



EDITORIAL

¿Aumentan los inhibidores de la bomba de protones el riesgo de infarto?



Do proton pump inhibitors increase the risk of myocardial infarction?

Los inhibidores de la bomba de protones (IBP) son uno de los grupos farmacológicos más utilizados a nivel mundial. En general, se consideran fármacos seguros, aunque su perfil de seguridad ha sido puesto en duda en numerosas ocasiones¹.

Se han descrito como efectos secundarios de los IBP: el déficit de vitaminas y minerales (hipomagnesemia, déficit de vitamina B₁₂)², las fracturas patológicas por osteoporosis³⁻⁵, la infección por *Clostridium difficile*⁶⁻⁸, la neumonía adquirida en la comunidad⁹⁻¹² y la cardiopatía isquémica por inhibición del efecto antiagregante de clopidogrel¹³⁻¹⁵. Sin embargo, la mayoría de estas asociaciones se han establecido a partir de estudios observacionales retrospectivos no aleatorizados. Muchas de dichas asociaciones han sido posteriormente puestas en duda en base a datos de ensayos prospectivos y aleatorizados o de otros estudios epidemiológicos¹.

Un estudio reciente, publicado en *Plos One* por Shah et al., ha relacionado el uso de IBP con el infarto agudo de miocardio (IAM)¹⁶. En este estudio se seleccionan pacientes con enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) a partir de 2 bases de datos (una de la Universidad de Stanford [STRIDE]) y otra de la *Practice Fusion, Inc* [PF]), que incluyen cientos de miles de registros poblacionales.

Se utiliza una herramienta informática compleja que permite el análisis masivo de datos —*data mining*—, ampliamente usada en informática y economía. Consiste en extraer información de un conjunto de notas clínicas desestructuradas (recogidas por médicos, enfermeros/as, sanitarios, incluyendo fármacos, enfermedad, dispositivos...) en una matriz, con las características del paciente de acuerdo con una terminología médica estandarizada y ordenada temporalmente^{17,18}.

Los autores explican claramente que no se trata de un análisis epidemiológico. El método se comporta, a efectos prácticos, como un estudio de cohortes. De hecho, permite establecer una relación entre el uso de IBP e IAM que se plasma en una odds ratio (OR) final. También corrige por una

serie de posibles variables de confusión utilizando otra técnica estadística conocida como *propensity score matching* (PSM). Esta estima la probabilidad de uso de un determinado fármaco en un sujeto particular, basándose en sus características. El efecto del tratamiento se compara entonces entre pacientes con similar *propensity score*. El PSM, más complejo que el análisis multivariado, se utiliza en estudios observacionales para reducir el sesgo de confusión secundaria a una selección por indicación de tratamiento¹⁹.

Los autores «confirman» los hallazgos realizando un análisis de supervivencia —no corregido y, posteriormente, corregido solo parcialmente por factores de confusión (edad, género, etnia, niveles de colesterol total y de lipoproteína de alta densidad, presión arterial sistólica, uso de fármacos antihipertensivos e índice total de paquetes-año)— en la cohorte prospectiva *Genetic determinants of Peripheral Arterial Disease* (GenePAD), donde el objetivo principal fue evaluar la mortalidad cardiovascular de acuerdo a determinantes genéticos durante un seguimiento medio de 5,2 años.

La toma de IBP se asoció a un incremento leve a moderado del riesgo de presentar un IAM con unas OR de 1,16 (IC 95% 1,09-1,24) y de 1,19 (IC 95% 1,09-1,24) en las bases de datos STRIDE y PF, respectivamente. Sin embargo, no se obtuvo asociación con los antagonistas de los receptores H₂ (anti-H₂), fármacos también usados para el tratamiento de ERGE (OR 0,93 [IC 95% 0,86-1,02]). Los autores analizan si este hecho podría deberse a la interacción entre IBP y clopidogrel y lo descartan, ya que, excluyendo estos pacientes, el análisis muestra resultados similares: STRIDE (OR 1,14 [IC 95% 1,06-1,24]) y PF (OR 1,19 [IC 95% 1,09-1,30]).

