULO I. INTRODUCCIÓN

### Planteamiento del problema

Los medicamentos son, probablemente, uno de los descubrimientos más importantes que se han realizado a lo largo de la historia de la Humanidad. Constantemente, existen avances científicos y tecnológicos que ayudan a que estos sean cada vez mejores, sin embargo, a pesar de que los fármacos son creados para el bienestar de las personas, estos suelen venir acompañados de efectos adversos no deseados.

Tarloff (2018) indica que el término de reacción adversa o efecto adverso es muy utilizado para hablar sobre las reacciones dañinas que los medicamentos pueden ejercer sobre el organismo. El autor señala que en ocasiones esta definición está relacionada con toxicidad, sin embargo, aclara que, para hablar de un efecto tóxico, es común que exista una dosis que sobrepase el rango terapéutico (p. 1).

Los efectos adversos van a ser variables porque dependen de algunos factores del paciente como la edad, si es hombre o mujer, su etnia, si padece de alguna enfermedad, además de la que motiva el uso del medicamento; depende además de la genética de la persona, así lo afirma Tarloff (2018). Menciona que depende, por supuesto, del tipo de fármaco, su dosis, su mecanismo de acción, su vía de administración, la biodisponibilidad y la misma duración del tratamiento (p. 1).

Actualmente, en el mundo científico existe evidencia acerca de que algunos fármacos pueden inducir, facilitar o aumentar el riesgo de la aparición de osteoporosis o problemas relacionados, como efecto adverso a largo plazo, así lo indica Zofková (2013). Afirma que la disminución de la porosidad ósea no es tan poco común, cuando un tratamiento es prolongado (p. 1). Oviedo (2013) menciona algunos medicamentos que pueden generar este problema, entre los cuales están inhibidores de la enzima aromatasa, inhibidores de la bomba de protones, corticosteroides, algunos anticonvulsivantes, la heparina, hipoglicemiantes como pioglitazona y rosiglitazona, anti psicóticos, ciclosporina A, tacrólimus, micofenolato mofetil, litio, topiramato y hormonas tiroideas en dosis supra fisiológicas (p. 808).

En la presente investigación, serán de relevancia los llamados inhibidores de bomba de protones, los cuales, según Rodríguez et al. (2015), “constituyen un grupo de fármacos cuya acción predominante es la disminución prolongada de la secreción de ácido clorhídrico por el estómago” (p. 108). Además, serán tomados en cuenta los corticosteroides, los cuales, según Frenkel, White y Tuckermann (2015), son utilizados para el tratamiento de enfermedades autoinmunes y para enfermedades inflamatorias. Como efecto secundario, pueden causar la osteoporosis, lo cual califica como devastador para los pacientes que se someten a terapia con estos medicamentos (p. 1).

Los inhibidores de bomba de protones poseen un mecanismo de acción que tiene interacción con el metabolismo del calcio, así lo asegura Martí, Martí-Masanet, Ríos, Polo y Esplugues (2013). Lo anterior se convierte en un problema para las personas que poseen un tratamiento con estos fármacos, si su uso es injustificado y no se toman las medidas necesarias, en especial con los adultos mayores, ya que la osteoporosis posee un peor pronóstico en esta población (p. 432).

Frenkel et al. (2015) aseguran que los corticosteroides tienen relación con la formación de hueso, mencionan que, de todos los posibles efectos secundarios que presenta este grupo de medicamentos, la osteoporosis es uno de los peores, incluso la cataloga como devastadora, lo cual se traduce también en una complicación que debe ser conocida por los usuarios de dichos fármacos para evitarlos en la medida de lo posible (p. 1).

Como se menciona al inicio, los medicamentos poseen reacciones adversas. En este caso, el efecto no deseado se trata del aumento de la porosidad ósea a largo plazo, inducida por ciertos grupos de medicamentos, lo que conlleva a la aparición de osteoporosis, de la cual, Herrera (2017) dice que es una patología sistémica y que no presenta manifestaciones clínicas, por lo cual se debe tener especial cuidado (p. 21).

Los inhibidores de bomba de protones son muy utilizados día a día, sin embargo, no siempre de buena manera. Rodríguez et al. (2015) dicen que estos fármacos se usan incorrectamente cuando se prescriben para proteger la mucosa gástrica de otro tipo de tratamientos, ya que no existe dicha indicación. Señalan que no hay evidencia científica que avale este uso, lo que conlleva a un abuso de los mismos y a un incremento de riesgo de efectos secundarios como osteoporosis (p. 108).

Estos efectos deben ser de conocimiento de los pacientes, de sus familiares, de los profesionales en el área de la salud y de la población en general. Se deben informar de manera correcta los cuidados y recomendaciones que es necesario aplicar para prevenir, en la medida de lo posible, la aparición de este efecto adverso tan importante y que afecta directamente la calidad de vida de las personas.

Por lo expuesto anteriormente, es de gran importancia para esta investigación responder ¿cuál es la incidencia de los inhibidores de bomba de protones en comparación con los corticosteroides en la aparición de osteoporosis como efecto secundario a largo plazo? Cuya respuesta supone una gran ayuda a la hora de realizar recomendaciones y cuidados que deben tener los pacientes que utilizan estos medicamentos.

Se pretende comparar estudios científicos donde existan datos confiables y que confirmen la aparición de osteoporosis como un efecto adverso en tiempo prolongado, si esto depende de dosis, del tipo de inhibidor de bomba de protones o del tipo de corticosteroide; si existen causas adyacentes que faciliten este problema o si depende de otras variables interpersonales del paciente y propias del medicamento. Con la obtención de resultados y con base en estos, se espera dar a conocer datos importantes para conocimiento de los pacientes, familiares y profesionales de salud, con el fin de preparar a las personas y de esta forma, evitar la aparición de este efecto no deseado que pueden producir los medicamentos analizados. Se espera ayudar con dicha información a reducir los casos y mejorar la calidad de vida de los pacientes.

### **Objetivo general**

Evaluar la incidencia de los inhibidores de bomba de protones en comparación con los corticosteroides en la aparición de osteoporosis como efecto secundario a largo plazo.

### **Objetivos específicos**

Identificar las principales razones que causan que los inhibidores de bomba de protones y los corticosteroides puedan generar osteoporosis en un tiempo prolongado.

Definir el grupo de mayor incidencia en la aparición del aumento de porosidad ósea en el tratamiento crónico.

Enumerar factores modificables y no modificables en el paciente que facilitan la existencia de osteoporosis, como efecto adverso a largo plazo con el uso de estos fármacos.

### **Justificación**

La osteoporosis es una enfermedad silenciosa, porque su detección resulta difícil, debido a la ausencia de dolor y es peligrosa por ser una patología que puede aumentar el riesgo de muerte en las personas, esto según Medina (2017). Además, repercute negativamente en la calidad de vida de los pacientes que presentan esta afección crónica (párr. 2-7).

Los medicamentos tienen efectos secundarios, algunos más potentes o de mayor gravedad que otros. La osteoporosis, si bien es cierto, no es una causa común de muerte directa, aunque puede aumentar el riesgo, afecta significativamente la vida de las personas que la padecen y de los que las rodean. Con esta investigación, se espera aportar ideas para ayudar a disminuir el problema que se da cuando esta enfermedad es inducida por medicamentos.

Según indica Pino (2015), la llegada de los inhibidores de bomba de protones al mercado farmacéutico cambió por completo la terapéutica de enfermedades del tracto gastrointestinal relacionadas con el ácido clorhídrico. La mayoría de prescriptores, guiados por estudios científicos, empezaron a recetar este grupo por encima de los antagonistas H<sub>2</sub>, siendo los IBP la mejor opción farmacológica (párr. 1). De esa forma, se convirtieron en medicamentos muy utilizados, muy aceptados por los profesionales y por los mismos pacientes. Los IBP se hicieron muy populares debido a su capacidad efectiva para proteger el tejido estomacal interno, volviéndose un grupo de fármacos muy usados, incluso en situaciones para las cuales estos no deben ser prescritos, generando un abuso y mal uso de los mismos.

De igual manera, empezaron a aparecer las reacciones adversas, debido a la supresión del ácido gástrico, el mismo autor menciona aparición más frecuente de infecciones y malabsorción de vitamina B12, como algunos ejemplos. Sin embargo, tiempo después empiezan los primeros casos de incidencia de fracturas osteoporóticas, en pacientes que han utilizado estos medicamentos por tiempo prolongado, tema central de esta investigación (párr.1-2).

Existe mucha evidencia sobre este problema, algunos estudios lo relacionan con el mal uso de dichos medicamentos. Rodríguez et al. (2015) señalan que, al ser fármacos tan conocidos, existe un uso inadecuado y en muchos casos innecesario, lo cual conlleva a un aumento de riesgo de aparición de fracturas relacionadas con osteoporosis inducida. Esto se convierte en una preocupación que externalan la mayoría de las investigaciones que hablan sobre este tema (p. 107).

Lo anterior se explica, a grandes rasgos, debido a la interacción de los inhibidores de bomba de protones con el metabolismo del calcio, así lo afirman Martí et al. (2013), quienes indican que, para la correcta formación y regeneración del hueso, el calcio debe ser disuelto para su absorción y esta disolución depende del pH gástrico, el cual se ve afectado por el tratamiento de los IBP (pp. 432-433). Otro grupo de medicamentos que son ampliamente utilizados por los pacientes son los corticosteroides, los cuales suelen ser muy efectivos para el tratamiento de enfermedades que cursan con algún tipo de inflamación y que son provocadas por el mismo sistema inmune de las personas, esto según Frenkel et al. (2015). Estos fármacos poseen un efecto adverso grave, la osteoporosis (p. 1).

Según indican Frenkel et al. (2015), se han realizado diversos estudios en personas y en animales, concretamente en ratones de laboratorio, que ligan los corticoides a efectos en el hueso, cuando se utilizan por varias semanas, esto también relacionado con disminución de porosidad ósea en muchos casos. Lo anterior se traduce en un problema importante para los pacientes que utilizan terapia con estos medicamentos (p. 1). De igual manera, Buckley et al. (2017) señalan que los glucocorticoides pueden generar pérdida ósea y que un pequeño porcentaje de pacientes que utilizan esta terapia son diagnosticados con quebraduras ligadas a osteoporosis. Esto es dependiente de la dosis, ya que puede suceder a dosis altas diarias o a dosis acumuladas, incluso cuando el tratamiento es prolongado (p.2).

El siguiente trabajo de investigación desea dar a conocer aún más este efecto secundario, el cual es la osteoporosis inducida, que afecta a los usuarios de inhibidores de bomba de protones y corticosteroides, ya que, con información y una buena preparación, esto puede evitarse o reducirse, mejorando la calidad de vida de las personas y de los familiares o personas encargadas. Esto es un problema que afecta directamente a los pacientes que utilizan alguno o ambos grupos de estos medicamentos. Por esta razón, es conveniente para ellos, estudiar las causas a fondo, recopilar información para transmitirla a los usuarios y a las personas en general, ya sean enfermos o sanos, aunque requieran estos fármacos o no, para así disminuir el riesgo.

Martínez, Luna y Peña (2013) sobre la osteoporosis señalan: “Enfermedad crónica, progresiva, muy prevalente, con morbimortalidad asociada que puede originar discapacidad secundaria a las fracturas por fragilidad, lo que ocasiona una gran repercusión social y económica, y un importante impacto en el consumo de recursos del sistema sanitario (párr.1). La osteoporosis puede incapacitar de forma severa a un ser humano, ya que puede provocar problemas respiratorios, disminución en la masa muscular, dificulta una correcta nutrición e incluso, según la gravedad de la incapacidad, genera trombos venosos, esto según Medina (2017). Lo anterior indica que, en muchos casos, se necesita que el paciente esté internado (párr. 8).

No solo es un problema para el paciente porque lo afecta en su forma física, psicológica y en su calidad de vida en general, es una complicación socioeconómica que altera el área de salud en los pueblos y ciudades. Lo más importante es que esto puede prevenirse o tratarse antes de que evolucione de peor manera, así lo señalan Martínez et al. (2013) (párr. 1-2). Los beneficiados directos son los usuarios de inhibidores de bomba de protones y corticosteroides, en especial los que tienen terapia por un tiempo prolongado. Se desea brindar información que ayude a manejar este efecto adverso, el cual, como se indica en el párrafo anterior, puede ser prevenido.

Los factores modificables y no modificables son, según Dorantes, Valencia y Mendoza (2017), la edad, el sexo, el climaterio, el peso, las quebraduras previas, los antecedentes familiares, el estilo de vida, medicamentos y la mala alimentación. Todo esto es necesario conocerlo e identificar los que se pueden cambiar, además, deben evaluarse los pacientes que presenten mayor riesgo (pp. 206-207).

No se trata de un cambio en la terapéutica, ya que son drogas de gran importancia para el tratamiento respectivo y son realmente efectivas, se trata de prevención por parte de los médicos y farmacéuticos a la hora de recetar y dispensar, y de los mismos pacientes a la hora de consumirlos, ya que ellos serán los principales beneficiados con el uso adecuado de los medicamentos, mediante la información que será brindada con el presente estudio. La osteoporosis inducida representa un riesgo real, esta información puede servir para inspirar el desarrollo de estudios con datos propios o para revisión bibliográfica, sirve para explorar más este tema. Además, se sugiere que se investigue más a fondo y con datos de personas en el país. Se espera aumentar el conocimiento y prevenir estas complicaciones.

### **Antecedentes**

Para la presente investigación, se indagó en libros relacionados con la osteoporosis, revistas médicas como la Española de Enfermedades Digestivas, Las Condes, la cual también es española; la revista Médica de Costa Rica y Centroamérica, bases de datos como PubMed donde se revisaron artículos; guías, como la guía del Colegio Americano de Reumatología, además de páginas web como el sitio Scielo y El Sevier, relacionados con el tema principal.

Se consultó en diferentes universidades del país donde imparten la carrera de Farmacia, como en la biblioteca virtual de la Universidad Internacional de las Américas, la base de datos SIBDI de la Universidad de Costa Rica, la biblioteca de la Universidad Latina de Costa Rica, además, se consultó en la Universidad de Ciencias Médicas y en la biblioteca de la Universidad de Iberoamérica, sobre la existencia de trabajos de graduación que se relacionen con el tema central. También se utilizó el servicio que brinda la biblioteca nacional de salud BINASS.

### **Historia**

El tema principal de este estudio se enfoca en la aparición de una enfermedad como efecto adverso importante, derivada del uso a largo plazo de algunos medicamentos, patología que posee

una gran historia, de la cual Herrera (2017), en su trabajo titulado *La osteoporosis. La epidemia silenciosa del siglo XXI*, dice que es conocida desde hace mucho tiempo, en el siglo VII un médico de apellido Aegineta hizo la primera descripción, lo cual marcó el campo médico en la Edad Media. También menciona que un italiano de apellido Donatus utilizó en 1597 la definición de huesos porosos.

El término osteoporosis en sí fue implementado por Lobstein a principios del siglo XIX, sin embargo, en ese momento él mismo no lo consideraba un problema clínico, fue hasta principios del siglo XX que el término osteoporosis aparece en los tratados de Medicina y hasta los primeros años de la década de 1940, Fuller Albright la clasificó como una enfermedad por primera vez. Como se puede observar, desde hace muchos años se conoce este padecimiento, el cual, como se desea investigar, puede ser causado por medicamentos como los inhibidores de bomba de protones.

En relación con lo anterior, es importante mencionar un poco de historia acerca de dichos fármacos y su uso, Buceta (2015), en su estudio titulado *Inhibidores de la bomba de protones, ¿se puede vivir sin ellos?*, dice que las enfermedades relacionadas con el ácido estomacal son conocidas desde la antigüedad. Desde la época egipcia, en el papiro Ebers, se describe la acidez gástrica, también en la cultura de los mayas y los aztecas, se menciona un poco sobre la historia de los IBP.

En 1973, los científicos Gansejl y Forte descubrieron la enzima que actúa para el intercambio de iones de hidrogeno y potasio, proceso conocido como bomba de protones, lo cual fue la base de la creación de fármacos que inhibieran dicha enzima. Fue en 1975 cuando los mismos probaron el primer fármaco de esta familia, el timoprazol y fue hasta 1989 que llegaron al primer medicamento de este tipo que tuvo un uso clínico, el omeprazol. Aparte de este grupo de medicamentos, también se desea investigar sobre la incidencia de los corticoides en el hueso.

Por consiguiente, también tienen importancia los antecedentes del origen de los corticosteroides, de los cuales, Pizarro (2014), en el estudio *Historia de los corticoides*, señala que la historia sobre los corticoides la inicia Thomas Adisson, quien vivió entre los años 1793 y 1860. Él describió un problema en las glándulas suprarrenales, que causaban una patología; pensó que, en dichas glándulas, podían existir compuestos y que sin ellos habría un funcionamiento anormal. Inspirados en las descripciones de Adisson, a principios del siglo XX, científicos realizaron investigaciones y llegaron a la conclusión de que, efectivamente, existía un compuesto que las

glándulas no producían y era necesario para evitar la enfermedad. Años después y, simultáneamente, varios laboratorios lograron desarrollar corticoides aplicados a la clínica.

En 1947, un científico llamado Calvin logró sintetizar por primera vez la cortisona, él perfeccionó, con ayuda de colaboradores y farmacéuticas, la síntesis de estos medicamentos que son utilizados en casi todas las ramas terapéuticas de la medicina en la actualidad. La historia es necesaria para conocer con mayor detalle estos fármacos y la osteoporosis, de los cuales existe evidencia de que presentan una relación.

## **Internacionales**

Existen diversos estudios realizados en distintas partes del mundo, en los cuales se habla de osteoporosis inducidas por medicamentos. Jódar (2014), en el documento titulado *Osteoporosis secundarias*, señala las posibles causas de osteoporosis secundarias que van desde el estilo de vida, las enfermedades como diabetes, hipertiroidismo, por ejemplo, hasta los medicamentos, en los cuales se mencionan los glucocorticoides y los inhibidores de bomba de protones, tiene como objetivo actualizar la información sobre el tema.

De los glucocorticoides, Jódar (2014) en su artículo dice que: “Se trata de uno de los más conocidos osteo-tóxicos, ampliamente empleado en diversas enfermedades inflamatorias y autoinmunes, que se asocia a una tasa de fracturas claramente elevada” (p.8), lo cual concluye que existe relación entre estos medicamentos y fracturas. Esto es relevante para respaldar el tema principal, ya que marca un antecedente importante sobre el estudio de la relación que existe entre los medicamentos mencionados y la aparición de osteoporosis o quebraduras osteoporóticas.

Con referencia a lo anterior, es necesario incluir más evidencia y estudios que relacionen los inhibidores de bomba de protones y los corticosteroides con osteoporosis. Por ejemplo, Oviedo (2013), en el estudio *Osteoporosis secundarias. Tratamiento actualizado*, habla sobre la osteoporosis secundaria, como objetivo, busca enumerar y clasificar causas, las divide en endocrinas y en inducidas por medicamentos.

Sobre las causas relacionadas con el sistema endocrino, menciona la diabetes o hipogonadismo, por ejemplo, además de los corticoides propios del cuerpo humano; sobre la causa por fármacos, menciona varios, entre ellos los corticoides y los inhibidores de bomba de protones. Su principal conclusión es que asegura la aparición de osteoporosis secundaria por razones antes mencionadas. Si bien es cierto, existen investigaciones donde hablan acerca de los dos grupos de medicamentos, también existen estudios donde se abordan de manera individual.

Anteriormente, se mostró evidencia sobre ambos grupos de fármacos, los siguientes son los estudios relacionados con los IBP únicamente. Se afirma mediante investigaciones que el uso prolongado de inhibidores de bomba de protones causa fracturas osteoporóticas, lo cual es de gran relevancia. Pino (2015), en su estudio *¿Protección gástrica o protección ósea? El dilema de los inhibidores de la bomba de protones*, se plantea el problema, haciendo referencia al binomio beneficio-riesgo. Su objetivo principal fue recabar información con estudios previos, los principales resultados mencionan que existe un riesgo en aparición de osteoporosis o de fracturas derivadas con el uso de IBP y que dicho problema aumenta directa y proporcionalmente al tiempo de uso, a la dosis y a la adherencia al tratamiento, incluso se menciona que no importa el tipo de IBP.

Sobre los diferentes factores de riesgo, parece no haber mayor diferencia entre los pacientes que poseen y los que no. Como conclusión, se confirma un aumento de probabilidad de aparición de osteoporosis con tratamiento de IBP en los pacientes en general. Es necesario conocer si la incidencia es dependiente de la dosis o de otros factores, por lo cual es útil esta información mencionada.

Al mismo tiempo, es importante saber si el tipo de inhibidor de bomba de protones afecta los resultados, Mana (2013) realiza un estudio titulado *Inhibidores de la bomba de protones y su efecto sobre la salud ósea*, este trabajo de investigación se basa en una revisión bibliográfica donde describe resultados de varios estudios, tiene como objetivo analizar los IBP y su efecto en los huesos. Entre los principales resultados, menciona que algunos estudios encuentran diferencia entre el tiempo de uso, factores de riesgo y el tipo de IBP.

Como conclusión destaca que la evidencia puede ser conflictiva, que se deben realizar estudios más amplios, además, indica que es mejor utilizar IBP a dosis bajas, en menor tiempo y

evitar su uso en personas con riesgo alto de osteoporosis. Tiene una gran relevancia mencionar la existencia de autores que hablan de información que no es tan clara o concluyente.

Otra investigación que menciona lo indicado anteriormente es la de Cardona, Medina, Rodríguez y Machado (2016), realizada en Colombia y titulada *Efectos adversos a largo plazo de los inhibidores de bomba de protones. Perspectiva desde la medicina basada en evidencia*. La cual tiene como objetivo principal dar a conocer evidencia, mediante revisión bibliográfica, de los efectos adversos de los IBP que tengan importancia clínica, menciona varios en los cuales incluye riesgo de osteoporosis y fracturas.

