

27/09/2016

Puede el omeprazol aumentar el riesgo de infarto de miocardio?



Diferentes estudios han puesto en duda la seguridad del omeprazol, fármaco utilizado para tratar las "ardores" y otras molestias gástricas. Una búsqueda reciente le atribuye, incluso, un incremento de riesgo de infarto de miocardio. Investigadores de la Corporación Sanitaria Parc Taulí y del Departamento de Medicina de la UAB han analizado las limitaciones de este último estudio para valorar si habría que modificar el uso del fármaco.

El omeprazol pertenece a uno de los grupos de fármacos -los inhibidores de la bomba de protones (IBP) - más utilizados a nivel mundial. Estos fármacos (omeprazol, pantoprazol, esomeprazol, lansoprazol o rabeprazol) reducen la secreción de ácido gástrico a través de un mecanismo altamente selectivo. Se utilizan en la enfermedad por reflujo gastroesofágico sintomático -los "ardores"-, para el tratamiento o la prevención de la úlcera duodenal o gástrica y para diferentes molestias gástricas -dispepsia-, entre otros.

Se consideran fármacos seguros. Su perfil de seguridad, sin embargo, ha sido puesto en duda en diferentes estudios. Se han descrito los siguientes posibles efectos secundarios: déficit de vitaminas y minerales (como el déficit de magnesio y de vitamina B12), fracturas patológicas por osteoporosis, infección por *Clostridium difficile* -bacteria que puede causar enteropatía o diarrea-, neumonías y, hasta así, el infarto de miocardio.

No obstante, la mayoría de estas asociaciones se han establecido a partir de estudios observacionales y retrospectivos. Estos estudios tienen claras limitaciones metodológicas y han sido posteriormente puestos en duda por otros mejor diseñados. Dentro de estos estudios observacionales, un grupo de investigadores estadounidenses de la Universidad de Stanford y del Instituto de Investigación Metodista de Houston, ha publicado recientemente en la revista Plos One un estudio que relaciona el uso de este grupo de fármacos con el infarto de miocardio.

En este estudio seleccionan pacientes con enfermedad por reflujo gastroesofágico a partir de dos bases de datos que incluyen cientos de miles de registros de pacientes. Los autores utilizan una herramienta informática compleja que permite el análisis masivo de datos -data mining- y que es utilizada habitualmente en economía e informática. Esta herramienta informática consiste en extraer información de un conjunto de notas clínicas (recogidas durante la asistencia habitual por personal sanitario) para convertirlas en una matriz con las características del paciente de acuerdo a una terminología médica estandarizada y ordenada temporalmente, de la que se pueda hacer un análisis.

Este análisis estableció una relación entre el uso de fármacos IBP e infarto de miocardio. Observaron que los pacientes que tomaban estos fármacos presentaban un incremento del 16% al 19% en el riesgo de presentar un infarto comparado con los que no los tomaban.

Para confirmar los resultados, los autores realizaron además un estudio de supervivencia con el objetivo principal de evaluar la mortalidad cardiovascular de acuerdo a determinantes genéticos durante un seguimiento medio de 5,2 años. En este análisis de supervivencia, observaron que el riesgo de mortalidad cardiovascular es el doble en los pacientes que toman fármacos IBP respecto a los controles.

Los resultados de este estudio, si los consideramos fiables, serían muy preocupantes y nos plantea la cuestión de si deberíamos evitar o no el uso de los fármacos IBP.

El estudio descrito presenta una metodología estadística nueva y poco validada en estudios médicos, pero que se ha utilizado en otros campos. De hecho es probable que la asociación detectada sea real. No obstante, el estudio presenta algunas limitaciones. Por un lado, los autores definen pacientes "expuestos" a fármacos IBP a partir de anotaciones médicas o de enfermería; pero no queda claro si la simple mención de los fármacos en las notas clínicas refleja con exactitud que los pacientes hayan estado tomando a largo plazo (ya que quizás algunos pacientes sólo habrían recibido fármacos de este grupo un día puntual). Por otra parte, el problema básico es que el programa trabaja con una base de datos observacional. Por tanto, no está exenta de sesgos y además, no puede corregir correctamente factores de confusión.

Un sesgo es cualquier error -en relación a los grupos que se comparen- que puede presentarse durante el diseño, desarrollo o análisis de un estudio y que puede llevar a una conclusión errónea. Un factor de confusión es una variable que distorsiona la medida de asociación entre dos variables. Por poner un ejemplo, el hecho de fumar claramente aumenta el riesgo de infarto, pero además, da muy a menudo ardores, que son un motivo que hace que el paciente tome fármacos IBP. Si hacemos un análisis sin tener en cuenta el hecho de si el paciente es fumador o no, podríamos concluir erróneamente que el hecho de tomar fármacos IBP aumenta el riesgo de infarto. De hecho, los autores han utilizado un sistema de corrección para intentar disminuir

la posibilidad de que aparezcan estos errores. Estos sistemas distan de ser perfectas y la corrección nunca es completa. Por eso, cuando el aumento del riesgo es muy pequeño (como en este caso, donde el aumento de riesgo de infarto es del 16% al 19%), hay que poner en duda que se trate de una relación causa-efecto.

