

Asociación entre uso de inhibidores de bomba de protones y deterioro cognitivo en adultos mayores

Association between the Use of Proton Pump Inhibitors and Cognitive Impairment in Older Adults

Recepción: 06 Junio 2018 | Aceptación: 27 Septiembre 2018

CAMILO GÓMEZ^a

Universidad de Ciencias Aplicadas y Ambientales,
Colombia

MIGUEL GERMÁN BORDA BORDA^b

Pontificia Universidad Javeriana, Colombia

MARIO ULISES PÉREZ^c

Instituto Nacional de Geriátría, México

PAMELA TELLA-VEGA^d

Instituto Nacional de Geriátría, México

CARLOS ALBERTO CANO-GUTIÉRREZ^e

Pontificia Universidad Javeriana, Colombia

RESUMEN

Objetivo: Describir la asociación entre la presencia de alteración cognoscitiva y el consumo de inhibidores de bomba de protones (IBP) en población adulta mayor de Bogotá, Colombia. **Métodos:** Se analizaron los datos del estudio SABE-Bogotá, que incluyó 2000 personas mayores de 60 años de edad, en una muestra transversal probabilística por conglomerados. La variable de interés fue la alteración en el Mini-Mental State Examination Modificado (MMSE-M), la cual se relacionó con el uso de IBP, ajustado por factores como sexo, edad, escolaridad y estado civil. **Resultados:** La edad promedio fue de $71,17 \pm 8,05$ años, y el 63,4% eran mujeres. El consumo de IBP se encontró en el 20,7% de la población estudiada, con un tiempo de uso promedio en meses de $74,8 \pm 93,76$. El 12,6% tenía el MMSE-M alterado, siendo mayor la prevalencia en los consumidores de IBP (25,4% vs. 20,02%; $p = 0,049$). En el análisis multivariado se encontró una asociación de aumento de riesgo ajustado entre el deterioro cognitivo y el uso de IBP por ≥ 24 meses (OR: 1,90; IC: 1,11-3,24; $p = 0,018$). **Conclusiones:** Este estudio muestra una asociación de aumento de riesgo significativa entre deterioro cognitivo consumir IBP durante ≥ 24 meses. Se necesitan más estudios que permitan concluir una relación directa de causalidad.

Palabras clave

anciano; disfunción cognitiva; inhibidores de bomba de protones.

ABSTRACT

Objective: The aim of this study was to describe the association between the presence of cognitive impairment and the consumption of proton pump inhibitors (PPI) in community-dwelling older adults from Bogotá, Colombia. **Materials and methods:** The SABE Bogotá study

^a Director de Medicina Interna y Geriátría del Hospital Cardiovascular del Niño de Cundinamarca, Soacha, Colombia. Facultad de Medicina, Universidad de Ciencias Aplicadas y Ambientales (UDCA), Bogotá, Colombia

^b Centre for Age-Related Medicine (SESAM), Stavanger University Hospital. Stavanger, Norway. Instituto de Envejecimiento, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia.

^c Geriatric Epidemiology Research Department, Instituto Nacional de Geriátría, Ciudad de México, México. Facultad de Ciencias de la Salud, Escuela de Medicina, Universidad Anáhuac del Norte, Ciudad de México, México.

^d Geriatric Epidemiology Research Department, Instituto Nacional de Geriátría, Ciudad de México, México.

^e Director del Instituto de Envejecimiento, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia.

Cómo citar: Gómez C, Borda Borda MG, Pérez MU, Tella-Vega P, Cano-Gutiérrez CA. Asociación entre uso de inhibidores de bomba de protones y deterioro cognitivo en adultos mayores. Univ. Med. 2019;60(1). doi: <https://doi.org/10.11144/Javeriana.umed60-1.inhi>

was analyzed. This study included 2000 people over 60 years, in a cross-sectional sample. The variable of interest was the alteration in the modified Mini-Mental State Examination (MMSE-M). It was related to the use of PPIs. This analysis was adjusted for factors such as sex, age, years of education and marital status. **Results:** The average age was 71.17 ± 8.05 years, 63.4% were women. The PPIs consumption was found in 20.7%, with an average usage time of 74.8 ± 93.76 months. 12.6% older adults had MMSE-M altered, with a higher prevalence in PPIs consumers (25.4% vs. 20.02%; $p: 0.049$). In the multivariate analysis, an association of increased risk was found between cognitive deterioration and the use of PPIs for ≥ 24 months (OR: 1.90; IC: 1.11-3.24; $p = 0.018$). **Conclusions:** This study shows an association of a significant risk increase between consuming PPIs for ≥ 24 months and having cognitive impairment. More studies are needed to conclude a direct causality relationship.