Como resultados, presentan que muchos estudios no tienen evidencia significativa de que exista alto riesgo de fracturas en general, existen otros que sí la poseen, además, sí hay un riesgo de osteopenia y osteoporosis. Concluyen que la indicación de los IBP debe ser clara y justificada para evitar efectos no deseados, entre los cuales mencionan una fuerte relación con osteoporosis, osteopenia e incluso quebraduras. Además, se recalca la importancia de que exista una prescripción autorizada, esto para evitar el abuso de dichos medicamentos que pueden aumentar el riesgo.

La afirmación anterior hace referencia a estudios como el de Rodríguez et al. (2015), realizado en España y titulado *Uso inadecuado de los inhibidores de bomba de protones y riesgo de fractura por fragilidad. Estudio preliminar*. Este es un estudio cuyo objetivo principal fue conocer qué tan común es el uso de los IBP en su país, para qué indicación y para estudiar el riesgo de fractura, se realizó una encuesta con poco más de 400 pacientes, al azar, de ambos sexos y con un rango muy amplio de edad.

Sus resultados principales señalan que más de la mitad de los pacientes utilizaban IBP y de ellos, un alto porcentaje los usaba como protector gástrico, indicación que no está establecida para estos medicamentos según los autores, además, todos presentaban un mayor riesgo de fractura por fragilidad con el uso de IBP. Concluyeron que los pacientes no toman estos fármacos con una correcta indicación médica, por lo cual existe un uso inadecuado y esto aumenta el riesgo de fractura por utilización innecesaria.

Por ello, se hace necesario incluir varias investigaciones cuyo objetivo haya sido evaluar el uso incorrecto de esta sustancia, por ejemplo, el estudio realizado por De la Coba et al. (2016), en España, titulado *Efectos adversos de los inhibidores de la bomba de protones: revisión de*

*evidencias y posicionamiento de la Sociedad Española de Patología Digestiva*. Este es un artículo especial que busca la elaboración de un documento institucional sobre la seguridad a largo plazo de los IBP, recolectando información bibliográfica de estudios ya realizados.

Se evaluaron temas como las indicaciones y fracturas óseas, por ejemplo, y se obtuvo como resultado que las indicaciones no han variado en los últimos 12 años y que existe mayor riesgo de fracturas, aunque no lo confirman. Como conclusión, dicen que los IBP son fármacos seguros y que su beneficio supera el riesgo, siempre y cuando estén bien indicados, sea a una dosis y tiempo adecuado. No se trata de evitar el uso de estos fármacos, se trata de crear conciencia para una correcta utilización. También es bueno saber si factores como la edad inciden en los resultados, por lo cual es útil evaluar poblaciones mayores.

Por lo anterior, se incluye un trabajo de Van der Hoorn, Tett, De Vries, Dobson y Peeters (2015), realizado en Australia, cuyo título es *El efecto de la dosis y del tipo de inhibidor de bomba de protones sobre el riesgo de fracturas y el tratamiento de la osteoporosis en mujeres australianas mayores: un estudio prospectivo de cohortes*. En el cual se buscó evaluar si la dosis y el tipo de IBP tenían una incidencia significativa en el riesgo de fracturas y osteoporosis en femeninas de mayor edad.

Dicho estudio fue realizado durante varios años, con mujeres, posterior a la menopausia, en el cual obtuvieron resultados significativos, entre los que destacan que un porcentaje importante requirió medicamentos contra osteoporosis, incluso los IBP aumentan el riesgo de fracturas, si se utilizan con dichos medicamentos; además, observaron que era más común si los IBP son esomeprazol y rabeprazol, también existe relación proporcional con la dosis empleada. Su principal conclusión fue evaluar el beneficio y riesgo a la hora de utilizar estos medicamentos, en especial los que aumentaron la posibilidad de fracturas y de osteoporosis. Como se pudo observar, el estudio, además del factor de la edad, menciona algo sumamente importante, como es si el tipo de inhibidor de bomba de protones y su dosis inciden en los resultados.

Otro estudio en mujeres postmenopáusicas fue llevado a cabo en Alemania por Jacob, Hadji y Kostev (2016), se tituló *El uso de inhibidores de bomba de protones se asocia positivamente con la osteoporosis en mujeres postmenopáusicas en Alemania*, donde su objetivo principal fue analizar la relación osteoporosis-IBP en mujeres mayores. Utilizaron femeninas con osteoporosis ya

establecida y personas sin este diagnóstico, como resultados observaron que las usuarias de IBP tenían un mayor riesgo de tener osteoporosis.

Es importante mencionar también que fue más probable que se diera este diagnóstico cuando la duración del tratamiento superaba los cinco años. Como conclusión principal, amparada por los resultados, mencionaron la relación directa del uso de IBP y el tiempo de utilización, con posibilidad de desarrollar esta enfermedad. Este último también hace referencia al tiempo de uso, el cual es vital conocerlo para evaluar posibles causas.

Como puede observarse, hay evidencia desde hace muchos años, en su mayoría clara y no solo de inhibidores de bomba de protones, sino también sobre corticosteroides, como lo indican Buckley et al. (2017) en el estudio *Guía del American College of Rheumatology para la prevención y el tratamiento de la osteoporosis inducida por glucocorticoides*. En este artículo, los autores realizaron una guía de recomendaciones para la prevención de osteoporosis asociada a glucocorticoides.

Realizaron revisión sistemática y se dividieron en cuatro grupos, uno cumplió labores de supervisión, otro equipo revisó literatura, el tercero se encargó de preguntas clínicas y el cuarto incluyó un panel de votación con expertos en salud. Sus principales resultados destacan, por ejemplo, que en pacientes mayores de 40 años existe un alto riesgo de tener una fractura en los próximos diez años. Su principal conclusión fue que existe el riesgo de osteoporosis con el uso a largo plazo de corticosteroides.

Significa, entonces, que ambos tienen evidencia que los relaciona con disminución de masa ósea, así lo indican Winblad, Larsen, Håkansson, Abrahamsen y Von Buchwald (2017), en un estudio realizado en Holanda, titulado *El riesgo de osteoporosis en el tratamiento con esteroides orales para la poliposis nasal: una revisión sistemática*. Los autores realizaron una revisión bibliográfica con el fin de evaluar el riesgo de osteoporosis con el uso de esteroides orales. Fueron necesarias 243 personas, con dosis y duraciones diferentes, para los cuales obtuvieron como resultado que las dosis bajas, pero por largo tiempo, tienen un riesgo cercano al 40 % y con dosis altas, también por tiempo prolongado, la disminución de masa ósea fue poco más de 60 %. Concluyen que se necesitan más ensayos controlados para evaluar dicho riesgo.

A pesar de que el estudio es para poliposis nasal, tema que no está incluido en el presente trabajo de investigación, es necesario mencionarlo, ya que brinda datos contundentes entre los corticoides y la dosis administrada, es importante aportar más evidencia acerca de la dosis. Para tal efecto, se incluye este artículo de revisión realizado por Lems (2015) en los Países bajos y titulado *Glucocorticoides: ¿malos o seguros para los huesos?* Se busca informar acerca del tratamiento correcto para evitar la pérdida ósea en pacientes con artritis reumatoidea, se encuentran apartados donde explican la relación entre artritis y pérdida de hueso, otro sobre glucocorticoides y el hueso y, por último, el tratamiento moderno para artritis reumatoidea.

Específicamente, en la parte sobre glucocorticoides, se habla de una evidencia en la reducción de formación de hueso y aumento en la vida de los osteoclastos, esto es dependiente de la dosis, ya que una dosis por encima de la dosis basal aumentaba la posibilidad de fractura, en este caso, de cadera. Menciona incluso que, una vez que se interrumpe el tratamiento con corticoides, el riesgo disminuye.

Como conclusiones, se dice que la dosis de estos medicamentos deben ser bajas y deben ir acompañadas con metotrexato. Si bien es cierto, el artículo habla sobre datos con pacientes que padecen artritis reumatoidea, se considera necesario, ya que se busca establecer posibles factores de riesgo para aparición de osteoporosis o fracturas derivadas de la misma inducida por medicamentos. De esta forma, se concluye que existe evidencia cuantiosa, necesaria para llevar a cabo el cumplimiento de los objetivos del presente trabajo de investigación.

## **Nacionales**

En cuanto a revisión de trabajos nacionales, no se ha encontrado una investigación que señale directamente el problema aquí planteado, solo se menciona, lo que hace entender que existe conocimiento, pero no se ha estudiado con datos locales. Tal es el caso del estudio realizado por Rojas (2015), titulado *Osteoporosis*. El artículo tiene como objetivo describir, mediante una revisión bibliográfica, la osteoporosis, sus causas, sus riesgos y el tratamiento por seguir. Se indica que los principales riesgos pueden ser modificables, como la alimentación y no modificables, como la edad.

Se menciona la clasificación de la enfermedad, la cual es primaria y secundaria, siendo para esta última una de las causas más comunes el uso de glucocorticoides en las mujeres. Si bien es cierto, no es un estudio directo de la relación de glucocorticoides y el riesgo de osteoporosis, el autor lo menciona, lo cual indica que existe conocimiento del tema, sin embargo, no hay estudios nacionales que lo comprueben.

Se realizó una serie de búsquedas en las universidades del país que imparten la carrera de Farmacia y que poseen trabajos de tesis como requisito para la graduación, por esta razón, se consultó vía telefónica a la Universidad de Ciencias Médicas, aunque no fue necesario realizar una visita personal, debido a la indicación de que los estudiantes no realizan este tipo de trabajos. Así mismo, se revisaron bases de datos como la de la Universidad de Costa Rica, se visitaron las bibliotecas de la Universidad de Iberoamérica, la Universidad Latina y la Universidad Internacional de las Américas, donde se indagó, mediante su respectivo programa de búsquedas. En algunas fue posible revisar tesis sobre osteoporosis o inhibidores de bomba de protones, sin embargo, se dio un énfasis totalmente diferente al necesario para el presente trabajo.

### **Proyecciones**

La finalidad de este proyecto de graduación es obtener la información necesaria para determinar cuál grupo de medicamentos tiene mayor incidencia en la aparición de osteoporosis, como efecto adverso en administración prolongada de los inhibidores de bomba de protones y los corticosteroides, y de esta forma, abrir puertas para investigaciones futuras, ya sea de revisión bibliográfica o que sirva de inspiración para realizar estudios con datos propios y con pacientes en el país.

Se pretende dar a conocer información útil que pueda ser de carácter público, por medio de la biblioteca de la Universidad Internacional de las Américas, ya sea en físico o en digital. Además, se espera que pueda ser un tema de interés para la Revista Pro Veritatem, la cual publica trabajos de estudiantes; se desea que sirva de ayuda para actuales o futuros estudiantes de Ciencias de la Salud que deseen basar un trabajo de investigación con temas aquí tratados.

Se proyecta reunir datos de interés para los profesionales de salud, los pacientes, sus familiares o personas encargadas y la población en general, para un uso adecuado de dichos medicamentos. Esto con el fin de mejorar la calidad de vida de los usuarios de dichos fármacos, tema que puede ser presentado en simposios de carreras como Farmacia y Medicina o en charlas al público interesado, ya sea para dar a conocer la problemática o para refrescar conocimientos.

## **CAPÍTULO II. MARCO REFERENCIAL**

En el presente trabajo de investigación, es necesario revisar diversos temas y definiciones relacionados con el estudio, esto con el fin de lograr un mejor entendimiento del mismo. Por lo cual, en este capítulo serán presentados los principales conceptos, entre los cuales destaca la anatomía del hueso, primer tema de importancia, es requerido conocer generalidades acerca del mismo.

### **Anatomía del hueso**

El esqueleto es parte del aparato que da movilidad al cuerpo, junto con el sistema muscular, así lo indica Vidal (2014), quien dice que: “El esqueleto humano adulto está formado por 206 huesos, que están unidos entre sí a través de las articulaciones. Sobre estos se disponen los músculos, creando el aparato locomotor que permite la movilidad del cuerpo” (párr.1).

Moore, Agur y Dalley (2015) mencionan que el sistema esquelético humano está constituido por huesos y cartílagos, y, a su vez, se puede dividir en esqueleto axial y en esqueleto apendicular. El primero conformado por huesos de la cabeza, cuello y tronco y el segundo por los huesos que dan forma a los miembros superiores e inferiores, además, incluye la cintura pélvica y la escapular (p.9).

### **Funciones**

El principal tejido que brinda sostén al cuerpo humano es el hueso, esto según Moore et al. (2015), quienes también mencionan las principales funciones del mismo, entre las cuales resalta que es esencial para proteger órganos vitales, da un sostén al cuerpo en general, permitir que el ser humano tenga movimiento, almacena sales, como las de calcio y juega un papel importante en el aporte de células de la sangre (p.9).

Además de las anteriores, Vargas y Palacios (2017) señalan que una de las funciones del hueso es la de eliminar sustancias tóxicas y, como ejemplo, propone el plomo. También hace referencia a la importancia del calcio de los huesos, ya que sirve para que el músculo esquelético y cardíaco funcionen correctamente, esto porque el hueso sirve como un reservorio de calcio y lo libera en la sangre, según el organismo lo requiera (p.109).

## Tipos

Existen dos tipos de huesos, según Moore et al. (2015), está el hueso compacto y el hueso esponjoso, también llamado trabecular. Sobre ellos señalan que: “Las diferencias entre estos tipos de hueso dependen de la cantidad relativa de materia sólida y del número y tamaño de los espacios que contienen” (p.9). Para una mejor comprensión sobre lo anterior, se ilustra, seguidamente, con un ejemplo del fémur en cortes transversales (p.9).

Figura 1. Ejemplo de hueso compacto y hueso esponjoso

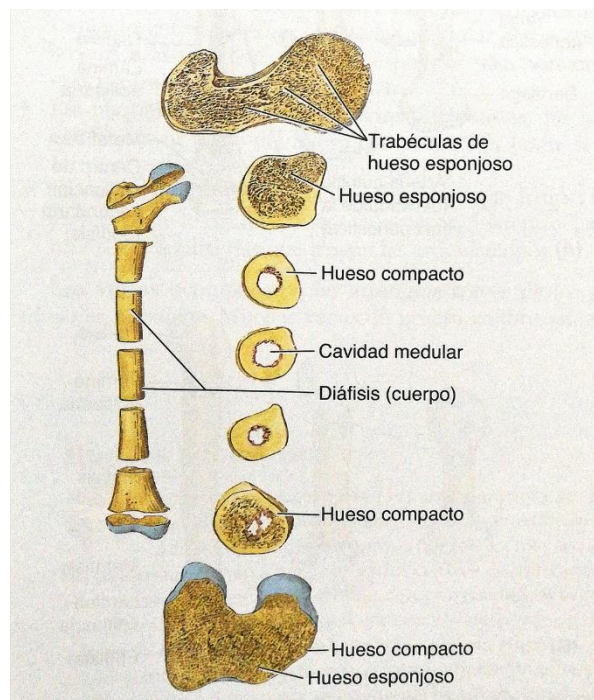


Figura tomada de *Fundamentos de Anatomía con orientación clínica*. Moore (2015)

Además, Vidal (2014) menciona que: “El tejido óseo compacto tiene solo un 10% de porosidad y constituye el 80% del esqueleto humano” (párr.3). Mientras que, sobre el esponjoso dice: “El tejido esponjoso o trabecular posee una porosidad muy elevada que varía entre el 50 y el 90%, y conforma el 20% restante de los huesos” (párr.3). Lo cual es de gran importancia, porque permite conocer que existe una mayoría de hueso duro, no poroso, que evita una quebradura en condiciones normales (párr.3).

### **Clasificación según forma**

Los huesos pueden ser clasificados según la forma que poseen, Moore et al. (2015) los dividen como huesos largos, entre los cuales pone como ejemplo el hueso del brazo llamado húmero y los de los dedos llamados falanges; huesos cortos, como los del tobillo llamado tarso y la muñeca, de nombre carpo; huesos planos, como los del cráneo, por ejemplo, el frontal; huesos irregulares, como los de la cara y sesamoideos, como el hueso de la rodilla llamado rótula (p.11).

### **Composición**

Vidal (2015) dice: “El tejido óseo está formado por cuatro tipos de células: osteogénicas, osteoblastos, osteocitos y osteoclastos” (párr.5). Las cuales poseen también minerales, elementos orgánicos y agua. También Vargas y Palacios (2017) señalan que: “En el interior de los huesos largos se localiza la médula roja, sitio donde se forman los glóbulos de la sangre” (p.108).

#### **Células osteogénicas.**

Según Vidal (2015): “Las células osteogénicas tienen la capacidad de proliferar y diferenciarse en osteoblastos. Estas células son muy activas durante la fase de crecimiento de los

huesos y también durante la reparación de las lesiones óseas” (párr.6). Es decir, son las encargadas de parte del crecimiento y regeneración del hueso (párr.6).

### **Osteoblastos.**

“Los osteoblastos son células que forman los componentes orgánicos de la matriz ósea. Después se iniciará el proceso de mineralización” (párr.7). Lo anterior según Vidal (2015), quien también dice que: “Una vez finalizada su función pueden sufrir apoptosis o diferenciarse a osteocitos o células de borde” (párr.7). Estas son células que también se encargan de crecimiento y reparación, pero son de soporte, componen la matriz ósea, como se indica anteriormente (párr.7).

### **Osteocitos.**

“Los osteocitos son las células más abundantes del hueso maduro. Se originan a partir de los osteoblastos que han perdido la capacidad de síntesis y que han quedado atrapadas en la matriz del tejido óseo” (Vidal, 2015, párr.8). Vidal (2015), de igual manera, sobre la función indica: “Su función es la de mantener en buen estado la matriz controlando el intercambio de calcio con la sangre” (párr.8). Lo anterior es de suma importancia para explicar el tema central de esta investigación (párr.8).

### **Osteoclastos.**

Por último, Vidal (2015) describe: “Los osteoclastos se originan a partir de los monocitos en la médula ósea y tiene la función de controlar el crecimiento y la reparación del hueso, así como la eliminación de las células dañadas o debilitadas” (párr.9). En otras palabras, los osteoclastos eliminan células óseas, para evitar un sobre crecimiento del hueso (párr.9).

Según Roper (2014): “El tejido óseo está en continua renovación en un equilibrio entre la generación y la pérdida de material” (párr.8). Lo cual es importante señalar, además, indica que: “Este proceso dinámico denominado "remodelación ósea" se debe a dos tipos de células: osteoblastos y osteoclastos. Los primeros depositan hueso nuevo, mientras que los segundos lo destruyen en lo que se denomina reabsorción (resorción) ósea” (párr.8).

## **Desarrollo**

Los huesos provienen a partir del mesénquima, que es el tejido conectivo del embrión, esto según Moore et al. (2015), quienes describen que dicho desarrollo se puede generar por dos formas, las cuales son de gran importancia, una por osificación intramembranosa y la otra por osificación endocondral. La primera significa que es directamente desde el mesénquima y la segunda, que es del cartílago que se deriva del mesénquima (p.12).

## **Vascularización e inervación**

Es necesario mencionar la irrigación sanguínea que poseen los huesos, por lo que Moore et al. (2015) dicen que están las arterias nutricias, que son las que llevan sangre a la médula ósea, al hueso esponjoso y a algunas partes profundas del hueso compacto. Están también las arterias periósticas que se encargan de la mayor parte del hueso compacto y, por último, las arterias metafisarias y epifisarias que se encargan de brindar sangre a los extremos del hueso. Existen venas que acompañan a las arterias antes mencionadas, para devolver la sangre al corazón (p.13).

Por otra parte, Moore et al. (2015), sobre la inervación, mencionan: “los nervios que acompañan a los vasos sanguíneos inervan los huesos” (p.13). Señalan que existen nervios sensitivos, lo que explica el fuerte dolor en una fractura y los nervios vasomotores, que ayudan a los vasos sanguíneos, ya sea en constricción o dilatación, según sea la necesidad (p.13).

## **Problemas del hueso**

Según Vargas y Palacios (2017): “Los huesos sufren diversas enfermedades carenciales, traumáticas o degenerativas, muchas de ellas prevenibles mediante una dieta adecuada que incluya vitamina D, calcio, leche, huevos, pescado, sal con moderación, así como exposición a los rayos solares” (p.110). Esto es necesario conocerlo para brindar consejos a personas que tengan riesgo de caer en algún problema de este tipo, en especial los pacientes que han sido objeto de estudio, según el tema principal del presente trabajo (p.110).

Para Vargas y Palacios (2017), dichos problemas se dividen en osteoporosis, la cual consiste en una disminución de la masa ósea, es una enfermedad crónica que se verá a profundidad más adelante, además, están los problemas traumáticos que hacen referencia a una quebradura y los problemas degenerativos, los cuales son peligrosos e incluso pueden poner en riesgo la vida, ya que son lesiones de la médula ósea (p.110).

## **Metabolismo del calcio**

Es de suma importancia conocer acerca del metabolismo del calcio, para entender cómo se obtiene e incluso, cómo se elimina en el cuerpo humano y cuáles funciones cumple. Esto es necesario para una mejor comprensión sobre el porqué fármacos como los inhibidores de bomba de protones y los corticosteroides pueden afectar el organismo, resultando en un problema para la vida de los pacientes.

## **Generalidades**

El calcio es vital para el correcto funcionamiento del cuerpo humano, según Espinosa de los Monteros, Tapia y Cruz (2017), las personas en su edad adulta pueden tener poco más de un kilogramo de calcio, el cual se almacena en una enorme cantidad en el hueso, solo un porcentaje

muy pequeño permanece fuera del mismo. Además, es importante mencionar que el movimiento de calcio se da gracias a la parathormona y a la vitamina D (p.555).