Finalmente, en el análisis de supervivencia observan que el riesgo de mortalidad cardiovascular es el doble en los pacientes que toman IBP respecto a los controles (HR 2,22 [IC 1,07-3,78]) en un análisis no ajustado. Esta asociación persiste en un análisis ajustado por los factores de riesgo previamente mencionados (HR 2 [IC 1,07-3,78]).

Ante estos resultados, tendríamos que preguntarnos si los datos de este estudio tendrían que hacer que modifiquemos nuestra política de prescripción de IBP.

Respecto a la metodología, esta parece aceptable: los autores utilizan un sistema informático para el cribado de datos —*data mining pipeline*— que ha sido previamente validado en estudios de fármaco-vigilancia por su mismo grupo¹⁷. Los estudios reportan un 97,5% de especificidad y un 39% de sensibilidad en detectar asociaciones. Las tasas de falsos positivos y negativos son del 3,5 y el 61%, respectivamente. La exactitud global es del 89% y el valor predictivo positivo, del 81%. Esto significa que la técnica ha sido diseñada para ser restrictiva y solamente detecta algo más de la mitad de las asociaciones. Sin embargo, la probabilidad de que esta asociación detectada sea real es muy alta. La limitación principal de este método es que es una técnica nueva y no validada por otros grupos, por lo que los resultados tienen que ser considerados con prudencia.

Por un lado, el programa trabaja con una base de datos de carácter observacional y, por tanto, no exenta de sesgos y factores de confusión. Por este motivo, los autores utilizan un sistema de corrección por factores de confusión, el PSM, ajustado por edad, género, etnia, tiempo de observación, número de fármacos y número de enfermedades diagnosticadas, con un *matching* de 1:5, y en los casos en que no es posible, de 1:3 o 1:1. Sin embargo, otros factores de confusión potencialmente importantes como la resistencia a la insulina, la obesidad, el tabaquismo o los antecedentes familiares de IAM, entre otros, no han sido tenidos en consideración.

Por otro lado, como cualquier otro estudio observacional, el hecho de que observemos una asociación, no necesariamente implica causalidad. En este sentido cabría preguntarse si la asociación observada entre IBP e IAM cumple los criterios que indican causalidad —nunca la demuestran— en estudios observacionales. Para ello debemos analizar individualmente cada uno de estos criterios, que son: la secuencia temporal, la fuerza de la asociación, la consistencia, la coherencia, el gradiente biológico (o relación dosis-respuesta), la especificidad, el razonamiento por analogía, la plausibilidad biológica y la evidencia experimental.

En primer lugar, la asociación parece respetar la secuencia temporal, es decir, la exposición (toma de IBP) precede al acontecimiento (eventos cardiovasculares).

Por el contrario, la fuerza de asociación es baja en el análisis de cada una de las bases de datos (STRIDE: OR de 1,16 y PF: OR de 1,19). En general, las asociaciones con fuerza baja tienen un riesgo alto de ser debidas a factores de confusión. Como ejemplo, en el caso de la reciente polémica sobre el efecto de los IBP sobre la actividad antiagregante de clopidogrel, el metaanálisis más reciente²⁰ analiza 39 estudios, con un total de 214.851 pacientes, y observa una OR de 1,41 (IC 95% 1,20-1,65). Sin embargo, el análisis en 23.552 pacientes de 8 estudios controlados y aleatorizados no observó ningún aumento de eventos cardiovasculares en los pacientes en tratamiento con clopidogrel que recibieron un IBP. Por tanto, los datos actuales indican fuertemente que la interacción farmacológica entre IBP y clopidogrel no tiene consecuencias clínicas significativas. En el caso del estudio de Shah et al., la fuerza de la asociación es débil y no da, por tanto, soporte a que se trate de una asociación causal.

