

Inhibidores de la Bomba de Protones y Riesgo de Cáncer Gástrico y Colorrectal

Santiago Blanco Rey¹; Ismael El Hajra Martínez¹

¹ FEA Aparato Digestivo. Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda, Madrid.

Doi: [10.5281/zenodo.6799573](https://doi.org/10.5281/zenodo.6799573)

Revista original: **Proton pump inhibitors and risk of gastric cancer: population-based cohort study.** Devin Abrahami, Emily Gibson McDonald, Mireille E Schnitzer, Alan N Barkun, Samy Suissa, Laurent Azoulay. *Gut*, Volume 71, Issue 1, January 2022, Pages 16-24. [Acceda al artículo original](#)

ABSTRACT

En un contexto de uso muy extendido y prolongado en la población de fármacos inhibidores de la bomba de protones, surge la necesidad de determinar los riesgos de su uso a largo plazo. Se presentan dos artículos, surgidos de la misma cohorte poblacional británica, que comparan el riesgo de cáncer gástrico y colorrectal entre pacientes usuarios de fármacos inhibidores de la bomba de protones y de fármacos antagonistas de los receptores H2 de la histamina.

In a context of widespread and prolonged use of proton pump inhibitor drugs in the population, there is a need to determine the risks of their long-term use. These are two articles from the same British population-based cohort, that compare the risk of gastric and colorectal cancer among patients who use proton pump inhibitor drugs and histamine H2 receptor antagonist drugs.

ARTÍCULO

Utilizando la base de datos UK Clinical Practice Research Data link, los autores llevaron a cabo un estudio de cohortes de base poblacional, con un periodo de estudio entre el 1 de enero de 1990 y el 30 de abril de 2018, para comparar el riesgo de cáncer gástrico y colorrectal entre pacientes usuarios de fármacos inhibidores de la bomba de protones (PPIs) y de fármacos antagonistas del receptor H2 de la histamina (H2RAs). Esta introducción de los pacientes usuarios de H2RAs como grupo control trata de superar una de

Especialidades:

- Gastroenterología
- Medicina General
- Farmacología Clínica

Palabras claves:

- Cáncer gástrico
- Cáncer colorrectal
- Inhibidores de la bomba de protones

Keywords:

- Gastric cancer
- Colorectal cancer
- Proton pump inhibitors

las limitaciones de los estudios publicados previamente, que era el factor confusor de la indicación de la toma del fármaco, ya que los H2RAs tienen indicaciones similares a los PPIs para su prescripción.

Tras excluir a pacientes con uso concomitante de ambos fármacos, pacientes con historia previa de cáncer colorrectal o cáncer gástrico, síndromes de cáncer hereditario, síndrome de Zollinger-Ellison, pacientes con fibrosis quística en el estudio cuyo objetivo era determinar el riesgo de cáncer colorrectal, menores de 18 años y pacientes con menos de 1 año de información clínica en la base de datos utilizada, se incluyeron 1293749 pacientes usuarios incidentes de PPIs y 292387 pacientes usuarios incidentes de H2RAs en el estudio para determinar el riesgo de cáncer colorrectal y 973281 pacientes usuarios incidentes de PPIs y 198306 usuarios incidentes de H2RAs en el estudio para determinar el riesgo de cáncer gástrico.