Keywords

aged; cognitive dysfunction; proton pump inhibitors.

Introducción

El mundo está viviendo una transición demográfica en la cual se evidencia un incremento de las personas de 60 años de edad. Este fenómeno se comporta de forma acelerada en países de Latinoamérica, pues es un gran logro médico y social; pero trae consigo retos en los ámbitos social, cultural, económico y en salud, dado que existe una mayor prevalencia de enfermedades crónicas, entre las cuales las demencias y el deterioro cognoscitivo ocupan un papel muy importante (1).

En el mundo se estima una prevalencia de la demencia de 35,6 millones, con un aumento estimado de 150 millones al 2050 (2). En Europa es la tercera causa de muerte, con una prevalencia del 8,57% del total de las muertes (2). Los trastornos neurocognoscitivos pueden llegar a influir de forma muy importante en la calidad de vida de las personas mayores y sus familias (3).

Por lo anterior, es importante detectar factores de intervención que nos permitan desarrollar estrategias efectivas para la prevención y control de factores de riesgo para la aparición de alteración cognoscitiva (4), como podría ser el uso apropiado de los medicamentos (5). Recientemente se han planteado a los inhibidores de bomba de protones (IBP) como medicamentos

que podrían favorecer el desarrollo de alteración cognoscitiva (6). Estos medicamentos han demostrado un claro beneficio en patologías para los cuales están indicados; pero muchas veces son prescritos de forma inapropiada (7,8).

Esta asociación se ha tratado de explicar por la alteración en la absorción de vitamina B12, secundaria a la atrofia de la mucosa gástrica, que a su vez es producida por la hipocloridia, acidificación de lisosomas de la microglía y, además, se ha encontrado que pudiese existir una alteración en las β - y γ -secretasa, enzimas que son conocidas por su implicación en la enfermedad de Alzheimer (9,10).

Existe evidencia limitada en Latinoamérica sobre este tema. Por esto, el objetivo primario de este estudio es describir la asociación entre alteración cognoscitiva e IBP en población adulta mayor de Bogotá, Colombia.

Materiales y métodos

Se analizaron los datos de la encuesta SABE (Salud, Bienestar y Envejecimiento), un estudio transversal realizado en 2012, en Bogotá, que incluyó a 2000 personas de 60 años o más (81,9% de los elegibles que finalmente aceptaron participar en el estudio). El muestreo fue probabilístico y por conglomerados, siendo estadísticamente representativo de la población de 779.539 sujetos de 60 años o más de la ciudad. Este instrumento se derivó de la herramienta internacional SABE, aplicada previamente en otros estudios, modificada y adaptada al contexto colombiano (11,12,13).

El estudio SABE Bogotá incluyó 11 temas principales: que van desde aspectos sociodemográficos, condiciones de vida, pobreza, violencia hasta condiciones de salud, entre los que se incluyen estado cognitivo, medidas antropométricas, evaluación funcional, discapacidades y acceso a servicios de salud.

Los equipos de encuestadores fueron entrenados por los investigadores principales, investigadores temáticos, estadístico y coordinador de campo. Los resultados fueron recolectados en papel y luego se transfirieron a

una base de datos de manera independiente por dos programadores en Excel para Windows.

Todas las personas firmaron un consentimiento informado para participar en el estudio. Este trabajo fue aprobado por el Comité de Ética de la Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia.

Variables

Variable dependiente

La variable dependiente de interés fue la alteración en las pruebas cognitivas determinada según el puntaje obtenido en el cuestionario Mini Mental State Examination Modificado (MMSE-M), un instrumento validado al español y ampliamente usado en este estudio poblacional, que cuenta con un puntaje mínimo de 0 y máximo de 19. El punto de corte es 13 (0-12 “deterioro” y 13-19 “sin deterioro”) (14). Este incluye: orientación (4 puntos), registro de 3 palabras (3 puntos), atención y cálculo (5 puntos), comprensión (3 puntos), evocación (3 puntos), dibujo (1 punto), con una sensibilidad de 93,8 y una especificidad de 93,9 (15).