Para una eficiente remodelación ósea, los llamadas osteoblastos producen colágeno de la matriz fuera de las células y liberan calcio y fosfato a dicha matriz, esto según Roper (2014), quien dice que la acción mencionada anteriormente permite la formación de hidroxiapatita y ese proceso es llamado mineralización ósea. En todo el proceso de reacomodo de huesos, se da una reabsorción de calcio y participan otros compuestos importantes (párr.9).

Lo anterior hace referencia a condiciones normales, sin embargo, existen circunstancias en las que no hay suficiente calcio, su reabsorción es mayor, la demanda es más grande que lo que existe disponible, en estos casos, Roper (2014) dice que se obtiene de las reservas del hueso, por lo cual se ve afectada la misma densidad ósea y con el tiempo pueden aparecer problemas debido a este proceso (párr.10).

## **Funciones del calcio**

Según Mendoza, Melgar y Márquez (2016), el calcio se obtiene a través de la ingesta de alimentos, se almacena porque su función principal es suplir las necesidades del organismo cuando sea requerido, como ejemplo, durante el embarazo y a la hora de alimentar al bebé con leche materna. Además, entre sus funciones destaca el control hormonal, el cual ayuda a mantener un equilibrio en el cuerpo (p.186).

En este apartado, es importante mencionar cómo se encuentra el calcio que no se mantiene almacenado en el hueso, según Mendoza et al. (2016): “El calcio circulante se encuentra en tres formas: calcio ionizado ( $\text{Ca}^{2+}$ ), calcio unido a proteínas y complejos con aniones (fosfato, bicarbonato y citrato). La forma ionizada representa el 50% del calcio circulante, es la forma activa para muchas funciones celulares” (p.186).

## **Regulación del calcio**

Como se señala en párrafos anteriores, el calcio es necesario para funciones importantes en el organismo, sin embargo, si no existe una regulación, pueden aparecer problemas. Es relevante conocer cuáles son los órganos o moléculas que ayudan a un equilibrio del calcio en la sangre y en el cuerpo en general.

### **Fisiológica.**

Según Roper (2014), existen tres moléculas hormonales que son imprescindibles para mantener un equilibrio adecuado de calcio en el organismo, una de ellas es la hormona paratiroidea que es secretada por una glándula llamada paratiroides, la misma se encuentra junto a la glándula tiroides. Otra molécula es la vitamina D, la cual se produce en los riñones, en el hígado y en la piel, además, se menciona la calcitonina (párr.15).

### ***Hormona paratiroidea.***

La parathormona es la molécula más relevante para evitar niveles bajos de calcio en el cuerpo, esto según Mendoza et al. (2016), quienes aseguran que dicha hormona actúa principalmente en los riñones y en el hueso, además, participa en la formación de precursores de vitamina D. Esta es liberada en el organismo por la glándula paratiroides, cuando se detecta baja concentración de calcio en sangre (p.189).

### ***Vitamina D.***

Según Mendoza et al. (2016): “La vitamina D tiene una función importante en la absorción de  $Ca^{2+}$ , y en menor proporción en la absorción de  $P_i$  en el intestino delgado. La vitamina D regula

también la remodelación ósea y la reabsorción en el túbulo renal de  $\text{Ca}^{2+}$  y  $\text{Pi}^{3-}$  (p.191). Lo cual es necesario conocerlo para entender su relación con la regulación de calcio en la sangre (p.191).

### ***Calcitonina***

Es una hormona que participa también en la regulación, aunque su papel es de menor relevancia en comparación con las anteriores, esta es liberada por la glándula tiroides y tiene como función disminuir los niveles de calcio en la sangre, lo anterior según Ropero (2014). Para una mejor comprensión, la calcitonina es lo opuesto a la hormona paratiroidea, en cuanto a su principal objetivo, ya que una sube los niveles de calcemia mientras que otra lo reduce (párr.15).

### **Intestinal.**

La regulación de calcio en la que participa el intestino delgado tiene relación con la absorción del mismo, cuando es ingerido en alimentos ricos en este mineral. La mayor parte de dicha absorción se lleva a cabo en el intestino proximal, esto gracias a la estimulación de la vitamina D, lo anterior según Mendoza et al. (2016, p.192). Esto es necesario conocerlo, debido a que, en el tema principal de esta investigación, se plantea que los inhibidores de bomba de protones alteran esta absorción, mecanismo que será revisado más adelante.

### **Renal.**

Por otra parte, también es necesario conocer la participación de los riñones, según Mendoza et al. (2016), el papel que juega el sistema renal para regular el calcio es la reabsorción del mismo. El riñón filtra una cantidad de este mineral para ser eliminado, sin embargo, existe una reabsorción, esto con el fin de mantener niveles adecuados. Se recalca que este funcionamiento va de la mano con la absorción intestinal (p.193).

## **Regulación anormal de calcio**

Cuando los procesos de regulación normal de calcio fallan, aparecen problemas relacionados, en este caso se mencionan la hipercalcemia y la hipocalcemia. Según Espinosa de los Monteros et al. (2017), el calcio se mide en condiciones normales en la sangre en concentraciones de miligramos por decilitro, los cuales deben estar dentro de un rango de 9 a 10 para considerarse normal (p.555).

### **Hipocalcemia.**

Este concepto hace referencia a niveles bajos de calcio en la sangre, lo cual provoca complicaciones en la salud, Espinosa de los Monteros et al. (2017) mencionan que: “La hipocalcemia puede producir síntomas neuromusculares, psiquiátricos, cardíacos y oculares, la mayoría de los cuales corresponden a síntomas relacionados con hipocalcemia crónica” (p.556).

### **Hipercalcemia.**

Por otra parte, está la hipercalcemia, contrario a lo anterior, esta hace referencia a niveles por encima de lo normal de calcio en la sangre, Espinosa de los Monteros et al. (2017) dicen que algunas complicaciones son pérdida del apetito, vómitos, dificultad para defecar e incluso se habla de problemas mayores como insuficiencia renal. Es importante recalcar que señalan que la hipercalcemia es una manifestación de otra enfermedad (p.557).

## **Osteoporosis**

Como se ha descrito, el tema central de este trabajo de investigación se basa en la incidencia de una reacción no deseada, provocada por medicamentos utilizados en terapias a largo plazo, dicho efecto adverso es la osteoporosis. En este apartado, se conocerá con mayor profundidad acerca de la misma, con el fin de lograr un mejor entendimiento.

## **Definición**

La osteoporosis se define como un trastorno, no solo localizado, sino que general, en el aparato esquelético. Se producen alteraciones en los huesos de las personas, ya que existe una disminución en la masa ósea y en la calidad de la misma, carece de síntomas tempranos, esto según Herrera (2017), quien se refiere a esta enfermedad crónica como una epidemia silenciosa, debido a que el paciente conoce de la misma hasta que ya ha sufrido una fractura, en la mayoría de los casos (p.23).

Dorantes, et al. (2016) coinciden con la definición de enfermedad silenciosa mencionada anteriormente, además, señalan que esta enfermedad conlleva un problema grande de incapacidad para el paciente. Sin embargo, puede prevenirse y debe ser diagnosticado antes de que aparezcan fracturas y aun cuando el paciente presenta quebraduras, es necesario un tratamiento para evitar el riesgo de otras (p.202).

Además, Hernández (2013) describe la osteoporosis como “Crónica, progresiva, muy prevalente, con morbimortalidad asociada que puede originar discapacidad secundaria a las fracturas por fragilidad, lo que ocasiona una gran repercusión social y económica, y un importante impacto en el consumo de recursos del sistema sanitario” (párr.1).

## **Tipos**

La osteoporosis se presenta en varios tipos, todos de importancia clínica, ya que, al saber cuál de ellos padece el paciente, se puede indicar el mejor tratamiento farmacológico y realizar las recomendaciones pertinentes, para que la persona pueda tener una mejor calidad de vida en general.

### **Primaria.**

Es el tipo de osteoporosis más común en las personas adultas, según Dorantes et al. (2016). Además, señalan que es un proceso, es progresivo y los subtipos dependen del momento de la vida en el que estén los pacientes (p. 203). Se subdivide en postmenopáusica, senil o idiopática, y todas necesitan tratamiento para mejorar la calidad de vida de las personas que la padecen e incluso, evitar complicaciones mayores.

#### ***La osteoporosis posmenopáusica (Tipo I Osteoporosis)***

Según el sitio Osteoporosis.org (s.f):

La osteoporosis posmenopáusica normalmente ocurre en personas entre las edades de 50 y 75 años. Es causada por la falta de estrógeno. Aunque es más probable que ocurra en las mujeres, la osteoporosis postmenopáusica se produce también en los hombres con niveles bajos de testosterona. (párr. 3)

#### ***La osteoporosis involutiva o senil (Tipo II Osteoporosis)***

También, de acuerdo con Osteoporosis.org (s.f):

La osteoporosis involutiva o senil se produce normalmente en los pacientes mayores de 60 años y se asocia con el proceso normal de envejecimiento. Es común que las personas de

edad avanzada pierdan densidad ósea. La osteoporosis involutiva a menudo resulta en fracturas del cuello, vértebras, húmero, la tibia y la pelvis. (párr. 7)

### ***La osteoporosis idiopática (Tipo III Osteoporosis)***

En Osteoporosis.org (s.f) mencionan que es un subtipo de osteoporosis primaria bastante infrecuente, también se le llama juvenil, ya que aparece en personas jóvenes o niños y no existe una causa aparente. La quebradura aparece de un momento a otro (párr. 8).

### **Secundaria.**

Es de gran importancia mencionar que, De Paula, Black y Rosen (2017) catalogan la clasificación como arbitraria, señalan ejemplos y recalcan que un paciente puede tener una combinación de ambos tipos de osteoporosis, la primaria y la secundaria; sin embargo, es necesario realizar una división para un tratamiento más acertado (p. 1350). Según Dorantes et al. (2016), este tipo de osteoporosis ocurre en un menor porcentaje de los casos, a pesar de poseer varias causas importantes y que pueden ser comunes entre las personas en general. Indican que: “Se asocian a diversas enfermedades endocrinas, hematológicas, gastrointestinales y medicamentosas” (p. 203).

Algunos ejemplos que mencionan De Paula et al. (2017) son los trastornos endocrinos como diabetes, niveles bajos o altos de las hormonas tiroideas, síndrome de Cushing, problemas autoinmunes como artritis reumatoidea, esclerosis múltiple, lupus eritematoso, gastrointestinales como enfermedad celíaca, enfermedad inflamatoria intestinal, gastrectomía, hematológicos como leucemia, mieloma múltiple o anemia drepanocítica (p. 1350).

Otros ejemplos que señalan De Paula et al. (2017) son problemas mentales como depresión, neurológicos como Parkinson, cáncer de mama y próstata, problemas del tejido conjuntivo como osteopenia imperfecta y síndrome de Marfan, fármacos como los inhibidores de bomba de protones

y corticosteroides y otras enfermedades como nefropatías o hepatopatías, por citar algunos ejemplos (p. 1350).

## **Patogenia**

El hueso está en constante remodelación, mecanismo que se lleva a cabo por un amplio conjunto de procesos y moléculas, cuyo principal objetivo es corregir lesiones, adaptar el hueso y su densidad, según el uso y la fuerza que se requieren por parte de la persona, en otras palabras, según el estilo de vida, la densidad del hueso no es igual en todas las personas (Hernández, 2013, p.4).

Como se especifica anteriormente, en las células osteogénicas, existen los osteoblastos y los osteoclastos, quienes, según Hernández (2013), a grandes rasgos se encargan de mantener un equilibrio en la reacomodación del hueso. Existen varias causas por las cuales este equilibrio falla, debido a mecanismos como una resorción ósea aumentada o una ineficiente formación del proceso de remodelado, los cuales pueden desencadenar en una disminución de masa ósea y generar osteoporosis (p.4).

Herrera (2017) también habla sobre el reacomodo, del cual menciona: “El proceso de remodelado en condiciones fisiológicas, debe ser neutro, o sea, que se cree la misma cantidad de hueso que la que se destruye” (pp. 38-39). La osteoporosis aparece cuando esto no se cumple, disminuye la densidad e incluso la calidad del hueso y aparece el riesgo de fractura. La siguiente imagen compara un hueso sano contra uno con osteoporosis (pp.38-39).

Figura 2. Comparación de hueso trabecular sano contra hueso trabecular osteoporótico.

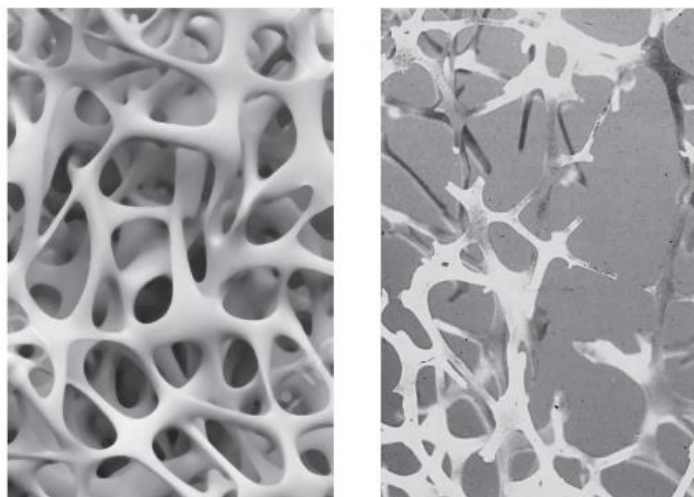


Figura tomada del libro *La osteoporosis. La epidemia silenciosa del siglo XX*. Herrera. (2017).

### **Cuadro clínico**

De acuerdo con Herrera (2017): “Su evolución clínica cursa con pocas manifestaciones, porque, en la mayoría de los casos, su primer síntoma es la aparición de una primera fractura por fragilidad. Hoy en día, constituye dada su gran prevalencia, un auténtico problema sociosanitario” (p.23). Además, el autor afirma que: “Esta ausencia de síntomas, hasta que aparecen las fracturas, ha dado lugar a que se le denomine la epidemia silenciosa” (p. 23).

### **Diagnóstico**

Dorantes et al. (2016) recomiendan empezar un diagnóstico haciendo un historial clínico del paciente, en busca de factores de riesgo del mismo y algunas causas secundarias de disminución de densidad ósea. Mencionan que deben averiguar si el paciente toma medicamentos que puedan

inducir la osteoporosis, si posee enfermedades que faciliten su aparición e incluso, evaluar un posible riesgo genético (p. 206).

Existen métodos para evaluar la densidad ósea, Dorantes et al. (2016) señalan algunos que son útiles para ayudar a estos pacientes, entre los cuales aparecen la radiografía, morfometría vertebral por absorciometría dual de rayos x, la densitometría ósea y la herramienta FRAX, siendo útiles también para evaluar riesgos de fracturas. Sin embargo, aclaran que ninguna prueba es totalmente específica (pp. 207-208).

### **Factores de riesgo no modificables en la aparición de osteoporosis**

Es de suma importancia conocer cuáles son los factores de riesgo que posee un paciente para desarrollar osteoporosis o sufrir una quebradura derivada de esta enfermedad, esto con el fin de prevenir, en el mejor de los casos, actuando de manera correcta y evitando así la evolución de la enfermedad. Lo anterior de acuerdo con Martínez y Peña (2013), quienes resaltan el especial cuidado que debe brindarse a las poblaciones más propensas. Los factores de riesgo pueden ser modificados, sin embargo, en algunos casos no es posible.

#### **Edad**

Según Martínez y Peña (2013), la edad es un factor importante, la densidad ósea aumenta considerablemente desde la niñez hasta aproximadamente los 30 años, sin embargo, después empieza un descenso que se agrava con el paso de los años en las personas, una pérdida que aumenta directamente proporcional con el envejecimiento. Esta es la razón por la cual los ancianos sufren, en su mayoría, problemas en los huesos (p.10).

#### **Género**

Las mujeres tienen un riesgo mayor en comparación con los hombres, esto debido al proceso hormonal que cambia con la menopausia. Además, las mujeres poseen huesos más pequeños, lo que indica una menor masa que los varones, esto de acuerdo con GeoSalud (2014), donde también señalan que la pérdida ósea se lleva a cabo con mayor facilidad en ellas, lo cual reafirma una mayor posibilidad de aparición de esta enfermedad crónica (párr. 1).

## **Raza**

En relación con la etnia de las personas, GeoSalud (2014) menciona que: “Las mujeres caucásicas y asiáticas están en mayor riesgo de sufrir osteoporosis. Esto se debe principalmente a las diferencias en la masa ósea y la densidad en comparación con otros grupos étnicos” (párr. 2). A pesar de que la referencia es con mujeres, esto aplica para hombres también, sin embargo, por lo observado anteriormente, las mujeres poseen mayor riesgo.

## **Antecedentes familiares**

Martínez y Peña (2013) defienden que la osteoporosis no es una enfermedad que pasa de generación en generación en las familias, es decir, no es una patología que se hereda, sin embargo, sí hay una relación genética. Cuando en una familia existe alguien con osteoporosis, las personas poseen menor masa ósea de lo normal, en la mayoría de los casos, en comparación con personas en las mismas circunstancias, pero sin antecedentes (p. 10).

## **Fracturas previas**

“El antecedente de fractura con mínimos traumatismos incrementa el riesgo de sufrir nuevas fracturas osteoporóticas en el futuro” (p.207), esto según Dorantes et al. (2016), quienes, además,

dicen que: “El antecedente de fractura por fragilidad en vértebras o en huesos largos duplica o triplica el riesgo de sufrir una nueva en los siguientes 5 años” (p. 207).

### **Factores de riesgo modificables en la aparición de osteoporosis**

La osteoporosis puede aparecer debido a muchas causas, algunas dependen del estilo de vida de los pacientes y pueden ser cambiadas para mejorar y de esta forma, evitar riesgos de esta enfermedad o de quebraduras derivadas de la misma. En algunos casos, puede ser necesario cambiar una terapia farmacológica o incluso agregarla, lo importante es dar con las razones que aumentan la posibilidad de aparición de esta enfermedad degenerativa y modificarlas en estos casos donde es posible.

#### **Peso**

Cuando una persona tiene un índice de masa corporal bajo, es decir, menos de 19, se puede clasificar como un paciente con peso bajo para su estatura o para su edad, esto se traduce en un factor de riesgo de aparición de osteoporosis, lo anterior de acuerdo con Dorantes et al. (2016), quienes, además, afirman que se deben descartar procesos patológicos que estén afectando la nutrición del paciente (p. 207).

#### **Mala alimentación**

Una correcta o incorrecta alimentación va de la mano con el peso, por supuesto que afecta directamente al mismo. Para mantener una ingesta ideal de alimentos, debe existir un equilibrio entre los nutrientes, como indican Martínez y Peña (2013), mencionan que las carnes animales no pueden ser consumidas excesivamente y que es muy necesario un aporte de calcio y de vitaminas como la D y la K (p. 12).

## **Niveles bajos de calcio y vitamina D**

Dorantes et al. (2016) reafirman también, según el párrafo anterior, que la ingesta de calcio y vitamina D es fundamental para evitar la osteoporosis, ya que los niveles bajos de estos y otros nutrientes afectan de manera no deseada la formación de hueso. Señalan que la ingesta de calcio, por ejemplo, debe ser cercana a un gramo en los adultos por día, mientras que la vitamina D debe ser de cerca de 1000 UI en 24 horas (p. 207).

## **Sedentarismo**

En cuanto a la ausencia de actividad física, en GeoSalud (2014) dicen que: “No hacer ejercicio y estar inactivo o permanecer en la cama durante largos períodos de tiempo puede aumentar el riesgo de desarrollar osteoporosis. Al igual que los músculos, los huesos también se vuelven más fuertes con el ejercicio” (párr.7). Por lo cual, es necesario hacer énfasis en la necesidad de movimiento en el estilo de vida de los pacientes (párr. 7).

## **Alcohol**

Según Martínez y Peña (2013), el exceso en el consumo de alcohol es una causa importante de osteoporosis en hombres, incrementa incluso el riesgo de caídas y quebraduras en las personas adictas. Esto se debe a que el alcohol afecta la absorción de calcio por parte del intestino, además, impide el correcto desarrollo de osteoblastos, puede también crear una deficiencia de vitamina D. Es importante mencionar que dichos problemas se dan con exceso, ya que un consumo moderado puede traer beneficios en la masa ósea (pp. 10-11).

## **Tabaquismo**

En numerosos estudios, se ha encontrado una relación de dosis dependiente y reversible entre el consumo de tabaco y la disminución de la masa ósea, ya que el tabaco interviene directamente con la formación del hueso, inhibiendo la actividad de los osteoblastos. Además, de forma indirecta afecta, debido a que se cree que repercute negativamente en la nutrición y estilo de vida del paciente, por lo general, los fumadores son delgados y no practican actividad física, factores de riesgo mencionados anteriormente (Martínez y Peña, 2013, p. 11).

## **Cafeína**

La cafeína no debe ser un factor de riesgo realmente importante en la disminución de la densidad ósea, si es consumida con moderación, sin sobrepasar los 400 mg en un día. Esto según Martínez y Peña (2013), ya que señalan que existen pruebas en seres humanos donde se demuestra una disminución muy pequeña de absorción de calcio en el intestino y que no se reportan datos de relevancia en cuanto a su eliminación renal, cuando el consumo es normal (p. 11).

## **Medicamentos**

Existe evidencia de fármacos que pueden disminuir la densidad ósea y a largo plazo, causar osteoporosis, esto de acuerdo con Martínez y Peña (2013), quienes establecen en tres meses o medio año de tratamiento, el tiempo para aumentar considerablemente el riesgo de la enfermedad y mencionan que los glucocorticoides son los más comunes. Es necesario mencionar que el riesgo es dependiente de la dosis y que es de carácter reversible (p. 12).