En segundo lugar, para valorar la consistencia de la asociación (si esta se reproduce en estudios diferentes y en poblaciones diferentes), debemos explorar si el efecto se ha observado en otros estudios. En este sentido, el estudio concuerda con algunos otros estudios epidemiológicos previos que analizan el mismo tema. Sin embargo, en todos ellos las OR son bajas: OR 1,66 (IC 95% 1,00-2,76)²¹, OR 1,58 (IC 95% 1,11-2,25)²² y OR 1,29 (IC 95% 1,21-1,37)²³. Además, los estudios observacionales previos presentan múltiples limitaciones con un alto riesgo de sesgo por indicación²¹⁻²³, inadecuada corrección de los factores de confusión²² o muestra pequeña²¹. Por tanto, los datos de la literatura son todavía poco consistentes.

Respecto al gradiente biológico, dadas las características del estudio, los autores no pueden evaluar las dosis empleadas de IBP ni tampoco tienen en cuenta la automedicación. Por otra parte, la asociación de los IBP y el riesgo de IAM no es específica. El uso de estos fármacos se ha visto asociado con otros efectos secundarios (neumonía adquirida en la comunidad, osteoporosis, déficit de vitaminas, infección por *C. difficile*...) no relacionados entre ellos.

Se ha de tener en cuenta, además, que el uso de IBP es un claro marcador de comorbilidad: cuanto más gravemente enfermo está el paciente, más visitas médicas e ingresos requiere y más fármacos. Todos estos factores se relacionan con una mayor probabilidad de recibir IBP como profilaxis de hemorragia o como tratamiento de síntomas dispépticos. Este es el motivo principal por el que se ha argumentado que muchas de las asociaciones observadas con los IBP son debidas a la dificultad para corregir por factores de confusión inherente a los estudios observacionales y que, probablemente, carecen de base real.

En referencia a la relación por analogía, no hay datos para evaluar esta posible relación. Podríamos pensar que otros fármacos que inhiben la secreción del ácido gástrico, como los anti-H2, podrían asociarse también a un aumento del riesgo cardiovascular. Ni en el estudio de Shah et al., ni en otros estudios, no se ha observado tal asociación^{24,25}. Sin embargo, dado que el potencial mecanismo fisiopatológico propuesto por los autores (ver párrafo siguiente) no implica la inhibición de la secreción de ácido, este razonamiento no resulta aplicable.

Se han propuesto distintos mecanismos por los que los IBP podrían aumentar el riesgo cardiovascular. El grupo de trabajo responsable de la publicación de Shah et al. observó en estudios previos *in vitro* que los IBP inhiben la actividad enzimática de la dimetilarginina dimetilamino-hidrolasa (DDAH), enzima que elimina la dimetilarginina asimétrica (ADMA), que a su vez inhibe la óxido nítrico sintetasa (NOS), incrementando el riesgo de eventos cardiovasculares²⁶⁻²⁸. El mismo grupo describió que los IBP incrementaban un 20-30% los niveles de ADMA en ratones y células endoteliales humanas²⁹. Es un mecanismo biológico plausible pero débil, en primer lugar, porque los datos son solo en cultivo celular y modelo animal y, en segundo lugar, porque no explica por qué hay diferencias de asociación entre los diferentes tipos de IBP (pantoprazol: OR 1,34 [IC 95% 1,16-1,55] versus esomeprazol: OR 1,08 [IC 95% 0,88-1,31]).

En definitiva, el artículo de Shah et al. detecta un posible riesgo aumentado de IAM en pacientes tratados con IBP. Sin embargo, el aumento de riesgo es muy pequeño (OR 1,16) y

el estudio está lejos de mostrar de manera firme una relación casual.

Esta señal epidemiológica debe ser investigada. En este sentido, en los últimos años se han publicado múltiples estudios aleatorizados comparando IBP con placebo o anti-H2 en distintas indicaciones. Los datos de estos estudios pueden ser utilizados para evaluar si la asociación entre IBP y IAM es real o, de nuevo, debida a las limitaciones inherentes a los estudios observacionales, del mismo modo que se ha realizado en el caso de la posible interacción con clopidogrel.

