

Gradu Amaierako Lana / Trabajo Fin de Grado  
Odontologiako Gradua / Grado en Odontología

# Fármacos inhibidores de la bomba de protones y riesgo de fallo en la osteointegración de implantes dentales

Egilea / Autor:

**Pablo Martínez Verano**

Zuzendariak / Directoras:

**María Iciar Arteagoitia Calvo**

**Teresa Morera Herreras**

# INDICE

<b>RESUMEN.....</b>	<b>1</b>
<b>1. INTRODUCCIÓN.....</b>	<b>2</b>
1.1. IMPLANTOLOGÍA DENTAL.....	2
1.1.1. Los implantes dentales .....	2
1.1.2. Osteointegración.....	3
1.1.3. Factores de riesgo en implantología.....	5
1.2. FRACASO DEL TRATAMIENTO IMPLANTOLÓGICO RELACIONADO CON TRATAMIENTOS FARMACOLÓGICOS .....	6
1.2.1. Inhibidores de la bomba de protones (IBPs) .....	6
1.2.2. IBPs y metabolismo óseo .....	8
1.2.3. Mecanismos de fracaso del tratamiento implantológico por IBPs .....	10
<b>2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS .....</b>	<b>16</b>
<b>3. MATERIAL Y MÉTODOS .....</b>	<b>17</b>
3.1. BÚSQUEDA DE REACCIONES ADVERSAS EN LA BASE DE DATOS DE FARMACOVIGILANCIA (EUDRAVIGILANCE) .....	17
3.2. REVISIÓN SISTEMÁTICA Y META-ANÁLISIS.....	18
3.3. DISEÑO, AUTORIZACIÓN Y PUESTA EN MARCHA DE UN ESTUDIO PROSPECTIVO EN LA CLÍNICA ODONTOLÓGICA DE LA UPV/EHU .....	23
<b>4. RESULTADOS.....</b>	<b>27</b>
4.1. REACCIONES ADVERSAS RELACIONADAS CON ALTERACIONES ÓSEAS CAUSADAS POR IBPs RECOGIDAS EN EUDRAVIGILANCE .....	27
4.2. REVISIÓN SISTEMÁTICA Y META-ANÁLISIS.....	30
4.3. DATOS DEL ESTUDIO OBSERVACIONAL DE COHORTES PROSPECTIVO DE LA CLÍNICA ODONTOLÓGICA DE LA UPV/EHU.....	32
<b>5. DISCUSIÓN .....</b>	<b>33</b>
<b>6. CONCLUSIONES.....</b>	<b>38</b>
<b>7. BIBLIOGRAFÍA.....</b>	<b>39</b>
<b>8. ANEXOS.....</b>	<b>46</b>

## RESUMEN

Los implantes dentales constituyen la opción terapéutica más importante e innovadora de la odontología restaurativa para la reposición de dientes perdidos. El riesgo de fracaso del tratamiento implantológico puede verse incrementado por múltiples factores, entre los que se incluyen algunos tratamientos farmacológicos. Así, se ha sugerido una asociación entre el consumo de fármacos inhibidores de la bomba de protones (IBPs) y una alteración en el metabolismo óseo, hecho que podría comprometer la osteointegración y, por tanto, el éxito del tratamiento implantológico.

**Objetivos:** Estudiar las reacciones adversas a nivel óseo inducidas por los IBPs y determinar la asociación entre el consumo de estos fármacos y el riesgo de fracaso de la osteointegración de implantes dentales.

**Material y métodos:** Se realizó una búsqueda de notificaciones de reacciones adversas a nivel de tejido óseo en la base de datos europea de Farmacovigilancia (EudraVigilance) basándonos en los posibles mecanismos descritos en la literatura. Teniendo en cuenta los datos obtenidos, se procedió a realizar un meta-análisis para determinar el riesgo de fracaso implantológico en pacientes en tratamiento con IBPs. Ante la escasez de estudios prospectivos, se diseñó un estudio prospectivo en la Clínica Odontológica de la UPV/EHU.

**Resultados:** Para los 6 IBPs estudiados se encontraron un total de 16.081 reacciones adversas asociadas con posibles alteraciones del tejido óseo, siendo las más notificadas hiperparatiroidismo secundario y osteoporosis. Por otro lado, el meta-análisis reveló que el consumo de IBPs puede aumentar el riesgo de fracaso de implantes dentales (RR=2,76). En noviembre de 2019, se puso en marcha el estudio prospectivo en la Clínica Odontológica de la UPV/EHU

**Conclusiones:** Los IBPs pueden incrementar el riesgo de fracaso en tratamientos implantológicos. Teniendo en cuenta la elevada tasa de utilización de este grupo de fármacos, en ocasiones inadecuada, sería conveniente su prescripción racional para optimizar y mejorar la calidad clínica y asistencial del paciente odontológico.

# 1. INTRODUCCIÓN

## 1.1. IMPLANTOLOGÍA DENTAL

### 1.1.1. Los implantes dentales

Los implantes dentales constituyen la opción terapéutica más importante e innovadora de la odontología restaurativa para la reposición de dientes perdidos.<sup>1</sup> Son una opción fiable para pacientes parcial o completamente edéntulos, ya que proporcionan comodidad, funcionalidad, estabilidad y estética. Desde la antigüedad hasta nuestros días, se han utilizado diferentes técnicas para la restauración de dientes perdidos por diferentes causas.<sup>2</sup>

Los primeros intentos de implantes intraóseos fallaban fundamentalmente debido a la membrana de tejido blando que se interponía entre el hueso y el material implantado, creando bolsillos epiteliales que rápidamente eran sobreinfectados por bacterias. Esto llevaba a la inflamación y consecuente pérdida ósea, lo que ocasionaba el fracaso del implante.<sup>1</sup>

Posteriormente, se comenzaron a usar implantes yuxta-óseos, hasta que el Dr. Per-Ingvar Bränemark, a finales de la década de 1950, descubrió en sus estudios que el hueso era capaz de generar una aposición íntima sobre la superficie de implantes intra-óseos de titanio, debido a la gran biocompatibilidad de este material, permitiendo la transferencia de carga. A este proceso biológico lo denominó osteointegración.<sup>1</sup>

Desde entonces, millones de pacientes son tratados en todo el mundo con este tipo de implantes, aunque el abanico de su diseño, forma y tamaño es, a día de hoy, muy amplio.<sup>1</sup>

### 1.1.2. Osteointegración

Como se ha mencionado, el hito que permitió perfeccionar la técnica de los implantes dentales fue el descubrimiento de la osteointegración. De hecho, hoy en día se considera que el tratamiento de un implante ha sido exitoso cuando éste aparece osteointegrado a los 3 meses de su colocación.<sup>3</sup>

La osteointegración era definida como la conexión directa funcional y estructural entre el hueso vivo y la superficie de un implante cargado (Bränemark, 1977). Ahora (2019), en cambio, se considera que un implante está osteointegrado cuando no hay movimiento progresivo relativo entre hueso e implante, los cuales están en contacto directo.<sup>4</sup> La presencia de micromovimientos del implante se traducirá en un incremento de la interfase hueso-implante, que será colonizada por tejido blando, y no por tejido óseo.<sup>1</sup>

Se trata de un proceso complejo que se divide académicamente en cuatro fases: homeostasis, inflamación, proliferación y remodelado.<sup>5</sup> En primer lugar, la perforación del hueso con la fresa desencadena un daño en los vasos sanguíneos activando los factores de crecimiento y diferenciación y la formación de un tapón plaquetario. Así, tanto por la vía extrínseca como la intrínseca, se crea la formación de fibrina mediante la activación de la cascada de coagulación, dando lugar a la hemostasis.<sup>6</sup>

Cuando el implante es colocado en el lecho, su superficie entra en contacto en primer lugar, con las moléculas de agua y iones presentes en la sangre. La capa de óxido de titanio superficial del implante absorbe iones, proteínas, polisacáridos y proteoglicanos.<sup>3</sup> Después, se desencadenará una reacción inflamatoria debido a la acción traumática sobre el hueso, que cursará con reabsorción ósea, activación de factores de crecimiento y migración de células como macrófagos, neutrófilos y células osteoprogenitoras.<sup>1,3</sup>

Estas células osteoprogenitoras se diferenciarán mayormente en osteoblastos, que son células formadoras de hueso. Paralelamente, los osteoclastos se encargarán de la reabsorción ósea, creándose un equilibrio entre la degradación y la aposición ósea, aunque en los primeros meses la formación de hueso será mayor.<sup>4</sup>

Los osteoblastos se unen fuertemente mediante desmosomas, aislando el hueso en formación del resto de tejidos. Comienzan así a secretar la matriz proteica (90% colágeno tipo I), y sobre ella se depositarán minerales como la hidroxiapatita.<sup>7</sup> A los 6 días de la colocación del implante, a su alrededor aparecerá hueso reticular no osteointegrado.<sup>4</sup> El hueso reticular crece rápido y en todas las direcciones, con una matriz desorganizada y poco mineralizada, lo que hace que su capacidad mecánica sea muy pobre.<sup>1</sup>

Los osteoclastos comenzarán a degradar ese hueso, que empezará a ser sustituido por hueso laminar a los 12 días post-intervención.<sup>4</sup> El hueso laminar presenta fibras colágenas paralelas, una matriz proteica rica en minerales y crece a un ritmo mucho más lento.<sup>1</sup> Posteriormente, se organiza en osteonas, dando lugar a una estructura ósea de alta calidad.<sup>7</sup> Nos encontramos, por tanto, ante un hueso con mejores propiedades mecánicas. El crecimiento óseo se prolongará hasta los 60 días después de la cirugía.<sup>4</sup>

En este proceso intervienen además proteínas de la matriz ósea, como la osteopontina y la osteocalcina, y proteínas óseas morfogenéticas, que regularán la maduración y mineralización de la matriz.<sup>7</sup>

La osteointegración es, por lo tanto, una compleja cascada de procesos, cuyo fallo puede derivar en el fracaso del implante. Para que el implante se osteointegre es determinante el tejido que se cree en la interfase hueso-implante.<sup>4</sup> La presencia de una interfase de tejido blando en los primeros días del implante es un factor fundamental que condicionará su supervivencia.<sup>1</sup>

### **1.1.3. Factores de riesgo en implantología**

A pesar de que en la actualidad el porcentaje de éxito de los implantes dentales es muy elevado, existen numerosos factores que pueden interferir con la osteointegración, aumentando el riesgo de fracaso de forma notable.<sup>3</sup>

Se-Lim Oh y colaboradores realizaron, en 2018, una revisión sistemática acerca de la supervivencia de los implantes que eran colocados en localizaciones donde ya había habido un fracaso implantológico con anterioridad. Hallaron que la tasa de supervivencia era bastante elevada (86,3%) y, concluyeron que la mayoría de los fallos de los primeros implantes eran debidos a factores de riesgo modificables, como la presencia de infección o la sobrecarga oclusal.<sup>8</sup>

Entre las mayores causas de fallo de implantes, es importante mencionar la cantidad/calidad del hueso receptor, la existencia de trauma quirúrgico durante la inserción y las modificaciones del metabolismo óseo, en cuales se va a centrar el presente trabajo.<sup>3</sup>

Son muy diversas las causas que pueden provocar la alteración del metabolismo óseo de un organismo, entre las que se encuentran (1) motivos fisiológicos, como el aumento de edad o el embarazo; (2) déficits nutricionales, como en el caso del raquitismo; o incluso (3) algunos tratamientos farmacológicos pueden afectar a la homeostasis del hueso.<sup>5</sup>