Otros ejemplos que señalan Martínez y Peña (2013) son: “Otros medicamentos que pueden afectar al hueso son las sales de litio, los antiepilépticos, los anticoagulantes, la vitamina A y los inhibidores de la bomba de protones” (p. 12). Estos últimos son parte del presente trabajo de investigación y serán analizados más adelante.

También GeoSalud (2014) dice que, entre los medicamentos que traen un mayor riesgo de osteoporosis, están: “Estos incluyen un tipo de esteroides llamados glucocorticoides, que se utilizan para el control de enfermedades como la artritis y el asma; algunos fármacos anticonvulsivos; algunos medicamentos que tratan la endometriosis, y algunos fármacos utilizados contra el cáncer” (párr. 9) Además, dicen que un exceso de hormona tiroidea puede traer problemas.

Dorantes et al. (2016) hablan de que los glucocorticoides causan un riesgo que depende de la dosis, del tiempo de administración y del tipo de medicamento corticoide y reafirman lo descrito anteriormente, que este proceso es reversible y disminuye en cuanto el tratamiento es terminado o sustituido (p. 207). Sobre los inhibidores de bomba de protones, Oviedo (2013) menciona que estos medicamentos pueden generar osteoporosis a largo plazo, debido a que alteran el pH estomacal y esto disminuye la absorción de calcio por parte del intestino delgado, además, repercute de forma negativa en la mineralización de los huesos (p. 808).

### **Déficit estrogénico**

Según Martínez y Peña (2013):

En la mujer, la fase de pérdida ósea acelerada se inicia en la menopausia y se relaciona estrechamente con el cese de la función ovárica. Así, la deficiencia de estrógenos se considera responsable de esta pérdida ósea acelerada, característica de la postmenopausia reciente. (p 11)

### **Enfermedades**

Existen enfermedades que a lo largo de los años se han asociado a una pérdida de la densidad ósea, ya que afectan el metabolismo del calcio, ya sea de forma directa o indirecta, entre las cuales Martínez y Peña (2013) destacan la artritis reumática, los niveles elevados en sangre de la hormona tiroidea y hormona paratiroidea, problemas en la absorción normal de nutrientes e incluso enfermedades crónicas del hígado (p.12).

## **Tratamiento farmacológico en osteoporosis**

El tratamiento con medicamentos es necesario para mejorar la calidad de vida de los pacientes y, además, para evitar una quebradura relacionada con osteoporosis, esto según De Paula et al. (2017), quienes clasifican los fármacos según su forma de actuar en el cuerpo. Están los llamados antirresortivos, los cuales inhiben la resorción ósea y los anabolizantes que se encargan de facilitar la formación del hueso (p. 1355).

Figuroa, Antelo y Pensado (2013) también mencionan las categorías del párrafo anterior, y, además de ellas, hablan de los agentes de doble acción, los cuales son un conjunto de fármacos antirresortivos y anabolizantes. Resaltan la importancia de la terapia farmacológica para evitar el riesgo de fracturas y dicen que este abordaje terapéutico debe actuar en los procesos de remodelado del hueso (p. 55).

Schurman et al. (2017), siendo una comisión de expertos, realizaron un esquema para tratamiento inicial de osteoporosis y prevenir quebraduras, el cual consiste en seis puntos. Los cuales son: número uno, que el paciente debe tener niveles correctos de vitamina D; como punto dos, resaltan la importancia de consumir alrededor de un gramo de calcio, ya sea por dieta o por suplementos; número tres, el paciente debe comenzar con un solo medicamento y por vía oral, solo en algunos casos sería vía parenteral (p. 51).

Como punto cuatro y hablando de fármacos en sí, Schurman et al. (2017) indican que la terapia debería empezar con bisfosfonatos y, en caso de osteoporosis avanzada o quebraduras, debe empezar con teriparatida. El punto cinco habla de la importancia de evaluar la remodelación ósea, cada tres o seis meses y, por último, si el paciente no presenta mejoría, debe ser referido donde un médico especialista (pp. 51-52).

### **Antirresortivos**

De Paula et al. (2017), sobre este grupo de medicamentos, mencionan: “inhiben la resorción ósea mediante supresión de la actividad osteoclástica. Ralentizar el ciclo de remodelación permite

que la formación ósea se equilibre con la resorción, aumentando de este modo la mineralización de la matriz y estabilizando la microestructura trabecular” (p.1355). Además, dicen que este grupo incrementa la densidad mineral ósea (p. 1355).

### **Bisfosfonatos.**

Este grupo es el conjunto de medicamentos más utilizado, denominados antirresortivos y su principal mecanismo es bloquear la resorción ósea mediante inhibición de funciones del osteoclasto y al acelerar la muerte programada de estas células, esto según De Paula et al. (2017), los cuales mencionan varios tipos como etidronato, alendronato, risedronato, ibandronato y zoledronato (pp. 1355-1356).

#### ***Etidronato.***

Este fármaco aumenta la densidad del hueso y disminuye en una buena proporción el riesgo de quebraduras en las vértebras, en especial en mujeres que tienen diagnosticada la osteoporosis, sin embargo, no disminuye las fracturas que no son vértebras. Esto según Figueroa et al. (2013), quienes señalan, además, que se debe tener cuidado con efectos adversos como osteomalacia a largo plazo (p. 56).

#### ***Alendronato.***

Este medicamento es el más utilizado para tratar la osteoporosis en mujeres que pasaron por la menopausia y, a diferencia del anterior, los estudios demuestran que el incremento en la masa ósea se produce no solamente en vértebras, sino también en la cadera. Su administración puede ser diaria o semanal, 10 mg al día o 70 mg por semana, vía oral, de acuerdo con Figueroa et al. (2013, pp. 56-57).

***Risedronato.***

Figuroa et al. (2013) mencionan que aumenta la masa ósea en todas las zonas que han sido estudiadas, además, reduce las fracturas en vértebras y en cadera. Su dosis es única y es por semana, deben ser 35 mg vía oral, aunque posee una versión que permite una administración de 75 mg por mes, en dos días seguidos (p. 57).

***Ibandronato.***

Sobre el ibandronato existen estudios donde se demuestra que, a dosis de 2,5 mg al día, reduce el riesgo de quebraduras en las vértebras, sin embargo, esta eficacia tiene importancia clínica en pacientes con factores de riesgo, como las mujeres que se encuentran en post menopausia, y su efectividad en fracturas en la cadera no se ha demostrado. Figuroa et al. (2013) también mencionan que la dosis habitual es 150 mg al mes, vía oral, aunque existen inyecciones cada tres meses por vía intravenosa (p. 57).

***Zoledronato.***

Según Figuroa et al. (2013) también es conocido como ácido zoledrónico, se encuentra únicamente por vía de administración intravenosa y se aplican solo 5 mg en un año. Esto es importante para los pacientes que poseen contraindicaciones para administración por vía oral. El zoledronato sirve para minimizar las fracturas vertebrales, las no vertebrales y las de cadera (pp. 57-58).

### **Terapia hormonal sustitutiva.**

Durante muchos años, se creyó que la terapia con estrógenos era la mejor opción para tipos de osteoporosis, como la que desarrollan las mujeres después de la menopausia, debido al mecanismo de acción de la hormona, así lo indican De Paula et al. (2017), pero se descubrió tiempo después que, por el contrario, retrasaban la muerte celular programada de los osteoclastos y obtuvieron datos que ligaban el uso de estrógenos a efectos graves como cáncer de mama. Por estas razones, se evita dicha terapia para osteoporosis (p. 1355).

### **Moduladores selectivos de los receptores estrogénicos.**

Este es otro grupo de medicamentos útiles para el tratamiento farmacológico, según De Paula et al. (2017), “Inhiben también la resorción ósea por los mismos mecanismos que el estradiol” (p.1355). Además, mencionan que se ha demostrado que sirven para minimizar la pérdida ósea en mujeres que padecen cáncer de mama posterior a la menopausia (p. 1355).

#### ***Raloxifeno.***

Schurman et al. (2017) dicen que: “El raloxifeno es efectivo en la prevención de fracturas vertebrales en mujeres posmenopáusicas con osteoporosis” (p.54). Además, en cuanto a la dosis: “Administrado a la dosis de 60 mg por día durante 3 años reduce el riesgo de fracturas vertebrales en un 30% en pacientes con una fractura vertebral previa, y en un 55% en pacientes sin ese antecedente” (p. 54).

#### ***Bazedoxifeno.***

Es, de alguna manera, una alternativa a raloxifeno, evita la disminución de la densidad del hueso y es efectivo en reducir riesgo de fracturas vertebrales. En cuanto a quebraduras no

vertebrales posee datos importantes, pero en pacientes con alto riesgo, así lo señalan Figueroa et al. (2013), quienes dicen que la dosis es de 20 mg. También recalcan efectos adversos indeseados, siendo los calambres y sofocos los más comunes (pp. 60-61).

### **Calcitonina.**

El principal mecanismo de acción de la calcitonina como tratamiento en la osteoporosis es que bloquea la resorción del hueso de forma rápida, de acuerdo con De Paula et al. (2017), quienes dicen que la calcitonina del salmón posee más potencia que la de los humanos, por lo cual es la que se utiliza. Existe en administración nasal con una dosis de 200 UI y por vía subcutánea que se aplican 100 UI, ambas son dosis diarias (p. 1356).

### **Denosumab.**

Según Schurman et al. (2017), este medicamento es un anticuerpo monoclonal, actúa en el proceso de remodelación del hueso uniéndose a un ligando llamado RANKL, el cual bloquea. La dosis es 60 mg y se administra cada seis meses por vía subcutánea (p. 54). Posee datos importantes, de los cuales mencionan que:

A los 3 años de tratamiento se comprobó un descenso del 68% en la incidencia de nuevas fracturas vertebrales, 40% para fractura de cadera y 20% para fractura no vertebral; lográndose un incremento de 9.2% en la DMO lumbar y de 6% en cadera total. (p. 54)

### **Inhibidores de la catepsina K**

De acuerdo con De Paula et al. (2017), la catepsina K es una molécula producida por los osteoclastos para facilitar la degradación de los huesos y este medicamento llamado Odanacatip,

del cual, brindan como ejemplo, tiene como función bloquear esa acción destructora de esta enzima. Señalan que no ha sido aprobado para su uso, debido a que se están realizando estudios en su seguridad (p. 1357).

### **Anabolizantes**

Otro grupo de medicamentos son los denominados fármacos anabolizantes, según De Paula et al. (2017), ayudan a la formación del hueso porque aceleran el proceso, no intervienen en la resorción ósea como los antirresortivos. El medicamento utilizado debe ser análogo de la hormona paratiroidea, de la cual se sabe que ayuda a la formación de hueso, al crear una molécula semejante en cuanto a estructura. Este fármaco cumple con las funciones que realiza la hormona (p. 1357).

#### **Teriparatida.**

Este fármaco no es de primera opción en todos los casos, sin embargo, Schurman et al. (2017) mencionan algunos casos en los cuales es el tratamiento por escoger, entre los cuales se encuentran personas con un alto riesgo de quebraduras derivadas de osteoporosis o que tengan antecedentes de fracturas, además, se pueden utilizar en pacientes con densidad ósea muy baja y, por último, puede ser usado en pacientes cuya terapia con antirresortivos no fue la esperada (pp. 53-54).

### **Agentes de doble acción**

Figuroa et al. (2013) mencionan el ranelato de estroncio como el ejemplo del fármaco de acción dual, del cual dicen: “Presenta un mecanismo de acción doble: inhibe la resorción de hueso por los osteoclastos y mantiene o estimula la formación de hueso por los osteoblastos” (pp. 63-64). Obteniendo así beneficios por ambas formas de actuar, sin embargo, se debe tener precaución y evaluar el beneficio riesgo en pacientes con trombos (pp. 63-64).

## **Tratamientos combinados**

Es importante mencionar que, en el abordaje terapéutico de la osteoporosis, es posible utilizar medicamentos con acción anabolizante junto con antirresortivos, por ejemplo, Schurman et al. (2017) señalan que se puede utilizar la teriparatida junto con bisfosfonatos o denosumab y que esto se puede realizar al mismo tiempo o puede ser sucesivo. También resaltan que, después de dos años con teriparatida, se debe incluir un bisfosfonato para conservar el aumento de la densidad ósea (p. 55).

## **Duración del tratamiento**

Los tratamientos contra la osteoporosis deben utilizarse durante años, en condiciones normales, es decir, siempre y cuando no aparezca una contraindicación. Figueroa et al. (2013) brindan varios ejemplos, entre los que destacan los análogos a la hormona paratiroidea que debe ser por dos años; algunos bisfosfonatos como el alendronato debe ser hasta diez años; el raloxifeno, por ejemplo, durante ocho años; la calcitonina y el denosumab por cinco años (p. 64).

También Figueroa et al. (2013) señalan que es importante realizar una prueba de la densidad de los huesos y que esta debe llevarse a cabo a los dos o tres años de haber empezado el tratamiento. La evaluación debe ser especialmente en la cadera y en la columna vertebral y no debe importar el tipo de medicamento que se haya utilizado, la recomendación es generalizada (p. 64).

## **Efectos adversos**

Schurman et al. (2017) resaltan los principales efectos adversos de algunos medicamentos utilizados contra esta enfermedad crónica, uno de ellos es el riesgo de aparición de cáncer de mama en pacientes que utilizan terapia de reemplazo hormonal, para tratar osteoporosis. Además, señalan

en accidente cerebrovascular y tromboembolismo venoso, por lo cual es necesario un estricto control al paciente. El ranelato de estroncio también posee riesgo de formación de trombos y derrames (p. 55).

Otro grupo que Schurman et al. (2017) consideran importante indicar son los bisfosfonatos, los cuales son ampliamente utilizados y de los que resaltan los problemas gastrointestinales, la inflamación en el ojo, reacciones alérgicas y problemas renales como principales efectos secundarios (pp. 55-56).

### **Tratamiento no farmacológico en osteoporosis**

La mayoría de los procesos patológicos necesita un cambio en el estilo de vida del paciente, en otras palabras, es importante una ayuda no farmacológica que funcione en conjunto con la terapia de medicamentos, para así mejorar los efectos deseados. Según Hijazi (2013), la mayoría o todas las guías de tratamiento para personas con osteoporosis incluyen un plan que no necesariamente depende de fármacos (p. 105).

Lo anterior es necesario para personas con diagnóstico de la enfermedad, sin embargo, lo ideal es la prevención, de la cual Schurman et al. (2017) mencionan que debe empezar desde las etapas de crecimiento y debe continuar hasta la edad adulta. Esto se logra con una forma de vida saludable en todos los aspectos, en especial para revertir factores de riesgo que se pueden modificar, ya sea de osteoporosis o de quebraduras (p. 50).

#### **Actividad física**

Uno de los principales factores que un paciente enfermo con osteoporosis debe cambiar es el sedentarismo, la ausencia de ejercicio en su vida, aunque es necesario recalcar la importancia de que sea de forma individual y no grupal, ya que, de acuerdo con Hijazi (2013), se deben estudiar

las capacidades del paciente. Menciona que se pueden realizar ejercicios de impacto, de resistencia y de equilibrio (pp. 106-107).

De Paula et al. (2017) hacen énfasis en las personas que permanecen mucho tiempo en cama y señalan que, debido a dicha situación, se puede perder masa ósea, lo cual se debe revertir o evitar realizando actividades físicas, ya que esto aumenta la densidad del hueso, al mismo tiempo que fortalece el sistema muscular, que va de la mano al esquelético y, de esta forma, se pueden disminuir riesgos de fracturas o de enfermedad avanzada (p. 1354).

“No importa qué actividad se haga, el abandono del sedentarismo es el punto más importante. La gimnasia aeróbica, como la caminata, es una propuesta con gran aceptación en la población de edad avanzada” (Schurman et al., 2017, p.50). Lo anterior de acuerdo con Schurman et al (2017), quienes resaltan que debe ser adecuado según la capacidad del paciente. También aconsejan media hora de ejercicios de carga o resistencia para aumentar la densidad mineral ósea (p. 50).

## **Dieta**

“La prevención debe iniciarse con un estilo de vida adecuado desde la adolescencia y mantenido durante la adultez” (Schurman, 2017, p.50). Además, ellos mencionan que las recomendaciones son ideales en ese periodo, sin embargo, deben aplicarse durante la vida en general (p. 50).

## **Calcio.**

El calcio es vital en el correcto funcionamiento del hueso, por esta razón, es necesario consumirlo de manera adecuada, en especial por personas que poseen problemas óseos. Según Schurman et al. (2017), la ingesta de calcio debe ser cercana a un gramo por día, recomiendan que sea de productos lácteos y, en caso de intolerancia, mencionan el uso de suplementos de calcio, los cuales deben ser prescritos por un profesional en medicina (p. 50).

De Paula et al. (2017) mencionan que el calcio puede minimizar la elevada concentración de hormona paratiroidea que se observa en personas adultas mayores y ayuda a la mineralización del hueso que se forma. En general, señalan que el aporte beneficia aún más a los ancianos y concuerdan con que la dosis diaria debe ser cercana al gramo, ya que una dosis cercana a los dos gramos por día podría traer problemas como piedras en los riñones (p. 1354).

### **Vitamina D.**

“La vitamina D se forma en la piel por exposición a los rayos ultravioletas, se encuentra en muy pocos alimentos y su función es favorecer la absorción de calcio en el intestino” (Schurman et al, 2017, pp.50-51). Esto dicen Schurman et al. (2017) acerca de este importante nutriente, es por dicha razón que recomiendan salir al sol, eso sí, solo durante poco rato, hablan de no sobrepasar los 20 minutos, unas dos o tres veces a la semana. Aseguran que la dosis diaria de esta vitamina debe ser 800 UI y hasta 2000 UI para pacientes diagnosticados con osteoporosis (pp. 50-51).

Diversos estudios también han encontrado que la vitamina D ayuda a proteger y fortalecer el músculo y a mejorar el equilibrio en las personas, por lo cual se disminuye el riesgo de sufrir una caída, así lo indican Schurman et al. (2017). Incluso existen datos que avalan el aumento en la supervivencia en pacientes que consumen suplementos de vitamina D y calcio (p. 51).

La deficiencia de la vitamina D conlleva problemas en la salud de los huesos. Según De Paula et al. (2017), hasta dos de cada tres personas que sufren una quebradura en la cadera poseen niveles bajos de este nutriente, lo cual indica que, en pacientes con osteoporosis, es importante un suplemento que contenga vitamina D y calcio, para evitar riesgos de fracturas y mejorar la fuerza de los huesos (p. 1354).

### **Estilo de vida**

También De Paula et al. (2017) hacen énfasis en la importancia de mejorar los hábitos cotidianos de los pacientes para una mejoría en general. Señalan lo necesario que puede ser dejar el cigarrillo y no sobrepasarse con la ingesta de alcohol, ya que, aunque no existen datos muy contundentes, ellos dicen que la mayoría de los expertos opinan que la salud mejora, si se dejan de lado estos tipos de vicios (pp. 1354-1355).

### **Prevención de caídas**

Hijazi (2013) menciona que, en la mayoría de las guías de manejo de osteoporosis, se dice que se debe tener un cuidado especial a la hora de revisar los fármacos que están consumiendo, en especial a los pacientes que toman muchos medicamentos, es necesario controlar las enfermedades adyacentes, esto con el fin de evitar caídas. También habla sobre el uso de protectores de cadera para personas con alto riesgo de caerse, sin embargo, lo importante es evitar que eso suceda (pp. 107-108).

Existen varios motivos por los cuales las personas sufren caídas, según Schurman et al. (2017), las principales razones son los medicamentos que producen sedación, los que se utilizan para hipertensión arterial y los que disminuyen la glucosa en sangre. Además, mencionan los problemas en la vista, los obstáculos y problemas en la vivienda como una alfombra o poca luz y las mascotas. Lo importante es que todas se pueden modificar y así evitar riesgos (p. 51).

### **Inhibidores de bomba de protones**

Es de gran importancia conocer más a fondo esta familia de medicamentos, para qué se utilizan, cuáles son sus tipos, es decir, los nombres del principio activo, su dosis normal, sus reacciones adversas, interacciones con otros fármacos, además, es necesario conocer los mecanismos por los cuales pueden causar osteoporosis.

## **Generalidades**

Los inhibidores de bomba de protones son un grupo de medicamentos que disminuyen la secreción gástrica, son muy utilizados por los pacientes, ya que poseen una eficacia importante en comparación a los otros fármacos antisecretores. Lo anterior según Esplugues, Martí y Flórez (2014), quienes dicen que dicha eficacia se debe a que disminuyen el ácido estomacal con facilidad (p. 709).

Goodman y Gilman (2015) también defienden que los inhibidores de bomba de protones son los mejores, son los de mayor potencia. Además, los autores señalan que estos medicamentos son los que presentan mejores resultados para minimizar la producción de ácido clorhídrico, ya que mencionan que dicha disminución puede llegar desde el 80 % al 95 % de supresión (p. 838).

Entre otras generalidades, se encuentra, por ejemplo, que: “La administración oral constituye la vía más habitual, aunque existen algunas preparaciones inyectables. El omeprazol se administra por vía oral, pero, dado que se degrada rápidamente a pH bajo, se administra en cápsulas que contienen gránulos con revestimiento entérico” (Rang y Dale, 2016, p. 371).

## **Tipos de IBP**

Existen varios tipos de inhibidores de bomba de protones, de acuerdo con Goodman y Gilman (2015), estos son el omeprazol, el esomeprazol, lanzoprazol, el rabeprazol y el pantoprazol. Indican que todos estos fármacos poseen una eficacia que es equivalente en dosis que pueden compararse (p. 838). Esto significa que todos son buenas opciones terapéuticas y su efectividad puede ser muy similar, siempre y cuando se administren en dosis que se brindan a continuación.