Variables independientes

El uso y tiempo de consumo (meses) de IBP fue interrogado de manera verbal directamente al adulto mayor, si este obtuvo un puntaje mayor o igual a 13 en el MMSEM; en caso contrario, se interrogó al proxi. Para minimizar el sesgo de memoria se les pidió que mostraran la caja o envoltura de los medicamentos que consumían en el momento. Los IBP usados fueron omeprazol, lanzoprazol, pantoprazol y esomeprazol.

Además, se incluyeron variables sociodemográficas para el ajuste como, edad, sexo, estado civil (dicotomizada en casados y solteros), escolaridad en número de años completos estudiados y comorbilidades, entre las cuales se incluyeron diabetes, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, hipertensión

arterial, enfermedad cardiovascular, accidente cerebro-vascular, artropatías y depresión.

Análisis estadístico

Se utilizó el análisis univariado para explorar los valores extremos y la distribución normal para ajustar y categorizar las variables. Las variables categóricas se expresan como frecuencias y porcentajes; mientras que las medias y las desviaciones estándar se utilizaron para las variables continuas. Se analizaron la asociación entre la variable dependiente y las independientes, utilizando pruebas de chi-cuadrado para las variables categóricas y T-test para las continuas. Con base en la curva ROC, se encontraron mejores cifras de sensibilidad y especificidad, se seleccionó el tiempo de uso de IBP mayor o igual a 24 meses y se volvió a dicotomizar. Se realizó un modelo de regresión logística multivariada en la cual la variable resultado fue alteración cognitiva, y la independiente, el uso de IBP sin ajustar y luego ajustado por sexo, edad, estado civil y años de escolaridad para obtener *odds ratio* (OR) con intervalos de confianza del 95%. Se utilizó una variable de interacción entre la edad y el tiempo de uso del medicamento, dado que dicha variable (edad) está afectando tanto el desenlace como la variable independiente de interés. El nivel de significación estadística se estableció en $p < 0,05$. Los datos se analizaron con el programa Stata (versión 14) para iOS.

Resultados

Se evaluaron un total de 2000 personas adultas mayores. La edad promedio fue de $71,17 \pm 8,05$ años; el 63,4% eran mujeres, el 35,75% estaban casados, el promedio de años de estudio fue de $5,52 \pm 4,58$. La prevalencia de consumo de IBP fue del 20,7%, con un tiempo de uso promedio en meses de $74,8 \pm 93,76$. El MMSEM estaba alterado en el 12,6% de las personas mayores entrevistadas (tabla 1).

Tabla 1*Descripción de la muestra y análisis bivariado*

| Variable | Deterioro cognoscitivo Mediana ± DE o n (%) | Sin deterioro cognoscitivo Mediana ± DE o n (%) | Valor de p | Total Mediana ± DE o n (%) |
|----------------------|--|--|------------|-------------------------------|
| Uso de IBP | 64 (25,4) | 350(20,02) | 0,049 | 414 (20,7) |
| Tiempo de uso IBP | 59,5 ± 67 | 77,6 ± 97,6 | 0,155 | 74,8 ± 93,76 |
| Edad | 79,2 ± 8,23 | 70,02 ± 7,3 | < 0,001 | 71,8 ± 8,05 |
| Sexo mujeres | 172 (68,25) | 1096 (62,7) | 0,0087 | 1268 (63,4) |
| Estado civil casados | 65 (25,7) | 650 (37,2) | < 0,001 | 715 (35,75) |
| Escolaridad | 2,3 ± 2,95 | 5,98 ± 4,58 | < 0,001 | 5,52 ± 4,58 |

DE: desviación estándar.

En el análisis bivariado se documentaron asociaciones estadísticamente significativas entre personas mayores con deterioro cognitivo y mayor edad, sexo femenino, estado civil no casado, menor escolaridad y uso de IBP todos con p menores de 0,05 (tabla 1).

En el análisis multivariado, el uso de IBP durante 24 o más meses, ajustando a las variables de edad, sexo, nivel educativo y estado civil; mostró un aumento en el riesgo de asociación de 1,90 veces (OR: 1,90; IC: 1,11-3,24; p = 0,018) (tabla 2).