## **1.2. FRACASO DEL TRATAMIENTO IMPLANTOLÓGICO RELACIONADO CON LA TERAPIA FARMACOLÓGICA**

Los fármacos se pueden clasificar en 4 grupos en función de la forma en la que afectan a la osteointegración: los que afectan a la curación y a la homeostasis del hueso, los que interfieren con vías centrales, los que alteran vías inmunes y, por último, los que interaccionan con las células óseas.<sup>5</sup> A este último grupo, a pesar de que su mecanismo de acción todavía no ha quedado claro (como se explicará posteriormente), pertenecen los inhibidores de la bomba de protones (IBPs), fármacos usados en el tratamiento del reflujo gastroesofágico y las úlceras gástricas.<sup>9</sup>

### **1.2.1. Inhibidores de la bomba de protones (IBPs)**

Los IBPs actúan de forma selectiva sobre el último eslabón del proceso de secreción ácida, la bomba  $H^+/K^+$ -ATPasa. Independientemente del estímulo desencadenante o del agonista implicado, el paso final en el proceso de secreción ácida requiere la activación de una bomba  $H^+/K^+$ -ATPasa. Esta enzima está localizada en las membranas de las células parietales de la pared estomacal y utiliza la energía liberada por la metabolización del ATP para intercambiar  $H^+$  por  $K^+$ . La  $H^+/K^+$ -ATPasa presenta una subunidad alfa (donde actúan los IBPs) y una subunidad beta, cuya función no está muy clara, pero parece fundamental para la actividad enzimática.<sup>10</sup>

Todos los fármacos pertenecientes a este grupo terapéutico tienen propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas muy similares, aunque el prototipo y cabeza de serie es el omeprazol.<sup>10</sup>

El omeprazol es un profármaco que se activa en el medio ácido del estómago. Forma uniones disulfuro con los residuos cisteína de la cadena alfa del sector luminal de la  $H^+/K^+$ -ATPasa y origina el denominado complejo inhibitorio. Estas uniones se consideran irreversibles (no necesita para mantenerse una concentración plasmática estable de omeprazol). Cuando la célula parietal no está secretando ácido, el omeprazol no tiene ningún efecto, lo cual lo hace inservible cuando la  $H^+/K^+$ -ATPasa está en reposo.<sup>10</sup>

El omeprazol reduce la secreción ácida con una dosis de entre 5 y 80 mg. El mayor efecto se produce en las primeras 4-6 horas, aunque se mantiene una reducción significativa hasta pasadas 24 horas. Se logra una inhibición del 90-95% de la producción ácida con 20 mg. La administración continuada del compuesto mejora su eficacia antisecretora. A dosis bajas hay gran variabilidad interindividual en el efecto que causa el fármaco, que se reduce a partir de 20 mg. Al interrumpir el tratamiento, se necesitan 3 días para recuperar los niveles normales de producción ácida.<sup>10</sup>

El resto de los fármacos pertenecientes a este grupo terapéutico (lansoprazol, pantoprazol, rabeprazol y esomeprazol) muestran un perfil farmacológico similar al omeprazol. Todos son profármacos y, aunque muestran pequeñas diferencias en su farmacocinética, la acción biológica de todos ellos persiste al menos durante 24 horas.<sup>10</sup>

Actualmente, el omeprazol es el tercer fármaco más prescrito en el mundo de forma crónica (millones de usuarios lo consumen como parte de tratamientos de larga duración). Este gran aumento en su consumo se debe, en gran parte, al mayor envejecimiento de la población general.<sup>11</sup> Al tratarse de uno de los fármacos considerados más seguros, ha reemplazado casi por completo a los antihistamínicos H<sub>2</sub> en el tratamiento del reflujo gastroesofágico y la profilaxis y tratamiento de las úlceras gástricas y duodenales.<sup>12</sup> Sin embargo, en múltiples ocasiones se trata de un fármaco sobreutilizado o que es prescrito para indicaciones no autorizadas.<sup>13</sup>

De hecho, se considera que aproximadamente entre el 50 y el 80% de las prescripciones de IBPs son inadecuadas.<sup>6</sup> Ahrens y colaboradores (2012) efectuaron un estudio observacional en pacientes que habían recibido el alta hospitalaria tras ser tratados con IBPs, concluyendo que el 58% de estas prescripciones no tenían una indicación de tratamiento clara.<sup>14</sup>

Cuando la indicación de los IBPs es adecuada, sus beneficios sobrepasan con creces a sus efectos adversos. Por contra, si el tratamiento no está indicado, aparece un desequilibrio beneficio-riesgo, a pesar de que la evidencia de efectos adversos es muy baja para estos fármacos.<sup>15</sup>

### 1.2.2. IBPs y metabolismo óseo

Entre los efectos adversos descritos para los IBPs se encuentran el fallo renal crónico, el infarto de miocardio, infecciones por sobrecrecimiento bacteriano (sobre todo el caso del *Clostridium difficile*), neumonía, peritonitis bacteriana espontánea y neoplasias malignas gastrointestinales (de éstas últimas apenas han sido documentados unos casos).<sup>15</sup> En los últimos años, se han comenzado a investigar dos efectos adversos que hasta ahora no habían sido recogidos.

1. Aparición precoz de demencia. Al parecer, algunas evidencias indican una posible interferencia de estos fármacos con la degradación del beta-amiloide, generándose una acumulación de esta sustancia, hallazgo anatomopatológico característico de la enfermedad de Alzheimer.<sup>16</sup>

Haenish y colaboradores (2015) realizaron un estudio de cohortes en el que incluyeron 3327 pacientes de más de 75 años, encontrando un mayor riesgo de padecer demencia en aquellos que consumían IBPs de forma crónica.<sup>17</sup> Por otro lado, Gomm y colaboradores (2016) efectuaron un estudio prospectivo de cohortes, en el que analizaron datos de 73.679 pacientes (de los que 2950 estaban en tratamiento con IBPs) cedidos por una aseguradora alemana desde 2004 hasta 2011. Estos autores observaron que los pacientes tratados con IBPs tenían mayor incidencia de demencia, y concluyeron que la reducción de las terapias con estos fármacos podía suponer un avance hacia la prevención de la demencia.<sup>18</sup>

2. Eventos óseos. El tratamiento con IBPs se ha relacionado con un aumento del riesgo de fracturas<sup>19,20</sup> (sobre todo de cadera), osteoporosis y pérdida de volumen óseo.<sup>19</sup>

Las fracturas de cadera suponen un grave problema para la calidad de vida de la población anciana. Se asocian a un aumento de la morbilidad y de la mortalidad (un 20-30% de los pacientes ancianos fallecidos presentan esta condición).<sup>21</sup>

Yang y colaboradores (2006) determinaron en un estudio de casos y controles que el riesgo de fractura de cadera es mayor en pacientes en tratamiento crónico con IBPs, y es dependiente de la dosis y la duración del tratamiento.<sup>20</sup>

Asimismo, en 2017, en un meta-análisis realizado por Poly y colaboradores también se evidenció la asociación entre el consumo de IBPs y el aumento de riesgo de fractura de cadera. Se analizó el fármaco, la duración del tratamiento y la dosis, y se determinó que el riesgo se incrementa en el primer año de tratamiento y es proporcional a la dosis. Sin embargo, esta asociación no pudo demostrarse para los pacientes que consumían esomeprazol o lansoprazol.<sup>21</sup>

Por otro lado, Liu y colaboradores llevaron a cabo un meta-análisis en 2019, incluyendo estudios caso-control, de cohortes y cross-sectional, y concluyeron que los pacientes en tratamiento con IBPs, además de un aumento moderado del riesgo de fractura, mostraban un incremento en el desarrollo de osteoporosis, aunque no pudieron extraer conclusiones en cuanto a la pérdida ósea.<sup>19</sup>

Sin embargo, Freedberg y colaboradores (2015), aunque si encontraron un mayor riesgo de fractura de cadera en tratamiento crónicos con IBPs (dosis y tiempo-dependiente), concluyeron que éstos no causan osteoporosis (hay controversias en los resultados).<sup>22</sup>

Por último, Fedida y colaboradores afirman que el riesgo de fractura aumentado no está demostrado, y además estudian la posibilidad de que los IBPs puedan tener cierto efecto protector sobre el hueso.<sup>23</sup>

### 1.2.3. Mecanismos de fracaso del tratamiento implantológico por IBPs

A pesar de que parece existir evidencia consistente que apoya la interacción entre los IBPs y el metabolismo óseo, los mecanismos por los que ocurre esta interacción todavía no se conocen a ciencia cierta, y se postulan diversas hipótesis<sup>11</sup>, recogidas en la **Figura 1**.

#### 1.2.3.1 IBPs-micronutrientes

La hipótesis más aceptada actualmente guarda relación con la malabsorción del calcio de la dieta. El calcio que se ingiere se absorbe en el intestino delgado, a nivel de la membrana apical del duodeno y yeyuno proximal.<sup>13</sup> Para que el calcio quede libre en forma de iones  $\text{Ca}^{2+}$ , es necesario un medio ácido que favorezca su liberación de las sales cálcicas. Los IBPs causan hipoclorhidria (disminuyen la producción de ácido clorhídrico en el estómago), lo que provoca una reducción de la acidez del jugo gástrico. El resultado será una menor liberación de iones  $\text{Ca}^{2+}$ , reduciéndose su absorción.<sup>24</sup>

En el 2005, O'Connell y colaboradores. realizaron un ensayo clínico randomizado, doble ciego, en mujeres mayores de 65 años con patología gástrica. Algunas fueron tratadas con omeprazol (20mg) durante una semana y otras con un placebo. Se concluyó que en las pacientes tratadas con IBPs el descenso del pH gástrico derivaba en una menor absorción de carbonato cálcico, ocasionando una disminución del calcio sérico.<sup>25</sup>

Algunos autores, como Kroll y colaboradores (2000), sugieren que este descenso en el calcio sérico podría desencadenar un hiperparatiroidismo secundario que originaría un aumento de la resorción ósea y, por tanto, una reducción de la cantidad y la calidad del tejido óseo del organismo.<sup>26</sup>

También se ha propuesto el déficit de otros micronutrientes como el magnesio, el hierro o la vitamina  $\text{B}_{12}$  como también posible causa de esta alteración del metabolismo óseo.<sup>13</sup>

En 2011, la FDA (*Food and Drug Administration*) emitió un comunicado advirtiendo que el tratamiento crónico por IBPs podía provocar una disminución en el nivel de magnesio sérico.<sup>27</sup> Estudios como el de Gau (2012) y Markovits (2012) confirman que los niveles de magnesio sérico se ven reducidos en los pacientes en tratamiento de larga duración con IBPs.<sup>28,29</sup> Una de las teorías propuestas postula que la reducción del magnesio en sangre lleva a la depleción del magnesio intracelular, lo cual perjudica la capacidad de las glándulas paratiroides para generar hormona paratiroidea (PTH). El descenso de esta PTH generaría un hipoparatiroidismo secundario<sup>30</sup>, que se traduce en una disminución del calcio sérico.<sup>31</sup>

Hoorn y colaboradores (2010), analizaron una serie de casos y concluyeron que la toma de IBPs causaba hipomagnesemia, independientemente del fármaco. Además, asociaron esta reducción de magnesio a un riesgo aumentado de patología cardiovascular.<sup>32</sup> Sin embargo, Bahtiri y colaboradores (2017) encontraron resultados contradictorios, afirmando que los IBPs no alteran el nivel de magnesio en sangre.<sup>33</sup> Asimismo, Chowdhry y colaboradores (2018), quienes efectuaron un estudio retrospectivo en 1400 pacientes hospitalizados en un periodo de 2 años, tampoco encontraron diferencias estadísticamente significativas en los niveles de magnesio entre pacientes en tratamiento con IBPs y los pacientes del grupo control.<sup>34</sup>