## **Dosis IBP**

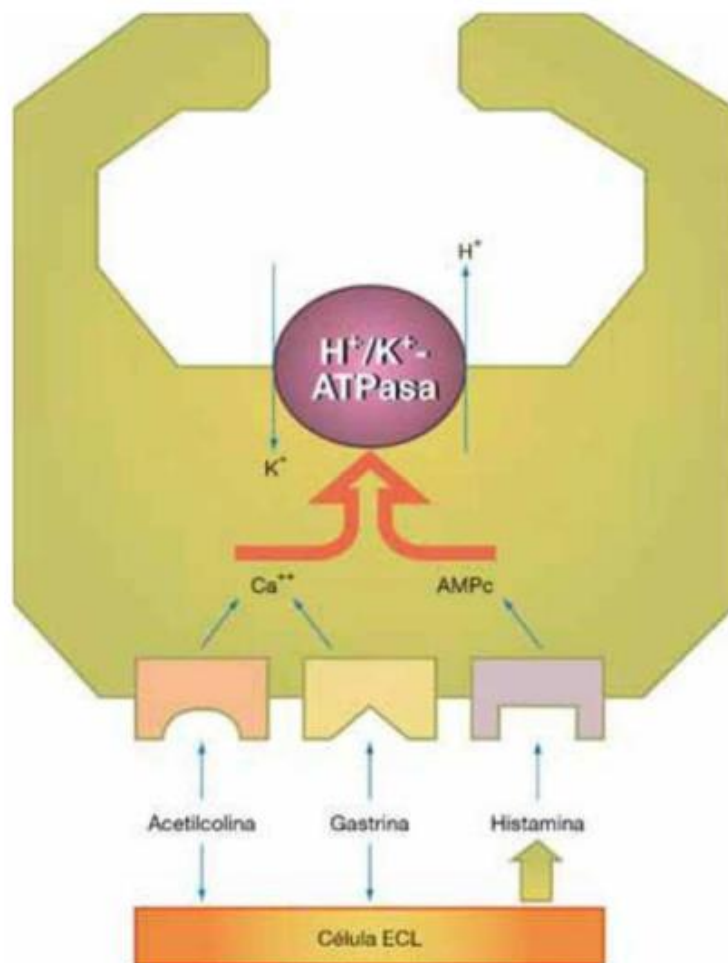
Aguilera, De Argila y Albillos (2016) brindan las dosis que son equivalentes entre este grupo de medicamentos. Las dosis son vía oral y para omeprazol es 20 mg, para el esomeprazol es 20 mg, para el lansoprazol es 30 mg; por otro lado, está la dosis para rabeprazol, la cual es 20 mg y, por último, se encuentra el pantoprazol, cuya dosis es de 40 mg. Todas son cantidades de fármaco que pueden administrarse una vez al día (p. 148).

### **Secreción gástrica normal**

Para una mejor comprensión acerca de los inhibidores de bomba de protones, es importante hablar sobre la secreción y función normal del ácido clorhídrico en el cuerpo humano. Rang y Dale (2016) mencionan que, por día, el estómago es capaz de producir dos litros y medio de jugo gástrico, que incluye varias moléculas y, por supuesto, el ácido estomacal. La principal función es facilitar la digestión de los alimentos que se consumen (p. 367).

Esplugues et al. (2014) dicen que la secreción se lleva a cabo mediante las células llamadas parietales u oxínticas, las cuales poseen receptores de moléculas como la acetilcolina, la gastrina y la histamina, que activan su función y como paso final, la secreción de ácido mediante la bomba de protones, también conocida como  $H^+$ ,  $K^+$ -ATPasa. La estructura general de una célula parietal se ilustra de la siguiente manera (p 708).

Figura 3. Célula parietal

Figura tomada del libro *Farmacología Humana*. Esplugues et al. (2014)

Según Rang y Dale (2016), el aparato digestivo mantiene líneas de defensa, esto para protegerse de dicho ácido estomacal, que debe ser muy fuerte para cumplir con su función y en ocasiones podría lesionar el tejido gástrico. Para protegerse, el organismo produce moco que sirve como una capa protectora y bicarbonato, que se utiliza para neutralizar el medio ácido (p. 367).

### Mecanismo de acción

Estos medicamentos poseen como mecanismo de acción un bloqueo a la enzima  $H^+$ ,  $K^+$ -ATPasa, mejor conocida como bomba de protones, la inhibición es reversible, es decir, después de cierto tiempo vuelve a su función normal. Dicho mecanismo se produce porque la molécula de este fármaco adquiere un protón en el medio ácido de la célula parietal, cambia su estructura y se une a la enzima por medio de enlaces conocidos como covalentes, esto según Esplugues et al. (2014, pp. 709-710).

### **Interacción con metabolismo óseo**

Martí et al. (2013) mencionan mecanismos por los cuales los inhibidores de bomba de protones pueden alterar la formación normal del hueso. Señalan dos en general, explican que son las razones por las cuales estos medicamentos intervienen en el metabolismo del calcio, cuando son utilizados crónicamente, es decir, por mucho tiempo (p.432).

Como razón número uno, mencionan la solubilidad del calcio, según dicen Martí et al. (2013), este es el mecanismo más utilizado para explicar la relación entre IBP y disminución ósea. Específicamente, las sales de calcio dependen del ambiente ácido del estómago para una correcta absorción y, con estos fármacos, la acidez disminuye, como se explicó en párrafos anteriores, por lo cual, dicha absorción puede verse alterada (p. 432).

Al minimizarse la concentración de calcio en la sangre, se llevan a cabo diversos procesos en el organismo, como el aumento de la hormona paratiroidea, la que hace que la actividad de los osteoclastos se incremente y se presente pérdida de partes del hueso, esto de acuerdo con Martí et al. (2013). Como resultado a largo plazo, se da la posibilidad de aparición de osteoporosis y con esto, el riesgo de quebraduras (p. 433).

El segundo mecanismo, también explicado por Martí et al. (2013), tiene relación con el mecanismo de acción en sí de los IBP, se debe recordar que inhiben la enzima  $H^+/K^+$ -ATPasa. Según los autores, dicha enzima no solo se encuentra en el área gástrica, sino que también existe en las células del hueso, particularmente en el osteoclasto, es decir, cuando un paciente utiliza estos fármacos, de igual manera alcanzan la bomba de protones de dichas células óseas (p. 433).

Como consecuencia de lo explicado en el párrafo anterior, Martí et al. (2013) indican que la resorción ósea es más limitada, lo cual genera mayor pérdida de calcio. Es importante mencionar que la bomba de protones en los osteoclastos no es un objetivo de estos medicamentos, ya que posee pequeñas variables en su estructura, sin embargo, por su similitud, algunas moléculas del fármaco llegan a bloquear a esta enzima, de igual manera que a las de la luz gástrica (pp. 433-434).

## **Farmacocinética**

La farmacocinética es la forma en que el organismo conduce, por decirlo de algún modo, el fármaco dentro del cuerpo. Según Goodman y Gilman (2015), para los IBP, la acidez cercana a las células parietales es vital para activarse, por esto se recomienda que dichos medicamentos se administren antes de las comidas, ya que, de lo contrario, puede reducir su absorción. Cuando está en el intestino, se absorbe rápidamente, se une a proteínas para su distribución y llegan al hígado para su metabolismo (pp. 840-841).

Rang y Dale (2016) mencionan que la vida media es de una hora, además, señalan que: “una única dosis diaria afecta a la secreción de ácido durante 2-3 días, debido a que se acumula en los canalículos e inhibe la H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPasa de manera irreversible” (p.371). Afirman, además, que: “Administrándolo diariamente, su efecto antisecretor aumenta durante 5 días, tras lo cual alcanza una meseta” (p. 371).

## **Usos terapéuticos**

Goodman y Gilman (2015) mencionan algunos usos de los IBP: “Se utilizan principalmente para promover la cicatrización de úlceras gástricas y duodenales y tratar la enfermedad por reflujo gastroesofágico (GERD), incluyendo la esofagitis erosiva, que se complica o no responde al tratamiento con antagonistas del receptor H<sub>2</sub>” (p.840). Además, mencionan usos contra pirosis, trastornos donde exista mucha secreción ácida y úlcera por *H. pylori* (p. 840).

## Reacciones adversas

Existen efectos no deseados, algunos son importantes y representan problemas más serios, mientras que otros son comunes y pasan rápido sin mayor complicación. Para Rang y Dale (2016), las reacciones adversas de menor riesgo consisten en dolores de cabeza, diarrea, cuadros alérgicos en la piel, mareos, en ocasiones se ha reportado somnolencia (p. 371). Como efectos secundarios a largo plazo y de mayor consideración por su potencial gravedad, se adjunta un cuadro elaborado por Cardona et al. (2016).

Figura 4. Efectos no deseados a largo plazo de los IBP.

Tipo de reacción adversa a largo plazo
Reducción del efecto antitrombótico del clopidogrel
Incremento del riesgo de osteoporosis y fracturas
Incremento del riesgo de neumonía adquirida en la comunidad y neumonía nosocomial
Incremento del riesgo de infecciones por <i>C. difficile</i> y otras infecciones entéricas
Eventos perinatales y postnatales adversos con el uso durante el embarazo
Nefritis intersticial aguda
Deficiencia de vitamina B <sub>12</sub>
Hipomagnesemia
Inhibición de la absorción de hierro
Incremento en el riesgo de neoplasias
Aumento en el riesgo de peritonitis bacteriana espontánea en pacientes con cirrosis
Neutropenia

Figura tomada de *Efectos adversos a largo plazo de los inhibidores de la bomba de protones. Perspectiva desde la medicina basada en la evidencia*. Cardona et al. (2016).

## Interacciones farmacológicas

Es importante mencionar algunos medicamentos con los que los inhibidores de bomba de protones poseen interacciones, según Goodman y Gilman (2015), algunos ejemplos son disulfiram, fenitoína, imipramina, tacrina, teoflina, clopidogrel, vitamina B12, cetoconazol, ampicilina y sales de hierro. En la mayoría de los casos, dicha interacción se debe a la disminución de la acidez por parte de los IBP (p. 841).

## **Corticosteroides**

El otro grupo de importancia, estudiado en el presente trabajo de investigación, es el de corticosteroides, también se deben conocer ejemplos de medicamentos, dosis, reacciones adversas, interacciones farmacológicas y, principalmente, conocer por qué afectan el crecimiento óseo normal.

### **Generalidades**

Es importante aclarar que existen corticosteroides naturales, fabricados por el organismo, específicamente por la corteza suprarrenal, una parte de las glándulas que se encuentran encima de los riñones en el cuerpo. La síntesis de corticosteroides se divide en glucocorticoides y mineralocorticoides, esto según Goodman y Gilman (2015), el principal glucocorticoide del cuerpo es el cortisol y el mineralocorticoide más importante es la aldosterona (p. 774).

Según Flórez (2014), “A partir del esteroide natural cortisol se han obtenido numerosos derivados sintéticos que mantienen algunas de sus propiedades y mejoran otras” (p.824). En otras palabras, los científicos lograron imitar una molécula como el cortisol, para obtener medicamentos derivados y ejercer acciones farmacológicas para tratamientos de diversas enfermedades o síntomas (p. 824).

Los corticoides, ya sean naturales o sintéticos, poseen un gran número de funciones metabólicas y reguladoras e interviene en muchos procesos en el organismo, por ejemplo, Rang y

Dale (2016) mencionan que disminuyen la absorción de calcio en el aparato digestivo e incrementa la excreción del mismo por vía renal, además, aumenta la degradación de proteínas en el hueso, lo cual puede generar osteoporosis (p. 411).

### **Tipos de corticosteroides**

Flórez (2014) menciona algunos de los principales y más utilizados corticosteroides en la actualidad, entre ellos están la cortisona, hidrocortisona, betametasona, cortivazol, deflazacort, dexametasona, metilprednisolona, parametasona, prednisolona, prednisona, triamcinolona. Estos son los que se utilizan vía oral y sistémica; por vía tópica o inhalatoria existen varios, pero como ejemplo están mometasona, beclometasona, fluticasona (p. 827).

### **Dosis de corticosteroides**


Al existir varios tipos de estos medicamentos, también hay diferentes dosis. Flórez (2014) presenta las dosis equivalentes entre ellos. Para cortisona es 25 mg, hidrocortisona 20 mg, betametasona 0,6 mg, deflazacort 6 mg, dexametasona 0,5 mg, metilprednisolona 4 mg, parametasona 2 mg, prednisolona 5 mg, prednisona 5 mg, triamcinolona 4 mg (p. 829).

### **Mecanismo de acción**

Según Rang y Dale (2016), “Los glucocorticoides exógenos son los fármacos antiinflamatorios por excelencia y, cuando se administran terapéuticamente, inhiben la función del sistema inmunitario, tanto innato como adaptativo” (p.412). Además, afirman que no importa si una reacción de inflamación ha sido causada por microorganismos, estímulos o respuestas del sistema inmune, estos fármacos revierten prácticamente cualquier tipo de inflamación (p. 412). Los mecanismos de acción se ilustran seguidamente.

Figura 5. Mecanismo de acción de los glucocorticoides.

Mecanismo de acción de los glucocorticoides



- Los glucocorticoides se unen a receptores intracelulares que posteriormente se dimerizan, migran al compartimento nuclear e interaccionan con el ADN modificando la transcripción génica, induciendo la síntesis de algunas proteínas e inhibiendo la de otras.
- Una parte sustancial de los efectos de los glucocorticoides está mediada por interacciones citosólicas entre factores reguladores y receptor, algunas de las cuales son muy rápidas.
- *Acciones metabólicas:* la mayoría de las proteínas mediadoras son enzimas, por ejemplo, la cinasa dependiente de AMPc, aunque no se conocen todas las acciones sobre los genes.
- *Acciones antiinflamatoria e inmunodepresora.* Sus acciones conocidas comprenden:
  - Inhibición de la transcripción de los genes de ciclooxigenasa 2, forma inducible de la sintasa de óxido nítrico, citocinas e interleucinas, moléculas de adherencia celular y la forma.
  - Bloqueo de la inducción por vitamina D<sub>3</sub> del gen de osteocalcina de los osteoblastos y modificación de la transcripción de los genes de la colagenasa.
  - Aumento de la síntesis y liberación de factores antiinflamatorios, como anexina 1 en las células del sistema inmunitario innato. Esto tiene efectos antiinflamatorios potentes en las células y la liberación de mediadores, y puede intervenir en la retroalimentación negativa en el hipotálamo y la hipófisis anterior.

Figura tomada del libro *Farmacología*. Rang y Dale (2016).

### **Interacción con metabolismo óseo**

Es necesario conocer cuáles son los mecanismos por los cuales medicamentos como los corticosteroides pueden afectar el hueso a largo plazo. Frenkel et al. (2015) explican que el nivel de osteoclastos se incrementa mientras que los osteoblastos se inactivan, esto disminuye la formación del hueso. Explican, además, que la resorción ósea llega a niveles muy bajos, lo que también incrementa el riesgo de quebraduras (p. 1).

La inactivación de los osteoblastos se explica porque existe un bloqueo para la reproducción normal de estas células y para su correcto funcionamiento, además, Frenkel et al. (2015) mencionan que se acelera la muerte celular programada llamada también apoptosis. Los autores recalcan que los glucocorticoides intervienen en el crecimiento y la supervivencia de estas células óseas (p. 1).

## **Farmacocinética**

Sobre la absorción, Goodman y Gilman (2015) dicen que cambios pequeños en la estructura química pueden afectar la absorción, sin embargo, todos poseen eficacia luego de ser ingeridos. En cuanto a la distribución, señalan que más del 90 % se une a proteínas, esto de un modo reversible, el metabolismo se lleva a cabo principalmente en el hígado y se excreta una vez que es reducido a moléculas más pequeñas (pp. 778-779).

## **Usos terapéuticos**

Según Goodman y Gilman (2015):

Aunque el uso de glucocorticoides como antiinflamatorios no se dirige a la causa básica del problema, la supresión de la inflamación tiene enorme utilidad clínica que ha convertido a los corticoides en uno de los fármacos administrados con más frecuencia. (pp. 777-778)

Además, también señalan que:

De forma similar, los glucocorticoides son de gran utilidad para combatir enfermedades por reacciones inmunitarias secundarias, desde cuadros que son resultado predominante de inmunidad de tipo humoral como la urticaria hasta los mediados por mecanismos de la inmunidad de tipo celular, como rechazo de tejidos trasplantados. (p. 778)

Otros usos que se pueden dar a los corticosteroides son en problemas de las glándulas suprarrenales, enfermedades reumáticas, nefropatías, enfermedades alérgicas, neumopatías, enfermedades infecciosas, oftalmopatías, dermatosis, enfermedades del tubo digestivo,

hepatopatías, cánceres, edema cerebral, sarcoidosis, trombocitopenia, problemas autoinmunes, como protocolo en trasplantes de órganos y lesiones en la médula (Goodman y Gilman, 2015, pp. 781-785).

### **Reacciones adversas**

Sobre los efectos no deseados de los corticosteroides, Flórez (2014) recalca la importancia de mencionar que estos medicamentos pueden inhibir el eje hipotálamo-hipófisis y producir una insuficiencia suprarrenal, si el tratamiento se interrumpe bruscamente. Por este motivo, es importante que, cuando los pacientes tienen un tratamiento largo y con altas dosis, a la hora de dejarlo, vayan disminuyendo la dosis progresivamente (pp. 831-832).

Sobre otras reacciones adversas, Flórez (2014) advierte: “Son numerosas y, a veces, suficientemente graves para justificar que la utilización de glucocorticoides sea lo más diferida posible” (pp. 831-832). Como ejemplos están hipercorticalismo, síndrome de Cushing, aumento de peso, retención de agua y sodio, hipertensión, aumenta riesgo de diabetes, hiperlipidemia, osteoporosis, infecciones, puede causar problemas psicológicos (pp. 831-832).

Según Rang y Dale (2016), “El tratamiento sustitutivo con dosis bajas de glucocorticoides no suele plantear problemas, mientras que, cuando se administran dosis altas o prolongadas de estos fármacos, suelen aparecer efectos adversos importantes” (p. 413). Lo cual es necesario e importante conocer, para advertir a los pacientes que utilizan un tratamiento a largo plazo.

### **Interacciones farmacológicas**

Las principales interacciones de los corticosteroides se dan con fármacos como los expuestos por Flórez (2014), por ejemplo, la carbamazepina, la fenitoína, la rifampicina, anticonceptivos orales, el ketoconazol y el ritonavir. En conjunto con tiazidas y diuréticos del asa, aumenta la pérdida de potasio y en conjunto con antiinflamatorios no esteroideos, puede aumentar

la incidencia de úlceras gástricas, con fármacos hipoglucemiantes, antihipertensores, ciclosporina, aprepitant (p. 832).

### **CAPÍTULO III. MARCO METODOLÓGICO**

Es de gran importancia para el trabajo de investigación, mostrar la forma sobre cómo se realizó, el enfoque que se dio, el diseño, la forma como fueron recolectados los datos que se utilizaron para mostrar los resultados, los criterios de inclusión, los criterios de exclusión, además de las categorías de análisis. En este capítulo, se encuentra dicha información y tiene como objetivo brindar una mejor comprensión del contenido.

#### **Enfoque**

Según Hernández, Fernández y Baptista (2014), “El enfoque cualitativo también se guía por áreas o temas significativos de investigación” (p.7). Además, según indican: “Utiliza la recolección y análisis de datos para afinar las preguntas de investigación o revelar nuevas interrogantes en el proceso de interpretación” (p. 7).

El tema principal de este trabajo es analizar la incidencia de los inhibidores de bomba de protones y compararlos con los corticosteroides, por su papel en la aparición de osteoporosis como efecto secundario a largo plazo. Para esto, se recolectan datos y se discuten, así se comprueba el objetivo principal planteado. Por lo anterior, y tomando en cuenta las definiciones citadas, se clasifica este trabajo en un enfoque cualitativo, ya que la información es sobre un tema significativo y se recolecta de estudios realizados previamente, además, se analizan dichos resultados. Los datos no son obtenidos directamente, sino en forma de revisión bibliográfica.

#### **Diseño**

Sobre los diseños de investigación cualitativa, Hernández et al. (2014) señalan varios tipos básicos y los criterios que se siguen, uno de ellos es el diseño fenomenológico, del cual, según la pregunta de investigación, son: “Preguntas sobre la esencia de las experiencias: lo que varias personas experimentan en común respecto a un fenómeno o proceso” (Hernández et al., 2014, p. 471).

En este trabajo, se recolecta información sobre un efecto adverso a largo plazo, el cual es la osteoporosis o el riesgo de fracturas derivadas de dicha enfermedad crónica, esto inducido por medicamentos como inhibidores de bomba de protones y corticosteroides, efecto que varias personas, según estudios, han experimentado con un tratamiento prolongado.

Según el tipo de problema de investigación, Hernández, et al. (2014) dicen que es: “Cuando se busca entender las experiencias de personas sobre un fenómeno o múltiples perspectivas de éste” (p. 471). Con lo anterior, se entiende entonces que esta investigación concuerda con dicha descripción, ya que el efecto adverso, en este caso la osteoporosis, se encuentra y se evidencia según las experiencias de los pacientes que lo han sufrido. Mencionan también que es común encontrar este tipo de trabajos en ciencias de la salud (Hernández et al, 2014, p.471), al ser investigación con fármacos y pacientes, el presente trabajo se encuentra dentro del campo de ciencias de la salud, específicamente en el área farmacéutica. Son estas las razones que permiten clasificar este trabajo en un diseño fenomenológico.