Tabla 2*Análisis multivariado*

| | No ajustado (OR; IC 95 %; valor de p) | Ajustado (OR; IC 95 %; valor de p) |
|-----------------------|--|---------------------------------------|
| Uso de IBP | 1,35; 1,01-1,84; 0,05 | 1,14; 0,80-1,63; 0,450 |
| Uso de IBP > 24 meses | 1,55; 1,11-2,17; 0,01 | 1,90; 1,11-3,24; 0,018 |

Ajustado por edad, sexo, estado civil, escolaridad y comorbilidades IC: intervalo de confianza.

Discusión

Este estudio muestra una asociación significativa de aumento de riesgo entre consumir IBP durante 24 o más meses y tener deterioro cognitivo.

En Latinoamérica, el presentar alteraciones cognoscitivas es de alta prevalencia (16,17); por lo cual es de suma importancia para los sistemas de salud enfocarse en su prevención, teniendo como pilar el control de los factores de riesgo (18,19).

Se ha hallado la factibilidad biológica de la asociación entre el uso de IBP y la alteración cognoscitiva en modelos murinos que puede tener implicaciones en seres humanos, como se ha evidenciado en población de países desarrollados, donde han surgido investigaciones de los IBP y su asociación positiva con el alteración cognoscitiva; así como se muestra en este estudio realizado en el contexto latinoamericano donde la información disponible en torno al tema es más limitada (6,9).

La evidencia inicial demuestra un aumento significativo en presencia de alteración cognoscitiva en personas consumidoras de IBP (6,20). Sin embargo, un estudio más reciente de corte longitudinal llevado a cabo en Estados Unidos, en contraste con las investigaciones previas, no encontró asociación entre el uso de IBP a alteración cognoscitiva; esto probablemente por las diferencias metodológicas entre dichos estudios (21).

Hay conceptos divergentes y no del todo conclusivos en torno a esta hipótesis; además, es llamativa la alta heterogeneidad de estos estudios, dada por diferencias en sus diseños metodológicos.

Este estudio tiene ciertas limitaciones. Primero, al ser un estudio de corte transversal, no fue posible determinar la causalidad de las asociaciones. Segundo, la variable dependiente es de autorreporte, lo que puede llevar a sesgo de memoria y por las características trasversales de la encuesta no fue posible establecer el puntaje de MMSE previo, así como la no discriminación de la severidad del deterioro cognitivo, que se abordó mediante una escala y no mediante un examen médico especializado. De igual manera, este estudio tiene importantes fortalezas. Es de resaltar que muestra una asociación de una hipótesis con información limitada en el medio; se destaca, además, que es el primer estudio epidemiológico en personas mayores de la ciudad de Bogotá que mide la asociación entre IBP y alteración cognoscitiva.

Este trabajo demostró una asociación positiva entre la alteración cognoscitiva y el consumo de IBP, que da pie a la formulación de nuevos estudios para ampliar la información científica

disponible con diseños de corte longitudinal que permitan establecer causalidad y así la creación de políticas de salud pública que permitan disminuir la incidencia de trastornos neurodegenerativos.

Financiamiento

Este proyecto fue financiado por el Departamento Administrativo de Ciencia, Tecnología e Innovación, Colciencias, código 120354531692, y por la Pontificia Universidad Javeriana.