Castioglioni y colaboradores (2013), en una revisión sobre la osteoporosis, explican que un déficit de magnesio puede ser perjudicial para el hueso debido a que se induce la formación de cristales de hidroxapatita grandes. Esto se traduce en un descenso de la rigidez ósea, una reducción de la población de osteoblastos y un aumento de osteoclastos, además de promover la inflamación y el estrés oxidativo.<sup>35</sup>

La interferencia de los IBPs con la absorción de hierro también es controvertida. El hierro necesita encontrarse en estado ferroso para que el organismo pueda incorporarlo. Para ello es necesario la disociación de las sales de hierro de la dieta por un medio ácido, que en este caso sería el jugo gástrico. Como se ha explicado anteriormente, los IBPs reducen la secreción ácida, pudiendo causar anemia. Sin embargo, hay muy poca evidencia científica acerca de este hecho.<sup>13,24</sup>

La vitamina B<sub>12</sub> también requiere de un medio ácido para que su absorción pueda ser realizada. Es necesario un pH bajo para que las proteasas pancreáticas liberen la vitamina B<sub>12</sub> y ésta pueda reasociarse con el factor intrínseco de Castle, siendo finalmente absorbida en el íleon terminal.<sup>24</sup>

La mayoría de estudios, como el realizado por Rozgony y colaboradores (2010), asocian el uso de IBPs con niveles bajos de vitamina B<sub>12</sub> sérica al cabo de 8 semanas de tratamiento, especialmente en pacientes ancianos (60-89 años).<sup>36</sup> Sin embargo, otros estudios (Schrenk y cols., 1996) no encuentran una asociación clara entre ambos.<sup>37</sup>

### 1.3.2.2 IBPs-poblaciones celulares

Otra de las hipótesis que pretenden explicar la asociación entre los IBPs y un mayor fracaso de la osteointegración es la alteración del equilibrio de las poblaciones de osteoblastos y osteoclastos del tejido óseo.<sup>11</sup> Los osteoclastos presentan una bomba H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPasa, muy similar a la que se encuentra en las células parietales del estómago, en la membrana de sus vesículas ácidas, la cual al activarse hace que se liberen H<sup>+</sup>, iniciándose la resorción ósea.<sup>38</sup>

El consumo de IBPs, por tanto, derivará en una disminución de la actividad resortiva del tejido óseo<sup>11</sup>, aunque un estudio realizado por Mattsson y colaboradores (1991) mostró que la concentración plasmática del fármaco necesaria para inhibir la H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPasa de los osteoclastos es 800 veces mayor que la que se requiere para inhibir la H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPasa de las células parietales. Esta concentración no se alcanza con la dosis terapéutica normalmente utilizada en la clínica.<sup>39</sup>

El estudio realizado por Costa-Rodrigues y cols. (2013) determinó que los IBPs tenían efectos inhibitorios sobre ambos grupos celulares. Se demostró que la expresión de factores de transcripción de las dos poblaciones celulares se reducía y aumentaba la ratio de apoptosis. Se observó, además, una disminución de la fosfatasa alcalina (enzima fundamental para la resorción ósea), y una pérdida de contenido proteico y minerales de la matriz ósea.<sup>38</sup>

El resultado era un tejido óseo estructuralmente menos complejo, más débil y con peores propiedades mecánicas. Este efecto parecía ser dosis-dependiente (a mayor concentración de fármaco, mayor inhibición celular). Los tres fármacos analizados en el estudio (omeprazol, esomeprazol y lansoprazol) mostraron efectos similares tanto cuantitativa como cualitativamente, a pesar de encontrarse diferencias farmacocinéticas.<sup>38</sup>

Estos resultados son corroborados por otros estudios, como el publicado por Roberts y colaboradores en 2007, en el que se determinó que la enzima PHOSPHO1 es fundamental en la mineralización de la matriz osteoblástica, y que los IBPs pueden alterar la mineralización ósea mediante la inhibición de esta enzima.<sup>40</sup>

Otra aportación interesante fue la realizada por Histing y colaboradores (2012). Estos autores estudiaron el efecto del pantoprazol sobre la curación de fracturas óseas en ratones. Observaron que, en los ratones tratados con el fármaco, se daba una interferencia con el remodelado óseo, una reducción de la mineralización de la matriz osteoblástica, un aumento de la anchura de osteoide y una disminución de la ratio masa de sustancia mineral ósea/masa ósea. Apreciaron también una expresión de marcadores de formación ósea menor y una disminución de las poblaciones osteoclasticas. Determinaron, por tanto, que el pantoprazol retrasa la curación de las fracturas debido a que altera el equilibrio entre las poblaciones celulares óseas.<sup>41</sup>

Otros autores también hacen referencia a esta alteración del equilibrio entre ambos grupos de células, aunque señalan un aumento de osteoblastos y una disminución de osteoclastos (mecanismo similar a la osteopetrosis).<sup>42</sup>

Aunque el mecanismo todavía no se conoce con certeza y son necesarios más estudios para determinar por qué se produce un desbalance de las poblaciones de osteoblastos y osteoclastos, parece claro concluir que, al alterarse el equilibrio entre formación y resorción ósea, el resultado es un tejido óseo con peores propiedades mecánicas.<sup>4</sup>

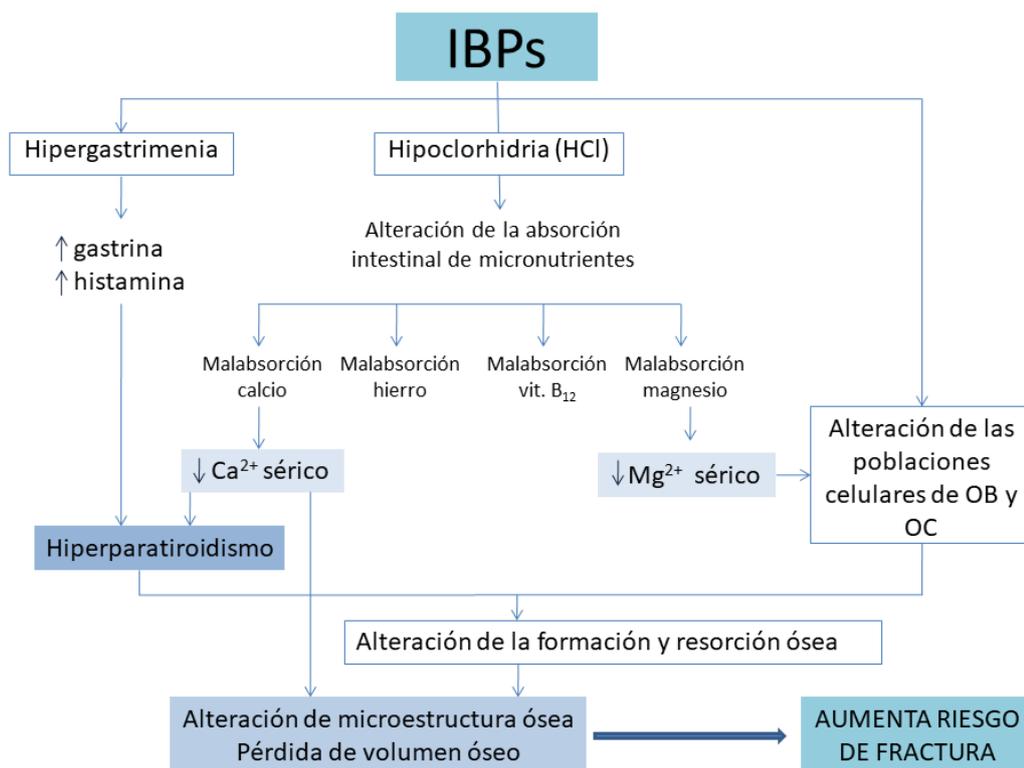
### 1.3.2.3 IBPs-hormonas

Además de las mencionadas anteriormente, existen otras teorías cuya evidencia científica está menos documentada. Entre ellas se encuentran: depósito de los metabolitos en el hueso por un posible daño renal por el fármaco<sup>13</sup>, descenso de la densidad de médula ósea<sup>11</sup> y un aumento de la PTH a causa de una hiperplasia de las glándulas paratiroides, fruto de la hipergastrinemia provocada por el fármaco.<sup>11</sup> Ésta última queda demostrada por estudios como los de Nakamura y cols. en el 2000<sup>43</sup> y Rindi y cols. en el 2005.<sup>44</sup>

Los IBPs reducen la secreción ácida, lo cual se traduce en un aumento del pH estomacal.<sup>45</sup> Las células G se activan entonces para secretar gastrina (cuya función es estimular la producción de ácido en las células parietales) y también se estimula la producción de histamina. El aumento de hormonas gástricas como la gastrina y la histamina derivará en una condición clínica denominada hipergastrinemia.<sup>46</sup>

La histamina parece tener un efecto estimulante en la producción de precursores de osteoclastos, lo que se traducirá en un aumento de la resorción ósea.<sup>47</sup> Sin embargo, todavía no hay estudios que vinculen el efecto de una concentración elevada de histamina circulante sobre el hueso.<sup>48</sup>

Grimelius y cols. (1977) realizaron un estudio en ratas en el que relacionaron la hipergastrinemia con el hiperparatiroidismo. Tras dos semanas de seguimiento, se observó una hiperplasia de las células del parénquima de las glándulas paratiroides, lo que se tradujo en un ascenso de los niveles de PTH en sangre.<sup>49</sup> Por otro lado, Mizunashi y cols. (1993) mostraron la aparición de hiperparatiroidismo secundario a la hipergastrinemia por IBPs, que resultó en un aumento de la pérdida ósea (se incrementaron los marcadores de pérdida ósea y la PTH en sangre y disminuyó la excreción renal de calcio e hidroxiprolina).<sup>50</sup>



**Figura 1. Mecanismos de alteración ósea inducidos por IBPs.** Esquema de los posibles mecanismos implicados en el aumento del riesgo de fractura por IBPs. OB: osteoblastos; OC: osteoclastos.

## 2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

Numerosas evidencias relacionan el consumo crónico de IBPs con la aparición de eventos óseos. La creciente demanda del tratamiento con implantes dentales, además de los múltiples avances que se están dando en los últimos de los años en el campo de la implantología, han llevado a qué se plantee si el proceso de osteointegración puede verse comprometido por la toma de estos fármacos.

Teniendo en cuenta que la prescripción racional de medicamentos debe realizarse atendiendo a criterios de eficacia y seguridad, mediante este estudio se pretende aportar datos sobre el manejo de los fármacos IBPs, concienciando de sus indicaciones y efectos adversos, y mejorar la calidad del tratamiento implantológico.

Así pues, los principales objetivos del trabajo son los siguientes:

1. Analizar las reacciones adversas relacionadas con el tejido óseo inducidas por los IBPs recogidas en la base de datos europea de Farmacovigilancia (EudraVigilance).
2. Determinar la relación entre el consumo de IBPs y el fracaso de la osteointegración de los implantes dentales, o del tratamiento implantológico, mediante:
  - A. La revisión sistemática y meta-análisis de la evidencia científica disponible. Se plantea la hipótesis nula  $H_0$  con significación al 95%, que postula que el riesgo que tiene un paciente en tratamiento con IBPs de que fracasen sus implantes dentales es igual que el de aquel que no toma IBPs. En caso de que sea rechazada, se determinará una hipótesis  $H_1$  alternativa.
  - B. Un estudio observacional prospectivo en el postgrado de Implantología Oral y Microcirugía de la clínica odontológica de la UPV/EHU para la recogida de datos y análisis del éxito/fracaso del tratamiento implantológico en pacientes tratados con IBPs en nuestro medio.

