

27/09/2016

Pot l'omeprazol augmentar el risc d'infart de miocardi?



Diferents estudis han posat en dubte la seguretat de l'omeprazol, fàrmac emprat per tractar les “cremors” i d'altres molèsties gàstriques. Una recerca recent li atribueix, fins i tot, un increment de risc d'infart de miocardi. Investigadors de la Corporació Sanitària Parc Taulí i del Departament de Medicina de la UAB han analitzat les limitacions d'aquest darrer estudi per valorar si caldria modificar l'ús del fàrmac.

L'omeprazol pertany a un dels grups de fàrmacs -els inhibidors de la bomba de protons (IBP)- més emprats a nivell mundial. Aquests fàrmacs (omeprazol, pantoprazol, esomeprazol, lansoprazol o rabeprazol) redueixen la secreció d'àcid gàstric a través d'un mecanisme altament selectiu. S'utilitzen a la malaltia per reflux gastroesofàgic simptomàtica -les “cremors”-, pel tractament o la prevenció de la úlcera duodenal o gàstrica i per diferents molèsties gàstriques –dispèpsia- , entre altres.

Es consideren fàrmacs segurs. El seu perfil de seguretat , però, ha estat posat en dubte en diferents estudis. S'han descrit els següents possibles efectes secundaris: dèficit de vitamines i minerals (com el dèficit de magnesi i de vitamina B12), fractures patològiques per osteoporosi, infecció per *Clostridium difficile* –bacteri que pot causar enteropatia o diarrea-, pneumònies i, fins i tot, l'infart de miocardi.

No obstant, la majoria d'aquestes associacions s'han establert a partir d'estudis observacionals i retrospectius. Aquest estudi tenen clares limitacions metodològiques i han

sigut posteriorment posats en dubte per estudis millor dissenyats. Dintre d'aquests estudis observacionals, un grup d'investigadors americans de la Universitat d'Stanford i de l'Institut de Recerca Metodista de Houston, ha publicat recentment a la revista *Plos One* un estudi que relaciona l'ús d'aquest grup de fàrmacs amb l'infart de miocardi.

En aquest estudi seleccionen pacients amb malaltia per reflux gastroesofàgic a partir de dues bases de dades que inclouen cents de milers de registres de pacients. Els autors utilitzen una eina informàtica complexa que permet l'anàlisi massiu de dades –*data mining*– i que és utilitzada habitualment en economia i informàtica. Aquesta eina informàtica consisteix en extreure informació d'un conjunt de notes clíniques (recollides durant l'assistència habitual per personal sanitari) per a convertir-les en una matriu amb les característiques del pacient d'acord a una terminologia mèdica estandarditzada i ordenada temporalment de la qual es pugui fer una anàlisi.

Aquesta anàlisi va establir una relació entre l'ús de fàrmacs IBP i infart de miocardi. Van observar que els pacients que prenen aquests fàrmacs presentaven un increment del 16% al 19% en el risc de patir un infart comparat amb els que no en prenen.

Per confirmar els resultats, els autors van realitzar a més un estudi de supervivència amb l'objectiu principal d'avaluar la mortalitat cardiovascular d'acord a determinants genètics durant un seguiment mig de 5,2 anys. A aquest anàlisi de supervivència, van observar que el risc de mortalitat cardiovascular és el doble en els pacients que prenen fàrmacs IBP respecte dels controls.

Els resultats d'aquest estudi, si els considerem fiables, serien molt preocupants i ens planteja si hauríem d'evitar o no l'ús dels fàrmacs IBP.

L'estudi descrit presenta una metodologia estadística nova i poc validada en estudis mèdics, però que s'ha utilitzat en altres camps. De fet és probable que l'associació detectada sigui real. No obstant, l'estudi presenta algunes limitacions. Per una banda, els autors defineixen pacients "exposats" a IBP a partir d'anotacions mèdiques o de infermeria; però no queda clar si la simple menció dels fàrmacs a les notes clíniques reflexa amb exactitud que els pacients els hagin estat prenent a llarg termini (ja que potser alguns pacients només havien pres fàrmacs d'aquest grup en alguna ocasió puntual). D'altra banda, el problema bàsic és que el programa treballa amb una base de dades observacional. Per tant, no està exempta de biaixos i a més, no pot corregir correctament factors de confusió.

Un biaix és qualsevol error -en relació als grups que es comparen- que pot presentar-se durant el disseny, desenvolupament o anàlisi d'un estudi i que pot resultar en una conclusió errònia. Un factor de confusió és una variable que distorsiona la mesura d'associació entre dues variables. Per posar un exemple, el fet de fumar clarament augmenta el risc d'infart, però a més, dona molt sovint cremors, que són un motiu que fa que el pacient prengui fàrmacs IBP. Si fem una anàlisi sense tenir en compte el fet de si el pacient és fumador o no, podríem concloure erròniament que el fet de prendre fàrmacs IBP augmenta el risc d'infart. De fet, els autors han utilitzat un sistema de correcció per intentar disminuir la possibilitat que apareguin aquests errors. Aquests sistemes disten de ser perfectes i la correcció mai és completa. Per això, quan l'augment del risc és molt petit (com en aquest cas, on l'augment de risc d'infart és del 16% al 19%), cal posar en dubte que es tracti d'una relació causa-efecte.