En el estudio para determinar el riesgo de cáncer colorrectal, en una mediana de seguimiento de 4,9 años, se encontraron 6759 cánceres colorrectales incidentes entre usuarios de PPIs versus 1264 eventos entre usuarios de H2RAs. La tasa de incidencia cruda era 105,5 (IC 95% 103-108) y 87,7 (IC 95% 82,9-92,7) por 100000 personas-año. Tras realizar los correspondientes ajustes por las variables que se decidieron por los investigadores como probablemente confusoras, la hazard ratio - HR para cualquier uso de PPIs comparado con el uso de H2RAs fue de 1,02 sin alcanzar significación estadística (HR 1,02; IC 95% 0,92-1,14), aunque sí muestra en los análisis secundarios ajustados un incremento significativo gradual con el incremento de la duración del tratamiento, con el aumento de dosis acumulativa de dosis PPIs expresada como equivalentes de omeprazol en el estudio y con el tiempo transcurrido desde el inicio del tratamiento, independientemente de que el tratamiento se continuase o estuviese ya suspendido, siendo el riesgo más elevado en cada una de las categorías más altas de cada una de las situaciones mencionadas (≥ 4 años de duración acumulada, HR 1,60; IC 95% 1,42-1,80; ≥ 29200 mg equivalentes de omeprazol, HR 1,58; IC 95% 1,39-1,78; ≥ 4 años desde el inicio del tratamiento, HR 1,19; IC 95% 1,03-1,34). El número necesario para dañar a los 5 años del inicio del seguimiento fue 5343 pacientes, y a los 10 años del inicio del seguimiento fue de 792 pacientes.

Por otra parte, en el estudio para determinar el riesgo de cáncer gástrico se realizó un seguimiento con una mediana de duración de 5,1 años. Se registraron 1166 casos incidentes

de cáncer gástrico en el grupo de usuarios de PPIs (tasa de incidencia cruda de 23,9; IC 95% 22,5-25,3 por cada 100000 personas-año) y 244 casos incidentes de cáncer gástrico en el grupo de usuarios de H2ARs (tasa de incidencia cruda de 25,8; IC 95% 22,6-29,2 por cada 100000 personas-año). Tras realizar el correspondiente ajuste, el uso de PPIs estuvo relacionado con un incremento del riesgo de cáncer gástrico (HR 1,45; IC 95% 1,06-1,98) de forma significativa. Además, los pacientes usuarios de PPIs tenían un mayor riesgo acumulado, separándose las curvas de incidencia acumulada entre usuarios de PPIs y usuarios de H2ARs tras 2 años de tratamiento. El número necesario para dañar fue de 2121 y 1191 a los 5 y 10 años tras el inicio del tratamiento. En los análisis secundarios los HRs se fueron incrementando con la duración acumulada del tratamiento, con las dosis acumulativas expresadas en equivalentes de omeprazol y con el tiempo desde el inicio del tratamiento.

COMENTARIO

Dado que existen varios artículos hasta la fecha con resultados contradictorios en la determinación del riesgo de cáncer colorrectal en pacientes usuarios de PPIs y con cierto consenso de que los PPIs aumentan el riesgo de cáncer gástrico, pero todos los estudios publicados hasta la fecha con importantes sesgos, se hacía necesario un estudio basado en una cohorte amplia para intentar mejorar la evidencia disponible. También ha de considerarse que el riesgo absoluto de cáncer gástrico o colorrectal entre estos pacientes es bajo, por lo que incrementar el número de pacientes incluidos en la cohorte permite aumentar la potencia del estudio.

Este estudio es el que presenta un número de pacientes incluidos más elevado de todos los publicados e introduce la importante novedad de comparar el uso de PPIs con el uso de H2Ras, lo que permite limitar el efecto del sesgo por indicación. Además, se eliminan los sesgos que se derivan de uso de usuarios prevalentes (en esta cohorte todos los casos incluidos son incidentes).

Ha de tenerse en cuenta que el incremento del riesgo de cáncer gástrico es biológicamente plausible, dada la estimulación de la secreción de gastrina, un importante factor de crecimiento que podría inducir hiperplasia, además de que puede producir cambios en el microbioma (un conocido factor de riesgo de cáncer gástrico) y puede asociarse al desarrollo de gastritis atrófica (aunque esto actualmente está en discusión). En el caso del incremento

del cáncer colorrectal la plausibilidad biológica es más limitada, aunque se especula con que los mecanismos serían análogos a los del cáncer gástrico.