### 3. MATERIAL Y MÉTODOS

#### 3.1. BÚSQUEDA DE REACCIONES ADVERSAS EN LA BASE DE DATOS DE FARMACOVIGILANCIA (EUDRAVIGILANCE)

EUDRAVIGILANCE es una base de datos europea centralizada en la que se recogen sospechas de reacciones adversas a medicamentos autorizados o en estudio en ensayos clínicos en el espacio económico europeo (EEA). Esta base de datos recibe datos de informes de casos presentados por agencias reguladoras de medicamentos y empresas farmacéuticas.<sup>51</sup>

Según el Real Decreto 711/2002 del 19 de julio, en el que se regula la farmacovigilancia de los medicamentos de uso humano, una reacción adversa queda definida como *"cualquier respuesta a un medicamento que sea nociva y no intencionada, y que tenga lugar a dosis que se apliquen normalmente en el ser humano para la profilaxis, el diagnóstico o el tratamiento de enfermedades, o para la restauración, corrección o modificación de funciones biológicas"*.

##### 3.1.1 Estrategia de selección

En primer lugar, se accedió a la página web de la base de datos europea de Farmacovigilancia, EUDRAVIGILANCE <http://www.adrreports.eu/> (European database of suspected adverse drug reaction reports), desde donde se realizaron búsquedas de presuntas reacciones adversas a nivel del hueso causadas por fármacos IBPs. Para ello, se seleccionaron los fármacos IBPs más comercializados en España: omeprazol, esomeprazol, pantoprazol, lansoprazol, dexlansoprazol y rabeprazol.

Se seleccionó la opción de búsqueda "número de casos individuales para un grupo de reacciones seleccionadas". En base a la información dada en el primer apartado del trabajo acerca de los posibles mecanismos implicados en el aumento de fracaso implantológico por IBPs, se restringió la búsqueda a cuatro grupos de reacciones: *"musculoskeletal and connective tissue disorders"*, *"endocrine disorders"*, *"metabolism and nutrition disorders"* y *"injury, poisoning and procedural complications"*. Por último, se buscaron exhaustivamente todas las reacciones adversas específicas relacionadas con el metabolismo óseo dentro de cada grupo, y se realizó una tabla en la que se reflejaron las más prevalentes (ver **Anexo 5**).

## **3.2. REVISIÓN SISTEMÁTICA Y META-ANÁLISIS**

Este meta-análisis ha sido realizado de acuerdo a las guías del informe “*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*” (PRISMA).

### **3.2.1. Preguntas acerca del enfoque**

1. ¿Hay una asociación entre la toma de IBPs y hallazgos en los implantes dentales (en este caso, fracaso del implante)? (resultado primario) Si la respuesta es "sí", entonces:
2. ¿El fracaso del/los implante/s se relaciona con una dosis o tiempo de tratamiento determinados? (resultado secundario)
3. ¿El fracaso del/los implante/s ocurre durante las primeras etapas de la curación tras la cirugía de su colocación o en cambio aparece cuando éste ya está osteointegrado? (resultado secundario)
4. ¿Existen otros co-factores que se asocien al fracaso de implantes en estos pacientes? (resultado secundario)
5. ¿Cuál es la fuerza de la evidencia de la asociación entre el consumo de IBPs y el mayor riesgo de fracaso implantológico? (resultado secundario)

### **3.2.2 Preguntas PICO (population, intervention, comparison, outcome)**

P: Pacientes humanos parcialmente dentados o totalmente edéntulos que hayan sido sometidos a un tratamiento con implantes dentales.

I: Consumo habitual o crónico de fármacos IBPs, antes, durante o después de la cirugía

C: Individuos que no toman IBPs ni presenten factores que puedan suponer un riesgo incrementado de fracaso implantológico

O: Fracaso del implante dental

### 3.2.3. Estrategia de búsqueda

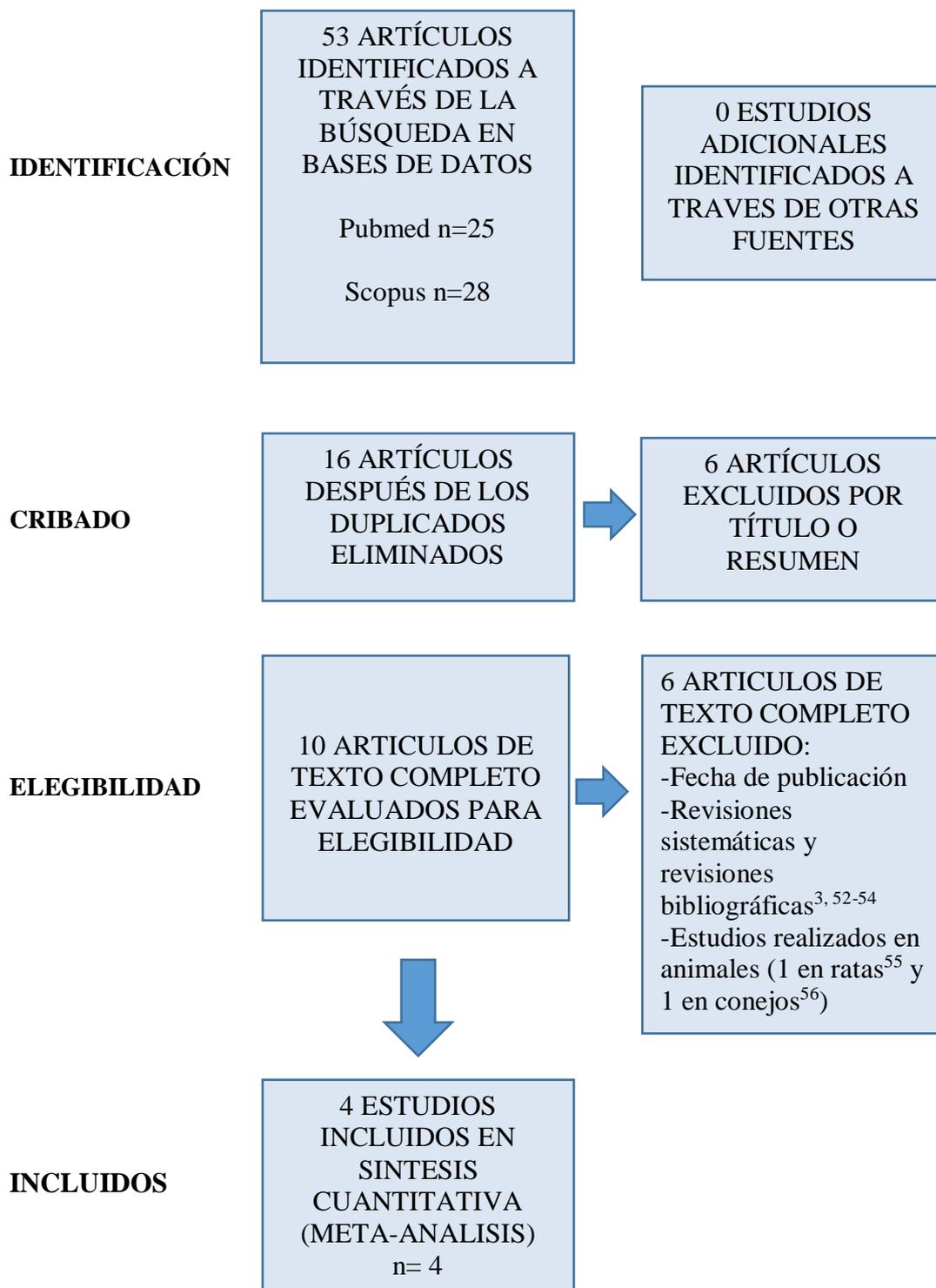
La búsqueda se realizó utilizando bases de datos informatizadas internacionales Medline/PubMed, Cochrane Library y Scopus. La búsqueda se limitó a artículos cuya fecha de publicación fuera desde el 1 de enero de 2015 hasta la actualidad. Para realizar la búsqueda, se emplearon términos MeSH (Medical Subject Headings), además de utilizarse palabras clave relacionadas con el tema de la investigación: (((“dental implants” AND “proton pump inhibitors” [MeSH Terms]) AND "osseointegration [MeSH Terms]) AND “survival analysis” [MeSH Terms]) AND ((Classical Article [ptyp] OR Clinical Study [ptyp] OR Clinical Trial [ptyp]) AND “humans” [MeSH Terms])).

### 3.2.4. Estrategia de selección

Los estudios incluidos evaluaban el riesgo de fracaso de implantes dentales en pacientes bajo tratamiento farmacológico crónico con algún medicamento perteneciente a la familia de los IBPs.

En el meta-análisis, los criterios de inclusión fueron: estudios de cohortes retrospectivos, realizados en humanos, que informaran sobre el éxito/fracaso de tratamientos implantológicos en pacientes en tratamiento con IBPs y que hayan sido publicados en los últimos 5 años.

De este modo, en función del título, resumen y en otros casos revisión a texto completo, quedaron excluidos estudios tipo encuestas, series de casos, estudios de casos y controles, estudios de cohortes prospectivos, revisiones sistemáticas y meta-análisis, además de estudios realizados en animales (**Figura 2**).



**Figura 2. Diagrama de flujo prisma de búsqueda y selección de estudios incluidos en el meta- análisis.** Se representa el diagrama de flujo para la identificación, cribado, elegibilidad e inclusión de estudios para la realización del meta-análisis.

### 3.2.5. Estadística

La evidencia del incremento de fracaso implantológico asociado al consumo de IBPs se analizó de la siguiente manera. Se analizaron los datos recogidos en los estudios retrospectivos que cumplían con los criterios de inclusión y los establecidos por la búsqueda utilizando el riesgo relativo (RR) de mantel-Haenszel como tamaño de efecto y su combinación mediante un modelo de efecto fijo.

En segundo lugar, para cada tamaño de efecto se estimó el efecto medio, el intervalo de confianza del 95%, y se consideró  $p < 0.05$  como significancia estadística. También se analizó el estadístico  $I^2$  para estimar la heterogeneidad entre ensayos. Los análisis se realizaron con el programa RevMan versión 5.3., y los resultados obtenidos se representaron en un *forest plot*.

#### 3.2.5.1. *Forest plot*

El *forest plot* es una representación gráfica de los resultados del meta-análisis. Representa la estimación puntual del tamaño del efecto (que tendrá un área proporcional a su peso en la estimación combinada), además de su intervalo de confianza al 95%, para cada estudio individual y para la estimación combinada.

La línea vertical del centro del *forest plot* representa la hipótesis nula de no efecto. Esto implica un efecto relativo de 1.0 (para el riesgo relativo), que no representa una diferencia en el fracaso implantológico en los pacientes en tratamiento con IBPs frente a los controles.

Un riesgo relativo más pequeño de 1.0 (que se encuentra en el lado izquierdo de la línea) implicaría que el tratamiento con IBPs no sólo no incrementa el riesgo de que los implantes dentales fallen, sino que tendría un efecto protector (reduciría el número de fallos implantológicos). Un riesgo relativo mayor que 1.0 significaría que el riesgo de que los implantes fracasen es mayor en el grupo de pacientes que consumen IBPs (se encontrará en el lado derecho de la línea).

La estimación del riesgo combinado se obtuvo como media ponderada del riesgo de cada ensayo. La ponderación o peso que presenta cada estudio en el resultado combinado final es proporcional a la evidencia que aporta cada estudio.

Si el intervalo de confianza para la estimación combinada incluye el valor 1.0, entonces se puede concluir que el estimado total no es significativo en el intervalo de confianza al 95%, es decir, que no hay diferencia en el riesgo de fracaso de un implante entre tratados y los no tratados con IBPs.