### **Fuentes de información**

Para la presente investigación, se indagó en libros relacionados con la osteoporosis, revistas médicas como la Española de Enfermedades Digestivas, Las Condes, la cual también es española; la revista Médica de Costa Rica y Centroamérica, bases de datos como PubMed, donde se revisaron artículos y guías, como la guía del Colegio Americano de Reumatología, además de páginas web como el sitio Scielo y El Sevier, relacionados con el tema principal.

Se consultó en diferentes universidades del país donde imparten la carrera de Farmacia, como en la biblioteca virtual de la Universidad Internacional de las Américas, la base de datos SIBDI de la Universidad de Costa Rica, la biblioteca de la Universidad Latina de Costa Rica. Además, se consultó en la Universidad de Ciencias Médicas y en la biblioteca de la Universidad de Iberoamérica, sobre la existencia de trabajos de graduación que se relacionen con el tema central, también se utilizó el servicio que brinda la biblioteca nacional de salud BINASS.

## **Criterios de inclusión y exclusión**

De la información obtenida, es importante reconocer lo que realmente es útil y necesario para esta investigación y diferenciar los estudios que no lo son para este tema en particular, esto con el fin de no extender el trabajo de manera innecesaria. A continuación, se presentan los criterios de inclusión y de exclusión.

### **Inclusión**

Serán incluidos artículos, estudios, libros, bibliografía en general, que esté relacionada con osteoporosis o fracturas osteoporóticas, como los factores de riesgo que pueden ser cambiados y los que no pueden ser modificados, los tratamientos farmacológicos y no medicamentosos, información sobre el metabolismo del calcio y todo lo necesario para una correcta formación del hueso. Además, se incluirán estudios que relacionen la osteoporosis inducida por medicamentos, en especial provocada por los inhibidores de bomba de protones y los corticosteroides.

### **Exclusión**

No todos los antecedentes son de ayuda en este trabajo de investigación, no es necesario incluir enfermedades que no tengan relación con el tema central, tampoco es necesario incluir estudios o artículos que, aunque mencionen patologías relacionadas con el tema principal, no aportan datos importantes o significativos. La bibliografía que no comprenda desde el 2013 hasta la fecha no será utilizada.

### Categoría de análisis

Las siguientes son las categorías de análisis utilizadas en la presente investigación, comprenden los temas como osteoporosis, factores de riesgo no modificables que pueden causar dicha enfermedad o los factores de riesgo que sí pueden ser cambiados, además de los fármacos, como los inhibidores de bomba de protones y los corticosteroides, con los que se asocia la aparición de esta patología, cuando su tratamiento es por tiempo prolongado.

Tabla 1. Categorías de análisis

Categoría de análisis	Definición o descripción
Osteoporosis	Hernández (2013) describe la osteoporosis como “Crónica, progresiva, muy prevalente, con morbimortalidad asociada que puede originar discapacidad secundaria a las fracturas por fragilidad, lo que ocasiona una gran repercusión social y económica, y un importante impacto en el consumo de recursos del sistema sanitario” (párr.1).
Factores de riesgo no modificables en la aparición de osteoporosis	Guerra et al. (2015) mencionan que la pérdida de masa ósea puede ser alterada por factores de riesgo que no pueden ser cambiados como la edad, el sexo, la raza, genética, antecedentes de osteoporosis o fracturas en la familia y la menopausia, como ejemplos (p. 386).
Factores de riesgo modificables en la aparición de osteoporosis	Según Guerra et al. (2015), son un conjunto de costumbres en un paciente,

	<p>que pueden ser modificadas para mejorar su calidad de vida y evitar el riesgo de osteoporosis o fracturas. Entre ellas destaca el peso, déficit de calcio y vitamina D, tabaquismo, alcohol en exceso y sedentarismo, son algunos ejemplos (p. 386).</p>
Inhibidores de bomba de protones	<p>Los inhibidores de bomba de protones son un grupo de medicamentos que disminuyen la secreción gástrica, son muy utilizados por los pacientes, ya que poseen una eficacia importante en comparación a los otros fármacos antiseoretos. Lo anterior según Esplugues et al. (2014), quienes dicen que dicha eficacia se debe a que disminuyen el ácido estomacal con facilidad (p. 709).</p>
Corticosteroides	<p>Según Rang y Dale (2016), “Los glucocorticoides exógenos son los fármacos antiinflamatorios por excelencia y, cuando se administran terapéuticamente, inhiben la función del sistema inmunitario, tanto innato como adaptativo” (p. 412).</p>

## **CAPÍTULO IV. ANÁLISIS DE RESULTADOS**

Este capítulo aporta datos que ponen en evidencia el problema planteado en el presente trabajo de investigación, se desea corroborar con los objetivos específicos para lograr el objetivo general. Es importante para respaldar las proyecciones y dar a conocer los resultados de diversos estudios alrededor del mundo y preparar de alguna forma a los pacientes que necesitan terapia con inhibidores de bomba de protones y corticosteroides, a los profesionales de salud encargados y población en general.

### **Objetivos específicos**

- 1- Identificar las principales razones que causan que los inhibidores de bomba de protones y los corticosteroides puedan generar osteoporosis en un tiempo prolongado.

### **Dosis empleada de inhibidores de bomba de protones**

Esta variable repercute en las posibilidades de aparición de una fractura ósea, sin embargo, no es del todo proporcional a la cantidad de medicamento, esto porque, según Vestergaard et al. (2006) citado por Martí et al. (2013), cuando un IBP utiliza menos de un cuarto de su dosis, el riesgo es de un 53,7 %, cuando se utiliza más de un cuarto y hasta su dosis máxima, es de 57,2 % y cuando sobrepasa el 10 0% de la dosis, es de 53,3 % (p. 435).

Otra investigación, esta vez realizada por Van der Hoorn et al. (2015), presenta datos en los que se analizó, según la dosis definida al día, la probabilidad de utilizar medicamentos contra osteoporosis, la cual fue de 55,2 %, cuando la dosis es baja, contra un 58,2%, cuando eran dosis altas. Los autores señalan que existe una relación positiva en dosis y su respuesta, ya que, a mayor cantidad de medicamento, mayor fue el riesgo (p. 1).

Según Pino (2015), “Esta relación entre IBP y fracturas ha llamado la atención en los últimos 10 años, mucho tiempo después de la introducción de los IBP” (p.1). Además, menciona que: “Diversos estudios observacionales han mostrado relación entre el consumo de IBP y la presencia de fracturas osteoporóticas de cadera, vertebrales y de muñeca. En general, se asocian a los tratamientos con altas dosis o periodos superiores a 12 meses” (p. 1).

De acuerdo con la afirmación anterior, sería de esperar que el riesgo sea dependiente de la dosis, es decir, que, a mayor cantidad de fármaco administrado, mayor sea el riesgo de quebraduras relacionadas con osteoporosis, sin embargo, hay estudios donde confirman dicha proporción, mientras que otros no. Esto indica que, en cuanto a dosis de IBP y riesgo de fracturas, los resultados son contradictorios.

Los datos contradictorios de algunos estudios pueden explicarse porque presentan factores adyacentes que pueden confundir los datos, es decir, el riesgo de fractura existe en los pacientes involucrados en la investigación, sin embargo, esto puede deberse a otras enfermedades que por sí solas traen consigo dicho riesgo e incluso, otros medicamentos que pueden incrementar aún más las posibilidades de fractura, no únicamente los IBP (Martí et al., 2013, p. 436).

### **Dosis empleada de corticosteroides**

La dosis utilizada en tratamientos con corticosteroides también arroja datos importantes, de acuerdo con Oviedo (2013), muchos estudios han demostrado un aumento de riesgo de fracturas derivadas de osteoporosis, en pacientes que tomaban una dosis de 10 mg de prednisona durante más de tres meses. Ese riesgo se comparó con un grupo control, por fractura de cadera el riesgo era siete veces mayor y por quebraduras vertebrales era de 17 veces más en comparación con los pacientes que no tomaban dicha cantidad de fármaco (p. 807).

Inclusive artículos como el de Jodar (2014) que menciona que: “El American College of Rheumatology ha desarrollado unas guías de práctica clínica en las que se recomienda evaluar la necesidad de tratamiento para cualquier paciente que reciba dosis superiores a 7,5 mg/día de

prednisona o equivalente” (p. 3542). Señala, además, que existen autoridades de salud que advierten con dosis de 5 mg por día (p. 3542).

Lems (2015) muestra datos con evidencia de que depende de la dosis la probabilidad de una fractura, por ejemplo, cuando la dosis es de 2,5 mg al día, no tiene gran importancia estadística, pero, cuando es de 2,5 a 7,5 mg diarios, el riesgo es de 63,9 %, mientras que, a dosis mayores de 7,5 mg por día, el riesgo sube a 69,4 % (p. 2).

El incremento del riesgo de quebradura cuando los pacientes utilizan terapia con glucocorticoides es, en apariencia, dependiente de la dosis (Lems, 2015, p.2). Como se puede observar en los estudios presentados, la relación es directamente proporcional entre la cantidad de fármaco utilizado y el aumento de riesgo de osteoporosis o fractura, lo cual cumple, sin duda alguna, la afirmación de que este efecto es dosis dependiente.

Al comparar los resultados entre IBP y corticoides y la cantidad de fármaco utilizado con aumento de riesgo de osteoporosis y fracturas, los primeros muestran datos contradictorios, algunos lo afirman mientras que otros estudios lo ponen en duda. Sin embargo, en cuanto a los glucocorticoides, los resultados son similares en todas las investigaciones sobre dicho tema, la relación es directa y proporcional.

### **Duración del tratamiento en inhibidores de bomba de protones**

Jacob et al. (2016) mostraron que las posibilidades de sufrir osteoporosis a largo plazo eran 61,2 % con terapia durante un año, pero dicho riesgo subió a 63,2 %, cuando los pacientes mantenían el tratamiento por más de cinco años (pp. 2-3). Es importante observar la relación entre tiempo de exposición del fármaco en el organismo y su interacción con el funcionamiento correcto del hueso, ya que la duración del tratamiento es exponencial al riesgo de osteoporosis.

Vestergaard et al. (2006) citados por Martí et al. (2013), también encontraron una relación entre la duración del tratamiento con IBP y aumento del riesgo de fractura. Compararon pacientes que tenían más de un año de utilizar estos medicamentos, cuyo riesgo fue de 54,9 %; los que

contaban con más de dos años fue de 58,5 %, por más de tres años aumentó a 60,6 % y, por último, los que llevaban más de cuatro años tuvieron un valor de 61,4 % (p. 434).

Otro estudio que avala la relación proporcional entre el paso del tiempo y el riesgo de sufrir una fractura osteoporótica es el de Tarkownik et al. (2008) citado por Martí (2013). Aunque los datos adquieren relevancia estadística cuando la administración es superior a los siete años con un riesgo de 65,7 % (p. 435).

De acuerdo con la afirmación de Pino (2015), la cual indica que la relación entre IBP y riesgo de quebraduras se relaciona con periodos superiores a un año, se podría asegurar que la mayoría de estudios cumplen satisfactoriamente con dicha afirmación. (p. 1). Sin embargo, también aparecen estudios que no concuerdan del todo con esta relación causal.

Un ejemplo de estudio que no afirma lo expuesto anteriormente es el de Cardona et al. (2016), mencionan en su investigación que los IBP pueden generar osteoporosis, sin embargo, no son concluyentes, ya que entre sus resultados destacan que los usuarios a corto plazo poseen un riesgo de cerca del 55 % de quebradura de cadera, pero, con los pacientes con tratamiento a largo plazo, dicen que los datos no son importantes estadísticamente hablando (p. 405). Por esta causa, no se puede asegurar al 100 % dicha afirmación o en todo caso, se recomienda investigar con mayor profundidad.

### **Duración del tratamiento en corticosteroides**

Los estudios que señalan una relación entre la disminución de masa ósea y el uso crónico de corticosteroides son varios. Uno de ellos es el de Oviedo (2013), el cual muestra como resultados que por lo menos entre 1 % y 3 % de las personas en todo el mundo utiliza estos medicamentos por al menos tres meses, un 20 % los usa por seis meses o más y un 5 % por más de cinco años. Se sabe que, por utilizar terapia con estos fármacos, la densidad ósea puede disminuir de 1,5 % a 3 %, cuando su empleo se da entre seis meses y un año (p. 807).

Zofková (2013) también brinda resultados en este ámbito, por ejemplo, el estudio dice que la disminución de masa ósea que se produce con el tratamiento de glucocorticoides puede ser de 3

% a 5 %, durante el primer año usando esos medicamentos y puede existir un 1 % con cada año transcurrido desde el inicio del tratamiento. Es importante mencionar que, según la investigación, el daño en los huesos es reversible con suplementos de calcio y vitamina D (p. 1).

Otro estudio que relaciona la duración del tratamiento con aumento de riesgo es el de Messina et al. (2016), ellos advierten un incremento de posibilidad de quebraduras, dicen que “ $\geq 5$  veces con dosis superiores a 7,5 mg/día en los primeros 3 a 6 meses de iniciado el tratamiento” (p. 108). Resultados que combinan no solo duración del tratamiento, sino también la cantidad de fármaco.

Para corroborar lo anterior, Buckley et al. (2017) mencionan: “La tasa más alta de pérdida ósea ocurre dentro de los primeros 3-6 meses de tratamiento con GC, y un tiempo más lento el declive continúa con el uso persistente” (p. 1). Además, Brance y Plantalech (2013) también afirman que dicho riesgo aumenta de forma rápida entre los tres y seis meses después de iniciado el tratamiento con glucocorticoides y sigue en una fase lenta de disminución ósea (p. 1).

Según las afirmaciones anteriores, todos los resultados de los estudios expuestos cumplen con el aumento de riesgo de osteoporosis o fracturas derivadas de la misma, ya que, en su totalidad, indican que dicha relación existe. Además, es importante tomar en cuenta el tiempo relativamente corto, ya que todos los datos señalan que la pérdida ósea empieza desde antes de un año.

En comparación con los IBP, los corticosteroides sí mantienen la posición según lo esperado, sin embargo, las investigaciones con los inhibidores de bomba de protones vuelven a mostrar dudas. Al igual que con la cantidad de fármaco empleada y el aumento del riesgo de osteoporosis y quebraduras, la administración por periodos largos no se puede confirmar en todos los casos estudiados.

### **Tipo de IBP**

Existen estudios que comparan el tipo de inhibidor de bomba de protones utilizado en los pacientes, como el de Van der Hoorn et al. (2015), quienes compararon rabeprazol contra el esomeprazol, obteniendo como resultado un 60,2 % para el primero y un 59,7 % para el segundo,

siendo este el porcentaje de pacientes que necesitó utilizar medicamentos contra la osteoporosis. Además, el rabeprazol mostró un 67,3 % de posibilidad de una fractura a largo plazo. El más utilizado por los pacientes fue el esomeprazol, en 22,9 % de los casos, aun así no fue el de mayor riesgo (p. 1).

El estudio de Rodríguez et al. (2015) muestra como resultado que el inhibidor de bomba de protones más utilizado por la muestra de pacientes que participaron en la investigación fue el omeprazol, en un 72,6 %; el segundo fue el pantoprazol, usado en un 13,4 % de las personas. Señalan que fármacos como lansoprazol, esomeprazol y rabeprazol fueron menos comunes, sin reportar porcentajes (p. 109). Esto es importante, porque el omeprazol repercute directamente en los resultados, al ser tan utilizado, dato que se debe tomar en cuenta.

Van der Hoorn et al (2015) se propusieron como objetivo determinar cuál IBP, después de su administración prolongada, se podía asociar con un posterior uso de fármacos contra osteoporosis (p. 1). Como resultado encontraron que era el rabeprazol. Por otro lado, en el estudio de Rodríguez et al. (2015), el objetivo fue mostrar datos de diferentes investigaciones en el mundo, sobre relación de IBP y osteoporosis o fracturas. El medicamento más utilizado en los estudios fue el omeprazol (p. 109).

Lo anterior es importante porque permitió determinar que tanto el uso de rabeprazol como del omeprazol pueden ser tomados en cuenta como una relación causal para el incremento de riesgo de osteoporosis y quebraduras ligadas a esta enfermedad crónica. Por esta razón, al analizar dichas investigaciones, se consigue lo esperado, ya que se determina cuáles IBP poseen mayor peligro en comparación con otros.

### **Tipo de corticosteroide**

Machado, Alzate, Mondragón y Jiménez (2013) muestran que el fármaco más utilizado fue prednisolona, en un 81,9 % de los casos; seguido de dexametasona, con un porcentaje de 8,2 %, deflazacort en un 7 %, metilprednisolona en un 1,5 %, betametasona en 0,9 %, hidrocortisona en 0,4 % y triamcinolona en 0,1 % (párr. 12).

En el artículo del párrafo anterior, se estudió la frecuencia de prescripción de medicamentos como prevención de osteoporosis en pacientes con tratamiento a largo plazo de corticosteroides, de los cuales afirman que disminuyen la densidad ósea (párr. 2). Entre los principales datos, destacan los tipos de medicamentos utilizados.

Machado et al. (2013) aseguran que el incremento de disminución de la densidad del hueso y riesgo de fracturas, ya sean vertebrales o no, se asocia a prednisona (párr. 16). Es importante mencionar que, en los datos presentados para la duración del tratamiento y la dosis, el más usado fue prednisona. Lo anterior puede significar que dicho medicamento, al ser el de mayor demanda, podría ayudar a subir el riesgo de posibilidad de osteoporosis y fractura. Por lo tanto, al mostrar estos resultados, se alcanza lo esperado para este segmento, cuyo objetivo es determinar el fármaco de mayor riesgo.

- 2- Definir el grupo de mayor incidencia en la aparición del aumento de porosidad ósea en el tratamiento crónico.

### **Inhibidores de bomba de protones**

Rodríguez et al. (2015) presentan una tabla donde evaluaron la existencia de fracturas por fragilidad, es decir, por debilidad del hueso y cuyos resultados presentan que, un 12,6 % de las personas que sufrieron fractura, toman IBP, contra un 87,4 % que sí tenían este tratamiento, pero no sufrieron quebraduras (p. 110). Como se puede observar, aunque el porcentaje no es tan elevado, el riesgo existe, por lo que es sumamente importante una correcta indicación de este grupo de fármacos.

Una comparación entre los pacientes que tuvieron fractura (12,6 %) analiza la parte del cuerpo que sufrió el daño y las divide en vertebral, para un 6,3 %; en no vertebral un 2,7 % y de cadera en 3,1%. Como es evidente, el lugar más afectado es la columna vertebral, cuya quebradura produce incapacidad severa, es necesario dar a conocer estas cifras para que los pacientes tomen medidas al respecto. Los datos están en porcentajes redondeados (p. 110).

Otro rubro del mismo estudio presenta a las personas que no tomaban IBP, un 2,6 % sí tuvo una quebradura, pero 97,4 % no sufrieron fracturas. Comparando con datos anteriores, existe menos riesgo si los pacientes no necesitan terapia con dicho grupo de medicamentos (12,6% contra 2,6%) (p. 110).

Aunque la muestra es pequeña, la relación que existe entre los IBP y la disminución de la masa ósea es real, a pesar de esto, el estudio menciona que no se puede establecer con totalidad que se deba a estos medicamentos, ya que podían ser personas polimedicadas, las cuales poseen patologías que pueden afectar el sistema esquelético, incluso dicen que dicha disminución puede ser debido también al uso de corticoides (p.110). Es importante señalar que, aunque la investigación presenta limitaciones, los autores concluyen que el riesgo de fracturas por fragilidad existe para los usuarios de IBP, sin embargo, no lo pueden confirmar con certeza. Indican que el mal uso de estos fármacos puede aumentar dicho riesgo, en general recomiendan estudios con más personas y con mayor profundidad en este tema (p. 111).

Van der Hoorn et al. (2015) realizaron un estudio donde participaron 4432 personas, de las cuales 2328 tenían tratamiento con IBP y un 36 % de los mismos terminaron con osteoporosis; esto contra 2104 personas que no tomaban IBP, de ellos un 26 % requirió medicamentos contra osteoporosis. Estos datos ponen en evidencia que el riesgo de usar IBP y sufrir osteoporosis es mayor en comparación con la población que también sufrió la enfermedad, pero no tenían terapia con los inhibidores de bomba de protones (p. 1).

Para corroborar aún más los datos que se han brindado, se muestran unos gráficos tomados de un artículo de Martí et al. (2013), donde muestran datos de otros trabajos de investigación realizados anteriormente. En este caso, los gráficos muestran la densidad mineral ósea en función del paso del tiempo y comparan el uso de IBP con personas que no utilizaron estos medicamentos (p. 439).

Figura 6. Cambio en el porcentaje de densidad ósea según el tiempo.