Como limitaciones, el estudio incluye pacientes con PPIs o H2RAs prescritos por médicos generales y no especialistas, los PPIs y los H2RAs se pueden conseguir en el Reino Unido sin receta médica (por lo que los pacientes que los utilicen en esta circunstancia no están recogidos en el estudio), no se recogen variables que caractericen con mayor detalle qué localización exacta o estadio presentan los cánceres diagnosticados, no se recoge la prevalencia de estudios de cribado de *H. pylori* que se estuviesen realizando en la población (que no se realizan de forma rutinaria en el Reino Unido), algunos análisis secundarios pueden presentar una potencia subóptima y no se pueden descartar variables confusoras desconocidas que no se hayan incluido en los ajustes. Sin embargo, todas estas limitaciones es improbable que sean diferenciales, por lo que los resultados son muy robustos.

Como conclusión práctica, teniendo en cuenta que los PPIs son fármacos que presentan un incremento pequeño del riesgo absoluto de cáncer gástrico o colorrectal pero que éste aumenta con el incremento de la duración del tratamiento o la dosis acumulada de estos fármacos, es muy importante plantearse la interrupción en pacientes con uso prolongado de estos fármacos e indicación dudosamente basada en la evidencia.

BIBLIOGRAFÍA

Vol 93, Nº 2, Págs 240-246. 2018. Nehra AK, Alexander JA, Loftus CG, et al. Proton pump inhibitors: review of emerging concerns. Mayo Clin Proc. Doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.mayocp.2017.10.022>

Vol 68, Nº 2, Págs 374-376. 2019. Peng Y-C, Huang L-R, Lin C-L, et al. Association between proton pump inhibitors use and risk of gastric cancer in patients with GERD. Gut. Doi: <http://dx.doi.org/10.1136/gutjnl-2018-316057>

Vol 67, Nº 10, Págs 1908-1910. 2018. Niikura R, Hayakawa Y, Hirata Y, et al. Long-term proton pump inhibitor use is a risk factor of gastric cancer after treatment for *Helicobacter pylori*: a retrospective cohort analysis. Gut. Doi: <http://dx.doi.org/10.1136/gutjnl-2017-315710>

Vol 7, Nº 10, Págs. 2017. Brusselaers N, Wahlin K, Engstrand L, et al. Maintenance therapy with proton pump inhibitors and risk of gastric cancer: a nationwide population-based cohort study in Sweden. BMJ Open. Doi: <http://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2017-017739>

Vol 100, Págs 1503-1507. 2019. Poulsen AH, Christensen S, McLaughlin JK, et al. Proton pump inhibitors and risk of gastric cancer: a population-based cohort study. Br J Cancer. Doi: <http://dx.doi.org/10.1038/sj.bjc.6605024>

Vol. 31, Págs 675-684. 2008. Tamim H, Duranceau A, Chen L-Q, et al. Association between use of acid-suppressive drugs and risk of gastric cancer. A nested case-control study. Drug Saf. Doi: <http://dx.doi.org/10.2165/00002018-200831080-00004>

Vol 55, Nº 11, Págs 1538-1544. 2006. García Rodríguez LA, Lagergren J, Lindblad M. Gastric acid suppression and risk of oesophageal and gastric adenocarcinoma: a nested case control study in the UK. Gut. Doi: <http://dx.doi.org/10.1136/gut.2005.086579>

Vol 123, Págs 307-315. 2020. Liu P, McMenamin Úna C, Johnston BT, et al. Use of proton pump inhibitors and histamine-2 receptor antagonists and risk of gastric cancer in two population-based studies. Br J Cancer. Doi: <http://dx.doi.org/10.1038/s41416-020-0860-4>

Vol 115, Nº 5, Págs 705-715. 2020. Lee JK, Merchant SA, Schneider JL, et al. Proton pump inhibitor use and risk of gastric, colorectal, liver, and pancreatic cancers in a community-based population. Am J Gastroenterol. Doi: <http://dx.doi.org/10.14309/ajg.0000000000000591>

Vol 70, Nº 11, Págs 2066-2075. 2021. Seo SI, Park CH, You SC, et al. Association between proton pump inhibitor use and gastric cancer: a population-based cohort study using two different types of nationwide databases in Korea. Gut. Doi: <http://dx.doi.org/10.1136/gutjnl-2020-323845>