Mientras tanto, los datos de este estudio observacional no parecen tener fuerza suficiente para modificar nuestra práctica actual con relación al uso de IBP. Sin embargo, aunque la probabilidad de una asociación real es posiblemente baja, los datos de este estudio aportan una razón adicional para limitar el uso de estos fármacos a aquellos pacientes en los que están claramente indicados.

Bibliografía

- Heidelbaugh JJ, Goldberg KL, Inadomi JM. Adverse risks associated with proton pump inhibitors: A systematic review. *Gastroenterol Hepatol (N Y)*. 2009;5:725–34.
- Valuck RJ, Ruscini JM. A case-control study on adverse effects: H2 blocker or proton pump inhibitor use and risk of vitamin B12 deficiency in older adults. *J Clin Epidemiol*. 2004;57:422–8.
- Yang YX, Lewis JD, Epstein S, Metz DC. Long-term proton pump inhibitor therapy and risk of hip fracture. *JAMA*. 2006;296:2947–53.
- Vestergaard P, Rejnmark L, Mosekilde L. Proton pump inhibitors, histamine H2 receptor antagonists, and other antacid medications and the risk of fracture. *Calcif Tissue Int*. 2006;79:76–83.
- Targownik LE, Lix LM, Metge CJ, Prior HJ, Leung S, Leslie WD. Use of proton pump inhibitors and risk of osteoporosis-related fractures. *CMAJ*. 2008;179:319–26.
- Dial S, Delaney JA, Barkun AN, Suissa S. Use of gastric acid-suppressive agents and the risk of community-acquired *Clostridium difficile*-associated disease. *JAMA*. 2005;294:2989–95.
- Yearsley KA, Gilby LI, Ramadas AV, Kubiak EM, Fone DL, Allison MC. Proton pump inhibitor therapy is a risk factor for *Clostridium difficile*-associated diarrhoea. *Aliment Pharmacol Ther*. 2006;24:613–9.
- Leonard J, Marshall JK, Moayyedi P. Systematic review of the risk of enteric infection in patients taking acid suppression. *Am J Gastroenterol*. 2007;102:2047–56.
- Laheij RJ, Sturkenboom MC, Hassing RJ, Dieleman J, Stricker BH, Jansen JB. Risk of community-acquired pneumonia and use of gastric acid-suppressive drugs. *JAMA*. 2004;292:1955–60.
- Sarkar M, Hennessy S, Yang YX. Proton-pump inhibitor use and the risk for community-acquired pneumonia. *Ann Intern Med*. 2008;149:391–8.
- Gulmez SE, Holm A, Frederiksen H, Jensen TG, Pedersen C, Hallas J. Use of proton pump inhibitors and the risk of community-acquired pneumonia: A population-based case-control study. *Arch Intern Med*. 2007;167:950–5.
- Lambert AA, Lam JO, Paik JJ, Ugarte-Gil C, Drummond MB, Crowell TA. Risk of community-acquired pneumonia with outpatient proton-pump inhibitor therapy: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2015;10:e0128004.
- Gilard M, Arnaud B, Cornily JC, Le Gal G, Lacut K, Le Galvez G, et al. Influence of omeprazole on the antiplatelet action of clopidogrel associated with aspirin: The randomized, double-blind OCLA (Omeprazole CLopidogrel Aspirin) study. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51:256–60.
- Siller-Matula JM, Spiel AO, Lang IM, Kreiner G, Christ G, Jilma B. Effects of pantoprazole and esomeprazole on platelet inhibition by clopidogrel. *Am Heart J*. 2009;157, 148 e1-148 e5.
- Small DS, Farid NA, Payne CD, Weerakkody GJ, Li YG, Brandt JT, et al. Effects of the proton pump inhibitor lansoprazole on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of prasugrel and clopidogrel. *J Clin Pharmacol*. 2008;48:475–84.
- Shah NH, LePendu P, Bauer-Mehren A, Ghebremariam YT, Iyer SV, Marcus J. Proton pump inhibitor usage and the risk of myocardial infarction in the general population. *PLoS One*. 2015;10:e0124653.