Referencias

1. Cesari M, Marzetti E, Thiem U, Perez-Zepeda MU, Abellan Van Kan G, Landi F, et al. The geriatric management of frailty as paradigm of “The end of the disease era”. *Eur J Intern Med.* 2016;31:11-4.
2. World Health Organization. The top 10 causes of death 2017 [internet]. Disponible en: <http://www.who.int/me diacentre/factsheets/fs310/en/>
3. Beerens HC, Zwakhalen SM, Verbeek H, Ruwaard D, Hamers JP. Factors associated with quality of life of people with dementia in long-term care facilities: a systematic review. *Int J Nurs Stud.* 2013;50(9):1259-70. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijnurstu.2013.02.005>.
4. Livingston G, Sommerlad A, Orgeta V, Costafreda SG, Huntley J, Ames D, et al. Dementia prevention, intervention, and care. *Lancet.* 2017;390(10113):2673-2734. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)31363-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31363-6).
5. Delgado Silveira E, Montero Errasquín B, Muñoz García M, Vélez-Díaz-Pallares M, Lozano Montoya I, Sánchez-Castellano C, et al. [Improving drug prescribing in the elderly: a new edition of STOPP/START criteria]. *Rev Esp Geriatr Gerontol.* 2015;50(2):89-96.
6. Wijarnpreecha K, Thongprayoon C, Panjawatanan P, Ungprasert P. Proton pump inhibitors and risk of dementia. *Ann Transl Med.* 2016;4(12):240.
7. Mossner J. The indications, applications, and risks of proton pump inhibitors. *Dtsch Arztebl Int.* 2016;113(27-28):477-83. doi: <https://doi.org/10.3238/arztebl.2016.0477>.
8. Moriarty F, Bennett K, Cahir C, Fahey T. Characterizing potentially inappropriate prescribing of proton pump inhibitors in older people in primary care in Ireland from 1997 to 2012. *J Am Geriatr Soc.* 2016;64(12):e291-e6.
9. Badiola N, Alcalde V, Pujol A, Munter LM, Multhaup G, Lleo A, et al. The proton-pump inhibitor lansoprazole enhances amyloid beta production. *PloS one.* 2013;8(3):e58837.
10. Majumdar A, Cruz D, Asamoah N, Buxbaum A, Sohar I, Lobel P, et al. Activation of microglia acidifies lysosomes and leads to degradation of Alzheimer amyloid fibrils. *Mol Biol Cell.* 2007;18(4):1490-6.
11. Peláez M, Palloni A, Albala C, Alfonso JC, Ham-Chande R, Hennis A, et al. SABE - Survey on Health, Well-Being, and Aging in Latin America and the Caribbean, 2000. Inter-university Consortium for Political and Social Research (ICPSR) [distributor]; 2005.
12. Cano-Gutiérrez C, Bordaz MG, Reyes-Ortiz C, Arciniegas AJ, Samper-Ternent R. Evaluación de factores asociados al estado funcional en ancianos de 60 años o más en Bogotá, Colombia. *Biomédica.* 2017;37(supl 1).

doi: <http://dx.doi.org/10.7705/biomedica.v37i1.3197>.

13. Cano-Gutiérrez C, Samper-Ternent R, Cabrera J, Rosselli D. [Medication use among older adults in Bogota, Colombia]. *Rev Peru Med Exp Salud Publica*. 2016;33(3):419-24. doi: <https://doi.org/10.17843/rpmesp.2016.333.2292>.

14. Albala C, Lebrao ML, León Díaz EM, Ham-Chande R, Hennis AJ, Palloni A, et al. [The Health, Well-Being, and Aging ("SABE") survey: methodology applied and profile of the study population]. *Rev Panam Salud Publica*. 2005;17(5-6):307-22.

15. Icaza M, Albala C. Minimental State Examinations (MMSE) del estudio de demencia en Chile: Análisis Estadístico. Washington, D.C; 1999.

16. Rodríguez L, Juan de J. Demencia: prevalencia, factores de riesgo, impacto y prevención, el estudio 10/66. *Inf Psiquiatr*. 2015;219:9-20.

17. Gutiérrez-Robledo LM, Arrieta-Cruz I. [Dementia in Mexico: The need for a National Alzheimer's Plan]. *Gaceta Médica de México*. 2015;151(5):667-73.

18. Baumgart M, Snyder HM, Carrillo MC, Fazio S, Kim H, Johns H. Summary of the evidence on modifiable risk factors for cognitive decline and dementia: A population-based perspective. *Alzheimer's & Dementia*. 2015;11(6):718-26.

19. Lovden M, Xu W, Wang HX. Lifestyle change and the prevention of cognitive decline and dementia: what is the evidence? *Curr Opin Psychiatry*. 2013;26(3):239-43. doi: <https://doi.org/10.1097/YCO.0b013e32835f4135>.

20. Gomm W, von Holt K, Thome F, Broich K, Maier W, Fink A, et al. Association of proton pump inhibitors with risk of

dementia: a pharmacoepidemiological claims data analysis. *JAMA Neurol*. 2016;73(4):410-6.

21. Goldstein FC, Steenland K, Zhao L, Wharton W, Levey AI, Hajjar I. Proton pump inhibitors and risk of mild cognitive impairment and dementia. *J Am Geriatr Soc*. 2017;65(9):1969-74.