Dentro de los estudios epidemiológicos ya hace tiempo que se establecieron unos criterios que si se cumplen, sugieren que la relación observada puede ser de causa-efecto. Estos criterios son: que haya una secuencia temporal, es decir, se deberían haber tomado los fármacos IBP un tiempo antes de que aparezca el infarto; la fuerza de asociación, cuanto más fuerte es la asociación, más probable es que sea de causa-efecto; la consistencia; la coherencia; el gradiente biológico (a más dosis, mayor riesgo de infarto); la especificidad, es decir, que sea este fármaco y no se observe en otros; el razonamiento por analogía, con situaciones previas similares; la plausibilidad biológica (que exista un mecanismo conocido que pueda explicar la asociación); y la evidencia experimental.

Analizando estos criterios, la asociación parece respetar la secuencia temporal, es decir, la exposición (toma de los fármacos) precede al evento (infartos).

Por el contrario, la fuerza de asociación es baja y, en general, las asociaciones con fuerza baja tienen un riesgo alto de ser debidas a factores de confusión.

Por otra parte, para valorar la consistencia, debemos observar si esta asociación se ha descrito en otros estudios con poblaciones diferentes. En este sentido, el estudio concuerda con otros estudios previos. No obstante, en estos estudios la fuerza de asociación es también baja, y son estudios observacionales, los cuales presentan las mismas múltiples limitaciones.

Respecto a la relación dosis-respuesta, los autores no pueden evaluar las dosis utilizadas de fármacos IBP ni pueden tener en cuenta la automedicación (gente que toma estos fármacos por su cuenta, sin prescripción médica).

La asociación de los IBP y el riesgo de infarto no es específica. Como se ha comentado anteriormente, se ha observado que el uso de estos fármacos está asociado a varios efectos secundarios (neumonía, déficit de vitaminas, etc.) que no tienen ninguna relación entre ellos.

Además, se debe tener en cuenta que el uso de fármacos del grupo IBP a menudo es un indicador de comorbilidad. Cuando más enfermo está un paciente, precisa de más visitas, más ingresos y más fármacos. Todo ello, hace que tenga más probabilidades de que le prescriban o reciba tratamiento con fármacos IBP.

Para mirar si hay relación por analogía, deberíamos pensar en otros fármacos con mecanismo de acción similar, como los anti-H2 y ver si también se asocian a un riesgo aumentado de infarto agudo de miocardio. Sin embargo, esta asociación no se ha observado.

En cuanto a la plausibilidad o explicación biológica de que los medicamentos del grupo IBP pueden aumentar el riesgo cardiovascular, se han propuesto varios mecanismos. Los mismos autores habían descrito en estudios previos que los IBP podían aumentar el riesgo de infarto a través de un mecanismo complejo. Aún así, hay que tener en cuenta que los estudios son 'de laboratorio' con cultivos celulares y modelos animales.

En definitiva, el artículo de Shah et al., detecta un posible discreto aumento del riesgo de infarto agudo de miocardio en pacientes en tratamiento con fármacos IBP. No obstante, el riesgo es bajo (aproximadamente del 16%) y el estudio no puede demostrar una relación causa-efecto firme.

Esto se denomina una señal epidemiológica, que requiere seguir investigando, pero que no tiene suficiente fuerza para cambiar nuestra política actual; teniendo en cuenta además que los IBP son fármacos con una gran utilidad clínica, en este caso, claramente probada en estudios bien diseñados. En los últimos años, se han publicado varios estudios aleatorizados comparando los fármacos IBP con anti-H2 (fármacos que también se utilizan para el reflujo gastroesofágico). Se pueden recuperar los datos de estos estudios para evaluar si existe una asociación real entre el uso de los fármacos del grupo IBP y el riesgo de infarto de miocardio, o bien, si esta relación, tal como parece, se debe a las limitaciones inherentes a los estudios observacionales.

De momento, los datos de este estudio observacional no parecen tener fuerza suficiente para cambiar la práctica médica habitual en relación al uso de estos fármacos. Sin embargo, como con cualquier otro fármaco, es importante prescribir los del grupo IBP con las indicaciones correctas y no utilizarlos sin recomendación médica y con una indicación 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

Referencias

Shah NH, LePendur P, Bauer-Mehren A, et al. Proton Pump Inhibitor Usage and the Risk of Myocardial Infarction in the General Population. *PLoS One*. 2015 Jun 10;10(6):e0124653. doi: 10.1371/journal.pone.0124653. eCollection 2015

Horta D, García-Iglesias P, Calvet X. Do proton pump inhibitors increase the risk of myocardial infarction? *Gastroenterol Hepatol*. 2016 Jun-Jul;39(6):365-8. doi: 10.1016/j.gastrohep.2015.11.003. Epub 2016 Feb 16.

[View low-bandwidth version](#)