- Le Pendu P, Iyer SV, Bauer-Mehren A, Harpaz R, Mortensen JM, Podchyska T, et al. Pharmacovigilance using clinical notes. *Clin Pharmacol Ther*. 2013;93:547–55.
- Iyer SV, LePendu P, Harpaz R, Bauer-Mahren A, Shah NH. Learning signals of adverse drug-drug interactions from the unstructured text of electronic health records. *AMIA Jt Summits Transl Sci Proc*. 2013;2013:98.
- Sturmer T, Joshi M, Glynn RJ, Avorn J, Rothman KJ, Schneeweiss S. A review of the application of propensity score methods yielded increasing use, advantages in specific settings, but not substantially different estimates compared with conventional multivariable methods. *J Clin Epidemiol*. 2006;59:437–47.
- Cardoso RN, Benjo AM, DiNicolantonio JJ, Garcia DC, Macedo FY, El-Hayek G. Incidence of cardiovascular events and gastrointestinal bleeding in patients receiving clopidogrel with and without proton pump inhibitors: An updated meta-analysis. *Open Heart*. 2015;2:e000248.
- Turkiewicz A, Vicente RP, Ohlsson H, Tyden P, Merlo J. Revisiting the link between proton-pump inhibitors and risk of acute myocardial infarction — a case-crossover analysis. *Eur J Clin Pharmacol*. 2015;71:125–9.
- Shih CJ, Chen YT, Ou SM, Li SY, Chen TJ, Wang SJ. Proton pump inhibitor use represents an independent risk factor for myocardial infarction. *Int J Cardiol*. 2014;177:292–7.
- Charlot M, Ahlehoff O, Norgaard ML, Jørgensen CH, Sørensen R, Abildstrøm SZ, et al. Proton-pump inhibitors are associated with increased cardiovascular risk independent of clopidogrel use: A nationwide cohort study. *Ann Intern Med*. 2010;153:378–86.
- Charlot M, Grove EL, Hansen PR, Olesen JB, Ahlehoff O, Selmer C, et al. Proton pump inhibitor use and risk of adverse cardiovascular events in aspirin treated patients with first time myocardial infarction: Nationwide propensity score matched study. *BMJ*. 2011;342:d2690.
- Goodman SG, Clare R, Pieper KS, Nicolau JC, Srorey RF, Cantor WJ, et al. Association of proton pump inhibitor use on cardiovascular outcomes with clopidogrel and ticagrelor: Insights from the platelet inhibition and patient outcomes trial. *Circulation*. 2012;125:978–86.
- Schulze F, Lenzen H, Hanefeld C, Bartling A, Osterziel KJ, Goudeva L, et al. Asymmetric dimethylarginine is an independent risk factor for coronary heart disease: Results from the multicenter Coronary Artery Risk Determination investigating the Influence of ADMA Concentration (CARDIAC) study. *Am Heart J*. 2006;152, 493 e1-493 e8.
- Mittermayer F, Krzyzanowska K, Exner M, Mlekusch W, Amighi J, Sabeti S, et al. Asymmetric dimethylarginine predicts major adverse cardiovascular events in patients with advanced peripheral artery disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2006;26:2536–40.
- Lu TM, Chung MY, Lin MW, Hsu CP, Lin SJ. Plasma asymmetric dimethylarginine predicts death and major adverse cardiovascular events in individuals referred for coronary angiography. *Int J Cardiol*. 2011;153:135–40.
- Ghebremariam YT, LePendu P, Lee KJC, Erlanson DA, Slaviero A, Shah NH, et al. Unexpected effect of proton pump inhibitors: Elevation of the cardiovascular risk factor asymmetric dimethylarginine. *Circulation*. 2013;128:845–53.

Diana Horta^{a,c}, Pilar García-Iglesias^{a,c} y Xavier Calvet^{a,b,c,*}

^a *Unidad de Gastroenterología, Servicio de Digestivo,
Corporació Sanitària Parc Taulí, Sabadell,
Barcelona, España*

^b *Departament de Medicina, Universitat Autònoma de
Barcelona, Sabadell, Barcelona, España*

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

* Autor para correspondencia.
Correo electrónico: xcalvet@tauli.cat (X. Calvet).