#### 3.2.5.2. *Heterogeneidad estadística*

La cantidad de heterogeneidad existente entre los estudios incluidos debe ser analizada en todo meta-análisis, por lo que se deberá incorporar un test estadístico de heterogeneidad.<sup>57</sup>

El test estadístico utilizado para valorar la heterogeneidad entre ensayos clínicos ha sido el  $I^2$  de Higgins, que expresa el porcentaje de heterogeneidad entre estudios existente en el meta-análisis, con valores entre el 0% (no hay heterogeneidad, por lo que los estudios son homogéneos) y el 100% (el meta-análisis es 100% heterogéneo). En general, se considera que valores de  $I^2$  por debajo del 25% indican baja heterogeneidad, y por encima de 75%, elevada. Se acepta un 60% de heterogeneidad como máximo.

### **3.3. DISEÑO, AUTORIZACIÓN Y PUESTA EN MARCHA DE UN ESTUDIO PROSPECTIVO EN LA CLÍNICA ODONTOLÓGICA DE LA UPV/EHU**

Tras la realización de la búsqueda bibliográfica, y debido a la escasez de estudios de tipo prospectivo y de ensayos clínicos en relación al tema central de este trabajo, decidimos diseñar y poner en marcha un proyecto de investigación en la clínica odontológica de la UPV/EHU, que lleva por título “Estudio de la relación entre tratamientos farmacológicos modificadores del metabolismo óseo y el éxito/fracaso del tratamiento implantológico”, liderado por Teresa Morera, María Iciar Arteagoitia y Gorka Santamaria.

El objetivo general del proyecto es estudiar el riesgo de fracaso en la osteointegración de implantes dentales realizados a personas con tratamientos farmacológicos que modifican el metabolismo óseo atendidos en el postgrado de Implantología Oral y Microcirugía de la Clínica Odontológica de la UPV/EHU.

Se trata de un estudio observacional de cohorte prospectivo a lo largo de los próximos 5 años (duración hasta 2024), en el que los participantes serán reclutados en el postgrado de Implantología Oral y Microcirugía de la UPV/EHU. La población diana son los pacientes que se someten a la colocación de uno o más implantes en tratamiento con fármacos modificadores del metabolismo óseo.

La población a estudio serán pacientes que vayan a someterse a la colocación de uno o más implantes en el título propio de Implantología Oral y Microcirugía de la UPV/EHU y estén en tratamiento con fármacos modificadores del metabolismo óseo. Aquellos que accedan a participar y no estén en tratamiento con estos fármacos, formarán parte del grupo control necesario para el estudio comparativo.

### **3.3.1. Criterios de inclusión**

#### Grupo de estudio

Edad: >18 años

Tratamiento con fármacos modificadores del metabolismo óseo (durante al menos las 2 semanas previas al tratamiento implantológico): IBPs, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), antiinflamatorios no esteroideos (AINE), bifosfonatos o denosumab.

#### Grupo control

Edad: >18 años

No estar en tratamiento con fármacos modificadores del metabolismo óseo (durante al menos las 2 semanas previas al tratamiento implantológico): IBPs, ISRS, AINE, bifosfonatos o denosumab.

### **3.3.2. Criterios de exclusión**

#### Grupo de estudio y grupo control

Edad: <18 años

Pacientes que, una vez informados, no quieran participar en el estudio

### **3.3.3. Muestra**

Para la estimación del tamaño muestral se ha de tener en cuenta, por un lado, el número de pacientes que se someten a implantes en la Clínica Odontológica (50 pacientes/año), y por otro, la tasa de éxito estimada en pacientes con y sin tratamiento farmacológico modificador del metabolismo óseo (95 y 90%, respectivamente).

Para la comparación de las proporciones de éxito/fracaso del tratamiento implantológico entre ambos grupos con un nivel de confianza del 95%, un poder estadístico del 80%, y una tasa de pérdidas del 15%, se estima que el tamaño muestral en los 5 años para los que está diseñado el estudio será de 127 pacientes.

### 3.3.4. Variables del estudio

La principal variable del estudio será el tratamiento con fármacos modificadores del metabolismo óseo, teniendo en cuenta el grupo terapéutico, la dosis y la duración del tratamiento. Como variables secundarias, se incluirán:

- Asociaciones medicamentos
- Consumo de tabaco
- Infección bucodental previa
- Problemas del metabolismo óseo
- Enfermedad periodontal
- Tiempo desde la extracción
- Todas aquellas variables registradas de manera protocolizada antes, durante y después de la cirugía

### 3.3.5. Protocolo y desarrollo del estudio

Los pacientes que acudan a la Clínica Odontológica de la UPV/EHU para someterse a la colocación de uno o más implantes en el título propio de Implantología Oral y Microcirugía serán informados por parte de las personas responsables del reclutamiento (Gorka Santamaría y María Iciar Arteagoitia) de la existencia del estudio, pidiéndoles su participación, resolviendo dudas y recogiendo el consentimiento informado firmado de aquellos que accedan a participar (**Anexo 1**). Los participantes serán distribuidos en dos grupos: grupo de estudio (aquellos expuestos a los fármacos modificadores del metabolismo óseo durante los 15 días previos a la implantación) o grupo control (aquellos que no han sido expuestos estos fármacos).

Se recogerá por escrito, mediante la cumplimentación de un formulario sencillo, información detallada de los fármacos que consume el participante (grupo terapéutico, dosis, duración del tratamiento y posibles asociaciones medicamentosas), así como datos relativos al consumo de tabaco, historia previa de infección, problemas del metabolismo óseo, enfermedad periodontal y tiempo desde la extracción (**Anexo 2**).

Los datos relativos al participante serán codificados con un código que permita la protección de los mismos, siendo los investigadores los responsables de guardar y custodiar la relación de los códigos asignados.

Una vez sometidos a la colocación del implante, se considerará que el tratamiento ha fracasado cuando, tras 6 meses desde la cirugía (momento en el que el paciente es citado normalmente para la colocación de la prótesis), se detecte la pérdida del mismo. Se ha seleccionado este periodo de tiempo para la definición de fracaso, ya que la pérdida en los 6 primeros meses está relacionada con un déficit en la osteointegración, objeto de estudio del presente proyecto.

El proyecto de investigación, una vez diseñado y redactado (M10/2019/224), se solicitó la autorización del Comité de Ética para la Investigación con Seres Humano (CEISH) de la UPV/EHU, obteniéndose el informe favorable el 31 de octubre de 2019 (**Anexo 3**). Con este informe favorable, junto con la autorización de la Clínica Odontológica de la UPV/EHU para su realización (15 de noviembre de 2019) (**Anexo 4**), dio comienzo el reclutamiento y estudio de los pacientes.

## 4. RESULTADOS

### 4.1. REACCIONES ADVERSAS RELACIONADAS CON ALTERACIONES ÓSEAS CAUSADAS POR IBPs RECOGIDAS EN EUDRAVIGILANCE

Una vez consultados los datos en Eudravigilance, se encontraron, en relación a los IBPs, un total de 16.081 reacciones adversas a medicamentos (RAM) asociadas con posibles alteraciones del tejido óseo de interés para este trabajo, tal como se muestra de manera resumida en la **Tabla 1** y, de manera más detallada en el **Anexo 5**. De los 4 grupos de RAM que se estudiaron, las más notificadas fueron aquellas relacionadas con desórdenes músculo-esqueléticos (8.557), seguidas de desórdenes nutricionales (2.760), trastornos endocrinos (2.731) y lesiones, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos (2.033).

**Tabla 1. Número total de reacciones adversas del tejido óseo asociadas al tratamiento con IBPs**

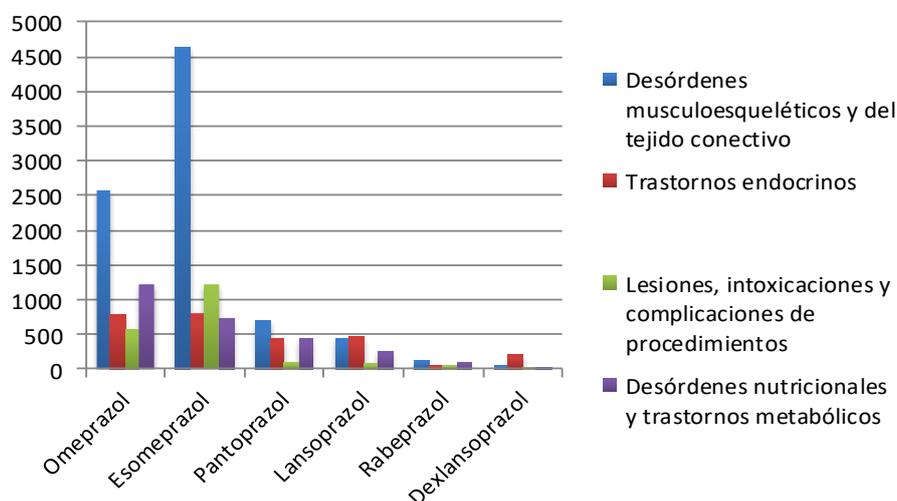
RAM	Ome	Esome	Pan	Lan	Rab	Dexlan	TOTAL
Desórdenes musculo esqueléticos y de tejido conectivo	2.583	4.623	707	444	133	59	<b>8.557</b>
Desórdenes nutricionales y trastornos metabólicos	1.219	719	449	254	100	19	<b>2.760</b>
Trastornos endocrinos	769	809	452	453	51	197	<b>2.731</b>
Lesiones, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos	569	1228	110	80	37	9	<b>2.033</b>
<b>TOTAL</b>	<b>5.140</b>	<b>7.379</b>	<b>1.718</b>	<b>1.231</b>	<b>321</b>	<b>284</b>	<b>16.081</b>

Abreviaturas: Ome (omeprazol), esome (esomeprazol), pan (pantoprazol), lan (lansoprazol), rab (rabeprazol), dexlan (dexlansoprazol).

En el análisis estratificado por género y grupos de edad, se observó que la mayoría de las RAM tuvieron lugar en mujeres, siendo, además, más prevalentes el grupo de entre 18-64 años. No obstante, debido a que la prevalencia de alteraciones óseas es mayor en mujeres, es complicado determinar si estos datos son debidos al fármaco o no.

A nivel global, teniendo en cuenta los números absolutos, los resultados indican que el fármaco con mayor número de notificaciones de RAM es esomeprazol, con 7.379. A continuación, encontramos el omeprazol (5.140), pantoprazol (1.718), lansoprazol (1.231), rabeprazol (321) y, por último, dexlansoprazol (284). Es notable el elevado número de notificaciones de desórdenes musculoesqueléticos y de tejido conectivo asociados al tratamiento con omeprazol y esomeprazol, en comparación, tanto con el resto de RAM, como con los otros fármacos estudiados (**Figura 3**).

Sin embargo, estos datos deben interpretarse con cautela, puesto que se desconocen el número de prescripciones de cada fármaco y, teniendo en cuenta que, habitualmente, omeprazol y esomeprazol son los dos IBPs más prescritos, estos datos pueden deberse a su mayor tasa de utilización más que a un peor perfil de seguridad que el resto de sus homólogos del grupo terapéutico. Por tanto, para establecer la seguridad de cada IBP sería necesario racionalizar estos datos con los datos de prescripción de cada uno de ellos.



**Figura 3.** Número de RAM a nivel óseo registradas en la base de datos Eudravigilance, clasificadas por fármaco y por grupo de reacción.

En un análisis más pormenorizado de los datos de Eudravigilance, dentro del grupo de “desórdenes musculoesqueléticos y de tejido conectivo”, la RAM más notificada fue la osteoporosis, con un total de 2.078 casos. Tras ella, la artralgia (n=1.584) y la artritis (n=1.411) fueron la segunda y la tercera más prevalentes, respectivamente. Los desórdenes óseos fueron la siguiente RAM más frecuente, con 894 casos (ver detalle en **Anexo 5**).