Vol 116, Nº 6, Págs 1211-1219. 2021. Shin G-Y, Park JM, Hong J, et al. Use of proton pump inhibitors vs histamine 2 receptor antagonists for the risk of gastric cancer: population-based cohort study. Am J Gastroenterol. Doi: <http://dx.doi.org/10.14309/ajg.0000000000001167>

Vol 2, Nº 4, Págs 165-170. 2020. Kuiper JG, Herk-Sukel MPP, Lemmens VEPP, et al. Proton pump inhibitors are not associated with an increased risk of colorectal cancer. GastroHep. Doi: <https://doi.org/10.1002/ygh2.409>

Vol 12. 2017. Hwang IC, Chang J, Park SM. Emerging hazard effects of proton pump inhibitor on the risk of colorectal cancer in low-risk populations: a Korean nationwide prospective cohort study. PLoS One. Doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0189114>

Vol 9, N° 2, Págs 192-193. 2013. Lai S-W, Liao K-F, Lai H-C, et al. Use of proton pump inhibitors correlates with increased risk of colorectal cancer in Taiwan. *Asia Pac J Clin Oncol*.

Vol 18, N° 7, Págs 540-544. 2009. Chubak J, Boudreau DM, Rulyak SJ, et al. Colorectal cancer risk in relation to use of acid suppressive medications. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. Doi: <https://doi.org/10.1002/pds.1749>

Vol 103, N° 4, Págs 966-973. 2008. Van Soest EM, van Rossum LGM, Dieleman JP, et al. Proton pump inhibitors and the risk of colorectal cancer. *Am J Gastroenterol*. Doi: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1572-0241.2007.01665.x>

Vol 133, N° 3, Págs 755-760. 2007. Robertson DJ, Larsson H, Friis S, et al. Proton pump inhibitor use and risk of colorectal cancer: a population-based, case-control study. *Gastroenterology*. Doi: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2007.06.014>

Vol 133, N° 3, Págs 748-754. 2007. Yang Y-X, Hennessy S, Probert K, et al. Chronic proton pump inhibitor therapy and the risk of colorectal cancer. *Gastroenterology*. Doi: <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2007.06.022>

Vol 115, N° 5, Págs 706-715. 2020. Lee JK, Merchant SA, Schneider JL, et al. Proton pump inhibitor use and risk of gastric, colorectal, liver, and pancreatic cancers in a community-based population. *Am J Gastroenterol*. Doi: <http://dx.doi.org/10.14309/ajg.0000000000000591>

Vol 123, Págs 844-851. 2020. Babic A, Zhang X, Morales-Oyarvide V, et al. Acid-suppressive medications and risk of colorectal cancer: results from three large prospective cohort studies. *Br J Cancer*. Doi: <http://dx.doi.org/10.1038/s41416-020-0939-y>

Vol 45, N° 1, Pág 101397. 2021. Lei W-Y, Wang J-H, Yi C-H, et al. Association between use of proton pump inhibitors and colorectal cancer: a nationwide population-based study. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.clinre.2020.02.017>

AUTOEVALUACIÓN

1. ¿Incrementa de forma absoluta el riesgo de cáncer colorrectal el uso de PPIs respecto al uso de H2RAs?
 - a) Sí, tras cualquier duración de uso y dosis.
 - b) No.

- c) Sí, pero no tras cualquier uso, si no tras un uso prolongado de forma continuada, tras un tiempo después de iniciado el fármaco o tras un incremento de la dosis expresada en dosis equivalentes de omeprazol.
 - d) Sí, pero sólo tras un uso prolongado, sin modificarse el riesgo por la dosis acumulada.
2. ¿Aumentan los PPIs el riesgo de cáncer gástrico respecto a los H2RAs?
- a) Sí, tras cualquier uso.
 - b) No
 - c) Sí, pero no tras cualquier uso, si no solo tras 5 años de uso acumulado.
 - d) Sí, pero no tras cualquier uso, si no solo en dosis elevadas de equivalentes de omeprazol.