Dintre dels estudis epidemiològics ja fa temps que es van establir uns criteris que si es compleixen, suggereixen que la relació observada pot ser de causa-efecte. Aquests criteris són: que hi hagi una seqüència temporal, és a dir, s'haurien d'haver pres els IBP un temps abans que aparegui l'infart; la força d'associació (quan més forta l'associació, més probable que sigui de causa-efecte; la consistència; la coherència; el gradient biològic (a més dosi, més risc d'infart); l'especificitat, és a dir, que sigui aquest fàrmac i no s'observi en d'altres; el raonament per analogia, amb situacions prèvies similars; la plausibilitat biològica (que hi hagi un mecanisme conegut que pugui explicar l'associació); i l'evidència experimental.

Analitzant aquest criteris, l'associació sembla respectar la seqüència temporal, és a dir, l'exposició (presa dels fàrmacs) precedeix l'esdeveniment (infarts).

Pel contrari, la força d'associació és baixa i, en general, les associacions amb força baixa tenen un risc alt de ser degudes a factors de confusió.

D'altra banda, per valorar la consistència, hem d'observar si aquesta associació s'ha descrit en altres estudis amb poblacions diferents. En aquest sentit, el estudi concorda amb altres estudis previs. No obstant, en aquests estudis la força d'associació és també baixa, i són estudis observacionals, els quals presenten les mateixes múltiples limitacions.

Pel que fa a la relació dosi-resposta, els autors no poden avaluar les dosis utilitzades de fàrmacs IBP ni poden tenir en compte l'automedicació (gent que pren aquests fàrmacs pel seu compte, sense prescripció mèdica).

L'associació dels IBP i el risc d'infart no és específica. Com s'ha comentat anteriorment, s'ha vist que l'ús d'aquests fàrmacs està associat a varis efectes secundaris (pneumònia, dèficit vitamínes, etc.) que no tenen cap relació entre ells.

A més, s'ha de tenir en compte que l'ús de fàrmacs del grup IBP sovint és un indicador de comorbiditat. Com més malalt està un pacient, precisa de més visites, més ingressos i més fàrmacs. Tot això fa que tingui més probabilitats de que li prescrivuin o rebi tractament amb fàrmacs del grup IBP.

Per mirar si hi ha relació per analogia, hauríem de pensar en altres fàrmacs amb mecanisme d'acció semblant, com els anti-H₂ i veure si també s'associen a un risc augmentat d'infart agut de miocardi. No obstant, aquesta associació no s'ha observat.

En quan a la plausibilitat o explicació biològica de perquè els medicaments del grup IBP poden augmentar el risc cardiovascular, s'ha proposat diversos mecanismes. Els mateixos autors havien descrit a estudis previs que els IBP podien augmentar el risc d'infart a través d'un mecanisme complex. Tot i així, s'ha de tenir en compte que els estudis són 'de laboratori' amb cultius cel·lulars i models animals.

En definitiva, l'article de Shah et al., detecta un possible discret augment del risc d'infart agut de miocardi a pacients en tractament amb fàrmacs IBP. No obstant, el risc és baix (aproximadament del 16%) i l'estudi no pot demostrar una relació causa-efecte ferma.

D'això se'n diu una senyal epidemiològica, que s'ha de seguir investigant, però que no té prou força per canviar la nostra política actual; tenint en compte a més, que els IBP són fàrmacs amb una gran utilitat clínica, en aquest cas, clarament provada en estudis ben

dissenyats. En els darrers anys, s'ha publicat diversos estudis aleatoritzats comparant els fàrmacs IBP amb anti-H2 (fàrmacs que també s'utilitzen per al reflux gastroesofàgic). Es poden recuperar les dades d'aquests estudis per avaluar si hi ha una associació real entre l'ús dels fàrmacs del grup IBP i el risc d'infart de miocardi, o bé, si aquesta relació, tal com sembla, és deguda a les limitacions inherents als estudis observacionals.

De moment, les dades d'aquest estudi observacional no semblen tenir força suficient per canviar la pràctica mèdica habitual en relació a l'ús d'aquests fàrmacs. No obstant, com amb qualsevol altre fàrmac, és important prescriure els del grup IBP amb les indicacions correctes i no utilitzar-los sense recomanació mèdica i amb una indicació clara.

Diana Horta

Unitat de Gastroenterologia, Servei de Digestiu, Corporació Sanitària Parc Taulí, Sabadell

Pilar García-Iglesias

Unitat de Gastroenterologia, Servei de Digestiu, Corporació Sanitària Parc Taulí, Sabadell

Xavier Calvet

Departament de Medicina, Universitat Autònoma de Barcelona

Unitat de Gastroenterologia, Servei de Digestiu, Corporació Sanitària Parc Taulí, Sabadell

Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd), Instituto Carlos III, Madrid

Referències

[View low-bandwidth version](#)