Entre los “trastornos endocrinos”, la RAM más notificada fue el hiperparatiroidismo secundario, con un total de 2.663 casos, suponiendo casi el total de RAM asociadas al tejido óseo y siendo la reacción más prevalente de todas las recogidas dentro de su grupo (de las 4.035 RAM notificadas catalogadas como trastorno endocrino para los IBPs, 2.663 son hiperparatiroidismo secundario).

De hecho, de todas las RAM analizadas en este proyecto, esta resultó ser la más frecuente, por delante de la osteoporosis. El fármaco con mayor número de reacciones es el esomeprazol (n=792), seguido muy de cerca por el omeprazol (n=746). Es interesante señalar que los casos producidos por el dexlansoprazol (n=194) superan a los notificados para el rabeprazol (n=48), siendo esta la única RAM en la que este hecho ocurre (ver detalle en **Anexo 5**).

En el grupo de “lesiones, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos”, se decidió analizar fracturas óseas notificadas a nivel de diferentes huesos del organismo. Aunque la fractura de cadera está ampliamente descrita en la literatura y los expertos informan sobre su riesgo, en el análisis de los datos la fractura más frecuente fue la de pie (n=543), seguida de la de tobillo (n=454). Las fracturas de cadera fueron las terceras más comunes, con 342 casos. El fármaco que más se asocia a las fracturas es también el esomeprazol (**Anexo 5**).

Por último, el último grupo de reacciones que se analizó fue el de “desórdenes nutricionales y metabólicos”, ya que como se menciona en el apartado de introducción de este trabajo, los IBPs parecen tener un efecto negativo sobre la absorción de micronutrientes, lo cual puede tener consecuencias directas sobre la microestructura y propiedades del tejido óseo. A diferencia de los grupos anteriores, el fármaco para el que se notifican mayor número de RAM a nivel metabólico y nutricional es el omeprazol.

A pesar de que la malabsorción de calcio es la más documentada y la mayoría de autores parecen asociarla a las alteraciones óseas provocadas por el consumo de IBPs, la RAM con mayor número de notificaciones en Eudravigilance es la hipomagnesemia (n=1.382), frente a los 780 casos de hipocalcemia. Aún sumando los casos de hipocalcemia, déficit de calcio y desórdenes de metabolismo del calcio (n=1.186), no logran superar a los casos reportados de hipomagnesemia.

También se analizaron datos referentes al déficit de hierro (n=52) y al déficit de vitamina B<sub>12</sub> (n=140), debido a que algunos autores documentan que la absorción de estos nutrientes también puede verse reducida.

#### **4.2. REVISIÓN SISTEMÁTICA Y META-ANÁLISIS DE LA ASOCIACIÓN DEL TRATAMIENTO CON IBPs Y EL FRACASO DEL TRATAMIENTO IMPLANTOLÓGICO**

Tras la búsqueda realizada en las bases de datos informatizadas internacionales PubMed/Medline, Scopus y Cochrane Library, se identificaron 53 artículos o estudio de interés inicial. Tras eliminar los duplicados, se seleccionaron 16 artículos, que pasaron a ser revisados en base a su título y resumen. De ellos, 6 artículos fueron descartados ya que se consideraron irrelevantes para la investigación, y los 10 artículos restantes fueron analizados a texto completo.

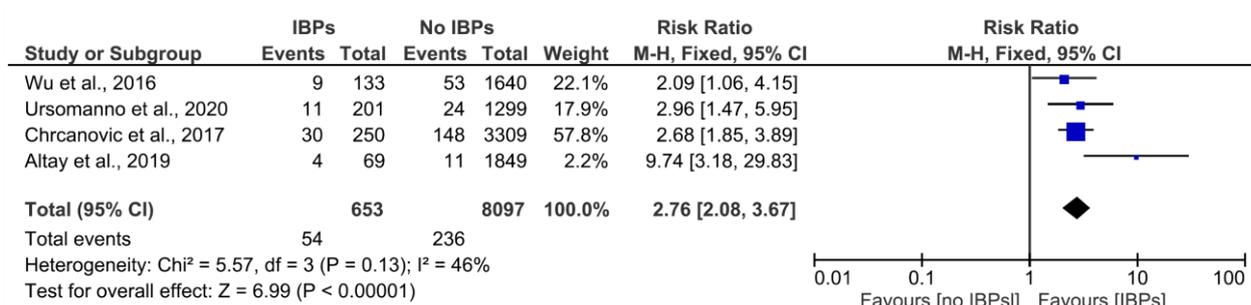
En base a los criterios preestablecidos al inicio de este trabajo, se excluyeron 6 estudios, por lo que, finalmente, se utilizaron 4 estudios para la realización de este meta-análisis (ver **Figura 2**). Las características y principales resultados individuales de los estudios incluidos en el meta-análisis se describen en el **Anexo 6**. El análisis de la evidencia total de los estudios incluidos se realizó de acuerdo al modelo de efecto fijo (tamaño del efecto mediante riesgo relativo).

Los 4 estudios incluidos en el análisis del riesgo relativo de fracaso de implante tras el tratamiento con IBPs fueron:

- Wu et al., 2016: *Proton pump inhibitors and the risk of osseointegrated dental implant failure: a cohort study*<sup>11</sup>.
- Ursomanno et al., 2020: *Effect of Proton Pump Inhibitors on Bone Loss at Dental Implants*<sup>59</sup>.
- Chrcanovic et al., 2017: *Intake of Proton Pump Inhibitors Is Associated with an Increased Risk of Dental Implant Failure*<sup>9</sup>.
- Altay et al., 2019: *Proton pump inhibitor intake negatively affects the osseointegration of dental implants: a retrospective study*<sup>58</sup>.

Tras realizar el meta-análisis de estos estudios, se obtuvo un tamaño de efecto (representado por el rombo en la parte central del gráfico) con RR=2,76, un intervalo de confianza 95% de 2,08-3,67 y una significación estadística de  $p < 0.00001$  (**figura 4**). El meta-análisis muestra, además, que los estudios incluidos muestran una heterogeneidad aceptable ( $I^2=46\%$ ).

Por tanto, a la vista de estos datos, se rechaza la hipótesis nula  $H_0$  y se postula una nueva hipótesis  $H_1$ , que plantea que las personas en tratamiento con IBPs tienen mayor riesgo de sufrir fracaso de un implante dental que aquellas que no lo están.



**Figura 4. Forest-plot.** Análisis de la evidencia total de los estudios para determinar el riesgo relativo de sufrir un fracaso de un implante dental tras el tratamiento con IBPs.

#### **4.3. DATOS DEL ESTUDIO OBSERVACIONAL DE COHORTES PROSPECTIVO DE LA CLÍNICA ODONTOLÓGICA DE LA UPV/EHU**

A pesar de que el estudio se puso en marcha a finales de 2019, la situación excepcional generada por la pandemia del COVID-19, ha imposibilitado el reclutamiento de pacientes, debido a la suspensión de la actividad clínica en la UPV/EHU. Todavía no ha sido posible reclutar a ningún paciente. A pesar de que la tasa de fracaso es muy baja y se necesita una muestra amplia de pacientes para detectar fallos (además de un tiempo de seguimiento prolongado), se considera que una vez restaurada la normalidad, la realización de este estudio puede aportar nuevos datos interesantes.

## 5. DISCUSIÓN

Los IBPs han revolucionado el tratamiento del reflujo gastroesofágico y las úlceras gástricas, convirtiéndose así en la primera opción terapéutica para estas patologías. Los IBPs son unos de los fármacos más prescritos y consumidos a nivel mundial. Sin embargo, cabe destacar que, en España, el consumo de IBPs es mayor al de los países de su entorno y suponen un gran volumen del gasto sanitario.<sup>60</sup> En un estudio efectuado por Gorostiaga y cols. en 2017 acerca del consumo de IBPs en la comunidad de Álava se observó un incremento en este del 23,75% entre 2009 y 2014; un aumento similar sucedió en el resto de CCAA.<sup>61</sup>

A pesar de que su perfil de seguridad es excelente y de que, aproximadamente sólo un 1-2% de los pacientes va a presentar reacciones adversas, el hecho de que haya un grupo de población tan numeroso en tratamiento con estos fármacos (especialmente ancianos polimedcados), y de que una gran parte de las prescripciones se hagan de forma inadecuada, indica que muchas de estas reacciones adversas podrían evitarse.<sup>62, 63</sup>

Tras el análisis de los datos recogidos en la base de datos Eudravigilance, se observó que para los 6 IBPs analizados en este proyecto, había un total de más de 180.000 reacciones adversas notificadas, lo cual resulta una cifra muy elevada. Sin embargo, la reacción adversa en la que se centró este trabajo, es decir, "fracaso de la osteointegración de los implantes dental" no viene recogida como tal en la base de datos, Eudravigilance sólo recoge "complicaciones de implantes dentales".

Al tratarse de un tema de muy reciente investigación, apenas se han notificado este tipo de reacciones, por lo que se decidió que resultaría interesante investigar la asociación entre el consumo de IBPs y la aparición de complicaciones a nivel óseo, así como los mecanismos que parecen estar relacionados con la presencia de estos eventos.

En la literatura que se ha revisado, parece haber evidencia suficiente para afirmar que el riesgo de fractura de cadera es mayor en pacientes en tratamiento con IBPs.<sup>20, 21</sup> Sin embargo, la fractura que de forma más frecuente ha sido notificada en Eudravigilance ha sido la de pie, seguida de la de tobillo. Por tanto, la fractura de cadera sería la tercera fractura más prevalente de las recogidas en la base de datos, aunque es la que más ampliamente ha sido descrita en pacientes tratados con IBPs y de la que más advierten los profesionales, debido a las numerosas co-morbilidades que provoca y a que se trata de la fractura de peor pronóstico en pacientes ancianos.<sup>21</sup>

En cuanto al mayor riesgo de osteoporosis en pacientes tratados con IBPs, los estudios disponibles son contradictorios.<sup>19, 23</sup> La extracción de datos que realizamos, sin embargo, sitúan la osteoporosis como la reacción adversa más prevalente a nivel del tejido óseo, por encima de la artralgia y de la artritis. Se observó también un número elevado de notificaciones de *desórdenes óseos*, lo cual parece reforzar la evidencia de que los IBPs tienen efectos negativos sobre el hueso.

Numerosos autores proponen la malabsorción de ciertos nutrientes esenciales como el mecanismo por el cual los IBPs generan estas alteraciones a nivel del tejido óseo. El micronutriente cuyo déficit está más descrito en la literatura es el calcio.<sup>24-26</sup> A pesar de esto, la reacción adversa a nivel nutricional más notificada es la hipomagnesemia, lo cual concuerda con los estudios de Gau y cols. (2012) y Markovits y cols. (2012)<sup>28, 29</sup>

Autores como Epstein y cols. (2006) afirman que la hipomagnesemia puede generar hipoparatiroidismo secundario,<sup>30</sup> lo que derivará en una disminución del calcio sérico.<sup>31</sup> Sin embargo, esta reacción adversa apenas ha sido notificada. Por contra, en Eudravigilance se recogen 2.664 casos de hiperparatiroidismo secundario para los 6 fármacos de estudio, convirtiéndola en la reacción adversa más prevalente de las estudiadas.