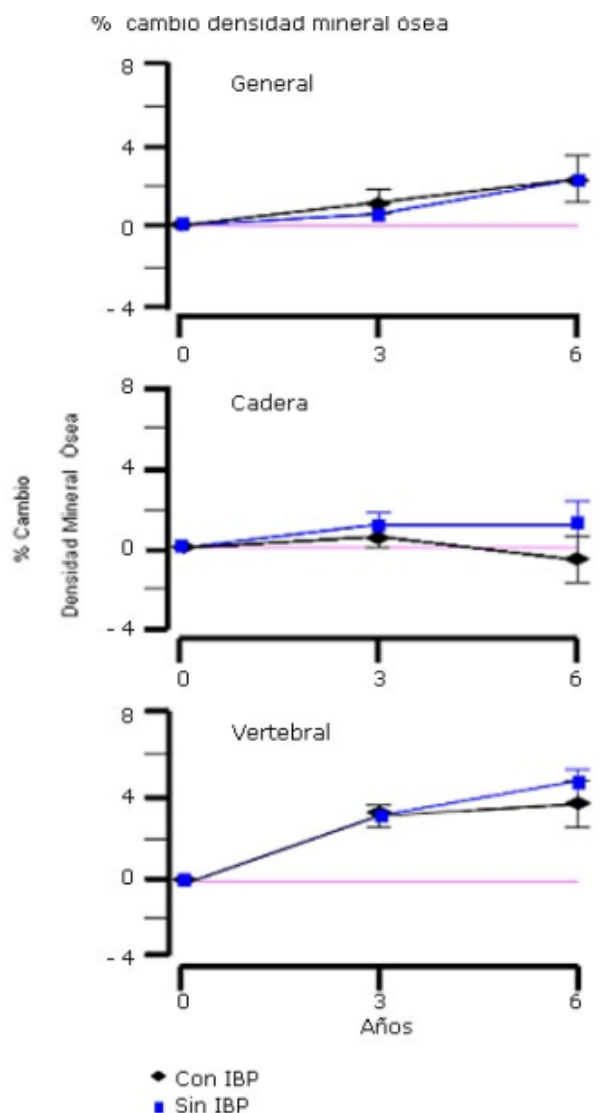


Figura tomada de *Inhibidores de la bomba de protones y la homeostasis del calcio*. Martí et al. (2013).

Como se puede observar en los gráficos anteriores, una disminución de la densidad ósea en el organismo en general parece no tener relación con el tiempo de uso de los inhibidores de bomba de protones, sin embargo, cuando dicha disminución del hueso es en la cadera y en las vértebras, se observa un importante cambio que se empeora con el uso por seis años. Datos de este tipo son vitales para un mejor manejo de poblaciones en riesgo de adquirir osteoporosis.

Otro estudio que demuestra una relación importante entre inhibidores de bomba de protones y aparición de osteoporosis es el mencionado por Azpiazu y Muñoz (2017), quienes llevaron a cabo una investigación para evaluar la seguridad en el consumo crónico de estos medicamentos, participaron 109 personas en total y un 31,2 % de los pacientes presentaron dicha enfermedad (p. 74). Es un porcentaje alto que debe ser tomado en consideración. Azpiazu y Muñoz (2017) dicen que, desde que aparecieron los IBP en el mercado, se han considerado fármacos seguros, ya que las reacciones adversas que presentaban eran consideradas normales y de baja importancia, sin embargo, con el tiempo y su uso crónico, se dieron casos con enfermedades serias como fracturas en los huesos (p. 71).

Con estos resultados se obtiene lo esperado, ya que se presenta evidencia de la relación entre IBP y decrecimiento del hueso a largo plazo, incluso los datos que no encuentran dicha asociación o que la mencionan en porcentajes bajos o sin relevancia estadística, son importantes para determinar lo que se busca con el objetivo principal del presente trabajo, el cual es la comparación entre estos fármacos contra los corticosteroides. Otro dato obtenido que cursa con relevancia es conocer la parte del cuerpo que presenta un mayor riesgo a una fractura, según el tipo de medicamento utilizado. En este caso, las quebraduras vertebrales, esto sirve para prevenir a los usuarios de IBP, incluso en consulta médica o farmacéutica.

Azpiazu y Muñoz (2017) afirman que el hecho de que se presenten reacciones adversas de consideración a largo plazo con el uso de estos medicamentos: “obliga a prescribir con indicaciones claras, a la dosis mínima eficaz y con evaluaciones periódicas de la necesidad de continuar el tratamiento” (p. 71).

Una de las posibles soluciones para cumplir con lo recomendado en el párrafo anterior es el hecho de asegurarse de que los pacientes realmente necesiten estos medicamentos. Además, se debe cumplir con una dispensación farmacéutica completa, explicando los posibles riesgos a largo plazo, educando acerca de cómo y cuándo deben tomar la medicación para aprovechar al máximo el efecto farmacológico deseado y lo más importante es la farmacovigilancia al paciente.

## Corticosteroides

Se estima que un 1 % de la población de USA utiliza glucocorticoides por tiempo prolongado, esto de acuerdo con Buckley et al. (2017), quienes señalan que causa disminución del hueso y fracturas. Más del 10 % que utiliza una terapia a largo plazo con estos medicamentos es diagnosticado con quebradura de importancia clínica y de ellos, del 30% al 40% son fracturas vertebrales. Es importante destacar que los autores mencionan que esta disminución de masa ósea puede ser reversible al quitar el fármaco (p. 1).

Brance y Plantalech (2013) afirman que la disminución de masa ósea puede variar desde el 10 % hasta el 40 %, dicen que esto depende de varios factores como la parte del cuerpo examinada, el tiempo de tratamiento con estos medicamentos, enfermedades adyacentes, el tipo de glucocorticoide usado y la dosis. Afirman que el hueso trabecular es el que se ve mayormente afectado (p. 18).

Machado et al. (2013) mencionan que, cerca del 50 % de pacientes que tienen un tratamiento con corticosteroides a largo plazo, tienen riesgo de presentar osteoporosis y que menos de un 25 % de ellos recibe terapia para evitar que dicha enfermedad aparezca (párr. 1). El hecho de que se reporten pocas personas con terapia para prevenir osteoporosis es importante para tomarlo en cuenta a la hora de realizar recomendaciones.

Por su parte, Messina et al. (2016) realizaron una investigación donde señalan que la disminución de masa ósea es más rápida al inicio del tratamiento con glucocorticoides, muestran que en los primeros seis meses disminuye entre 10 % y 20 % el hueso trabecular y cada año cede en un 2 %. Para el hueso cortical, señalan que la reducción es de 2 % a 3 % durante el primer año, el descenso en los años posteriores es menor (p. 108).

Machado et al. (2013) dicen que la utilización de corticoides puede generar osteoporosis y esto, a su vez, eleva el riesgo de fracturas, lo que aumenta las personas internadas en hospitales y afecta la vida laboral y en general de los pacientes (párr. 1). Dicha afirmación se corrobora con los datos expuestos, lo cual es necesario para cumplir con los objetivos planteados. Se consigue lo esperado, debido a que se confirma lo que se señaló teóricamente con los resultados en la práctica clínica.

Messina et al (2016) también mencionan un metaanálisis donde existió una asociación muy clara entre glucocorticoides y el riesgo de quebraduras. La probabilidad de que la fractura sea de cadera fue de 81,5 % en pacientes mayores de 50 años. Indican que: “Hay evidencias de que el riesgo aumentado de fractura disminuye después de un año de suspendido el tratamiento con GC” (p. 109).

Es importante mencionar los sitios del cuerpo que se ven más afectados con el uso de corticosteroides como tratamiento a largo plazo. Sánchez (2013), quien realizó una revisión bibliográfica, muestra datos que indican que el riesgo aumenta tres veces más para fracturas vertebrales, cuando se utilizan estos medicamentos; mientras que el riesgo de quebradura de cadera aumenta un 90 % y el riesgo de fractura de muñeca parece no ser significativo (p. 12).

Majumdar, Morin, Lix y Leslie (2013) realizaron un estudio en el que evaluaron la recurrencia e incidencia de los glucocorticoides en la densidad ósea y el riesgo de fracturas. Entre sus principales datos destacan que, de 52 070 personas, alrededor de un 25 %, unos 12 818 pacientes utilizaban corticosteroides, de todos ellos, se reportaron 2842 (22%) fracturas osteoporóticas, la mayoría en la cadera (p. 2).

De acuerdo con Zofková (2013), “La pérdida de masa ósea como resultado del tratamiento de enfermedades crónicas no es inusual. Sin embargo, la osteoporosis en tales pacientes generalmente se diagnostica demasiado tarde, generalmente después de que aparece una fractura” (p. 1). Lamentablemente, lo anterior se puede poner en evidencia gracias a los datos mostrados en este apartado, es decir, se cumple con dicha afirmación, esto es importante para tomar en cuenta y realizar recomendaciones pertinentes.

Los resultados brindados anteriormente muestran en su totalidad un aumento de la posibilidad de padecer osteoporosis o sufrir una quebradura derivada de dicha enfermedad, para los pacientes que utilizan corticosteroides como tratamiento a largo plazo, en enfermedades crónicas. Ningún estudio arroja dudas sobre esta relación, lo cual es lo esperado para la investigación, ya que facilita la escogencia de un grupo de medicamentos que posee mayor riesgo.

En este apartado, también se logra encontrar la parte del cuerpo que se ve con mayor afectación en el uso de los corticosteroides. Con dichos datos, se determina que en esta ocasión es la cadera, lo cual es necesario para dar a conocer y que también sea tomado en cuenta por los

profesionales en salud que manejan medicamentos, al igual como se mencionó anteriormente para el apartado de inhibidores de bomba de protones.

Es importante mencionar, nuevamente, que los estudios que buscan una relación entre la administración prolongada de inhibidores de bomba de protones y osteoporosis o disminución de la masa ósea existen y demuestran que dicho problema puede presentarse, sin embargo, siguen reportando casos en los que no se puede afirmar con totalidad. Al contrario sucede con el uso de corticosteroides, de los cuales la información obtenida afirma en un 100 % que la posibilidad existe.

Siendo así, se cumple con lo propuesto en el objetivo dos, ya que se muestran los resultados de ambos grupos en general y de esta forma, se puede determinar el de mayor riesgo de disminución de masa ósea con terapia durante varios meses o años. Lo anterior es importante porque, además, es realmente necesario para establecer el objetivo general de este trabajo de investigación.

El profesional de salud debe conocer los factores de riesgo de los pacientes, para evaluar si la persona tiene antecedentes de problemas en la columna vertebral o de cadera, incluso si ha sufrido fracturas en otras partes del cuerpo o si padece ya de osteoporosis. Esto se debe llevar a cabo mediante un interrogatorio a los pacientes, con el fin de brindar una dispensación de calidad.

Además, es importante el seguimiento a la terapia, en especial en estos casos que se utilizan por tiempos prolongados y que son medicamentos que poseen por sí mismos un riesgo de disminución ósea, como lo son los corticosteroides y los IBP. Dicho seguimiento se debe dar mediante un programa de atención farmacéutica, para controlar el tratamiento de los pacientes y mejorar su calidad de vida, mediante el uso correcto de estos y los demás fármacos.

- 3- Enumerar factores modificables y no modificables en el paciente que facilitan que exista osteoporosis como efecto adverso a largo plazo con el uso de estos fármacos.

### **Factores de riesgo no modificables**

Uno de los principales factores de riesgo para osteoporosis y de los cuales no pueden ser cambiados es la edad, ser mujer y haber pasado la menopausia, estos tres factores se unen para elevar el riesgo. De acuerdo con Oviedo (2013), alrededor del 30 % y 50 % de estas pacientes será diagnosticada con dicha enfermedad. La situación empeora si se sufre una fractura de cadera, ya que el riesgo de muerte es de 20 % y un 10 % de estas pacientes quedan con dependencia de otras personas para realizar actividades, así mismo, un 19 % necesitará cuidados en el hogar en todo momento (p. 806).

En un estudio realizado por Yu et al. (2008) citados por Martí et al. (2013), se muestra evidencia acerca de que las mujeres poseen mayor riesgo de quebradura de huesos en comparación con los hombres. Para el género femenino, el riesgo es cercano al 50 %, mientras que para los hombres no brinda cifras significativas. Esto en situaciones donde los usuarios tomen inhibidores de bomba de protones (p. 434).

La edad es una situación que no se puede cambiar, está relacionada con aumento en posibilidades de desarrollar enfermedades como osteoporosis, así lo señalan Jacob et al. (2016), quienes realizaron una investigación con 3092 mujeres con osteoporosis y 3092 sin osteoporosis, cuya edad promedio fue de 72,3 años. El uso de IBP en las ancianas tuvo un 61,8 % de posibilidades de desarrollar o empeorar la osteoporosis (p. 2). Lo anterior es importante conocerlo, ya que, con el envejecimiento, la remodelación ósea pierde equilibrio y la densidad disminuye por sí sola, a esto se une el uso de IBP, por lo que es necesario tomar medidas correctivas.

La edad también es un riesgo de osteoporosis y fracturas en pacientes con corticosteroides, así lo insinúan Roux y Briot (2017), quienes estudiaron el riesgo inminente de fractura, en el cual, en una investigación con 4140 mujeres en edades postmenopáusicas, es decir, después de los 50 y hasta los 90 años, un 22 % de ellas sufrieron una quebradura y un 26 % tuvieron una segunda. Un 23 % de las segundas fracturas ocurrió en menos de un año (p. 2). Lo importante de este riesgo aquí señalado es que los autores dicen que realmente se puede catalogar de inminente, cuando se inician dosis altas de corticosteroides y los pacientes son osteoporóticos. También toman en cuenta a mujeres que han pasado por el climaterio y a los pacientes ancianos que han sufrido caídas (p. 4).

Es necesario evaluar la condición general en la que los pacientes se encuentran, a la hora de recomendar o prescribir medicamentos como los inhibidores de bomba de protones y los

corticosteroides, ya que los dos grupos poseen riesgo de que los usuarios lleguen a sufrir osteoporosis o fracturas y, en ambos casos, las posibilidades se incrementan por igual, cuando las personas poseen factores que no pueden ser cambiados, en especial, las mujeres, después de la menopausia y en ancianos en general.

Es un conjunto de factores de riesgo que las pacientes no pueden modificar, sin embargo, sí es posible evitarlo tomando medidas necesarias, es decir, al ser de conocimiento de las personas datos como los presentados en este estudio, se alertan y buscan prevención o al menos, es lo que se espera. La endocrinóloga Oviedo (2013), quien presenta estos datos, recomienda, por ejemplo, cambios en estilo de vida y aporte de calcio y vitamina D, como medidas no farmacológicas que pueden servir de prevención (p. 809).

Ya que se presentan casos en los cuales los pacientes tienen un riesgo por sí solos de sufrir osteoporosis o fracturas y a esto se le suma terapia con inhibidores de bomba de protones y corticosteroides, es de suma importancia transmitir conocimiento a las personas que utilizan estos fármacos, para que cambien lo que puedan, en este caso, para que se tomen medidas como las mencionadas en el párrafo anterior e incluso recomendarles ver a un especialista que evalúe la incorporación de tratamiento farmacológico preventivo contra la disminución ósea.

En esta sección, se obtuvieron los resultados esperados según lo estipulado en la teoría, de acuerdo con Guerra et al. (2015), ya que, en la vida cotidiana, se pone en evidencia que hechos como la edad, la menopausia, el sexo de la persona e incluso los antecedentes de problemas óseos, repercuten negativamente en el riesgo de osteoporosis y fracturas (p.386). Es necesario mencionar que, en este caso, no se puede realizar una comparación específica entre cuál de los inhibidores de bomba de protones y los corticosteroides tienen mayor prevalencia, cuando se asocian a factores de riesgo no modificables, esto porque en ambos casos se presenta evidencia por igual.

### **Factores de riesgo modificables**

Existe un tipo de osteoporosis llamada secundaria, esta posee varias causas, las cuales han sido mencionadas anteriormente en este trabajo de investigación. Dichas causas dependen de

enfermedades que disminuyen la densidad ósea y son un factor que con un buen tratamiento puede ser modificado o evitado. Según Oviedo (2013), esta puede aparecer en mujeres antes de la menopausia, en más del 50 % y entre el 30 % y 60 % está presente en hombres jóvenes que reportan enfermedad osteoporótica derivada por otro problema de salud, su forma de vivir o tratamientos médicos que afectan el hueso (p. 806).

Para reforzar lo anterior, Jodar (2014) menciona que hasta un 64 % de hombres jóvenes y mujeres que no han llegado a la menopausia y han presentado la enfermedad de osteoporosis, poseen causas secundarias como el estilo de vida, toma de algunos medicamentos, entre ellos los inhibidores de bomba de protones y los corticosteroides, y enfermedades que afectan el hueso. Todas son razones que pueden ser cambiadas para evitar riesgos (p. 3535).

El alcohol se ha asociado a riesgo de quebraduras por osteoporosis, aún más si el paciente se encuentra con tratamiento con IBP. Un estudio de Corley et al. (2010) citados por Martí et al. (2013), demuestra que, en personas que ingieren esta bebida, el riesgo es de 59,2 % contra un 56,3 % que tiene dicha medicación, pero no consume alcohol (p. 435). Es un problema que se puede cambiar, con ayuda profesional o sin ella, además, este líquido causa daño al tejido estomacal y, si las personas toman IBP, es porque tienen problemas gastrointestinales, lo cual es importante recalcarlo a los pacientes.

Problemas endocrinos, como la enfermedad de la diabetes por sí sola, son un factor de riesgo para daños óseos, aún más cuando el paciente necesita IBP. Así lo señalan Corley et al. (2010) citados por Martí et al. (2013), ya que existe un 58,8 % de probabilidad de una quebradura en personas diabéticas contra un 54,9 % en usuarios de IBP sin esta enfermedad (p. 435). Es importante hacer énfasis en la necesidad de mantener una enfermedad como la diabetes en un estado de control, para mejorar la calidad de vida y reducir riesgos.

Rodríguez et al. (2015) realizaron un estudio donde comprobaron que el uso de IBP en la muestra de pacientes era innecesario o mal prescrito. En una población de 834 personas, el 58,7 % eran usuarios de estos fármacos, sin embargo, solo el 50,1 % de las personas realmente lo necesitaban. Este estudio se llevó a cabo dentro de un hospital, en el cual, en otra muestra de pacientes con problemas respiratorios, el 44 % utilizaba IBP, pero el 68 % de ellos no presentaba una indicación correcta (p. 109). Según los autores, la principal razón por la cual los pacientes

hacían uso de este tipo de medicamentos era para una protección gástrica, indicación que, según alegan los encargados del estudio, no existe para ningún IBP. De hecho, señalan que no hay estudios que avalen dicho uso, lo que se traduce en un riesgo innecesario para los enfermos participantes de esta investigación (p. 109).

Los factores de riesgo para osteoporosis o fracturas que pueden ser cambiados son básicamente los mismos para corticosteroides. Machado et al. (2013) hablan del tratamiento y la prevención de osteoporosis inducida por estos fármacos, como medidas recomiendan mantener un peso adecuado, ejercitarse y evitar la ingesta de alcohol y consumo de tabaco (párr. 22-23). De manera no farmacológica, los autores muestran datos de medicamentos contra osteoporosis que, a pesar de no ser el tema central de la investigación, pueden ser considerados factores de riesgo modificables, ya que, usando terapia con ellos, la posibilidad de problemas óseos disminuye. Por ejemplo, con bifosfonatos la densidad ósea aumenta de 3,8 a 5,4 % y previene la disminución hasta 3,7 % (párr.4).

Por otro lado, en el estudio se mencionan la vitamina D, la calcitonina y las terapias de estrógenos que aumentan la densidad ósea desde 1,9 a 3,8 %, esto hace que los riesgos de quebradura encuentren una significativa reducción de hasta 70 % (párr.4). Como se señaló anteriormente, estos datos adquieren importancia, ya que pueden ser opciones que los pacientes pueden modificar para su propio bien.

Al igual que sucede con los factores no modificables, en este apartado se puede observar cómo, de igual manera, los inhibidores de bomba de protones y los corticosteroides pueden generar o agravar la osteoporosis cuando se combinan con factores de riesgo, en este caso que sí pueden y deben ser cambiados por los pacientes. Esto es de gran relevancia, ya que permite dar a conocer datos que pueden prevenir a las personas que utilizan estos medicamentos.

Los resultados expuestos, en general, son los esperados, según lo plantea Oviedo (2013), ya que los datos brindan evidencia acerca de la relación negativa entre la disminución de masa ósea y algunas enfermedades que afectan directa o indirectamente el hueso, con el mal uso de otros medicamentos (pp. 806-808); y, de acuerdo con Guerra et al. (2015), el estilo de vida del paciente (p.386).

Lo anterior ayuda a responder el objetivo tres del presente trabajo de investigación, ya que determina factores que pueden ser cambiados, sin embargo, no colabora mucho con lo necesario para decidir cuál grupo de estos medicamentos estudiados posee mayor incidencia en la aparición de osteoporosis y problemas relacionados, cuando el tratamiento es a largo plazo. Esto porque también en ambos casos la evidencia se da por igual.

Los profesionales en salud tienen como deber atender de manera completa a los pacientes, en este caso, a los usuarios de inhibidores de bomba de protones y terapia corticoidea, esto con el fin de prepararlos de una mejor manera, para prevenir efectos adversos no deseados, como los problemas relacionados con los huesos. El interrogatorio clínico es de suma importancia para evaluar factores modificables y los que no pueden ser cambiados por parte de los pacientes, esto para realizar recomendaciones en cuanto al estilo de vida, enfermedades adyacentes y otros medicamentos.

Se debe educar a las personas, para que sepan que, si poseen uno o varios de los factores señalados, deben cuidar su peso, su dieta, su estilo de vida, así como que realicen actividades físicas según su capacidad. Se debe instar al paciente a que deje el tabaco o el alcohol, de ahí la importancia de realizar un exhaustivo interrogatorio.

El seguimiento farmacológico es vital para estos pacientes, esto se lleva a cabo mediante programas de atención farmacéutica, donde las personas también aprenden, reciben consejos y aclaran dudas al respecto, mientras que el profesional en salud vigila los problemas relacionados con los medicamentos. Se debe recomendar a los pacientes con riesgo alto, que se realicen exámenes cada cierto tiempo, para evaluar la densidad ósea, esto si la terapia medicamentosa es por tiempos prolongados. Además, es importante referir al médico para que evalúe la necesidad de administrar tratamiento preventivo, ya sea como suplementos de calcio y vitamina D o medicamentos propios para tratar la osteoporosis.

A continuación, se resumen, mediante tablas, los resultados obtenidos en el presente capítulo, una por cada objetivo presentado. Esto con el fin de lograr un mejor entendimiento de los datos mostrados y de las conclusiones y recomendaciones que serán mostradas más adelante.