Este resultado está de acuerdo con lo publicado por algunos autores; sin embargo, mientras que Kroll y colaboradores (2000) mencionan que puede deberse a la disminución del calcio sérico debido a su mala absorción en la dieta, Nakamura y cols. (2000)<sup>43</sup> y Rindi y cols. (2005)<sup>44</sup> afirman que la hipergastrinemia que provocan los IBPs genera una hiperplasia de las células paratiroides, lo que derivaría en un hiperparatiroidismo secundario. Esta condición se caracteriza por un incremento de la fragilidad ósea.

Todos los datos analizados en Eudravigilance parecen confirmar, por tanto, que los IBPs tienen efectos negativos a nivel óseo, además de obtenerse resultados concluyentes sobre algunos de los mecanismos que tratan de explicar el por qué de este problema. No obstante, todos los datos obtenidos en esta plataforma, tal y como se ha mencionado en el apartado de resultados, han de ser interpretados con cautela, debido a que sería necesario conocer la prescripción total de cada fármaco para poder cuantificar realmente el alcance de estas reacciones adversas.

Una vez realizado el análisis exploratorio en Eudravigilance, se procedió a realizar una revisión sistemática y meta-análisis para tratar de establecer la asociación entre el compromiso en la osteointegración de los implantes dentales y el tratamiento con IBPs. Una vez efectuado el meta-análisis, los resultados sugieren que el riesgo de fracaso de un implante dental es 2,76 veces mayor en pacientes en tratamiento con un IBP.

Además de un riesgo aumentado de fracaso implantológico, el estudio efectuado por Ursomanno y cols. (2020) analizó la pérdida ósea alrededor de los implantes colocados en pacientes en tratamiento con IBPs. Así, determinó que estos pacientes presentan una mayor disminución de hueso alveolar crestal. Como solución a este problema, propuso una mayor frecuencia de mantenimiento periodontal para este tipo de pacientes.<sup>59</sup>

No obstante, a pesar de que los estudios empleados en la realización del meta-análisis coinciden en señalar que el consumo de IBPs parece incrementar el riesgo de fracaso de un implante, es difícil determinar si se produce por una interferencia con el proceso de osteointegración. Wu y cols. (2016) observaron que el mayor número de fracasos se daba en los 10 primeros meses tras la cirugía y mencionan una posible interferencia del fármaco en las cascadas de remodelado del hueso. Sin embargo, concluyen que el fracaso es mayor para implantes ya osteointegrados ante la dificultad para averiguar su efecto sobre la osteointegración.<sup>11</sup> Altay y cols. (2019) son los primeros en estudiar el efecto de los IBPs sobre el proceso de la osteointegración, centrándose en los implantes que sufren fracaso temprano. Sus resultados parecen concluyentes, aun a pesar de que presentan dificultades para eliminar factores de riesgo añadidos.<sup>58</sup>

Por tanto, aunque se observa una clara tendencia hacia la aparición del fracaso del implante en las primeras etapas post-quirúrgicas, y el estudio efectuado sobre las fases de la osteointegración indica que es un proceso complejo donde múltiples factores pueden interferir, todavía no se puede afirmar que el riesgo aumentado de fracaso implantológico se deba a un efecto negativo sobre la cascada de la osteointegración.

Numerosos autores vinculan el consumo de IBPs con riesgo aumentado de fracturas, como se menciona anteriormente. Es importante determinar si a nivel de huesos cráneo-mandibulares se desarrollan alteraciones similares, para lo cual resulta interesante efectuar un análisis de las diferencias histológicas y metabólicas que hay entre el maxilar y la mandíbula y otros huesos del organismo, como la tibia o la cadera. Reichert y cols. (2013) estudiaron el comportamiento de precursores de osteoblastos ovinos de mandíbula y tibia y realizaron cultivos celulares. Concluyeron que los osteoblastos mandibulares presentan mayor actividad de la enzima fosfatasa alcalina (ALP) y mayor mineralización de la matriz ósea, lo que supone una mayor capacidad curativa de la mandíbula frente a otros huesos.<sup>64</sup> Parece que los IBPs muestran efectos inhibitorios sobre esta enzima y reducen la mineralización ósea<sup>38</sup>; sin embargo, son necesarios más estudios sobre la actividad metabólica de los osteoblastos mandibulares en presencia de IBPs para obtener datos concluyentes.

### Limitaciones del meta-análisis

La dosis del fármaco administrada parece ser fundamental en la aparición de reacciones adversas, ya que el incremento de fracturas óseas presenta un efecto dosis-dependiente<sup>21</sup>. Costa-Rodrigues y cols. (2013) mencionan que la inhibición de las poblaciones celulares por parte de los IBPs es más elevada cuanto mayor es la dosis del fármaco que se aplica<sup>38</sup>. A pesar de esta información, ninguno de los 4 estudios incluidos en el meta-análisis hacen referencia a la dosis que estaban recibiendo los pacientes en el momento de la intervención.

Por otro lado, debido a la naturaleza de los estudios incluidos en la presente revisión, no se pudo establecer una relación "causa-efecto" entre el fármaco y el fracaso, sino una asociación, lo que nos anima a investigar de una forma prospectiva el efecto que los IBPs pueden tener sobre los implantes dentales. Además, es importante tener en cuenta que hay múltiples factores de riesgo añadidos que pueden generar confusión y alterar los resultados de los estudios (como pueden ser el tabaco o el control de placa). Aislarlos a la hora de realizar un estudio resulta altamente complejo.

## 6. CONCLUSIONES

Los resultados obtenidos en este trabajo nos han llevado a las siguientes conclusiones:

1. El análisis de la base de datos Eudravigilance revela que los IBPs son un grupo farmacológico que presenta gran variedad de reacciones adversas, entre ellas, las que afectan de manera directa o indirecta al tejido óseo.
2. Las reacciones adversas más prevalentes producidas por IBPs están relacionadas con los posibles mecanismos descritos a través de los cuales estos fármacos alteran el metabolismo óseo.
3. El meta-análisis indica que el consumo de IBPs puede aumentar el riesgo de fracaso de un tratamiento implantológico. Sin embargo, son necesarios más estudios de tipo prospectivo para determinar la veracidad de esta afirmación.
4. A pesar de que los datos sugieren que el tratamiento con IBPs puede asociarse a un mayor riesgo de fracaso de los implantes dentales, todavía no es posible determinar si se debe a una interferencia en el proceso de osteointegración.

De manera global, este trabajo aporta nuevos datos sobre los efectos adversos a nivel óseo más frecuentemente asociados a los IBPs y pone en manifiesto el potencial riesgo que supone el tratamiento con estos fármacos en implantología, posiblemente por una posible modificación del proceso de osteointegración.

Teniendo en cuenta la elevada tasa de utilización de este grupo de fármacos, en ocasiones inadecuada, sería conveniente racionalizar la prescripción de los mismos, para lo cual es fundamental el conocimiento de sus indicaciones y efectos adversos, así como de su pauta terapéutica. De hecha forma, se persigue optimizar y mejorar la calidad clínica y asistencia integral al paciente odontológico.

## 7. BIBLIOGRAFÍA

1. Lang, N. P., Lindhe, J. Clinical periodontology and implant dentistry. Volume 1, Basic concepts; 2015.
2. Misch, C. E., & Resnik, R. (2017). *Misch's Avoiding Complications in Oral Implantology-E-Book*. Elsevier Health Sciences.
3. Apostu, D., Lucaciu, O., Lucaciu, G. D. O., Crisan, B., Crisan, L., Baciut, M., ... & Bran, S. (2017). Systemic drugs that influence titanium implant osseointegration. *Drug metabolism reviews*, 49(1), 92-104.
4. Guglielmotti, M. B., Olmedo, D. G., & Cabrini, R. L. (2019). Research on implants and osseointegration. *Periodontology 2000*, 79(1), 178-189.
5. Tamimi, F., & Wu, X. (2017). Osseointegration Pharmacology. *JDR Clinical & Translational Research*, 2(3), 211-213.
6. Fernández-Tresguerres-Hernández-Gil I, Alobera Gracia MA, del Canto Pingarrón M, Blanco Jerez L. Physiological bases of bone regeneration I. Histology and physiology of bone tissue. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2006;11:E47-51/ Taipale J, Keski-Oja J. Growth factors in the extracellular matrix. *FASEB J*, 1997;11(1):51-9.
7. Schlesinger, P. H., Blair, H. C., Beer Stolz, D., Riazanski, V., Ray, E. C., Tourkova, I. L., & Nelson, D. J. (2020). Cellular and extracellular matrix of bone, with principles of synthesis and dependency of mineral deposition on cell membrane transport. *American Journal of Physiology-Cell Physiology*, 318(1), C111-C124
8. Oh, S. L., Shiau, H. J., & Reynolds, M. A. (2019). Survival of dental implants at sites after implant failure: A systematic review. *The Journal of prosthetic dentistry*.
9. Chrcanovic, B. R., Kisch, J., Albrektsson, T., & Wennerberg, A. (2017). Intake of Proton Pump Inhibitors Is Associated with an Increased Risk of Dental Implant Failure. *International Journal of Oral & Maxillofacial Implants*, 32(5).
10. Flores, J., Mediavilla, A. *Farmacología humana*. 5ª Edición. Elsevier; 2013.

11. Wu, X., Al-Abedalla, K., Abi-Nader, S., Daniel, N. G., Nicolau, B., & Tamimi, F. (2017). Proton pump inhibitors and the risk of osseointegrated dental implant failure: a cohort study. *Clinical implant dentistry and related research*, *19*(2), 222-232.
12. Johnson, D. A., & Oldfield, E. C. (2013). Reported side effects and complications of long-term proton pump inhibitor use: dissecting the evidence. *Clinical gastroenterology and hepatology*, *11*(5), 458-464.
13. Eusebi, L. H., Rabitti, S., Artesiani, M. L., Gelli, D., Montagnani, M., Zagari, R. M., & Bazzoli, F. (2017). Proton pump inhibitors: Risks of long-term use. *Journal of gastroenterology and hepatology*, *32*(7), 1295-1302.
14. Ahrens, D., Behrens, G., Himmel, W., Kochen, M. M., & Chenot, J. F. (2012). Appropriateness of proton pump inhibitor recommendations at hospital discharge and continuation in primary care. *International journal of clinical practice*, *66*(8), 767-773.
15. Freedberg, D. E., Kim, L. S., & Yang, Y. X. (2017). The risks and benefits of long-term use of proton pump inhibitors: expert review and best practice advice from the American Gastroenterological Association. *Gastroenterology*, *152*(4), 706-715.
16. Badiola, N., Alcalde, V., Pujol, A., Münter, L. M., Multhaup, G., Lleo, A., ... & Aloy, P. (2013). The proton-pump inhibitor lansoprazole enhances amyloid beta production. *PloS one*, *8*(3).
17. Haenisch, B., von Holt, K., Wiese, B., Prokein, J., Lange, C., Ernst, A., ... & Lupp, M. (2015). Risk of dementia in elderly patients with the use of proton pump inhibitors. *European archives of psychiatry and clinical neuroscience*, *265*(5), 419-428.
18. Gomm, W., von Holt, K., Thomé, F., Broich, K., Maier, W., Fink, A., ... & Haenisch, B. (2016). Association of proton pump inhibitors with risk of dementia: a pharmacoepidemiological claims data analysis. *JAMA neurology*, *73*(4), 410-416.
19. Liu, J., Li, X., Fan, L., Yang, J., Wang, J., Sun, J., & Wang, Z. (2019). Proton pump inhibitors therapy and risk of bone diseases: An update meta-analysis. *Life sciences*, *218*, 213-223.

20. Yang, Y. X., Lewis, J. D., Epstein, S., & Metz, D. C. (2006). Long-term proton pump inhibitor therapy and risk of hip fracture. *Jama*, 296(24), 2947-2953.
21. Poly, T. N., Islam, M. M., Yang, H. C., & Wu, C. C. (2019). Proton pump inhibitors and risk of hip fracture: a meta-analysis of observational studies. *Osteoporosis International*, 30(1), 103-114.
22. Freedberg, D. E., Haynes, K., Denburg, M. R., Zemel, B. S., Leonard, M. B., Abrams, J. A., & Yang, Y. X. (2015). Use of proton pump inhibitors is associated with fractures in young adults: a population-based study. *Osteoporosis International*, 26(10), 2501-2507.
23. Fedida, B., Schermann, H., Ankory, R., Rotman, D., Shichman, I., Yoffe, V., ... & Luger, E. (2019). Fracture risk of young adults receiving proton-pump inhibitors and H2-receptor antagonists. *International journal of clinical practice*, 73(5), e13339.
24. Ito, T., & Jensen, R. T. (2010). Association of long-term proton pump inhibitor therapy with bone fractures and effects on absorption of calcium, vitamin B 12, iron, and magnesium. *Current gastroenterology reports*, 12(6), 448-457
25. O'Connell, M. B., Madden, D. M., Murray, A. M., Heaney, R. P., & Kerzner, L. J. (2005). Effects of proton pump inhibitors on calcium carbonate absorption in women: a randomized crossover trial. *The American journal of medicine*, 118(7), 778-781.
26. Kroll, M. H. (2000). Parathyroid hormone temporal effects on bone formation and resorption. *Bulletin of mathematical biology*, 62(1), 163-188.
27. Food and Drug Administration (2011). FDA Drug Safety Communication: Low magnesium levels can be associated with long-term use of proton pump inhibitor drugs
28. Gau, J. T., Yang, Y. X., Chen, R., & Kao, T. C. (2012). Uses of proton pump inhibitors and hypomagnesemia. *Pharmacoepidemiology and drug safety*, 21(5), 553-559.
29. Markovits, N., Loebstein, R., Halkin, H., Bialik, M., Landes-Westerman, J., Lomnický, J., & Kurnik, D. (2014). The association of proton pump inhibitors and hypomagnesemia in the community setting. *The Journal of Clinical Pharmacology*, 54(8), 889-895.

30. Epstein, M., McGrath, S., & Law, F. (2006). Proton-pump inhibitors and hypomagnesemic hypoparathyroidism. *New England Journal of Medicine*, 355(17), 1834-1836.
31. Sarikaya, M., Filik, L., Ergul, B., & Dogan, Z. (2013). Magnesium and parathyroid hormone levels of patients using different proton pump inhibitors: is there a real link?. *Gastroenterology Nursing*, 36(2), 145-148.
32. Hoorn, E. J., van der Hoek, J., Rob, A., Kuipers, E. J., Bolwerk, C., & Zietse, R. (2010). A case series of proton pump inhibitor-induced hypomagnesemia. *American journal of kidney diseases*, 56(1), 112-116.
33. Bahtiri, E., Islami, H., Hoxha, R., Gashi, A., Thaçi, K., Karakulak, Ç., ... & Qorraj-Bytyqi, H. (2017). Proton pump inhibitor use for 12 months is not associated with changes in serum magnesium levels: a prospective open label comparative study. *Turk J Gastroenterol*, 28(2), 104-109.
34. Chowdhry, M., Shah, K., Kemper, S., Zekan, D., Carter, W., & McJunkin, B. (2018). Proton pump inhibitors not associated with hypomagnesemia, regardless of dose or concomitant diuretic use. *Journal of gastroenterology and hepatology*, 33(10), 1717-1721.
35. Castiglioni, S., Cazzaniga, A., Albisetti, W., & Maier, J. A. (2013). Magnesium and osteoporosis: current state of knowledge and future research directions. *Nutrients*, 5(8), 3022-3033.
36. Rozgony, N. R., Fang, C., Kuczmariski, M. F., & Bob, H. (2010). Vitamin B12 deficiency is linked with long-term use of proton pump inhibitors in institutionalized older adults: could a cyanocobalamin nasal spray be beneficial?. *Journal of Nutrition for the Elderly*, 29(1), 87-99.
37. Schenk, B. E., Festen, H. P. M., Kuipers, E. J., Klinkenberg-Knol, E. C., & Meuwissen, S. G. M. (1996). Effect of short-and long-term treatment with omeprazole on the absorption and serum levels of cobalamin. *Alimentary pharmacology & therapeutics*, 10(4), 541-545.
38. Costa-Rodrigues, J., Reis, S., Teixeira, S., Lopes, S., & Fernandes, M. H. (2013). Dose-dependent inhibitory effects of proton pump inhibitors on human osteoclastic and osteoblastic cell activity. *The FEBS journal*, 280(20), 5052-5064.

39. Mattsson, J. P., Väänänen, K., Wallmark, B., & Lorentzon, P. (1991). Omeprazole and bafilomycin, two proton pump inhibitors: differentiation of their effects on gastric, kidney and bone H<sup>+</sup>-translocating ATPases. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Biomembranes*, 1065(2), 261-268.
40. Roberts, S., Narisawa, S., Harmey, D., Millán, J. L., & Farquharson, C. (2007). Functional involvement of PHOSPHO1 in matrix vesicle-mediated skeletal mineralization. *Journal of Bone and Mineral Research*, 22(4), 617-627.
41. Histing, T., Stenger, D., Scheuer, C., Metzger, W., Garcia, P., Holstein, J. H., ... & Menger, M. D. (2012). Pantoprazole, a proton pump inhibitor, delays fracture healing in mice. *Calcified tissue international*, 90(6), 507-514.
42. Hyun, J. J., Chun, H. J., Keum, B., Seo, Y. S., Kim, Y. S., Jeon, Y. T., ... & Kim, S. G. (2010). Effect of omeprazole on the expression of transcription factors in osteoclasts and osteoblasts. *International journal of molecular medicine*, 26(6), 877-883.
43. Nakamura, S., Watanabe, H., Yokota, T., Matsui, H., Onji, M., & Maeyama, K. (2000). Effect of rabeprazole on histamine synthesis in enterochromaffin-like cells of mast cell-deficient (Ws/Ws) rats. *European journal of pharmacology*, 394(1), 9-16.
44. Rindi, G., Fiocca, R., Morocutti, A., Jacobs, A., Miller, N., & Thjodleifsson, B. (2005). Effects of 5 years of treatment with rabeprazole or omeprazole on the gastric mucosa. *European journal of gastroenterology & hepatology*, 17(5), 559-566.
45. Dammann, H. G., Burkhardt, F., & Wolf, N. (1999). The effects of oral rabeprazole on endocrine and gastric secretory function in healthy volunteers. *Alimentary pharmacology & therapeutics*, 13(9), 1195-1203.
46. Hersey, S. J., & Sachs, G. (1995). Gastric acid secretion. *Physiological Reviews*, 75(1), 155-189.
47. Biosse-Duplan, M., Baroukh, B., Dy, M., de Vernejoul, M. C., & Saffar, J. L. (2009). Histamine promotes osteoclastogenesis through the differential expression of histamine receptors on osteoclasts and osteoblasts. *The American journal of pathology*, 174(4), 1426-1434.

48. Yokota, T., Matsui, H., Matsuura, B., Maeyama, K., & Onji, M. (2003). Direct effects of proton pump inhibitors on histamine release from rat enterochromaffin-like cells. *European journal of pharmacology*, 481(2-3), 233-240.
49. Grimelius, L., Johansson, H., Lundqvist, G., Olazabal, A., Polak, J. H., & Pearse, A. G. E. (1977). The parathyroid glands in experimentally induced hypergastrinemia in the rat. *Scandinavian journal of gastroenterology*, 12(6), 739-744.
50. Mizunashi, K., Furukawa, Y., Katano, K., & Abe, K. (1993). Effect of omeprazole, an inhibitor of H<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>-ATPase, on bone resorption in humans. *Calcified tissue international*, 53(1), 21-25.
51. Lertxundi, U., Marquínez, A. C., Domingo-Echaburu, S., Solinís, M. Á., Calvo, B., Del Pozo-Rodriguez, A., ... & Isla, A. (2017). Hiccups in Parkinson's disease: an analysis of cases reported in the European pharmacovigilance database and a review of the literature. *European journal of clinical pharmacology*, 73(9), 1159-1164.
52. Aghaloo, T., Pi-Anfruns, J., Moshaverinia, A., Sim, D., Grogan, T., & Hadaya, D. (2019). The Effects of Systemic Diseases and Medications on Implant Osseointegration: A Systematic Review. *International Journal of Oral & Maxillofacial Implants*, 34.
53. Mester, A., Apostu, D., Ciobanu, L., Piciu, A., Lucaciu, O., Campian, R. S., ... & Bran, S. (2019). The impact of proton pump inhibitors on bone regeneration and implant osseointegration. *Drug metabolism reviews*, 51(3), 330-339.
54. Chappuis, V., Avila-Ortiz, G., Araújo, M. G., & Monje, A. (2018). Medication-related dental implant failure: Systematic review and meta-analysis. *Clinical oral implants research*, 29, 55-68.
55. Al Subaie, A., Emami, E., Tamimi, I., Laurenti, M., Eimar, H., Abdallah, M. N., & Tamimi, F. (2016). Systemic administration of omeprazole interferes with bone healing and implant osseointegration: an in vivo study on rat tibiae. *Journal of clinical periodontology*, 43(2), 193-203.

56. Zhang, P., Shi, W., Guo, D., Jiangbo, Y. U., Song, L., Zhang, C., & Cao, Y. (2014). Effects of proton pump inhibitor FR167356 on osseointegration of dental implant in osteoporosis rabbits. *Chinese Journal of Tissue Engineering Research*, (33), 5334-5340.
57. Sutton, A. J., Abrams, K. R., Jones, D. R., Jones, D. R., Sheldon, T. A., & Song, F. (2000). *Methods for meta-analysis in medical research* (Vol. 348). Chichester: Wiley.
58. Altay, M. A., Sindel, A., Özalp, Ö., Yıldırım, N., & Kocabalkan, B. (2019). Proton pump inhibitor intake negatively affects the osseointegration of dental implants: a retrospective study. *Journal of the Korean Association of Oral and Maxillofacial Surgeons*, 45(3), 135-140.
59. Ursomanno, B. L., Cohen, R. E., Levine, M. J., & Yerke, L. M. (2020). Effect of Proton Pump Inhibitors on Bone Loss at Dental Implants. *International Journal of Oral & Maxillofacial Implants*, 35(1).
60. Bañón Morón N., Montes Gómez E., Alonso Rivero J.M., Pérez Mendoza J.M., Castellano Cabrera J.L., De la Nuez Viera F. Prescripción razonada de IBP. Boletín canario de uso racional del medicamento. Vol. 7, Nº1. Jun-2015.
61. Martínez Gorostiaga, J., Echevarría Orella, E., & Calvo Hernández, B. (2018). Análisis de la utilización de antiulcerosos inhibidores de la bomba de protones en el área de atención primaria de la comarca Araba. *Revista Española de Salud Pública*, 92.
62. Vaezi, M. F., Yang, Y. X., & Howden, C. W. (2017). Complications of proton pump inhibitor therapy. *Gastroenterology*, 153(1), 35-48.
63. Schnoll-Sussman, F., Niec, R., & Katz, P. O. (2020). Proton Pump Inhibitors: The Good, Bad, and Ugly. *Gastrointestinal Endoscopy Clinics*.
64. Reichert, J. C., Gohlke, J., Friis, T. E., Quent, V. M. C., & Huttmacher, D. W. (2013). Mesodermal and neural crest derived ovine tibial and mandibular osteoblasts display distinct molecular differences. *Gene*, 525(1), 99-106.