Tabla 2. Razones que causan que los inhibidores de bomba de protones y los corticosteroides puedan generar osteoporosis en un tiempo prolongado.

	Inhibidores de bomba de protones	Corticosteroides
Dosis empleada	La información es contradictoria, mientras hay estudios que admiten una relación directamente proporcional entre la cantidad de fármaco utilizada y la posibilidad de desarrollar osteoporosis o fracturas, otros demuestran que no necesariamente dicho riesgo aumenta con la dosis.	Los resultados son absolutos, todos los estudios muestran una relación directa. Una dosis pequeña admite un riesgo bajo, con una dosis moderada la posibilidad aumenta y con dosis máximas o cercanas al techo terapéutico, el riesgo de osteoporosis y fracturas es muy elevado.
Duración del tratamiento	Existen datos que relacionan estos medicamentos con osteoporosis o quebraduras desde uno hasta siete años de uso.	Para estos fármacos, los resultados aparecen desde los tres meses y hasta los cinco años de utilizar terapia.
Tipo de medicamento más utilizado	Omeprazol y rabeprazol	Prednisona

Elaboración propia, con datos presentados en el presente capítulo.

Tabla 3. Comparación para definir el grupo de mayor incidencia en la aparición del aumento de porosidad ósea en el tratamiento crónico.

		Inhibidores de bomba de protones	Corticosteroides
	Riesgo de osteoporosis	El mayor porcentaje de riesgo reportado entre los estudios fue de 36 %.	En este caso, el mayor porcentaje de riesgo en la revisión de resultados fue de 50%.
	Riesgo de fracturas	Para este rubro, el mayor fue de 12,6 %, pero incluso también reportan datos contradictorios.	El porcentaje más alto para riesgo de fracturas fue de 22%.
Tipo de fractura	Cadera		Más común
	Vertebral	Más común	
	No vertebral	Menos común	

Elaboración propia, con datos presentados en el presente capítulo.

Tabla 4. Factores de riesgo modificables y no modificables en el paciente, que facilitan que exista osteoporosis como efecto adverso a largo plazo, con el uso de inhibidores de bomba de protones y corticosteroides.

	Inhibidores de bomba de protones	Corticosteroides
No modificables		
Edad	Mayor riesgo en mayores de 50 años	
Sexo	Mayor riesgo en mujeres	
Menopausia	Mayor riesgo postmenopausia	
Modificables	<p>Todos los factores de riesgo modificables en conjunto con tratamiento de inhibidores de bomba de protones y corticosteroides aumentan el riesgo de padecer osteoporosis o fracturas. Es importante mencionar que el mal uso de los IBP se considera un factor de riesgo que puede ser cambiado.</p>	
Enfermedades osteopenizantes		
Estilo de vida en general		
Medicamentos que afectan el hueso		

Elaboración propia, con datos presentados en el presente capítulo.

## CAPÍTULO V. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

### Conclusiones

El presente capítulo corresponde a las conclusiones obtenidas en este trabajo de investigación, de manera general y una vez que han sido presentados y analizados los resultados. Además, se encuentran las recomendaciones que se realizan a los pacientes usuarios de inhibidores de bomba de protones y corticosteroides, así como a los profesionales de la salud que manejan dichos medicamentos.

#### Objetivo 1

- La cantidad de fármaco utilizado en el tratamiento con inhibidores de bomba de protones presenta datos contradictorios, algunos estudios afirman que sí afecta el deterioro del hueso, pero otros lo niegan. Los corticosteroides sí demostraron un aumento directamente proporcional entre la dosis empleada y el riesgo de osteoporosis y fracturas.
- El tiempo de uso de los inhibidores de bomba de protones y su relación con disminución de la masa ósea arrojan datos que se contradicen, algunos estudios demuestran relación directa, algunos otros no. Los corticosteroides muestran un aumento de riesgo que se eleva de acuerdo con el tiempo que son utilizados como tratamiento farmacológico.
- En los estudios con IBP que presentan relación directa entre tiempo de uso y elevación de riesgo, muestran datos relevantes hasta un año de utilización, mientras que, en los corticosteroides, los resultados de importancia estadística empiezan desde los tres meses de terapia corticoidea.
- El rabeprazol y el omeprazol son los medicamentos que más se asocian a disminución de la densidad del hueso. Por otro lado, la prednisolona es el fármaco más común en los estudios presentados sobre los corticosteroides y, por lo cual, es el que presenta el mayor riesgo.

## Objetivo 2

- Los inhibidores de bomba de protones tienen una menor posibilidad de generar fracturas osteoporóticas en comparación con la terapia corticoidea, cuando el tratamiento es prolongado.
- Los fármacos que poseen mayor incidencia en la aparición de osteoporosis por medicamentos, cuando los pacientes los utilizan como terapia crónica, son los corticosteroides, por encima de los inhibidores de bomba de protones.
- La fractura de cadera es más común con el uso de fármacos corticosteroides, la menos concurrente es la de tipo no vertebral. Para los inhibidores de bomba de protones, los estudios que sí aseguran posibilidad de quebradura mencionan el tipo vertebral, mientras que la de menos casos es la no vertebral.
- La disminución de la masa ósea puede revertirse, una vez que el paciente termine el tratamiento, cuando es por un tiempo prolongado, ya sea con los inhibidores de bomba de protones o los corticosteroides.

## Objetivo 3

- Uno de los principales factores de riesgo que puede causar osteoporosis y que no puede ser modificado es la edad. A esto se suma el uso crónico de IBP y corticosteroides, lo cual eleva aún más las posibilidades de tener problemas en los huesos.
- Se ha demostrado que las mujeres son más propensas a sufrir osteoporosis en comparación con los hombres, además, cuando utilizan fármacos que afectan el hueso, el riesgo se incrementa.
- Unido a la edad, y al género, está la menopausia, este es el tercer factor de riesgo no modificable que afecta mayormente a las personas en su incidencia de disminución de la masa ósea.
- El uso de fármacos como corticosteroides o IBP aumenta el riesgo de problemas en los huesos, cuando las personas son sedentarias, se encuentran en obesidad o sobrepeso, su dieta no es balanceada, abusan del alcohol y del cigarrillo.

- Cuando los pacientes utilizan otros medicamentos que afectan la salud del hueso, su uso concomitante con inhibidores de bomba de protones y corticosteroides incrementa mucho el riesgo de sufrir osteoporosis.
- Las personas que padecen enfermedades adyacentes, que por sí solas ya representan un riesgo de disminución de la masa ósea, como diabetes, artritis reumatoidea e incluso la enfermedad celiaca, por ejemplo, ven en crecimiento el riesgo de aparición de osteoporosis y quebraduras, cuando se combinan con inhibidores de bomba de protones y corticosteroides.

### **Recomendaciones**

- Los profesionales en salud que prescriben este tipo de medicamentos, por un tiempo prolongado e incluso de por vida, deben evaluar a profundidad la necesidad de su indicación. Debe ser realmente justificada y utilizada para situaciones que tengan la aprobación clínica. Además, deben utilizar las dosis mínimas efectivas y el tiempo de tratamiento más corto posible.
- Se debe realizar un interrogatorio clínico o anamnesis, para conocer al paciente. Se debe determinar si no posee antecedentes de osteoporosis o fracturas por fragilidad, si toma más medicamentos y cuáles.
- De igual manera, se recomienda farmacovigilancia o un programa de atención farmacéutica completa y profesional a las personas que utilizan los inhibidores de bomba de protones y corticosteroides por largo plazo.
- La educación al paciente es necesaria, se debe recomendar mantener un estilo de vida saludable, realizar deporte según la capacidad individual, comer sano y balanceado, dejar el exceso de alcohol y del cigarrillo, en especial en las personas que poseen factores de riesgo no modificables.
- Se recomienda evaluar la necesidad de utilizar suplementos de calcio y de vitamina D, realizarse exámenes de densidad ósea una vez al año y estudiar si es necesario una terapia con bisfosfonatos u otros medicamentos contra la osteoporosis como prevención.

## Referencias bibliográficas

- Aguilera, L., De Argila, C y Albillos, A. (2016). Consideraciones prácticas en el manejo de los inhibidores de la bomba de protones. *Revista Española de Enfermedades Digestivas*, p. 148. Recuperado de [http://scielo.isciii.es/pdf/diges/v108n3/es\\_revision.pdf](http://scielo.isciii.es/pdf/diges/v108n3/es_revision.pdf)
- Azpiazu, M y Muñoz, I. (2017). Adecuación y seguridad en el consumo crónico de inhibidores de bomba de protones. *Revista Clínica de Medicina de Familia*, pp. 71-74. Recuperado de <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=169652040003>
- Buceta, M. (2015). Inhibidores de la bomba de protones ¿Se puede vivir sin ellos? Recuperado de <http://docplayer.es/29130630-Inhibidores-de-la-bomba-de-protones.html>
- Buckley, L., Guyatt, G., Fink, H., Cannon, M., Grossman, J., Hansen, K., Humphrey, M., Lane, N., Magrey, M., Miller, M., Morrison, L., Rao, M., Robinson, A., Saha, S., Wolver, S., Bannuru, R., Vaysbrot, E., Osani, M., Turgunbaev, M., Miller, A y McAlindon, T. (2017). Guía del American College of Rheumatology para la prevención y el tratamiento de la osteoporosis inducida por glucocorticoides. Biblioteca Nacional de Medicina de EE. UU. Institutos Nacionales de Salud, pp. 1-2. Doi: 10.1002/acr.23279.
- Brance, M y Plantalech, L. (2013). Osteoporosis inducida por glucocorticoides: análisis de las guías internacionales de prevención y tratamiento. *Revista Actualizaciones en Osteología*, pp. 18. Recuperado de [http://www.revistasar.org.ar./revistas/2014/numero\\_3/actuali1.pdf](http://www.revistasar.org.ar./revistas/2014/numero_3/actuali1.pdf)
- Cardona, J., Medina, D., Rodríguez, A y Machado, J. (2016). Efectos adversos a largo plazo de los inhibidores de bomba de protones. Perspectiva desde la medicina basada en evidencia. *Revista Colombiana de Gastroenterología*, p. 405. Recuperado de <http://www.scielo.org.co/pdf/rcg/v31n4/v31n4a10.pdf>
- De la Coba, C., Argüelles, F., De Argila, C., Júdez, J., Linares, A., Ortega, A., Rodríguez, E., Rodríguez, M., Vera, I., Aguilera, L., Álvarez, A., Andrade, R., Bao, F., Castro, M y Giganto, F. (2016). Efectos adversos de los inhibidores de bomba de protones: revisión de evidencias

y posicionamiento de la sociedad española de patología digestiva. Revista española de enfermedades digestivas, pp.207-224.

De Paula, F., Black, D y Rosen, C. (2017). Osteoporosis y biología ósea. Williams Tratado de Endocrinología. España: Gea Consultoría Editorial, S.L

Dorantes, A., Valencia, A y Mendoza, V. (2016). Osteoporosis en el adulto. Endocrinología clínica de Dorantes y Martínez (5a. ed.). Recuperado de <https://ebookcentral.proquest.com>

Espinosa de los Monteros, P., Tapia, J y Cruz, F. (2017). Equilibrio de líquidos y electrolitos en el paciente quirúrgico y su manejo. Tratado de cirugía general. Recuperado de <https://books.google.co.cr/books?id=VDJoDQAAQBAJ&pg=PT1240&dq=homeostasis+de+calcio+2015&hl=es-419&sa=X&ved=0ahUKEwjVuoCCnpzZAhVCq1kKHWMRDLIQ6AEIKzAB#v=onepage&q=hipercalcemia&f=true>

Esplugues, J., Martí, M y Flórez, J. (2014). Farmacología de la secreción gastrointestinal y de la ulceración mucosa digestiva. Farmacología Humana. España: Gea Consultoría Editorial, S.L.

Figueroa, J., Antelo, A y Pensado, S. (2013). Tratamiento farmacológico de la osteoporosis. Manual de osteoporosis. España: EdikaMed, S.L.

Flórez, J. (2014). Esteroides corticales y antiinflamatorios esteroideos. Farmacología Humana. España: Gea Consultoría Editorial, S.L.

Frenkel, B., White, W y Tuckermann, J. (2015). Osteoporosis inducida por glucocorticoides.

Biblioteca Nacional de Medicina de EE. UU. Institutos Nacionales de Salud, p. 1. Doi: 10.1007/978-1-4939-2895-8\_8.

GeoSalud. (2014). Factores de riesgo de la osteoporosis. Recuperado de [https://www.geosalud.com/adultos\\_mayores/osteoporosis\\_factores\\_riesgo.html](https://www.geosalud.com/adultos_mayores/osteoporosis_factores_riesgo.html)

Goodman, L y Gilman, A. (2015). Farmacología de la corteza suprarrenal. Manual de Farmacología y Terapéutica. U.S.A: Mc Graw Hill Education.

- Goodman, L y Gilman, A. (2015). Fármacos que afectan la función gastrointestinal. Manual de Farmacología y Terapéutica. U.S.A: Mc Graw Hill Education.
- Hernández, D. (2013). Osteoporosis Postmenopáusica y del Varón. Manual de Osteoporosis. España: EdikaMed, S.L.
- Hernández, R., Fernández, C y Baptista, P. (2014). Metodología de la investigación. México, D.F. McGRAW-HILL / INTERAMERICANA EDITORES, S.A. DE C.V
- Herrera, A. (2017). La osteoporosis. La epidemia silenciosa del siglo XX. Recuperado de <https://books.google.co.cr/books?id=okwqDwAAQBAJ&pg=PA6&dq=osteoporosis+2017&hl=es-419&sa=X&ved=0ahUKEwiS7aXgtZzZAhWHmlkKHxQKB5wQ6AEIKDAA#v=onepage&q=osteoporosis%202017&f=false>
- Hijazi, S. (2013). Guías de práctica clínica en la osteoporosis. Manual de osteoporosis. España: EdikaMed, S.L.
- Jacob, L., Hadji, P y Kostev, K. (2016). El uso de inhibidores de bomba de protones se asocia positivamente con la osteoporosis en mujeres postmenopáusicas en Alemania. Biblioteca Nacional de Medicina de EE. UU. Institutos Nacionales de Salud, pp.2-3. Doi: 10.1080/13697137.2016.1200549.
- Jódar, E. (2014). Osteoporosis secundarias. Servicio de Endocrinología y Nutrición. Revista Medicine. (pp.1-9).
- Lems, W. (2015). Glucocorticoides: ¿malos o seguros para los huesos? .Biblioteca Nacional de Medicina de EE. UU. Institutos Nacionales de Salud, p. 2. Doi: 10.1136/rmdopen-2015-000050
- Machado, J., Alzate, V., Mondragón, A y Jiménez, C. (2013). Baja frecuencia de prescripción de profilaxis para osteoporosis en pacientes en tratamiento crónico con corticoides en Colombia. Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Pública. Recuperado de [http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1726-46342013000100005&lang=pt](http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1726-46342013000100005&lang=pt)

- Majumdar, S., Morin, S., Lix, L y Leslie W. (2013). Influencia de la recurrencia y la duración del uso de glucocorticoides en la densidad mineral ósea y el riesgo de fracturas: estudio de cohortes basado en la población. Biblioteca Nacional de Medicina de EE. UU. Institutos Nacionales de Salud, pp. 1-2. Doi: 10.1007 / s00198-013-2352-3
- Mana, D. (2013). Inhibidores de la bomba de protones y su efecto sobre la salud ósea. Instituto de diagnóstico e investigaciones metabólicas (IDIM). España. Recuperado de <http://idim.com.ar/blog/wp-content/uploads/2013/05/MANA-Inh-Bomba-de-Protones-y-su-efecto-sobre-el-hueso.pdf>
- Martí, M., Marti-Masanet, M., Ríos, C., Polo, M y Esplugues, J. (2013). Inhibidores de la bomba de protones y la homeostasis del calcio. Revista Cubana de Investigaciones Biomédicas, pp. 434-439. Recuperado de [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0864-03002013000400006](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-03002013000400006)
- Martínez, M., Luna, F y Peña, A. (2013). Manual de osteoporosis. España: EdikaMed, S.L.
- Martínez, M y Peña, A. (2013). Factores de riesgo de osteoporosis y fractura. Manual de osteoporosis. España: EdikaMed, S.L.
- Medina, A. (2017). Osteoporosis: una enfermedad silenciosa que mata. Recuperado de <http://www.vanguardia.com/entretenimiento/salud/405358-osteoporosis-una-enfermedad-silenciosa-que-mata>
- Mendoza, V., Melgar, V y Márquez, J. (2016). Metabolismo del calcio, fósforo y sus alteraciones. Endocrinología clínica de Dorantes y Martínez (5a. ed.). Recuperado de <https://ebookcentral.proquest.com>
- Messina, O., Somma, L., Tamborenea, M., Castelli, G., Riopedre, A., Lancioni, G y Larroudé, M. (2016). Guías para el diagnóstico, la prevención y el tratamiento de la osteoporosis inducida por glucocorticoides en el adulto. Revista Actualizaciones en Osteología, pp. 108-109. Recuperado de [https://www.osteoporosis.org.ar/descargas/rid50\\_messina.pdf](https://www.osteoporosis.org.ar/descargas/rid50_messina.pdf)
- Moore, K., Agur, A y Dalley, A. (2015). Fundamentos de anatomía con orientación clínica. España: Wolters Kluwer Health.

- Osteoporosis. (s.f). Recuperado de <http://osteoporosis.org.es/tipos>
- Oviedo, S. (2013). Osteoporosis Secundaria. Tratamiento Actualizado. Revista Médica Clínica las Condes, pp. 806-809. Doi: 10.1016/S0716-8640(13)70227-X
- Pino, J. (2015). ¿Protección gástrica o protección ósea? El dilema de los inhibidores de la bomba de protones. Revista Osteoporosis Metabolismo Mineral, p. 1. Recuperado de [http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1889-836X2015000400001](http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1889-836X2015000400001)
- Pizarro, F. (2014). Historia de los corticoides. Revista Médica Clínica las Condes. DOI: 10.1016/S0716-8640(14)70120-8
- Rang, H y Dale, M. (2016). Aparato Digestivo. Farmacología. España: Gea Consultoría Editorial, S.L.
- Guerra, J., Urdaneta, J., Villalobos, N., Contreras, A., García, J., Saleh, N., Guerra, M y Lozada, M. (2015). Factores de riesgo para alteraciones de la densidad mineral ósea en mujeres posmenopáusicas. Revista Chilena de Obstetricia y Ginecología, p. 386. Recuperado de <https://scielo.conicyt.cl/pdf/rchog/v80n5/art06.pdf>
- Rodríguez, V., Bethencourt, M., Hernández, C., Hernández, D., Saavedra, P., Gómez de Tejada, M y Sosa, M. (2015). Uso inadecuado de inhibidores de la bomba de protones y riesgo de fragilidad. Estudio preliminar. Revista Osteoporosis Metabolismo Mineral.
- Rojas, E. (2015). Osteoporosis. Revista Médica de Costa Rica y Centroamérica. (pp.1-4).
- Ropero, A. (2014). El calcio y nuestros huesos. Hormonas. Recuperado de <http://las-hormonas.blogspot.com/2014/09/el-calcio-y-los-huesos.html>
- Roux, C y Briot, K. (2017). Riesgo de fractura inminente. Biblioteca Nacional de Medicina de EE. UU. Institutos Nacionales de Salud, pp.2-4. Doi: 10.1007 / s00198-017-3976-5
- Sánchez, A. (2013). Osteoporosis inducida por corticoides (OIG). Recuperado de [http://endosuem.org.uy/wp-content/uploads/2013/10/ariel\\_sanchez\\_\\_osteoporosis\\_inducida\\_por\\_corticoides.pdf](http://endosuem.org.uy/wp-content/uploads/2013/10/ariel_sanchez__osteoporosis_inducida_por_corticoides.pdf)

- Schurman, L., Galich, A., González, C., González, D., Messina, O., Sedlinsky, C., Uña, C y Sánchez, A. (2017). Guías Argentinas para el diagnóstico, la prevención y el tratamiento de la osteoporosis 2015. Revista Medicina.
- Tarloff, J. (2018). Reacciones adversas a los fármacos. Manual Merck versión para profesionales. Recuperado de <https://www.merckmanuals.com/es-pr/professional/farmacolog%C3%ADa-cl%C3%ADnica/reacciones-adversas-a-los-f%C3%A1rmacos/reacciones-adversas-a-los-f%C3%A1rmacos>.
- Van der Hoorn, M., Tett, S., De Vries, O., Dobson, A y Peeters, G. (2015). El efecto de la dosis y del tipo de inhibidor de bomba de protones sobre el riesgo de fracturas y el tratamiento de la osteoporosis en mujeres australianas mayores: un estudio prospectivo de cohortes. Biblioteca Nacional de Medicina de EE. UU. Institutos Nacionales de Salud, p. 1. Doi: 10.1016/j.bone.2015.08.024
- Vargas, A y Palacios V. (2017). Ciencias de la Salud. México: Grupo Editorial Patria.
- Vidal, P. (2014). Composición y función del tejido óseo. Anatomía y Fisiología Humanas. Recuperado de <https://anatomiahumisabelprimera.wordpress.com/2014/12/07/composicion-y-funcion-del-tejido-oseo/>.
- Winblad, L. Larsen, CG. Håkansson, K. Abrahamsen, B y Von Buchwald, C. (2017). El riesgo de osteoporosis en el tratamiento con esteroides orales para la poliposis nasal: una revisión sistemática. Rinología, pp.195-201. Doi: 10.4193/Rhin15.367.
- Zofková, I. (2013). Osteoporosis inducida por medicamentos. Biblioteca Nacional de Medicina de EE. UU. Institutos Nacionales de Salud, p. 1. Recuperado de <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23565522>